

Здоровье женщины

№9 (115) '2016

ЖУРНАЛ ВЫХОДИТ
С ФЕВРАЛЯ 1998 ГОДА

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ



ISSN 1992-5921

ДИСТАНЦИОННОЕ ОБУЧЕНИЕ	10
ЭНДОТЕЛИАЛЬНАЯ ДИСФУНКЦИЯ КАК МАРКЕР ПЛАЦЕНТАРНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ	47
ОСОБЕННОСТИ ГЕСТАЦИОННОЙ ДИНАМИКИ СОДЕРЖАНИЯ ТОКСИЧЕСКИХ МИКРОЭЛЕМЕНТОВ В СЫВОРОТКЕ КРОВИ И ЭРИТРОЦИТАХ ЖЕНЩИН РАЗНОГО РЕПРОДУКТИВНОГО ВОЗРАСТА, РОЖАЮЩИХ ВПЕРВЫЕ	52
ОСОБЕННОСТИ ГОРМОНАЛЬНОГО ГЕМОСТАЗА У БОЛЬНЫХ С ДОБРОКАЧЕСТВЕННЫМИ ГИПЕРПЛАСТИЧЕСКИМИ ПРОЦЕССАМИ ГРУДНЫХ ЖЕЛЕЗ	72
ЗАДЕРЖКА РОСТА ПЛОДА: ДИАГНОСТИКА И ПЕРИНАТАЛЬНЫЕ ПОСЛЕДСТВИЯ	99
ПЕРСИСТЕНЦИЯ БИОПЛЕНОК <i>GARDNERELLA VAGINALIS</i> НА ВАГИНАЛЬНОМ ЭПИТЕЛИИ ПОСЛЕ СТАНДАРТНОЙ ТЕРАПИИ ПЕРОРАЛЬНЫМ МЕТРОНИДАЗОЛОМ	112



Bionorica®

Порушення менструального циклу?

Циклодинон®



нормалізує менструальний цикл¹



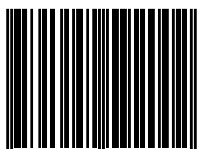
відновлює гормональну рівновагу²



не містить гормонів³

Розкриваючи силу рослин

Циклодинон®. Показання для застосування. Порушення менструального циклу /або безпліддя пов'язане з недостатністю жовтого тіла. **Спосіб застосування та дози.** Препарат приймати по 1 таблетці 1 раз на день з достатньою кількістю води. Лікування триває протягом 3 місяців без перерви на час менструації. **Протипоказання.** Не можна застосовувати у випадку підвищеної чутливості до складових компонентів препарату. **Особливі застереження.** У випадку виникнення болю або набукання молочних залоз, а також при порушенні 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 значущого, повідомлялось про такі симптоми, як головний біль, свербіж або шлуноково-кишковий дискомфорт, який проявляється нудотою, болем у ділянці шлунка. Можливі прояви підвищеної чутливості у вигляді висипу, кропив'янки, набряку Квінке, утруднення дихання та кохання. 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.Wutke et al 1997, Geb Fra 57, 569-574. 3. Інструкція для медичного застосування препарату **Циклодинон®. Краплі оральні.** Р.п. № UA/0267/01/01 від 23.12.13. **Циклодинон®. Таблетки, вкриті оболонкою.** Р.п. № UA/0267/02/01 від 23.12.13. **Виробник:** Біонорика (Німеччина). ТОВ «Біонорика», Україна, вул. Книжний Затон, 9, оф. 392, Київ, 02095; 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.



9 771992 592002 >



ЛАКТО досягти гармонії легко і ВАРТО!

● ВІДНОВЛЮЄ НОРМАЛЬНУ МІКРОФЛОРУ КИШЕЧНИКА

антагоністична активність відносно патогенних і умовно-патогенних мікроорганізмів створює сприятливі умови для розвитку корисної мікрофлори кишечника¹

● ЗАПОБІГАЄ РОЗВИТКУ ДИСБАКТЕРІОЗУ

генетично обумовлена стійкість *Saccharomyces boulardii* до антибіотиків дає підставу для застосування ЛАКТО® з метою профілактики розвитку антибіотик-асоційованої діареї²

● ПІДТРИМУЄ ІМУНІТЕТ

відновлення мікробіоцинозу сприяє посиленню захисних властивостей імунокомпетентних клітин у протидії патогенам, відбувається підвищення вироблення IgA ентероцитами тонкої кишки³



СКОРОЧЕНА ІНСТРУКЦІЯ ДЛЯ МЕДИЧНОГО ЗАСТОСУВАННЯ ПРЕПАРАТУ ЛАКТО™ (ЛАСТО®)

Лакто – комбінований засіб, що містить пробіотичні мікроорганізми чотирьох видів.

Склад: кожна капсула містить не менш ніж:

Saccharomyces boulardii - 0.325x10⁹

Lactobacillus sporogenes - 0.325x10⁹

Lactobacillus rhamnosus - 0.325x10⁹

Bifidobacterium longum - 0.325x10⁹

Форма випуску: кишково-розчинні капсули.

Основна дія: відновлює мікрофлору кишечника завдяки комплексній дії компонентів.

Фармакологічна дія:

- протидіарейний та протимікробний ефект;
- відновлення нормальної мікрофлори кишечника;
- підвищує місцевий імунний захист кишечника.

Рекомендації до вживання:

Лакто рекомендується вживати при станах, що супроводжують порушення балансу кишкової мікрофлори і спричиняють

дискомфорт, а саме при:

- ексудативній діарей (при запальних захворюваннях кишечника (хвороба Крона, виразковий коліт);
- при бактеріальних гострих кишкових інфекціях;
- секреторній діарей (антибіотик - асоційована діарея, від легкої діареї до псевдомембранозного коліту);
- осмотичній діарей (дефіциті травних ферментів (лактазна недостатність, хронічний панкреатит);
- діарея при ротавірусній інфекції;
- гіперкінетичній діарей при стресі, синдромі подразненого кишечника;
- гіпокінетичній діарей, пов'язаній з надлишковим бактеріальним обсеменінням тонкої кишки;
- соматичних захворюваннях, ускладнених дисбактеріозом;
- кандидозі кишечника і вагінальному кандидозі;
- алергічних захворюваннях: кропивниці, екземи, atopічному дерматиті;

– профілактиці розвитку діареї на тлі прийому антибіотиків.

Спосіб застосування та рекомендована добова доза:

Дорослим по 1-2 капсули – 3 рази на день за 30 хвилин до вживання їжі. Дітям від 6 років по 1 капсулі 2 рази на день за 30 хвилин до вживання їжі

Тривалість прийому:

- при гострих порушеннях мікробіоцинозу кишечника – 5 днів;
- при хронічних порушеннях мікробіоцинозу кишечника 3-4 тижні.

Побічні дії: Добре переноситься, немає інформації про його побічні дії.

Умови зберігання: Зберігати в сухому захищеному від вологи та світла місці, при температурі не вище 25°C. Тримати подалі від дітей. Зберігати флакон щільно закритим.

Виробник. СКМ Гербос'ютікелс, Хараяна, Індія.

Імпортёр. ПП «Прогресфарм». Україна, 67668, м. Одеса, вул. Неделіна, 91; тел. +38 (048) 777-89-99.

1. Szymański H, Chmielearczyk A, Strus M, Pejcz J, Jawień M, Kochan P, Heczko PB. Colonisation of the gastrointestinal tract by probiotic *L. rhamnosus* strains in acute diarrhoea in children. Dig Liver Dis. 2006 Dec;38 Suppl 2:S274-6. 2. Johnston BC, Goldenberg JZ, Vandvik PO, Sun X, Guyatt GH. Probiotics for the prevention of pediatric antibiotic-associated diarrhea. Cochrane Database Syst Rev. 2011 Nov 9; (11): CD004827. 3. Picard C, Fioramonti J, Francois A, Robinson T, Neant F, Matuchansky C. Review article: bifidobacteria as probiotic agents – physiological effects and clinical benefits. Aliment Pharmacol Ther. 2005 Sep 15; 22(6): 495-512.

КЛОФАН®

Перший і єдиний в Україні
10% вагінальний крем клотримазолу

Одноденне
лікування!



3 аплікатором
у комплекті!

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

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

Інформація для професійної діяльності медичних та фармацевтичних працівників.

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

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

ЗДОРОВЬЕ ЖЕНЩИНЫ 9 (115)/2016

УЧРЕДИТЕЛИ

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
УКРАИНЫ

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

ГУ «ИНСТИТУТ ПЕДИАТРИИ, АКУШЕРСТВА
И ГИНЕКОЛОГИИ НАМН УКРАИНЫ»

ГУ «УКРАИНСКИЙ ИНСТИТУТ
СТРАТЕГИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ
МЗ УКРАИНЫ»

ЩЕРБИНСКАЯ Е.С.

БАХТИЯРОВА Д.О.

АДРЕС ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ И ТЕЛЕФОНЫ РЕДАКЦИЙ И ИЗДАТЕЛЕЙ

Украина, 03039, Киев, а/я 36

Тел.: +38(044) 220-15-41, 220-15-43, 498-08-80,

+38(067) 233-75-91

E-mail: office@zdr.kiev.ua

НАШ ПОДПИСНОЙ ИНДЕКС: 74598

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

Тираж – 5500 экз.

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

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

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

*Журнал «Здоровье женщины» включен
в международные наукометрические базы,
а также в реферативную базу данных «Україніка наукова»*

РЕКОМЕНДОВАНО

Ученым советом Национальной медицинской
академии последипломного образования
им. П.Л. Шупика. Протокол № 10 от 9.11.2016 г.

Подписано к печати 30.11.2016 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. Тищенко

ДИЗАЙН И ВЕРСТКА

С.О. Обедникова

Председатель редакционной коллегии

В. В. Каминский

Редакционная коллегия

Т.В. Авраменко
В.А. Бенюк
В.В. Бережной
О. А. Берестовой
В.И. Бойко
Р. Г. Ботчоришвили (Франция)
Г.И. Брехман (Израиль)
Б.М. Венцовский
И.Б. Венцовская
И.Б. Вовк
Ю.В. Вороненко
В.А. Владимиров
Н.И. 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

ВНИМАНИЕ! НАШ ПОДПИСНОЙ ИНДЕКС: **74598**

МАГНЕ-В₆[®]

Коли нам двом потрібен магній



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

Спосіб застосування та дози¹.

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

¹ Інструкція для медичного застосування препарату МАГНЕ-В₆[®], таблетки, вкриті оболонкою. Наказ МОЗ № 914 від 29.12.2015. Р.П. UA/5476/02/01 (для реалізації лікарських засобів ввезених на митну територію України до спливу терміну придатності). Наказ МОЗ України № 787 від 28.07.2016. Р.П. UA/5476/02/01.

Реклама лікарського засобу для розміщення у спеціалізованих виданнях, призначених для медичних установ та лікарів, а також для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики.
ТОВ «Санofi-Авентіс Україна». Київ, 01033, вул. Жилианська, 48–50а, тел.: +38 (044) 354 20 00, факс: +38 (044) 354 20 01. www.sanofi.ua
SAUA.MGP.16.03.0151



SANOFI

HEALTH OF WOMAN 9 (115)/2016

FOUNDERS

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

EDITORIAL OFFICES ADDRESS AND TELEPHONE OF PUBLISHERS

Ukraine, 03039, Kyiv, p/b 36
Tel.: +38(044) 220-15-41, 220-15-43, 498-08-80,
+38(067) 233-75-91
E-mail: office@zdr.kiev.ua

OUR SUBSCRIPTION INDEX: 74598

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

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

*The command of the Ministry of 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 №10 from 9.11.2016.

Passed for printing 30.11.2016

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

Imagsetter and Printing

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

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

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

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

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

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

CHIEF EDITORS

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

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

DEPUTY of CHIEF EDITOR

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

EXPERT GROUP Of REVIEWERS

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

SCIENTIFIC CONSULTANTS

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

ADVERTISING DIRECTOR

I.Lukavenko

RESPONSIBLE SECRETARY

A.Popilnyuk

ADVERTISEMENT

I. Arestovich
E. Panova

LITERARY EDITOR

N. Bagdasarian

CORRECTION

L. Tischenko

DESIGN AND IMPOSITION

S. Obednikova

Chairman of Editorial Board
V.V.Kaminskiy

Editorial board

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

TABLE OF CONTENTS №9 (115)/2016

DISTANCE LEARNING

- The complex of medical arrangements, which are used in powerless labor during pathological preliminary period
V. Benyuk, T. Nikonyuk11

TOPICAL ISSUES

- WHO about mistreatment of Women during Childbirth in hospitals
V.S. Androukh16

FOR PRACTICING PHYSICIANS

- The results of phyto prophylaxis of recurrent infections of the lower urinary tract in women
V.I. Voschula, A.I. Vilyuha19

- Relevance of the correction of iron deficiency in women of reproductive age25

- Optimization of diagnostic and treatment tactics at patients with pathological nipple discharge
I.I. Smolanka, A.A. Aksyonov, E.G. Aksyonova,
G.A. Belonenko28

- Analysis of the results of the nationwide study of drug Laferomax in complex therapy of urogenital infections and cervical pathology in women of different age
E.N. Borys, O.I. Gervazuk33

OBSTETRICS

- Actual aspects of preventive strategies against the complications of late pregnancy
L.G. Nazarenko40

- Evaluating the effectiveness of drug correction uteroplacental and fetal-placental form of placenta dysfunction
E.V. Kravchenko45

- Endothelial dysfunction as a marker of placental insufficiency
Y. N. Melnik, S. I. Zhuk, I. N. Atamanchuk47

- Features of gestational dynamics of levels of toxic elements in serum and erythrocytes of women of all reproductive age give birth first time
V.V. Markevich52

- Features of vaginal biotope of pregnant women with obstructive failure of the cervix functions and the ways of its correction
I.A. Zhabchenko, V.F. Oleshko, E.M. Bondarenko,
T.M. Kovalenko59

- Role of the family focused technologies in the clinical course of pregnancy at women of high obstetric risk
S.Yu. Vdovychenko64

LABORATORY TESTS

- Subclinical hyperthyroidism: diagnostic criteria and principles of treatment. *Review of European Thyroid Association guidelines «Diagnosis and Treatment of endogenous subclinical hyperthyroidism», 2015*
V.V. Galitskaya67

GYNECOLOGY

- Features hormonal homeostasis in patients with benign hyper-plastic processes of breasts
M. Makarenko, D. Govsieiev, O. Gromova, L. Martynova, O. Tyan72

- Features of pathogenesis of combination of a genital endometriosis and hypothyrosis
B.M. Lysenko75

- Individualisation treatment of patients with epithelial ovarian tumors in view of the clinical-morphological signs and additional definition of immunohistochemistry markers
S.V. Nespradko, M.M. Melnyk, I.V. Goncharuk78

- Clinical-anamnestic analysis of the course and treatment of benign and borderline epithelial ovarian tumors
M.Yu. Yegorov, A.A. Sukhanova86

PERINATOLOGY AND NEONATOLOGY

- The Impact of Oral Intake of Dydrogesterone on Fetal Heart Development During Early Pregnancy
Mahmud Zakut, Emad Islam, Mazen, Abukamar, Osama Abugassa,
Joseph Panzer, Daniel De Wolf94

- Intrauterine growth restriction: diagnosis and perinatal complications
G.S. Yanyuta, T.R. Savka, A.V. Basystiy99

ONCOGYNECOLOGY

- Breast cancer in reproductive age, inducers of risk and the role of vitamin D
P.N. Veropotvelyan, I.S. Tsekhmistrenko, N.P. Veropotvelyan,
S.P. Yaruchik, I.V. Stepanovich103

FOREIGN STUDIES

- An adherent *Gardnerella vaginalis* biofilm persists on the vaginal epithelium after standard therapy with oral metronidazole
Alexander Swidsinski, Werner Mendling,
Vera Loening-Baucke et al112

- The role of cervical cerclage and vaginal progesterone in the treatment of cervical incompetence without a history of premature labor
Shao-Wei Wang, Lin-Lin Ma, Shuai Huang, Lin Liang,
Jun-Rong Zhang117

TORCH-INFECTIONS AND STD

- Immunomodulatory features of modern probiotic preparations in complex treatment of women of reproductive age with chlamydial infection in the lower genital
V.A. Benyuk, A.I. Kurchenko, O.A. Shcherba, Bu Weiwei123

INTERNATIONAL PROTOCOLS

- Epilepsy in Pregnancy129

MEDICAL GENETICS

- Clinical aspects of medical-genetic counseling and genetic testing of twins, including those from families with family cancer syndrome
O.V. Paliychuk, L.Z. Polishchuk, Z.I. Rossokha142

- Value heterochromatin and polymorphic varian gene folat cycle in women with miscarried and losses of pregnancy
Jafar Aliyev Taran Kyzy148

INFERTILITY AND FAMILY PLANNING

- Our experience of applying Plasmolifting technology (Plasmoliftingtm) in treatment of infertility in women
Yu.P. Bogoslav, I.D. Gulmamedova, R.R. Ahmerov, A.M. Yakovets152

- Features of the nuclear steroid receptors expression in endometrium of women with failed in vitro attempts in history
N.V. Kotsabyn, O.M. Makarchuk155

- Insemination by husband's sperm: fertility renewal in married couples with male infertility
YU.N. Gurzhenko, A.O. Kutsenko159

- Features of men depressed patients with gastric ulcer and duodenal ulcer, with sexual disorders
Y.M. Gurzhenko, V.V. Soroka164

СОДЕРЖАНИЕ 9 (115)/2016

ДИСТАНЦИОННОЕ ОБУЧЕНИЕ

- Комплексний підхід до лікування слабкості пологової діяльності у роділь з патологічним перебігом прелімінарного періоду (Оглядова стаття)
В.О. Бенюк, Т.Р. Никонюк11

АКТУАЛЬНЫЕ ТЕМЫ

- ВООЗ про жорстоке поводження з жінками у закладах охорони здоров'я
В.С. Андрух16

В ПОМОЩЬ ПРАКТИЧЕСКОМУ ВРАЧУ

- Результаты фитопрофилактики рецидивирующей инфекции нижних мочевых путей у женщин
В.И. Вошула, А.И. Вилюха19
- Актуальность коррекции дефицита железа у женщин репродуктивного возраста25
- Оптимізація діагностично-лікувальної тактики у хворих з патологічними виділеннями із соска
І.І. Смоланка, О.А. Аксьонов, О.Г. Аксьонова, Г.А. Білоненко28
- Анализ результатов всеукраинского исследования применения препарата Лаферомакс в комплексной терапии урогенитальных инфекций и патологии шейки матки у женщин различного возраста
Е.Н. Борис, О.И. Гервазюк33

АКУШЕРСТВО

- Актуальні аспекти превентивної стратегії щодо пізніх ускладнень вагітності
Л.Г. Назаренко40
- Оценка эффективности медикаментозной коррекции маточно-плацентарной и плодно-плацентарной форм дисфункции плаценты
Е.В. Кравченко45
- Ендотеліальна дисфункція як маркер плацентарної недостатності
Ю.М. Мельник, С.І. Жук, І.М. Атаманчук47
- Особливості гестаційної динаміки вмісту токсичних мікроелементів у сироватці крові та еритроцитах жінок різного репродуктивного віку, що народжують уперше
В.В. Маркевич52
- Особенности влагалищного биотопа беременных с несостоятельностью обтурационной функции шейки матки и возможности их коррекции
И.А. Жабченко, В.Ф. Олешко, Е.Н. Бондаренко, Т.Н. Коваленко59
- Роль родинно орієнтованих технологій у клінічному перебігу вагітності у жінок з високим акушерським ризиком
С.Ю. Вдовиченко64

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

- «Библиометрика украинской науки»
- «Научная периодика Украины» (Национальной библиотеки Украины имени В.И. Вернадского)
- Google Scholar
- Copernicus International
- Science Index (eLIBRARY.RU)
- CrossRef (статьям журнала присваивается цифровой идентификатор объекта (DOI))

- INFOBASEINDEX
- ReaserchBib
- SIS
- Directory of Research Journals Indexing (DRJI)
- Open Academic Journals Index (OAJI)
- Bielefeld Academic Search Engine (BASE)
- International Innovative Journal Impact Factor (IIJIF)
- Hinari



ПОЛІЖИНАКС®

Ністатин, Неоміцин, Поліміксин В

Унікальна комбінація широкого спектру дії
для ефективного лікування вагініту*

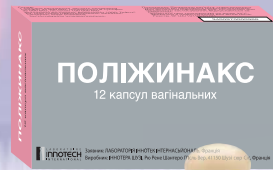
3 активні речовини*

Ністатин
Неоміцин
Поліміксин В

Бактерії
Грам +

Бактерії
Грам -

Гриби роду
Candida



ПОЛІЖИНАКС

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



ПОЛІЖИНАКС ВІРГО

Для застосування у дитячій
гінекологічній практиці.

Вийст 1 капсулу вводити інтравагінально (попередньо відізва-
ши кінець капсули) перед сном протягом 6 днів поспіль.

UA/10/193/01/01 Наказ МОЗ № 1019 від 29.12.2014

**Лікування вагініту,
спричиненого чутливими
мікроорганізмами*:**

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

**Профілактика
інфекційних
ускладнень*:**

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



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

Матеріал є спеціалізованим і адресований фахівцям охорони здоров'я. Призначений для використання в професійній діяльності
медичних або фармацевтичних працівників. Правовий режим інформації, викладеної в цьому виданні або при поширенні матеріалу
на спеціалізованих заходах, в першу чергу визначається Законом України «Про науково-технічну інформацію» № 3322-XII від
25.06.1993г. Характеристики препарату дивіться на стор. 46

Тотема®

залізо, мідь, марганець

**ФРАНЦУЗЬКА ЯКІСТЬ –
ЗАЛІЗНИЙ РЕЗУЛЬТАТ!**



тотема

Fe²⁺

Mn

Cu

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



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



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

Склад лікарського засобу: 1 ампула (10 мл) містить заліза (у вигляді заліза глюконату) 50 мг; марганцю (у вигляді марганцю глюконату) 1,33 мг; міді (у вигляді міді глюконату) 0,7 мг.
Показання для застосування. Залізодефіцитна анемія. Профілактичне лікування залізодефіциту у вагітних жінок, недоношених немовлят, близнюків або дітей, які народжені жінками з дефіцитом заліза. Якщо раціон харчування не містить достатньої кількості заліза. **Протипоказання.** Надлишок заліза в організмі. Регулярні гемотрансфузії. Одночасне застосування парентеральних форм заліза. Кишкова непрохідність. Залізорефрактерна анемія. Анемія, пов'язана з недостатністю медулярного кровотворення. Гіперчутливість до компонентів препарату. Спадкова непереносимість фруктози. **Побічні ефекти.** З боку шлунково-кишкового тракту: нудота, печія, закріп, діарея. Можливе тимчасове забарвлення випорожнень у чорний колір, що не має клінічного значення та ніяких наслідків для здоров'я. Можлива тимчасова зміна кольору зубної емалі, яка не має ніяких наслідків для здоров'я і зникає після закінчення лікування. Для запобігання такому явищу достатньо розвести розчин препарату у відповідному напої та під час застосування не тримати його довго у ротовій порожнині. Можливі алергічні реакції (свербіж, висипання, кропив'янка, анафілактична реакція); біль у животі, блювання.

Спосіб застосування та дози. Вийст ампули слід розчинити у простій чи підсопленій воді або в будь-якому іншому напої, крім чаю, кави, молока та напоїв, що містять алкоголь. Лікування залізодефіцитної анемії: дорослим призначають по 100-200 мг заліза на добу, тобто 2-4 ампули препарату; дітям віком від 1 місяця, препарат призначають із розрахунку 5-10 мг заліза на 1 кг маси тіла на добу. Для лікування залізодефіциту застосовують вдвічі меншу дозу препарату ніж для лікування анемії. Профілактика анемії та залізодефіциту: для профілактики анемії в період вагітності препарат призначають вагітним із розрахунку по 50 мг елементарного заліза (1 ампула) на день протягом другого та третього триместрів вагітності, або починаючи з 4-го місяця вагітності. **Категорія відпуску.** Без рецепта. Реєстраційне посвідчення №UA/7854/01/01 Наказ МОЗ № 752 від 23.08.2013

Матеріал є спеціалізованим і адресований фахівцям охорони здоров'я. Призначений для використання в професійній діяльності медичних або фармацевтичних працівників.
Правовий режим інформації, викладеної в цьому виданні або при поширенні матеріалу на спеціалізованих заходах, в першу чергу визначається Законом України «Про науково-технічну інформацію» №3322-XII від 25.06.1993г.

СОДЕРЖАНИЕ 9 (115)/2016

ЛАБОРАТОРНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

- Субклинический гипертиреоз: диагностические критерии и принципы лечения
Обзор руководства Европейской тиреоидной ассоциации 2015 года «Diagnosis and Treatment of endogenous subclinical hyperthyroidism»
В.В. Галицкая67

ГИНЕКОЛОГИЯ

- Особливості гормонального гомеостазу у хворих з доброякісними гіперпластичними процесами грудних залоз
М.В. Макаренко, Д.О. Говсєєв, О.Л. Громова, Л.І. Мартинова, О.В. Тяг72
- Особенности патогенеза сочетания генитального эндометриоза и гипотиреоза
Б.М. Лысенко75
- Індивідуалізація тактики лікування хворих із епітеліальними пухлинами яєчників з урахуванням клініко-морфологічних ознак та додатковим визначенням імуногістохімічних маркерів
С.В. Неспрядько, М.М. Мельник, І.В. Гончарук78
- Клініко-анамнестичний аналіз перебігу та лікування доброякісних і пограничних епітеліальних пухлин яєчників
М.Ю. Єгоров, А.А. Суханова86

ПЕРИНАТОЛОГИЯ И НЕОНАТОЛОГИЯ

- Влияние перорального приема дидрогестерона на развитие сердца плода на ранних сроках беременности
Махмуд Закут, Эмад Аслем, Мазен Абукамар, Осам Абухгазза, Джозеф Панзер, Дэниел Де Вольф94
- Затримка росту плода: діагностика та перинатальні наслідки
Г.С. Янюта, Т.Р. Савка, О.В. Басистий99

ОНКОГИНЕКОЛОГИЯ

- Рак грудной железы в репродуктивном возрасте, индукторы риска и роль витамина D
П.Н. Веропотвелян, И.С. Цехмистренко, Н.П. Веропотвелян, С.П. Яручик, И.В. Степанович103

ЗАРУБЕЖНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

- Персистенция биопленок *Gardnerella Vaginalis* на вагинальном эпителии после стандартной терапии пероральным метронидазолом
А. Свидзински, В. Мендлинг, В. Лонинг-Баук и др.112

- Роль цервикального скрелляжа и вагинального прогестерона в лечении истмико-цервикальной недостаточности с и без преждевременных родов в анамнезе
Shao-Wei Wang, Lin-Lin Ma, Shuai Huang, Lin Liang, Jun-Rong Zhang117

ЗППП И TORCH-ИНФЕКЦИИ

- Імуномодулювальні особливості сучасних пробіотичних препаратів у комплексному лікуванні жінок репродуктивного віку з хламідійною інфекцією у нижньому відділі статевих органів
В.О. Бенюк, А.І. Курченко, О.А. Щерба, Бу Вейвей123

МЕЖДУНАРОДНЫЕ КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОТОКОЛЫ

- Королевский колледж акушеров-гинекологов Великобритании. «Эпилепсия во время беременности»129

МЕДИЦИНСКАЯ ГЕНЕТИКА

- Клінічні аспекти медико-генетичного консультування і генетичного тестування близнюків, у тому числі з родин із сімейним раковим синдромом
О.В. Палійчук, Л.З. Поліщук, З.І. Россоха142
- Clinical aspects of medical-genetic counseling and genetic testing of twins, including those from families with family cancer syndrome
O.V. Paliychuk, L.Z. Polishchuk, Z.I. Rossokha145
- Значення гетерохроматину і поліморфних варіантів генів фолатного циклу у жінок з репродуктивними втратами
Алієва Тарана Джафар Кизи148

БЕСПЛОДИЕ И ПЛАНИРОВАНИЕ СЕМЬИ

- Наш опыт применения технологии «Плазмолifting» (Plasmoliftingm) в комплексном лечении бесплодия у женщин
Ю.П. Богослав, И.Д. Гюльмамедова, Р.Р. Ахмеров, А.М. Яковец152
- Особливості експресії ядерних стероїдних рецепторів в ендометрії у жінок з невдалими спробами запліднення *in vitro* в анамнезі
Н.В. Коцабин, О.М. Макаручук155
- Інсемінація спермою чоловіка: результати відновлення фертильності у подружніх пар з чоловічою безплідністю
Ю.М. Гурженко, А.О. Куценко159
- Особливості депресивного стану чоловіків з виразковою хворобою шлунка та дванадцятипалої кишки, які мають сексуальні розлади
Ю.М. Гурженко, В.В. Сорока164



Bionorica®

Біль у грудях?

Мастодинон®

- знімає біль у молочній залозі¹
- усуває напругу і набряк молочної залози²
- зменшує скарги, пов'язані з ПМС³



Мастодинон®. Показання для застосування. У комплексному лікуванні передменструального синдрому: психічна лабільність, головний біль або мігрень, набряки, запори, мастодинія (нагубання і болісність молочних залоз) перед початком менструації, порушення менструального циклу та фіброзно-кістозна мастопатія. **Спосіб застосування та дози.** Препарат приймати по 1 таблетці двічі на день (вранці і ввечері) з невеликою кількістю води. Лікування триває не менше 3 місяців без перерви на час менструації. **Протипоказання.** Індивідуальна підвищена чутливість до компонентів препарату. **Особливі застереження.** Застосовувати у період вагітності або годування груддю. Препарат не слід застосовувати у період вагітності або годування груддю. Екстракт плодів прутняка звичайного у поодиноких випадках спостерігалися випадки шлунково-кишкових розладів (нудота, біль у шлунку), алергічні реакції і, включаючи шкірні висипання, свербіж, кропив'янку, набряк обличчя, задишку та утруднене ковтання, головний біль, акне, в окремих випадках повідомлялося про порушення менструального циклу та запаморочення.

- Wuttke W. et al., Behandlung zyklusabhängiger Brustschmerzen mit einem Agnus-castus-haltigen Arzneimittel, Geburtshilfe und Frauenheilkunde 1997, 57, 569-574; Halaska et al., Treatment of cyclical mastalgia with a solution containing a Vitex agnus-castus extract: results of a placebo controlled double blind study, The Breast 1999, 8, 175-181.
- Halaska M., Beles P., Gorkow C., Sieder C. (1999) Treatment of cyclical mastalgia with a solution containing, The Breast 8:175-181.
- Т.Ф. Татарчук, И.В. Венцовская, Т.В. Шевчук, И.С. Майдан РЗЖ №4, 2004.

Мастодинон®, Краплі оральні. Р.п. № UA/6239/01/01 від 28.04.12. Мастодинон®, Таблетки, вкриті оболонкою. Р.п. № UA/6239/02/01 від 26.07.13.

Розкриваючи силу рослин

Запалення нирок? Цистит?

Канефрон® Н

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



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

Показання. Базисна терапія, а також як компонент комплексної терапії при гострих та хронічних інфекціях сечового міхура і нирок; хронічні неінфекційні захворювання нирок; профілактика утворення сечових каменів. **Протипоказання.** Підвищена індивідуальна чутливість до компонентів препарату. Пептична виразка у стадії загострення. Краплі не слід застосовувати як монотерапію у випадках порушень функцій нирок. Не слід застосовувати Канефрон® Н для діуретичної терапії набряків, спричинених серцевою або нирковою недостатністю. **Умови відпуску.** Без рецепту.

Р.п. № UA/4708/01/01; UA/4708/02/01.

Джерело: 1 - Медведь В.И., Исламова Е.В. (2009) Безопасность Канефрона Н во время беременности: от клинического опыта к доказательствам. Мед. аспекты здоровья женщины, 3(20): 2-5. Кравченко Н.Ф., 2 - Мурашко Л.Е. (2008) Использование препарата Канефрон® Н для профилактики и лечения гестоза при патологии мочевыделительной системы. Репрод. здоровье женщины, 1 (35): 48-51. 3 - Каладзе Н.Н., Слободян Е.И. (2012) Патогенетически ориентированный метод оптимизации восстановительного лечения детей, больных хроническим пиелонефритом. Соврем. педиатрия, 2(42): 124-129. 4 - Дудар 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.

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

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

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

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

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

Эл. адрес: alexandra@zdr.kiev.ua

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

Необходимый минимум – 90% правильных ответов.

Врачам, приславшим 90% и более правильных ответов, будут высланы сертификаты

Национальной медицинской академии последипломного образования им. П.Л. Шупика.

Фамилии докторов, получивших сертификаты

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

Геран Н.В.
Чайковская С.И.

**За правильные ответы на тесты к статье:
«Нестероїдні протизапальні препарати: окремі аспекти
застосування в акушерсько-гінекологічній клініці»
(Л.Г. Назаренко)**

Буряк М.С.
Вагнер В.В.
Дорожко О.М.
Раснюк Л.П.
Савельева И.В.
Савич Н.Б.

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

Комплексний підхід до лікування слабкості пологової діяльності у роділь з патологічним перебігом прелімінарного періоду (Оглядова стаття)

В.О. Бенюк, Т.Р. Никонюк

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

У статті патогенетично обґрунтовано і диференційовано відносно фаз періоду розкриття шийки матки комплексний підхід до лікування слабкості пологової діяльності, яка розвинулась на тлі патологічного прелімінарного періоду. Представлені методи лікувальних заходів сприяють ефективній корекції слабкості пологової діяльності, нормалізації фетоплацентарного кровотоку, поліпшенню результатів пологів і стану новонародженого. Застосування запропонованого лікувально-профілактичного комплексу передбачає покращення лактації та профілактику маткових кровотеч і септичних ускладнень у післяпологовий період.

Ключові слова: патологічний прелімінарний період, слабкість пологової діяльності, лікування.

Проблемою порушень скоротливої діяльності матки (СДМ) та їхньої корекції займаються багато років в нашій країні і за її межами [1, 4, 7]. Аномалії пологової діяльності (АПД) як клінічна і теоретична проблема не втратили своєї актуальності і дотепер. Шляхом системних комплексних досліджень встановлено багатокomпонентну природу інтеграції між пусковими механізмами пологів і станом організму жінки та маткою як ефекторним органом, визначено роль порушень фетоплацентарного комплексу і інших факторів, що спричиняють розлади регуляції скоротливої активності матки [1, 9].

На сучасному етапі патологічна СДМ є одним із найчастіших ускладнень гестаційного процесу, що спостерігається в 11–42% пологів [2, 5]. Знання механізмів регуляції СДМ необхідні для вибору тактики ведення пологів, а при порушеннях СДМ – для вибору адекватної патогенетично обґрунтованої терапії.

Серед численних ускладнень пологового акту, пов'язаних з АПД різного генезу, центральне місце посідає слабкість пологових сил. Незважаючи на значні успіхи, досягнуті у питаннях вивчення фізіології та патології СДМ, а також розроблені методи лікування слабкості пологових сил, ця проблема ще далека від остаточного вирішення. Залишаючись однією з провідних причин несприятливого завершення пологів щодо матері та новонародженого, частота слабкості пологової діяльності не має тенденції до зниження і становить 2,05–17% [1, 9]. Серед факторів, які зумовлюють розвиток слабкості пологової діяльності, виділяють зміни у співвідношенні синтезу прогестерону і естрогенів, зменшення утворення адренорецепторів, пригнічення каскадного синтезу простагландинів і ритмічного викиду окситоцину у матері і плода, зниження синтезу скоротливих білків, порушення нейроендокринного та енергетичного забезпечення міометрія. Перелік факторів ризику виникнення порушень СДМ загалом збігається з факторами перинатального ризику, що переконливо свідчить про патогенетичну єдність усіх

ланок системи мати–плацента–плід у забезпеченні пологового акту, а також про значення фетоплацентарного комплексу в індукції і розвитку пологів [1, 7, 9].

Слід нагадати, що середня тривалість фізіологічних пологів становить у жінок, що народжують уперше, від 7 до 16 год (не більше 18), що народжують повторно – від 5 до 10 год (не більше 12) [4]. За тривалістю пологи класифікують як нормальні, затяжні, швидкі (менше 4 і 6 год для повторних і перших відповідно), стрімкі (менше 2 і 4 год відповідно). Спостерігається тенденція скорочення тривалості нормальних пологів у сучасній репродуктивній генерації відносно попередніх поколінь, що, можливо, пов'язано з підвищенням кількості жінок з метаболічними розладами, передусім аномаліями сполучної тканини, в результаті змін характеру харчування, інших антропогенних впливів.

Патологія СДМ може спостерігатися в усіх трьох періодах пологів, супроводжуватися уповільненням розкриття шийки матки, утрудненням просування плода родовим каналом, порушенням процесів відокремлення і виділення плаценти. Перебіг пологів певною мірою залежить від опору нижнього полюсу матки (шийка і нижній сегмент). Високий опір внаслідок спастичного стану тканин перешийки і шийки матки клінічно проявляється гальмуванням пологів внаслідок дистостії, дискоординації СДМ, слабкий – може призвести до стрімких пологів [6, 9].

Залежно від часу виникнення і клінічних характеристик розладів пологової діяльності, відповідно до МКХ-10 (Женева, 1995), у сучасних національних акушерських протоколах (Наказ МОЗ України № 676 від 31.12.2004 р.) розрізняють:

- 1. Первинну слабкість пологової діяльності:** відсутність прогресивного розкриття шийки матки; первинна гіпотонічна дисфункція матки.
- 2. Вторинну слабкість пологової діяльності:** припинення переймів в активній фазі пологів; вторинна гіпотонічна дисфункція матки.
- 3. Інші види аномалій пологової діяльності:** атонія матки; хаотичні перейми; слабкі перейми.
- 4. Стрімкі пологи.**
- 5. Гіпертонічні, некоординовані і затяжні скорочення матки:** дистостія шийки матки; дискоординована пологова діяльність; гіпертонічна дисфункція матки; тетанічні скорочення.

Діагноз АПД встановлюють після динамічного спостереження за роділею протягом 8 год у латентній фазі і 4 год – в активній фазі.

У вітчизняному акушерстві окремо виділяють патологічний прелімінарний період (ППП), так звані удавані перейми (англ. – false labor). Його клінічна сутність полягає у тривалому (понад 6–8 год) підвищенні тону матки, але непродуктивному характері переймів, при відсутності ди-

наміки у розкритті шийки матки (зазвичай «незрілої») і розташованої високо над входом у малий таз передлежачої частини плода. Пологи, що розпочалися на тлі патологічного преліментарного періоду, значно частіше ускладнюються АПД, пологовим травматизмом матері і плода, кровотечами у послідовий і ранній післяпологовий періоди [1, 4, 8, 9]. Частота слабкості пологової діяльності за цієї патології коливається від 11,4% до 58,0% [9,10]. Процес пологів уповільнюється при АМД як у разі слабкості, так і при дискоординованій пологовій діяльності, що потребує диференціювання з ППП. Установлено, що ППП частіше розвивається у жінок, які вперше народжують і зазнають при цьому психоемоційного навантаження, пов'язані з розумовою працею, мають недостатню зрілість нейрогуморальної регуляції репродуктивної функції [6].

Особливу увагу приділяють веденню пологів у жінок з ППП. Акушерська тактика при веденні пологів на тлі ППП залежить від його клінічної форми, тривалості, стану вагітної та плода і, насамперед, від стану шийки матки, який є основним показником готовності організму до пологів [10]. Фахівці вважають, що ведення пологів повинно бути якнайменш травматичним для жінки і плода.

Про готовність до пологів периферійної ланки статевого апарату свідчать характерні зміни, що настають у шийці матки, зміни біопотенціалів матки, підвищення чутливості до окситоцину. Досі в літературі немає єдиної точки зору щодо етіопатогенетичних факторів, які контролюють готовність («зрілість») шийки матки до пологів. Більшість досліджень щодо механізму «дозрівання» шийки матки віддають перевагу нейрогуморальним факторам, зокрема підвищенню напередодні пологів рівня простагландинів (ПГ) і релаксину. Основні зміни мають відбутися у сполучнотканинному компоненті шийки матки, насамперед через деструкцію колагенових волокон під впливом колагену та ПГЕ₂. На цьому принципі базується дія простагландинових гелів, які використовуються для «дозрівання» шийки матки. «Незріла» шийка матки у разі пологової діяльності, що розвивається спонтанно, як правило, призводить до ППП і, внаслідок цього, до слабкості пологової діяльності. ППП розцінюється як захисна реакція організму вагітної, спрямована на розв'язування пологової діяльності за відсутності достатньої готовності організму до пологів [8–10].

Для підготовки шийки матки до пологів і пологозбудження сьогодні використовують заходи з «преіндукції» та «індукції пологів». Частота потреби в ініціації пологів за різних причин становить 11,4–29,1% [2, 10, 13]. Доведено ефективність і безпечність допологової підготовки інтравагінальним використанням препаратів, які містять ПГ або естрогени. Установлено, що інтравагінальне застосування естрогену (прометрину) має суттєві переваги перед гелем ПГЕ₂, зокрема, у забезпеченні повільного (на відміну від швидкої і потужної дії ПГ) дозованого місцевого всмоктування естрогенів, що стає тригером стимуляції α -адренорецепторів міометрія і наступного каскаду біохімічних процесів, які забезпечують СДМ [4, 10, 13].

На відміну від закордонних колег, які мають позитивний досвід використання мізопростолю з метою преіндукції і індукції пологів, лишається суперечливим ставлення вітчизняних фахівців щодо використання ПГЕ₁ для ініціації дозрівання шийки матки у разі доношеної вагітності на підставі застосування його синтетичного аналога – препарату мізопростолю. Це зумовлюється нібито надвисоким рівнем ятрогенних ускладнень, таких, як передчасне відшарування нормально розташованої плаценти, розриви матки, дистрес і загибель плода при його використанні, що передбачає призначення мізопростолю в акушерстві тільки за умови післяпологових кровотеч. Дискусія з приводу цього питання

залишається відкритою, що потребує подальшого вивчення проблеми з позицій доказової медицини.

Клінічний досвід доводить, що «дозріванню» шийки матки, а таким чином, і профілактиці слабкості пологової діяльності та інших АПД, сприяють інтрацервікальне застосування катетера Foley, вагінальне введення препарату isosorbd mononitrate, застосування комбінації антагоністів кальцію з актовегіном [1, 13].

У здійсненні нервової і гуморальної регуляції СДМ бере участь її рецепторний апарат, представлений в основному β -холінорецепторами. Крім зазначених рецепторів, виявлено серотоніно- і гістамінорецептори, а також наявність адренергічних рецепторів, рецепторів брадикініну, ПГ. Доведено, що ПГ груп Е і F_{2 α} справляють потужну стимулювальну дію на міометрій, яка впливає як на вагітну, так і невагітну матку. ПГ посилюють маткові скорочення надходженням Ca²⁺ у внутрішньоклітинний простір. Передбачається спорідненість рецепторів ПГ і окситоцину. Цим можна пояснити синергізм і взаємний потенціюючий ефект [6, 10, 13].

У розвитку слабкості пологової діяльності важливу роль відіграє гормон задньої частки гіпофіза – окситоцин. Окситоцин як основний і універсальний метод лікування первинної слабкості СДМ має складний механізм дії на матку, провідним компонентом якого є пригнічення активності ацетилхоліну зі зв'язаних форм. Тригерна роль окситоцину у забезпеченні контрактильного ефекту пов'язана з деполяризовальним впливом на α -адренорецептори. Точкою його прикладання є клітинна мембрана. Він зумовлює деполяризацію мембрани при мембранному потенціалі, що дорівнює 20 мВ. Рецептори окситоцину з'являються у матці протягом кількох годин напередодні пологів і так само швидко зникають. Дія окситоцину залежить від багатьох факторів, у тому числі від рівня статевих стероїдних гормонів і медіаторів, функціонального стану міометрія. Слабкість пологової діяльності зазвичай розвивається на тлі високої активності окситоциназ і низькому рівні окситоцину. Відомо, що естрогени пригнічують активність окситоцинази і тим самим забезпечують високу концентрацію окситоцину [1, 6, 10, 13].

За більш ніж піввікову історію застосування окситоцину (синтез окситоцину вперше здійснив Du Vigneaud, США, за що його було удостоєно Нобелівської премії у 1955 р.) встановлено лише кілька побічних ефектів: для матері – гіперстимуляція матки, для плода – дистрес як наслідок гіперстимуляції, а також гіпербілірубінемія. Верхньою межею досягнення регулярної адекватної пологової діяльності без гіперстимуляції вважають 4–5 маткових скорочень за 10 хв за тривалості переймів 40–50 с [11, 12]. На сьогодні активно поширюється настанова, розроблена у США, на індивідуалізацію режиму застосування окситоцину з метою мінімізувати гіперстимуляцію і попередити розвиток дистресу плода шляхом запровадження уніфікованої системи контролю на підставі спеціального протоколу (*Chechlist-based protocol for oxytocin administration*), який є складовою програми підтримки безпечної і кваліфікованої допомоги у пологах, призначеної для лікарів при веденні строкових пологів одним плодом у поздовжньому положенні з неоперованою маткою. Окремо заповнюють формуляр «До призначення окситоцину», в якому документують і конкретизують загальний стан, певні анамnestичні відомості, вихідні дані про пологи, і формуляр «Під час введення окситоцину», який передбачає об'єктивне оцінювання стану плода і активності матки за певних умов, недотримання яких передбачає корекцію режиму або припинення введення окситоцину. Запровадження даного протоколу сприяє зниженню перинатальних ускладнень за наявності АПД без підвищення частоти оперативних методів розродження, зокрема кесарева розтину [11].

Останнім часом широко застосовують синтетичний аналог окситоцину дезаміноокситоцин у таблетованій формі – 1 таблетка містить 50 МО (максимальна доза 500 МО). За своєю дією дезаміноокситоцин близький до окситоцину, проте стійкий проти ферментів, що руйнують окситоцин, і характеризується більш тривалою дією. Відома частина негативних ефектів від лікарських препаратів пов'язана з невиправдано широким використанням парентеральних шляхів введення, за яких неможливо повністю позбавитись від надходження в організм механічних домішок, гаптенів і антигенів. Особливо несприятливими є внутрішньоартеріальні і внутрішньовенні введення, за яких відсутня біологічна фільтрація препарату. Дезаміноокситоцин добре всмоктується через слизову оболонку ротової порожнини, не руйнується ферментами слини, тому може застосовуватися трансбукально. На відміну від окситоцину, який підвищує АТ у дозі 5 мк/кг, дезаміноокситоцин у дозі 0,5–5 ОД/кг не впливає на АТ. Дезаміноокситоцин має чітко виражений утеротонічний ефект (що наближається за своєю ефективністю до ПГ) за умови ендокервікального введення.

Сучасні підходи щодо тактики корекції слабкості пологової діяльності визначаються фазою періоду розкриття (латентною чи активною), станом та функціональною повноцінністю плодового міхура, станом роділлі і плода. Доведено, що найбільш ефективними є комплексні методи патогенетичної терапії, що передбачають застосування препаратів різних фармакологічних груп з урахуванням їхніх властивостей і шляхів введення, у комбінації з іншими засобами спрямованої дії. При цьому необхідно пам'ятати, що сучасні способи регуляції пологової діяльності повинні відповідати вимогам перинатальної медицини та сприяти зниженню перинатальної й дитячої захворюваності та смертності [1, 6]. Варто зазначити, що для корекції слабкості СДМ протягом останніх десятиріч не було запропоновано принципово нових або альтернативних підходів, і сьогодні основними засобами, які раніше, є утеротоніки – окситоцин і ПГ. Зміни стосуються лише комбінації цих препаратів, протоколів їхнього введення.

Стандартна лікарська тактика при ППП полягає у нормалізації кірково-підкіркових і нейроендокринних взаємовідносин та корекції СДМ шляхом комбінації засобів для медикаментозного знеболювання, седатії, голкорексфлексотерапії, медикаментозного сну з препаратами токолітичної терапії, впливами на шийку матки. Показано ефективність для корекції ППП комбінації диклофенаку і мізопростоу, інстенону, методу локальної гіпотермії передньої черевної стінки [1, 9].

У латентній фазі першого періоду пологів (відкриття шийки матки до 3 см) корекцію первинної слабкості пологової діяльності доцільно проводити призначенням ПГЕ₂ – «золотим стандартом» (1 мл 0,1 % спиртового розчину на 500 мл 5% глюкози або ізотонічного розчину внутрішньовенно краплинно зі швидкістю спочатку 5–10 крапель/хв, збільшуючи швидкість кожні 10 хв на 5 крапель, доводячи максимальну швидкість введення до 25–30 крапель/хв). Препарати ПГЕ₂ зумовлюють синхронне скорочення матки і її релаксацію, що не спричинює порушення матково-плацентарного і плодового кровообігу, незалежно від естрогенної насиченості, дефіцит якої визначають у жінок зі слабкістю пологової діяльності, що розвинулася на тлі ППП. Препарати цієї групи пригнічують активність холінергічної ланки нервової системи, не спричиняють гіпертонус нижнього сегмента і дистоцію шийки матки, стимулюють синтез простагландину F_{2α} і окситоцину. При потраплянні до системного кровообігу препарати ПГЕ₂ швидко руйнуються і інактивуються, тому все більшого

поширення набувають препарати місцевого застосування – інтрацервікального, вагінального. Слід уникати використання ПГЕ₂ за наявності рубця на матці, але надавати перевагу при пізніх гестозах, серцево-судинних захворюваннях, тому що на відміну від окситоцину ПГЕ₂ мають гіпотензивний ефект.

Не рекомендується консервативне ведення пологів при поєднанні слабкості пологової діяльності і чинників ризику: великого плода, неправильних вставлень голівки, тазових передлежань, анатомічно вузького таза, дистресу плода, пізніх гестозів, рубця на матці, перенесеної вагітності та ін.

Під час діагностування слабкості пологової діяльності, якій передувало ППП, в активній фазі періоду розкриття (відкриття шийки матки понад 3 см) з цілим плодовим міхуром проводять амніотомію. За відсутності пологової діяльності протягом 45–60 хв необхідно призначити препарати ПГФ_{2α} у дозі 5 мг внутрішньовенно, попередньо розчинивши у 500 мл 5% розчину глюкози чи ізотонічного розчину натрію хлориду зі швидкістю 6–8 крапель/хв. Препарати ПГФ_{2α} стимулюють СДМ за рахунок впливу на α-адренорецептори.

Внутрішньовенне введення окситоцину – один з найвідоміших, поширених і випробуваних методів корекції слабкості пологової діяльності. Окситоцин – препарат активної фази пологів, найбільш ефективний при розкритті шийки матки на 5 см і більше. Застосовують після амніотомії. Для внутрішньовенного краплинного введення 5 ОД окситоцину на 500 мл ізотонічного розчину його вводять з початковою швидкістю 6–8 крапель/хв (макс швидкість введення – 40 крапель/хв).

Лікування вторинної слабкості пологової діяльності у перший період пологів потребує комплексного підходу із застосуванням медикаментозного відпочинку і тих самих схем, що і в разі первинної слабкості. Препарати ПГФ₂ призначають в активну фазу пологів на 2–3 год; до їхніх побічних ефектів належить розвиток дискоординації СДМ.

У разі розкриття шийки матки на 6 см і більше родостимуляцію можна проводити шляхом комбінованого застосування ПГФ_{2α} окситоцину у половинній дозі за відсутності протипоказань.

З метою лікування слабкості пологової діяльності в активній фазі першого періоду пологів і запобігання запальних післяпологових ускладнень нами запропоновано ректальний шлях введення дезаміноокситоцину, який має низку переваг порівняно з традиційним його використанням:

- 1) у разі введення препарату трансбукально не можна уникнути змін і часткового руйнування його під впливом шлункового соку;
- 2) дезаміноокситоцин при трансректальному застосуванні швидше й ефективніше виявляє свою дію завдяки особливо сприятливим умовам всмоктування через слизову оболонку прямої кишки (багата венозна мережа), що забезпечує надходження препарату протягом 10–15 хв у велике коло кровообігу, обминаючи систему воротної вени і запобігаючи негативному впливу на печінку.

Біологічну ефективність застосування дезаміноокситоцину з метою підвищення контрактильної активності матки нами доведено в експерименті на ізольованому міометрії, що підтверджує високу утеротонічну активність препарату у разі слабкості пологової діяльності.

З метою профілактики гіперактивності матки і поліпшення фетоплацентарного кровообігу у комплексі з дезаміноокситоцином застосовували Н-холінолітик апрофен, який крім спазмолітичного ефекту конкурентно блокує центральні і периферійні М- і Н-холінорецептори, підвищує тонус і активує контрактильну активність матки, не зумов-

люючи при цьому спазму шийки матки. Маючи здатність розширювати кровоносні судини, холінолітики характеризуються вираженим гіпотонічним ефектом, що сприятливо впливає на перебіг пологів, ускладнених пізніми гестозами. Крім того, цінність спазмолітичної дії холінолітиків полягає у тому, що вони сприяють зниженню основного напруження м'язів матки у паузі між скороченнями, і завдяки цьому контрактильна діяльність матки здійснюється більш продуктивно і безболісно.

Під час проведення порівняльної характеристики методів введення дезаміноокситоцину встановлено, що при використанні дезаміноокситоцину як ендоецервікально, так і ректально виражений утеротонічний ефект настає через 25–30 хв з моменту введення препарату. Поєднане застосування дезаміноокситоцину і апрофену скорочує цей проміжок майже вдвічі.

За нашими даними, дезаміноокситоцин у разі ректального введення має виражений утеротонічний ефект. Поєднання дезаміноокситоцину з апрофеном дало змогу досягти вираженого утеротонічного ефекту при зниженій вдвічі дозі утеротоніку (25 ОД). Дезаміноокситоцин не має гіпертензивного ефекту і шкідливого впливу на плід. Ректальний шлях введення препарату технічно простий (незалежно від акушерської ситуації), не передбачає збільшення кількості піхвових досліджень, на відміну від ендоецервікального застосування, що зменшує ризик гнійно-запальних ускладнень. Ураховуючи позитивні якості дезаміноокситоцину і апрофену, доцільно їх застосовувати у комплексі для корекції слабкості пологової діяльності у роділь з гіпертонічною хворобою, пізніми гестозами, нейроциркуляторною дистонією. Подібний шлях введення дезаміноокситоцину дає змогу за мінімального дозування (25–50 ОД), на відміну від трансбукального застосування (250–500 ОД), і з мінімальним ризиком висхідного інфікування у разі ендоецервікального введення досягти швидкого та ефективного посилення контрактильної активності матки.

Унаслідок проведеної корекції тривалість перебування роділь у пологах зменшується у 2,4 разу, що знижує відсоток акушерських ускладнень і оперативних втру-

чань. Терапевтична ефективність при запропонованому методі – 81–94%. Ураховуючи виражений утеротонічний ефект дезаміноокситоцину і з метою покращання лактації, препарат можна призначати у післяпологовий період у дозі 25–50 ОД per rectum протягом 2–3 діб. З метою профілактики маткових кровотеч у ранній післяпологовий період і попередження септичних післяпологових ускладнень дезаміноокситоцин ректально можна застосовувати у складі комплексної протизапальної терапії у родиль, пологи яких ускладнились слабкістю пологової діяльності на тлі ППП.

За неефективності родостимуляції з використанням різних методик необхідно своєчасно вирішувати питання про оперативне розродження, особливо у разі супутньої акушерської патології. Відсутність ефекту через 4 год є показанням для проведення кесарева розтину.

Узагальнюючи викладене вище, необхідно зазначити, що використання медикаментозних засобів у пологах залишається дискусійним. Виникла необхідність у зміні пріоритетів з акцентом не тільки на ефективне лікування, але і на ретельний аналіз і профілактику факторів ризику розвитку АПД та їхніх ускладнень. Негативні наслідки оперативного лікування АПД шляхом кесарева розтину визнано на сьогодні не тільки в Україні, але і у всьому світі. Проте ефективна корекція порушень СДМ у пологах, на жаль, не зменшує частоти «універсального» методу лікування АПД – кесарева розтину, що вимагає вдосконалення профілактики АПД з метою поступового зниження частоти оперативного закінчення вагітності за наявності даної патології. Доведено позитивний вплив природних пологів на стан матері і немовляти, але показники неонатальної захворюваності після природних «домашніх» пологів втричі перевищують такі у разі госпітальних пологів [14].

Отже, досягнення логічного компромісу між природними пологами і активною тактикою ведення не виключає необхідності пошуку більш досконалих підходів до керування процесом розродження за наявності АПД з урахуванням можливостей і здобутків акушерської допомоги на сучасному етапі.

Комплексный подход к лечению слабости родовой деятельности у рожениц с патологическим течением прелиминарного периода

В.А. Бенюк, Т.Р. Никонюк

В статье патогенетически обоснован и дифференцирован относительно фаз периода раскрытия шейки матки комплексный подход к лечению слабости родовой деятельности, которая развилась на фоне патологического прелиминарного периода. Представленные методы лечебных мероприятий способствуют эффективной коррекции слабости родовой деятельности, нормализации фетоплацентарного кровотока, улучшению исходов родов и состояния новорожденного. Применение предложенного лечебно-профилактического комплекса улучшает лактацию, профилактирует маточные кровотечения и септические осложнения в послеродовой период.

Ключевые слова: патологический прелиминарный период, слабость родовой деятельности, лечение.

The complex of medical arrangements, which are used in powerless labor during pathological preliminary period

V. Benyuk, T. Nikonyuk

Author represents pathogenetically justified and differentiated comprehensive approach towards treatment of labor powerless concerning the phases of cervix developing during the preliminary period. Worked out method of treatment assists effective labor powerless correction, normalizes fetoplacental blood flow, improves labor outcome and newborn condition. The use of the proposed treatment-and-prophylactic complex provides lactation improvement, flood prevention and septic infection during the post-natal period.

Key words: pathologic preliminary period, powerless labor, treatment.

Сведения об авторах

Бенюк Василий Алексеевич – Кафедра акушерства и гинекологии № 3 Национального медицинского университета имени А.А. Богомольца, 03148, г. Киев, ул. В. Кучера, 7; тел.: (044) 405-60-33

Никонюк Татьяна Робертовна – Кафедра акушерства и гинекологии № 3 Национального медицинского университета имени А.А. Богомольца, 03148, г. Киев, ул. В. Кучера, 7; тел.: (044) 405-60-33. E-mail: t.nykoniuk@gmail.com

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Абрамченко В.В. Рациональная фармакотерапия патологии беременности и родов / [В.В. Абрамченко, И.Н. Бойко, О.Ю. Субботина и др.]; под ред. В.В. Абрамченко. – СПб.: НОРМЕДИЗДАТ, 2004. – 294 с.
2. Баев О.Б. Прогностические факторы эффективности мифепристона в подготовке к родам / О.Б. Баев [и др.]. // Акушерство и гинекология. – 2011. – № 8. – С. 91–94.
3. Гаспарян Н.Д. Мифепристон в подготовке и индукции родов / Н.Д. Гаспарян, Е.Н. Карева // Акушерство и гинекология. – 2008. – № 3. – С. 50–53.
4. Дашкевич В.Е. Особливості акушерського анамнезу, соціального статусу, перебігу вагітності й пологів у жінок з патологічним прелімінарним періодом / Дашкевич В.Е., Савченко С.Є., Коломійченко Т.В. // Педіатрія, акушерство і гінекологія. – 2006. – № 5. – С. 57–59.
5. Дмитриева С.Л. Прогнозирование слабости родовой деятельности с использованием кардиоинтервалографии / С.Л. Дмитриева, С.В. Хлыбова, В.И. Циркин, Г.Н. Ходырев // Акушерство и гинекология. – 2012. – № 4. – С. 38–42.
6. Літвінов С.К. Сучасні погляди на проблему аномалій пологової діяльності. Науково-практичне видання для практичних лікарів / Літвінов С.К. // Жіночий лікар. – 2008. – № 5. – 18 с.; № 6. – 42 с.
7. Маркін Л.Б. Профілактика слабкості пологової діяльності / Маркін Л.Б., Кучерова М.М. // Педіатрія, акушерство і гінекологія. – 2004. – № 2. – С. 80–82.
8. Савченко С.Є. Особливості нейрогуморального та гормонального статусу вагітних з патологічним прелімінарним періодом / Савченко С.Є. // Педіатрія, акушерство і гінекологія. – 2005. – № 1. – С. 71–74.
9. Сидорова І.С. Физиология и патология родовой деятельности. – М: МИА 2006. – 240 с.
10. Юзько Є.А. Варіант преіндукованої підготовки шийки матки при патологічному прелімінарному періоді / Юзько Є.А., Фармазей Т.Г., Косевич Л.І. // Педіатрія, акушерство і гінекологія. – 2003. – № 5. – С. 64–67.
11. Clark S. Implementation of conservative checklist-based protocol for oxytocin administration: maternal and newborn outcomes / S. Clark, M. Belfort, G. Saade [et al.] / Am. J. Obstet. Gynecol. – 2007; 197:480.e1–480.e5.
12. Diven L. Oxytocin discontinuation during active labor in women who undergo labor induction / L.C. Dinen, M.L. Rochon, M. Gogle [et al.] // J. Am. J. Obstet. Gynecol. – 2012; 207:471.e1–8.
13. Kelly A. J., Malik S., Smith L., Kavanagh J., Thomas J. Vaginal prostaglandin (PGE2 and PGF2) for induction of labor at term. Cochrane Database Syst Rev 2009; 4: CD003101.
14. Wax J.R. Maternal and newborn outcomes in planned home birth vs planned hospital births: a metaanalysis / J.R. Wax, L. Lucas, M. Lamont [et al.] // Am. J. Obstet. Gynecol. – 2010; 203:243.e–18.

Стаття постулила в редакцію 23.11.16

ТЕСТОВІ ЗАПИТАННЯ

(один або декілька правильних варіантів відповідей на кожне запитання)

1. Протягом якого мінімального проміжку часу при динамічному спостереженні можна діагностувати слабкість пологової діяльності у латентній фазі першого періоду пологів?
 - ☐ Протягом 1–2 год
 - ☐ Протягом 3–4 год
 - ☐ Протягом 5–6 год
 - ☐ Протягом 7–8 год.
2. Які пологи вважаються швидкими для жінок, що народжують уперше?
 - ☐ Тривають менше 2–3 год
 - ☐ Тривають менше 4–5 год
 - ☐ Тривають менше 6 год.
3. У якому випадку у разі слабкості пологової діяльності родостимуляцію не проводять?
 - ☐ При тазовому передлежанні плода
 - ☐ За наявності клінічно вузького таза
 - ☐ Після проведення амніоцентезу
 - ☐ У разі багатоплідної вагітності.
4. За динамічного спостереження через який проміжок часу діагностують слабкість пологової діяльності в активну фазу періоду розкриття?
 - ☐ Протягом 4 год
 - ☐ Протягом 6 год
 - ☐ Протягом 8 год.
5. Дистоція шийки матки в пологах є:
 - ☐ Аномалією м'яких пологових шляхів
 - ☐ Аномалією пологової діяльності.
6. Високий опір унаслідок спастичного стану тканин перешийки й шийки матки:
 - ☐ Вважається нормою наприкінці вагітності і до початку пологів
- ☐ Є наслідком гальмування пологів унаслідок дистопії
- ☐ Збільшує тривалість прелімінарного періоду
- ☐ Сприяє скороченню тривалості прелімінарного періоду.
7. Які пологи вважаються стрімкими для жінок, що народжують повторно?
 - ☐ Тривають 2 год
 - ☐ Тривають 4 год
 - ☐ Тривають 6 год.
8. Який шлях застосування дезаміноокситоцину з метою родостимуляції вважають найбільш ефективним?
 - ☐ Трансбукальний
 - ☐ Трансцервікальний
 - ☐ Трансректальний.
9. Оцінка стану шийки матки за шкалою Бішоп 8 балів є:
 - ☐ Достовірною ознакою готовності до пологів
 - ☐ Показанням до застосування амніотомії
 - ☐ Прогностичним критерієм аномалій пологової діяльності.
10. За якої аномалії пологової діяльності недоцільним є призначення окситоцину?
 - ☐ Первинна слабкість пологової діяльності
 - ☐ Вторинна слабкість пологової діяльності
 - ☐ Гіпертонічна дисфункція матки
 - ☐ Дискоординована пологова діяльність.
11. З метою лікування первинної слабкості пологової діяльності перевага надається використанню:
 - ☐ Препаратів ПФ₂
 - ☐ Препаратів ПГЕ₂
 - ☐ Медикаментозному відпочинку.

ВООЗ про жорстоке поводження з жінками у закладах охорони здоров'я

В. С. Андрух

Міська дитяча лікарня, м. Долина Івано-Франківської обл.

У рецензованій статті «Жорстоке поводження з жінками під час пологів в установах охорони здоров'я: змішаний систематичний огляд», опублікованій у медичному журналі «PLOS MEDICINE» 30 червня 2015 року, йдеться про результати 65-ти досліджень жорстокого поводження з жінками до і під час пологів у 34 країнах світу з різними рівнем ВВП і якістю медичної допомоги. На підставі цих даних експерти ВООЗ розробили типологію жорстокого поводження і охарактеризували конкретні форми жорстокості щодо жінок. Результати дослідження свідчать, що жорстоке поводження медиків по відношенню до вагітних та породіль можна зустріти в будь-якій країні світу, але з різним діапазоном. Така поведінка не може бути виправдана, тому що має негативні наслідки як для жінок, так і для суспільства. Рекомендації експертів ВООЗ надають інформацію для організаторів систем охорони здоров'я, щоб розробити заходи, необхідні для забезпечення кожній жінці права на більш досяжний рівень стану здоров'я і права на свободу від насильства і дискримінації.

Ключові слова: жіночі переживання, жорстоке поводження, пологи.

У щомісячному рецензованому науковому журналі PLOS MEDICINE 30 червня 2015 року опубліковано статтю експертів Всесвітньої організації охорони здоров'я (Meghan A. Bohren et al.) «Жорстоке поводження з жінками під час пологів у закладах охорони здоров'я: змішаний систематичний огляд» (*The Mistreatment of Women during Childbirth in Health Facilities Globally: A Mixed-Methods Systematic Review*).

Авторами проведено всебічний аналіз результатів 65 досліджень жорстокого поводження з жінками до і після пологів у 34 країнах світу, які відрізняються за рівнем ВВП і якістю надання медичної допомоги, зокрема: Швеції, Австралії, Великій Британії, Кубі, Туреччині, Гані, Танзанії та ін.

У вступі наголошено, що 2000 року п'ять світових лідерів у Декларації мети тисячоліття (Millennium Development Goal – MDG) поставили перед собою завдання до 2015 року зменшити на чверть від рівня 1990 року глобальний показник материнської смертності, що пов'язаний із вагітністю та пологом. Та незважаючи на вжиті заходи прогресу не було досягнуто. Глобальна материнська смертність 2013 року склала показник 210, що суттєво перевищує рівень бажаної мети – 95 на 100 000 живо-народжених. Тільки цього року майже 300 000 жінок, з яких 99% живуть у країнах з низьким або середнім рівнем доходів населення, померло у період вагітності чи під час пологів. Здебільшого це спричинено важкими умовами праці, нестабільністю артеріального тиску в період вагітності, сильними кровотечами під час або після пологів, післяпологовою інфекцією. Цим причинам значною мірою можна запобігти за умови повноцінного забезпечення жінок висококваліфікованими спеціалістами та якісними послугами у галузі репродуктивного здоров'я. Однак на сьогодні ситуація виглядає таким чином, що майже третина жінок у країнах з обмеженими ресурсами народжує без участі акушерів. Серед численних перешкод для народження дітей у пологових відділеннях домінує також страх жінок перед зневажливим і жорстоким ставленням медперсоналу до них.

На підставі проведеного аналізу експерти розробили типологію жорстокого поводження з жінками під час пологів за такими критеріями:

- фізичне насильство (наприклад, ляскання або щипання під час пологів), сексуальне насильство;
- словесні образи, суворе або груба мова;
- дискримінація, образи щодо віку, етнічної приналежності, соціально-економічного статусу, невиконання професійних стандартів медичної допомоги;
- недостатнє взаєморозуміння між жінками та фахівцями, у тому числі неефективне спілкування, брак підтримувальної терапії;
- недосконалість системи охорони здоров'я, відсутність ресурсів, необхідних для забезпечення жінок кваліфікованою допомогою.

Що означають ці критерії? Вони свідчать, як у всьому світі позитивні жіночі переживання вагітних і породіль затьмарюються жорстоким поводженням медиків. Це відбувається на рівні взаємодії між жінками і медичними працівниками, а також унаслідок недоліків у роботі медичних закладів та огріхів у системі охорони здоров'я. У таких умовах є необхідність у подальших систематичних дослідженнях з метою встановлення показників рівня жорстокого поводження з жінками під час вагітності і пологів та визначення характеристик медичних установ з доброзичливим ставленням до жінок. Запропоновані стандарти приведуть до результату, коли більшість жінок прийматимуть усвідомлене рішення народжувати дітей у медичних закладах, а це, своєю чергою, сприятиме подальшому скороченню материнської смертності.

Автори публікації виокремили такі форми застосування жорстокості до жінок:

- **фізичне насильство**, яке під час пологів скоювалося як медсестрами і акушерками, так і лікарями. Жінки іноді повідомляли про конкретні акти насильства, що проявлялися побиттям, агресивністю, фізичним насильством («грубі дотики») і використанням екстремальної сили (натискання/ляскання відкритою долонею або медичним інструментом). Деякі жінки скаржилися, що їх під час пологів прив'язували до ліжка, затуляли кліном рот;
- **словесні образи** жінок особами, що надають медичну допомогу під час пологів, поширені в усіх регіонах світу. Словесні образи включали використання жорсткої або грубої мови, навмисних або обвинувачувальних коментарів щодо загрози несприятливих результатів вагітності або пологів. Жінок з низьким соціально-економічним статусом або з етнічних меншин, мігрантів іноді принизливо ображав медперсонал під час пологів. Медичні працівники дозволяли собі висловлювати недоречні зауваження щодо їхньої сексуальної активності, відсутності партнера під час пологів, неможливості грудного вигодовування. Особливо гострій критиці щодо сексуальної активності до шлюбу піддавалися підлітки, літні жінки, ВІЛ-інфіковані. Пацієнтки так описували словесні образи з боку медпрацівників: «суворе мово», «сарказм», «прокльони», «огризання», «погрози», «лайка», «крик», «приниження», «заликування», «підвищення голосу», «глузування», «обзивання»;
- **дискримінація і образи** жінок відбувалися за наступними основними критеріями: расова, етнічна, релігійна прина-

лежність, вік, соціально-економічний статус, медичні умови. Жінки зазвичай повідомляли про почуття дискримінації через їхню расову, етнічну, релігійну приналежність чи вік. Неадекватне лікування, яке вони одержували у даному випадку, впливало на якість медичної допомоги і створювало відчужені стосунки з медперсоналом. Крім того, вони відчували, що медичні працівники принижують їх за бідність і неспроможність заплатити за ці послуги, за їхню нездатність читати або писати або за те, що «брудні» або неохайні. Страх такої дискримінації вважався потужним стримувальним фактором щодо одержання медичної допомоги в закладах охорони здоров'я Гани, Сьєрра-Леоне, Танзанії. Медичні працівники також підтвердили, що жінки з більш низьким соціально-економічним статусом частіше одержують неадекватне лікування;

– **невиконання професійних стандартів щодо догляду.** Медичні працівники часто не відповідають професійним стандартам щодо задоволення основних потреб жінок під час пологів, зокрема: відсутність інформованої згоди та конфіденційності, неналежна поведінка під час медичних оглядів та процедур, нехтування потребами пацієнток. Жінки скаржилися, що їм не надається кваліфікована інформація щодо медичних маніпуляцій, наприклад таких, як кесарів розтин. Вони не завжди належним чином поінформовані про ризики та переваги медичних маніпуляцій та втручань. Медичні працівники порушують лікарську таємницю і розкривають приватну інформацію про партнерів-чоловіків або інших осіб. Для деяких ВІЛ-позитивних жінок відсутність довіри до конфіденційності лікування у закладах охорони здоров'я була настільки великою, що вони вирішували народжувати вдома, де їх ВІЛ-статус не розкриється працівниками охорони здоров'я. Багато жінок повідомляли про часті і болочі вагінальні дослідження під час пологів, які вони трактують як надмірні і нелюдські. Ці дослідження іноді проводяться не в інтимній обстановці, на що жінки у звичайних умовах не завжди погодилися б. Медичні працівники іноді утримуються від застосування беззастережних препаратів, що часто пов'язано з фінансовими можливостями жінки. Пацієнтки часто скаржаться на тривалі затягування з оглядом у закладах охорони здоров'я. Там вони почувалися самотніми, «покинутими» або, навпаки, як «тягар», що зайвий раз «турбує» медичний персонал. Багато жінок сповіщали про довгі часи очікування зустрічі з медичним працівником;

– **неефективне спілкування.** Нерідко жінки описують проблеми спілкування з працівниками охорони здоров'я як «непривітні», «байдужі», «недружні», «грубі», «непрофесійні», «недобрі» та наголошують про відсутність уваги, люб'язності, комфорту. Пацієнтки скаржились на неналежні роз'яснення медпрацівників щодо запропонованих їм процедур чи маніпуляцій та рівнів їхнього ризику. Коли ці ризики реалізовувалися, жінки вважали, що адекватні роз'яснення були б важливими, щоб повною мірою зрозуміти ситуацію. Мігранти, жінки-біженки часто називають причиною мовні бар'єри;

– **брак ресурсів.** Дослідження встановили, що вагітних жінок турбує кадровий або професійний дефіцит медиків. Це призводить до довгих очікувань на медогляд, який не завжди якісний і часто небезпечний. Їх бентежило, що у деяких медичних установах пологи проходили у незвичних для них позах, вони ділили ліжко з іншими породіллями, не були захищені від інших пацієнтів, відвідувачів чоловічої статі, співробітників. Деколи породіллі лежали на голих матрацах, забруднених фекаліями, сечею, кров'ю, блювотними масами, амніотичною рідиною. Медичні працівники «перевантажені», «дуже зайняті», «втомлені», мають слабку мотивацію до праці.

Також є повідомлення про необхідність давання хабарів у медичних установах – лікарям, медсестрам, акушеркам та ін. – у формі грошей або інших матеріально цінних речей для забезпечення своєчасної медичної допомоги, належної уваги до себе. І, нарешті, пацієнтки стурбовані, що не можуть відкрито висловитися з приводу якості лікування та надання послуг під час пологів,

боячись наслідків несправедливого ставлення до них чи дискримінації з боку медичного працівника після скарги на нього.

Експерти також досліджували проблеми медичних працівників, які, зокрема, повідомляли про неналежне забезпечення медичним обладнанням, ліками, рукавичками, масками. Це створювало небажану проблему і стрес на робочому місці. Медичні працівники привертають увагу на великий обсяг обслуговування пацієнтів, низьку заробітну плату, довгий робочий день і відсутність інфраструктури для зняття стресових станів, які впливають на професійну поведінку. Деякі акушерки скаржилися, що їх не завжди справедливо звинувачують у жорстокому поводженні з породіллями, твердячи, що здійснення фізичного насильства є «необхідністю» для забезпечення повноцінного народження дитини. Акушерки в Бразилії акцентували, що окремі породіллі були агресивні або неадекватні та націлені на конфронтацію, яка вносить свій вклад в інтерпретацію взаємодії між жінками та працівниками охорони здоров'я. Акушерки в Туреччині та Південній Африці зауважили, що деякі медичні працівники, «спіймані на комплексі переваги», насолоджувалися своєю зневагою до пацієнток.

Отже, як свідчать результати досліджень, з жорстоким поводженням медиків породіллі ризикують зіткнутися практично в будь-якій країні світу. Щоправда, діапазон такого поганого ставлення досить широкий: якщо в розвинених країнах мова може йти, швидше, про зневагу до психологічного стану породіллі, небажання медиків йти на контакт, грубощі, відмову дати знеболювальне або дозволити народжувати в зручній для жінки позі, то в бідних регіонах світу ситуація набагато гірша. Там жінки стикаються з шокуючими ситуаціями: медпрацівники не тільки принижують і ображають породіль словесно, а й свідомо завдають їм додаткових страждань – б'ють, щипають, затикають рот кляпом. У найважчому становищі опиняються дівчата-підлітки, незаміжні жінки, жінки з низьким рівнем доходів та ті, що належать до етнічних меншин, мігрантки, ВІЛ-інфіковані. У таких породіль найбільше шансів випробувати на собі загрози, приниження, образи, насильство і просто грубість. Але, треба зазначити, що погане ставлення або образлива поведінка медиків буває не обов'язково навмисною, однак незалежно від намірів – добрих чи поганих – їх не слід розглядати як виправдання такого поводження з жінками.

У висновках експертів ВООЗ також зазначено, що факти жорстокого поводження під час вагітності та пологів у медичних закладах мають глибоко негативні наслідки як для жінок, так і для суспільства. Такий стан речей підриває довіру жінок до системи охорони здоров'я та впливає на рішення обстежуватися та народжувати у медичному закладі. Адже погане поводження з жінками під час пологів свідчить не тільки про низьку якість медичної допомоги, а і про серйозні порушення прав людини. Кожна жінка має право на високий рівень здоров'я, на гідне, шанобливе ставлення до неї під час вагітності та пологів, а також право на свободу від насильства і дискримінації. Жорстоке поводження, нехтування, зловживання або неповага під час вагітності та пологів може призводити до порушення фундаментальних прав жінки, про що декларується в міжнародних стандартах і принципах у галузі прав людини. Зокрема, жінки мають право «бути рівними у своїй гідності, щоб бути вільними, щоб шукати, одержувати і поширювати інформацію, бути вільними від дискримінації та претендувати на найбільш досяжний рівень фізичного і психічного здоров'я, включаючи сексуальне та репродуктивне здоров'я».

На завершення автори наголошують, що це перше ґрунтовне дослідження жорстокого поводження з жінками під час вагітності і пологів. Воно дає інформацію організаторам системи охорони здоров'я різних країн про стан даної проблеми та пошук шляхів та засобів, за допомогою яких медпрацівники повинні створювати доброзичливі умови для проведення безпечних пологів, а система охорони здоров'я, медичні заклади – всіляко сприяти цьому.

**ВОЗ о жестоком обращении с женщинами
в учреждениях здравоохранения**
В.С. Андрух

В рецензированной статье «Жестокое обращение с женщинами во время родов в учреждениях здравоохранения: смешанный систематический обзор», опубликованной в медицинском журнале «PLOS MEDICINE» 30 июня 2015 года, говорится о результатах 65 исследований жестокого обращения с женщинами до и во время родов в 34 странах мира с различным уровнем ВВП и качеством медицинской помощи. На основании этих данных эксперты ВОЗ разработали типологию жестокого поведения и охарактеризовали конкретные формы жестокости в отношении женщин. Результаты исследования свидетельствуют, что жестокое поведение медиков по отношению к беременным и роженицам можно встретить в любой стране мира, но с разным диапазоном. Все же такое поведение не может быть оправдано, так как имеет далеко идущие негативные последствия как для женщин, так и для общества. Рекомендации экспертов ВОЗ дают информацию для организаторов систем здравоохранения, чтобы разработать мероприятия, необходимые для обеспечения каждой женщине права на наиболее достижимый уровень состояния здоровья и права на свободу от насилия и дискриминации.

Ключевые слова: женские переживания, жестокое обращение, роды.

**WHO about mistreatment of Women
during Childbirth in hospitals**
V.S. Androukh

In the review of the article «Mistreatment of Women during Childbirth in hospitals: a mixed systematical review», published in the medical journal «PLOS MEDICINE» June 30, 2015 refers to the results of 65 cases of violent treatment of women before and during childbirth in 34 countries with different level of GDP and quality of care. On the basis of these results, WHO experts have developed a typology of violent behavior and characterized the specific forms of violence towards women. The results show that the cruel behavior of physicians to pregnancy and childbirth can be found everywhere in the world, but with a different range. Such behavior cannot be justified because it has negative consequences for women as well as for society. Recommendations of WHO experts provide information to the hospitals in order to develop necessary conditions for women and be sure that they have the opportunity to the most approachable level of health and the opportunity to be free from violence and discrimination.

Key words: women's experience, mistreatment, childbirth.

Сведения об авторах

Андрух Владимир Степанович – Долинская городская детская больница, 76000, Ивано-Франковская область, г. Долина, ул. Черноволы, 6/9; тел.: (098) 419-11-27

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. The mistreatment of women during childbirth in health facilities globally : a mixed-methods systematic review // «PLOS MEDICINE» (сайт June 30, 2015. DOI: 10.1371/journal.pmed.1001847).

2. United Nations Human Rights Council. Technical guidance on the application of a human rights based approach to the implementation of policies and programmes to reduce pre-

ventable maternal morbidity and mortality. Report of the Office of the United Nations High Commissioner for Human Rights. New York: United Nations Human Rights Council; 2012.

3. World Health Organization. The prevention and elimination of disrespect and abuse during facility-based childbirth: WHO statement. Geneva: World Health Organization; 2014.

Статья поступила в редакцию 16.11.16

НОВОСТИ МЕДИЦИНЫ

**ГРИПП ВО ВРЕМЯ БЕРЕМЕННОСТИ НЕ ПРИВОДИТ
К АУТИЗМУ У РЕБЕНКА**

Предыдущие исследования показали, что инфекции у матери во время беременности могут быть возможной причиной аутизма. Но специалисты из организации Kaiser Permanente выяснили: это не так.

Ученые проанализировали данные более 196000 детей, рожденных в Калифорнии в период с 2000 по 2010 годы. Боль-

ше 3100 участников страдали от аутизма, пишет Zee News.

Исследователи не нашли связи между гриппом у матери во время беременности и аутизмом у детей. Кроме того, не было корреляции между аутизмом и вакцинацией против гриппа во втором и третьем триместрах беременности. Специалисты подчеркивают: необходимы дальнейшие исследования.

Кстати, ранее сотрудники Университетской больницы Линчепинга установили, что эпилепсия у близких родственников повышает риск аутизма. У братьев, сестер и потомства эпилептиков аутизм выявляли на 63% чаще по сравнению с близкими родственниками участников из контрольной группы.

Источник: med-expert.com.ua

Результаты фитопрофилактики рецидивирующей инфекции нижних мочевых путей у женщин

В.И. Вошула, А.И. Вилюха

Белорусская медицинская академия последипломного образования, г. Минск, Беларусь

Здоров'я України. Тематичний номер, жовтень 2015

Инфекция нижних мочевых путей у женщин считается рецидивирующей, если отмечается два и более обострений за последние 6 мес либо 3 и более обострений за последний год.

Проблема рецидивирования инфекции нижних мочевых путей у женщин остается по-прежнему актуальной и во многом не решенной. Более чем у 25% женщин после перенесенного эпизода острого цистита наблюдается рецидивирование инфекции нижних мочевых путей. Современная концепция лечения рецидивирующей инфекции нижних мочевых путей у женщин предполагает использование антимикробной и неантимикробной профилактики. Неантимикробная профилактика включает в себя такие альтернативные методы, как иммунопрофилактика, использование клюквы, пробиотикопрофилактика и фитопрофилактика. Наиболее распространенным методом предупреждения рецидивов инфекции мочевых путей (ИМП) по-прежнему является антибиотикопрофилактика. Однако широкое применение антибактериальных препаратов, в том числе и в лечении ИМП, с каждым годом приводит к возрастанию антибиотикорезистентности основных патогенов. Кроме того, антибиотикотерапия при мочевых инфекциях имеет ряд токсикоаллергических и дисметаболических побочных эффектов. Среди методов неантимикробной профилактики рецидивирующей инфекции нижних мочевых путей хорошей альтернативой является использование фитопрепаратов. Для того чтобы растительный препарат был эффективным в профилактике рецидивирования инфекции нижних мочевых путей, он должен обладать уроантисептическим, антиадгезивным, спазмолитическим и противовоспалительным действием. Перечисленным требованиям соответствует лекарственный препарат Канефрон® Н («Бионорика», Германия), который представляет собой растительный экстракт, состоящий из трех компонентов: травы золототысячника, корня любистка и листьев розмарина. Преимуществами Канефрона являются его безопасность, широкие показания к применению и выраженное антиадгезивное действие. Г. Кюнсте, К. Бреннес в исследовании *in vitro* показали снижение адгезии *E. coli* к уротелию на 61% под воздействием препарата Канефрон® Н по сравнению с клюквой. Таким образом, Канефрон® Н может быть использован с целью фитопрофилактики рецидивирующей инфекции нижних мочевых путей у женщин.

Цель исследования: изучение эффективности препарата Канефрон® Н для фитопрофилактики рецидивирующей неосложненной инфекции нижних мочевых путей (N30,2) у женщин и оценка влияния проводимого лечения на качество жизни.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В открытое проспективное исследование были включены пациентки согласно следующим критериям:

- женщины в возрасте 18–65 лет, обратившиеся к врачу с жалобами на болезненное учащенное мочеиспускание (с обострением неосложненной инфекции нижних мочевых путей);
- обязательное наличие в анамнезе рецидивирующей неосложненной инфекции нижних мочевых путей (>2 эпизодов инфекции нижних мочевых путей в течение последних 6 мес либо >3 эпизодов в течение последнего года);
- положительный тест мочи, определяемый как >10³ рКОЕ/мл в средней порции (или положительный нитритный тест + лейкоцитурия);
- отсутствие профилактического лечения рецидивирующей неосложненной инфекции нижних мочевых путей в течение последнего года.

Не включали в исследование пациенток с критериями исключения: клинические признаки инфекции верхних мочевых путей (боль в поясничной области, тошнота и рвота, лихорадка >38 °С, положительный симптом поколачивания), использование катетера, беременность, кормление грудью, интерстициальный цистит, постлучевой цистит, туберкулез органов мочеполовой системы, мочекаменная болезнь, сахарный диабет, иммунодефицитные состояния, опухоли мочеполовых органов, почечная недостаточность, аномалии мочевых путей, операции на мочеполовых органах, сопутствующая антибактериальная терапия, нарушение биоценоза влагалища.

В исследуемую группу включено 78, а в контрольную – 40 пациенток с рецидивирующей неосложненной ИМП. Пациентки распределены по двум группам методом адаптивной рандомизации.

После купирования обострения пациентки получали профилактическое лечение препаратом Канефрон® Н – 2 таблетки 3 раза в день в течение 3 мес. Контрольная группа профилактического лечения не получала. Контрольное наблюдение проводилось в сроки 4, 8, 12, 24 и 48 нед после включения в исследование.

При статистической обработке была проведена проверка нормальности распределения экспериментальной и контрольной групп по возрасту и результатам бактериологического исследования мочи с использованием критерия Колмогорова–Смирнова. Сравнение достоверности различия относительных величин проводили с определением доверительных границ относительных величин со степенью вероятности безошибочного прогноза (P=95%). При сравнении числа рецидивов в исследуемой и контрольной группах рассчитывали показатель RI (интервал рецидивирования – Recurrence Interval) и RR (относительный риск рецидивирования – Relative Risk), являющийся отношением пропорций случаев с положительным исходом в двух группах.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В исследуемую группу были включены 78 пациенток в возрасте 19–65 лет, средний возраст – 33,6±9,5 года.

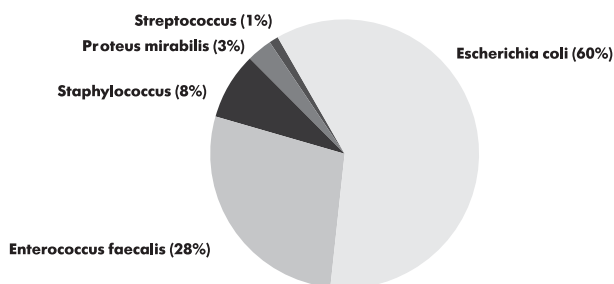


Рис. 1. Микроорганизмы, выделенные из мочи в исследуемой группе

Контрольную группу составили 40 пациенток в возрасте 20–65 лет, средний возраст – $33 \pm 8,8$ года.

Спектр микроорганизмов, выделенных при исследовании мочи на бактериологическом анализаторе АВТ-expression (BioMeriux, Франция) в исследуемой группе, представлен на рис. 1 и в контрольной группе – на рис. 2.

По возрасту и спектру выделенных микроорганизмов исследуемая и контрольная группы являются однородными ($p < 0,05$).

На 4-й неделе из контрольной группы по причине рецидива ИМП выбыло 8 (20,0%) пациенток. Продолжили наблюдение 32 (80,0%) пациентки. В динамике жалоб снизилось число женщин, имеющих дизурию, – на 10,0%, боль – на 5,0%, но увеличилось число пациенток, отмечающих поллакиурию, – на 2,5%.

В общем анализе мочи отмечено снижение эритроцитурии у 6,9% пациенток, снижение лейкоцитурии – у 5,0% женщин и снижение числа патологических цилиндров – у 72,5% пациенток.

На этой же неделе в исследуемой группе по причине рецидива ИМП выбыло 12 (15,4%) пациенток. Продолжили наблюдение 66 (84,6%) пациенток.

В группе получавших Канефрон® Н по динамике жалоб дизурия снизилась на 20,0%, боль – на 0,8%, полла-

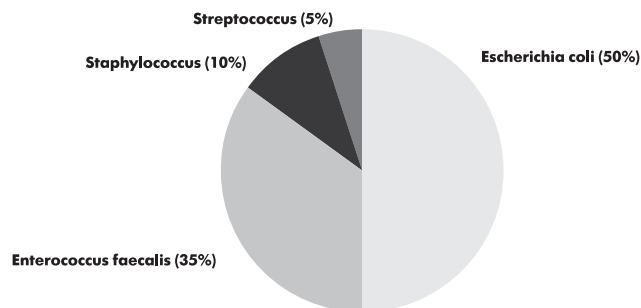


Рис. 2. Микроорганизмы, выделенные из мочи в контрольной группе

киурия – на 0,1%. Не отмечали жалоб 24 (36,4%) пациентки.

При контрольном обследовании на 4-й неделе в общем анализе мочи отмечены существенные изменения в лучшую сторону у большинства пациенток. Так, прекращение эритроцитурии имелось у 2,5% пациенток, снижение лейкоцитурии – у 54,0% женщин, а исчезновение патологических цилиндров в моче – у 10,0% пациенток.

Для данного периода наблюдения в исследуемой группе интервал рецидивирования ($RI=0,007$ по сравнению с контрольной группой, где $RI=0,010$. Относительный риск рецидивирования (RR) по сравнению с контрольной группой составил 0,7692 (95% ДИ 0,3424–1,7280; $p=0,5252$; $Z=0,635$). Полученные различия не являются статистически достоверными ($p=0,5252$).

На 8-й неделе из контрольной группы по причине рецидива ИМП выбыло 4 (10,0%) пациентки. Продолжили наблюдение 28 (70,0%) пациенток. По динамике жалоб отмечено уменьшение дизурии у 5,4% женщин, боли – 0% и увеличение поллакиурии – у 1,7% пациенток. Отсутствие симптомов отмечено у 1 (3,6%) пациентки. Динамика колебаний изучаемых параметров носит, скорее, стихийный характер и имеет тенденцию к увеличению

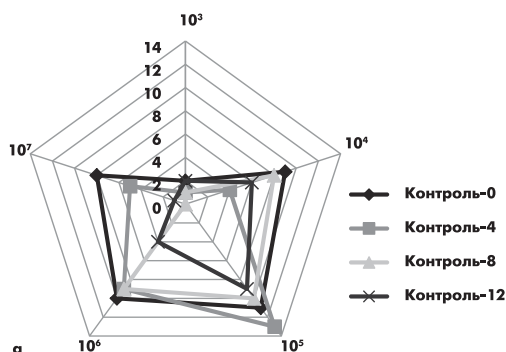


Рис. 3. Степень бактериурии в контрольной (а) и экспериментальной (б) группах на 12-й неделе

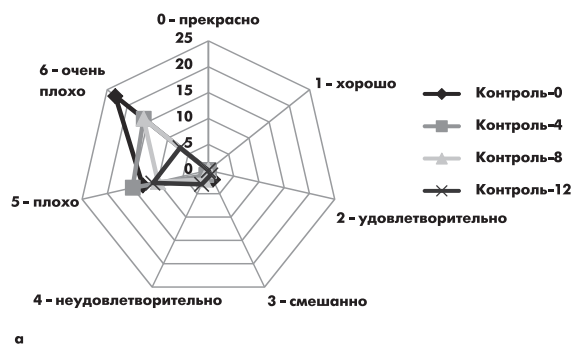


Рис. 4. Качество жизни в контрольной (а) и экспериментальной (б) группах на 12-й неделе

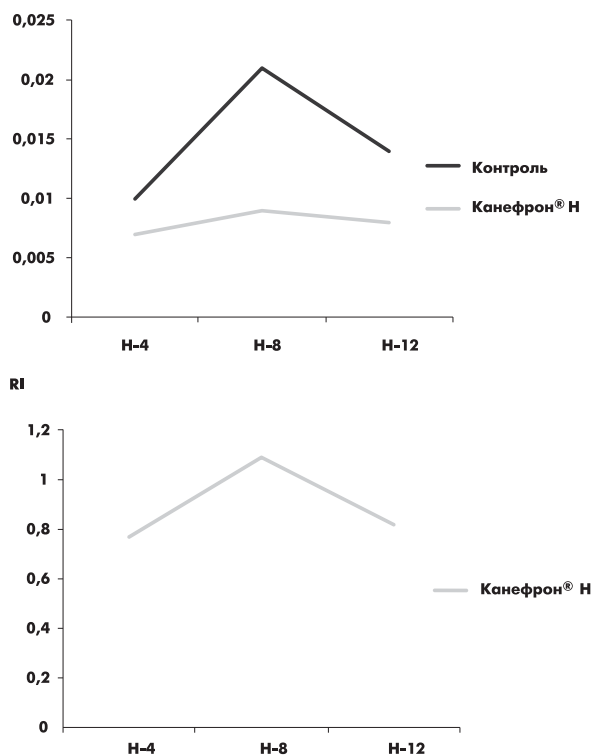


Рис. 5. Показатели интервала рецидивирования (RI) и риска рецидивирования (RR) на 12-й неделе

эритроцитурии у 21,0% пациенток, к снижению лейкоцитурии у 10,7% исследуемых и к увеличению наличия патологических цилиндров у 69,6% пациенток.

На этой же неделе из исследуемой группы по причине рецидива ИМП вышло 9 (13,6%) пациенток. Продолжили наблюдение 57 (86,4%) женщин.

За этот месяц по динамике жалоб отметили уменьшение дизурии 4,0%, боли – 3,0%, поллакиурии – 0,6%. Нет симптомов у 25 (43,8%) пациенток.

За анализируемый период не отмечено изменений в анализах мочи. Динамика колебаний изучаемых параметров носит, скорее, стихийный характер. Увеличение эритроцитурии имело место у 0,8% исследуемых, лейкоцитурии – у 0,4%, патологических цилиндров – у 4,6% пациенток по сравнению с предыдущим периодом.

Для данного периода наблюдения в исследуемой группе интервал рецидивирования (RI)=0,009 по сравнению с контрольной группой, где RI=0,021. Относительный риск рецидивирования (RR) по сравнению с контрольной группой составил 1,0909

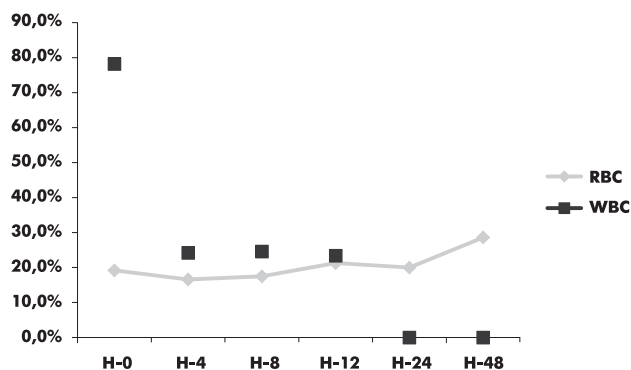


Рис. 6. Динамика изменений мочи в исследуемой группе

(95% ДИ 0,3633–3,2758; $p=0,8767$; $Z=0,155$). Полученные различия не являются статистически достоверными ($p=0,8767$).

На 12-й неделе из контрольной группы по причине рецидива ИМП вышло 6 (15,0%) пациенток. Продолжили наблюдение 22 (55,0%) пациентки. По сравнению с началом наблюдения из исследования вышло 18 (45,0%) пациенток. В динамике жалоб отмечена тенденция к снижению дизурии у 2,0% женщин, боли – у 7,0%, а к увеличению поллакиурии – у 8,4% пациенток. Изменения в общем анализе мочи к данному периоду контрольного обследования заключались в снижении количества пациенток с эритроцитурией (-29,8%), увеличении количества пациенток с лейкоцитурией (+26,6%) и снижении числа пациенток с наличием патологических цилиндров (-13,4%). При имеющихся положительных сдвигах вышеперечисленных показателей статистически значимых различий не получено.

На этой же неделе из исследуемой группы по причине рецидива ИМП вышло 10 (17,5%) пациенток. Продолжили наблюдение 47 (82,5%) женщин.

По динамике жалоб отмечено снижение дизурии у 7,2%, боли – у 0,0%, а увеличение поллакиурии – у 0,1% пациенток. Нет симптомов у 24 (51,1%) пациенток.

Изменения в общем анализе мочи пациенток к данному периоду контрольного обследования заключались в снижении эритроцитурии у 3,8% пациенток, лейкоцитурии – у 1,2% и числа тестов с наличием патологических цилиндров – у 2,9% исследуемых. При имеющихся положительных сдвигах вышеперечисленных показателей статистически значимых различий не получено.

По сравнению с контрольной группой (рис. 3а) в группе пациенток, принимавших Канефрон® Н (рис. 3б), отмечена тенденция к снижению степени микробной нагрузки.

Также в группе пациенток, принимавших Канефрон® Н, за изучаемый период отмечается тенденция в сторону улучшения оценки качества жизни на фоне проводимого противорецидивного лечения. Если в контрольной группе максимальное число пациенток оценили его как 5 (плохо) и 6 (очень плохо) (рис. 4а), то в исследуемой группе динамика по ежемесячным контрольным обследованиям имела место от 6 (очень плохо) в начале исследования до 1 (хорошо) на 12-й неделе приема препарата (рис. 4б).

Для данного периода наблюдения в исследуемой группе интервал рецидивирования (RI)=0,008 по сравнению с контрольной группой, где RI=0,014. Относительный риск рецидивирования (RR) по сравнению с контрольной группой составил 0,8187 (95% ДИ 0,3311–2,0247; $p=0,6650$; $Z=0,433$). Полученные различия не являются статистически достоверными ($p=0,6650$).

Таким образом, за 12 нед лечения препаратом Канефрон® Н не отмечено значимых изменений в показа-

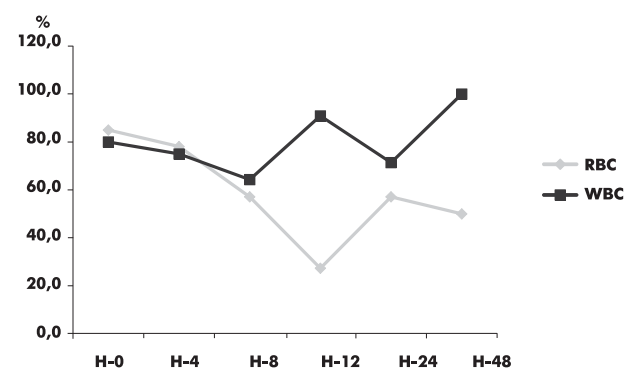


Рис. 7. Динамика изменений мочи в контрольной группе

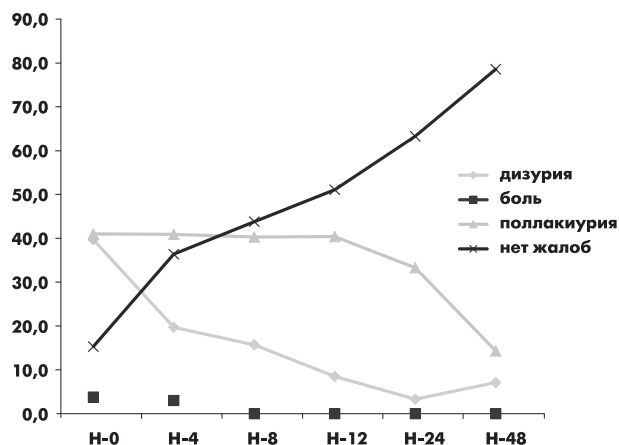


Рис. 8. Динамика симптомов в исследуемой группе

телях интервала рецидивирования и риска рецидивирования (рис. 5).

На 24-й неделе из контрольной группы по причине рецидива ИМП выбыло 15 (37,5%) пациенток. Продолжили наблюдение 7 (17,5%) пациенток. Динамика жалоб носит хаотичный характер: снижение дизурии у 2,0% пациенток, увеличение боли у 10,4% и снижение поллакиурии у 8,4% пациенток. В общем анализе мочи выявлено увеличение эритроцитурии у 29,8% и снижение лейкоцитурии у 19,5% пациенток.

В исследуемой группе по сравнению с 12-й неделей по причине рецидива ИМП выбыло 19 (38,8%) пациенток. Продолжили наблюдение 30 (61,2%) пациенток.

В динамике жалоб за период наблюдения (от 12-й до 24-й недели) симптомы дизурии уменьшились на 5,2%, поллакиурии – на 7,1%. Не произошло изменений по ощущению боли (0,0%). Нет симптомов у 19 (63,3%) пациенток.

Контрольное исследование общего анализа мочи выявило увеличение числа пациенток, имеющих эритроцитурию, на 3% и уменьшение числа пациенток с лейкоцитурией на 23,4%.

Для данного периода наблюдения в исследуемой группе интервал рецидивирования (RI)=0,014 по сравнению с контрольной группой, где RI=0,017. Относительный риск рецидивирования (RR) по сравнению с контрольной группой составил 0,5500 (95% ДИ 0,3460–0,8743; $p=0,0115$; $Z=2,528$).

Полученные различия являются статистически достоверными ($p=0,0115$).

На 48-й неделе из контрольной группы по причине рецидива ИМП выбыло 5 (12,5%) пациенток. Продолжили наблюдение 2 (5,0%) пациентки. По сравнению с началом из исследования выбыло 38 (95,0%) пациенток. За данный период не отмечено динамики по дизурии, но выявлено увеличение боли у 21,4% женщин, а поллакиурии – у 35,7% пациенток. В общем анализе мочи снижение эритроцитурии имели 7,1% пациенток, увеличение лейкоцитурии наблюдалось у 28,6% пациенток.

На 48-й неделе из исследуемой группы по причине рецидива ИМП выбыло 16 (53,3%) пациенток. Продолжили наблюдение 14 (46,7%) пациенток.

Динамика изменений в общем анализе мочи на протяжении исследования представлена на рис. 6 для исследуемой группы и на рис. 7 для контрольной. Как видно, в группе пациенток, принимавших Канефрон® Н, по сравнению с группой контроля отмечается прогрессивная тенденция к снижению лейкоцитурии не только на фоне

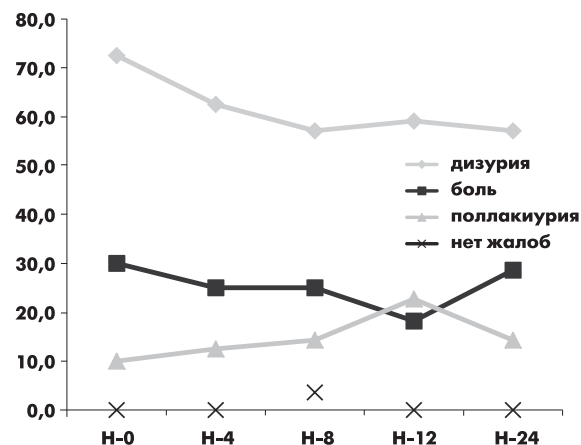


Рис. 9. Динамика симптомов в контрольной группе

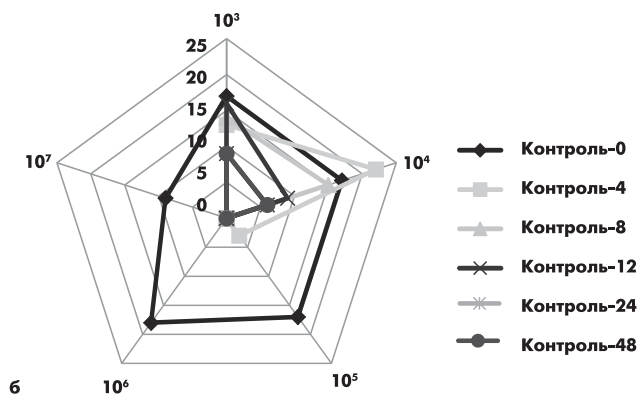
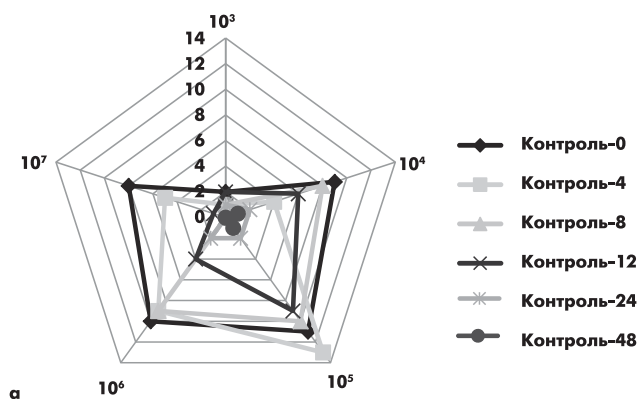


Рис. 10. Степень бактериурии в контрольной (а) и экспериментальной (б) группах на 48-й неделе

противорецидивного лечения, но и в течение года наблюдения.

Динамика симптомов на протяжении исследования представлена на рис. 8 для исследуемой группы и на рис. 9 для контрольной.

Как видно, в группе пациенток, принимавших Канефрон® Н, по сравнению с группой контроля отмечается прогрессивная тенденция к снижению дизурии и поллакиурии, а также к увеличению количества пациенток, не имеющих симптомов заболевания. Причем данная тенденция сохраняется даже после прекращения приема препарата Канефрон® Н. Изменения в контроль-

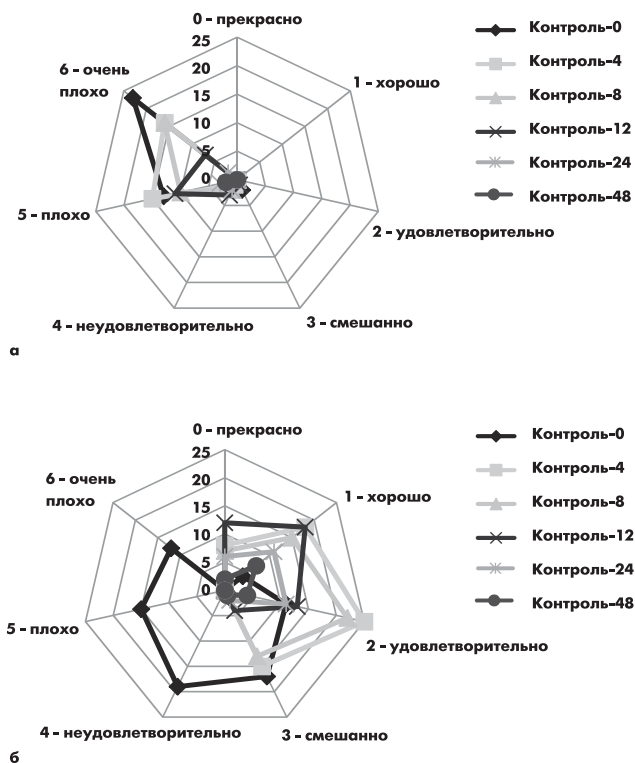


Рис. 11. Качество жизни в контрольной (а) и экспериментальной (б) группах на 48-й неделе

ной группе следует рассматривать лишь до 24-й недели наблюдения, так как в период наблюдения (недели 24–48) в этой группе осталось всего 2 пациентки.

Степень бактериурии в группе пациенток, получавших Канефрон® Н, претерпела существенные изменения лишь за 1-й месяц приема препарата, и обусловлено это, по всей видимости, антиадгезивными и противомикробными свойствами препарата Канефрон® Н. В контрольной группе существенной динамики по степени бактериурии за указанный период не отмечено (рис. 10).

В группе пациенток, принимавших Канефрон® Н, по сравнению с контрольной группой тенденция к улучшению качества жизни сохраняется не только на фоне проводимого противорецидивного лечения, но и в последующий период наблюдения (рис. 11).

Для данного периода наблюдения в исследуемой группе интервал рецидивирования (RI)=0,031 по сравнению с контрольной группой, где RI=0,1. Относительный риск рецидивирования (RR) в данной группе составил 0,7467 (95% ДИ 0,4198–1,3280; $p=0,3200$; $Z=0,994$). Полученные различия не являются статистически достоверными ($p=0,3200$). Таким образом, статистически значимое снижение риска рецидивирования в исследуемой группе отмечалось в период с 12-й по 24-ю неделю наблюдения (рис. 12).

У пациенток, принимавших Канефрон® Н, по сравнению с контрольной группой происходило улучшение по лабораторным показателям и по проявлению симптомов заболевания. Так, доля пациенток, имевших лейкоцитурию, в исследуемой группе от начала лечения и до окончания периода наблюдения (неделя 48-я) снизилась с 78,2% до 0%.

Поллакиурия в исследуемой группе перед началом лечения отмечалась у 41,0% пациенток. К концу 48-й недели доля пациенток с наличием поллакиурии составила

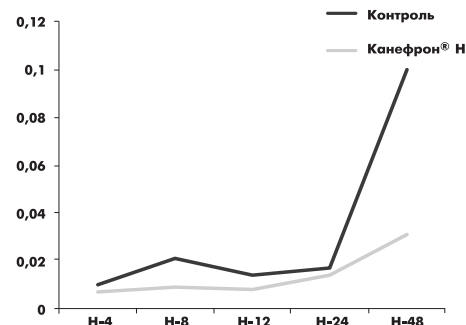


Рис. 12. Показатели интервала рецидивирования (RI) и риска рецидивирования (RR) на 48-й неделе

14,3% с тенденцией к плавному снижению на протяжении всего периода наблюдения. Аналогичным образом снижалась доля пациенток, отмечающих дизурию. Перед началом лечения в исследуемой группе дизурию отмечали у 39,7% пациенток, а в конце 48-й недели дизурия была лишь у 7,1% пациенток. Соответственно снижению дизурической симптоматики в исследуемой группе за весь период наблюдения возросло и количество пациенток с полным отсутствием жалоб. Так, если перед началом лечения симптомов заболевания не было только у 15,3% пациенток, то к концу 48-й недели 78,6% пациенток не отмечали каких-либо жалоб и симптомов.

Степень бактериурии в исследуемой группе существенно снизилась лишь в 1-й месяц лечения, но затем сохранилась на уровне 103–104 КОЕ/мл на протяжении всего периода наблюдения. В контрольной группе степень бактериурии варьировала на уровне 104–107 КОЕ/мл без существенных колебаний на протяжении всего периода наблюдения.

В группе пациенток, принимавших Канефрон® Н, по сравнению с контрольной группой на фоне проводимого противорецидивного лечения имелась тенденция к улучшению качества жизни, которая сохранялась и в последующий период наблюдения. Так, к концу 48-й недели в исследуемой группе пациентки отмечали качество жизни преимущественно как хорошо (1) и удовлетворительно (2), в то время как пациентки контрольной группы отмечали свое качество жизни как плохо (5) и очень плохо (6) без особой динамики на протяжении всего периода наблюдения.

Тем не менее, несмотря на представленные выше положительные результаты, мы не получили статистически значимых различий по показателям риска рецидивирования и интервала рецидивирования в группах в первые 12 нед лечения. Однако в исследуемой группе после

окончания приема препарата Канефрон® Н в период с 12-й по 24-ю неделю последующего наблюдения риск рецидивирования достоверно снизился и составил 0,5500 (95% ДИ 0,3460–0,8743; $p=0,0115$; $Z=2,528$). Но в последующие 6 мес наблюдения риск рецидивирования в исследуемой группе по сравнению с контрольной составил 0,7467 (95% ДИ 0,4198–1,3280; $p=0,3200$; $Z=0,994$), что не является статистически значимым результатом.

ВЫВОДЫ

Данные, полученные в ходе исследования, позволяют утверждать, что прием растительного препарата

Канефрон® Н («Бионорика», Германия) по 2 таблетки 3 раза в день в течение 3 мес приводит к снижению числа случаев лейкоцитурии и степени микробной нагрузки. Кроме того, происходит снижение числа случаев дизурии, что приводит к улучшению качества жизни пациенток с рецидивирующей инфекцией нижних мочевых путей. Благодаря выраженному антиадгезивному эффекту препарат Канефрон® Н предупреждает формирование латентных очагов инфекции на этапе обновления уротелия, сокращая тем самым вероятность рецидивирования инфекции, что подтверждается достоверным снижением риска рецидивирования уже с 12-й недели фитопрофилактики.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Перепанова Т.С. Трудности лечения рецидивирующей инфекции мочевых путей. Возможности фитопрепаратов / Т.С. Перепанова // Русский медицинский журнал. – 2009. – № 12. – С. 35–38.
2. Синякова Л.А. Профилактика рецидивирующих инфекций нижних мочевыводящих путей – взгляд из прошлого в будущее / Л.А. Синякова, М.Л. Штейнберг // Урология. – 2012. – № 4. – С. 83–87.
3. Gupta K. Emerging antibiotic resistance in urinary tract pathogens. Infect Dis Clin North. Am. 2003; 17: 243–59.
4. Шевяков М.А. Иммуноterapia инфекционно-воспалительных заболеваний мочевыводящих путей и ее эффективность / М.А. Шевяков // Урология. – 2013. – № 2. – С. 98–102.
5. Перепанова Т.С. Трудности лечения рецидивирующей инфекции мочевых путей. Возможности фитопрепаратов / Т.С. Перепанова // Здоровье женщины. – № 5 (51). – 2010. – С. 152–155.
6. Sheskin D.J. Handbook of parametric and nonpara-metric statistical procedures. 2004, 3rd ed. Boca Raton: Chapman & Hall / CRC.

Актуальность коррекции дефицита железа у женщин репродуктивного возраста

Здоров'я України. Тематичний номер. Жовтень, 2016

Вопрос коррекции дефицита железа часто возникает при ведении беременности, в особенности, когда речь заходит об экстрагенитальной патологии.

22–23 сентября в г. Киеве в Доме кино при поддержке Министерства здравоохранения Украины, Национальной академии медицинских наук, ОО «Ассоциация акушеров-гинекологов Украины» и Национальной медицинской академии последилового образования имени П.Л. Шупика состоялись XIV Съезд акушеров-гинекологов Украины и Научно-практическая конференция с международным участием «Проблемные вопросы акушерства, гинекологии и репродуктологии в современных условиях». Данное мероприятие служит прекрасным примером и напоминанием о важности сотрудничества врачей различных специальностей с целью сохранения женского здоровья и здоровья ребенка. Обмен опытом с иностранными экспертами позволяет нам перенять современные, соответствующие мировым стандартам подходы в лечении беременных женщин с разными видами патологии. На конференции были затронуты важные темы и подняты вопросы о здоровье женщины, его сохранении и восстановлении. В частности, много внимания было уделено экстрагенитальной патологии, которая, по сути, является совокупностью различных нозологий и патологических состояний, что само по себе предусматривает широкий спектр методов лечения и необходимость применения мультидисциплинарного подхода. В данном обзоре будет подробно рассмотрена роль коррекции дефицита железа при лечении экстрагенитальной патологии и аномальных маточных кровотечений.

Доклад, посвященный роли коррекции дефицита железа на этапе планирования семьи, представила **член-корреспондент НАМН Украины, заместитель директора по научной работе ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины», доктор медицинских наук, профессор Татьяна Феофановна ТАТАРЧУК.**

— В первую очередь стоит рассмотреть национальные цели развития тысячелетия. На передний план выступает снижение уровня детской смертности и улучшение здоровья матерей. Также к этим целям относятся преодоление бедности, обеспечение гендерного равенства и качественного образования на протяжении жизни. Не стоит забывать об ограничении распространения ВИЧ-инфекции и туберкулеза, а также разработке методов и мероприятий по сокращению их масштабов.

По данным отдела охраны репродуктивного здоровья и научных исследований при Всемирной организации здравоохранения и Центра информационных программ при Институте здравоохранения им. Джонса Хопкинса Блумберга, проведение мероприятий по планированию семьи будет способствовать снижению уровня материнской смертности на 32%, младенческой и детской — на 10%, незапланированной беременности — на 71% («Планирование семьи: универсальное руководство для поставщиков услуг по планированию семьи», 2007). Кроме того, проведение обучающих программ по правильному использованию презервативов позволит снизить частоту инфицирования ВИЧ половым путем на 80%.

Согласно Европейской базе данных «Здоровье для всех» (ВОЗ, 2016), в Украине уровень материнской смертности в 2 раза превышает средний уровень по Евросоюзу, а уровень

неонатальной смертности — в 1,5–2 раза. По данным информационного бюллетеня № 348 ВОЗ за ноябрь 2015 года, основными патологическими состояниями, приводящими к летальному исходу, являются: экстрагенитальная патология, послеродовые кровотечения, инфекции, преэклампсия и эклампсия, небезопасный аборт. При этом, согласно данным МЗ Украины за 2014 год, первые места в статистике основных причин также занимают экстрагенитальная патология, сепсис, тромбоэмболия и послеродовые кровотечения.

Риск развития преэклампсии обусловлен следующими факторами: возраст (старше 40 лет), первые роды, преэклампсия в анамнезе, преэклампсия у матери, многоплодная беременность, сопутствующие заболевания (сахарный диабет, артериальная гипертензия, патология почек, аутоиммунные заболевания), длительный интервал между беременностями, избыточная масса тела, повышенное артериальное давление при первом визите беременной в центр планирования семьи.

Среди факторов риска послеродовых кровотечений также выделяют возраст (старше 35 лет), многоплодную беременность, миому матки, преэклампсию, амнионит, плотное прикрепление или отслойку плаценты, разрыв шейки матки, инструментальные вагинальные роды, кесарево сечение.

Повышение риска преждевременных родов ассоциировано с преждевременными родами в анамнезе, многоплодной беременностью, бактериальным вагинозом, воспалительными заболеваниями мочеполовой системы, артериальной гипертензией, беременностью после применения вспомогательных репродуктивных технологий, маленьким интервалом между беременностями, плотным прикреплением плаценты, риском разрыва матки вследствие рубцевания, гестационным диабетом, невынашиванием, недостаточностью лютеиновой фазы.

При рассмотрении факторов младенческой смертности особое место занимают перинатальные причины, затем врожденные пороки, далее инфекционные заболевания и заболевания органов дыхания.

На сегодняшний день на этапе прекоцепционного периода можно спрогнозировать риск развития преэклампсии, преждевременных родов, гестационного диабета, задержки развития плода и с высокой точностью определить риск развития макросомии. При задействовании всего потенциала программы планирования семьи появляется возможность не только предотвратить незапланированную беременность, но и обеспечить наиболее безопасный исход беременности для матери и плода с учетом всех вероятных рисков.

Современная мировая концепция антенатального ухода ощутимо изменилась. Если ранее основные усилия были направлены на определение факторов риска и предотвращение осложнений, в том числе патологии плода и новорожденных, на более поздних сроках (с 16-й недели), то сейчас речь идет о прекоцепционном периоде и более ранних сроках беременности (начиная с 12-й недели). Данная концепция дает возможность разработать эффективную стратегию дальнейшего ведения пациенток с высоким риском развития осложнений беременности и родов.

Ключевым моментом в предупреждении материнской смертности является адекватное и полноценное информирование женщин о методах контрацепции. Контрацепция при экстрагенитальной патологии должна быть постоянной в случаях

противопоказаний к беременности (Приказ МЗ и НАМН Украины от 29.11.2013 г. № 1030/102), также выбор метода контрацепции зависит от сопутствующих заболеваний женщины и требует особого контроля профильным специалистом.

При консультировании по вопросам контрацепции в последродовой период важно помнить и учитывать некоторые ключевые моменты: контрацептивные потребности (восстановление сексуальной активности, последующие репродуктивные планы), рекомендованный интервал между родами (2–3 года), модель грудного вскармливания (частота, длительность, введение прикорма), социальные факторы и медицинские проблемы. При этом для начала использования контрацептивов не рекомендуется ждать восстановления менструального цикла.

Сегодня, используя возможности службы планирования семьи, мы можем предупредить большинство случаев материнской смертности, в частности, можно повлиять на такие основные причины, как осложнение аборт, преэклампсия, железодефицитная анемия (ЖДА), послеродовые кровотечения, преждевременные роды и, что немаловажно, экстрагенитальная патология.

По данным Агентства Соединенных Штатов Америки по международному развитию (USAID), представленным в документе «Интервал рождения: обновленные исследования» (Birth Spacing: Research Update, 2002), интервал между родами 36–41 мес по сравнению с 24–29 мес снижает риск неонатальной смертности на 26%, младенческой – на 41% и смертности в возрасте до 5 лет – на 61%. При этом отдельным пунктом следует рассмотреть одну из основных причин развития осложнений беременности – дефицит железа.

Железодефицитная анемия при беременности – состояние, обусловленное снижением содержания железа в сыроворотке крови, костном мозге в связи с увеличением объема циркулирующей крови и потребности в микроэлементе, снижением его депонирования, высоким темпом роста плода. Как правило, на фоне ЖДА часто возникают гестозы, артериальная гипотония, преждевременное отслоение плаценты, задержка роста плода, преждевременные роды, угроза прерывания беременности. При этом ЖДА является одним из наиболее частых осложнений беременности.

По данным исследования С. Вреуманн (2013), дефицит железа был отмечен у 50% принимавших в нем участие пациенток. При этом не было выявлено нижней границы уровня гемоглобина, при котором существует риск развития осложнений у матери и плода. В результате было доказано, что при уровне гемоглобина 80–90 г/л его повышение на каждый 1 г/л снижает риск материнской смертности.

По мнению докладчика, при лечении ЖДА в качестве средства выбора наиболее целесообразно назначать препараты на основе полимальтозного комплекса гидроксида железа (III). Стабильное комплексное соединение гидроксида железа (III) с полимальтозой в физиологических условиях не выделяет железо в виде свободных ионов. На рынке Украины среди доступных представителей группы препаратов на основе полимальтозного комплекса гидроксида железа (III) заслуженным доверием пользуется препарат Мальтофер. Железо, входящее в состав препарата, при пероральном приеме поступает в кровь из кишечника только путем активного всасывания. Данное свойство объясняет его высокий профиль безопасности в отличие от простых солей железа, всасывание которых происходит по градиенту концентрации.

На этапе планирования беременности и ранних ее сроках нельзя забывать о необходимости постоянного контроля дефицита железа и его коррекции, тем самым минимизируя риск развития осложнений, угрожающих здоровью и жизни матери и плода.

Кроме того, приоритетными заданиями на сегодняшний день являются следующие: проведение обучающих семинаров по планированию семьи во всех областях Украины, из-

учение опыта областей и разработка единого электронного реестра женщин репродуктивного возраста с заболеваниями, при которых беременность и роды угрожают жизни матери и будущего ребенка. И один из важных пунктов – это разработка системы аудита деятельности областных центров планирования семьи.

О коррекции метаболических нарушений у беременных с исходными гипоксическими расстройствами рассказала **руководитель отделения акушерских проблем экстрагенитальной патологии ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины», доктор медицинских наук, профессор Юлия Владимировна ДАВЫДОВА.**

— Гипоксия – это пониженное содержание кислорода в организме или отдельных органах и тканях, возникающее при недостатке кислорода во вдыхаемом воздухе и в крови, при нарушении биохимических процессов тканевого дыхания. Вследствие гипоксии в жизненно важных органах развиваются необратимые изменения.

В большей степени нас интересуют заболевания, которые с максимальной вероятностью приводят к развитию гипоксии. К таким нозологиям относятся врожденные и приобретенные пороки сердца с сердечной недостаточностью (СН) и анемией, ЖДА, системная красная волчанка (СКВ) и ее усугубленный вариант – СКВ с антифосфолипидным синдромом (АФС), а также гипертоническая болезнь. Говоря о беременных женщинах, стоит рассматривать предплацентарную и плацентарную гипоксию. И в этом ключе важную роль будет играть СН, анемия, преэклампсия и другие гипертензивные осложнения, которые могут усугубить ту кардиальную патологию, которая уже присутствует у пациентки.

В течение первых 10 нед беременности эмбриогенез происходит в условиях гипоксии, поскольку напряжение кислорода в плаценте значительно ниже, чем в окружающих структурах эндометрия. Plugging-блокирующий механизм защищает растущий эмбрион и плацентарные ворсинки от окислительного повреждения; антиоксидантные ферменты, такие, как митохондриальная супероксиддисмутаза, не экспрессируются на синцитиотрофобласте ранее 8–9 нед беременности, но на сроке 11–13 нед plugging-блокирующий механизм нарушается током материнской крови, входящей в межворсинчатое пространство.

В этот момент и нужно прилагать все усилия для профилактики эндотелиальной дисфункции и коррекции дефицита железа.

Реакция плода на гипоксию может быть разной: от немедленной, выражающейся в антенатальной гибели плода, до задержки внутриутробного роста и низкой массы тела при рождении. Это приводит к тому, что в организме ребенка активируются компенсаторные механизмы и гены, отвечающие за фетальное программирование. Поэтому реализация гипоксии происходит, как правило, в зрелом возрасте, проявляясь в виде ранней гипертонии, ишемической болезни сердца, раннего атеросклероза, ожирения и метаболического синдрома.

Это значит, что, осуществляя профилактику гипоксии плода, необходимо думать не только о немедленных реакциях, но и о будущем развитии ребенка. Поэтому целесообразно проводить коррекцию метаболических нарушений у женщин с гипоксическими расстройствами вследствие предшествующей патологии в прекоцепционный период.

При этом на первый план выходит терапия основного заболевания и коррекция врожденного порока сердца, которые дополняются терапией сопровождения: L-аргинин, сахарат железа и полимальтозный комплекс гидроксида железа (III).

На сегодняшний день качественным представителем такой комбинации на рынке Украины является препарат Мальтофер. Поскольку сульфаты могут способствовать усу-

гублению оксидативного стресса, Мальтофер благодаря входящему в его состав полимальтозному комплексу гидроксидов железа (III), который активно всасывается и не способствует циркуляции трансферрин-несвязанного железа, может использоваться для терапии ЖДА у беременных, являющихся группой высокого риска.

Постоянно отслеживая состояние пациентки, необходимо продолжать применение препарата железа во всех трех триместрах беременности и в послеродовой период.

В случае наличия СКВ и СКВ с сопутствующей АФС в вышеуказанную схему лечения в I триместре беременности включают терапию кортикостероидами и антикоагулянтную терапию. Также состояние пациенток с СКВ в обязательном порядке необходимо отслеживать по шкале SLEDAI.

В заключение можно сказать, что назначение терапии сопровождения, профилактика эндотелиальной дисфункции и коррекция ЖДА позволяют должным образом воздействовать на продукцию прогениторов эндотелиоцитов, что на сегодняшний день является надежным маркером эффективности коррекции эндотелиальной дисфункции.

Применение дифференцированного подхода (терапия основного заболевания с учетом маркеров метаболических нарушений, включая терапию сопровождения в комбинации с препаратом железа Мальтофер) позволяет минимизировать перинатальные и акушерские осложнения, а также снижает негативное влияние внутриутробной гипоксии на плод и ее последствия в дальнейшей жизни ребенка.

Доклад о рациональной терапии аномальных маточных кровотечений представила **доктор медицинских наук, профессор кафедры педиатрии, акушерства и гинекологии факультета фундаментальной медицины Харьковского национального университета им. В.Н. Каразина, декан педиатрического факультета Харьковской академии последипломного образования Ольга Валентиновна ГРИЩЕНКО.**

— Актуальность темы расстройств менструальной функции обусловлена неуклонным ростом заболеваемости. По данным Центра медицинской статистики МЗ Украины за 2013 год, расстройства менструального цикла были зарегистрированы у 11,02 из 1000 женщин репродуктивного возраста, что на 4,5% превышает аналогичный показатель 2008 года (10,52 из 1000 женщин). При этом частота нарушений менструального цикла у подростков (15–17 лет) составила 29,11 случая на 1000 девочек.

К одним из наиболее распространенных проявлений нарушения менструального цикла относятся аномальные маточные кровотечения (АМК), которые характеризуются чрезмерной продолжительностью, отсутствием цикличности и большим объемом кровопотери.

Объективные данные о распространенности АМК в Украине отсутствуют, что, вероятно, объясняется недостаточным уровнем диагностики и недооценкой проблемы среди пациенток и врачей.

В связи со сложившейся ситуацией в 2016 году был принят новый протокол (Приказ МЗ Украины от 13.04.2016 г. № 353) «Об утверждении и внедрении медико-технологических документов по стандартизации медицинской помощи при аномальных маточных кровотечениях».

Данный протокол учитывает международную классификацию АМК – PALM-COEN (Palm, Adenomyosis, Leiomyoma, Malignancy – Coagulopathy, Ovulatory, Endometrial, Iatrogenic, Not yet classified), согласно которой АМК могут иметь структурную и неструктурную природу. К структурным причинам относятся полипы, аденомиоз, лейомиомы, злокачественные опухоли и гиперплазия, а к неструктурным – коагулопатия, овulatoryная дисфункция, изменения в эндометрии и ятрогенные причины.

В соответствии с общими принципами терапии лечение АМК должно проводиться в два этапа: первый – остановка кровотечения; второй – профилактика рецидива. Для остановки кровотечения чаще всего применяется хирургический и гормональный гемостаз. Согласно данному протоколу, терапию АМК желательнее начинать с гистероскопии, а при отсутствии возможности качественного ее выполнения следует прибегнуть к раздельному диагностическому выскабливанию стенок матки и канала шейки матки.

Гормональный гемостаз показан женщинам при рецидивах кровотечения в случае, если со дня последнего выскабливания прошло менее 2–3 мес, или молодым нерожавшим пациенткам, которые не относятся к группе риска развития пролиферативных процессов эндометрия.

Хирургическое лечение при АМК показано в том случае, когда медикаментозная терапия неэффективна или неприменима (в силу побочных реакций или имеющихся противопоказаний). Также хирургическое вмешательство показано при тяжелых кровотечениях на фоне выраженной анемии и при структурной патологии матки. При этом диапазон объема и методы хирургического вмешательства могут варьироваться в зависимости от ситуации (от простого выскабливания полости матки до удаления органа в особо тяжелых случаях).

Противорецидивная терапия основывается на назначении как гормональных, так и негормональных препаратов. К последним относятся нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), которые угнетают синтез простагландинов путем ингибирования циклооксигеназы и изменяют соотношение между простагландинами и тромбоксаном, что способствует вазоконстрикции в матке. Также к негормональной терапии АМК можно отнести и назначение антифибринолитиков, в частности транексамовой кислоты, которая уменьшает местный распад фибрина без изменения параметров свертывания крови.

Гормональные методы лечения и профилактики рецидивов АМК включают в себя применение комбинированных оральных контрацептивов (КОК), прогестагенов и внутриматочной гормональной левоноргестрел-релизинг-системы (ЛНГ-ВМС).

Если провести сравнительный анализ эффективности медикаментозных методов лечения, то наибольшая результативность отмечается при использовании ЛНГ-ВМС, а второе место по эффективности занимают депонирующие инъекции/импланты прогестагенов и КОК. При этом важно помнить, что, выбирая КОК, предпочтение следует отдавать препаратам, содержащим гестаген и обладающим выраженным антипролиферативным действием.

Всегда важно помнить об основной составляющей противорецидивной терапии, а именно – о коррекции сопутствующей АМК анемии. При этом наиболее эффективным методом, способствующим уменьшению количества осложнений и длительности госпитального лечения, являются инфузии комплексом карбоксимальтозы железа (Феринжент). Данный комплекс, несмотря на то что мы только недавно начали применять его в нашей клинической практике, уже доказал свою эффективность и даже был включен в локальное исследование, которое на сегодняшний день находится в процессе статистической обработки. Препарат Феринжент можно по праву считать средством первой линии при рациональной терапии железодефицитных состояний у пациенток, которым не могут быть назначены пероральные препараты железа либо же в случае их неэффективности.

Подготовила Марина Титомир

Оптимізація діагностично-лікувальної тактики у хворих з патологічними виділеннями із соска

І.І. Смоланка¹, О.А. Аксьонов², О.Г. Аксьонова², Г.А. Білоненко²

¹Національний інститут раку МОЗ України, м. Київ

²Український науково-практичний центр ендокринної хірургії, трансплантації ендокринних органів і тканин МОЗ України, м. Київ

Мета дослідження: аналіз власних наукових даних і розроблення оптимального діагностично-лікувального алгоритму при патологічних виділеннях із соска (ПВС).

Матеріали та методи. У 202 пацієнток з ПВС після клінічних, цитологічних, променевих та ендоскопічних досліджень виконали 196 традиційних дуктотомій і 12 втручань після маркування внутрішньопрокових новоутворень (ВПНУ) за власним способом (6 жінок оперовані з двох сторін). Після гістологічної верифікації розраховували чутливість, специфічність і точність проведених діагностичних тестів.

Результати. Діагностична специфічність рентгенівської галактодуктографії (РГДГ) та ендоскопічної мамодуктоскопії (ЕМДС) складає 22,6% та 47,4% відповідно. Основна причина хибнопозитивних результатів ЕМДС полягає у периферійному розташуванні ВПНУ – з 24 ВПНУ, розташованих не ближче 3,0 см від соска, тільки 17 (70,8%) отримали гістологічне підтвердження.

При подвійному передопераційному маркуванні ВПНУ за власним способом хибних результатів ЕМДС не отримано. Запропоновано оптимальну послідовність діагностичних заходів для забезпечення диференційованого вибору хірургічної тактики у жінок у репродуктивний або менопаузальний періоди.

Заключення. Покращення діагностичної ефективності ЕМДС як сучасної високотехнологічної методики при ПВС можливе шляхом подвійного синхронного передопераційного маркування периферійно розташованих ВПНУ. Послідовне використання відомих і запропонованих методик за опрацьованим нами алгоритмом забезпечує диференційований вибір індивідуальної хірургічної тактики залежно від репродуктивного стану і віку пацієнток з ПВС.

Ключові слова: грудна залоза, виділення із соска, діагностично-лікувальний алгоритм.

Виділення із сосків поза періодом вагітності і лактації – частий клінічний симптом, який після болю та ущільнень у грудній залозі (ГЗ) є третьою причиною звернення жінок до мамолога [11]. У Міжнародній статистичній класифікації хвороб 10-го перегляду даний симптом представлений 2 рубриками: N64.3 – галакторея, що не пов'язана з дітонародженням, та N64.5.2 – виділення із соска. Різниця між цими формулюваннями, як пояснюють V. Lavoie та співавтори (2016), полягає в тому, що галакторея, не пов'язана з дітонародженням, вважають фізіологічною, тобто, доброякісною і клінічно зрозумілою, а виділення із соска оцінюють як патологічні, тобто онкологічно підозрілі і, можливо, злоякісні [7].

Фізіологічні виділення спостерігаються з обох сосків, з багатьох молочних отворів, мають молозивний характер і, за даними L. Ouldamer та співавторів (2015), зумовлені численними загальними причинами – репродуктивними (1 рік після грудного вигодовування, перервана вагітність), ендокринними (гіперпролактинемія, гіпотиреоз), фармако-

логічними (деякі психотропні, кардіологічні, гастроентерологічні препарати, оральні контрацептиви), наркологічними (амфетамін, тютюн, марихуана), механічними (стимулювання сосків), паранеопластичними (рак легенів) та ін. [15].

Патологічні виділення із соска (ПВС) спостерігаються, як правило, з одного боку, з одного молочного отвору, мають кривавий, сукровичний або прозорий (водянистий) характер і відрізняються тривалістю, постійністю та спонтанністю. L. Yang і співавтори (2015) підкреслюють, що саме таке визначення ПВС є суттєвим і принциповим, бо доводить необхідність встановлення причини патологічної секреції, яка у 26,0–33,0% пацієнток може бути першою або єдиною ознакою раку ГЗ (РГЗ) [26].

Але встановлення причини ПВС є досить складним і, за образним висловом R.J. Gray та співавторів (2007), нагадує «навігацію у каламутних водах» (navigating murky waters) через те, що відомі діагностичні методи – цитологічний (мазки-відбитки, протоковий лаваж), рентгенологічний (рентгенологічна мамографія – РМГ, рентгенологічна галактодуктографія – РГДГ), ультразвуковий (В-режим – УЗД, контрастна сонодуктографія – КСДГ), магнітно-резонансний (МРТ), ендоскопічний (ендоскопічна мамодуктоскопія – ЕМДС) характеризуються недостатньою ефективністю, зокрема низькою специфічністю [1, 2, 5, 9, 10, 14, 16, 22].

З огляду на недостатню ефективність наведених діагностичних методик більшість фахівців вдаються до їхнього комплексного застосування за певними алгоритмами. Відомі на сьогодні алгоритми здебільшого схожі між собою, і на перших рівнях лікарі послідовно використовують клінічні і променеві (РМГ/УЗД) дослідження для виявлення змін, що відповідають категоріям BI-RADS™-3–5 і підлягають морфологічній верифікації [6, 20, 21].

Утім, наведені алгоритми значуще різняться на наступних рівнях, коли за даними РМГ/УЗД вогнищеві зміни ГЗ відсутні (категорії BI-RADS™-0–1) і необхідне застосування додаткових методик, наприклад РГДГ, ЕМДС або МРТ.

Так, за рекомендаціями Американського інституту поліпшення клінічних систем (Institute for Clinical Systems Improvement – ICSI) у пацієнток з ПВС після РМГ/УЗД достатньо консультації хірурга, який разом із радіологом може обговорити необхідність проведення рентген- або МРТ-дуктографії, але заздалегідь вже зорієнтований на оперативне втручання [17].

Альтернативою спрощеному алгоритму ICSI є складний і, як на нашу думку, пересичений варіант N. Lippa та співавторів (2015), які за категорій BI-RADS™-0–1 у якості додаткової методики застосовують МРТ і у разі патологічних зображень для уточнення патології і проведення візуально контрольованої трепан-біопсії знову повертаються до УЗД [19].

За наведених відмінностей для більшості алгоритмів, опублікованих на поточний період, характерні і деякі загальні недоліки, а саме – відсутність чіткого розподілення на певні рівні, невизначеність відносно категорій BI-RADS™-2, недооцінювання ендоскопічного методу, відсутність

Ефективність окремих діагностичних методик при ПВС, %

Методика	Чутливість	Специфічність	Точність
Цитологія	45,3	57,1	49,6
РМГ	19,2	90,9	40,5
РГДГ	84,4	22,6	58,2
УЗД	14,3	81,8	48,7
КСДГ	84,6	58,4	79,6
ЕМДС	90,3	47,4	80,2

вказівок на диференційований вибір індивідуальної терапії залежно від характеру патології, віку та репродуктивного стану пацієнток. Ці факти доводять, що окремі аспекти діагностично-лікувальної тактики у хворих з ПВС залишаються актуальними і потребують подальшого удосконалення.

Мета дослідження: на підставі аналізу власних наукових даних розробити оптимальний алгоритм діагностично-лікувальних заходів при ПВС.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Проведення даного дослідження на підставі інформованої згоди пацієнток ухвалено комісією з біоетики при Національному інституті раку МОЗ України і відповідає принципам Гельсінської декларації.

З січня 2012 року до грудня 2015 року спостерігали 202 жінки з ПВС. Застосовували клінічний, цитологічний, рентгенологічний, ультразвуковий, ендоскопічний, гістологічний та статистичний методи.

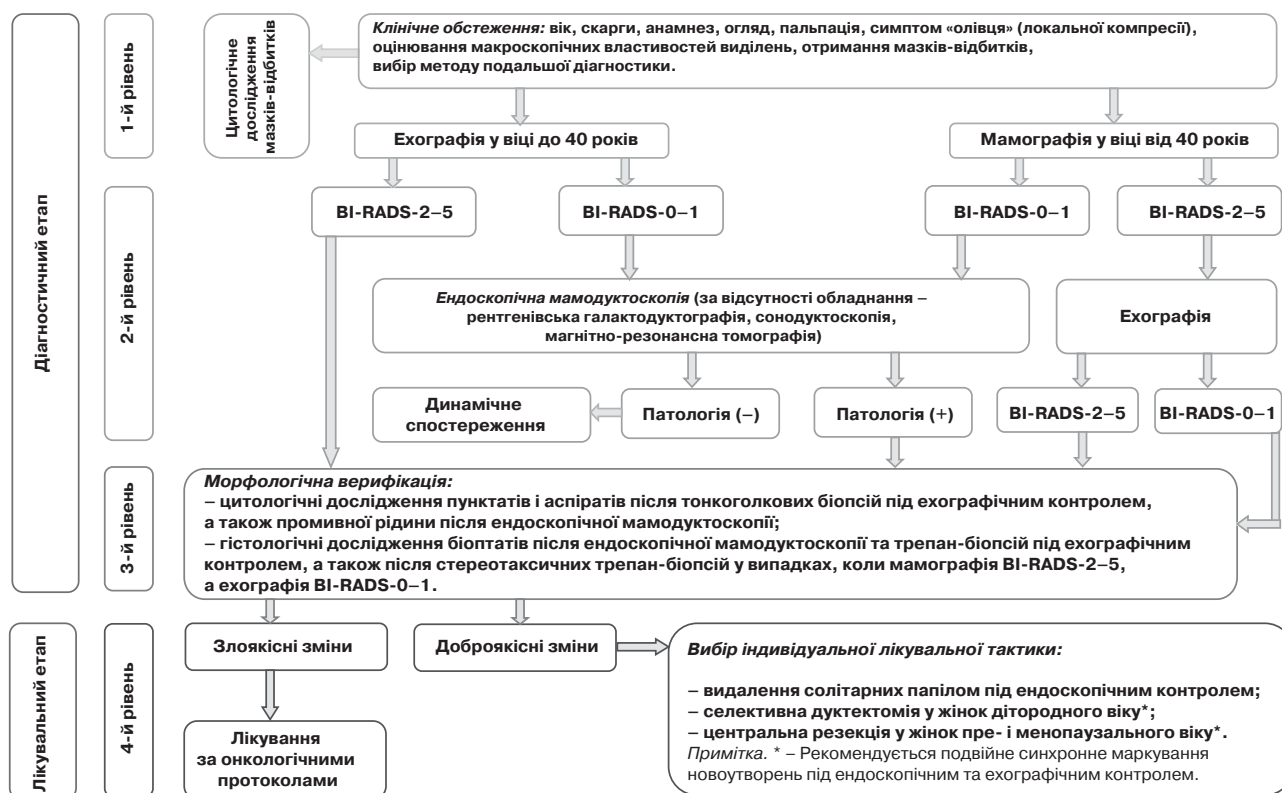
Під час клінічного обстеження з'ясовували вік хворої, скарги, анамнез, проводили огляд, пальпацію, локальну компресію (симптом «олівця»), оцінювали макроскопічні властивості виділень, отримували мазки-відбитки, обирали подальший діагностичний маршрут.

Рентгенологічні методики – повноформатну цифрову РМГ та контрастну РГДГ – виконували на цифровому маммографічному комплексі «Mammomat 3000 Nova» (Німеччина).

УЗД проводили у В-режимі на багатofункціональних сканерах з високочастотними лінійними адаптерами. КСДГ виконували власним способом, який полягає в ехографічному дослідженні молочних проток після заповнення і розширення їх фізіологічним розчином хлориду натрію [3].

Результати мамо- і ехографії оцінювали за категоріями BI-RADS™.

ЕМДС проводили 2-канальним дуктоскопом фірми Karl Storz (Німеччина) з тубусом довжиною 120 мм і зовнішнім діаметром 1,3 мм. В амбулаторних умовах під місцевим внутрішньопротоковим знеболюванням спеціальними зондами розширювали отвір ураженої молочної протоки і для герметизації протокової системи встановлювали в ньому термолабільний поліхлорвініловий катетер. Через просвіт катетера вводили тубус дуктоскопу і послідовно оглядали молочні протоки за періодичною інстиляцією фізіологічного розчину натрію хлориду, що сприяло не тільки розширенню галактофорів, але й проведенню дуктального лаважу з наступним цитологічним аналізом промивної рідини. Отримані зображення оціню-



Алгоритм діагностично-лікувальної тактики при патологічних виділеннях із соска

вали у відповідності до рекомендацій Японської асоціації грудної дуктоскопії (Japanese Association of Mammary Ductoscopy – JAMD) [18].

Цитологічні і гістологічні дослідження проводили з використанням загальноприйнятих методик, а в необхідних випадках застосовували імуногістохімічні реакції.

Для статистичного аналізу отриманих результатів за стандартними формулами розраховували показники чутливості, специфічності і точності проведених діагностичних тестів.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Середній вік хворих становив 49 років (мін. – 18, макс. – 85). У 102 (50,5%) випадках виділення були з лівого соска, у 94 (46,5%) – з правого і в 6 (3,0%) – з обох сосків. У 71 (34,1%) випадку спостерігали рясні виділення, у 121 (58,2%) – помірні і в 16 (7,7%) – мізерні. У 77 (37,0%) спостереженнях виділення були з кров'ю, у 74 (35,6%) – суцисими і у 57 (27,4%) – серозними або водянистими.

Після 208 хірургічних втручань (6 пацієнток оперовані на обох ГЗ) були встановлені наступні гістологічні діагнози: фіброаденоматоз з апокринізацією та проліферацією протокового епітелію – 68 (32,7%) випадків, солітарні папіломи – 66 (31,7%), множинні папіломи – 59 (28,4%), запалення – 6 (2,9%), інвазивна карцинома – 6 (2,9%), атипова протокова гіперплазія – 3 (1,4%) випадки.

Показники ефективності застосованих діагностичних методик наведені у таблиці. З отриманих даних з'ясовується парадоксальний факт – РГДГ і ЕМДС, тобто селективні методики, що спрямовані саме на виявлення внутрішньопротокових новоутворень (ВПНУ) ГЗ, насправді є найменш специфічними.

Проведеними гістологічними дослідженнями встановлено, що низька специфічність РГДГ зумовлена частими (18,4%) хибнопозитивними результатами через формування патологічних дуктограм, які демонструють внутрішньопротокові псевдопапілярні структури – епітеліальні проліферати на тлі хронічного запалення. Це співпадає з даними K. Blum та співавторів (2015), які також переконалися, що низька (35,0%) специфічність РГДГ пов'язана з частими хибнопозитивними результатами, зумовленими протоковою гіперплазією і хронічним запаленням [9].

Крім низької специфічності нами констатована і технічна недосконалість РГДГ – утруднений пошук та інтубація отвору сецернуючої протоки, нерегламентоване дозування контрастної речовини, виникнення екстравазатів. Технічну недосконалість РГДГ підкреслюють і K. Scheurlen та співавтори (2014), які доводять, що у сучасній багатомодальній візуалізації ГЗ саме через це дана методика втрачає свою значущість, а більш перспективними виявляються ЕМДС та МРТ [25].

Уперше в Україні нами накопичено досвід 172 ЕМДС. Як і більшість дослідників, ми переконалися, що головними перевагами ЕМДС перед іншими, наприклад, променевими технологіями медичної візуалізації ГЗ, є унікальна можливість прямого доступу до ВПНУ, безпосереднього отримання матеріалу для цито-, гістологічних та біохімічних досліджень, проведення маркування патологічних вогнищ перед традиційними оперативними втручаннями, використання альтернативних органозберігальних малоінвазивних черезпротокових діагностично-лікувальних маніпуляцій [12, 13].

Утім, при задовільних показниках чутливості (90,3%) і точності (80,2%) ЕМДС характеризується недостатньою (47,4%) специфічністю. Про недостатню специфічність ЕМДС свідчать також A. Denewer та співавтори (2008), які

пов'язують даний факт з периферійним розташуванням ВПНУ, що створює умови для залишення патологічних вогнищ після традиційних «сліпих» видалень молочних проток [24]. Дану гіпотезу підтримують і S. Tang та співавтори (2011), які згодні, що традиційна хірургія шляхом висікання протокової системи ГЗ напевно пропустить периферійні, віддалені від соска більше ніж на 3,0 см ВПНУ, хоча не виключають й інші причини хибнопозитивних висновків, наприклад, неправильне оцінювання ендоскопічного зображення, злущування або витіснення дрібних і крихких папілом під час процедури, втрату новоутворень у процесі приготування патогістологічних препаратів [23].

У наших дослідженнях встановлено, що з 24 ВПНУ, розташованих на відстані 3,0 см і більше від соска, тільки 17 (70,8%) були успішно видалені і отримали гістологічне підтвердження, а 7 (29,2%) залишилися за межами резекції, що підтверджує гіпотезу про периферійну локалізацію ВПНУ як провідну причину хибнопозитивних результатів ЕМДС.

Для підвищення ефективності хірургічного лікування периферійно розташованих ВПНУ нами запропонований і впроваджений спосіб подвійного передопераційного маркування патологічних вогнищ шляхом синхронного встановлення металевих струн-маркерів через сосок під ендоскопічним та через шкіру – під ехографічним контролем [4].

Перший досвід застосування даного способу у 12 пацієнток засвідчив, що обрана тактика гарантує адекватне видалення ВПНУ, скорочує тривалість оперативних втручань, мінімізує об'єм видалених тканин ГЗ, підвищує частоту істинно позитивних результатів гістологічних досліджень, але мала кількість спостережень ще не дозволяє зробити статистично аргументовані висновки.

На підставі накопиченого досвіду нами опрацьована і використовується наступна послідовність діагностичних і лікувальних заходів при ПВС (див. АЛГОРИТМ).

Даний алгоритм демонструє, що менеджмент хворих з ПВС складається з двох етапів – діагностичного та лікувального. Структура діагностичного етапу відповідає вимогам «потрійного тесту» – головної методологічної засади клінічної мамології – і складається з трьох рівнів, які включають клінічне обстеження, медичну візуалізацію та морфологічну верифікацію.

Провідним завданням 1-го, клінічного, рівня є не стільки макроскопічне оцінювання патологічного секрету, скільки вибір методу медичної візуалізації ГЗ (РМГ/УЗД), що залежить від індивідуальних особливостей пацієнтки (вік, щільність ГЗ, гострі запалення молочних проток тощо).

На даному рівні особливу, «тупикову» позицію займає цитологічне дослідження мазків-відбитків (ексfolіативна цитологія), доцільність якого є проблематичною через незначну (49,6%) діагностичну точність даної методики. На нашу думку, яка співпадає з даними A.T. Moriarty та співавторів (2013), цитологія виділень із соска корисна тільки тоді, коли демонструє прямі ознаки ВПНУ, але висока (до 50,0%) частота хибних результатів потребує як зваженого оцінювання цитограм у кореляції з іншими діагностичними тестами, так і додаткового підтвердження діагнозу [8].

Після променевих досліджень (РМГ/УЗД) на 2-у рівні відбувається розподілення хворих на тих, що мають зображення категорій BI-RADS™-2–5 і підлягають морфологічній верифікації, і на тих, що мають рентгено- або ехонегативні дані (категорії BI-RADS™-0–1) і потребують додаткової діагностики.

Під час вибору додаткових методик медичної візуалізації ГЗ на 2-у рівні доцільно віддавати перевагу ЕМДС – єдиній сучасній методиці, що забезпечує високотехнологічний суп-

ровід пацієнток з ПВС як на діагностичному, так і на лікувальному етапах.

Пряма візуальна ревізія молочних проток у випадках ПВС дозволяє не тільки оптимізувати морфологічну верифікацію патологічного процесу на 3-у рівні (збагачення клітинного матеріалу для цитологічних досліджень після протокового лаважу, отримання фрагментів новоутворень для гістологічного аналізу), але й удосконалити хірургічні підходи на 4-у, лікувальному, рівні (ендоскопічне видалення солітарних папілом, маркування ВПНУ перед традиційними втручаннями, виконання огранозберігальних операцій у жінок дітородного віку тощо).

Оптимизация диагностической и лечебной тактики у больных

с патологическими выделениями из соска
И.И. Смоленка, А.А. Аксенов, Е.Г. Аксенова, Г.А. Белоненко

Цель исследования: анализ собственных научных данных и разработка оптимального диагностического и лечебного алгоритма при патологических выделениях из соска (ПВС).

Материалы и методы. У 202 пациенток с ПВС после клинических, цитологических, лучевых и эндоскопических исследований выполнили 196 традиционных дуктэктомий и 12 вмешательств после маркировки внутрипротоковых новообразований (ВПНО) по собственному способу (6 женщин оперированы с двух сторон). После гистологической верификации рассчитывали чувствительность, специфичность и точность проведенных диагностических тестов.

Результаты. Диагностическая специфичность рентгеновской галактодуктографии (РГДГ) и эндоскопической маммодуктоскопии (ЭМДС) составляет 22,6% и 47,4% соответственно. Основная причина на псевдоположительных результатах ЭМДС заключается в периферическом расположении ВПНО – из 24 ВПНО, расположенных не ближе 3,0 см от соска, только 17 (70,8%) подтверждены гистологически. При двойной предоперационной маркировке ВПНО по собственному способу ложных результатов ЭМДС не зарегистрировано. Предложена оптимальная последовательность диагностических мероприятий, обеспечивающая дифференцированный выбор хирургической тактики у женщин в репродуктивный или менопаузальный периоды.

Заключение. Улучшение диагностической эффективности ЭМДС как современной высокотехнологичной методики при ПВС возможно путем двойной синхронной предоперационной маркировки периферически расположенных ВПНО.

Последовательное использование известных и предложенных методик по разработанному нами алгоритму обеспечивает дифференцированный выбор индивидуальной хирургической тактики в зависимости от репродуктивного состояния и возраста пациенток с ПВС.

Ключевые слова: грудная железа, выделения из соска, диагностико-лечебный алгоритм.

ВИСНОВКИ

РГДГ і ЕМДС – селективні діагностичні методики у випадках ПВС характеризуються недостатньою специфічністю (22,6% та 47,4% відповідно).

Покращення діагностичної ефективності ЕМДС як сучасної високотехнологічної методики при ПВС можливе шляхом подвійного синхронного передопераційного маркування периферійно розташованих ВПНУ.

Послідовне використання відомих і запропонованих методик за опрацьованим нами алгоритмом забезпечує диференційований вибір індивідуальної хірургічної тактики залежно від репродуктивного стану і віку пацієнток з ПВС.

Optimization of diagnostic and treatment tactics at patients with pathological nipple discharge

I.I. Smolanka, A.A. Aksyonov, E.G. Aksyonova, G.A. Belonenko

The objective: the analysis of own scientific data and working out of optimal diagnostic and treatment algorithm at pathological nipple discharge (PND).

Patients and methods. 202 patients with PND after clinical, cytologic, radial and endoscopic examinations were operated using 196 traditional ductectomies and 12 interventions after preoperative markings of intraductal neoplasms (IDN) on own original method (6 women were operated on both sides). After histological verification sensitivity, specificity and accuracy of the used diagnostic tests were calculated.

Results. Diagnostic specificity of X-ray galactoductography (GDG) and endoscopic mammoductoscopy (EMDS) were 22,6 % and 47,4 % correspondingly. The leading reason of pseudo-positive results of EMDS consisted in peripheral location IDN – out of 24 IDN located farther than 3 cm from a nipple, only 17 (70,8 %) were confirmed histologically.

False results after EMDS at double preoperative marks of IDN on own original method were not registered.

The optimization sequence of the diagnostic actions providing the differentiated choice of surgical tactics at women of reproductive or menopausal age is offered.

Conclusions. Rising of diagnostic effectiveness of EMDS as a modern, high-tech methods at PND, is possible by using of double synchronous preoperative marks of peripheral located IDN.

At PND use of the known and offered techniques according to the algorithm developed by us provides the differentiated choice of individual surgical tactics depending on a reproductive condition and age of patients.

Key words: breast, pathological nipple discharge, algorithm diagnostic and treatment.

Сведения об авторах

Смоленка Иван Иванович – Национальный институт рака, 03022, г. Киев, ул. Ломоносова, 33/43

Аксенов Алексей Анатольевич – Украинский Центр Эндокринной Хирургии, 01021, г. Киев, Кловский спуск, 13-А;

тел.: (095) 393-55-01. E-mail: aleax17@ukr.net

Аксенова Елена Геннадиевна – Украинский Центр Эндокринной Хирургии, 01021, г. Киев, Кловский спуск, 13-А

Белоненко Геннадий Анатольевич – Украинский Центр Эндокринной Хирургии, 01021, г. Киев, Кловский спуск, 13-А

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Аксёнов О.А. Возможности комплексной эхографично-эндоскопичной диагностики внутрипротоковых новоутворень грудной залози / О.А. Аксёнов, Г.А. Білоненко // 5-й Конгрес фахівців ультразвукової діагностики України: тези доповідей. – К., 2016. – Режим доступу : <http://ultrasound.net.ua/material/mater>
2. Білоненко Г.А. Внутрішньопроводкові новоутворення грудної залози: рентгенівська галактодуктографія чи

- ендоскопічна мамодуктоскопія? / Г.А. Білоненко, О.О. Аксёнов, О.Г. Аксёнова // Променева діагностика, променева терапія. – 2015. – № 3–4. – С. 41–43.
3. Пат. 57518 А Україна, МПК (2006) А 61 В 8/00. Спосіб контрастної сонодуктографії / Грінцов О.Г., Білоненко Г.А., Успенський Д.А., Білонен-

- ко О.Г., Свіч Ю.Ю.; заявник та патентовласник Донецький державний медичний університет ім. М. Горького (UA). – № 2002119390 ; заявл. 26.11.2002 ; опубл. 16.06.2003. – Бюл. № 6. – 3 с.
4. Пат. 102776 У Україна, МПК (2015.01) А 61 В 8/00. Спосіб діагностики внутрішньопроводкових новоутво-

- рень грудної залози / Аксьонов О.А., Білоненко Г.А.; винахідники та патентовласники Аксьонов О.А., Білоненко Г.А. (UA). – № u 201502799; заявл. 27.03.2015; опубл. 25.11.2015. – Бул. № 22. – 3 с.
5. Смоланка І.І. Сучасний стан і перспективи розвитку ендоскопічної мамодуктоскопії (огляд літератури і власний досвід) / І.І. Смоланка, О.А. Аксьонов, Г.А. Білоненко // Клиническая онкология. – 2015. – № 4 (20). – С. 11–14.
6. Breast papillomas: current management with a focus on a new diagnostic and therapeutic modality / W. Al Sarakbi, D. Worku, P.F. Escobar, K. Mokbel // Int. Semin. Surg. Oncol. – 2006. – Vol. 3, № 1. – P. 1–8.
7. Clinical practice guidelines from the French College of Gynecologists and Obstetricians (CNGOF): benign breast tumors – short text / V. Lavouit, X. Fritel, N. Antoine [et al.] // Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol. – 2016. – Vol. 200. – P. 16–23.
8. Cytology of spontaneous nipple discharge – is it worth it? Performance of nipple discharge preparations in the College of American Pathologists Interlaboratory Comparison Program in Nongynecologic Cytopathology / A.T. Moriarty, M.R. Schwartz, R. Laucirica [et al.] // Arch. Pathol. Lab. Med. – 2013. – Vol. 137, № 8. – P. 1039–1042.
9. Diagnostic accuracy of abnormal galactographic and sonographic findings in the diagnosis of intraductal pathology in patients with abnormal nipple discharge / K.S. Blum, C. Rubber, G. Antoch [et al.] // Clin. Imaging. – 2015. – Vol. 39, № 4. – P. 587–591.
10. Diagnostic value of ultrasound in female patients with nipple discharge / M. Bahl, J.A. Baker, R.A. Greenup, S.V. Ghate // A. J. R. Am. J. Roentgenol. – 2015. – Vol. 205, № 1. – P. 203–208.
11. Does nipple discharge color predict (pre-) malignant breast pathology? / J.E. Wong Chung, S.A. Jeurien-van de Ven, N. van Helmond [et al.] // Breast J. – 2016. – Vol. 22, № 2. – P. 202–208.
12. Ductoscopic detection of intraductal lesions in cases of pathologic nipple discharge in comparison with standard diagnostics: the German multicenter study / R. Ohlinger, A. Stomps, S. Paepke [et al.] // Oncol. Res. Treat. – 2014. – Vol. 37, № 11. – P. 628–632.
13. Evaluation of factors associated with pain experienced during mammary ductoscopy / K.R. Wang, Y.Q. Ye, Y.L. Zhang [et al.] // Oncol. Res. Treat. – 2014. – Vol. 37, № 4. – P. 204–208.
14. Evaluation of pathologic nipple discharge: what is the added diagnostic value of mri? / M. Bahl, J.A. Baker, R.A. Greenup, S.V. Ghate // Ann. Surg. Oncol. – 2015. – Vol. 22, № 3 suppl. – P. 435–441.
15. Exploration d'un écoulement mamelonnaire du sein uni- ou bilatéral: recommandations / L. Ouldamer, I. Kellala, G. Legendre [et al.] // J. Gynecol. Obstet. Biol. Reprod. (Paris). – 2015. – Vol. 44, № 10. – P. 927–937.
16. Gray R.J. Navigating murky waters: a modern treatment algorithm for nipple discharge / R.J. Gray, B.A. Pockaj, P.J. Karstaedt // Am. J. Surg. – 2007. – Vol. 194, № 6. – P. 850–855.
17. Health care guideline: diagnosis of breast disease / Institute for Clinical Systems Improvement. – 14th ed. – 2012. – Access mode : www.icsi.org.
18. Mammary ductoscopy and watchful follow-up substitute microdochectomy in patients with bloody nipple discharge / M. Makita, F. Akiyama, N. Gomi, T. Iwase // Breast Cancer. – 2016. – Vol. 23, № 2. – P. 242–251.
19. Nipple discharge: the role of imaging / N. Lippa, G. Hurtevent-Labrot, S. Ferron, M. Boissierie-Lacroix // Diagn. Interv. Imaging. – 2015. – Vol. 96, № 10. – P. 1017–1032.
20. Patel B.K. Management of nipple discharge and the associated imaging findings / B.K. Patel, S. Falcon, J. Drukeins // Am. J. Med. – 2015. – Vol. 128, № 4. – P. 353–360.
21. Selective microdochectomy after ductoscopic wire marking in women with pathological nipple discharge / M. Hahn, T. Fehm, E.F. Solomayer [et al.] // BMC Cancer. – 2009. – Vol. 9, № 5. – P. 151–158.
22. Sheiman L.S. The in's and out's of ductography: a comprehensive review / L.S. Sheiman, P.H. Levesque // Curr. Probl. Diagn. Radiol. – 2016. – Vol. 45, № 1. – P. 61–70.
23. Tang S. Mammary ductoscopy in the current management of breast disease / S. Tang, D. Isacke, G. Gui // Surg. Endosc. – 2011. – Vol. 25, № 6. – P. 1712–1722.
24. The role and limitations of mammary ductoscopy in management of pathologic nipple discharge / A. Denewer, K. El-Etribi, N. Nada, M. El-Metwally // Breast J. – 2008. – Vol. 14, № 5. – P. 442–449.
25. Value of galactography for the diagnostic work-up of pathological nipple discharge in multimodal breast diagnostics. Part 2: A systematic review of the literature / K. Scheurlen, A. Schnitzer, J. Krammer [et al.] // Radiologie. – 2014. – Vol. 54, № 2. – P. 160–166.
26. Yang L. Retrospective analysis of pathologic nipple discharge / L. Yang, D. Wu, Z.M. Fan // Genet. Mol. Res. – 2015. – Vol. 14, № 1. – P. 1443–1449.

Статья поступила в редакцию 31.10.16

НОВОСТИ МЕДИЦИНЫ

УЧЕНЫЕ РАСКРЫЛИ МЕХАНИЗМ ЗАЩИТЫ МОЗГА НОВОРОЖДЕННЫХ ОТ РОДОВОГО СТРЕССА

Специалисты выяснили, как "гормоны стресса" влияют на формирование головного мозга младенцев. Результаты исследования опубликованы в ведущем международном физиологическом журнале *Hormones and Behavior*.

Ученые из Новосибирского государственного университета и Федерального исследовательского центра цитологии и генетики СО РАН выяснили, что в процессе родов в головном мозге ребенка действует особый молекулярный механизм, который защищает новорожденного от нехватки кислорода и родового стресса.

Специалисты обратили внимание, что глюкокортикоиды (гормоны стресса) в одних случаях оказывают негативное влияние на развитие мозга у новорожденных, а в других – защищают его от острой нехватки кислорода и других негативных факторов. Этот парадокс отмечали ученые из разных стран на протяжении последних 50 лет. Исследование российских специалистов обобщает ранее полученные выводы и объясняет этот процесс.

Исследования проводились на новорожденных грызунах, которым вводили синтетический глюкокортикоид – дексаметазон.

Оказалось, что сам по себе этот препарат оказывает негативный эффект на развитие мозга, но при легкой гипоксии наблюдался прямо противоположный эффект. Ученые делают вывод, что повышение гормонов стресса во время родов является естественным механизмом защиты новорожденных при нехватке кислорода.

Как рассчитывают специалисты, дальнейшие исследования помогут оптимизировать применение медицинских препаратов при лечении недоношенных детей.

Источник: med-expert.com.ua

Анализ результатов всеукраинского исследования применения препарата Лаферомакс в комплексной терапии урогенитальных инфекций и патологии шейки матки у женщин различного возраста

Е.Н. Борис, О.И. Гервасюк

Украинский государственный институт репродуктологии Национальной медицинской академии последипломного образования имени П.Л. Шупика, г. Киев

В статье проанализированы финальные результаты мультицентрового обсервационного исследования, проведенного в Украине в 2015–2016 гг., целью которого было изучение эффективности и безопасности применения препарата Лаферомакс у женщин различного возраста с папилломавирусной инфекцией, сочетанной с урогенитальной микст-инфекцией и патологией эпителия шейки матки. В 128 лечебных учреждениях акушерско-гинекологического профиля практически всех регионов Украины было проведено мультицентровое обсервационное исследование, в котором приняли участие 1400 пациенток с различными заболеваниями органов малого таза. Возраст обследованных варьировал от 17 до 95 лет. Всем включенным в исследование было проведено комплексное обследование, после которого все пациентки получали Лаферомакс по 3 млн ед. в сутки в течение 10 дней в составе комбинированной или монотерапии. Результаты исследования подтверждают высокую эффективность Лаферомакса при лечении инфекций урогенитального тракта: у пациенток с диагнозом CIN 1 и CIN 2 при контрольном обследовании вероятность CIN 0 составила около 76%; у пациенток с кондиломами в 83% отмечали полное их исчезновение; у пациенток с диагнозом ВПЧ в 71% отмечали негативный результат ПЦР после окончания лечения. Зарегистрировано всего 58 случаев побочных эффектов из 1400, что составило 4,1%. Это обеспечило Лаферомаксу высокую комплаентность пациенток. Получена позитивная динамика субъективного и объективного состояния обследованных женщин, отмечена высокая эффективность, хорошая переносимость и безопасность препарата Лаферомакс.

Ключевые слова: папилломавирус человека, патология шейки матки, урогенитальная микст-инфекция, Лаферомакс.

Многочисленными международными исследованиями доказано, что рак шейки матки (РШМ) занимает ведущее место в структуре заболеваемости и смертности во всем мире. Так, в структуре общей онкологической заболеваемости женщин в Украине РШМ составляет 6%. Среди злокачественных опухолей органов репродуктивной системы РШМ занимает третье место после рака грудной железы и рака эндометрия. Ежегодно регистрируют свыше 5 тыс. первичных больных РШМ [5–7].

По данным Национального канцер-реестра Украины РШМ в нашей стране составляет среди всех злокачественных женских заболеваний 10,9% (3-е место) у женщин в возрасте 18–29 лет и увеличивается до 13,4% (2-е место) у женщин 30–54 лет. По литературным данным, трансформация предраковых заболеваний эпителия шейки матки в РШМ может длиться от 2 до 10 лет. В большинстве случаев воз-

никновение рака шейки матки можно предотвратить. Считается, что канцерогенез в эпителии шейки матки является этапным процессом и соответствующее лечебное воздействие на ранних стадиях развития цервикальных интраэпителиальных неоплазий (ЦИН) позволяет избежать возникновения инвазивных форм рака. ЦИН являются последовательными стадиями преинвазивных повреждений шейки матки [3, 5, 16, 18, 21].

Следует отметить очень важный факт, что на любом этапе этот процесс может прерваться благодаря активации иммунитета, апоптоза или спонтанной регрессии. Несмотря на существование многочисленных гипотез, биологические свойства ЦИН, непосредственно определяющие возможность неопластических трансформаций на фоне диспластических процессов, остаются неизвестными.

К предраковым состояниям относят дисплазию эпителия шейки матки, при которой происходит гиперплазия, пролиферация, нарушение дифференцировки, созревания и отторжения эпителиальных клеток [1, 10, 11, 17, 27].

На сегодня не вызывает сомнений главенствующая роль вируса папилломы человека (ВПЧ) в развитии предраковых и раковых заболеваний эпителия шейки матки. ВПЧ относится к роду А семейства Papovaviridae. Вирионы ВПЧ содержат двухспиральную, кольцевидно скрученную ДНК и лишены оболочки [1, 4, 16–18, 21].

При активации вирус выделяет белки, синтез которых контролируют «ранние» и «поздние» гены. «Ранние» гены (Е6 и Е7) отвечают за процессы репликации, транскрипции и трансформации путем инактивации белков – регуляторов клеточного деления р53 и Rb105 [26].

ВПЧ вызывает папилломавирусную инфекцию (ПВИ), которая имеет следующие формы: латентную (характеризуется отсутствием клинических и морфологических проявлений, ДНК ВПЧ-положительный), субклиническую (в наличии плоские кондиломы, поражения многослойного плоского эпителия) и клиническую (проявляется в виде экзофитных кондилом, дисплазий эпителия шейки матки и РШМ) [14].

В настоящее время известно около 200 типов ВПЧ. Принято делить типы ВПЧ в зависимости от степени онкогенности. Так, ВПЧ низкого риска (6, 11, 40, 42, 43, 44, 54, 61, 70, 72, 81) оказывают продуктивное действие на клетки плоского эпителия, приводя к развитию ПВИ (остроконечные кондиломы половых путей и дисплазии эпителия шейки матки легкой степени). ВПЧ высокого риска (16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59) являются основным фактором риска прогрессирования дисплазии эпителия шейки матки и канцерогенеза [11, 14, 23–25].

Иммунная система имеет важное значение в определении исхода ВПЧ-инфекции. Иммунная реакция на ВПЧ

проявляется в виде системной защиты путем образования антител и местного иммунитета, индуцируя естественные киллеры [25].

Наличие благоприятных для вируса патогенных условий приводит к формированию различного происхождения вторичных системных или, чаще, местных дисфункциональных нарушений иммунной системы, индуцирующих изменения цитокинового спектра, клеточного состава и функциональной активности фагоцитов слизистой оболочки влагалища.

Факторами риска развития ПВИ являются:

- раннее начало половой жизни, промискуитет;
- сочетание ВПЧ с другими урогенитальными инфекциями: хламидиоз, уреаплазмоз, микоплазмоз, гонорея, трихомониаз, бактериальный вагиноз, герпетическая инфекция, ВИЧ и пр.;
- дисбиоз микрофлоры влагалища;
- курение, алкоголь;
- временные иммунодефицитные состояния: авитаминоз, беременность, лечение цитостатиками [3, 11, 16].

Особое внимание необходимо акцентировать на не менее важных инфекциях, передающихся половым путем (ИППП), как самостоятельных заболеваний, так и в виде микст-инфекции, которые приводят к развитию дисплазий эпителия шейки матки, ВЗОМТ и бесплодию. Наиболее значимые из них – хламидийная, микоплазменная инфекции и уреаплазмоз. Для этих урогенитальных инфекций характерно бессимптомное течение. Этот факт соответственно приводит к хронизации процесса, запоздалой диагностике и лечению.

Ежегодно в мире до 90 млн человек заболевают урогенитальным хламидиозом (данные ВОЗ). Возбудители хламидиоза относятся к семейству Chlamydiaceae, роду Chlamydia. *C. trachomatis* – возбудитель урогенитальных инфекций [2, 9, 18, 19, 29].

В условиях адекватного иммунного ответа включается первая линия защиты и происходит активация макрофагов, локальное образование IgA, выработка антител классов IgM и IgG против хламидийного липополисахарида, который является родоспецифическим антигеном, и против основного белка наружной мембраны, являющегося видоспецифическим антигеном, что в итоге приводит к эрадикации возбудителя и выздоровлению.

Первый и самый важный иммунный ответ на хламидийную инфекцию – локальная реакция, в результате чего макрофаги привлекаются к месту инфекции, а затем выделяют провоспалительные цитокины и хемокины, такие, как гамма-интерферон [2,9].

В литературе достаточно широко представлены сведения о нарушениях различных звеньев иммунитета у больных урогенитальным хламидиозом, в частности, об изменении иммунорегуляторного индекса CD4/CD8, об угнетении фагоцитарного звена, снижении активности систем комплемента и лизоцима [2,19]

Таксономия относит микоплазмы к классу Mollicutes (молликуты) – прокариот без клеточной стенки, которую они не способны создавать из-за отсутствия ферментов, что участвуют в ее синтезе.

Чаще всего выделяют 16 видов мико- и уреаплазм, 7 из которых обладают тропностью к клеткам урогенитальной системы человека: *Mycoplasma hominis*, *Ureaplasma urealyticum*, *Ureaplasma parvum*, *M. primatum*, *M. genitalium*, *M. spermatophilum* и *M. penetrans* [29].

Эти микроорганизмы живут и размножаются на мембранах и внутри клеток хозяина, что препятствует фагоцитозу. Они обладают цитотоксическим действием, подавляющим пролиферацию лимфоцитов и активацию Т-киллеров [2, 9, 18, 19, 29].

Ведущими методами для первичной диагностики патологии эпителия шейки матки являются лабораторные иссле-

дования (цитологическое, бактериоскопическое и бактериологическое, вирусологическое, ПЦР) и проведение простой и расширенной кольпоскопии [1, 4, 5, 7, 12, 13].

Состояние иммунного ответа имеет важное значение в прогнозе исхода урогенитальных инфекций. Сегодня с развитием техногенной цивилизации, несомненно, у многих присутствует относительный или истинный иммунодефицит (первичный или вторичный), что приводит к прогрессированию и хронизации инфекционных заболеваний.

При лечении ИППП необходимо помнить про принцип комбинированной терапии, куда входят препараты, действие которых направлено на поддержку и повышение защитных сил организма – иммунокорригирующие лекарственные средства [6, 8, 15, 20, 22, 28].

Одним из наиболее эффективных препаратов этой группы является препарат Лаферомакс (производства ООО «ФЗ «Биофарма», Украина). Лаферомакс обладает выраженными противовирусными, иммуномодулирующими и антипролиферативными свойствами, поскольку содержит в качестве активного компонента рекомбинантный интерферон альфа-2b. Лаферомакс содержит токоферола ацетат и аскорбиновую кислоту, что выгодно выделяет его из группы препаратов интерферона. Благодаря содержанию в препарате токоферола ацетата и аскорбиновой кислоты экспериментально установлено потенцирование противовирусных свойств рекомбинантного интерферона альфа-2b в 10–14 раз, а также иммуномодулирующее влияние на Т- и В-лимфоциты, кроме того, отмечена нормализация IgE.

В ходе клинических испытаний установлено, что даже на протяжении длительного приема Лаферомакса (около 2 лет) отсутствует выработка антител, которые способны инактивировать противовирусные свойства активного компонента препарата. Кроме того, на фоне применения Лаферомакса наблюдается улучшение функций эндогенных факторов иммунной системы. Следует помнить, что суппозитории Лаферомакс предназначены для применения исключительно взрослыми пациентами при наличии следующих патологий:

- ВПЧ-ассоциированные заболевания (патология шейки матки, кондиломы, бородавки);
- ИППП, микст-инфекции урогенитального тракта.

Взрослым рекомендуются следующие дозы при:

- патологии, вызванной папилломавирусом, – 1 500 000 МЕ 2 раза в сутки с интервалом в 12 ч; продолжительность терапии составляет 10 дней, но может меняться в зависимости от назначения лечащего врача. В период терапии необходимо контролировать состояние пациента с помощью цитологического и бактериологического методов исследования, а также наблюдать за клиническими признаками заболевания;
- урогенитальных смешанных инфекционных болезней, передающихся половым путем, а также бактериальных и вирусных патологиях – 1 000 000–1 500 000 МЕ 2 раза в сутки с интервалом в 12 ч; терапия длится 10 дней, обязательно проводить терапию обоим сексуальным партнерам. Контроль интенсивности ответа на проводимую терапию осуществляют согласно перечисленным выше критериям.

Как правило, возникающие на фоне приема Лаферомакса побочные эффекты имеют временный и умеренный характер.

Суппозитории Лаферомакс не рекомендуется назначать при наличии следующих состояний, а именно:

- индивидуальной невосприимчивости компонентов препарата;
- дисфункции щитовидной железы;
- тяжелой висцеральной патологии у пациентов с саркомой Капоши;

Соотношение разных возрастных категорий обследованных женщин

Возраст, годы	Количество, п	Процент, %
До 20 включительно	73	5,2
21-30	706	50,4
31-40	430	30,7
41-50	127	9,0
51-60	35	2,5
61 и более	29	2,0

- острых и хронических заболеваний сердечно-сосудистой системы;
- псориазе;
- гепато- и нефропатологии;
- заболеваний ЦНС (в том числе проявлений эпилепсии),
- хронического гепатита, возникшего при циррозе печени;
- хронического гепатита, возникновение которого может быть связано с иммунодепрессивной терапией (кроме кортикостероидов);
- аутоиммунных заболеваний,
- нарушения миелоидного роста кроветворения.

Цель исследования: изучение эффективности и безопасности применения препарата Лаферомакс у женщин различного возраста с папилломавирусной инфекцией, сочетанной с урогенитальной микст-инфекцией и патологией эпителия шейки матки.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В 128 лечебных учреждениях акушерско-гинекологического профиля практически всех регионов Украины было проведено мультицентровое обсервационное исследование, в котором приняли участие 1400 пациенток с различными заболеваниями органов малого таза. Возраст исследуемых варьировал от 17 до 95 лет.

Всем включенным в исследование было проведено комплексное обследование, которое предусматривало: оценку их клинического состояния, сбор анамнеза, жалоб, внешний осмотр и осмотр в зеркалах, кольпоскопию (простую и расширенную), ультразвуковое исследование (УЗИ) органов малого таза и грудных желез, а также цитологическое, бактериоскопическое, бактериологическое, вирусологическое (метод ПЦР) и гистологическое исследования.

Кольпоскопическая картина классифицировалась нами по Е.В. Коханевич, К.П. Ганиной:

I. Доброкачественные (фоновые) патологические процессы: эктопия цилиндрического эпителия, доброкачественная зона трансформации, законченная доброкачественная зона трансформации, цервицит, истинная эрозия, субэпителиальный эндометриоз, доброкачественные полипы.

II. Предраковые процессы (дисплазии метаплазированного и многослойного плоского эпителия): лейкоплакия простая, поля дисплазии, папиллярная зона дисплазии, предраковая зона трансформации, предраковые полипы, кондиломы и папилломы.

III. Подозрение на рак и преклинические формы рака: лейкоплакия пролиферирующая, поля атипичного эпителия, папиллярная зона атипичного эпителия, атипичная зона трансформации, атипичная васкуляризация.

IV. Клинически выраженный рак: экзофитная форма, эндофитная форма, смешанная форма рака.

Для описания степени патологического поражения шейки матки мы использовали классификацию ВОЗ и классификацию Бетесда:

1. CIN 1 (слабая степень, 1-я степень) представляет собой незначительные нарушения дифференцировки эпителия с умеренной пролиферацией клеток базального слоя, умеренным койлоцитозом и дискератозом. Изменения захватывают не более 1/3 толщи эпителиального пласта, начиная от базальной мембраны.

2. CIN 2 (умеренная степень, 2-я степень) характеризуется более выраженными изменениями. Поражение при этом занимает 1/2 толщи эпителиального пласта, начиная от базальной мембраны. Как правило, имеется койлоцитоз и дискератоз, однако 2-я степень дисплазии может быть и без них.

3. CIN 3 (тяжелая степень дисплазии, 3-я степень). При такой форме поражено более 2/3 эпителиального пласта.

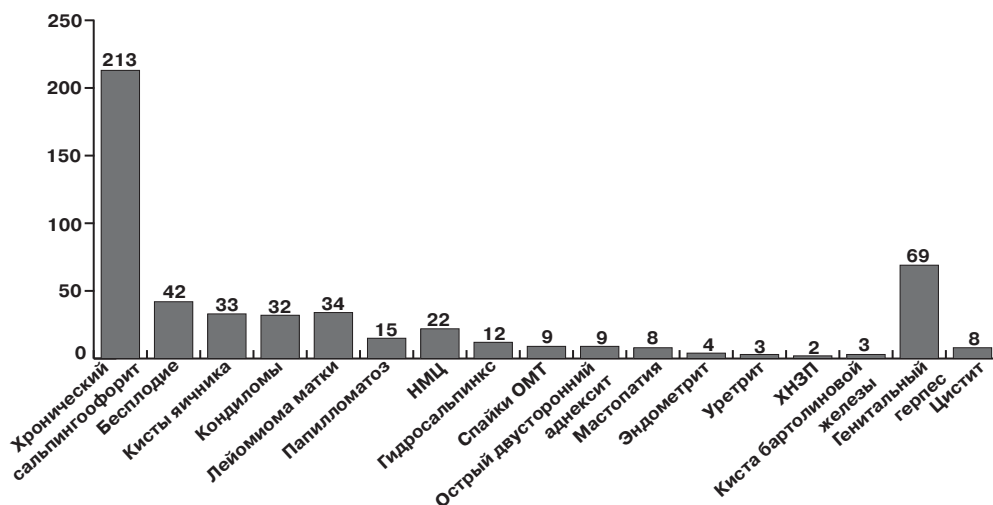


Рис. 1. Структура гинекологической патологии у обследованных пациенток

Морфологически имеются значительные изменения клеток в виде нарушений взаимоотношений клеточного расположения, гигантские гиперхромные ядра, появление патологических митозов.

Классификация Бетесда: ASC-US – мазки, не имеющие определенного значения, и предраки низкой (LSIL) и высокой (HSIL) степени.

Субъективную оценку пациентками эффективности результатов лечения проводили при помощи опросника в баллах.

Все пациентки получали Лаферомакс производства ООО «ФЗ «Биофарма» (Украина) по 3 млн ед. в сутки в течение 10 дней в составе комбинированной терапии или монотерапии.

Для оценки эффективности результатов лечения использовали анкетирование пациенток: первый раз до начала лечения и второй – после окончания курса лечения.

Учитывали гинекологические симптомы: наличие кровянистых выделений, выделений с неприятным запахом, зуд, ноющую боль внизу живота, дискомфорт и болезненность во время полового акта.

Все перечисленные выше критерии оценивали по степени выраженности от 0 до 3 баллов. Так, 0 баллов – полное отсутствие симптомов, 1 балл – минимальная выраженность, 2 балла – умеренная выраженность, 3 балла – значительная выраженность. Сумму баллов до начала лечения сравнивали с суммой баллов после окончания лечения.

Каждый врач после оценки результатов лечения на повторном визите с учетом динамики изменений объективного статуса, результатов лабораторных и инструментальных методов обследования ставил итоговую оценку эффективности проведенного лечения.

Оценку ставили в баллах от 0 до 3, где 0 баллов – отсутствие эффективности, 1 балл – низкая эффективность, 2 балла – умеренная эффективность, 3 балла – высокая эффективность.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Женщины, которые принимали участие в исследовании, были различного возраста (табл. 1).

Таким образом, наибольшее количество обследованных женщин были в возрастном периоде от 21 до 30 лет (706 человек – 50,4%), который является пиком репродуктивной функции женщин.

Согласно анамнезу, у обследованных пациенток выявляли следующую патологию: заболевания щитовидной железы – 45 (3,3%), вегетососудистую дистонию – 28 (2%), хронический пиелонефрит – 24 (1,7%), цистит – 24 (1,7%), хрониче-

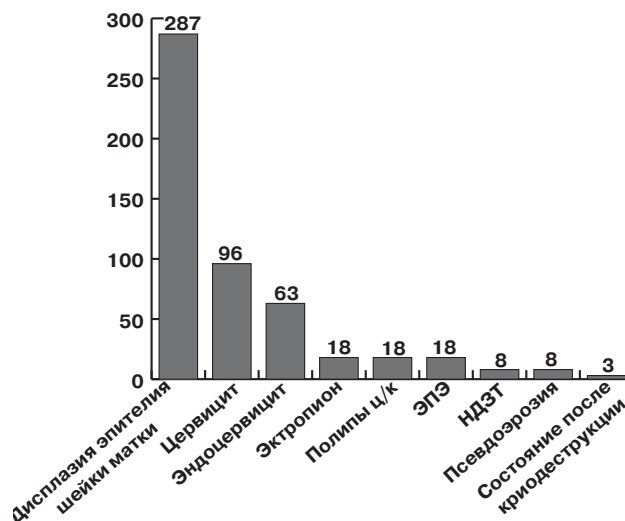


Рис. 2. Результаты кольпоскопии у обследованных пациенток

ский гастрит и хронический гастродуоденит – 18 (1,3%), заболевания желчного пузыря – 15 (1,0%).

С помощью оценки клинического состояния, сбора анамнеза, жалоб, внешнего осмотра, осмотра в зеркалах, бактериоскопического, бактериологического исследований и УЗИ были выявлены следующие гинекологические патологии (рис. 1):

- Острый двусторонний сальпингоофорит – 9
- Хронический сальпингоофорит – 213
- Нарушение менструального цикла (НМЦ) – 22
- Кисты яичников – 33
- Лейомиома матки – 34
- Гидросальпинкс – 12
- Спайки органов малого таза – 9
- Бесплодие – 42
- Кондиломы – 32
- Папилломатоз – 15
- Мастопатия – 8
- Эндометрит – 4
- Уретрит – 3
- ХНЗП – 2
- Киста бартолиновой железы – 3
- Генитальный герпес (подтвержденный ПЦР) – 69
- Цистит – 8.

Путем проведения кольпоскопического исследования обнаружены дисплазии эпителия шейки матки у 287 женщин: лейкоплакия – 28 (9,8%) случаев, предраковая зона

Таблица 2

Инфекционные заболевания у обследованных пациенток

Нозология	До лечения, n=1400		После лечения, n=1400	
	Абс. число	%	Абс. число	%
ПВИ	281	20	82	5,8
Уреаплазмоз	170	12,1	67	4,7
Хламидиоз	130	9,2	54	3,9
Микоплазмоз	31	2,2	11	0,7
Микст-инфекция	7	0,5	-	
Бактериальный вагиноз	116	8,2	37	2,6
Кольпит	142	10,1	57	4,07
Генитальный герпес	69	4,9	21	1,5
Трихомониаз	35	2,5	17	1,2
Вульвовагинит	18	1,3	-	

Таблица 3

Динамика дисплазии до и после лечения у обследованных пациентов

CIN (LSIL/HSIL)	До лечения, n=287		После лечения, n=287	
	Абс. число	%	Абс. число	%
CIN I (LSIL)	179	62,3	59	20,5
CIN II (HSIL)	108	37,7	11	3,8

Таблица 4

Частота и виды побочных явлений

Показатель	Количество, n	Процент, %
Отсутствие побочных явлений	1342	95,8
Побочные явления, которые не приводили к отмене препарата	49	3,6
Побочные явления, которые потребовали отмены препарата	9	0,6
Итого	1400	100%

трансформации – 97 (33,8%), поля дисплазии – 77 (26,8%), папиллярная зона дисплазии – 85 (29,6%); эктопии призматического эпителия (ЭПЭ) – 18 случаев, цервицит – 96 случаев, эндоцервицит – 63 случая, эктропион и простые полипы канала шейки матки – по 18 случаев соответственно. Также были выявлены незаконченная доброкачественная зона трансформации (НДЗТ) – 8 случаев, псевдоэрозия шейки матки – 8 случаев и 3 случая – синдром коагулированной шейки матки после криодеструкции (рис. 2).

Проведенные бактериоскопические, бактериологические и вирусологические исследования, а также ПЦР до и после лечения дали следующие результаты: ВПЧ был выявлен у 281 женщины (у 176 – высокоонкогенные типы ВПЧ и у 105 – низкоонкогенные типы) до лечения и у 82 женщин после лечения (в 68 случаях – высокоонкогенные типы и в 14 – низкоонкогенные типы); уреаплазмоз – 170 случаев до лечения, после лечения – 67; хламидиоз – 130 случаев до лечения, после лечения – 54 случая; микоплазмоз – 31 случай до лечения и 11 случаев после лечения; микст-инфекция (микоплазмоз и бактериальный вагиноз) была обнаружена в 7 случаях до лечения и не выявилась после лечения; бактериальный вагиноз – 116 случаев до лечения и 37 – после лечения; кольпит – 142 случая (из них 131 – кандидозный кольпит) до лечения и 57 – после лечения (49 – кандидозный кольпит); генитальный герпес – 69 случаев до лечения и 21 – после лечения; трихомониаз – 35 случаев до лечения и 17 случаев после лечения; вульвовагинит – 18 случаев до лечения и после лечения данная патология не была диагностирована (табл. 2).

Были получены значимые результаты цитологического и гистологического исследований после лечения относительно CIN. У пациенток с диагнозом CIN 1 и CIN 2 при контрольном обследовании вероятность CIN 0 составила около 76%. Так, до лечения всего было выявлено 287 случаев CIN, из них 179 – CIN I (LSIL) и 108 случаев CIN II (HSIL). После лечения CIN I (LSIL) были обнаружены у 59 женщин, а CIN II (HSIL) – у 11 (табл. 3).

Кондиломы и папилломатоз были выявлены в 47 случаях до лечения. Обращает на себя внимание, что после лечения эта патология была выявлена у 8 (17,0%) женщин. Таким образом, у пациенток с диагнозом «кондиломы наружных половых органов» и/или «кондиломы шейки матки» в 83% отмечали полное исчезновение или значительное уменьшение участков, пораженных кондиломами.

В процессе исследования наблюдались следующие побочные явления, которые не требовали отмены препарата и исчезали самостоятельно (табл. 4):

а) повышение температуры тела до 37,5° С в течение первых 3–5 дней терапии;

б) незначительная тошнота;

в) дискомфорт во влагалище в течение первых 1–2 дней лечения.

Результаты опроса обследуемых женщин об эффективности результатов лечения:

1. Сумма баллов колебалась от 17 до 0 перед началом курса лечения и в среднем составила 6,45 баллов.

2. Сумма баллов после окончания лечения колебалась от 9 до 0 баллов и в среднем составила 0,52.

Зарегистрировано всего 58 случаев побочных эффектов из 1400, что составило 4,1%

Врачи акушеры-гинекологи, которые работали в этом исследовании, предоставили свою итоговую оценку эффективности препарата Лаферомакс:

- 3 балла – 80,45%
- 2 балла – 17,42%
- 1 балл – 0,88%
- 0 баллов – 1,25%.

В среднем балл составил 2,73.

ВЫВОДЫ

Результаты мультицентрового обсервационного исследования доказали, что комплексный подход к лечению ИППП с обязательным назначением иммунотерапии является необходимым условием для предупреждения развития РШМ. Учитывая значимость состояния иммунитета для профилактики прогрессирования и хронизации ИППП, в состав комплексной терапии рационально включать противовирусное иммунокорректирующее средство.

Исследования подтвердили высокую эффективность препарата Лаферомакс при лечении инфекций урогенитального тракта: у пациенток с диагнозом CIN 1 и CIN 2 при контрольном обследовании вероятность CIN 0 составила около 76%; у пациенток с кондиломами в 83% отмечали полное их исчезновение; у пациенток с диагнозом ВПЧ в 71% отмечали негативный результат ПЦР после окончания лечения. Зарегистрировано всего 58 случаев побочных эффектов из 1400, что составило 4,1%.

Таким образом, полученные нами результаты исследования после комплексного лечения с использованием Лаферомакса подтвердили высокую эффективность данного препарата при лечении инфекций урогенитального тракта, а минимальные побочные эффекты не требовали отмены лечения и полностью исчезли после окончания курса лечения, что обеспечило Лаферомаксу высокую комплаентность пациенток.

Эффективность, удобство и простота применения препарата Лаферомакс позволяет рекомендовать его для широкого использования в лечебной практике.

Аналіз результатів всеукраїнського дослідження застосування препарату Лаферомакс у комплексній терапії урогенітальних інфекцій і патології шийки матки у жінок різного віку
О.М. Борис, О.І. Гервасьук

У статті проаналізовані фінальні результати мультицентрового обсерваційного дослідження, проведеного в Україні у 2015–2016 рр., метою якого було вивчення ефективності та безпеки застосування препарату Лаферомакс у жінок різного віку з папіломавірусною інфекцією, поєднаною з урогенітальними мікст-інфекціями і патологією епітелію шийки матки. У 128 лікувальних установах акушерсько-гінекологічного профілю практично всіх регіонів України було проведено мультицентрове обсерваційне дослідження, в якому взяли участь 1400 пацієнток з різними захворюваннями органів малого таза. Вік обстежуваних варіював від 17 до 95 років. Усім включеним у дослідження було проведено комплексне обстеження, після якого всі пацієнтки отримували Лаферомакс по 3 млн од. на добу протягом 10 днів у складі комбінованої або монотерапії. Результати дослідження підтверджують високу ефективність Лаферомаксу при лікуванні інфекцій урогенітального тракту: у пацієнток з діагнозом CIN 1 і CIN 2 під час контрольного обстеження ймовірність CIN 0 становила близько 76%; у пацієнток з кондиломами у 83% відзначали повне їхнє зникнення; у пацієнток з діагнозом ВПІ у 71% відзначали негативний результат ПЛР після закінчення лікування. Зареєстровано всього 58 випадків побічних ефектів з 1400, що становило 4,1% та забезпечило Лаферомаксу високу комплаєнтність пацієнток. Отримано позитивну динаміку суб'єктивного та об'єктивного стану обстежених жінок, відзначено високу ефективність, добру переносимість та безпечність препарату Лаферомакс.

Ключові слова: вірус папіломи людини, патологія шийки матки, урогенітальна мікст-інфекція, Лаферомакс.

Analysis of the results of the nationwide study of drug Laferomax in complex therapy of urogenital infections and cervical pathology in women of different age
E.N. Borys, O. I. Gervazuk

The article presents the results of a multicentre observational study conducted in Ukraine in 2015–2016. The purpose of which was to investigate the efficacy and safety of Laferomax drug in women of different ages with HPV infection, combined with urogenital disorders mixed infection and cervical epithelium pathology. In 128 hospitals obstetrical and gynecological almost all regions of Ukraine was carried out a multicentre observational study, which was attended by 1 400 patients with various diseases of the pelvic organs. Studied Age ranged from 17 to 95 years. All included in the study was conducted a comprehensive survey, after which all patients received Laferomax 3 million units. per day for 10 days in a combination or alone. Results of the study confirm the high efficiency of Laferomax in the treatment of the urogenital tract infections: in patients with a diagnosis of CIN 1 and CIN 2 at follow-up examination CIN 0 probability was about 76%; in patients with warts was noted in 83% of their complete disappearance; in patients with a diagnosis of HPV in 71% indicated a negative result of PCR after treatment. It registered only 58 cases of side effects from the 1400, which made up 4.1%, which ensured to Laferomax high compliance of patients. Received positive dynamics of subjective and objective state of the women surveyed, marked by high efficiency, good tolerability and safety of the drug Laferomax.

Key words: human papillomavirus, cervical pathology, urogenital mixed infection, Laferomax.

Сведения об авторах

Борис Елена Николаевна – Украинский государственный институт репродуктологии Национальной медицинской академии последипломного образования имени П.Л. Шупика, 04210, г. Киев, пр. Героев Сталинграда, 16.
 E-mail: elena_boris@bk.ru

Гервасьук Ольга Игоревна – Украинский государственный институт репродуктологии Национальной медицинской академии последипломного образования имени П.Л. Шупика, 04210, г. Киев, пр. Героев Сталинграда, 16

Выражаем благодарность специалистам, принимавшим участие в исследовании:

Ткаченко В.В. (г. Одесса), Сергеева Л.Б. (г. Одесса), Оксамитная Н.М. (г. Одесса), Троян О.А. (г. Одесса), Панов И.П. (г. Измаил), Туржанский А.Б. (г. Белгород), Анищенко К.В. (г. Одесса), Чернова Т.В. (г. Одесса), Дымченко М.П. (г. Одесса), Русалкина С.В. (г. Одесса), Иванова Г.И. (г. Одесса), Бариленко А.В. (г. Одесса), Морий Г.А. (г. Одесса), Смирнова Е.В. (г. Одесса), Кишановская Т.Л. (г. Херсон), Пагуба С.В. (г. Херсон), Гей Е.Г. (г. Голая Пристань), Филичук Е.С. (г. Цюрупинск), Чередищенко Л.В. (г. Баштанка), Язборовская С.В. (г. Николаев), Черненко Л.Л. (г. Николаев), Берикул И.Н. (г. Южноукраинск), Самсин И.П. (г. Червоноград), Галишич Н.М. (м. Львів), Ефимова О.О. (м. Львів), Глуків Н.Г. (м. Львів), Голота Л.І. (м. Львів), Андруневич Р.Г. (м. Дрогобич), Ковалик В.Б. (м. Львів), Кіндій О.Л. (м. Дрогобич), Родич О.Ю. (м. Новояворівськ), Шуліка Т.В. (м. Самбір), Марцюх О.В. (м. Львів), Скрипник М.М. (м. Івано-Франківськ), Вовчук Л.В. (м. Івано-Франківськ), Дмитрук Г.І. (м. Івано-Франківськ), Купчак І.М. (м. Івано-Франківськ), Лука О.В. (м. Івано-Франківськ), Оджиговська О.І. (м. Тернопіль), Гнатюк Л.Б. (м. Тернопіль), Мальчевська О.Й. (м. Тернопіль), Міцора Р.М. (м. Ужгород), Кешеля В.І. (м. Мукачеве), Дудаш Н.М. (м. Хуст), Диденко Т.А. (г. Киев), Кашпуренко А.Н. (г. Киев), Дузянина Л.А. (г. Борисполь), Йосипенко Т.Л. (г. Киев), Карженкова Т.Л. (г. Киев), Яровая С.С. (г. Киев), Дивич Е.А. (г. Бела Церковь), Самойленко М.И. (г. Обухов), Москальчук И.И. (г. Фастов), Четчу Ю.Д. (г. Черкассы), Филоненко А.Н. (г. Черкассы), Сокур И.Е. (г. Черкассы), Корниченко О.Ю. (г. Киев), Лободина Е.Н. (г. Киев), Левицкая И.В. (г. Киев), Савина И.А. (г. Киев), Науменко М.И. (г. Киев), Кобернюк Т.А. (г. Киев), Шпаковская Л.В. (г. Вишнево), Шевчук Ю.А. (г. Киев), Грыгура Е.М.

(г. Васильков), Довганич Т.Н. (г. Чернигов), Новик Н.В. (г. Чернигов), Панасенко В.Г. (г. Черкассы), Лутина В.А. (г. Черкассы), Лозенко И.П. (г. Черкассы), Потьомина Е.Л. (м. Київ), Шигаї Т.В. (м. Київ), Шарма Н.А. (м. Київ), Шалота А.Г. (м. Київ), Курбацкая О.В. (м. Київ), Борисова Л.О. (м. Луцьк), Дмитрук В.О. (м. Луцьк), Матвієнко Л.О. (м. Луцьк), Шафран І.М. (м. Житомир), Ковалівська Т.В. (м. Житомир), Бердник Л.П. (м. Житомир), Прокуда І.А. (м. Хмельницький), Горобець С.В. (м. Хмельницький), Пушкар А.М. (м. Хмельницький), Чорней І.Р. (м. Чернівці), Андрійчук Л.В. (м. Чернівці), Ісепенко О.В. (м. Чернівці), Маливанчук (Сивопляс) О.В. (м. Хмельницький), Трухачова О.В. (м. Вінниця), Левицка О.Л. (м. Хмельницький), Табола Н.М. (м. Хмельницький), Курилова А.Ф. (г. Днепропетровск), Козинчук Н.А. (г. Днепропетровск), Гаранина В.П. (г. Днепропетровск), Жилинская И.И. (г. Запорожье), Гросс В.В. (г. Запорожье), Кузина Г.В. (г. Запорожье), Крупко Н.Н. (г. Днепропетровск), Злобина О.В. (г. Запорожье), Макарова Ж.Н. (г. Запорожье), Панютина И.Е. (г. Запорожье), Смирнова Л.П. (г. Запорожье), Шишлакова Л.В. (г. Запорожье), Карнаухова О.А. (г. Запорожье), Воробьева И.Ю. (г. Запорожье), Астахова О.Н. (г. Кривой Рог), Потешная Е.В. (г. Кривой Рог), Заремба Г.А. (г. Кропивницкий), Слущкая Е.А. (г. Кропивницкий), Денисова Т.М. (г. Кропивницкий), Богданович Т.Я. (г. Сумы), Чухриченко Т.Е. (г. Сумы), Вокало (Шапошник) Ж.Ф. (г. Кременчуг), Усенко К.В. (г. Кременчуг), Коваль А.А. (г. Кременчуг), Беликова В.И. (г. Кременчуг), Семаник Г.С. (г. Харьков), Емельянова Л.Л. (г. Харьков), Чередищенко И.А. (г. Харьков), Максютин И.А. (г. Чугуев), Подбельцева Ю.В. (г. Харьков), Терентьева Л.С. (г. Харьков), Ковалёва И.С. (г. Харьков), Гордиенко Т.Ю. (г. Дергачи).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Аношина Т.М. Оптимизация подходов к прогнозированию, диагностике и лечению фоновых и предраковых заболеваний шейки матки: Дисс. ... канд. мед. наук. — К., 2005. — 294 с.
2. Батыршина С.В. Урогенитальный хламидиоз: антибактериальная терапия и способы потенцирования ее эффективности // Практическая медицина. — 2010. — № 43. — С. 57–61.
3. Бебнева Т.Н., Прилепская В.Н. Папилломавирусная инфекция и патология шейки матки // Гинекология. — 2001. — Т. 3, № 3. — С. 77–81.
4. Бохман Я.В. Руководство по онкогинекологии. — СПб.: «ООО Издательство Фолиант». 2002. — 542 с.
5. Вакуленко Г.А., Щепотин И.П., Коханевич Е.В. Предопухолевые заболевания шейки матки // Искусство лечения. — № 12. — 2004. — С. 10–117.
6. Воробьева Л.И., Лигирда Н.Ф. Роль противовирусной терапии в комплексном лечении цервикальной интраэпителиальной неоплазии легкой степени // Здоровье женщины. — 2009. — № 7 (43). — С. 125–128.
7. Заболевания шейки матки, влагалища и вульвы (клинические лекции) // Под ред. В.Н. Прилепской. — 2-е изд. — М.: МЕДпресс, 2000. — 432 с.
8. Карташов С.М., Белодед О.А. Анализ эффективности действия иммуномодуляторов, используемых в лечении папилломавирусной инфекции // Здоровье женщины. — 2009. — № 7 (43). — С. 161–164.
9. Козлова В.И., Пухнер А.Ф. Вирусные, хламидийные и микоплазменные заболевания гениталий: Руководство для врача. — М.: ИИД «Филин», 1997. — 536 с.
10. Коханевич Е.В., Ганина К.П., Суменко В.В. Кольпоцервикоскопия. Атлас. — К.: Гидромакс, 2004. — 116 с.
11. Кулаков В.И., Аполихина И.А., Прилепская В.Н. др. Современные подходы к диагностике папилломавирусной инфекции гениталий у женщин и их значение для скрининга рака шейки матки (обзор литературы) // Гинекология. — 2000. — Т. 1, № 2. — С. 4–8.
12. Кустаров В.Н., Линде В.А. Патология шейки матки. — СПб.: Гиппократ, 2002. — 144 с.
13. Лакатош В.П. Современные подходы к диагностике, лечению и прогнозированию заболеваний шейки матки, ассоциированных с папилломавирусной инфекцией: Дисс. ... д-ра мед. наук. — К., 2001. — 297 с.
14. Левончук Е.А., Яхницкий Г.Г. Папилломавирусная инфекция: лечение и профилактика / Международные обзоры: клиническая практика и здоровье. — 2. — 2013. — С. 49–53.
15. Лигирда Н.Ф. Обоснование комплексного органосохраняющего лечения цервикальных интраэпителиальных дисплазий и начального рака шейки матки у пациенток молодого возраста: Дисс. ... канд. мед. наук. — К., 2006. — 298 с.
16. Мелехова Н.Ю. Папилломавирусные поражения шейки матки у пациенток различного возраста: Дисс. ... д-ра мед. наук. — М., 2005. — 297 с.
17. Роговская С.И., Прилепская В.Н. Новые технологии в профилактике рака шейки матки // Гинекология. — 2008. — Т. 10, № 1. — С. 4–7.
18. Прилепская В.Н. Заболевания шейки матки, влагалища и вульвы. — М.: «МЕДпресс-информ», 2005. — 430 с.
19. Пэтерсон Э.Э. Инфекции в акушерстве и гинекологии / Эйко Э. Пэтерсон: Пер. с англ. — М.: МЕДпресс-информ, 2007. — 352 с.
20. Тазулахова Э.Б. - Индукция и продукция интерферонов. — В сб.: Система интерферона в норме и при патологии. — М., «Медицина», 1996. — С. 71–87.
21. Цервикальные интраэпителиальные неоплазии (диагностика, лечение и профилактика): Методические рекомендации / Волошина Н.Н. — Запорожье, 2007. — 36 с.
22. Шперлинг Н.В. Терапевтическая эффективность и особенности действия препаратов интерферона и индукторов интерферона при вариантах течения вирусных урогенитальных инфекций: Дисс. ... д-ра мед. наук. — Томск, 2009.
23. Bosch FX, Lorincz A, Munoz N et al. The causal relation between human papillomavirus and cervical cancer // J Clin Pathol. — 2002; 55: 244–65.
24. Clonal history of papillomavirus-induced dysplasia in the female lower genital tract / S. Vinokurova, N. Wentzensen, J. Eibenkel et al. // J. Natl. Cancer. Inst. — 2005. — Vol. 97, № 24. — P. 1816–1821.
25. de Jong A, van Poelgeest MI, van der Hulst JM, et al. Human papillomavirus type 16-positive cervical cancer is associated with impaired CD4+ T-cell immunity against early antigens E2 and E6 // Cancer Res. 2004; 64: 5449–55.
26. Hamada K, Shirakawa T, Gotoh A, Roth J A, Follen M. Adenovirus mediated transfer of human papillomavirus 16 E6/E7 antisense RNA and induction of apoptosis in cervical cancer // Gynecol. Oncol. — 2006. — V. 12.
27. Schlecht NF, Kulaga S, Robitaille J, et al. Persistent human papillomavirus infection as a predictor of cervical intraepithelial neoplasia // JAMA 2001; 286: 3106–14.
28. Sedlacek T.V. Advances in the diagnosis and treatment of human papillomavirus infection // Clin Obstet Gynecol. — 1999, Jun. — 42 (2). — P. 206–220.
29. Uuskula A., Kohl P.K. Genital mycoplasmas, including Mycoplasma genitalium, as sexually transmitted agents // Int J STD AIDS. — 2002. — Vol. 13 (2). — P. 79–85.

Статья поступила в редакцию 24.11.16

Актуальні аспекти превентивної стратегії щодо пізніх ускладнень вагітності

Л.Г. Назаренко

Харківська медична академія післядипломної освіти

Мета дослідження: уточнення можливості ефективного застосування прогестеронової підтримки під час ведення вагітності з ознаками фетоплацентарної дисфункції та ускладненнями другої половини.

Матеріали та методи. У межах порівняльного дослідження обстежено проспективно 155 жінок (основна група) з клінічно означеною фетоплацентарною патологією – затримкою внутрішньоутробного розвитку плода І–ІІ ст., маловоддям, їхнім поєднанням, гіпоплазією плаценти, починаючи з 22–27-го тижня вагітності, і 155 спостережень (група порівняння), підібраних за принципом «копія–пара» щодо основної групи. Перед початком лікування проводили фармакологічну пробу для оцінювання потенційної користі прогестеронової підтримки шляхом дослідження впливу сублінгвальної форми прогестерону на кровообіг у структурах матково-плацентарно-плодового судинного русла. Критерії оцінювання – частота передчасних пологів (ПП), перинатальні наслідки, динаміка маркерів ендотеліальної дисфункції.

Результати. Доведено позитивний ефект від використання прогестерону стосовно частоти ПП у жінок з пізніми ускладненнями вагітності, асоційованими з фетоплацентарною дисфункцією. Відзначено позитивну тенденцію щодо показників перинатальної смертності. Дослідження маркерів ендотеліальної дисфункції дозволило встановити позитивну динаміку судинної адаптації під впливом прогестерону. Це – однозначно позитивний момент, який є побічним поясненням кращого наслідку вагітності для плода, зменшення кількості новонароджених з масою тіла <2500 г, що є аргументом на користь перспективності клінічного застосування прогестеронової підтримки у сучасних умовах для зниження частоти ускладнень другої половини вагітності і перинатальних несприятливих наслідків.

Заключення. Позитивний ефект від використання прогестерону стосовно частоти пізніх ускладнень вагітності, асоційованими з фетоплацентарною дисфункцією, проявляється достовірно нижчим відсотком передчасних пологів (ПП). Клінічно важливим є показник ПП до 34 тиж вагітності, що впливає на життєздатність і якість здоров'я народженої дитини. Запровадження фармакологічної проби з прогестероном дозволяє визначити корисність і доцільність призначення у комплексній терапії курсової прогестеронової підтримки, а отже, заслуговує застосування у клінічній практиці.

Ключові слова: прогестерон, сублінгвальна форма, перинатальні результати, вагітність, Лютеїна.

Сучасне покоління українців існує в реальності, яка має велику кількість соціально-економічних, медичних, психологічних факторів з негативним впливом на загальний стан здоров'я людини в усіх вікових категоріях. Медичною спільнотою останнім часом усвідомлено наявність популяційного феномену погіршення здоров'я як відображення енергетичного дефіциту (мітохондріальної недостатності) у переважній частині населення країни, що зумовлено спосо-

бом життя й екологією. Цей факт проектується на проблеми репродуктивного здоров'я, зокрема, на частоту ускладнень і несприятливих наслідків вагітності для матері й дитини, що залишається незмінно високою, незважаючи на зусилля фахівців [1–4].

Одним із наслідків мітохондріальної недостатності у репродуктивній сфері є дисфункція метаболізму прогестерону. Класичним уявленням щодо синтезу стероїдних гормонів відводять головну роль транспорту холестерину в мітохондрії та подальшому проходженню холестерину від зовнішньої мембрани мітохондрій до внутрішньої, де розміщується ферментний комплекс, який «відповідає» за перетворення його на прегненолон. Логічним і навіть очікуваним наслідком відхилення цих процесів є формування так званої плацентарної недостатності (ПН). І хоча ПН сьогодні не вважається коректним діагностичним формулюванням, не підлягає сумніву її визначальний вплив на розвиток дитини та становлення усіх функцій організму у разі порушень стану плаценти. Останнім часом формуються нові наукові уявлення про «асоційовані з плацентою хвороби», згідно з якими підґрунтям більшості ускладнень вагітності є властива плаценті природжена гетерогенність, що зумовлена впливом генетичних (зокрема хромосомний мозаїцизм) і епігенетичних (відхилення метилювання ДНК) факторів. З несприятливими наслідками вагітності для матері й плода асоціюється так звана матково-плацентарна недостатність, що є більш «присунутою» дефініцією, ніж ПН. Її сутність полягає в тому, що, як доведено в експерименті, на тлі ендокринних і метаболічних змін під час вагітності виникає тривала нестача маткового перфузійного тиску, що зумовлює хронічну плацентарну ішемію – обмеження росту плода.

Ускладнення другої половини вагітності (пізні ускладнення) – передчасні пологи (ПП), прееклампсія, затримка внутрішньоутробного росту плода (ЗВРП), передчасне відшарування нормально розташованої плаценти, які зумовлюють значну частку перинатальних втрат, – перебувають у патогенетичній єдності, маючи за ґрунтову синдром хронічної ішемічної хвороби плаценти. Терапевтичні заходи, які проводять у другій половині вагітності у зв'язку з розвитком цих ускладнень, далеко не завжди відповідають очікуваним результатам. Пояснити це можна, зокрема, тим, що в арсеналі лікаря не існує засобів цільового впливу на фетоплацентарну систему, і лікарські препарати призначають матері в очікуванні опосередкованої дії на перебіг вагітності. Єдиним засобом майже спрямованою щодо вагітності дії є прогестерон, і це впливає навіть з його дефініції, визначеної у 1934–1935 рр., – «прогестаційний стероїдний кетон» (PROGestational STERoidal ketONE).

Ефекти прогестерону найбільш активно вивчають у межах проблеми невиношування і недоношування вагітності. На сьогодні одним із найбільш популярних аспектів цієї проблеми є «прогестерон і ризик ПП» у жінок з короткою шийкою матки. Більш ранні рандомізовані дослідження встановили, що застосування прогестерону однозначно знижує ризик ПП лише у жінок з ПП в анамнезі [6]. У наступ-

ному доведено, що частота спонтанних ПП до 34 тиж у жінок з довжиною шийки 15 мм, які не мали в анамнезі ПП, є достовірно нижчою у групі пацієнток, які протягом 24–34 тиж отримали вагінально мікронізований прогестерон (19,2% проти 34,4%) [7, 8].

Не виключено, що протективний вплив прогестерону може бути пов'язаний із судинними ефектами, адже прогестеронові рецептори знайдені у ядрах ендотеліальних клітин маткових артерій, периферійних вен [9]. У зв'язку з цим логічним стало обговорення патогенезу «асоційованих з плацентою хвороб» у контексті *дисфункції* судинного *ендотелію* – своєрідного великого нейроендокринного органу, дифузно розсіяного по всіх тканинах. Сучасне поняття дисфункції ендотелію включає дисбаланс між медіаторами, що забезпечують в нормі оптимальний перебіг ендотеліальних процесів. Серед етіопатогенетичних факторів ризику ПП відіграє роль ендотеліальна дисфункція як в материнському організмі, так і у фетоплацентарному комплексі та навіть в артеріях пуповини. Особливостями дисфункції ендотелію при ПП є: зниження рівнів NO у 2 рази, Е-селектину – в 1,5 разу, підвищення ендотеліну-1 – у 5 разів [5].

Третина всіх ПП відбувається у термін вагітності 28–33 тиж. До цієї категорії належать як спонтанні, так і елективні ПП за акушерськими і перинатальними показаннями. Решта випадків здебільшого припадає на ПП у 34–37 тиж, результати яких для плода практично зів'язні з такими при доношеній вагітності. Отже, найвищий клінічний інтерес мають питання оптимізації результатів вагітності з ризиком ПП і пізніх акушерських ускладнень у межах другої половини вагітності. Обмін досвідом ведення таких контингентів вагітних має поповнити доказову базу раціонального обсягу терапевтичних заходів.

Мета дослідження: уточнення можливості ефективного застосування прогестеронової підтримки під час ведення вагітності з ознаками фетоплацентарної дисфункції та ускладненнями другої половини.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Протягом двох років (з вересня 2014 р. до вересня 2016 р.) під спостереженням знаходилися 155 жінок (основна група), які мали пізні ускладнення вагітності з клінічно означеною фетоплацентарною патологією – ЗВРП І–ІІ ст. (47 випадків), маловоддям (60 випадків), їхнім поєднанням (25 випадків), гіпоплазією плаценти (18 випадків) та надали поінформовану згоду на дослідження, що проводилося з дотриманням принципів медичної етики.

Клінічно окресленими видами ускладнень вагітності, з якими можна асоціювати фетоплацентарну патологію, були: гіпертензивні порушення (47 спостережень); загроза переривання у І триместрі вагітності з кров'янистими виділеннями, не пов'язаними з передлежанням плаценти і з наявністю ультразвукових ознак ретроплацентарної гематоми (49 випадків); низьке розташування плаценти, встановлене у ході скринінгу ІІ триместра (25 випадків). У 27 спостереженнях виявили поєднання анемії, гіпотонії, перебіг вагітності з недостатнім збільшенням маси тіла, симптомами астенізації. У 7 випадках клінічно значущих ускладнень вагітності (ідіопатичних варіантів фетоплацентарної дисфункції) не було встановлено. Строк вагітності на початок даного дослідження був у діапазоні 22–27 тиж.

Під час оцінювання морфофенотипу жінок основної групи була виявлена характерна структура сучасної репродуктивної популяції східноукраїнського регіону: у 44 (28,4%) осіб констатовано недиференційовану дисплазію сполучної тканини, у 29 (18,7%) – надмірну масу тіла, у 26 (16,8%) – дефіцит маси тіла.

Як групу порівняння було використано спеціально відібрані 155 ретроспективних спостережень з додержанням принципу «копія–пара» щодо жінок основної групи стосовно соціодемографічних і вихідних медичних характеристик. Аналізу підлягали дані про перебіг вагітності і перинатальні наслідки. Жінки групи порівняння завершили вагітність протягом попередніх двох років, мали аналогічний спектр ускладнень, але не отримували прогестеронової підтримки.

Вік жінок основної групи був у діапазоні 17–36 років (у середньому $26 \pm 2,3$ року), у групі порівняння – 18–35 років (у середньому $26,3 \pm 2,4$ року).

Критеріями включення у дослідження були наявність одноплідної вагітності без вроджених вад розвитку плода у жінок без мимовільних абортів в анамнезі, відсутність посилань на застосування препаратів прогестерону у предгравідарній підготовці та/або у першій половині вагітності, виключення інфекційного фактора, спадкової патології системи гемостазу.

Під час оцінювання критеріїв ефективності за первинну кінцеву точку брали кількість ПП (мимовільних і елективних) у терміні до 34 тиж (238 днів постконцептуального строку). Вторинними кінцевими точками були відповідність маси тіла при народженні гестаційному терміну, перинатальні втрати, серйозні ускладнення неонатального періоду (внутрішньоплодочкові крововиливи, респіраторний дистрес-синдром, ретинопатії недоношених тощо) з необхідністю довготривалої інтенсивної терапії та спеціалізованої допомоги.

Для прогестеронової підтримки було використано сублінгвальну і вагінальну форми препарату мікронізованого прогестерону (Лютеїна, ADAMED Група).

Ультразвукове дослідження проводили на сканерах «Sonoace-8000» («Medison», Корея); Philips HD 11XE (Австрія), Mindray DC-T6 разом зі стандартною методикою, цервікометриєю і доплерівською флуометрією з визначенням цереброплацентарного відношення.

Для з'ясування стану судинної адаптації у 25 жінок основної групи в динаміці спостереження (через 4 тиж) визначали в крові концентрації субстанцій, що синтезуються ендотелієм, з альтернативною дією на судинний тонус: ендотелін-1 і оксид азоту (NO). NO визначали флуориметричним методом за М. Marzington на спектрофлуориметрі Hitachi-M (Hitachi, Japan); ендотелін – імуноферментним методом (набори «ELISA», Канада) на аналізаторі «ChemWell 2900» (Awareness Technology Inc., USA).

Під час опрацювання матеріалу застосовано математичні методи статистичного оброблення даних клінічних досліджень: варіаційний, t-критерій Стюдента, відносний ризик (ВР) при 95% довірчому інтервалі (ДІ), достовірність яких визначали при $p \leq 0,05$. Використовували ліцензовані програмні продукти для IBM PC PC Intel Celeron M.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Рутинною практикою є проведення своєрідної фармакологічної проби для оцінювання потенційної реальної користі вазоактивних і токолітичних засобів щодо фетоплацентарної системи шляхом дослідження впливу препарату на кровообіг у структурах матково-плацентарно-плодового судинного русла. Цей підхід було використано і стосовно прогестеронової підтримки. Оптимальний варіант реалізації даної проби став можливий завдяки властивостям інноваційної сублінгвальної форми Лютеїни, яка володіє швидкою і максимальною біодоступністю з початком дії щонайбільше через 30 хв.

Уміст ендотеліну і NO у крові вагітних основної групи у динаміці лікування

Показник	На початку лікування, n=25	Через 4 тиж, n=25	P
Ендотелін	5,5±0,18	4,7±0,29	<0,05
NO	0,269±0,022	0,327±0,015	<0,05

Як відомо, сублінгвальний/букальний спосіб застосування має низку добре відомих відмінностей і переваг перед традиційним (per os), а саме:

- 1) препарат не зазнає у шлунку впливу HCl;
- 2) потрапляє у кровообіг, обминаючи печінку, що запобігає передчасному руйнуванню й виділенню з жовчю, тобто усувається ефект першого проходження через печінку;
- 3) унаслідок хорошого кровопостачання слизової оболонки порожнини рота всмоктування відбувається *швидко*, що забезпечує *швидкий розвиток ефекту*. Через невелику всмоктувальну поверхню слизової оболонки порожнини рота сублінгвально або трансбукально загальноприйнято вводити високоактивні речовини, застосовувані у невеликих дозах за невідкладних станів (наприклад, нітрогліцерин, деякі стероїдні гормони). Слід зазначити, що, з позицій біодоступності лікувальних засобів, під'язична область порожнини рота відрізняється більшою проникністю, ніж піднебіння й щока.

Оригінальністю і перевагою препарату прогестерону Лютеїна є наявність двох лікарських форм: сублінгвальної – єдиної у світі інноваційної форми мікронізованого прогестерону, яка дозволяє досягти максимальної концентрації в плазмі, уникаючи первинного метаболізму в печінці, і вагінальної, яка забезпечує високу біодоступність прогестерону у матці.

«Формула» фармакологічної проби з прогестероном, яку ми проводили в основній групі, включала доплерівське дослідження з визначенням кривих швидкості кровообігу у маткових артеріях, артерії пуповини до і через 45–60 хв після застосування 50 мг Лютеїни сублінгвально.

Можливість саме таким чином проводити фармакологічну пробу була однією з причин вибору даного препарату. Другою причиною того, що саме цьому препарату із числа прогестеронових нами було віддано перевагу перед іншими, стала можливість гнучкої конверсії двох лікарських форм під час їхнього застосування пацієнтками без перерахунку разової та добової дози.

Слід відзначити, що під час проведення курсової терапії більшість пацієнток перевагу віддавали вагінальній формі як такій, що дозволяє провести цільову доставку препарату до матки як «виконавчого органа» під час вагітності, обминаючи перше проходження через шлунок і печінку. На сьогодні загально визнано, що поглинання через стінки вагіни забезпечує досягнення високого рівня прогестерону безпосередньо у матковому кровообігу, і це є головним критерієм вибору на користь саме вагінальних форм перед препаратами, що використовуються per os. Вагомою причиною обрання Лютеїни стала також доцільність додержання у клінічній практиці інструкцій із застосування лікарських засобів (*Компендіум – лікарські засоби*), оскільки Лютеїна з діючою речовиною прогестерон згідно з цим актуальним довідковим виданням може застосовуватися до 37 тиж вагітності у вагінальній та сублінгвальній формах.

Прогестеронову підтримку проводили курсом 4–6 тиж по 200 мг на добу. Було обрано дозу 200 мг, оскільки ми захищували обстежений контингент до групи особливо високого ризику ПН, хоча на сьогодні проблематично вважати реальністю дозозалежний зв'язок між прогестероном і наслідками вагітності з пізніми ускладненнями. Кожна третя жінка користувалася комбінацією вагінальної і сублінгвальної форм.

Позитивну відповідь у фармакологічній пробі продемонстрували 136 жінок (87,7%), що дозволило прогнозувати у цих випадках доцільність призначення курсу терапії. Зокрема, реакцією відповіді стало деяке зниження резистентності в одній або обох маткових артеріях (відповідно 35,4% і 50,8%), в артерії пуповини (76,9%). Проте безперспективність прогестеронової підтримки продемонстрували решта 12,3% жінок.

За даними цервікометрії на етапі скринінгу II триместра довжина шийки матки становила 32 мм (діапазон 15–56 мм). Довжину ≤25 мм зафіксовано у 8 (5,2%) випадках, що засвідчує невисокий ризик ПП за цим критерієм в основній групі.

Нами проведено в динаміці визначення вмісту ангіогенних речовин з альтернативною дією – ендотеліну-1 і NO в основній групі. Результати дослідження, проведеного у вибіркового контингенту, представлені у таблиці.

Як видно із наведених даних, вміст NO у крові вагітних основної групи перед призначенням прогестерону у комплексній терапії був нижче у порівнянні з показниками через 4 тиж від початку лікування. Уміст ендотеліну-1 був вищий на початку лікування, ніж у динаміці. Зіставлення цих даних є аргументом на користь висновку про те, що в ході терапії прогестероном має місце відносний приріст NO. Це, за сучасними уявленнями, є універсальним регулятором багаточисленних фізіологічних процесів, включаючи підтримку серцево-судинного гомеостазу, імунного статусу, цитотоксичної активності макрофагів тощо. Отже, на тлі застосування прогестерону був отриманий ефект зміни балансу ангіогенних субстанцій у бік зростання позитивних процесів, які теоретично мають відношення до нівелювання проявів матково-плацентарної недостатності.

Під час аналізу клінічних результатів встановлено, що частота первинної кінцевої точки – ПП до 34 тиж вагітності – становила в основній групі 12,2% (19 випадків), у групі порівняння – 28,4% (44 спостереження, ВР 0,36; 95% ДІ 0,20–0,64; p=0,002). Отже, ризик мимовільних ПП у групі жінок, які отримували прогестеронову підтримку у другій половині вагітності у зв'язку з ознаками фетоплацентарної дисфункції, є достовірно нижчий щодо групи порівняння. Сумарна частка ПП (мимовільних і елективних, до 34 тиж і в термін 34–37 тиж) була удвічі нижчою в основній групі – 15,5% проти 34,2% у групі порівняння (ВР 0,37; 95% ДІ 0,16–0,84; p=0,025). Ретроспективний розгляд клінічних подій засвідчив, що реалізований ризик мимовільних ПП в основній групі мав місце лише у жінок з негативною або нульовою відповіддю у фармакологічній пробі з прогестероном.

Індивідуальний розгляд випадків дозволив відзначити паралелізм між позитивною реакцією на прогестерон у фармакологічній пробі з більш сприятливими результатами вагітності. Зокрема, в усіх спостереженнях курс лікування не був перерваний, продовжувався щонайменше 4 тиж. Нівелювання маловоддя, вирівнювання темпів росту плода досягнуто у кожному другому спостереженні. І це дозволило зробити припущення, що кращі результати вагітності, з точки зору частоти ПП, перебігу вагітності, пов'язані з використанням прогестерону.

Аналіз за вторинними кінцевими точками дозволив виявити різницю за такими показниками, як перинатальна летальність, показник якої складався із антенатальної загибелі (1 випадок в основній групі і 5 – у групі порівняння), неонатальної смерті (1 випадок в основній групі, 2 – у групі порівняння; ВР 0,32; ДІ 0,08–1,37; p=0,176). Проте відсутність

статистичної достовірності легко пояснюється малою кількістю спостережень. За кількістю внутрішньошлункових крововиливів, некротичного ентероколіту, РДС, ретинопатії (поодинокі випадки) значущих відмінностей не виявлено. Маса тіла дітей при народженні ≤ 2500 г в основній групі відзначено у 23,2% (36 випадків), у групі порівняння – у 40,0% (62 випадки), ВР 0,45; ДІ 0,28–0,75; $p=0,002$), що є прямим доказом позитивного впливу прогестеронової підтримки на фетоплацентарний комплекс.

ВИСНОВКИ

Позитивний ефект від використання Лютеїни стосовно частоти пізніх ускладнень вагітності, асоційованих з фетоплацентарною дисфункцією, є очевидним. Він проявляється достовірно нижчим відсотком передчасних пологів (ПП), насамперед клінічно важливим є показник ПП до 34 тиж вагітності, що впливає на життєздатність і якість здоров'я народженої дитини.

Актуальные аспекты превентивной стратегии в отношении поздних осложнений беременности Л.Г. Назаренко

Цель исследования: уточнение возможности эффективного применения прогестеронової поддержки при ведении беременности с признаками фетоплацентарной дисфункции и осложнениями второй половины.

Материалы и методы. В рамках сравнительного исследования обследовано проспективно 155 женщин (основная группа) с клинически очерченной фетоплацентарной патологией – задержкой внутриутробного роста плода I–II ст., маловодием, их сочетанием, гипоплазией плаценты, начиная с 22–27 нед беременности, и 155 наблюдений (группа сравнения), подобранных по принципу «копия–пара» относительно основной группы. Перед началом лечения проводили фармакологическую пробу для оценки потенциальной пользы прогестеронової поддержки путем исследования влияния сублингвальной формы прогестерона на кровообращение в структурах маточно-плацентарно-плодного сосудистого русла. Критерии оценки – частота преждевременных родов (ПР), перинатальные исходы, динамика маркеров эндотелиальной дисфункции.

Результаты. Доказан положительный эффект от использования прогестерона в отношении частоты ПР у женщин с поздними осложнениями беременности, ассоциированными с фетоплацентарной дисфункцией. Отмечена положительная тенденция изменения показателей перинатальной смертности. Исследование маркеров эндотелиальной дисфункции позволило установить положительную динамику сосудистой адаптации под влиянием прогестерона, что является однозначным положительным моментом, который косвенно объясняет лучший исход беременности для плода, уменьшение количества новорожденных с массой тела <2500 г, что является аргументом в пользу перспективности клинического применения прогестеронової поддержки в современных условиях для снижения частоты осложнений второй половины беременности и неблагоприятных перинатальных исходов.

Заключение. Положительный эффект от использования прогестерона в отношении частоты поздних осложнений беременности, ассоциированных с фетоплацентарной дисфункцией, проявляется достоверно более низким процентом преждевременных родов (ПР), прежде всего, клинически важным является показатель ПР до 34 нед беременности, который влияет на жизнеспособность и качество здоровья родившегося ребенка. Внедрение фармакологической пробы с прогестероном позволяет определить целесообразность назначения в комплексной терапии курсовой прогестеронової поддержки, а следовательно, заслуживает применения в клинической практике.

Ключевые слова: прогестерон, сублингвальная форма, перинатальные результаты, беременность, Лютеина.

Запровадження фармакологічної проби з прогестероном дозволяє визначити корисність і доцільність призначення у комплексній терапії курсової прогестеронової підтримки, а отже, заслуговує застосування у клінічній практиці.

Проведене дослідження засвідчило позитивний вплив прогестерону у разі застосування лише у другій половині вагітності щодо перинатальної смертності, передусім антенатальної загибелі.

Дослідження маркерів ендотеліальної дисфункції дозволило встановити позитивну динаміку судинної адаптації під впливом Лютеїни, – однозначно позитивним моментом, який є побічним поясненням кращого наслідку вагітності для плода, зменшення кількості новонароджених з масою тіла <2500 г, що є аргументом на користь перспективності клінічного застосування прогестеронової підтримки у сучасних умовах для зниження частоти ускладнень другої половини вагітності і несприятливих перинатальних наслідків.

Actual aspects of preventive strategies against the complications of late pregnancy L.G. Nazarenko

The objective: of the study is investigate the possibility of effective use of progesterone support in the management of pregnancy with complications of the second half, with the signs of feto-placental dysfunction.

Patients and methods. As part of a comparative study prospectively examined 155 women with clinically outlined feto-placental pathology – IUGR I–II degree, oligohydramnios, its combination, hypoplasia of placenta, starting from 22–27 weeks. period, and 155 observational retrospective analysis of a group selected by the principle of «copy-pair». Before starting treatment with pharmacological trial was carried out to assess the potential benefits of progesterone support by investigating the effect of sublingual form of progesterone in the blood circulation in the structures of utero-placental-fetal vasculature. Evaluation criteria – the frequency of preterm birth (PR), perinatal outcomes, the dynamics of markers of endothelial dysfunction.

Results. The positive effect of the use of progesterone in PR otoshentt frequency in women with late pregnancy complications associated with feto-placental dysfunction. The positive trends of perinatal mortality. Issledovanie endotelialnoy dysfunction markers allowed to establish a positive trend vascular adaptation under the influence of progesterone, which is a unique positive aspect, which indirectly explains the best pregnancy outcomes for the fetus, reducing the number of children with weight <2500 g, that is an argument in favor the prospects of clinical application of progesterone support in the current conditions to reduce the frequency of complications of second half of pregnancy and adverse perinatal outcomes.

Conclusions. The positive effect of the use of progesterone in the incidence of late complications of pregnancy associated with feto-placental dysfunction, manifested significantly lower percentage of primarily clinically important component PR to 34 week period which affects the quality of the health and viability of an unborn child. The introduction of a pharmacological test with progesterone to determine the appropriateness of the destination in the treatment of foreign exchange progesterone support, and therefore deserves „ use in clinical practice.

Key words: progesterone, sublingual form, prenatal, pregnancy, Luteine.

Сведения об авторе

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

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Айламазян Э.К. Молекулярная медицина — новое направление в акушерстве и гинекологии / Э.К. Айламазян, В.С. Баранов // Акушерство и гинекология. — 2002. — № 4. — С. 9–14.
2. Моисеєнко Р.О. Аналітичні матеріали щодо стану охорони здоров'я матерів та дітей в Україні у 2007–2011 роках / Р.О. Моисеєнко, А.В. Терещенко // Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина. — 2013. — № 1 (7). — С. 6–12.
3. Невынашивание беременности: патогенез, диагностика, лечение (клиническое руководство): под ред. А.Н. Стрижакова [и соавт]. — ГОУ ВПО 1 Моск. Гос. Мед. ин-т, 2011. — 71 с.
4. Сидельникова В.М., Сухих Г.Т. Невынашивание беременности: Руководство для практикующих врачей. — М.: ООО «Медицинское информационное агентство», 2010. — 536 с.
5. Bohm F. The endotelin-1 receptor antagonist bosentan protects against ischemia/reperfusion-induced endothelial dysfunctions in humans // Clin. Sci. — 2005. — Vol. 108, № 4. — P. 357–363.
6. da Fonseca E.B. Prophylactic administration of progesterone by vaginal suppository to reduce the incidence of spontaneous PTB in women at increased risk: a randomized placebo-controlled double-blind study / E.B. da Fonseca, R.E. Bittar, M.H. Carvalho, M. Zugaib // Am. J. Obstet. Gynecol. — 2003. — Vol. 188. — P. 419–424.
7. Fonseca E.B. Progesterone and the risk of preterm birth among women with a short cervix / E.B. Fonseca, E. Celik, M. Parra [et al.] // Engl. J. Med. — 2007. — Vol. 357. — P. 462–469.
8. DeFranco E.A. Vaginal progesterone is associated with a decrease in risk for early preterm birth and improved neonatal outcome in women with a short cervix: a secondary analysis from a randomized, double-blind, placebo-controlled trial / E.A. DeFranco, J.M. O'Brien, C.D. Adair [et al.] // Ultrasound Obstet. Gynecol. — 2007. — Vol. 30. — P. 697–705.
9. Graham J.D. Physiological action of progesterone in target tissue / J.D. Graham, C.L. Clarke // Endocrine Reviews. — 1997. — Vol. 18, № 4. — P. 502–519.
10. Menon R. Preterm birth: a global burden on maternal and child health // Pathog. Glob. Health. — 2012; 106 (3): 139–140.

Статья поступила в редакцию 11.11.16

**СТАТЬИ В ЖУРНАЛЕ «ЗДОРОВЬЕ ЖЕНЩИНЫ»
ТЕПЕРЬ ИМЕЮТ ВОЗМОЖНОСТЬ ПОЛУЧАТЬ**

**УНИВЕРСАЛЬНЫЙ ИДЕНТИФИКАТОР ЦИФРОВОГО ОБЪЕКТА
DIGITAL OBJECT IDENTIFIER (DOI)
СИСТЕМЫ БИБЛИОГРАФИЧЕСКИХ ССЫЛОК CROSSREF**

CrossRef объединяет издательские организации со всего мира, представляющие 20 тыс. научных изданий и 1500 библиотек, обеспечивая перекрестную связь между публикациями в научных журналах более чем 2800 издательств с помощью цифровой идентификации объектов.

Использование DOI позволит представить отечественные научные достижения мировой науке, улучшит обмен научной информацией между учеными, будет способствовать повышению рейтинга и индекса цитирования ученых Украины за рубежом, позволит вывести отечественные журналы в международное информационное поле.

Внедрение системы DOI в издательскую деятельность повышает публикационную активность изданий, увеличивает доступность научных публикаций за пределами Украины и дает возможность авторам быть представленными в известных наукометрических базах данных. Ценность идентификатора DOI для авторов заключается в том, что его использование в любое время обеспечивает быстрый поиск научной статьи, книги и другой печатной продукции без необходимости проведения поиска на сайтах журналов или поисковых систем.

Идентификатор цифровых объектов DOI является необходимым звеном доступности для анализа научной продукции, который осуществляется информационно-аналитическими системами наукометрических баз данных.

Адрес для переписки: ООО «Группа компаний Мед Эксперт», Украина, 04211, г.Киев-211, а/я 80;

Контактный телефон редакции +38 044 498-08-80

Сайт www.med-expert.com.ua

e-mail: pediatr@med-expert.com.ua

Контактное лицо: Шейко Ирина Александровна

Оценка эффективности медикаментозной коррекции маточно-плацентарной и плодно-плацентарной форм дисфункции плаценты

Е.В. Кравченко

Буковинский государственный медицинский университет

Акушерство и гинекология: теория и практика: сборник материалов международного научного е-симпозиума, Россия, 26–31 августа 2013 г.

Под нашим наблюдением было 138 беременных в III триместре гестации с плацентарной дисфункцией (маточно-плацентарная и плодно-плацентарная форма), которым проводилась медикаментозная коррекция. Результаты проведенных исследований позволили сделать вывод, что использование Утрожестана, ангиопротекторов в сочетании с антиагрегантами и препаратами, которые нормализуют коагуляционные свойства крови, приводит к улучшению кровотока как в маточных артериях, так и артериях пуповины.

Ключевые слова: плацентарная дисфункция, медикаментозная коррекция.

Сегодня получено много новых данных, конкретизирующих маточно-плацентарные и плацентарно-плодные взаимоотношения как при нормальном развитии плода, так и вследствие отклонения от нормы, что и составляет, по сути, плацентарную дисфункцию.

Плацентарная дисфункция (ПД) является одной из важнейших проблем современного акушерства и перинатологии, занимает одно из ведущих мест среди перинатальной заболеваемости и смертности. По результатам современных исследований, 20–60% случаев перинатальной смертности непосредственно связаны с патологией плаценты. Функциональная несостоятельность плаценты является основной причиной возникновения гипоксии и синдрома задержки развития плода, в 56–60% случаев – ante- и интранатальной гибели плода, в 70–100% – перинатальных поражений ЦНС, в 40–60% – невынашивания, в 70–80% – внутриутробного инфицирования плода.

Высокая частота патологии плода и новорожденного у женщин с ПД требует углубленного изучения механизмов ее формирования и разработки эффективных методов профилактики и лечения.

Первичная ПД развивается в I триместре гестации и связана с нарушением закладки трофобласта, которое часто ассоциировано с пороками развития плода и его хромосомными аномалиями.

Патогенез первичной ПД обусловлен недостаточностью инвазии цитотрофобласта, нарушением маточно-плацентарного кровотока, незрелостью ворсинчатого дерева, нарушением компенсаторно-приспособительных реакций в системе мать–плацента–плод, поражением плацентарного барьера.

Первый триместр является наиболее сложным периодом гестации и в основном определяет ее последующее течение и перинатальные исходы. При отсутствии адекватного лечения в ранние сроки беременности в дальнейшем формируются хронические формы вторичной плацентарной дисфункции, которые представлены маточно-плацентарной, изолированной плацентарной и плодно-плацентарной формами.

Повреждающие факторы в конце I и в начале II триместра, приводящие к незрелости и прогрессирующему склерозу мелких ворсин, редукции капиллярного русла, местной гипоксии, атрофии синцитиотрофобласта, утолщению плацентарного барьера, обуславливают патогенез изолированной плацентарной формы дисфункции плаценты. В связи с тяжелым нарушением диффузии изолированная форма дисфункции плаценты медикаментозной коррекции не подлежит.

При данной форме мы в ранние сроки сталкиваемся с последствиями поражения плаценты (гипоксия плода, СЗР плода и др.), при которых необходимо срочно определяться с состоянием плода и выбрать срок и способ родоразрешения.

Недостаточная инвазия цитотрофобластом миометриальных сегментов спиральных артерий, повышение в них сопротивления току крови, увеличение систоло-диастолического отношения, уменьшение объема материнской крови, гипоксия, гибель микроворсинок эпителия, нарушения гемостаза, тромбоз микроворсинчатого пространства, ишемические инфаркты в плаценте – все это характеризует маточно-плацентарную форму дисфункции плаценты.

Патогенез плодно-плацентарной формы дисфункции плаценты мы рассматривали следующим образом: вазоконстрикторные местные факторы приводят к сужению просвета артерий пуповины, что в свою очередь вызывает пролонгированную облитерирующую ангиопатию опорных ворсин, уменьшает объем капиллярной крови, происходит депонирование крови в венах, как следствие возникает гипоксия, гибель синцитиотрофобласта, активизация ворсинчатого цитотрофобласта и выход его субпопуляции в фибриноид, образование замурованных ворсин, что является морфологическим субстратом дисфункции плаценты.

Из указанного выше можно сделать важный практический вывод: медикаментозная коррекция ПД с целью предупреждения перинатальных последствий должна быть направлена против артериоспазма на уровне пуповины и опорных ворсин, а также на ликвидацию тромбообразования в венозном звене плацентарно-плодного кровообращения.

Целью нашей работы было оценить эффективность медикаментозной коррекции маточно-плацентарной и плодно-плацентарной формы дисфункции плаценты. Под нашим наблюдением было 138 беременных в III триместре гестации с плацентарной дисфункцией (маточно-плацентарная и плодно-плацентарная форма). Диагноз ПД установлен с помощью клинико-функциональных (доплерометрия) исследований: кровотока в маточных артериях, артериях пуповины и средней мозговой артерии плода, а также соответствующих морфологических эквивалентов в плаценте. Беременным исследованных групп нами проведена следующая медикаментозная коррекция:

Гормональная терапия (Утрожестан в дозе 200–600 мг в сутки в зависимости от тяжести ПД).

Ангиопротекторы: Флебодиа 600 – (диосмин) ангиопротектор с венотонизирующим действием, который улучшает дренажную функцию микроворсинчатого пространства вен матки и малого таза, а также перфузию ворсин, устраняет реологические нарушения, нормализует маточно-плацентарно-плодный кровоток, венозный отток и микроциркуляцию. Назначалась Флебодиа 600 во II–III триместрах беременности по 1–2 таблетки в сутки, курс лечения – от 2 нед до 3 мес.

Препараты, которые улучшают микроциркуляцию и реологические свойства крови, – Курантил по 25 мг 3 раза в сутки 3–4 нед, или Трентал 100 мг 1 раз в сутки, или Аспирин 250 мг 15 дней.

Нами также назначались антиоксиданты и антигипоксанты.

Эффективность проводимой терапии оценивалась по данным доплерометрических исследований. Изменения

СДО в маточных артериях и артериях пуповины после лечения выглядели следующим образом: изолированные нарушения кровотока в маточных артериях были отмечены в 5,07% (7 случаев) против 17,39% (24 случая) до лечения. Увеличение показателя СДО только в сосудах пуповины было диагностировано у 22,5% (31 случай) против 43,5% (60 случаев) до проводимой терапии. Увеличение показателя СДО как в маточных сосудах, так и в артериях пуповины наблюдалось в 11,6% (16 случаев) против 39,13% (54 случая). Терминального значения доплерометрических показателей в пупочных артериях определено не было как до, так и после лечения.

Результаты проведенных исследований позволили сделать вывод, что использование Утрожестана, ангиопротекторов в сочетании с антиагрегантами и препаратами, которые нормализуют коагуляционные свойства крови, приводит к улучшению кровотока как в маточных артериях, так и артериях пуповины.

Список литературы находится по адресу https://books.google.com.ua/books?id=rM_VBQAAQBAJ&pg=PA15&lpg=PA15&dq=флебодиа+плацента&source=bl&ots=o5ADYdfw1K&sig=hdjbFfR7D-L8T1x22h7sbIcCdkI&hl=ru&sa=X&ved=0ahUKEwi368y0x6DQAhWGBSvKHQdeA3I4MhDoAQgfMAE#v=twopage&q&f=true

ПОЛІЖИНАКС

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Категорія відпуску. За рецептом.

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

Ендотеліальна дисфункція як маркер плацентарної недостатності

Ю.М. Мельник¹, С.І. Жук², І.М. Атаманчук³

¹Київський міський центр репродуктивної та перинатальної медицини

²Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, м. Київ

³Клініка генетики та репродукції «Вікторія», м. Київ

Мета дослідження: вивчення функції ендотелію та імуні-
логічного статусу для визначення та розширення поняття
закономірностей гестаційного процесу як за нормального
перебігу вагітності, так і за патологічного.

Матеріали та методи. Для реалізації поставленої мети у
2013–2015 рр. було проведено комплексне обстеження 334
вагітних, які залежно від особливостей перебігу вагітності
та пологів були розподілені на групи.

У контрольну групу (КГ) увійшли 236 вагітних з неусклад-
неним перебігом гестаційного періоду та пологів без мор-
фологічних ознак плацентарної дисфункції; в основну гру-
пу (ОГ) – 98 пацієнток з ускладненим перебігом вагітності,
у яких були виявлені порушення плодово-плацентарних
взаємовідносин.

Залежно від варіантів перебігу гестаційного періоду вагітні
ОГ були розподілені на підгрупи: підгрупа 1 (ПГ1) – 31 вагітна
з ознаками прееклампсії різного ступеня тяжкості; підгрупа 2
(ПГ2) – 33 вагітні з клініко-морфологічними ознаками пла-
центарної дисфункції; підгрупа 3 (ПГ3) – 34 вагітні із загро-
зою переривання вагітності та передчасних пологів.

Результати. Установлено, що у жінок з порушенням пло-
дово-плацентарного кровотоку мають місце зміни судино-
рухової функції ендотелію з вірогідним підвищенням ендотеліну-1 та зниженням синтезу простагліцину. Доведено, що за наявності плацентарної недостатності у вагітних відбувається порушення проліферативної функції ендотелію з дисбалансом факторів росту у формі вірогідного зниження судинного ендотеліального фактора росту та плацентарного фактора росту на тлі збільшення концент-
рації фактора некрозу пухлини. Під час вагітності з на-
явністю плацентарної недостатності відзначено відхилення
агрегаційної, коагуляційної та фібринолітичної функцій
ендотелію з підвищенням рівня АДФ-індукованої агре-
гації, подовженням активованого часткового тромбоплас-
тинового часу та протромбінового індексу, збільшенням
вмісту фібриногену, індексу фібринолітичної активності та
концентрації молекулярного маркера тромбофілії – D-ди-
меру. У пацієнток з дисфункцією плаценти має місце дис-
баланс цитокінового профілю у формі збільшення концен-
трації прозапального інтерлейкіну-1 β та зниження вмісту
протизапального інтерлейкіну-3.

Заключення. Отже, у даному дослідженні встановлено
низку параметрів, що відображають ланки ендотеліальної
дисфункції та можуть застосовуватись як маркери плацен-
тарної недостатності.

Ключові слова: дисфункція ендотелію, плацентарна недо-
статність, ендотелін-1, простагліцин, фактор росту, інтерлейкін.

Уже на ранніх термінах вагітності починається формування
особливої функціональної системи мати–плацента–плід,
єдиною метою існування якої є забезпечення фізіологічних
умов розвитку та народження здорової, життєздатної дитини
[3, 6, 7].

У свою чергу, структурна організація ендотелію забезпе-
чує підтримку цілісності судинної стінки та селективну про-
никність для різних субстанцій [11]. На сьогодні існує низ-
ка досліджень, присвячених вивченню ролі ендотелію у роз-
витку плацентарної дисфункції. Зокрема, В.Н. Серов та
співавтори трактують порушення плодово-плацентарних
взаємовідносин як клініко-морфологічне поняття, обов'яз-
ковим компонентом якого є пошкодження фетоплацентар-
ного ендотелію [3]. І.В. Игнатко та співавтори при плацен-
тарній дисфункції, яка супроводжує прееклампсію, встано-
вили зниження рівня фактора росту плаценти, що проду-
кується ендотелієм [1]. Л.П. Перетятко та співавтори, у
свою чергу, дійшли висновку, що підвищення транс-
формітного фактора росту, незавершена гестаційна транс-
формація спіральних артерій є одним із провідних ме-
ханізмів розвитку синдрому затримки внутрішньоутробно-
го розвитку плода [2].

Доведено, що цитокіни та їхні рецептори за рахунок
запальних реакцій мають вплив на процес росту, дифе-
ренціювання, інвазії та міграції трофобласта [12]. Незба-
лансована продукція цитокінів спричиняє не лише пря-
мий ембріотоксичний ефект, але й призводить до гальму-
вання процесу міграції трофобласта, відсутності транс-
формації м'язового шару у спіральних артеріях, що може
зумовити зниження міжворсинчастого кровотоку та
гіпоксію плаценти [5].

Мета дослідження: вивчення функції ендотелію та імуні-
логічного статусу для визначення та розширення поняття
закономірностей гестаційного процесу як за нормального пе-
ребігу вагітності, так і за патологічного.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Для реалізації поставленої мети у 2013–2015 рр. було
проведено комплексне обстеження 334 вагітних, які залежно
від особливостей перебігу вагітності та пологів були роз-
поділені на групи.

У контрольну групу (КГ) увійшли 236 вагітних з неуск-
ладненим перебігом гестаційного періоду та пологів без мор-
фологічних ознак плацентарної дисфункції; в основну групу
(ОГ) – 98 пацієнток з ускладненим перебігом вагітності, у
яких були виявлені порушення плодово-плацентарних
взаємовідносин.

Залежно від варіантів перебігу гестаційного періоду
вагітні ОГ були розподілені на підгрупи: підгрупа 1 (ПГ1) –
31 вагітна з ознаками прееклампсії різного ступеня тяж-
кості; підгрупа 2 (ПГ2) – 33 вагітні з клініко-морфологічни-
ми ознаками плацентарної дисфункції; підгрупа 3 (ПГ3) –
34 вагітні із загрозою переривання вагітності та передчас-
них пологів.

Дослідження рівня ендотеліну-1 та простагліцину
проводили імуноферментним методом із застосуванням
реагентів «Biomedica» (Австрія) у I триместрі гестації.
Уміст факторів росту, а саме – судинно-ендотеліального

Рівень факторів росту у сироватці крові жінок досліджуваних груп

Показник, пг/мл	Група жінок			
	Основна, n=98			Контрольна, n=236
	ПГ1, n=31	ПГ2, n=33	ПГ3, n=34	
СЕФР	124,9±17,2	94,5±21,4***	126,3±14,8	176,75±32,96*
ПФР	87,2±24,8**	121,4±13,7	120,6±16,2	169,4±12,4*
ФНП	289,0±21,8	276,2±19,5	270,4±21,5	90,2±8,7*

Примітки: * – вірогідна різниця показників ОГ та КГ, $p<0,05$; ** – вірогідна різниця показників ПГ1 до ПГ2 та ПГ3, $p<0,05$;

*** – вірогідна різниця показників ПГ2 до ПГ1 та ПГ3, $p<0,05$.

фактора росту (СЕФР), плацентарного фактора росту (ПФР) та фактора некрозу пухлини (ФНП) у сироватці крові визначали імуноферментним методом з допомогою тест-системи R&D Systems (Велика Британія) на 11–12-у тижнях вагітності. Для оцінювання цитокінового статусу визначали концентрацію інтерлейкіну-1 β (IL-1 β) та IL-3 з використанням наборів Diaclone (Франція) та подальшим вимірюванням кількісних *in vitro*-показників реактивами ELISA.

Лабораторне дослідження тромбоцитарної ланки гемостазу проводили із визначенням рівня АДФ-індукованої активності тромбоцитів за методом А.С. Шитікової. Для вивчення стану плазмово-коагуляційної ланки гемостазу визначали наступні показники: активований частковий тромбoplastичний час (АЧТЧ), протромбіновий індекс (ПТІ), рівень фібриногену (ФГ). Вивчення фібринолітичної активності цільної крові проводили за М.А. Котовщikovим та Б.І. Кузником (1962).

Статистичне оброблення результатів дослідження виконане за допомогою програми «Statistica 6,0» з використанням основних варіаційних показників: середньої величини (М), середньої похибки (m) та середньоквадратичного відхилення (p). Достовірність отриманих результатів визначали за допомогою критерія Стьюдента.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

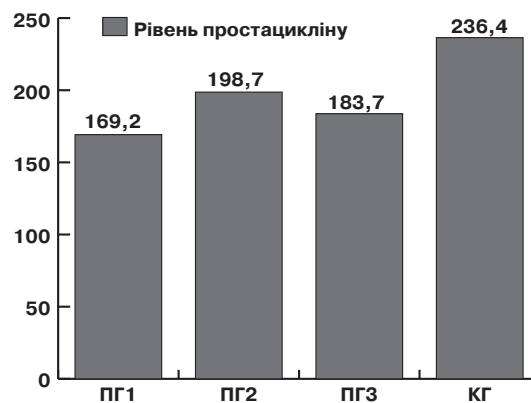
Під час дослідження концентрації простагліну сироватки крові у жінок усіх підгруп ОГ встановлено статистично вірогідне зниження даного показника, а саме – 169,2±3,42 пг/мл у ПГ1, 198,7±2,13 пг/мл у пацієнток ПГ2 та 183,7±1,17 пг/мл у жінок ПГ3 проти пацієнток КГ, де концентрація простагліну становила 236,4±1,86 пг/мл ($p<0,05$) (мал. 1).

Щодо вмісту ендотеліну-1, то у жінок ПГ1, ПГ2 та ПГ3 цей показник становив 4,6±0,03 пг/мл, 4,1±0,02 пг/мл та 4,3±0,09 пг/мл відповідно, що вірогідно вище, ніж у жінок КГ – 2,9±0,03 пг/мл (мал. 2).

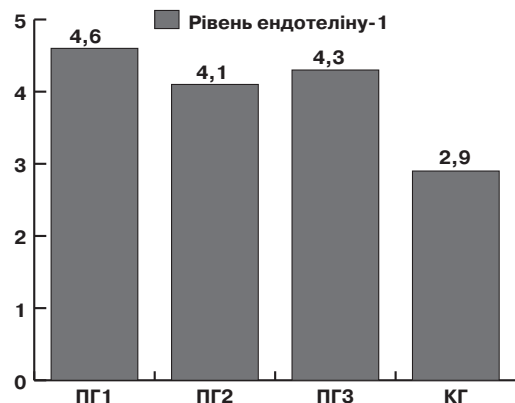
Отже, у жінок з порушенням плодово-плацентарних відносин виявляли підвищену продукцію ендотеліну-1 та зниження синтезу простагліну. Дані параметри відображають проагрегатну та прозапальну функції ендотелію [4, 8]. При цьому у жінок, перебіг гестаційного періоду яких ускладнився прееклампсією, виявлена вірогідна різниця цих показників проти жінок ОГ з плацентарною дисфункцією та ознаками загрози переривання вагітності.

Показниками, що характеризують проліферативну функцію ендотелію, є концентрація факторів росту, які здатні стимулювати або гальмувати ріст тканин, у тому числі залозистої тканини та кровеносних судин. Дисбаланс активаторів та інгібіторів неангіогенезу призводить до порушення морфології та функціонування плаценти, а також формування плацентарної недостатності [6, 10].

У жінок ОГ спостерігалось вірогідне зменшення рівня



Мал. 1. Рівень простагліну у I триместрі вагітності у здорових жінок та на тлі плацентарної недостатності, пг/мл



Мал. 2. Рівень ендотеліну-1 у I триместрі вагітності у здорових жінок та на тлі плацентарної недостатності, пг/мл

судинно-ендотеліального фактора росту проти контролю (табл. 1). При цьому у вагітних з плацентарною дисфункцією відзначено найбільше зниження показника – 94,5±21,4 пг/мл у порівнянні з пацієнтками з прееклампсією – 124,9±17,2 пг/мл та ознаками невиношування – 126,3±14,8 пг/мл. Концентрація ПФР у жінок ОГ була вірогідно нижчою, ніж у КГ (169,4±12,4 пг/мл), з найбільш вираженим зниженням показника серед пацієнток ПГ1 (87,2±24,8 пг/мл) проти ПГ2 та ПГ3 (121,4±13,7 та 120,6±16,2 пг/мл відповідно).

Уміст ФНП у жінок ОГ був вірогідно вищий в усіх підгрупах – 289,0±21,8 пг/мл, 276,2±19,5 пг/мл та 270,4±21,5 пг/мл відповідно проти КГ – 90,2±8,7 пг/мл.

Отже, у жінок з плацентарною дисфункцією встановлено порушення проліферативної функції ендотелію з дисбалан-

Показники системи гемостазу жінок досліджуваних груп

Показник	Група жінок			
	Основна, n=98			Контрольна, n=236
	ПГ1, n=31	ПГ2, n=33	ПГ3, n=34	
Рівень АДФ-індукованої агрегації тромбоцитів, %	115,3±0,06**	111,4±0,02	112,6±0,03	92,8±0,08*
АЧТЧ, с	38,5±0,03**	38,1±0,01	38,4±0,02	36,0±0,01*
ПТІ, %	97,1±0,02**	98,5±0,05	97,6±0,04	91,6±0,02*
Фібриноген, г/л	3,9±0,02**	3,5±0,01	3,6±0,01	2,8±0,02*
Фібринолітична активність крові, %	13,9±0,01**	13,2±0,02	13,4±0,01	15,5±0,03*
D-димер	0,78±0,09**	0,71±0,04	0,72±0,05	0,37±0,02*

Примітки: * – вірогідна різниця показників ОГ та КГ, $p < 0,05$; ** – вірогідна різниця показників ПГ1 до ПГ2 та ПГ3, $p < 0,05$.

Таблиця 3

Цитокиновий профіль жінок досліджуваних груп

Показник, пг/мл	Група жінок			
	Основна, n=98			Контрольна, n=236
	ПГ1, n=31	ПГ2, n=33	ПГ3, n=34	
IL-1 β	1,02±0,08**	0,41±0,03	0,39±0,02	0,32±0,04*
IL-3	2,67±0,12	1,58±0,04	1,53±0,09***	7,05±0,27*

Примітки: * – вірогідна різниця показників ОГ та КГ, $p < 0,05$; ** – вірогідна різниця показників ПГ1 до ПГ2 та ПГ3, $p < 0,05$;

*** – вірогідна різниця показників ПГ2 до ПГ1 та ПГ3, $p < 0,05$.

сом факторів росту у формі вірогідного збільшення концентрації ФНП, статистично значущим зниженням СЕФР, зменшенням вмісту ПФР, що може бути ранньою прогностичною ознакою розвитку даного ускладнення.

Під час вивчення агрегаційної функції ендотелію рівень АДФ-індукованої агрегації у жінок ОГ вірогідно перевищував аналогічні показники у КГ ($p < 0,05$) (табл. 2).

Під час аналізу коагуляційної функції ендотелію встановлено, що у пацієнток ОГ має місце вірогідне збільшення показника АЧТЧ – $38,5 \pm 0,03$ с у ПГ1, $38,1 \pm 0,01$ с у ПГ2 та $38,4 \pm 0,02$ с у ПГ3 проти $36,0 \pm 0,01$ с у КГ. Рівень ПТІ верифікований як $97,1 \pm 0,02\%$ у вагітних з прееклампсією, $98,5 \pm 0,05\%$ – у пацієнток з проявами плацентарної дисфункції та $97,6 \pm 0,04\%$ – у жінок з ознаками загрози переривання вагітності, що перевищувало аналогічний показник у КГ – $91,6 \pm 0,02\%$ ($p < 0,05$). Концентрація ФГ у жінок ОГ вірогідно перевищувала аналогічний показник у пацієнток КГ, що свідчить про схильність до гіперкоагуляції. Зокрема, у ПГ1 рівень ФГ становив $3,9 \pm 0,02$ г/л, у ПГ2 – $3,5 \pm 0,01$ г/л, у ПГ3 – $3,6 \pm 0,01$ г/л проти $2,8 \pm 0,02$ г/л у КГ.

Показник, що характеризує фібринолітичну активність ендотелію в ОГ був вірогідно знижений – $13,2 \pm 0,02\%$ у ПГ2, $13,9 \pm 0,01\%$ у ПГ1 та $13,4 \pm 0,01\%$ у ПГ3, в той час як у жінок КГ фібринолітичну активність встановлено на рівні $15,5 \pm 0,03\%$. Щодо концентрації у плазмі крові молекулярного маркера тромбофілії D-димеру, то серед вагітних з порушенням плодово-плацентарних взаємовідносин доведено його вірогідне збільшення, а саме: $0,78 \pm 0,09$ мкг/мл у ПГ1, $0,71 \pm 0,04$ мкг/мл у ПГ2 та $0,72 \pm 0,05$ мкг/мл у ПГ3 відносно $0,37 \pm 0,02$ мкг/мл у КГ (див. табл. 2).

Отже, під час аналізу тромбоцитарної ланки гемостазу виявлено підвищення агрегаційної функції ендотелію зі схильністю до тромбоутворення. Під час оцінювання плазмово-коагуляційної ланки гемостазу встановлено, що у пацієнток ОГ виявлено підвищення показників фосфоліпозалежних тестів, рівня ФГ, що свідчить про схильність до гіперкоагуляції у жінок з плацентарною дисфункцією. Під час аналізу показників фібринолітичної ланки у жінок

ОГ зафіксовано зниження фібринолітичної активності крові та збільшення концентрації D-димеру, що свідчить про активацію внутрішньосудинної коагуляції та порушення фібринолітичної функції ендотелію.

Згідно із сучасними уявленнями, важлива роль у становленні та регуляції системи мати–плацента–плід відводиться стану гуморального імунітету, а саме – цитокиновому профілю. На сьогодні важливими чинниками у процесі інвазії трофобласта, росту та розвитку плаценти є прозапальний IL-1 β та протизапальний IL-3 [5, 9].

Під час дослідження концентрації IL-1 β у жінок ОГ відзначали вірогідне збільшення даного показника проти показника пацієнток КГ ($0,32 \pm 0,04$ пг/мл), особливо у ПГ1 ($1,02 \pm 0,08$ пг/мл) у порівнянні з ПГ2 ($0,41 \pm 0,03$ пг/мл) та ПГ3 ($0,39 \pm 0,02$ пг/мл). Щодо рівня IL-3, то у жінок ОГ доведено вірогідне зниження рівня даного цитокину у порівнянні з вагітними КГ ($7,05 \pm 0,27$ пг/мл). Найбільш суттєве зниження концентрації протизапального цитокину IL-3 встановлено у жінок ПГ2 ($1,58 \pm 0,04$ пг/мл) та ПГ3 ($1,53 \pm 0,09$ пг/мл) у порівнянні з ПГ1 ($2,67 \pm 0,12$ пг/мл) (табл. 3).

Отже, у пацієнток ОГ виявлено дисбаланс цитокинового профілю у формі збільшення концентрації прозапального IL-1 β , особливо у жінок з клінічними ознаками прееклампсії та зниження вмісту протизапального IL-3 зі значущим показником у вагітних з плацентарною дисфункцією. Порушення цитокинового статусу на системному рівні у I триместрі вагітності є відображенням регуляції їхнього синтезу, що, вірогідно, протидіє нормальному механізму інвазії трофобласта у стінки спіральних артерій, становленню внутрішньо-плацентарного кровотоку та розвитку плаценти, призводячи до патологічного формування плодово-плацентарних взаємовідносин [9].

ВИСНОВКИ

Отже, у даному дослідженні встановлено низку параметрів, що відображають ланки ендотеліальної дисфункції та можуть застосовуватись як маркери плацентарної недостатності:

1. У жінок з порушенням плодово-плацентарних відносин зафіксовано зміни судинорухової функції ендотелію з вірогідним підвищенням продукції ендотеліну-1 ($p<0,05$) та зниженням синтезу простагліну ($p<0,05$).

2. За наявності плацентарної дисфункції у вагітних встановлено порушення проліферативної функції ендотелію з дисбалансом факторів росту у формі вірогідного зниження судинно-ендотеліального фактора росту ($p<0,05$) та плацентарного фактора росту ($p<0,05$) на тлі збільшення концентрації фактора некрозу пухлини ($p<0,05$).

3. Під час вагітності з наявністю плацентарної дисфункції

відзначено відхилення агрегаційної, коагуляційної та фібринолітичної функцій ендотелію з підвищенням рівня АДФ-індукованої агрегації ($p<0,05$), подовженням активованого часткового тромбластинового часу ($p<0,05$) та протромбінового індексу ($p<0,05$), збільшенням вмісту фібриногену ($p<0,05$), індексу фібринолітичної активності ($p<0,05$) та концентрації молекулярного маркера тромбофілії – D-димеру ($p<0,05$).

4. У пацієнток з дисфункцією плаценти зареєстрований дисбаланс цитокінового профілю у формі збільшення концентрації прозапального IL-1 β ($p<0,05$) та зниження вмісту протизапального IL-3 ($p<0,05$).

Эндотелиальная дисфункция как маркер плацентарной недостаточности Ю.Н. Мельник, С.И. Жук, И.Н. Атаманчук

Цель исследования: изучение функции эндотелия и иммунологического статуса для определения и расширения понятия закономерностей гестационного процесса как при нормальном течении беременности, так и при патологическом.

Материалы и методы. Для реализации поставленной цели в 2013–2015 гг. было проведено комплексное обследование 334 беременных, которые в зависимости от особенностей течения беременности и родов были разделены на группы.

В контрольную группу (КГ) вошли 236 беременных с неосложненным течением гестационного периода и родов без морфологических признаков плацентарной дисфункции, в основную группу (ОГ) – 98 пациенток с осложненным течением беременности, у которых были выявлены нарушения плодово-плацентарных взаимоотношений.

В зависимости от вариантов течения гестационного периода беременные ОГ были разделены на подгруппы: подгруппа 1 (ПГ1) – 31 беременная с признаками преэклампсии различной степени тяжести; подгруппа 2 (ПГ2) – 33 беременные с клинико-морфологическими признаками плацентарной дисфункции; подгруппа 3 (ПГ3) – 34 беременные с угрозой прерывания беременности и преждевременных родов.

Результаты. Установлено, что у женщин с нарушением плодово-плацентарного кровотока наблюдаются изменения сосудодвигательной функции эндотелия с достоверным повышением уровня эндотелина-1 и снижением синтеза простагліну. Доказано, что при наличии плацентарной дисфункции у беременных происходит нарушение пролиферативной функции эндотелия с дисбалансом факторов роста – снижение уровня сосудистого эндотелиального фактора роста и плацентного фактора роста на фоне увеличения концентрации фактора некроза опухоли. При плацентарной недостаточности отмечены изменения агрегационной, коагуляционной и фибринолитической функций эндотелия с повышением уровня АДФ-индуцируемой агрегации, удлинением активированного частичного тромбластинового времени и протромбинового индекса, увеличением содержания фибриногена, индекса фибринолитической активности и концентрации молекулярного маркера тромбофилии – D-димера. У беременных с плацентарной дисфункцией также имеет место дисбаланс цитокінового профіля в форме увеличения концентрации провоспалительного интерлейкина-1 β и снижения противовоспалительного интерлейкина-3.

Заключение. Итак, в данном исследовании установлен ряд параметров, которые отражают звенья эндотелиальной дисфункции и могут применяться как маркеры плацентарной недостаточности.

Ключевые слова: дисфункция эндотелия, плацентарная недостаточность, эндотелин-1, простагліну, фактор роста, интерлейкин.

Endothelial dysfunction as a marker of placental insufficiency Y. N. Melnik, S. I. Zhuk, I. N. Atamanchuk

The objective: studying of endothelial function and immunological status to identify and expand concepts of the regularities of the gestational process as in a normal pregnancy, and in pathological.

Patients and methods. To achieve this goal in 2013-2015 was conducted a comprehensive survey of 334 pregnant women, which depending on the peculiarities of pregnancy and childbirth were divided into groups.

The control group (CG) comprised of 236 pregnant women with uncomplicated gestational period and birth without morphological signs of placental dysfunction in patients of the main group (MG) - 98 patients with complicated pregnancy, which was revealed violations of the fetal-placental relationship.

Depending on options of course of gestation period pregnant MG were divided into subgroups: subgroup 1 (SG1) is 31 pregnant with signs of pre-eclampsia of varying severity; subgroup 2 (SG2) - 33 pregnant women with clinical and morphological signs of placental dysfunction subgroup 3 (SG3) - 34 pregnant women with threatened miscarriage and premature birth.

Results. It was found that women with disorders of fetal-placental blood flow, there are changes in the vasomotor function of endothelium with a significant increase in the level of endothelin-1 and decreased synthesis of prostacyclin. It is proved that in the presence of placental dysfunction in pregnant women is a violation of proliferative endothelial function with an imbalance of growth factors - reduced level of vascular endothelial growth factor and placenta growth factor with increased concentrations of tumor necrosis factor. In placental insufficiency were marked changes of aggregation, coagulation and fibrinolytic functions of the endothelium with increased levels of ADP-induced aggregation, prolongation of activated partial thromboplastin time and prothrombin index, increased fibrinogen content, an index of fibrinolytic activity and concentration of the molecular marker of thrombophilia - D-dimer. Pregnant women with placental dysfunction also have an imbalance of cytokine profile in the form of an increase in the concentration of proinflammatory interleukin-1 β and lower anti-inflammatory interleukin-3.

Conclusion. So, in this study were stated a number of parameters that reflect the links of endothelial dysfunction and can be used as markers of placental insufficiency.

Key words: endothelial dysfunction, placental insufficiency, endothelin-1, prostacyclin, growth factor, interleukin.

Сведения об авторах

Мельник Юрий Николаевич – Киевский городской центр репродуктивной и перинатальной медицины, 04210, г. Киев, проспект Героев Сталинграда, 16; тел.: (044)-411-91-55. E-mail: yrmelnik@gmail.com

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

Атаманчук Ирина Николаевна – Клиника генетики репродукции «Виктория», 04070, г. Киев, ул. Почайнинская, 70; тел.: (067)992-07-52; E-mail: iatamanchuk@ukr.net

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Декомпенсована плацентарна недостаточність і критичне стан плода / И.В. Игнатко, М.А. Карданова, Ю.И. Толкач [и др.] // *Вопр. Гинекол., Акуш., Перинат.* – 2015. – Т. 14, № 5. – С. 36–46.
2. Клинические, структурные и функциональные аспекты острой плацентарной недостаточности при воспалении в послеродовом периоде / Л.П. Перетятко, А.И. Малышкина, Т.В. Стороженко // *Тавр. Мед.-Биол. Вест.* – 2016. – Т. 19, № 2. – С. 127–130.
3. Серов В.Н. Современные представления о лечении плацентарной недостаточности / В.Н. Серов, В.Л. Тютюнник, О.И. Михайлова // *Русский Мед. Журн.* – 2010. – Т. 18, № 4. – С. 157–161.
4. Amniotic fluid prostaglandin E2 in pregnancies complicated by preterm prelabor rupture of the membranes / I. Musilova, C. Andrys, M. Drahosova [et al.] // *J. Matern. Fetal. Neonatal. Med.* – 2016. – Vol. 29, N 18. – P. 2915–2923.
5. Characterization of CD25-positive T cells during syngeneic pregnancy: production of stimulatory class II MHC molecules / C. Kyvelidou, K. Chatzi, M. Semitekolou [et al.] // *Scand. J. Immunol.* – 2009. – Vol. 70, N 6. – P. 584–595.
6. Elevated placenta growth factor levels in the early second-trimester amniotic fluid are associated with preterm delivery / H. Lee, J.Y. Kwon, S. Lee [et al.] // *J. Matern. Fetal. Neonatal. Med.* – 2016. – Vol. 29, N 20. – P. 3374–3378.
7. George E.M. Endothelin: key mediator of hypertension in preeclampsia / E.M. George, J.P. Granger // *Am. J. Hypertens.* – 2011. – Vol. 24, N 9. – P. 964–969.
8. Hypertension as a paternal factor influences maternal adaptation to pregnancy and is associated with placental insufficiency and fetal growth restriction / G. Barrientos, A. Uceda, A. Sgariglia [et al.] // *J. Hypertens.* – 2016. – Vol. 34, Suppl. 2. – P. 64–65.
9. Interleukin-1 family cytokines and their regulatory proteins in normal pregnancy and pre-eclampsia / J.H. Southcombe, C.W. Redman, I.L. Sargent [et al.] // *Clin. Exp. Immunol.* – 2015. – Vol. 181, N 3. – P. 480–490.
10. Predictive and prognostic factors of preeclampsia: Interest of PIGF and sFLT-1 / S. Vieillefosse, J. Guibourdenche, A. Atallah [et al.] // *J. Gynecol. Obstet. Biol. Reprod.* – 2016. – Vol. 16. – P. 48.
11. Protein composition of microparticles shed from human placenta during angiogenesis and fibrinolysis in preeclampsia / S. Guller, Z. Tang, Y.Y. Ma [et al.] // *Placenta.* – 2011. – Vol. 32, N 1. – P. 63–69.
12. Sun J. 1,25(OH)2D3 suppresses COX-2 up-regulation and thromboxane production in placental trophoblast cells in response to hypoxic stimulation / J. Sun, W. Zhong, Y. Gu // *Placenta.* – 2014. – Vol. 35, N 2. – P. 143–145.

Статья поступила в редакцию 05.10.16

ДО УВАГИ АВТОРІВ! АЛГОРИТМ РЕЄСТРАЦІЇ ORCID

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Особливості гестаційної динаміки вмісту токсичних мікроелементів у сироватці крові та еритроцитах жінок різного репродуктивного віку, що народжують уперше

В.В. Маркевич

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

Мета дослідження: вивчення особливостей динаміки вмісту токсичних мікроелементів (МЕ) у сироватці крові та еритроцитах у ході вагітності жінок різного репродуктивного віку, що народжують уперше.

Матеріали та методи. Визначення токсичних МЕ проведено у сироватці крові та еритроцитах у вагітних раннього, середнього та старшого репродуктивного віку, що народжували уперше. Середній вік вагітних становив відповідно $16,33 \pm 0,21$ року, $24,67 \pm 0,37$ року та $36,14 \pm 0,77$ року. Дослідження проведено у I, II та III триместрах вагітності на $10,26 \pm 0,34$, $23,23 \pm 0,51$ та $36,08 \pm 0,59$ тижнях гестації відповідно. Уміст МЕ (хрому, нікелю, свинцю, кадмію) у біосубстратах визначали за допомогою атомно-абсорбційного спектрофотометра С-115 МІ, оснащеного комп'ютерною приставкою для автоматичного обчислення вмісту МЕ, виробництва HBO Selmi (Україна).

Результати. У вагітних середнього репродуктивного віку зміни вмісту токсичних МЕ були різноспрямованими – рівень сироваткового нікелю та хрому суттєво зменшувався, що, очевидно, пов'язано зі значним погіршенням стану плацентарного бар'єра щодо них у III триместрі вагітності та транспортуванням їх до плода. Підвищення сироваткового свинцю, навпаки, зумовлене зростанням здатності плаценти до активного блокування його транспорту. У вагітних середнього репродуктивного віку у крові виявляли вкрай токсичний кадмій, при цьому вміст його і у сироватці і в еритроцитах був стабільний протягом усієї вагітності. Порівняльний аналіз вмісту та балансу МЕ у сироватці крові та еритроцитах у жінок, що народжують уперше, у ході вагітності свідчить про більш несприятливу структуру вмісту токсичних елементів у жінок раннього порівняно з жінками середнього репродуктивного віку. У них до кінця III триместра вагітності відбувається зростання вмісту в еритроцитах токсичних нікелю та свинцю, а у сироватці – кадмію. У жінок старшого порівняно з жінками середнього репродуктивного віку у III триместрі спостерігалась тенденція до збільшення вмісту токсичних нікелю та кадмію у сироватці крові та еритроцитах.

Заключення. Перспективним є визначення ролі плаценти у захисті плода від дії токсичних мікроелементів, а також її функцій – транспортної, бар'єрної, депонування токсичних мікроелементів у ході гестаційного процесу.

Ключові слова: токсичні мікроелементи, вагітні, репродуктивний вік, уперше народжують.

Усі природні мікроелементи (МЕ) в організмі людини поділяють на 2 групи. Це есенціальні МЕ, за відсутності чи недостатності яких в організмі порушуються процеси росту та розвитку і унеможливується репродукція. Іншу велику групу складають токсичні МЕ, дія яких в організмі зумовлює розвиток інтоксикації [1, 10].

Есенціальні елементи за певних концентрацій та умов можуть спричиняти токсичну дію і, навпаки, деякі токсичні при певних експозиціях та дозах виявляють властивості есенціальних МЕ [1, 2].

До найбільш загрозливих токсичних для людини хімічних елементів належать, за даними ООН, ртуть, свинець, кадмій [11].

Хімічний (мікроелементний) гомеостаз організму є найважливішою і обов'язковою умовою його нормального функціонування. Відхилення у вмісті МЕ призводять до значних порушень стану здоров'я [3]. В останні десятиріччя досить часто вчені знаходять чіткий взаємозв'язок дефіциту елементів у навколишньому середовищі, забруднення його важкими металами і відхиленнями у стані здоров'я людей [12, 13].

Особливо велике значення має стан мікроелементного забезпечення есенціальними елементами та дія токсичних елементів у ході вагітності. МЕ безпосередньо впливають на організм вагітної та на стан здоров'я плода [6, 7].

Вагітність, навіть за умови її фізіологічного перебігу, супроводжується напруженістю усіх видів обміну, у тому числі і мікроелементного. Дисбаланс МЕ негативно впливає на систему мати–плацента–плід [6]. Уже у ході внутрішньо-утробного періоду відбувається вплив забруднення навколишнього середовища на організм плода через вплив на організм матері, оскільки ксенобіотики накопичуються у плаценті, проникають у кровотоки плода і його органи [7, 8]. В останні десятиріччя зросла актуальність проблеми гестаційних мікроелементозів внаслідок негативного впливу ксенобіотиків на організм матері, плода [9]. Викликає тривогу те, що несприятливі екологічні фактори суттєво впливають на внутрішньоутробний розвиток ембріона і плода. Саме у цей період і ембріон, і плід чутливі до їхньої негативної дії [14]. Вагітність змінює реактивність організму і може бути пусковим механізмом негативного впливу ксенобіотичних металів. Баланс МЕ має велике значення у функціонуванні фетоплацентарної системи у цілому, а також окремих її компонентів [9].

Установлено, що існують критичні періоди розвитку ембріона і плода, коли час дії і доза поглинання мають більше значення для біологічного ефекту, ніж інтегральна доза. Плід є високочутливим до дії МЕ через фізіологічну незрілість [9].

З огляду на зазначене вище велике значення має дослідження вмісту токсичних МЕ у біосередовищах у ході гестаційного процесу. Актуальним є зіставлення особливостей їхнього вмісту та балансу у вагітних, що народжують уперше, залежно від репродуктивного віку – раннього, середнього та старшого.

Мета дослідження: вивчення особливостей динаміки вмісту та балансу токсичних МЕ у сироватці та еритроцитах у ході вагітності жінок різного репродуктивного віку, що народжують уперше.

Таблиця 1

Уміст токсичних МЕ у сироватці крові (мкмоль/л) та еритроцитах (мкг/мг) жінок середнього репродуктивного віку, що народжують уперше

МЕ		Триместр вагітності					
		I		II		III	
		Сироватка	Еритроцити	Сироватка	Еритроцити	Сироватка	Еритроцити
Cr	M m n	0,476	0,034	0,452	0,033	0,223	0,026
		0,100	0,0044	0,058	0,004	0,031	0,006
		25	16	24	17	19	17
		$p_2=0,84$	$p_2=0,87$	$p_1=0,002^*$	$p_1=0,34$	$p=0,04^*$	$p=0,29$
Ni	M m n	0,161	0,065	0,143	0,157	0,102	0,107
		0,016	0,010	0,019	0,036	0,023	0,050
		25	19	21	17	16	18
		$p_2=0,47$	$p_2=0,01^*$	$p_1=0,17$	$p_1=0,43$	$p=0,04^*$	$p=0,41$
Pb	M m n	0,010	0,184	0,011	0,281	0,033	0,105
		0,004	0,041	0,002	0,036	0,011	0,021
		24	16	19	14	12	16
		$p_2=0,84$	$p_2=0,09$	$p_1=0,02^*$	$p_1=0,0002^*$	$p=0,02^*$	$p=0,09$
Cd	M m n	0,0038	0,012	0,014	0,011	0,003	0,006
		0,0008	0,003	0,008	0,003	0,001	0,002
		23	20	16	18	8	19
		$p_2=0,38$	$p_2=0,81$	$p_1=0,35$	$p_1=0,17$	$p=0,59$	$p=0,13$

Примітки: p – достовірність різниці показників вагітних у I та III триместрах; p_1 – достовірність різниці показників вагітних у II та III триместрах; p_2 – достовірність різниці показників вагітних у I та II триместрах; * – різниця показників достовірна.

Таблиця 2

Уміст токсичних МЕ у сироватці крові (мкмоль/л) та еритроцитах (мкг/мг) жінок раннього репродуктивного віку, що народжують уперше

МЕ		Триместр вагітності					
		I		II		III	
		Сироватка	Еритроцити	Сироватка	Еритроцити	Сироватка	Еритроцити
Cr	M m n	0,334	1,995	0,231	1,357	0,058	0,079
		0,035	1,145	0,041	0,829	0,003	0,001
		10	4	16	6	6	4
		$p_2=0,09$	$p_2=0,95$	$p_1=0,0001^*$	$p_1=0,43$	$p=0,001^*$	$p=0,33$
Ni	M m n	0,125	0,074	0,113	0,144	0,082	0,214
		0,027	0,006	0,019	0,036	0,003	0,053
		10	4	14	8	4	4
		$p_2=0,71$	$p_2=0,21$	$p_1=0,4$	$p_1=0,29$	$p=0,34$	$p=0,04^*$
Pb	M m n	0,027	0,134	0,021	0,451	0,007	1,085
		0,019	0,038	0,013	0,202	0,003	0,005
		9	4	13	6	4	2
		$p_2=0,79$	$p_2=0,35$	$p_1=0,57$	$p_1=0,13$	$p=0,5$	$p=0,001^*$
Cd	M m n	0,003	0,009	0,004	0,006	0,009	0,003
		0,001	0,005	0,002	0,003	0,0049	0,001
		10	4	14	8	4	4
		$p_2=0,69$	$p_2=0,59$	$p_1=0,28$	$p_1=0,51$	$p=0,09$	$p=0,29$

Примітки: p – достовірність різниці показників у I та III триместрах вагітності; p_1 – достовірність різниці показників у II і III триместрах вагітності; p_2 – достовірність різниці показників у I та II триместрах вагітності; * – різниця показників достовірна.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Визначення токсичних МЕ проведено у сироватці крові та еритроцитах у вагітних раннього, середнього та старшого репродуктивного віку, що народжували уперше. Середній вік вагітних становив відповідно $16,33 \pm 0,21$ року, $24,67 \pm 0,37$ року та $36,14 \pm 0,77$ року. Дослідження проведено у I, II та III триместрах вагітності на $10,26 \pm 0,34$, $23,23 \pm 0,51$ та $36,08 \pm 0,59$ тижнях гестації відповідно. Вагітні різного репродуктивного віку суттєво не відрізнялись за екологічно-географічною зоною проживання, соціально-економічним станом, рівнем освіти, способом життя, характером харчування та терміном гестації. Вони не мали професійних шкідливостей та захворювань, здатних призводити до дефіциту чи дисбалансу МЕ (захворювання травного тракту, нирок, ендокринних залоз, спадкових обмінних захворювань та інфекційної патології). Уміст МЕ (хрому, нікелю, свинцю,

кадмію) у біосубстратах визначали за допомогою атомно-абсорбційного спектрофотометра C-115 МІ, оснащеного комп'ютерною приставкою для автоматичного обчислення вмісту МЕ виробництва HBO Selmi (Україна). Отримані результати досліджень зіставляли з раніше визначеними показниками вмісту МЕ у біосередовищах здорових вагітних [8].

Одержані цифрові дані обробляли статистично на персональному комп'ютері з використанням програми «AtteStat» для MS EXCEL. Оцінювання достовірності між експериментальними й контрольними даними проводили за методом ANOVA, різницю вважали достовірною при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Результати досліджень вмісту МЕ у сироватці крові та

Таблиця 3

Уміст токсичних МЕ у сироватці крові (мкмоль/л) та еритроцитах (мкг/мг) жінок старшого репродуктивного віку, що народжують уперше

МЕ		Тримістр вагітності					
		I		II		III	
		Сироватка	Еритроцити	Сироватка	Еритроцити	Сироватка	Еритроцити
Cr	M m n	0,409	0,041	0,363	0,048	0,343	0,052
		0,080	0,008	0,048	0,007	0,061	0,011
		6	4	20	12	14	8
		$p_2=0,64$	$p_2=0,60$	$p_1=0,79$	$p_1=0,75$	$p=0,55$	$p=0,53$
Ni	M m n	0,082	0,069	0,130	0,117	0,155	0,139
		0,032	0,016	0,020	0,035	0,024	0,050
		7	5	18	16	11	11
		$p_2=0,22$	$p_2=0,46$	$p_1=0,44$	$p_1=0,95$	$p=0,11$	$p=0,37$
Cd	M m n	0,002	0,002	0,004	0,003	0,005	0,004
		0,0001	0,001	0,001	0,001	0,002	0,001
		7	4	17	15	10	11
		$p_2=0,22$	$p_2=0,63$	$p_1=0,62$	$p_1=0,49$	$p=0,23$	$p=0,28$
Pb	M m n	0,004	0,439	0,006	0,309	0,006	0,262
		0,002	0,147	0,001	0,072	0,001	0,081
		6	4	17	15	11	11
		$p_2=0,34$	$p_2=0,42$	$p_1=0,89$	$p_1=0,67$	$p=0,33$	$p=0,29$

Примітки: p – достовірність різниці показників у I та III триместрах вагітності; p_1 – достовірність різниці показників у II та III триместрах вагітності; p_2 – достовірність різниці показників у I та II триместрах вагітності.

Таблиця 4

Характер змін вмісту токсичних МЕ у ході вагітності залежно від репродуктивного віку жінок, що народжують уперше

Репродуктивний вік	Cr		Ni		Pb		Cd	
	C	E	C	E	C	E	C	E
Середній	↓	0	↓	0	↑	↓	0	0
Ранній	↓	0	0	↑	0	↑	↑	0
Старший	0	0	↑ _T	↑ _T	0	0	↑ _T	↑ _T

Примітки: ↓ – зменшення вмісту МЕ; ↑ – збільшення вмісту МЕ; 0 – відсутність змін; C – сироватка; E – еритроцити; T – тенденція до змін.

еритроцитах у I, II та III триместрах вагітності у жінок середнього репродуктивного віку наведені у табл. 1.

У жінок середнього репродуктивного віку у III триместрі вагітності відбувалося інтенсивне зменшення сироваткового вмісту хрому – до $0,233 \pm 0,031$ мкмоль/л, тоді як у II триместрі рівень його становив $0,452 \pm 0,058$ мкмоль/л ($p=0,002$), а у I – $0,476 \pm 0,100$ мкмоль/л ($p=0,04$). Аналогічні зміни відбувалися з сироватковим вмістом нікелю. Так, його вміст становив $0,102 \pm 0,023$ мкмоль/л у III триместрі, $0,143 \pm 0,019$ мкмоль/л – у II ($p=0,17$) та $0,161 \pm 0,016$ мкмоль/л у I триместрі ($p=0,04$).

Уміст свинцю у сироватці крові у III триместрі ($0,033 \pm 0,011$ мкмоль/л) був майже у три рази вищий, ніж у I ($0,010 \pm 0,004$ мкмоль/л; $p=0,02$) та у II ($0,011 \pm 0,002$ мкмоль/л; $p=0,02$) триместрах.

Сироватковий вміст кадмію практично не змінювався протягом перебігу усього періоду вагітності і становив у I та III триместрах $0,0038 \pm 0,0008$ мкмоль/л та $0,003 \pm 0,001$ мкмоль/л відповідно ($p=0,59$).

Щодо змін еритроцитарного вмісту МЕ у ході вагітності у жінок середнього репродуктивного віку, що народжують уперше, то слід зазначити, що їх не виявлено. У III триместрі вагітності відзначено лише відсутнє зменшення вмісту еритроцитарного свинцю до $0,105 \pm 0,021$ мкмоль/л порівняно з II триместром ($0,281 \pm 0,036$ мкмоль/л; $p=0,0002$).

Отже, зміни вмісту токсичних МЕ були різноспрямованими – рівень сироваткового нікелю та хрому суттєво зменшувався, що, очевидно, пов'язано зі значним погіршенням стану плацентарного бар'єра щодо них у III триместрі вагітності та транспортуванням їх до плода. Підвищення рівня сироваткового свинцю, навпаки, зумовлене зростан-

ням здатності плаценти до активного блокування його транспорту до плода.

Викликає занепокоєння те, що практично у всіх вагітних у крові виявляли вкрай токсичний кадмій, при цьому вміст його як у сироватці, так і в еритроцитах був стабільний протягом усієї вагітності.

Динаміка вмісту есенціальних та токсичних МЕ у жінок раннього репродуктивного віку у ході вагітності як у сироватці, так і в еритроцитах мала свої відмінності (табл. 2).

У жінок раннього репродуктивного віку вміст токсичного хрому у сироватці крові зменшувався – з $0,334 \pm 0,035$ мкмоль/л у I триместрі до $0,231 \pm 0,041$ мкмоль/л у II триместрі та до $0,058 \pm 0,003$ мкмоль/л ($p=0,001$ і $p=0,0001$ відповідно) у III триместрі. Змін еритроцитарного вмісту хрому у ході вагітності не виявлено.

У жінок цієї групи відбувалося збільшення вмісту токсичного нікелю в еритроцитах – з $0,074 \pm 0,006$ мкг/мг у I триместрі до $0,214 \pm 0,053$ мкг/мг ($p=0,04$) у III триместрі вагітності. Сироватковий вміст нікелю протягом усієї вагітності залишався стабільний.

Уміст свинцю у сироватці крові жінок раннього репродуктивного віку мав тенденцію до зменшення – з $0,027 \pm 0,019$ мкмоль/л у I триместрі до $0,007 \pm 0,003$ мкмоль/л ($p=0,5$) у III триместрі вагітності. Проте в еритроцитах спостерігалось збільшення вмісту свинцю з $0,134 \pm 0,038$ мкг/мг у I триместрі до $0,451 \pm 0,202$ мкг/мг – у II ($p=0,35$) та до $1,085 \pm 0,005$ мкг/мг у III триместрі ($p=0,001$).

Сироватковий вміст кадмію мав тенденцію до збільшення – з $0,003 \pm 0,001$ мкмоль/л у I триместрі до $0,009 \pm 0,0049$ мкмоль/л ($p=0,09$) – у III. Еритроцитарний

вміст, навпаки, зберігав тенденцію до зменшення протягом вагітності – з $0,009 \pm 0,005$ мкг/мг у I триместрі до $0,003 \pm 0,001$ мкг/мг ($p=0,29$) – у III.

Отже, для динаміки вмісту токсичних МЕ у жінок раннього репродуктивного віку властивим було зменшення у сироватці крові рівня хрому та тенденція до зменшення рівня свинцю. Еритроцитарний вміст характеризувався майже семиразовим зростанням рівня свинцю.

Результати досліджень вмісту МЕ у сироватці крові та еритроцитах у I, II та III триместрах вагітності у жінок старшого репродуктивного віку, що народжують уперше, представлені у табл. 3.

Достовірних змін вмісту токсичних МЕ (хрому, нікелю, свинцю) у сироватці та еритроцитах у ході вагітності у жінок старшого репродуктивного віку не виявлено.

Разом з тим, слід зазначити щодо кадмію – була тенденція до зростання його вмісту у III триместрі у сироватці – з $0,002 \pm 0,0001$ мкмоль/л до $0,005 \pm 0,002$ мкмоль/л ($p=0,23$) та еритроцитах – із $0,002 \pm 0,001$ мкг/мг до $0,004 \pm 0,001$ мкг/мг ($p=0,28$) у I та III триместрах відповідно.

Так, у жінок раннього репродуктивного віку, що народжують уперше, несприятливим слід вважати зростання у III триместрі вагітності вмісту в еритроцитах токсичних нікелю та свинцю, а у сироватці – кадмію.

У жінок старшого порівняно з жінками середнього репродуктивного віку у III триместрі спостерігалась тенденція

до збільшення вмісту токсичних нікелю та кадмію у сироватці крові та еритроцитах (табл. 4).

ВИСНОВКИ

1. У вагітних середнього репродуктивного віку зміни вмісту токсичних МЕ були різноспрямованими – рівень сироваткового нікелю та хрому суттєво зменшувався, що, очевидно, пов'язано зі значним погіршенням стану плацентарного бар'єра щодо них у III триместрі вагітності та транспортуванням їх до плода. Підвищення сироваткового рівня свинцю, навпаки, зумовлене збільшенням здатності плаценти до активного блокування його транспорту. У всіх вагітних даного віку у крові виявляли вкрай токсичний кадмій, при цьому вміст його як у сироватці, так і в еритроцитах був стабільний протягом усієї вагітності.

2. Порівняльний аналіз умісту та балансу МЕ у сироватці крові та еритроцитах у ході вагітності у жінок, що народжують уперше, свідчить про більш несприятливу структуру вмісту токсичних елементів у жінок раннього порівняно з жінками середнього репродуктивного віку. Так, у них до кінця III триместра вагітності відбувається зростання вмісту в еритроцитах токсичних нікелю та свинцю, а у сироватці – кадмію.

3. У жінок старшого порівняно з жінками середнього репродуктивного віку у III триместрі спостерігалась тенденція до збільшення вмісту токсичних нікелю та кадмію у сироватці крові та еритроцитах.

Особенности гестационной динамики содержания токсических микроэлементов в сыворотке крови и эритроцитах женщин разного репродуктивного возраста, рожавших впервые В.В. Маркевич

Цель исследования: изучение особенностей динамики содержания токсических микроэлементов (МЭ) в сыворотке крови и эритроцитах в течение беременности у женщин разного репродуктивного возраста, рожавших впервые.

Материалы и методы. Определение токсических МЭ проведено в сыворотке крови и эритроцитах у беременных женщин раннего, среднего и старшего репродуктивного возраста, рожавших впервые. Средний возраст беременных составлял соответственно $16,33 \pm 0,21$ года, $24,67 \pm 0,37$ года и $36,14 \pm 0,77$ года. Исследование проведено в I, II и III триместрах беременности на $10,26 \pm 0,34$, $23,23 \pm 0,51$ и $36,08 \pm 0,59$ неделях гестации соответственно. Содержание МЭ (хрома, никеля, свинца, кадмия) в биосубстратах определяли с помощью атомно-абсорбционного спектрофотометра C-115 MI, оснащенного компьютерной приставкой для автоматического вычисления содержания МЭ производства НПО Selmi (Украина).

Результаты. У беременных среднего репродуктивного возраста изменения содержания токсических МЭ были разнонаправленными – уровень сывороточного никеля и хрома существенно уменьшался, что, очевидно, связано со значительным ухудшением состояния плацентарного барьера относительно них в III триместре беременности и транспортировкой их к плоду. Повышение сывороточного свинца, наоборот, обусловлено ростом способности плаценты к активной блоировке его транспорта. У беременных среднего репродуктивного возраста в крови определяли крайне токсичный кадмий, при этом содержание его и в сыворотке, и в эритроцитах было стабильным в течение всей беременности. Сравнительный анализ содержания и баланса МЭ в сыворотке крови и эритроцитах женщин, рожавших впервые, в течение беременности указывает на более неблагоприятную структуру содержания токсичных элементов у женщин раннего по сравнению с женщинами среднего репродуктивного возраста. У них к концу III триместра беременности происходит увеличение содержания в эритроцитах токсических никеля и свинца, а в сыворотке – кадмия. У женщин старшего по сравнению с женщинами среднего репродуктивного возраста в III триместре наблюдалась тенденция к увеличению содержания токсических никеля и кадмия в сыворотке крови и эритроцитах.

Заключение. Перспективным является определение роли плаценты в защите плода от действия токсических микроэлементов, а также ее функций – транспортной, барьерной, депонирования токсических микроэлементов в течение гестационного процесса.

Ключевые слова: токсические микроэлементы, беременные, репродуктивный возраст, рожавшие впервые.

Features of gestational dynamics of levels of toxic elements in serum and erythrocytes of women of all reproductive age give birth first time V.V. Markevich

The objective: to study features of gestational dynamics of levels of toxic elements in serum and erythrocytes of women of all reproductive age give birth first time.

Patients and methods. Detection of toxic ME conducted in serum and erythrocytes of pregnant women of early, middle and high reproductive age who gave birth for the first time. Reproductive age of pregnant women was $16,33 \pm 0,21$ years, $24,67 \pm 0,37$ and $36,14 \pm 0,77$ years. The study was conducted in the first, second and third trimesters of pregnancy at $10,26 \pm 0,34$, $23,23 \pm 0,51$ and $36,08 \pm 0,59$ weeks of gestation. Content of ME (chromium, nickel, lead, cadmium) in biological substrates was determined by atomic absorption spectrophotometer C-115 MI equipped computer console for automatic calculation of ME content production Selmi (Ukraine).

Results. In pregnant women of middle reproductive age changing of contents of toxic microelements were different - serum level of nickel and chromium significantly decreased, its associated with a significant deterioration of the placental barrier against them in the third trimester of pregnancy and transporting them to the fetus. Increased serum lead opposite rising due to the ability of the placenta blocking its active transport. In the blood of pregnant women of middle reproductive age was detected extremely toxic cadmium, while its content in serum and erythrocytes has been steady throughout the pregnancy. Comparative analysis of contents and balance of microelements in serum and erythrocytes in women giving birth for the first time, during pregnancy indicates a more unfavorable structure of the contents of toxic elements in women of early reproductive age compared to the women of middle reproductive age. Until the end of the third trimester of pregnancy there is an increasing of content of toxic nickel and lead in red blood cells and in serum – cadmium. In women of older reproductive age compared to the women of middle reproductive observed trend of increasing toxic nickel and cadmium in blood serum and erythrocytes.

Conclusions. The perspective is to determine the role of the placenta in protecting the fetus from exposure of toxic elements and its functions – transport, barrier, depositing on toxic trace elements during the gestational process.

Key words: toxic elements, pregnant women, reproductive age, first birth.

Сведения об авторе

Маркевич Валентина Владимировна – кафедра акушерства, гинекологии и перинатологии Национальной медицинской академии последипломного образования им. П.Л.Шупика, 04112, г. Киев, ул. Дорогожицкая, 9; тел.: (066) 886-57-57. E-mail: misto2009@gmail.com;

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Скальный А.В. Биозлементы в медицине/ А.В. Скальный, И.А. Рудаков. – М.: ОНИКС XXI век. Мир, 2004. – 272 с.
2. Томей А.І. Сучасні погляди на біогеохімічну природу виникнення захворювань у дітей (огляд літератури) / А.І. Томей // Проблеми клінічної педіатрії. – 2007. – № 1 (1). – С. 24–28.
3. Шиц И.В. Особенности элементарного статуса беременных женщин с экстрагенитальной патологией в условиях г. Якутска: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук: спец. 14.00.16 «Акушерство и гинекология»/ И.В. Шиц. – Якутск, 2006. – 22 с.
4. Веропотвелян П.М. Мікроелементи та вагітність / П.М. Веропотвелян, М.П. Веропотвелян, О.М. Капаліна, П.С. Горук// Педіатрія, акушерство та гінекологія. – 2012. – № 2. – С. 95–100.
5. Веропотвелян П.Н. Важность микронутриентов при беременности/ П.Н. Веропотвелян, Н.П. Веропотвелян, Ю.С. Погуляй, Н.С. Холодова// Здоровье женщины. – 2014. – № 8 (94). – С. 57–64.
6. Кравец О.М. Физиологическое значение микроэлементов для женщин репродуктивного возраста / О.М. Кравец, Т.П. Кравец // Здоровье женщины. – 2008. – № 2 (34). – С. 37–40.
7. Концентрация микроэлементов в системе мать–плацента–плод на территориях с различным уровнем антропогенной нагрузки / Е.К. Артемьева, Н.П. Сетко, В.Б. Сапрыкин [и др.] // Микроэлементы в медицине. – 2004. – Т. 5. – Вып. 4. – С. 1–3.
8. Руденко І.В. Роль макро-, мікроелементів у розвитку природних вад / І.В. Руденко // Досягнення біології та медицини. – 2009. – № 1 (13). – С. 94–99.
9. Антропогенно зависимые состояния в акушерстве и гинекологии / Мищенко В.П., Тимофеева С.В., Шерер В.В., Саулева Т.В. // Збірник Асоціації акушерів-гінекологів України. – Івано-Франківськ, 2000. – С. 326–327.
10. Nano nickel oxide modified non-enzymatic glucose sensors with enhanced sensitivity through an electrochemical process strategy at high potential / Y. Mu, D. Jia, Y. He [et al.] // Biosens Bioelectron. – 2011. – Vol. 26 (6). – P.2948-2952.
11. Adolph E.F. Ed. Physiology of Man in the Desert / E.F. Adolph. – New York: Interscience Publ. – 1947.
12. Mello-da-Silva C.A. Environmental chemical hazards and child health / C.A. Mello-da-Silva, L. Fruchtagarten // J.Pediatr. – 2005. – N 81. – P. 205–211.
13. Wigle D.T. Environmental hazards: evidence for effects on child health / D.T. Wigle, T.E. Arbuckle, M. Walker [et al.] // J.Toxicol. Environ. Health B. Crit. Rev. – 2007. – Vol. 10, N 1–2. – P. 3–39.
14. Children's environment and health action plan for Europe. Ministerial document. WHO Regional Office for Europe. – Copenhagen, 2004. – P. 1–8.
15. Sram R.J. Ambient air pollution and pregnancy outcomes: a review of the literature / R.J. Sram, B. Binkova, J. Dejmeek, M. Bobak // Environ Health Perspect. – 2005. – Vol. 113, N 4. – P. 375–382.
16. Axelrod D. It's time to rethink dose: the case for combining cancer, and birth and developmental defects / D. Axelrod, D.L. Davis, R.A. Hajek // Environ Health Perspect. – 2001. – Vol. 109, N 2. – P. 246–249.

Статья поступила в редакцию 22.09.16

НОВОСТИ МЕДИЦИНЫ

БЕРЕМЕННОСТЬ МОЖНО ПОСТАВИТЬ НА ПАУЗУ, ДОКАЗАЛИ ЭКСПЕРИМЕНТЫ

Сотрудники Университета Калифорнии на примере мышей показали, что можно временно остановить развитие эмбрионов на ранней стадии.

Срок паузы - месяц. После остановки эмбрионы продолжают нормально расти. Это открытие, возможно, перевернет репродуктивные технологии, подарит средства против старения и рака, пишет Zee News.

Эксперименты проводились с бластоцистами - это ранняя стадия развития зародыша млеко-

питающих. Ученые использовали препараты, тормозившие активность главного регулятора клеточного роста mTOR. И они помещали зародыши в стабильное и обратимое состояние анабиоза. Обычно бластоцисты в лаборатории живут 1-2 дня. Однако при обработке ингибиторами mTOR они жили до четырех недель. Но в теории этот срок можно увеличить.

Как только ингибиторы убирали, зародыши быстро восстанавливали рост. И из них рождались

здоровые мышата. Далее было установлено, что эмбриональные стволовые клетки мышей, полученные из тех же эмбрионов, также можно поместить в состояние анабиоза ингибиторами mTOR. Средства работали, снижая активность генов в большей части генома. Тестирование разных ингибиторов показало, что самым эффективным было новое синтетическое средство - Rapalink.

Источник: med-expert.com.ua



німесулід
Німесил®

30 пакетиків, гранули для
оральної суспензії¹

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

курс лікування до 15 діб¹

Нестероїдний протизапальний засіб¹



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

інгібує колагеназу (до 91,9%)^{4*}

інгібує IL-1 β ^{5*}, IL-6^{5*,6}, IL-8^{5*} та субстанцію "P"⁶

додаткове інгібування ФНП- α (до 70%)^{7*}
(у високих концентраціях)

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

* Дослідження "in vitro".



diclofenac natrium

Диклоберл®

„Золотий” стандарт
проти запальної 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
хряща⁶**

**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, спондилоартриту, вертебрального больового синдрому, несуглобового ревматизму, гострих нападів подагри, ниркової та біліарної колики, болю та набряку після травм і операцій (Диклоберл® N 75), тяжких нападів мігрені (Диклоберл® N 75).

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

Спосіб застосування та дози. Дозування диклофенаку натрію залежить від тяжкості перебігу захворювання і інтервалу доз, що рекомендується, становить 50-150 мг диклофенаку натрію на добу, для чого застосовують різні лікарські форми препарату Диклоберл із різним вмістом діючої речовини. Рекомендується застосовувати мінімальну ефективну дозу препарату протягом найкоротшого періоду часу. При комбінованому застосуванні різних лікарських форм препарату максимальна добова доза не повинна перевищувати 150 мг диклофенаку натрію. У тяжких випадках 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), головний біль, сонливість, нечіткість зору та диплопія, шум у вухах, нудота, блювання, діарея, незначні кровотечі, диспепсія, метеоризм, спазми шлунка, утворення виразок, гастрит, стоматит, запор, панкреатит, екзантема, екзема, еритема, реакції гіперчутливості, такі як шкірний висип та свербіж, алергічний васкуліт, астма, підвищення рівня трансаміназ у крові, психотичні реакції, депресія, тривожність, нічні жахливі 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 PharmExplorer (Morion) 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, Baumelet 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, Marcelis A, Devogelaer J-P, Manicourt D-H. Effects of diclofenac, aceclofenac and meloxicam on the metabolism of proteoglycans and hyaluronan in osteoarthritic human cartilage. British Journal of Pharmacology (2000) 131, 1413-1421.

⁷ Інструкції для медичного застосування препарату (Диклоберл® супозиторії 100 мг від 02.08.2013 №684 та 50 мг від 29.10.2010 №930, Диклоберл® 50 таблетки від 30.05.2012 №403, Диклоберл® N 75 від 10.07.2014 №483, Диклоберл® ретард від 17.08.2012 №641).

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

* Дослідження "in-vitro".

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



**BERLIN-CHEMIE
MENARINI**

Особенности влагалищного биотопа беременных с несостоятельностью обтурационной функции шейки матки и возможности их коррекции

И.А. Жабченко, В.Ф. Олешко, Е.Н. Бондаренко, Т.Н. Коваленко

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

В статье представлены результаты исследования влагалищного биотопа беременных с несостоятельностью обтурационной функции шейки матки (НОФСМ). Рост частоты этого осложнения при беременности у первородящих, отсутствие существенных различий в исходах беременности независимо от выбора метода коррекции, увеличение числа осложненных и патологических родов у таких женщин явилось основанием для анализа факторов, ухудшающих прогнозы для матери и плода. Одну из ведущих ролей в развитии недонашивания беременности у женщин с НОФСМ играет патология влагалищного микробиоценоза.

Цель исследования: изучение особенностей влагалищного биотопа у беременных с НОФСМ для усовершенствования тактики их антенатального наблюдения и повышения эффективности нехирургических способов лечения этой патологии.

Материалы и методы. Для достижения поставленной цели были обследованы 63 беременные в сроке 22–32 нед, которые находились на лечении в отделении патологии беременности и родов ГУ «ИПАГ (Институт педиатрии, акушерства и гинекологии) НАМН Украины» с верифицированной НОФСМ (основная группа). В контрольную группу вошли 34 беременные с физиологическим состоянием запирающей функции шейки матки.

Результаты. Для беременных основной группы характерно преобладание влагалищного биотопа со щелочной или слабощелочной реакцией, выраженной лейкоцитарной реакцией, высоким содержанием слущенного эпителия и резким снижением численности *Lactobacillus spp.* на фоне преимущественно ассоциированной кокковой микрофлоры, грамотрицательных палочек и грибов рода *Candida albicans*. Для каждой третьей беременной основной группы характерны ассоциации анаэробных микроорганизмов с бактериально-вирусными и бактериально-хламидийными урогенитальными инфекциями.

Заключение. Патогенетически обоснованная антибактериальная терапия с длительной коррекцией дисбиотических нарушений влагалищного микробиоценоза перед введением силиконового цервикального перфорированного пессария обеспечивает отсутствие дискомфорта, связанного с гиперпродукцией влагалищного секрета, позволяет стабилизировать лейкоцитарную реакцию микробиоценоза влагалища в пределах физиологической и снизить риск преждевременных родов у таких беременных.

Ключевые слова: несостоятельность обтурационной функции, шейка матки, микробиоценоз, беременность, невынашивание.

Состояние влагалищного биотопа при беременности – один из наиболее значимых факторов, определяющих как течение гестации, так и состояние плода и новорожденного [7, 14, 19]. Аномальная плацентация и хориоамнионит, многоводие и преждевременный разрыв амниотических обо-

лочек, плацентарная дисфункция и задержка внутриутробного роста плода, невынашивание и недонашивание беременности – далеко не полный перечень акушерских осложнений, с высокой долей вероятности развивающихся у беременных с патологическим микробиоценозом влагалища [3, 9, 15]. Несомненна роль влагалищного пейзажа и в исходах беременности, осложненной несостоятельностью обтурационной функции шейки матки (НОФСМ) [18, 22], удельный вес которой в общей популяции беременных составляет 15–30% и не имеет тенденции к снижению [5, 26]. Механизм прерывания беременности при НОФСМ достаточно изучен: в связи с укорочением и размягчением ШМ, зиянием внутреннего зева и канала шейки матки (КШМ) растущее плодное яйцо теряет физиологическую опору в нижнем сегменте матки. С увеличением срока гестации и возрастанием внутриматочного давления плодные оболочки пролабируют в КШМ, расширяя его. Инфицирование нижнего полюса плодного пузыря условно-патогенной/патогенной микрофлорой влагалища приводит к развитию воспалительных изменений и, как следствие, их преждевременному разрыву [1, 29]. Такой механизм прерывания беременности при НОФСМ во II и начале III триместра является доминирующим, что приводит к манифестации поздних самопроизвольных абортов и практически 40% экстремально ранних преждевременных родов, новорожденные от которых формируют показатели перинатальной заболеваемости и смертности [21, 24, 25].

В механизме прерывания беременности при НОФСМ одну из ведущих ролей играют нарушения биотопа влагалища. Патогенная вагинальная и интрацервикальная микрофлора способствует усилению биосинтеза и высвобождению фосфолипазы A_2 , что стимулирует синтез простагландинов, вызывает активацию процессов бессимптомного и безболезненного созревания и раскрытия ШМ [4].

Исходя из доминирующих патогенетических механизмов прерывания беременности у женщин с несостоятельной запирающей функцией ШМ, основной задачей врача, обеспечивающего антенатальное наблюдение беременной, является восстановление обтурационной способности ШМ. Широкий арсенал применяющихся в настоящее время хирургических (серкляж) и нехирургических (клея, разгружающий акушерский и силиконовый цервикальный перфорированный пессарий – СЦПП) способов коррекции НОФСМ не всегда высокоэффективен, что связано, с нашей точки зрения, также с несовершенством диагностики и лечения сопутствующих патологических состояний микробиоценоза влагалища у таких женщин.

Цель исследования: изучение особенностей влагалищного пейзажа у беременных с НОФСМ для усовершенствования тактики их антенатального наблюдения и повышения эффективности нехирургических способов лечения этой патологии.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Под наблюдением состояли 63 беременные (основная группа) в сроке 22–32 нед, которые находились на лечении в отделении патологии беременности и родов ГУ «ИПАГ НАМН Украины» с верифицированной НОФШМ, что отождествлялось традиционно с диагнозом «истмико-цервикальная недостаточность». В контрольную группу вошли 34 беременные с физиологическим состоянием запирательной функции шейки матки. Пациенткам обследованных групп проводили рутинные клинико-лабораторные и инструментальные обследования, предусмотренные программой стандартного антенатального наблюдения. Дополнительно всем женщинам во время осмотра ШМ в гинекологических зеркалах выполняли рН-метрию влагалищного содержимого с использованием диагностических тест-полосок CITOLAB (Pharmasco, Украина). Значения рН в пределах 4,0–4,4 считали физиологическими и в программу дополнительного обследования таких беременных с целью определения степени выраженности лейкоцитарной реакции включали микроскопию влагалищных, интрацервикальных и уретральных мазков, окрашенных по Граму. При отклонении кислотности влагалищной среды ($\text{pH} \geq 4,7$) с целью идентификации конкретного возбудителя нарушений влагалищного пейзажа пациенткам проводили микробиологическое исследование и амино-тест. В случае выявления III–IV степени чистоты влагалищного мазка проводили культуральное исследование влагалищного содержимого с определением видовой принадлежности микроорганизмов, степени их обсеменения и чувствительности последних к антибиотикам.

Верификация заболеваний, передающихся половым путем, у беременных группы высокого риска базировалась на определении в сыворотке крови уровня иммуноглобулинов (Ig) A, M, G и их авидности методом иммуноферментного анализа (ИФА), а также идентификации ДНК вирусов герпеса I, II, V типов и *Chlamydia trachomatis* методом ПЦР в материале из мочеиспускательного канала и КШМ.

В зависимости от лечебной тактики, выбор которой осуществлялся с учетом информированного согласия беременной и в полном соответствии положениям клинического протокола «Невынашивание беременности» (Приказ МЗ Украины № 624 от 03.11.2008 г.) [13], беременные с НОФШМ были разделены на две статистически достоверно идентичные подгруппы. Это позволило в дальнейшем сделать выводы о различиях, связанных, прежде всего, с вариабельностью эффективности назначенной терапии. Беременным с НОФШМ в качестве основного элемента лечения интравагинально вводили СЦПП (Corelax, Беларусь). В дальнейшем 26 беременных основной подгруппы получали стандартную терапию, регламентированную Приказом МЗ Украины № 624 «Невынашивание беременности».

Общепризнанным является факт способности лактобацилл к адгезии только на здоровом эпителии, который в дальнейшем вырабатывает перекись водорода, определяющую кислотность влагалищной среды, и обеспечивает естественный антибактериальный эффект [15]. Поэтому беременным подгруппы сравнения (37 женщин) накануне введения СЦПП в течение 7–10 дней проводили патогенетически обоснованную антибактериальную терапию с дальнейшим восстановлением влагалищного пейзажа с помощью пробиотиков. Современные исследования свидетельствуют о возможности на фоне дисбиотического биотопа создания благоприятных условий для поддержания уже существующих патологических процессов и снижения колонизационной резистентности влагалища при физиологической гестационной иммуносупрессии [17, 20, 27]. Учитывая тот факт, что большинство пробиотиков, используемых для восстановления микробиоценоза влагалища, содержат штаммы бифидобактерий или лактобактерий кишечного происхождения, обладающих слабой адгезивной активностью по отношению к эпителиоцитам влагалища, при попадании в нетипичную для

них среду обитания они не в состоянии прижиться там продолжительное время. В связи с этим положительный эффект от лечения зачастую имеет транзиторный, временный характер. Последнее и обуславливает необходимость длительного применения пробиотиков у беременных с нарушением влагалищного пейзажа [12, 23]. Исходя из этого, для восстановления микробиоценоза влагалища беременным с НОФШМ мы назначали вагинальные капсулы на основе штаммов *Lactobacillus rhamnosus* GR-1™ и *Lactobacillus reuteri* RC-14™ по 1 капсуле на ночь в течение 7 дней после введения СЦПП. Одновременно с целью длительного поддержания кислотности влагалищного содержимого в пределах pH 3,9–4,4 и восстановления микрофлоры кишечника беременным подгруппы сравнения назначали пероральный прием препарата, содержащего *Lactobacillus rhamnosus* GR-1™ – 10 мг (9,00–11,00 мг) и *Lactobacillus reuteri* RC-14™ – 41 мг (36,90–45,10 мг), по 2 капсулы во время еды в течение месяца после введения пессария.

Контроль эффективности проводимой терапии осуществляли путем анализа динамики клинической симптоматики, а также методом рН-метрии влагалищного содержимого и бактериоскопического исследования влагалищных мазков.

Статистическую обработку полученных результатов проводили с помощью методов описательной и вариационной статистики с использованием критерия Стьюдента и метода углового превращения Фишера. Обсчет полученных результатов осуществляли на персональном компьютере в соответствии с рекомендациями О.П. Минцера [10, 11].

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Возраст беременных с НОФШМ колебался в пределах от 18 до 40 лет и в среднем составил $29 \pm 1,0$ года (в группе контроля – $26 \pm 1,0$ года). В процессе интервьюирования 48 (76,19%) беременных указали на клинические проявления, соответствующие недифференцированной дисплазии соединительной ткани (НДСТ), у 26 (54,17%) из которых фиксировали выраженный воспалительный компонент. Средний возраст наступления менархе у беременных основной группы составил $12 \pm 0,23$ года, что достоверно не отличалось от беременных контрольной группы. Восемь (12,70%) пациенток основной группы указывали на позднее наступление первой менструации и 15 (23,81%) – на нарушения менструального цикла в виде тяжелых менструальных кровопотерь. Последнее с высокой долей вероятности связано с нарушением процессов фолликулогенеза и синтеза стероидных гормонов, что значительно ухудшает возможности созревания влагалищных эпителиоцитов и создает благоприятные условия для наличия хронического воспалительного влагалищного биоценоза [2, 6]. Так, инфекционно-воспалительные заболевания урогенитальной сферы в анамнезе отмечали 55 (87,30%) беременных: при этом у 30 (54,55%) из них диагностирована сочетанная гинекологическая патология. Нельзя обойти вниманием и анамнестический факт высокой распространенности у беременных основной группы фоновых и предрокковых заболеваний ШМ (72,73%), в патогенезе которых ведущую роль играют инфекционно-воспалительные и дисгормональные причины. В 12,70% (8 беременных) случаев женщины никогда не обращались за медицинской помощью, что способствовало манифестации патологической клиники на фоне физиологической гестационной иммуносупрессии. У 12 (21,82%) женщин лечение на прегестационном этапе оказалось малоэффективным или неэффективным, что связано, скорее всего, с проведением рутинного комплекса лечебных мероприятий, в том числе и радиоволновой абляции эрозированной поверхности ШМ без учета этиопатогенетического фактора [16, 28]. Таким образом, с точки зрения гинекологического статуса только 8 (12,70%) беременных с НОФШМ считали себя абсолютно здоровыми.

Анализ репродуктивного здоровья беременных свидетельствует о преобладании в основной группе нерожавших (41 женщина – 65,08%), с отягощенным акушерским анамнезом (30 случаев – 47,62%), несостоявшимся (10 случаев – 15,87%) и самопроизвольным выкидышем (22 случая – 34,92%), привычным невынашиванием (10 случаев – 15,87%) и экстремально ранними преждевременными родами (4 случая – 6,35%).

Причиной госпитализации в отделение патологии беременности и родов ГУ «ИПАГ НАМН Украины» у 46 (73,02%) беременных основной группы явилось бессимптомное укорочение шейки матки, выявленное при плановом УЗ-сканировании в 22 нед; 17 беременных (26,98%) были госпитализированы планово в связи с наличием факторов высокого риска. На момент госпитализации средняя длина шейки матки по данным УЗИ трансвагинальным датчиком у беременных основной группы составила $22,88 \pm 1,02$ см, а у каждой 4-й беременной отмечали V/Y-трансформацию КШМ, что расценивали как неблагоприятный прогностический фактор, повышающий риск инфицирования и преждевременного разрыва амниотических оболочек.

При первичном обследовании беременных основной группы средний показатель pH влагалищного секрета составлял $4,73 \pm 0,46$ (в контрольной группе – $4,4 \pm 0,36$). Только у каждой третьей беременной (20 женщин – 31,75%) pH влагалищного содержимого соответствовала физиологической норме и не превышала 4,4. У 68,25% (43 беременные) уровень pH колебался в пределах 4,7–5,7 (в контрольной группе у 13 беременных – 38,24%) ($p < 0,01$).

При микроскопическом исследовании влагалищных мазков у 66,67% (42 случая) беременных основной группы со щелочной и слабощелочной влагалищной средой диагностировали III степень чистоты влагалищного мазка. В 19,04% (12 беременных) случаев у этих пациенток регистрировали положительный амино-тест, что в сочетании с выявлением *Gardnerella vaginalis* позволило установить у таких беременных диагноз «бактериальный вагиноз» (БВ). В пользу манифестирующего альтеративного процесса во влагалище у беременных с НОФШМ свидетельствует значительное увеличение в вагинальных выделениях количества клеток слущенного эпителия и лейкоцитов, превышающее физиологическую норму, а также резкое снижение численности *Lactobacillus* spp. У 76,19% (48 беременных) основной группы микробный влагалищный пейзаж был представлен ассоциацией кокковой и палочковой микрофлоры с преимущественным превалированием первой. Культуральное исследование влагалищного пейзажа беременных с НОФШМ выявило превалирование ассоциации условно-патогенных аэробных грамположительных (*Staphylococcus* spp., *Streptococcus* spp., *Enterococcus* sp., *Enterococcus faecalis*) кокков и грамотрицательных палочек (*Enterobacteriaceae*, *Pseudomonas* spp., *Escherichia coli*), а также грибов *Candida albicans*. В 18 случаях (28,57%) у беременных основной группы наряду с аэробными были выделены и анаэробные микроорганизмы: *Gardnerella vaginalis*, *Atopobium vaginae*, *Leptotrichia* spp., *Mobiluncus* spp. Проведенные исследования свидетельствуют о повышении уровня провоспалительных цитокинов и С-реактивного белка в сыворотке крови и вагинальном секрете у таких женщин даже при физиологическом количестве лейкоцитов [8]. Развивающаяся блокада местного иммунитета на уровне слизистой оболочки влагалища приводит к увеличению анаэробных микроорганизмов во влагалищном пейзаже, что значительно затрудняет возможность восстановления физиологического влагалищного биотопа. Результаты ИФА показателей IgA, IgM, IgG вирусов герпеса I, II, V типов, а также выявленная ДНК *Chlamydia trachomatis* методом ПЦР из КШМ беременных основной группы свидетельствуют о высоком уровне (12 случаев – 19,05%) бактериально-вирусных и бактериально-хламидийных ассоциаций, характерных для беременных с НОФШМ. Такие ассоциации снижают эффектив-

ность терапии, направленной на восстановление обтурационной функции ШМ, особенно в случае рецидивирующей хронической инфекции. Наличие нарастающих низкоавидных IgG в сыворотке крови при выявлении ДНК методом ПЦР в клеточном материале из КШМ рассматривали как диагностический критерий реактивации инфекции, а стабильный титр высокоавидных IgG даже при наличии позитивной ПЦР – как хроническую инфекцию вне обострения, которую регистрировали в каждом втором случае.

Таким образом, у каждой второй беременной с НОФШМ при проведении культурального скрининга из КШМ выделяли условно-патогенную микрофлору. Чаще это были энтерококки, различные непорообразующие анаэробы-бактероиды, пептострептококки, у большинства – бактериальные и бактериально-вирусные ассоциации.

В результате проведенного лечения, как в основной, так и в подгруппе сравнения, уже к 7–10-у дню от начала патогенетически обоснованной антибактериальной терапии удалось добиться II степени чистоты влагалищного мазка в 84,62% случаях беременных основной и 97,30% случаев беременных группы сравнения. Это позволило беременным с несостоятельной запирающей функцией ШМ с целью ее восстановления ввести СЦПП. Однако наличие инородного тела во влагалище вызвало гиперпродукцию влагалищного отделяемого у 57,69% (15 беременных) и привело к прогрессированию лейкоцитарной реакции во влагалищном содержимом у 61,54% (16 случаев) беременных основной подгруппы уже к 21-у дню использования СЦПП. В подгруппе сравнения двухэтапная санация с длительным использованием трансвагинальных и пероральных форм пробиотика на основе штаммов *Lactobacillus rhamnosus* GR-1™ и *Lactobacillus reuteri* RC-14™ обеспечила отсутствие дискомфорта, связанного с гиперпродукцией влагалищного секрета, и позволила стабилизировать лейкоцитарную реакцию микробиоценоза влагалища в пределах физиологической.

ВЫВОДЫ

1. Для беременных с обтурационной функциональной несостоятельностью шейки матки характерен персистирующий воспалительный тип влагалищного микробиоценоза, ведущую роль в котором играют бактериальные и бактериально-вирусные ассоциации.
2. В качестве скринингового метода отбора беременных для углубленного культурального обследования состояния влагалищного биотопа целесообразно использовать тест-полоски для определения pH влагалищного секрета.
3. При $pH \geq 4,4$ показано проведение микроскопии влагалищных мазков, амино-теста, бактериологического исследования, включая посев для определения анаэробной микрофлоры.
4. С учетом влагалищного пейзажа в течение 7–10 дней накануне введения силиконового цервикального перфорированного pessaria показано проведение патогенетически обоснованной антибактериальной терапии с дальнейшим длительным последовательным вагинальным и пероральным применением пробиотика с доказанной эффективностью на основе штаммов *Lactobacillus rhamnosus* GR-1™ и *Lactobacillus reuteri* RC-14™.

Перспективы дальнейших исследований. Поскольку в патогенезе бессимптомного раскрытия шейки матки при беременности у первобеременных женщин с недифференцированной дисплазией соединительной ткани одну из ведущих ролей играют нарушения процессов синтеза/деградации соединительной ткани и дисбаланс прогестеронового и нутритивного статуса, целесообразным является определение коррелятивной зависимости этих показателей с целью адекватной коррекции всех патогенетических звеньев нарушения обтурационной функции шейки матки при беременности.

Особливості піхвового біотопу вагітних із неспроможністю обтураційної функції шийки матки та можливості їхньої корекції
І.А. Жабченко, В.Ф. Олешко, О.М. Бондаренко, Т.М. Коваленко

У статті представлені результати досліджень піхвового біотопу вагітних із неспроможністю обтураційної функції шийки матки (НОФШМ). Зростання частоти цього ускладнення вагітності у першороділей, відсутність суттєвих розбіжностей у результатах вагітності незалежно від обраного способу корекції, збільшення чисельності ускладнених і патологічних пологів у таких жінок було підставою для аналізу чинників, що негативно впливають на стан матері і плода. Одну з провідних ролей у розвитку недоношування вагітності у жінок з НОФШМ відіграє патологія піхвового мікробіоценозу.

Мета дослідження: вивчення особливостей піхвового біотопу у вагітних з НОФШМ для удосконалення тактики їхнього антенатального спостереження і підвищення ефективності нехірургічних способів лікування цієї патології.

Матеріали та методи. Для досягнення встановленої мети були обстежені 63 вагітні у терміні 22–32 тиж, що знаходилися на лікуванні у відділенні патології вагітності і пологів ДУ «ІПАГ НАМН України» з верифікованою НОФШМ (основна група). У контрольну групу увійшли 34 вагітні з фізіологічним станом шийки матки.

Результати. Для вагітних основної групи було характерним переважання піхвового біотопу з лужною або слаболужною реакцією, вираженою лейкоцитарною реакцією, високим вмістом злущеного епітелію і різким зниженням кількості *Lactobacillus* spp. на тлі переважно асоційованої кокової мікрофлори, грамнегативних паличок і грибів роду *Candida albicans*. Кожна третя вагітна основної групи мала асоціацію анаеробних мікроорганізмів з бактеріально-вірусними і бактеріально-хламідійними уrogenітальними інфекціями.

Заключення. Патогенетично обґрунтована антибактеріальна терапія з тривалою корекцією дисбіотичних порушень піхвового пейзажу перед введенням силіконового цервікального перфорованого пессарію забезпечує відсутність піхвового дискомфорту, пов'язаного з гіперпродукцією піхвового вмісту, дозволяє стабілізувати лейкоцитарну реакцію в межах фізіологічної норми і знизити ризик передчасних пологів у таких вагітних.

Ключеві слова: неспроможність обтураційної функції, шийка матки, мікробіоценоз, вагітність, невиношування.

Features of vaginal biotope of pregnant women with obstructive failure of the cervix functions and the ways of its correction
I. A. Zhabchenko, V. F. Oleshko, E. M. Bondarenko, T. M. Kovalenko

The article presents the investigation results of the vaginal biotope of pregnant women with incompetence of cervix obstructive function. The frequency growth of this complication in nulliparous women, the absence of significant differences in pregnancy outcomes without regard to the correction methods, the increase of number of obstructed and pathological labors among these women, were the basis for the factors analysis that deteriorate the prognosis for the mother and fetus. The vaginal microbiocenosis pathology plays one of the leading roles in the premature birth development in women with incompetence of cervix obstructive function.

The objective: to study the vaginal biotope in pregnant women with incompetence of cervix obstructive function in order to improve the antenatal care tactics and increase the effectiveness of non-surgical treatment modality of this pathology.

Patients and methods. 63 pregnant women at term 22–32 weeks who had been treated at the department of pathology of pregnancy and childbirth of SE «IPAH NAMS of Ukraine» with the verified incompetence of cervix obstructive function (main group) were examined. The control group was formed by 34 pregnant women with physiological state of cervix obstructive function.

Results. The predominance of alkaline or slightly alkaline vaginal biotope's reaction expressed leukocyte reaction, high desquamated epithelium content and a sharp decline in the numbers of *Lactobacillus* spp. at the background of mostly associated coccal microflora, Gram-negative microorganisms and *Candida albicans* fungi is typical for the main group of pregnant women. The association of anaerobic microorganisms from bacterial-viral and bacterial-chlamydial urogenital infections is typical for every third main group of pregnant women.

Conclusion. The pathogenetically justified antibiotic therapy with a long-term correction of vaginal microbiocenosis dysbiotic disorders before the introduction of the perforated silicone cervical pessary provides the absence of discomfort which is associated with vaginal secret overproduction and allows stabilizing the leukocyte vagina microbiocenosis reaction within the physiological one and reducing the risk of preterm labor in these pregnant women.

Key words: the incompetence of cervix obstructive function, cervix, microbiocenosis, pregnancy, miscarriage.

Сведения об авторах

Жабченко Ирина Анатольевна – ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины», 04050, г. Киев, ул. П. Майбороды, 8; тел.: (067) 504-35-18. E-mail: izhab@ukr.net

Олешко Виктор Федорович – ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины», 04050, г. Киев, ул. П. Майбороды, 8; тел.: (099) 043-16-50. E-mail: docolv@gmail.com

Бондаренко Елена Николаевна – ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины», 04050, г. Киев, ул. П. Майбороды, 8; тел.: (093) 585-40-52

Коваленко Тамара Николаевна – ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины», 04050, г. Киев, ул. П. Майбороды, 8; тел.: (066) 722-79-27

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Венцківська І.Б. Клініко-статистичні особливості занадто передчасних пологів / І.Б. Венцківська, В.В. Біла, С.Ст. Леуш, О.Б. Маланчук, О.С. Загородня // Здоров'я жінки. – 2012. – № 10 (76). – С. 86–88.
2. Грищенко О.В. Выбор препарата для лечения пациентки с хроническими воспалительными заболеваниями органов малого таза / О.В. Грищенко, И.В. Лахно, В.И. Останина, Е.В. Милотин // Репродуктивная эндокринология. – 2016. – № 1 (27). – С. 88–92.
3. Живецька-Денисова А.А. Передчасні пологи: сучасні підходи щодо їх попередження / А.А. Живецька-Денисова, І.І. Воробйова, В.Б. Ткаченко // Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина. – 2012. – Т. II. – № 1 (3). – С. 46–49.
4. Зарічанська Х.В. Вміст глікопротеїнів та вуглеводних компонентів слизу цервікального каналу у жінок із істміко-цервікального недостатністю / Х.В. Зарічанська // Актуал. питання педіатрії, акушерства та гінекології. – 2013. – № 1. – С. 155–157.
5. Іванюта С.О. Передчасні пологи (клінічна лекція) / С.О. Іванюта // Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина. – 2012. – Т. II, № 1 (3). – С. 71–75.
6. Калугина Л.В. Неспецифический вульвовагинит смешанной этиологии: местное лечение – терапия выбора / Л.В. Калугина, Т.Ф. Татарчук, И.Н. Шакало, Д.Г. Герман // Репродуктивная эндокринология. – 2016. – № 1 (27). – С. 92–100.
7. Косей Н.В. Современные принципы лечения воспалительных заболеваний женских половых органов / Н.В. Косей // Альманах репродуктивного здоровья. Серия «Репродуктивная эндокринология» под редакцией В.Н. Запорожан, Т.Ф. Татарчук. – 2013. – С. 182–192.
8. Лахно И.В. Ступенчатая терапия вагинального дисбиоза: мозаика доказательств / И.В. Лахно, О.В. Грищенко // Репродуктивная эндокринология. – 2016. – № 2 (28). – С. 58–60.
9. Макаров И.О. Особенности прегравидарной подготовки у женщин с инфекционным генезом невынашивания беременности / И.О. Макаров, Н.А. Шешукова, Т.В. Овсянникова // Акуш., гинекол. и репрод. – 2011. – № 1. – С. 5–7.
10. Минцер О.П. Использование корреляционного и регрессионного анализа в медицинских исследованиях (первое сообщение) / О.П. Минцер // Біль, знеболювання і інтенсивна терапія. – 2000. – № 3. – С. 75–78.
11. Минцер О.П. Организация и логика завершения статистического исследования

- следования в медицине / О.П. Минцер // Біль, знеболювання і інтенсивна терапія. — 2001. — № 4. — С. 74–78.
12. Назарова В.В. Микробиота влагалища при физиологическом микробиоценозе и при бактериальном вагинозе / В.В. Назарова // Журнал акушерства и женских болезней. — 2013. — Том LXII. — Выпуск 5. — С. 66–74.
13. Наказ МОЗ України № 624 від 03.11.2008 р. «Про внесення змін до наказу МОЗ України від 15 грудня 2003 року».
14. Прилуцкая А.Б. Современные тенденции в лечении бактериального вагиноза / А.Б. Прилуцкая, В.Н. Куш, Л.А. Ляненко, Н.В. Алексеев // Здоровье женщины. — 2016. — № 5 (111). — С. 65–66.
15. Сейтханова Б.Т. Микробиоценоз влагалища и кишечника беременных женщин / З.З. Шапабаев, Р.Р. Олжаева, П.Е. Калменова. // Наука и здравоохранение. — 2014. — № 1. — С. 70–71.
16. Хрянин А.А. Хламидийная инфекция: от науки к практике / А.А. Хрянин, О.В. Решетников. — К.: ООО Тетрис-принт, 2012. — 180 с.
17. Шубина О.С. О взаимоотношении плаценты и амниотической оболочки / О.С. Шубина, Н.А. Смертина, Н.А. Мельникова // Фундаментальные исследования. — 2011. — № 2. — С. 173–177.
18. Яковлева О.В. Основные принципы ведения женщин во втором триместре беременности при несостоятельности шейки матки / О.В. Яковлева, Л.В. Музурова // Известия высших учебных заведений. Поволжский регион. Медицинские науки. — 2012. — № 3 (23). — С. 119–124.
19. Янковский Д.С. Микробиом и здоровье женщины (обзор литературы) / Д.С. Янковский, В.П. Широбок, Ю.Г. Антипин, Т.Ф. Татарчук и соавт. // Репродуктивная эндокринология. — 2016. — № 4 (24). — С. 13–28.
20. Ahmed A. Comparative genomic analyses of 17 clinical isolates of *Gardnerella vaginalis* provide evidence of multiple genetically isolated clades consistent with subspeciation into genovars / A. Ahmed, J. Earl // J. Bacteriol. — 2012. — Vol. 194, N 15. — P. 3922–3937.
21. Anum E.A. Health disparities in risk for cervical insufficiency / E.A. Anum, H.L. Brown, J.F. Strauss III // Hum. Reprod. — 2010. — Vol. 25, № 11. — P. 2894–2900.
22. Berghella V. Cervical assessment by ultrasound for preventing preterm delivery / V. Berghella, J.K. Baxter, N.W. Hendrix // Cochrane Database Syst Rev. — 2009. — № 3. — P. 72–75.
23. Marrazzo J.M. Bacterial vaginosis: identifying research gaps proceedings of a workshop sponsored by DHHS/NIH/NIAD / J.M. Marrazzo, D.H. Martin, D.H. Watts et al. // Sex. Transm. Dis. — 2010. — Vol. 37, № 12. — P. 734.
24. Memon S. Role of cervical cerclage in cervical incompetence / S. Memon, F. Shaikh // J.LUMHS. — 2009. — Vol. 8, № 3. — P. 234–237.
25. Mercer B.M. Management of premature rupture of the membranes before 26 weeks' gestation / B.M. Mercer // Obstet. Gynecol. Clin. North. Am. — 1992. — № 19. — P. 339–351.
26. Oxlund B.S. Cervical collagen and biomechanical strength in non-pregnant women with a history of cervical insufficiency / B.S. Oxlund, G. Ortoft, A. Bruel et al. // Reprod. Biol. Endocrin. — 2010. — Vol. 8, № 92. — P. 1–10.
27. Pendharkar S. Identification and characterization of vaginal lactobacilli from South African women / S. Pendharkar, A. Marangoni, L. Laghi et al. // BMC Infect. Dis. — 2013. — Vol. 13. — P. 43.
28. US Preventive Service Task Force. Screening for chlamydial infection: U.S. Preventive Service Task Force recommendation statement // Ann Intern Med. 2007; 147: 128–134.
29. Warren J.E. Genetics of the cervix in relation to preterm birth / J.E. Warren, R.M. Silver // Semin. Perinatol. — 2009. — Vol. 33, № 5. — P. 308–311.

Статья поступила в редакцию 05.10.16

НОВОСТИ МЕДИЦИНЫ

УЧЕНЫЕ ПРИБЛИЗИЛИСЬ К ПОЛУЧЕНИЮ ВАКЦИНЫ ПРОТИВ ВИРУСА ЗИКА

Вирусологи Университета Техаса придумали, как воспроизвести вирус Зика, лишив его при этом генов, стоящих за способностью заражать людей.

Репликоны - сегменты вирусного генома, которые самовоспроизводятся. Новая система, завязанная на репликациях вируса Зика, позволила удалить некоторые гены, дающие вирусу особую структуру.

Как отмечает The Times of India, один из репликонов, заинтересовавших ученых, можно использовать для определения ме-

ста нахождения частей вирусной молекулы. Это позволяет заблокировать или отложить репликацию вируса, что важно с точки зрения создания вакцины.

Система репликонов была получена за счет присоединения генов, дающих возможность пометить определенные части вируса, интересующие ученых. Люцифераза, химическое вещество, которое помогает светлячкам испускать характерное свечение, использовалось для подсвечивания помеченных вирусных частиц.

Таким образом за воспроизведением стало проще наблюдать. Еще один репликон был создан для исследования потенциальных противовирусных агентов. Специалисты признают: важно знать, каким образом, где и когда вирус мутирует. Так как вирус Зика распространяется быстро и ведет себя особым образом по сравнению с другими вирусами, его исследование жизненно необходимо. Он провоцирует развитие микроцефалии и синдрома Гийена-Барре.

Источник: med-expert.com.ua

Роль родинно орієнтованих технологій у клінічному перебігу вагітності у жінок з високим акушерським ризиком

С.Ю. Вдовиченко

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

Мета дослідження: вивчення ролі родинно орієнтованих технологій у зниженні частоти патології вагітності у жінок з високим акушерським ризиком.

Матеріали та методи. Для визначення ефективності профілактики патології вагітності на основі використання родинно орієнтованих технологій було проведено комплексне клініко-психологічне і лабораторно-інструментальне обстеження 300 жінок з факторами акушерського ризику, яких було розподілено на дві групи. В основну групу увійшли 182 жінки з мотивацією на партнерські пологи, яким проводили навчання за системою індивідуальної підготовки подружньої пари до пологів. До групи порівняння увійшли 118 жінок, які не пройшли допологової підготовки і не мали індивідуальної підтримки в пологах, з традиційним підходом до знеболювання.

Результати. Використання родинно орієнтованих технологій під час вагітності дозволяє суттєво знизити частоту основних гестаційних ускладнень, особливо щодо скорочення частоти невиношування та передчасних пологів.

Заключення. Методика є простою, доступною і може широко використовуватися у практичній охороні здоров'я, особливо у жінок з високим акушерським ризиком.

Ключові слова: акушерський ризик, родинно орієнтовані технології, профілактика.

Патологія перебігу вагітності є однією з провідних проблем сучасного акушерства і проявляється загрозою переривання, плацентарною дисфункцією та низкою інших патологічних станів [4, 6].

Основними чинниками ризику розвитку патологічного перебігу вагітності вважають екстрагенітальну патологію, інтраамніальне інфікування, анемію вагітних, прееклампсію тощо [1, 7].

Серед нових технологій розродження особливе місце посідають родинно орієнтовані технології та партнерські пологи, частота яких зростає з року в рік, а при різних обтяжених ситуаціях такий підхід при розродженні є дієвим резервом зниження частоти акушерської і перинатальної патології [5, 8].

Проведений аналіз даних сучасної літератури свідчить про недостатню вивченість питання використання родинно орієнтованих технологій у зниженні частоти різної патології перебігу вагітності, особливо щодо розроблення ефективних лікувально-профілактичних методик.

Мета дослідження: вивчення ролі родинно орієнтованих технологій у зниженні частоти патології вагітності у жінок з високим акушерським ризиком.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Для визначення ефективності профілактики патології вагітності на підставі використання родинно орієнтованих технологій було проведено комплексне клініко-психологічне і лабораторно-інструментальне обстеження 300 жінок з факторами акушерського ризику. Вони були розподілені на дві групи. В основну групу увійшли 182 жінки з мотивацією на партнерські пологи, яким проводили навчання за системою індивідуальної підготовки подружньої пари до пологів. Забезпечена індивідуальна підтримка в пологах лікаря, який

Таблиця 1

Частота гестаційних ускладнень у досліджуваних групах, М±m

Нозологія	Основна група, n=182		Група порівняння, n=118	
	Абс. число	%	Абс. число	%
Анемія вагітних	12	6,9±0,6	7	5,5±0,5
Токсикоз першої половини вагітності	7	3,6±0,3*	9	7,6±0,7
Загроза переривання у першій половині вагітності	7	3,6±0,3*	11	9,8±0,9
Загроза передчасних пологів	8	4,1±0,4*	14	11,9±1,1
Прееклампсія легкого ступеня	12	6,6±0,3	7	5,5±0,5
Прееклампсія середнього ступеня	5	2,8±0,2	6	5,1±0,4
Внутрішньоутробна гіпоксія плода	10	5,2±0,5	7	5,5±0,5
ЗРП	2	0,8±0,1*	7	5,5±0,5
Багатоводдя, маловоддя	5	2,8±0,2	5	4,7±0,4
Вірусні захворювання під час вагітності	8	4,1±0,4	5	2,5±0,3
Тазове передлежання плода	4	2,2±0,2	3	2,5±0,3
Низька плацентажія	4	2,2±0,2	3	2,5±0,3
Усього ускладнень	82	45,1±2,6*	80	67,8±3,0
Відсутність ускладнень	100	54,9±2,6*	38	32,2±3,6

Частота передчасного переривання вагітності у досліджуваних групах, М±m

Показник	Основна група, n=182		Група порівняння, n=118	
	Абс. число	%	Абс. число	%
Ранні мимовільні викидні до 22 тиж	8	4,1±0,4	6	5,0±0,4
Пізні мимовільні викидні до 28 тиж	8	4,1±0,4	8	6,4±0,6
Передчасні пологи до 37 тиж	5	3,0±0,3	9	7,6±0,7
Усього переривань вагітності	21	11,3±1,1	21	17,4±1,5
Термінові пологи	161	88,7±1,7	97	82,6±2,5

спостерігав настання і перебіг даної вагітності, що дозволило продовжити індивідуальну підготовку в пологах і застосувати нефармакологічні методи знеболювання і профілактики ускладнень у пологах. До групи порівняння увійшли 118 жінок, які не пройшли допологової підготовки і не мали індивідуальної підтримки в пологах, з традиційним підходом до знеболювання.

Основними факторами акушерського ризику вважали: екстрагенітальна патологія, перенесені запальні процеси репродуктивної системи, безплідність в анамнезі, невиношування та передчасні пологи в анамнезі, анемія різного генезу та ін.

Групи жінок були зіставні за такими параметрами, як вік, паритет, наявність екстрагенітальної патології, перенесені гінекологічні захворювання.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

У результаті проведення занять за індивідуальною методикою підготовки подружньої пари було відзначено достовірне зниження числа гестаційних ускладнень. Суб'єктивна симптоматика характеризувалася поліпшенням загального самопочуття у 85% жінок основної групи. Випадків погіршення стану у процесі підготовки відзначено не було.

Під час аналізу перебігу вагітності частота гестаційних ускладнень у групі жінок, які пройшли підготовку за запропонованою методикою, становила 45,1±2,6%, що в 1,5 разу нижче, ніж у групі контролю (67,8±3,0%). Відсутність гестаційних ускладнень було відзначено в основній групі у 54,9±2,6% випадків та 32,2±3,6% – у групі порівняння (табл. 1).

Під час детального аналізу отриманих результатів зафіксовано достовірне зниження раннього гестозу, загрози переривання у першій половині вагітності і числа передчасних пологів в 1,8–2,5 разу. Під час аналізу перебігу вагітності встановлено, що ранній гестоз (3,6±0,3% і 7,6±0,7% відповідно; $p<0,05$), загрозливий аборт (3,9±0,4% і 9,8±0,9% відповідно; $p<0,05$) і загрозу передчасних пологів (4,1±0,4% і 11,9±1,1% відповідно; $p<0,05$) достовірно рідше виявляли в основній групі, ніж у групі порівняння.

Під час аналізу інших ускладнень гестації не було виявлено достовірно статистичних відмінностей. Слід зазначити,

що достовірно частіше фіксували відсутність ускладнень протягом вагітності у жінок групи порівняння – 54,9±2,6%, ніж в основній групі – 32,2±3,6% ($p<0,05$).

У значного числа жінок виявлена прееклампсія різного ступеня тяжкості, що вимагає, як відомо, не профілактичних, а лікувальних заходів з урахуванням індивідуальних особливостей організму вагітної. Легкий ступінь тяжкості прееклампсії спостерігався у 6,6±0,3% жінок основної групи і 5,9±0,5% групи порівняння, середній ступінь прееклампсії – у 2,8±0,8% жінок основної і 5,1±0,4% групи порівняння.

Внутрішньоутробна гіпоксія плода є наслідком порушень процесів імплантації і плацентації і може призвести до внутрішньоутробної загибелі плода і мимовільних викиднів. Розвинута гіпоксія плода при ускладненому перебігу вагітності в основному пов'язана з морфофункціональними змінами плаценти, зокрема з порушенням її кровопостачання унаслідок запальних, дегенеративних та інших пошкоджень, що призводить до розвитку плацентарної дисфункції і аномалій пологової діяльності.

Достовірних відмінностей в основній групі і групі порівняння щодо частоти хронічної внутрішньоутробної гіпоксії плода виявлено не було. ЗРП в основній групі виявляли у 0,8±0,1% і 5,5±0,5% – у групі порівняння, що є статистично достовірним ($p<0,05$). Дані ускладнення гестації, пов'язані з порушеннями в системі мати–плацента–плід, за рахунок судинного і гемічного чинників і в подальшому можуть призводити до аномалій пологової діяльності.

Під час аналізу впливу методики індивідуальної підготовки на перебіг вагітності аналізували дані про передчасне переривання вагітності (табл. 2).

ВИСНОВКИ

Отже, результати проведених досліджень свідчать, що використання родинно орієнтованих технологій під час вагітності дозволяє суттєво знизити частоту основних гестаційних ускладнень, особливо щодо скорочення частоти невиношування та передчасних пологів. На нашу думку, методика є простою, доступною і може широко використовуватися у практичній охороні здоров'я, особливо у жінок з високим акушерським ризиком.

Роль семейно ориентированных технологий в клиническом течении беременности у женщин с высоким акушерским риском С.Ю. Вдовиченко

Цель исследования: изучение роли семейно ориентированных технологий в снижении частоты патологии беременности у женщин с высоким акушерским риском.

Материалы и методы. Для определения эффективности профилактики патологии беременности на основе использования семейно ориентированных технологий было проведено комплексное клинико-психологическое и лабораторно-инструментальное обследование 300 женщин с факторами акушерского риска, которые были разделены на две группы. В основную группу вошли 182

женщины с мотивацией на партнерские роды, которым проводили обучение по системе индивидуальной подготовки супружеской пары к родам. В группу сравнения вошли 118 женщин, которые не прошли дородовой подготовки и не имели индивидуальную поддержку в родах, с традиционным подходом к обезболиванию.

Результаты. Использование семейноориентированных технологий во время беременности позволяет существенно снизить частоту основных осложнений беременности, особенно невынашивания и преждевременных родов.

Заключение. Методика является простой, доступной и может широко использоваться в практическом здравоохранении у женщин с высоким акушерским риском.

Ключевые слова: акушерский риск, семейно ориентированные технологии, профилактика.

Role of the family focused technologies in the clinical course of pregnancy at women of high obstetric risk S.Yu. Vdovichenko

The objective: to show a role of the family focused technologies in depression of frequency of pathology of pregnancy at women of high obstetric risk.

Patients and methods. For determination of efficiency of prophylaxis of pathology of pregnancy on the basis of use of the family focused technologies complex clinical-psychological and laboratory and tool examination of 300 women with factors of obstetric risk which were divided into two groups was conducted. In the main group – 182

women with motivation on partner labors to which provided training on system of individual preparation of married couple to labors. The comparison group consisted of 118 women who were not in prenatal training and had individual support in childbirth, with the traditional approach to pain management.

Results. Use of the family focused technologies during pregnancy allows to reduce significantly the frequency of the main complications of pregnancy, especially not incubation and premature births.

Conclusion. In our opinion, the technique is simple, available and can widely be used in practical health care at women with high obstetric risk.

Key words: obstetric risk, the family focused technologies, prophylaxis.

Сведения об авторе

Вдовиченко Сергей Юрьевич – Национальная медицинская академия последипломного образования имени П.Л. Шупика, 04112, г. Киев, ул. Дорогожицкая, 9. E-mail: prore-first@nmapo.edu.ua

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Абрамченко В.В. Индукция родов и их регуляция простагландинами / В.В. Абрамченко, Р.А. Абрамян; Руководство для врачей. – Элби: СПб, 2010. – 288 с.
2. Глаголева Е.А. Методы оценки психологического статуса в акушерстве / Е.А. Глаголева, О.И. Михайлова, А.А. Балушкина // Русский медицинский журнал. – 2010. – № 9. – С. 9–10.
3. Костенко О.Ю. Оцінка ефективності

- епідуральної анестезії при індукції пологової діяльності на тлі недостатньо підготовлених пологових шляхів / О.Ю. Костенко, І.В. Гужевська, О.С. Лобода // Педіатрія, акушерство та гінекологія. – 2013. – № 3. – С. 73.
4. Маркін Л.Б. Профілактика слабкості пологової діяльності / Л.Б. Маркін, М.М. Кучерова // Педіатрія, акушерство та гінекологія. – 2010. – № 2. – С. 80–82.

5. Радзинский В.Е. Акушерский риск. Максимум информации – минимум опасности для матери и младенца / В.Е. Радзинский. – М., 2011. – 285 с.
6. Сергієнко С.М. Особливості клінічного перебігу вагітності та пологів у жінок різних соматотипів / С.М. Сергієнко // Педіатрія, акушерство та гінекологія. – 2010. – № 5. – С. 78–80.
7. Ayar A. Homocysteine-induced

- enhancement of spontaneous contractions of myometrium isolated from pregnant women / A. Ayar, H. Celik, O. Ozcelik // Acta Obstet. Gyn. Scand. – 2013. – Vol. 182, № 9. – P. 789–793.
8. Ben Regaya L. Role of deambulation during labour: A prospective randomized study / L. Ben Regaya, R. Fatnassi, A. Khilfi // J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris). – 2013. – P. 6–10.

Статья поступила в редакцию 31.10.16

НОВОСТИ МЕДИЦИНЫ

ВАКЦИНАЦИЯ ОТ КОРИ СПАСЛА БОЛЕЕ 20 МИЛЛИОНОВ ДЕТЕЙ С 2000 ГОДА

Число смертей от кори снизилось на 79% по всему миру с 2000 года, главным образом благодаря массовой вакцинации.

Но, несмотря на очевидный прогресс, почти 400 детей по-прежнему умирают от этой болезни каждый день, говорится в отчете Всемирной организации здравоохранения, данные которого приводит Reuters.

Массовая вакцинация против кори, по оценкам специалистов, спасла около 20,3 миллиона жизней в период с 2000 по 2015 год. В прошлом году от этого заболевания погибли 134 тысячи детей, тогда как еще в 1980-м от кори, эпидемического паротита и краснухи ежегодно во всем мире умирали 2,6 миллиона человек.

За 15 лет смертность от кори снизилась на 79%. Большинство смертельных случаев (75%) за-

фиксировано в прошлом году в Демократической Республике Конго, Эфиопии, Индии, Индонезии, Нигерии и Пакистане.

Корь – это острое инфекционное заболевание, которое передается воздушно-капельным путем. Болезнь считается одной из основных причин детской смертности во всем мире, однако ее можно предотвратить благодаря своевременной вакцинации.

Из-за пробелов в иммунизации корь остается серьезной проблемой во многих странах. Ежедневно от болезни умирает около 400 детей во всем мире. Специалисты ВОЗ отмечают, что, несмотря на достигнутые успехи, борьбе с инфекцией мешает отсутствие знаний и политической воли, которые препятствуют проведению иммунизации.

"Без этого [иммунизации] дети будут продолжать умирать от болезни, которую легко и дешево можно предотвратить", – говорит Робин Нанди, глава иммунизационного направления ЮНИСЕФ.

В 2015 году крупные вспышки кори были зафиксированы в Египте, Эфиопии, Германии, Кыргызстане и Монголии. Причем от эпидемии в Германии и Монголии пострадали не только дети, но и пожилые люди. Вспышки кори также происходят во время военных конфликтов и чрезвычайных ситуаций, когда график вакцинации нарушается. Подобные случаи в прошлом году были зафиксированы в Нигерии, Сомали и Южный Судане.

Источник: med-expert.com.ua

Субклинический гипертиреоз: диагностические критерии и принципы лечения

**Обзор руководства Европейской тиреоидной ассоциации 2015 года
«Diagnosis and Treatment of endogenous subclinical hyperthyroidism»**

В.В. Галицкая

Медицинская лаборатория «Синэво», г. Киев

Продолжение. Начало в «Здоровье женщины», №8 2016

В статье освещены рекомендации Европейской тиреоидной ассоциации (European Thyroid Association) по диагностике и лечению субклинического тиреотоксикоза (2015). Определение уровня тиреотропного гормона (ТТГ) может помочь в диагностике целого ряда патологических состояний: артериальной гипертензии, мерцательной аритмии, фибрилляции предсердий, снижения минеральной плотности костной ткани, нарушения менструального цикла, бесплодия, которые требуют специфического лечения при выявлении нарушений гормонального статуса (субклинический, манифестный) с учетом возраста пациента.

Диагностика эндогенного субклинического гипертиреоза (ЭСГ) основывается исключительно на результатах лабораторных исследований, а не клинических критериях. ЭСГ определяется при наличии субнормального уровня ТТГ на фоне нормальных уровней свободного тироксина (Т₄св), общего трийодтиронина (Т₃общ) и/или свободного трийодтиронина (Т₃св). Выделяют две категории ЭСГ: 1-я степень – уровень ТТГ 0,1–0,39 мМЕ/л; 2-я степень – уровень ТТГ <0,1 мМЕ/л. Уровни Т₄св и Т₃св, как правило, находятся в пределах средне-высоких значений при субклиническом уровне ТТГ и могут помочь дифференцировать ЭСГ от манифестного гипертиреоза.

Рекомендовано исследование уровня ТТГ как тест первого уровня для диагностики субклинического тиреотоксикоза. При выявлении низкого уровня ТТГ необходимо исследовать уровень Т₄св, Т₃св или связанного трийодтиронина. Больные с первично субнормальным уровнем ТТГ при концентрации гормонов щитовидной железы в пределах или на верхней границе нормального диапазона должны быть обследованы через 2–3 мес.

Рекомендуется выполнить скинтиграфию и по возможности 24-часовой тест поглощения радиоактивного йода при наличии 2-й степени ЭСГ у пациента узлового зоба для определения тактики лечения.

Ультразвуковое исследование с цветным доплером может быть информативным у пациентов с ЭСГ и узловым зобом. Определение уровня антител к рецептору ТТГ могут подтвердить аутоиммунную этиологию индуцированного гипертиреоза.

Ключевые слова: щитовидная железа, тиреотропный гормон, тиреотоксикоз, гипертиреоз, болезнь Грейвса, многоузловой токсический зоб.

Третий уровень исследования: установить объем необходимого лечения

8. Компьютерная томография без контраста или магнитно-резонансная томография должны быть использованы для оценки компрессии дыхательных путей у пациентов с большим многоузловым зобом и соответствующими симптомами и признаками (1/+ + + +).

Рекомендации по клинической оценке пациентов с эндогенным субклиническим гипертиреозом (ЭСГ) перед началом лечения

Третий уровень исследований: оценить риски, связанные с ЭСГ

9. Электрокардиография (ЭКГ), Холтеровское мониторирование ЭКГ и доплеровская эхокардиография рекомендуются с целью оценки сердечного ритма, морфологии сердца и сосудов отдельным пациентам со 2-й степенью ЭСГ (пациентам с аритмией, ишемической болезнью сердца (ИБС) и сердечной недостаточностью (СН) (1/+00).

10. Исследование минеральной плотности костной ткани и, возможно, биохимических маркеров костного обмена должны быть проведены отдельным пациентам со 2-й степенью ЭСГ (женщины в постменопаузе, пациенты пожилого возраста и больные с факторами риска остеопороза) (1/+00).

Рекомендации по ведению пациентов в возрасте старше 65 лет с ЭСГ и низким или неопределяемым уровнем тиреотропного гормона (ТТГ)

11. Лечение ЭСГ рекомендуется пациентам в возрасте старше 65 лет при 2-й степени ЭСГ для снижения рисков, связанных с некомпенсированным ЭСГ 2-й степени (то есть прогрессирование до манифестного гипертиреоза, повышение общей смертности, смертность от ИБС, фибрилляция предсердий, переломы бедра без перелома позвоночника) (1/+ + 00).

12. Лечение симптоматических и бессимптомных пациентов в возрасте старше 65 лет с 1-й степенью ЭСГ можно считать оправданным, чтобы предотвратить риск фибрилляции предсердий (2/+00). Учитывая потенциальный риск сердечно-сосудистых осложнений, мы считаем, что лечение 1-й степени ЭСГ необходимо пациентам старше 65 лет с сопутствующими заболеваниями сердца, сахарным диабетом, почечной недостаточностью, предыдущим инсультом или транзиторными ишемическими атаками, дилатацией левого предсердия, факторами риска развития инсульта, СН, ИБС, заболеваниями клапанов сердца, патологии коронарных или периферических артерий (2/+00).

Рекомендации по ведению пациентов моложе 65 лет с ЭСГ и низким или неопределяемым уровнем ТТГ

13. Мы рекомендуем лечение пациентов моложе 65 лет со 2-й степенью ЭСГ при стойком снижении уровня ТТГ и/или симптомами избытка гормона щитовидной железы (ЩЖ), особенно если упорно определяются АТ-рТТГ и/или повышен захват по данным скинтиграфии (2/+00). Лечение ЭСГ может улучшить качество жизни и снизить высокий риск прогрессирования заболевания у данных пациентов. Пациентам с симптомами тиреотоксикоза могут быть назначены селективные β-блокаторы и/или методы лечения, направленные на коррекцию функции ЩЖ (2/+00). Доза β-блокатора определяется частотой сердечных сокращений (2/+ + 00).

14. Рекомендуем лечение больных со 2-й степенью ЭСГ и сердечно-сосудистыми факторами риска или сопутствующими заболеваниями (1/+00).

15. Лечение ЭСГ у бессимптомных пациентов моложе 65 лет с низким, но определяемым ТТГ (1-я степень ЭСГ) не рекомендуется (нет доказательств о преимуществах лечения; 2/+00). Такие пациенты должны находиться под наблюдением из-за низкого риска прогрессирования до манифестного гипертиреоза, возможности спонтанной ремиссии ЭСГ и слабой доказательной базы относительно неблагоприятных исходов для здоровья в этой группе лиц.

16. Наблюдение рекомендуется пациентам с 1-й степенью ЭСГ при отсутствии ультразвуковых и скинтиграфических признаков патологии ЩЖ, нормальной частотой сердечного ритма по данным ЭКГ, нормальной плотностью костной ткани и при отсутствии факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний и остеопороза (1/+00).

17. Уровни ТТГ, свободного тироксина (Т4св), общего трийодтиронина (Т3общ) или свободного трийодтиронина (Т3св) должны быть оценены каждые 6–12 мес у пациентов с ЭСГ, которые не получают лечения, или в случае появления симптоматики (1/+00).

Рекомендации по лечению ЭСГ в соответствии с этиологией

18. Тиреостатические препараты должны быть средством первого выбора у пациентов в возрасте моложе 65 лет с болезнью Грейвса и 2-й степенью ЭСГ и у пациентов старше 65 лет с болезнью Грейвса и 1-й степенью ЭСГ, поскольку ремиссия ЭСГ после 12–18 мес лечения тиреостатическими препаратами достигает 40–50% (1/+00). Терапия радиоактивным йодом показана, если есть непереносимость тиреостатических препаратов, в случае рецидива заболевания и у пациентов с заболеваниями сердца (1/+00).

19. Лечение тиреостатическими препаратами или радиоактивным йодом рекомендуется пациентам с болезнью Грейвса и 2-й степенью ЭСГ, пациентам старше 65 лет и при наличии сердечно-сосудистых заболеваний, потому что у этой категории пациентов высок риск их декомпенсации (1/+00).

20. Терапия радиоактивным йодом или хирургическое вмешательство должны быть предпочтительным вариантом у пациентов старше 65 лет с 1-й и 2-й степенью ЭСГ вследствие многоузлового токсического зоба или тиреотоксической аденомы, потому что у этих пациентов ЭСГ имеет стойкий характер. Кроме того, 2-я степень ЭСГ может прогрессировать до манифестного гипертиреоза после чрезмерного потребления йода (1/++0). В случаях невозможности назначения радиоактивного йода невозможно (например, престарелым пациентам хосписов и/или при большом зобе и сопутствующей тяжелой патологии, и/или при симптомах компрессии), вариантом лечения может быть прием низких доз тиреостатиков на протяжении всей жизни (2/+00).

21. Хирургическое лечение рекомендуется пациентам с ЭСГ в сочетании с большим зобом, симптомами компрессии, сопутствующим гиперпаратиреозом или при подозрении на злокачественное новообразование ЩЖ (1/+++). Тотальная тиреоидэктомия является операцией выбора при наличии тех или иных факторов, препятствующих назначению радиоактивного йода, при 2-й степени ЭСГ (1/++0).

Тесты, рекомендованные Синэво:

Пакет № 2 (Тиреоидный: ТТГ, Т3св., Т4св.) (Тиреотропный гормон (ТТГ); Тироксин свободный (Т4 свободный); Трийодтиронин свободный (Т3 свободный)) / 1096
Рецепторы ТТГ, антитела IgG (АТрТТГ) / 1106

Рекомендации по предотвращению потенциальных неблагоприятных эффектов лечения ЭСГ

22. Низкие дозы тиамазола (5–10 мг/день) следует применять для быстрого восстановления эутиреоза у пациентов с ЭСГ (1/+00). Пациенты должны быть проинформированы о побочных эффектах тиамазола (1/+00). Общий анализ крови и оценка уровня печеночных трансаминаз должны быть проведены перед началом лечения тиамазолом (1/+00).

23. Целью лечения радиоактивным йодом является достижение эутиреоидного состояния (на фоне заместительной терапии L-T 4 или без нее) (1/+00).

24. Предварительное лечение тиамазолом перед терапией радиоактивным йодом или хирургическим лечением может рассматриваться у пациентов старше 65 лет с сердечно-сосудистыми заболеваниями (фибрилляция предсердий, ИБС, СН), а также у пациентов с повышенным риском их декомпенсации в связи с утяжелением гипертиреоза, хотя данные, подтверждающие это предложение, отсутствуют (2/+00). В случае назначения в этой ситуации тиамазола рекомендуется увеличение обычной дозы радиоактивного йода на 10–15% (1/+++).

25. Перед проведением терапии радиоактивным йодом необходима оценка риска прогрессирования орбитопатии (курлышки, значительное повышение уровня Т3св и АТ-рТТГ) (1/+00). Профилактика глюкокортикоидами рекомендуется пациентам с клинически явной орбитопатией и курлышкам (1/+00).

26. В соответствии с рекомендациями Американского колледжа кардиологов/Американской Ассоциации Сердца мы предлагаем, чтобы первой линией лечения фибрилляции предсердий и СН у пациентов с нарушением функции ЩЖ было восстановление эутиреоидного состояния, поскольку на фоне гипертиреоза большинство кардиотропных препаратов малоэффективно. Лечение ЭСГ тиреостатическими препаратами должно быть первой линией терапии у пациентов пожилого возраста со 2-й степенью ЭСГ, осложненным фибрилляцией предсердий и/или СН, для получения спонтанного восстановления синусового ритма (1/+00).

27. Необходима профилактика тромбозов у пациентов с фибрилляцией предсердий вследствие ЭСГ. Американская Ассоциация Сердца рекомендует пациентам с ЭСГ и фибрилляцией предсердий поддерживать показатель международного нормализованного отношения (МНО) в интервале 2,0–3,0 (1/+00).

28. После терапии радиоактивным йодом необходимо достаточно частое обследование функции ЩЖ на протяжении первого года и далее ежегодно для оценки нормализации функции ЩЖ или риска развития гипотиреоза (1/+00).

29. После терапии радиоактивным йодом или тиреоидэктомии при развитии гипотиреоза показана заместительная терапия L-тироксин (1/+++).

30. При хирургическом лечении болезни Грейвса следует отдавать предпочтение тиреоидэктомии, чтобы предотвратить сохранение или рецидив заболевания, наблюдающиеся после частичной резекции ЩЖ. В случае солитарных автономных узловых образований может быть предпринята гемитиреоидэктомия с резекцией перешейка. Тиреоидэктомия должна выполняться у пациентов с токсичными многоузловым зобом, с частотой рецидива <1% (1/++0).

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



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)

Субклінічний гіпертиреоз: діагностичні критерії та принципи лікування

Огляд керівництва Європейської тиреоїдної асоціації 2015 року «Diagnosis and Treatment of endogenous subclinical hyperthyroidism»

В.В. Галицька

У статті висвітлюються рекомендації Європейської тиреоїдної асоціації (European Thyroid Association) з діагностики та лікування субклінічного гіпертиреозу (2015). Визначення рівня тиреотропного гормону (ТТГ) може допомогти у діагностиці цілої низки патологічних станів: артеріальної гіпертензії, миготливої аритмії, фібриляції передсердь, зниження мінеральної щільності кісткової тканини, порушення менструального циклу, безпліддя, які вимагають специфічного лікування у разі виявлення порушень гормонального статусу (субклінічний, маніфестний) з урахуванням віку пацієнта.

Діагностика ендегенного субклінічного гіпертиреозу (ЕСГ) ґрунтується виключно на результатах лабораторних досліджень, а не клінічних критеріях. ЕСГ визначається у разі наявності субнормального рівня ТТГ на тлі нормальних рівнів вільного тироксину (Т4віль), загального трийодтироніну (Т3заг) і/або вільного трийодтироніну (Т3віль). Розрізняють дві категорії ЕСГ: 1-й ступень – рівень ТТГ 0,1–0,39 мМО/л; 2-й ступень – рівень ТТГ <0,1 мМО/л. Рівні Т4віль і Т3віль, як правило, знаходяться у межах середньовисоких значень при субклінічному рівні ТТГ і можуть допомогти диференціювати ЕСГ від маніфестного гіпертиреозу. Рекомендоване дослідження рівня ТТГ як тест першого рівня для діагностики субклінічного тиреотоксикозу. При виявленні низького рівня ТТГ необхідно досліджувати рівень Т4віль, Т3віль або пов'язаного трийодтироніну.

Хворі з первинно субнормальним рівнем ТТГ у разі концентрації гормонів щитоподібної залози в межах або на верхній межі нормального діапазону повинні бути обстежені через 2–3 міс.

Рекомендується виконати скінтиграфію і за можливості 24-годинний тест поглинання радіоактивного йоду у разі наявності 2-го ступеня ЕСГ у пацієнта вузлового зоба для визначення тактики лікування.

Ультразвукове дослідження з кольоровим доплером може бути інформативним у пацієнтів з ЕСГ і вузловим зобом.

Визначення рівня антитіл до рецептора ТТГ можуть підтвердити аутоімунну етіологію індукованого гіпертиреозу.

Ключові слова: щитоподібна залоза, тиреотропний гормон, тиреотоксикоз, гіпертиреоз, хвороба Грейвса, багатовузловий токсичний зоб.

Subclinical hyperthyroidism: diagnostic criteria and principles of treatment.

Review of European Thyroid Association guidelines «Diagnosis and Treatment of endogenous subclinical hyperthyroidism», 2015

V.V. Galitskaya

This article presents the European Thyroid Association guidelines for diagnosis and treatment of subclinical hyperthyroidism, 2015. Determination of thyroid-stimulating hormone levels can help to diagnose a variety of pathological conditions: hypertension, cardiac fibrillation, atrial fibrillation, mineral density reduction in bones, menstrual irregularities, infertility, which require specific treatment after detection of hormonal status disorders (subclinical, overt), taking into account the patient's age.

Diagnosis of endogenous subclinical hyperthyroidism is based solely on the results of laboratory tests, not clinical criteria. Endogenous subclinical hyperthyroidism is defined by the presence of sub-normal levels of thyroid-stimulating hormone with normal levels of free thyroxine, total triiodothyronine, and/or free triiodothyronine. There are two categories of endogenous subclinical hyperthyroidism: stage 1 – the level of thyroid-stimulating hormone is 0,1–0,39 mIU/l; stage 2 – the level of thyroid-stimulating hormone is <0,1 mIU/l. The levels of free thyroxine and free triiodothyronine, as a rule, are medium-high value at a subclinical level of thyroid hormone and can help differentiate between endogenous subclinical hyperthyroidism from overt hyperthyroidism.

It is recommended to study the thyroid-stimulating hormone level as the first test for the diagnosis of subclinical hyperthyroidism. In identifying low levels of thyroid-stimulating hormone it is necessary to investigate the level of free thyroxine, free or bound triiodothyronine. Patients with primary sub-normal levels of thyroid-stimulating hormone with concentration of thyroid hormones in the upper limit or in normal range should be evaluated within 2–3 months.

It is recommended to perform scintigraphy and possible 24-hour test the absorption of radioactive iodine if in patient with 2nd degree endogenous subclinical hyperthyroidism there is nodular goiter to determine treatment strategy.

Ultrasonography with color Doppler can be informative for patients with endogenous subclinical hyperthyroidism and nodular goiter.

Determining the level of antibodies to thyroid-stimulating hormone receptors can confirm the etiology of autoimmune-induced hyperthyroidism.

Key words: thyroid, thyroid stimulating hormone, hyperthyroidism, thyrotoxicosis, subclinical hyperthyroidism, Graves' disease, toxic multinodular goiter.

Сведения об авторе

Галицкая Вита Владимировна – Медицинская лаборатория «Синэво», 03142, г. Киев, пр-т Палладина, 46/2; тел.: (067) 245-46-23. E-mail: vita.galitskaya@synevo.ua

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Biondi B, Bartalena L, Cooper DS, et al. The 2015 European Thyroid Association Guidelines on Diagnosis and Treatment of Endogenous Subclinical Hyperthyroidism. *Eur Thyroid J* 2015;4:149–163. DOI: 10.1159/000438750.
2. Surks MI, Ortiz E, Daniels GH, et al: Subclinical thyroid disease: scientific review and guidelines for diagnosis and management. *JAMA* 2004; 291: 228–238.
3. Biondi B, Palmieri EA, Klain M, Schlumberger M, Filetti S, Lombardi G: Subclinical hyperthyroidism: clinical features and treatment options. *Eur J Endocrinol* 2005; 152: 1–9.
4. Biondi B, Cooper DS: The clinical significance of subclinical thyroid dysfunction. *Endocr Rev* 2008; 29: 76–131.
5. Bahn RS, Burch HB, Cooper DS, et al: Hyperthyroidism and other causes of thyrotoxicosis: management guidelines of the American Thyroid Association and American Association of Clinical Endocrinologists. *Thyroid* 2011; 21: 593–646.
6. Cooper DS, Biondi B: Subclinical thyroid disease. *Lancet* 2012; 379: 1142–1154.
7. Mitchell AL, Pearce SH: How should we treat patients with low serum thyrotropin concentrations? *Clin Endocrinol (Oxf)* 2010; 72: 292–296.
8. Bülow Pedersen I, Knudsen N, Jørgensen T, Perrild H, Ovesen L, Laurberg P: Large differences in incidences of overt hyper- and hypothyroidism associated with a small difference in iodine intake: a prospective comparative register-based population survey. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 4462–4469.
9. Marqusee E, Haden ST, Utiger RD: Subclinical thyrotoxicosis. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1998; 27: 37–49.
10. Canaris GJ, Manowitz NR, Mayor G, Ridgway EC: The Colorado thyroid disease prevalence study. *Arch Intern Med* 2000; 160: 526–534.
11. Hollowell JG, Staehling NW, Flanders WD, et al: Serum TSH, T(4), and thyroid antibodies in the United States population (1988–1994): National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III). *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 489–499.
12. Aghini-Lombardi F, Antonangeli L, Martino E, et al: The spectrum of thyroid disorders in an iodine-deficient community: the Pescopagano survey. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84: 561–566.
13. Paschke R, Hegedüs L, Alexander E, Valcavi R, Papini E, Gharib H: Thyroid nodule guidelines: agreement, disagreement and need for future research. *Nat Rev Endocrinol* 2011; 7: 354–361.
14. Baloch Z, Carayon P, Conte-Devolx B, Demers LM, Feldt-Rasmussen U, Henry JF, LiVosli VA, Niccoli-Sire P, John R, Ruf J, Smyth PP, Spencer CA, Stockigt JR; Guidelines Committee, National Academy of Clinical Biochemistry: Laboratory medicine practice guidelines. Laboratory support for the diagnosis and monitoring of thyroid disease. *Thyroid* 2003; 13: 3–126.
15. Figge J, Leinung M, Goodman AD,

- Izquierdo R, Mydosh T, Gates S, Line B, Lee DW: The clinical evaluation of patients with subclinical hyperthyroidism and free triiodothyronine (free T₃) toxicosis. *Am J Med* 1994; 96: 229–234.
16. Cooper DS, Laurberg P: Hyperthyroidism in pregnancy. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2013; 1: 238–249.
17. Harman SM, Wehmann RE, Blackman MR: Pituitary-thyroid hormone economy in healthy aging men: basal indices of thyroid function and thyrotropin responses to constant infusions of thyrotropin releasing hormone. *J Clin Endocrinol Metab* 1984; 58: 320–326.
18. Mariotti S, Franceschi C, Cossarizza A, Pinchera A: The aging thyroid. *Endocr Rev* 1995; 16: 686–715.
19. Surks MI, Boucai L: Age- and race-based serum thyrotropin reference limits. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 95: 496–502.
20. Magri F, Muzzoni B, Cravetto L, Fioravanti M, Busconi L, Camozzi D, Vignati G, Ferrari E: Thyroid function in physiological aging and in centenarians: possible relationships with some nutritional markers. *Metabolism* 2002; 51: 105–109.
21. Mariotti S, Barbesino G, Caturegli P, Bartalena L, Sansoni P, Fagnoni F, Monti D, Fagiolo U, Franceschi C, Pinchera A: Complex alteration of thyroid function in healthy centenarians. *J Clin Endocrinol Metab* 1993; 77: 1130–1134.
22. Belin RM, Astor BC, Powe NR, Ladenson PW: Smoke exposure is associated with a lower prevalence of serum thyroid autoantibodies and thyrotropin concentration elevation and a higher prevalence of mild thyrotropin concentration suppression in the Third National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III). *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 6077–6086.
23. Diana T, Kanitz M, Lehmann M, Li Y, Olivo PD, Kahaly GJ: Standardization of a bioassay for thyrotropin receptor stimulating autoantibodies. *Thyroid* 2015; 25: 169–175.
24. Pedersen IB, Knudsen N, Perrild H, Ovesen L, Laurberg P: TSH-receptor antibody measurement for differentiation of hyperthyroidism into Graves' disease and multinodular toxic goitre: a comparison of two competitive binding assays. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2001; 55: 381–390.

Статья поступила в редакцию 31.10.16

Особливості гормонального гомеостазу у хворих з доброякісними гіперпластичними процесами грудних залоз

М.В. Макаренко, Д.О. Говсєєв, О.Л. Громова, Л.І. Мартинова, О.В. Тянь

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

Мета дослідження: вивчення частоти гінекологічної захворюваності, клінічних і гормональних параметрів менструального циклу у хворих з доброякісними гіперпластичними процесами грудних залоз – мастопатіями.

Матеріали та методи. Обстежено 65 жінок з різними формами мастопатії. Проводили мамологічне і гінекологічне дослідження, рентгеномамографію, ультразвукове дослідження грудних залоз та органів малого таза, аспіраційну біопсію ендометрія з наступним цитологічним дослідженням, за показаннями – діагностичну лапароскопію, кольпоскопію, гістероскопію з діагностичним вишкрібанням і морфологічним дослідженням ендометрія, гормональні дослідження і вимірювання ректальної температури.

Результати. Установлена частота доброякісних захворювань грудних залоз: фіброзно-кістозна мастопатія – у 32 (49,2±6,20%) жінок, фіброзна мастопатія – 16 (24,6±5,34%), вузлова мастопатія – у 8 (12,3±4,07%), фіброаденома – у 6 (9,2±3,59%), вузлова мастопатія на тлі фіброзних змін – у 3 (4,6±2,60%). Загалом 96,9±2,14% хворих мали різні гінекологічні захворювання. Так, середній вік дебюту мастопатії становив 31,4±1,09 року, гіперпластичних процесів у матці – 35,2±1,17 року. Ановуляція виявлена у 17 (47,2±8,3%) хворих, недостатність лютеїнової фази – в 11 (30,6±7,6%).

Заключення. Виявлені гормональні зміни є характерними для хворих з гіперпластичними процесами репродуктивних органів різної локалізації (грудна залоза, матка, яєчники). Унаслідок спільності гормональних змін у переважній більшості випадків мастопатії поєднуються з різною гінекологічною патологією (96,9±2,14%).

Ключові слова: гінекологічна патологія, гормональні зміни, мастопатія, фактори ризику.

Відомо, що практично немає жодного органа у жіночому організмі, на який не впливала б дія статевих стероїдів. У першу чергу це матка та інші статеві органи, грудні залози [3, 4]. Грудні залози є частиною репродуктивної системи і в низці інших органів-мішеней посідають особливе місце [1, 5]. За сучасними уявленнями, грудні залози так само, як і матка, є органом-мішенню для статевих стероїдних гормонів [2]. Багато дослідників відзначають часте поєднання гінекологічних захворювань з патологією грудних залоз [6, 7]. З урахуванням спільності патогенетичних механізмів є актуальним проведення даного дослідження.

Мета дослідження: вивчення факторів, що спричинюють виникнення і розвиток патології грудних залоз, частоти гінекологічної захворюваності, а також клінічних і гормональних параметрів менструального циклу у хворих з доброякісними гіперпластичними процесами грудних залоз – мастопатіями.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Обстежено 65 жінок з різними формами мастопатії. У всіх хворих проводили вивчення скарг і анамнезу, об'єктивне мамологічне і гінекологічне дослідження, рентгеномамографію, ультразвукове

дослідження грудних залоз та органів малого таза, аспіраційну біопсію ендометрія з наступним цитологічним дослідженням, за показаннями – діагностичну лапароскопію, кольпоскопію, гістероскопію з діагностичним вишкрібанням і морфологічним дослідженням ендометрія. Гормональні дослідження і вимірювання ректальної температури протягом 3 менструальних циклів проведені у 36 хворих. Визначали концентрацію ЛГ і ФСГ на 3-й день менструального циклу; пролактину та естрадіолу – на 5–7-й день; ЛГ, ФСГ, пролактину, естрадіолу і прогестерону – на 20–22-й день менструального циклу імунохемілюмінесцентним методом.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Вік обстежуваних хворих знаходився у межах від 19 до 50 років, причому майже одна третина хворих була у віці молодше 35 років.

Визначені фактори, що зумовлюють виникнення і розвиток патології грудних залоз. До них належать:

- спадковий фактор (наявність доброякісних і злоякісних новоутворень у родичок по материнській лінії);

- нейроендокринні порушення (порушення нейрогормональної складової репродуктивного циклу веде до активації проліферативних процесів у гормонально залежних органах, у тому числі в тканинах грудних залоз);

- вік понад 40 років;

- штучне переривання вагітності. На самих ранніх термінах вагітності гормональний вплив зумовлює виражену перебудову залози, гіперплазію залозистого компонента. Штучне переривання вагітності зупиняє проліферативні процеси у грудних залозах, у зв'язку з чим у гіперплазованій тканині відбувається зворотний розвиток. Ці регресивні зміни відбуваються нерівномірно, розвиток залоз може набути патологічного характеру і стати пусковим моментом для формування мастопатії;

- ожиріння. Відомо, що при поєднанні ожиріння з цукровим діабетом і артеріальною гіпертензією ризик захворювань грудних залоз підвищується втричі;

- тривалий психічний стрес, який, як відомо, призводить до змін секреторної функції ендокринних залоз;

- пізня перша вагітність;

- відсутність, короткий або тривалий період грудного вигодовування;

- вік перших пологів (жінки, які народили двох дітей до 25 років, мають втричі менший ризик розвитку захворювань у порівнянні з тими, що мали тільки одну дитину);

- раннє менархе і пізня менопауза.

Слід зазначити, що вирішальну роль у розвитку захворювань грудних залоз на сьогодні відводять прогестеронодефіцитним станам, за яких надлишок естрогенів спричинює проліферацію тканин грудних залоз та порушення рецепторного апарату.

У результаті комплексного мамологічного обстеження встановлено наступну частоту доброякісних захворювань грудних залоз: фіброзно-кістозна мастопатія – 32 жінки

(49,2±6,20%), фиброзная мастопатия – 16 (24,6±5,34%), узловатая мастопатия – 8 (12,3±4,07%), фиброаденома – 6 (9,2±3,59%), узловатая мастопатия на тлі фиброзных изменений – 3 (4,6±2,60%). Отже, найбільш часто виявляли фіброзно-кістозну мастопатію, що узгоджується з даними літератури (Іванов О.А., 1994).

Після завершення комплексного гінекологічного обстеження різна патологія була виявлена у 63 жінок з 65. Міома матки виявлена в 11 (16,9±4,65%) хворих, ендометріоз – у 13 (20,0±4,96%), поєднання міоми матки і ендометріозу – у 14 (21,5±5,10%), гіперпластичні процеси ендометрія – у 13 (20,0±4,96%), синдром полікістозних яєчників – у 4 (6,2±2,98%), запальні захворювання, патологія шийки матки – у 8 (12,3±4,07%). Загалом 96,9±2,14% хворих мали різні гінекологічні захворювання.

Як видно з наведеного, у 55 пацієнтів (84,6±4,48%) виявлені захворювання, основною ланкою патогенезу яких є порушення гормональних взаємовідносин з переважанням відносної гіперестрогенемії. Аналізуючи анамнестичні дані, було звернуто увагу, що у більшості пацієнтів патологію грудних залоз виявляли в середньому на 3–5 років раніше, ніж різні гіперпластичні процеси ендометрія (міома матки, ендометріоз, гіперплазія ендометрія). Так, середній вік дебюту мастопатії становив 31,4±1,09 року, гіперпластичних процесів у матці – 35,2±1,17 року. Навпаки, полікістозні зміни в яєчниках, порушення регуляції менструального циклу, запальні захворювання придатків матки зазвичай передували розвитку патології грудних залоз.

Під час клінічного оцінювання менструальної функції різні порушення на момент обстеження або в анамнезі були виявлені у 86,2±4,28% обстежуваних жінок. Було оцінено гормональні параметри менструального циклу і дані вимірювання ректальної температури у 36 хворих. За результатами визначення рівня прогестерону і вимірювання ректальної температури ановуляція виявлена у 17 (47,2±8,3%) хворих, недостатність лютеїнової фази (НЛФ) – в 11 (30,6±7,6%). Отже, недостатність функції яєчників у вигляді ановуляції або НЛФ мали 28 жінок, що становило 77,8±6,9%. Підвищення рівня пролактину вище нормативних значень на 5–7-й

день менструального циклу виявлено не було, на 22-й день у 13 (36,1±8,0%) хворих зафіксовано підвищення рівня пролактину. Рівні гонадотропінів знаходилися у межах нормативних значень. Середні значення: на 3-й день менструального циклу рівень ЛГ становив 4,6±0,3 mIU/ml, ФСГ – 7,7±0,4 mIU/ml; на 5–7-й день менструального циклу рівень естрадіолу становив 157,1±7,2 pg/ml, пролактину – 14,7±0,6 ng/ml; на 20–22-й день менструального циклу ЛГ становив 4,4±0,3 mIU/ml, ФСГ – 4,9±0,4 mIU/ml, естрадіолу – 189,3±14,7 pg/ml, пролактину – 18,1±1,1 ng/ml, прогестерону – 7,0±1,1 ng/ml.

ВИСНОВКИ

Особливості гормонального статусу обстеженого контингенту хворих характеризуються зниженням рівня прогестерону у порівнянні із середніми нормативними показниками, відносною гіперестрогенемією і підвищенням рівня ФСГ у другій фазі менструального циклу. В одній третині хворих виявляли транзиторну гіперпролактинемію у другій фазі менструального циклу. Даний гормональний профіль є характерним для хворих з гіперпластичними процесами репродуктивних органів різної локалізації (грудна залоза, матка, яєчники). У зв'язку зі спільністю гормональних змін у переважній більшості випадків мастопатії поєднуються з різною гінекологічною патологією (96,9±2,14%). На підставі анамнестичних даних, результатів комплексного об'єктивного обстеження і вивчення гормонального статусу можна уявити динаміку розвитку патологічних змін репродуктивних органів так: порушення гормональної регуляції – гіперпластичні процеси грудних залоз – гіперпластичні процеси ендометрія. Звичайно, ця схема не відображає всіх можливих варіантів розвитку дисгормональних гіперпластичних процесів у репродуктивних органах і є досить умовною. Проте таке подання обґрунтовує проведення ретельного мамологічного обстеження у гінекологічних хворих з нейроендокринною патологією і обов'язкову участь гінеколога-ендокринолога в курації хворих з різними формами мастопатії.

Особенности гормонального гемостаза у больных с доброкачественными гиперпластическими процессами грудных желез

М.В. Макаренко, Д.А. Говсеев, А.Л. Громова, Л.И. Мартынова, О.В. Тянь

Цель исследования: изучение частоты гинекологической заболеваемости, клинических и гормональных параметров менструального цикла у больных с доброкачественными гиперпластическими процессами грудных желез – мастопатиями.

Материалы и методы. Обследовано 65 женщин с различными формами мастопатии. Проводили маммологическое и гинекологическое исследование, рентгеномаммографию, ультразвуковое исследование грудных желез и органов малого таза, аспирационную биопсию эндометрия с дальнейшим цитологическим исследованием, по показаниям – диагностическую лапароскопию, кольпоскопию, гистероскопию с диагностическим выскабливанием и морфологическим исследованием эндометрия, гормональные исследования и измерения ректальной температуры.

Результаты. Установлена частота доброкачественных заболеваний грудных желез: фиброзно-кистозная мастопатия – у 32 (49,2±6,20%) женщин, фиброзная мастопатия – у 16 (24,6±5,34%), узловатая мастопатия – у 8 (12,3±4,07%), фиброаденома – у 6 (9,2±3,59%), узловатая мастопатия на фоне фиброзных изменений – у 3 (4,6±2,60%). В целом 96,9±2,14% больных имели различные гинекологические заболевания. Так, средний возраст дебюта мастопатии составил 31,4±1,09 года, гиперпластических процессов в матке – 35,2±1,17 года. Ановуляция выявлена у 17 (47,2±8,3%) больных, недостаточность лютеиновой фазы – у 11 (30,6±7,6%).

Заключение. Выявленные гормональные изменения характерны для больных с гиперпластическими процессами репродуктивных органов различной локализации (грудная железа, матка, яичники). В связи с общностью гормональных изменений в подавляющем большинстве случаев мастопатии сочетаются с различной гинекологической патологией (96,9±2,14%).

Ключевые слова: гинекологическая патология, гормональные изменения, мастопатия, факторы риска.

Features hormonal hemostasis in patients with benign hyper-plastic processes of breasts

M. Makarenko, D. Govsiev, O. Gromova, L. Martynova, O. Tyann

The objective: to study the incidence of gynecological diseases, clinical and hormonal parameters of the menstrual cycle in patients with benign hyper-plastic processes of breasts.

Patients and methods. 65 women with various forms of mastitis were investigated. The following investigations were conducted: mammologic and gynecological investigation, mammologic X-ray investigation, ultrasound of breasts and of the pelvic organs, endometrial aspiration biopsy that was followed by cytology; when it was necessary the diagnostic laparoscopy, colposcopy, hysteroscope with curettage and morphological investigation of the endometrium, hormone research and rectal temperature measurements were conducted.

Results. The frequency of the benign breast diseases was set: fibrocystic disease of breast – 32 women (49,2±6,20%), fibrous of breast – 16 women (24,6±5,34%), nodular of breasts – 8 women (12,3±4,07%), fibroadenoma – 6 women (9,2±3,59%), nodular disease of breasts on the background of fibroid changes – 3 women (4,6±2,60%). All in all, 96,9±2,14% of the patients had any gynecological diseases. Thus, the average age of the 'debut' of mastitis was 31,4±1,09 years; the hyperplastic processes in the uterus was 35,2±1,17 years. Anovulation was detected in 17 (47,2±8,3%) patients, the lack of the luteal phase (NLF) was detected in 11 (30,6±7,6) patients.

Conclusions. Identified hormonal changes are typical for patients with the hyper-plastic processes of the reproductive organs with different localization (breasts, uterus, ovaries). Due to the commonality of the hormone changes in most cases mastitis is combined with the various gynecological diseases (96,9±2,14%).

Key words: gynecological pathology, hormonal changes, breast, factors of risk.

Сведения об авторах

Макаренко Михаил Васильевич – Кафедра акушерства и гинекологии последипломного образования Национального медицинского университета имени А.А. Богомольца, 03027, г. Киев, проспект Валерия Лобановского, 2; тел.: (38044) 275-80-77

Говсеев Дмитрий Александрович – Кафедра акушерства и гинекологии последипломного образования Национального медицинского университета имени А.А. Богомольца, 03027, г. Киев, проспект Валерия Лобановского, 2; тел.: (38044) 275-80-77

Громова Александра Леонидовна – Кафедра акушерства и гинекологии последипломного образования Национального медицинского университета имени А.А. Богомольца, 03027, г. Киев, проспект Валерия Лобановского, 2; тел.: (38044) 275-80-77. E-mail: alex.gynecolog@gmail.com

Мартынова Лилия Ивановна – Кафедра акушерства и гинекологии последипломного образования Национального медицинского университета имени А.А. Богомольца, 03027, г. Киев, проспект Валерия Лобановского, 2; тел.: (38044) 275-80-77. E-mail: lilya.martynova@gmail.com

Тян Ольга Владимировна – Кафедра акушерства и гинекологии последипломного образования Национального медицинского университета имени А.А. Богомольца, 03027, г. Киев, проспект Валерия Лобановского, 2; тел.: (38044) 275-80-77

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Солопова А.Г. Опыт применения мастопла в лечении мастопатии и предменструального синдрома / А.Г. Солопова, А.А. Сафаров, А.Д. Макацария // Акушерство, гинекология и репродукция. – 2014. – № 4. – С. 38–41.
2. Зурочка А.В. Актуальные вопросы диагностики заболеваний молочных желез в крупном промышленном городе Челябинской области / А.В. Зурочка, Т.А. Тиунова // Медицинская иммунология. – 2015. – Т. 17, № 3. – С. 281–286.
3. Status of estrogen receptor 1 (ESR1) gene in mastopathy predicts subsequent development of breast cancer / D. Soysal Savas, B. Kilic Incken, R.A. Regenbrecht Christian [et al.] // Breast Cancer Research and Treatment. 2015. – Vol. 151. – P. 709–715.
4. Diabetic mastopathy: A diagnostic challenge in breast sonography / Marco Moschetta, Michele Telegrafo, Vincenzo Triggiani [et al.] // Journal of Clinical Ultrasound. 2015. – Vol. 43. – P. 113–117.
5. Diabetic mastopathy: imaging features and the role of image-guided biopsy in its diagnosis / Jonghyeon Kim, Eun-Kyung Kim, Min Jung Kim [et al.] // Ultrasonography. – 2016 Apr.; 35 (2): 140–7.
6. William E. Byrd Mastopathy as related to functional uterine bleeding / E. Byrd William // American Journal of Obstetrics and Gynecology. – 2006. – Vol. 72. – P. 1191–1196.
7. Hung WK, Minimally invasive technology in the management of breast disease / WK Hung, M Ying, CM Chan [et al.] // Breast Cancer. – 2009. – Vol. 16. – P. 23–24.

Статья поступила в редакцию 28.10.16

Н О В О С Т И М Е Д И Ц И Н Ы

USB-УСТРОЙСТВО ПРОВЕДЕТ АНАЛИЗ КРОВИ НА ВИЧ ЗА 21 МИНУТУ

Ученые из Великобритании создали устройство с USB-накопителем, которое сможет быстро и точно определить количество вируса иммунодефицита человека в крови носителя.

Разработкой занимались специалисты из Имперского колледжа в Лондоне (Imperial College London) и американской фирмы DNA Electronics. Изделие определяет концентрацию вируса в капле крови, а затем генерирует электрический сигнал, который можно считать через USB-порт в компьютере, ноутбуке или каком-либо переносном устройстве. Точность теста достигает 95%.

Несмотря на то, что технология пока находится на ранних стадиях реализации, разработчики заявляют, что вскоре она даст возможность ВИЧ-положительным больным следить за уровнем вируса в

их крови наподобие того, как пациенты с диабетом мониторят свой уровень сахара. Польза нового быстрого и точного теста не вызывает сомнений – сейчас рутинные тесты могут только подтвердить наличие и отсутствие у человека ВИЧ, а для того, чтобы отследить изменение концентрации вируса в крови, необходимо сдавать специальные анализы и ждать 3 дня, пока их обработают в лаборатории. USB-тест значительно ускоряет получение этой информации.

Чтобы пройти тестирование, нужно поместить в определенное место на USB-накопителе каплю крови – и если в ней обнаруживается вирус, то на чипе меняется кислотность – и в зависимости от ее изменений чип посылает электрический сигнал на накопитель. С помощью компьютера за-

тем можно узнать, стало ли вируса в крови больше или меньше. Новый тест использовали для анализа 991 образца крови, и он показал 95-процентную эффективность. Среднее время тестирования составляло 20,8 минут.

Больным вирусом иммунодефицита человека обычно прописывают антиретровирусную терапию, которая снижает количество вируса в крови до околонулевых показателей. Однако в некоторых случаях эта терапия перестает работать – тогда концентрация вируса в крови начинает расти. Новый быстрый тест поможет вовремя заметить этот рост, чтобы лечащий врач смог оперативно отреагировать на изменение состояния здоровья пациента и, возможно, внести коррективы в схему лечения.

Источник: med-expert.com.ua

Особенности патогенеза сочетания генитального эндометриоза и гипотиреоза

Б.М. Лысенко

Национальная медицинская академия последипломного образования имени П.Л. Шупика, г. Киев
Государственное управление делами
Научно-практический центр профилактической и клинической медицины

Цель исследования: определение особенностей патогенеза наружного генитального эндометриоза на фоне гипотиреоза.

Материалы и методы. Для достижения поставленной цели было обследовано 110 больных репродуктивного возраста – от 20 лет до 41 года – с наружным генитальным эндометриозом. Все женщины были разделены на две группы. В первую группу вошли 50 пациенток с наружным генитальным эндометриозом без патологии щитовидной железы, во вторую – 60 женщин с наружным генитальным эндометриозом и сопутствующим гипотиреозом.

Результаты. Результаты проведенных исследований выявили существенную роль эндокринологического статуса в патогенезе наружного генитального эндометриоза на фоне гипотиреоза. Полученные данные свидетельствуют, что гиперпродукция тиреотропного гормона у больных с наружным генитальным эндометриозом при гипофункции щитовидной железы способствует уменьшению уровня фолликулостимулирующего гормона и повышению продукции пролактина, что приводит к снижению эстроген-продуцирующей функции яичников.

Заключение. Полученные результаты необходимо учитывать при разработке тактики ведения таких пациенток.

Ключевые слова: наружный генитальный эндометриоз, гипотиреоз, патогенез.

В настоящее время эндометриоз представляет собой одну из наиболее важных проблем гинекологии. Несмотря на более чем столетний период, прошедший с момента описания этого заболевания, данная проблема не только не утратила своей актуальности, но напротив, остается эпицентром дискуссий и предметом постоянных научных изысканий.

Генитальный эндометриоз в структуре гинекологической заболеваемости занимает третье место. Частота его колеблется от 10% до 59% [1–5] и является наиболее распространенной причиной, приводящей к госпитализации и гистерэктомии.

Наружный генитальный эндометриоз (НГЭ) является медико-социальной проблемой, так как ему подвержены женщины молодого репродуктивного возраста (21–40 лет), и при выраженном поражении половых органов ведет к частой и длительной нетрудоспособности и бесплодию. Эндометриоз чаще диагностируют у женщин интеллектуального труда, с высоким социальным уровнем, большим эмоциональным напряжением, хроническим стрессом, живущих в неблагоприятной экологической обстановке и имеющих небольшое количество родов [6–9].

Патогенез этого заболевания до конца не изучен и представляется хроническим, многофакторным, прогрессирующим, рецидивирующим заболеванием с признаками автономного роста гетеротопий и нарушением биологической активности клеток эктопического эндометрия [2, 4].

Результаты исследований последних лет свидетельствуют о существенной роли экстрагенитальной патологии в ге-

незе НГЭ, особенно в том плане, что данная патология развивается на фоне нарушенного иммунного равновесия, а именно: активации В-лимфоцитарной системы при одновременном развитии Т-клеточного иммунодефицита [7, 9].

Одним из основных вариантов соматической заболеваемости у женщин репродуктивного возраста является гипофункция щитовидной железы (ЩЖ) в виде гипотиреоза (ГТ). Отклонения от физиологической секреции тиреоидных гормонов, являющихся модуляторами действия эстрогенов на клеточном уровне, могут способствовать прогрессированию нарушений гисто- и органогенеза гормоночувствительных структур и формированию эндометриоза [5, 6].

Вместе с тем, научные данные о состоянии гормонального статуса при НГЭ и его роли в возникновении, развитии и течении заболевания весьма немногочисленны и противоречивы, что определяет актуальность настоящего исследования.

Цель исследования: определение особенностей патогенеза НГЭ на фоне ГТ.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Для достижения поставленной цели было обследовано 110 больных репродуктивного возраста – от 20 лет до 41 года – с НГЭ.

Все женщины были разделены на две группы. В первую группу вошли 50 пациенток с НГЭ без патологии ЩЖ, во вторую – 60 женщин с НГЭ и сопутствующим ГТ.

Клинические группы пациенток сформированы следующим образом: первую группу составили 10 (20%) больных, которые лечились по поводу бесплодия и у которых в ходе обследования были выявлены очаги НГЭ по брюшине малого таза; 15 (30%) больных, обратившихся к гинекологу с жалобами на дисменорею, диспареунию, боль в области таза и у которых при комплексном обследовании был выявлен НГЭ; 25 (50%) пациенток, которые были госпитализированы на плановое оперативное лечение по поводу эндометриoidных кист яичников (ЭКЯ).

По локализации процесса распределение больных в первой группе было следующим: 8 (16%) больных с ретроцервикальным эндометриозом (РЦЭ); 17 (34%) – с эндометриозом брюшины малого таза (ЭБ); 25 (50%) – с ЭКЯ.

Вторую клиническую группу составили 39 (65%) женщин, которые первично обращались к эндокринологу и лечились по поводу ГТ, возникшего вследствие аутоиммунного тиреоидита (АИТ), но в связи с жалобами на боль внизу живота и дисменорею были обследованы у гинеколога, в результате чего у всех был выявлен НГЭ. Причем 12 (20%) пациенток из них обратились к гинекологу с жалобами на бесплодие, при дообследовании у пяти женщин были выявлены ЭКЯ, у семи – очаги НГЭ по брюшине малого таза; 21 (35%) пациентка жаловалась на постоянную боль в области таза и диспареунию, при лапароскопии у них выявлен НГЭ (малые формы и эндометриoidные кисты), в анамнезе – перенесенный АИТ, а на момент исследования – ГТ.

Из 60 пациенток второй группы у 30 был выявлен субклинический ГТ и у 30 – манифестный, что позволило разделить эту группу женщин на две подгруппы: подгруппа 2.1 – больные с субклиническим ГТ и подгруппа 2.2 – пациентки с манифестным ГТ.

В подгруппу 2.1 вошли 4 (13,3%) пациентки с ЭБ; 6 (20%) – с распространенными формами НГЭ; 8 (26,7%) – с ЭКЯ и 12 (40%) – с РЦЭ.

В подгруппу 2.2 вошли 4 (13,3%) женщины с распространенными формами НГЭ; 4 (13,3%) – с РЦЭ; 9 (30%) – с ЭБ и 13 (43,3%) – с ЭКЯ.

Средний возраст женщин в первой группе составил $31,7 \pm 1,7$ года и оказался достоверно ниже ($p < 0,05$) по сравнению со средним возрастом больных во второй группе ($35,4 \pm 1,3$ года).

В комплекс проведенных исследований были включены клинические, лабораторные и функциональные методы.

Всем пациенткам в периферической венозной крови определяли репродуктивные и тиреоидные гормоны: фолликулостимулирующий гормон (ФСГ), лютеинизирующий гормон (ЛГ), пролактин (ПЛ), эстрадиол (E_2), прогестерон (ПГ), тестостерон, ДГЭА-С, тиреотропный гормон (ТТГ), свободный тироксин (fT4), свободный трийодтиронин (fT3), антитела к тиропероксидазе (АТТПО), антитела к тиреоглобулину (АТТГ) по общепринятым методикам.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

На предварительном этапе был проведен сравнительный анализ клинического течения НГЭ без патологии ЩЖ и при ГТ.

Результаты проведенных исследований свидетельствуют о наличии особенностей клинического течения НГЭ в сочетании с ГТ. Так, при ГТ фиксировали значительно более частую локализацию РЦЭ и наличие распространенных форм НГЭ. Несмотря на отсутствие гиперполименореи при НГЭ, сочетание его с ГТ часто сопровождается анемией легкой степени. Женщины репродуктивного возраста с НГЭ на фоне гипопункции ЩЖ достоверно чаще отмечают бесплодие и невынашивание беременности на ранних сроках, причем в подавляющем большинстве случаев на фоне неразвивающейся беременности. Выявлено также более частое инфицирование пациенток с НГЭ в сочетании с ГТ герпесвирусной и уреаплазменной инфекциями.

С целью патогенетического обоснования клинических особенностей НГЭ при ГТ у женщин репродуктивного возраста были изучены основные показатели гормональной функции репродуктивной системы у обследованных пациенток.

Согласно собственным исследованиям, установлены некоторые особенности состояния гормонального статуса у больных с НГЭ в сочетании его с гипопункцией ЩЖ. Так, несмотря на то что средние величины ФСГ у всех пациенток в обеих группах укладывались в нормативные показатели, их секреция у женщин с НГЭ и сопутствующей патологией ЩЖ (субклиническим ГТ – подгруппа 2.1) составила $4,7 \pm 0,4$ мМЕ/мл, что достоверно ($p < 0,05$) ниже в сравнении с группой больных с НГЭ без патологии ЩЖ ($7,4 \pm 0,7$ мМЕ/мл). Количество ФСГ у женщин с манифестным ГТ (подгруппа 2.2 – $4,3 \pm 0,5$ мМЕ/мл) также достоверно ($p < 0,01$) ниже этого показателя у пациенток первой группы ($7,4 \pm 0,7$ мМЕ/мл). При анализе выявлена средней силы обратная корреляционная связь между ТТГ и ФСГ в группе больных с субклиническим ($r = -0,538$) и манифестным ($r = -0,51$) ГТ.

Аналогичная ситуация прослеживается по отношению к E_2 . Хотя средние величины секреции E_2 в обеих группах несколько превышают лабораторные нормы, его количество во второй

группе достоверно ниже в сравнении с больными без тиреоидной патологии. Так, секреция E_2 у женщин в подгруппе 2.1 ($471,2 \pm 43,4$ пмоль/л) и в подгруппе 2.2 (491 ± 31 пмоль/л) достоверно ($p < 0,05$) ниже в сравнении с этим показателем в первой группе больных ($591,3 \pm 35,7$ пмоль/л). У женщин с НГЭ и субклиническим ГТ выявлена средней силы отрицательная корреляционная связь по отношению ТТГ к E_2 ($r = -0,548$).

Собственные исследования выявили достоверное ($p < 0,05$) увеличение секреции ПЛ у женщин во второй группе как с субклиническим, так и с манифестным ГТ ($17,7 \pm 0,98$ пг/мл и $17,1 \pm 1,1$ пг/мл соответственно) по сравнению с пациентками первой группы ($13,3 \pm 1,6$ пг/мл), хотя уровни данного гормона не выходят за показатели лабораторных норм. При корреляционном анализе выявлена средняя прямая корреляция у больных с субклиническим ГТ ($r = 0,63$) между уровнем секреции ТТГ и количеством в сыроворотке крови ПЛ.

Что касается ЛГ, ДГЭА и тестостерона, то достоверных различий в секреции этих гормонов у пациенток обеих групп не установлено, хотя выявлена тенденция к снижению секреции тестостерона.

Закономерно, что секреция ТТГ у женщин с НГЭ и с субклиническим и манифестным ГТ ($4,8 \pm 0,9$ мМЕ/мл и $5,1 \pm 0,7$ мМЕ/мл соответственно) была значительно ($p < 0,01$) выше по сравнению с таковой в группе больных с НГЭ без патологии ЩЖ ($1,6 \pm 0,4$ мМЕ/мл), а также выше нормативных показателей ($0,34 - 3,0$ мМЕ/мл).

Известно, что при явном или манифестном ГТ наряду с повышением уровня ТТГ определяется сниженный уровень fT4. Количество секреции fT4 у больных в подгруппе 2.2 составило $2,57 \pm 1,5$ пмоль/л, что значительно ниже лабораторной нормы ($9 - 19$ пмоль/л) и достоверно ($p < 0,001$) ниже в сравнении с женщинами с НГЭ без патологии ЩЖ ($13,88 \pm 3,7$ пмоль/л). Секреция fT4 в подгруппе 2.1 (субклинический ГТ) в данном исследовании составила $9,3 \pm 0,5$ пмоль/л, что достоверно ниже ($p < 0,05$) в сравнении с первой группой ($13,9 \pm 3,7$ пмоль/л) и выше ($p < 0,001$) в сравнении с подгруппой 2.2 ($2,57 \pm 1,5$ пмоль/л). Выявлена прямая средней силы корреляционная связь между концентрацией fT4 и ФСГ в группе женщин с субклиническим ($r = 0,52$) и манифестным ГТ ($r = 0,54$), а также прямая средняя корреляция между fT4 и E_2 во 2.1 ($r = 0,59$) и 2.2 ($r = 0,67$) подгруппах.

Средние величины fT3 у всех пациенток в обеих группах укладывались в лабораторные нормы. Однако секреция fT3 у женщин с НГЭ и сопутствующим субклиническим и манифестным ГТ ($5,53 \pm 0,6$ пг/мл и $5,6 \pm 0,8$ пг/мл соответственно) имела незначительную тенденцию к увеличению в сравнении с больными в первой группе ($4,76 \pm 0,8$ пг/мл; $p > 0,05$).

Итак, гиперпродукция ТТГ у больных с НГЭ при гипопункции ЩЖ способствует уменьшению уровня ФСГ и повышению продукции ПЛ, что приводит к снижению эстрогенпродуцирующей функции яичников.

ВЫВОДЫ

Результаты проведенных исследований свидетельствуют о существенной роли эндокринологического статуса в патогенезе наружного генитального эндометриоза на фоне гипотиреоза. Полученные данные свидетельствуют, что гиперпродукция тиреотропного гормона у больных с наружным генитальным эндометриозом при гипопункции щитовидной железы способствует уменьшению уровня фолликулостимулирующего гормона и повышению продукции пролактина, что приводит к снижению эстрогенпродуцирующей функции яичников. Полученные результаты необходимо учитывать при разработке тактики ведения таких пациенток.

**Особенности патогенезу поєднання
генітального ендометріозу та гіпотиреозу
Б.М. Лисенко**

Мета дослідження: встановлення особливостей патогенезу зовнішнього генітального ендометріозу на тлі гіпотиреозу.

Матеріали та методи. Для досягнення поставленої мети було обстежено 110 хворих репродуктивного віку – від 20 до 41 року – із зовнішнім генітальним ендометріозом. Усі жінки були розподілені на дві групи. У першу групу увійшли 50 пацієнток із зовнішнім генітальним ендометріозом без патології щитоподібної залози, у другу – 60 жінок із зовнішнім генітальним ендометріозом та супутнім гіпотиреозом.

Результати. Результати проведених досліджень виявили суттєву роль ендокринологічного статусу у патогенезі зовнішнього генітального ендометріозу на тлі гіпотиреозу. Отримані дані свідчать, що гіперпродукція тиреотропного гормону у хворих із зовнішнім генітальним ендометріозом при гіпофункції щитоподібної залози зумовлює зменшення рівня фолікулоstimулювального гормону та підвищення продукції пролактину, що призводить до зниження естрогенпродукувальної функції яєчників.

Висновки. Отримані результати необхідно враховувати під час розроблення тактики ведення таких пацієнток.

Ключові слова: зовнішній генітальний ендометріоз, гіпотиреоз, патогенез.

**Features of pathogenesis of combination
of a genital endometriosis and hypothyrosis
B.M. Lysenko**

The objective: to establish features of pathogenesis of an external genital endometriosis against hypothyrosis.

Patients and methods. For the solution of goal we surveyed 110 patients of genesial age from 20 to 41 year with an external genital endometriosis. All women were divided into two groups. The first group included 50 patients with an external genital endometriosis without pathology of thyroid gland, the second – 60 women with an external genital endometriosis and an accompanying hypothyrosis.

Results. Results of the conducted researches testify to an essential role of the endocrinologic status in pathogenesis of an external genital endometriosis against hypothyrosis. The received results specify that the hyperproduction of thyrotropic hormone at patients with an external genital endometriosis at hypofunction of thyroid gland promotes decrease of level of follicle-stimulating hormone and rising of production of prolactinum that leads to depression of estrogenproduction function of ovaries.

Conclusions. The received results need to be considered when developing tactics of maintaining these patients.

Key words: external genital endometriosis, hypothyrosis, pathogenesis.

Сведения об авторе

Лисенко Болеслав Михайлович – Национальная медицинская академия последипломного образования имени П.Л. Шупика, 04112, г. Киев, ул. Дорогожичская, 9. E-mail: pror-first@nmapo.edu.ua

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Абдуллаева У.А. Актуальные вопросы лечения наружного генитального эндометриоза с хроническими тазовыми болями / У.А. Абдуллаева, А.И. Ищенко, Д. Озген // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2011. – № 1. – С. 41–45.
2. Адамьян Л.В. Нарушение электроно-транспортной цепи как проявление оксидативного стресса при эндометриозе / Л.В. Адамьян, Е.Н. Бугрова, В.Д. Микоян // Проблемы репродукции. – 2012. – № 5. – С. 103–107.
3. Адамьян Л.В. Эндометриозы: Руководство для врачей / Л.В. Адамьян, В.И. Кулаков, Е.Н. Андреева. – М.: Медицина, 2009. – 411 с.
4. Айламазян Э.К. Генитальный эндометриоз / Э.К. Айламазян, В.В. Потин, М.А. Тарасова // Гинекология от пубертата до постменопаузы. – М.: МЕДпресс-информ, 2011. – С. 284–302.
5. Баскаков В.П. Эндометриозная болезнь / В.П. Баскаков, Ю.В. Цвелев, Е.Ф. Кира. – СПб.: Н-Л, 2012. – 452 с.
6. Браверманн Л.И. Болезни щитовидной железы / Л.И. Браверманн / Под редакцией Л.И. Бравермана (Перевод с английского). – М.: Медицина, 2010. – 377 с.
7. Галкина Н.В. Диффузный эутиреоидный зоб (эпидемиология, этиология и патогенез, роль генетических факторов в развитии, лечение) / Н.В. Галкина, Н.В. Мазурина, Е.А. Трошина // Проблемы эндокринологии. – 2012. – Т. 52, № 4. – С. 49–56.
8. Гатаулина Р.Г. Функциональное состояние щитовидной железы у больных с опухолевидными образованиями яичников, страдающих бесплодием / Р.Г. Гатаулина // Вестник акушерства и гинекологии. – 2011. – № 2. – С. 38–40.
9. Герасимов А.М. Причины бесплодия при наружном эндометриозе / А.М. Герасимов // Проблемы репродукции. – 2007. – № 3. – С. 66–69.

Статья поступила в редакцию 07.11.16

Індивідуалізація тактики лікування хворих із епітеліальними пухлинами яєчників з урахуванням клініко-морфологічних ознак та додатковим визначенням імуногістохімічних маркерів

С.В. Неспрядько¹, М.М. Мельник², І.В. Гончарук¹

¹Національний інститут раку МОЗ України, м. Київ

²Національна дитяча спеціалізована лікарня «ОХМАТДИТ» МОЗ України, м. Київ

Труднощі клінічної діагностики (безсимптомність) епітеліальних новоутворень яєчників та велика кількість морфологічних (гістологічних) типів їхньої будови вимагає в сучасних умовах застосування додаткових імуногістохімічних маркерів, що дозволяє індивідуалізувати тактику лікування та визначити його прогноз.

Мета дослідження: визначення імуногістохімічних маркерів (ER, PR, p53, Ki-67, CD34, E-cadherin) у новоутвореннях яєчників для індивідуалізації тактики лікування і прогнозу.

Матеріали та методи. Обстежено 30 пацієнток з новоутвореннями яєчників. Застосовані морфологічні методи – гістологічний та імуногістохімічний.

Результати. У даному дослідженні найбільшу кількість новоутворень яєчників становили ендометріюїдні кісти – 15 (50%) випадків, серозні кісти – 4 (14%) випадки, серозні пограничні пухлини – 3 (10%) випадки, серозна погранична пухлина із малігнізацією за типом високодиференційованої серозної аденокарциноми GI-II – 1 (3%) випадок, муцинозна кіста – 1 (3%) випадок, псевдомуцинозна погранична пухлина (кістома) – 3 (10%) випадки, 2 (7%) випадки – поєднання ендометріюїдних і серозних кіст та 1 (3%) випадок – зріла дермоїдна кіста.

Рецептори естрогену, прогестерону та маркер проліферації Ki-67 є ключовими прогностичними маркерами. Високий показник перших – понад 70% та низький показник проліферації – менше 10% свідчать про сприятливий прогноз і дозволяють індивідуалізувати гормональну терапію при серозних та ендометріюїдних кістах, виділити більш сприятливі випадки при пограничних серозних новоутвореннях.

Мутантний білок p53 допомагає визначити, зокрема у групі пограничних серозних та муцинозних кістом, несприятливі випадки, які підлягають активному диспансерному нагляду та застосуванню профілактичної хіміотерапії.

Маркер клітинної адгезії E-cadherin має практичне значення у диференціальній діагностиці, зокрема для візуалізації епітеліальної вистілки в ендометріюїдних кістах: абсолютної кореляції зменшення клітинної адгезії (вираженості експресії) не виявлено в різних гістологічних типах (ураховували «істинну» мембранну та атипову експресію у цитоплазмі); антиген CD34 – маркер судинної щільності не мав прикладного практичного значення

через кістозну морфологічну структуру новоутворень яєчників, відсутність уніфікованого оцінювання кількості мікросудин.

Заключення. При новоутвореннях яєчників разом із класичним гістологічним методом доцільним є застосування імуногістохімічних маркерів, що дозволяють більш точно визначити їхню біологічну природу, покращити діагностику, індивідуалізувати тактику лікування та визначити прогноз.

Ключові слова: епітеліальні пухлини яєчників, діагностика, лікування, імуногістохімічний метод.

Проблема діагностики і тактики лікування добро- якісних і пограничних пухлин яєчників у жінок репродуктивного віку залишається актуальною незважаючи на успіхи репродуктології (in vitro fertilization – IVF). Джерелом проблем є гістогенетична особливість яєчників, які мають, як мінімум, 6 різних компонентів зрілої нормальної тканини, що можуть бути «донором» для пухлинного процесу. В інших органах є переважно два компоненти – паренхіматозний і стромальний. Також є можливим розвиток пухлин із рудиментарних зародків або у разі попадання із маткової труби та ендометрія пухлинних епітеліальних клітин шляхом імплантації. Тобто можна виділити три основні групи походження пухлин яєчника:

- 1) нормальні компоненти яєчника;
- 2) ембріональні залишки;
- 3) постнатальні розростання і гетеротопії [5, 6].

У сучасних умовах досягнень гібридної технології поряд із морфологічними критеріями діагностики та лікування існує велика кількість імуногістохімічних маркерів, які дають можливість розширити прогностичні критерії оцінювання новоутворень яєчників для індивідуалізації тактики лікування [2, 6–9].

Зокрема, практичне значення має визначення рецепторів естрогену (ER) та прогестерону (PR). Їхній високий показник свідчить про ефективність і доцільність призначення гормональної терапії, а відсутність їх – про неефективність лікування та поганий прогноз щодо новоутворення [1, 8, 11]. Для клітин новоутворень характерним є зменшення або втрата адгезивних властивостей, що зумовлює дезорганізацію тканини і формування аномальних гістологічних структур. Їхнім показником є експресія Е-кадгерину (E-cadherin) – трансмембранних глікопротеїнів, які з допомогою екстрацелюлярних ділянок

здійснюють гемофільну взаємодію іонів кальцію та залежну міжклітинну експресію [12]. Використання моноклональних антитіл (мкАТ) до антигену Ki-67 дає змогу оцінити проліферативну активність на основі аналізу білків ядра, пов'язаних із реплікацією ДНК [14]. Маркер p53 контролює синтез двох шляхів індукції апоптозу: мітохондріального і стимульованого «рецепторами смерті» – апоптозу (ген p53 – пухлинний супресорний ген). Одним із завдань p53 є зупинка клітинного циклу після пошкодження геному у точці G1, що дозволяє клітині відновити цілісність пошкодженої ДНК до її реплікації і ділення клітини. Якщо ДНК не вдається відновити, то запускається механізм апоптозу. Втрата функції гена p53 і синтезу відповідного білка p53 знижує загальну стабільність генів і здатність неопластичної клітини до апоптозу, з'являється неконтрольована клітинна проліферативна неопластична активність. Також виникають патологічні умови для появи мутантного mt p53. Мутація p53 призводить до порушення – «надекспресії» даного білка, який виявляють із допомогою імуногістохімічного методу [13–15].

Ангіогенез у пухлинній трансформації має окреме клінічне значення, оскільки щільність мікросудин у пухлині може бути зовсім не пов'язана із маркерами p53, E-cadherin, Ki-67, PR, ER; мкАТ до антигену CD34 має вибірккову тропність до ендотеліоцитів мікросудин, тому дає змогу візуалізувати мікросудини, визначити їхню щільність [13].

Мета дослідження: визначення імуногістохімічних маркерів (ER, PR, p53, Ki-67, CD34, E-cadherin) у новоутвореннях яєчників для індивідуалізації тактики лікування і прогнозу.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

У дослідженні використовували: морфологічні методи – гістологічний, класичну методику забарвлення гематоксином та еозином; імуногістохімічний метод з використанням мкАТ: ER6 clon EP1, PR clon PgR636, p53 Clon DO7, Ki-67 Clon MIB1, CD34 Clon QBEnd, E-cadherin Clon NCN-38. Застосовували візуалізаційну систему Flex, хромоген DAB (діамінобензидин), дофарбовували препарати гематоксином Мейєра. Оцінювання препаратів та зйомку здійснювали з допомогою мікроскопа AxioScope A1 виробництва Carl Zeiss, Німеччина, та камерою Digital Microscopy Camera AxioCam ICc 5 (D).

При розміщенні антигену в ядрі проводили кількісне та відсоткове оцінювання ІГХ-реакції, а в мембрані та ци-

топлазмі – якісне: 1+ – слабопозитивна реакція, 2+ – позитивна реакція, 3+ – виражена позитивна експресія.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Досліджено за допомогою класичного методу забарвлення гематоксином та еозином матеріали 30 хворих із новоутвореннями яєчників, яких було розподілено за нозологічною формою (таблиця). Вік жінок становив від 20 до 45 років.

Найбільшу кількість у даному дослідженні становили ендометріюїдні кісти, а за даними літератури, більше 90% пухлин яєчників мають епітеліальне походження, інші походять із гранульозних тека-клітин. За гістогенетичною будовою найбільше серозних (60–70%), муцинозних (5%), ендометріюїдних (15%), а решту становлять світлоклітинні пухлини яєчників [10].

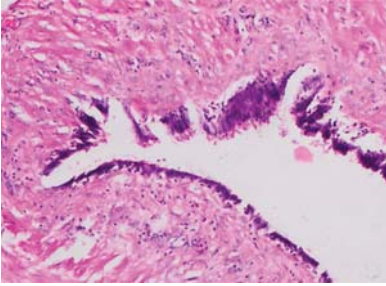
Серозні кісти, серозну пограничну та серозну пограничну із малігнізацією за типом високодиференційованої серозної аденокарциноми кісти діагностували у 7 (24%) випадках, клінічні симптоми та явні гормональні порушення не фіксували (безсимптомні форми), постійним симптомом були больові відчуття при перекруті ніжки кісти. Уміст кіст – від прозорого, опалесцентного до злегка зеленкуватого та жовтуватого кольору. Стінка складалась із епітелію та ніжнотканнистої сполучної тканини. Епітелій був різних типів, в основному складався із війчастих клітин (висока призматична форма із ядрами на різних рівнях), паличкоподібних (вузькі сплюснені ядра між сусідніми неправильної форми, майже із прямокутними гіперхромними ядрами і відростком протоплазми), в інших кістах домінували секреторні клітини, «вискозький» тип, інтраепітеліальні клітини та цервікальний тип (мал. 1).

Пограничні серозні кісти (синоніми – проліферувальна цілоепітеліальна кіста, проліферувальна папілярна кіста, миготливоклітинна папілярна кіста, папілярна кістоаденома, ендосальпінгома, вегетивна кіста яєчників) відрізняються від простих серозних (сецернуючих) вираженою проліферацією епітелію з формуванням сосочкових розростань, які мають тонку сполучнотканинну ніжку та вкриті мюллеровим епітелієм того чи іншого типу із різним ступенем клітинної зрілості (атипії) (мал. 2).

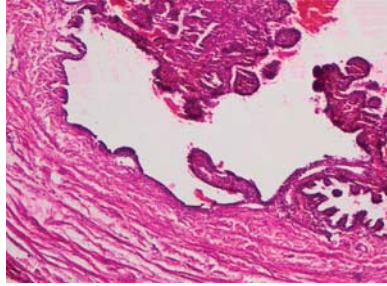
При додатковому визначенні імуногістохімічних маркерів, рецепторів ER та PR показники коливались від 0–5% до 80–90%. У випадку пограничної серозної пухлини рецептори ER, PR становили 70–80% у папілярних

Нозологічні (гістологічні) форми пухлин яєчників

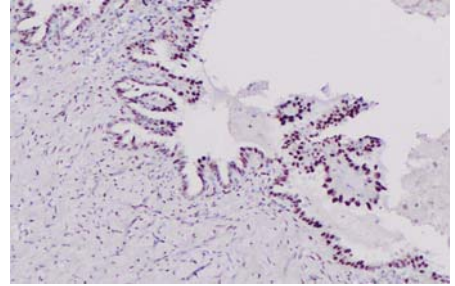
Нозологічна форма (гістологічний варіант)	Кількість хворих, n (%)
Серозна кіста	4 (14)
Муцинозна кіста	1 (3)
Ендометріюїдна кіста	15 (50)
Серозна погранична пухлина (кістома)	3 (10)
Псевдомуцинозна погранична пухлина (кістома)	3 (10)
Серозна погранична пухлина (кістома) із малігнізацією за типом високодиференційованої серозної аденокарциноми GI-II	1 (3)
Ендометріюїдні кісти + серозні кісти	2 (7)
Зріла дермоїдна кіста	1 (3)
Загальна кількість хворих	30 (100)



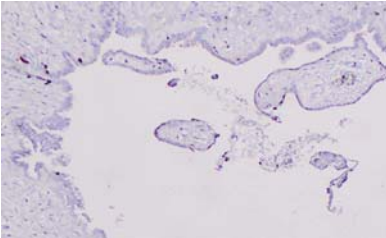
Мал. 1. Хвора С., 25 років.
ПГЗ №11076-81/2015. Серозна кіста яєчника вистлана війчастим призматичним епітелієм. Забарвлення гематоксиліном та еозином. Зб. 300



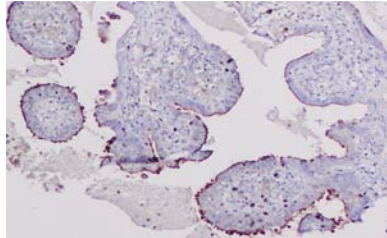
Мал. 2. Хвора Р., 37 років.
ПГЗ № 19049-54/2015. Погранична серозна кіста яєчника (наявні серозні папілярні структури, клітини із різним ступенем клітинної атипії). Забарвлення гематоксиліном та еозином. Зб. 150



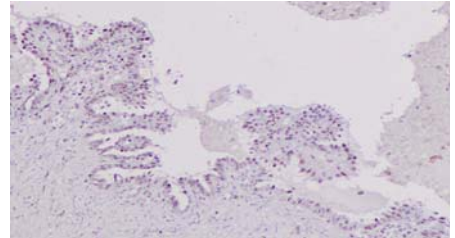
Мал. 3. Хвора Р., 37 років.
ПГЗ № 19049-54/2015. Погранична серозна кіста яєчника. Позитивна експресія клітин з мкАТ до рецепторів естрогену – ER (70–80%). Хромоген DAB та забарвлення гематоксиліном Мейєра. Зб. 150



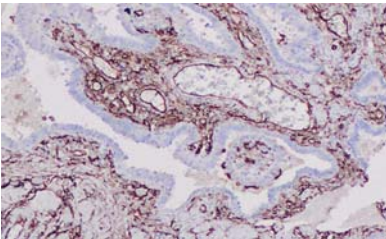
Мал. 4. Хвора С., 25 років.
ПГЗ №11076-81/2015. Серозна кіста яєчника. Експресія клітин з мкАТ Clon MIB1 до маркера проліферації Ki-67 становить 1–2% (низька проліферативна активність). Хромоген DAB та забарвлення гематоксиліном Мейєра. Зб. 150



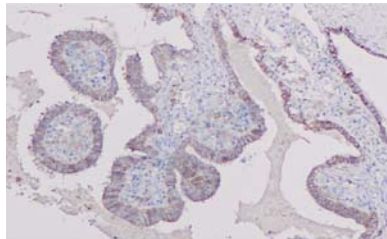
Мал. 5. Хвора Р., 37 років.
ПГЗ № 19049-54/2015. Погранична серозна кіста яєчника. Експресія епітеліальних клітин з мкАТ Clon MIB1 до маркера проліферації Ki-67 становить 7–11%. Хромоген DAB та забарвлення гематоксиліном Мейєра. Зб. 200



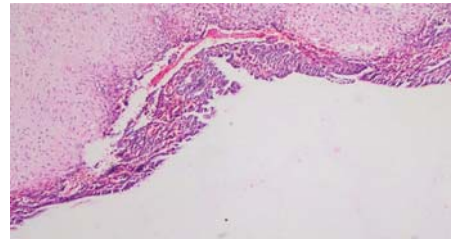
Мал. 6. Хвора Р., 37 років.
ПГЗ № 19049-54/2015. Погранична серозна кіста яєчника. Експресія епітеліальних клітин з мкАТ до мутантного білка p53 становить 50–60%. Зб. 150



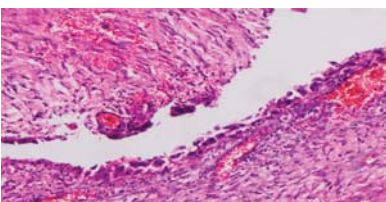
Мал. 7. Хвора Р., 37 років.
ПГЗ № 19049-54/2015. Погранична серозна кіста яєчника. Позитивна експресія ендометріальних клітин у судинах різного калібру з мкАТ до антигену CD34 (висока щільність васкуляризації у папілярних сосочкових структурах і стінці кісти). Зб. 250



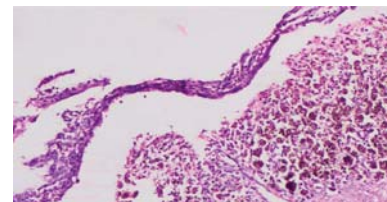
Мал. 8. Хвора Р., 37 років.
ПГЗ № 19049-54/2015. Погранична серозна кіста яєчника. Позитивна експресія епітеліальних клітин з маркером адгезії E-cadherin. Зб. 250



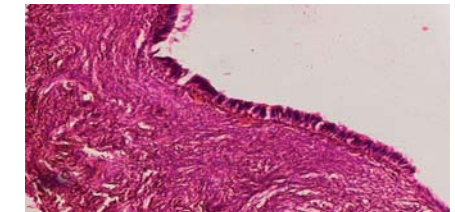
Мал. 9. Хвора М., 26 років.
ПГЗ № 12730-42/15. Ендометріоїдна кіста яєчника. Забарвлення гематоксиліном та еозином. Зб. 100



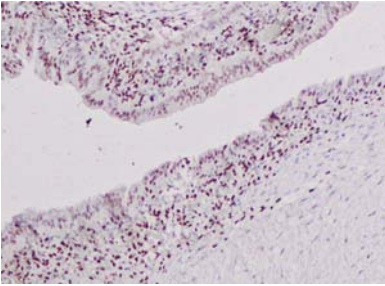
Мал. 10. Хвора Б., 27 років.
ПГЗ № 13691-95/15. Ендометріоїдна кіста яєчника (псевдосаркомні клітини, поодинокі плазмоцити, лімфоцити у стінці кісти, крововиливи, ангіоматоз – хронічний процес). Забарвлення гематоксиліном та еозином. Зб. 300



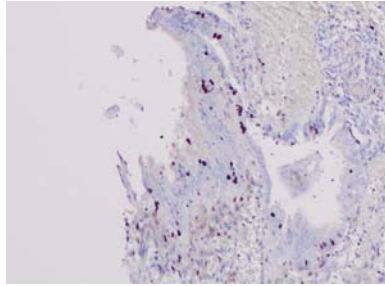
Мал. 11. Хвора П., 25 років.
ПГЗ № 14453-54/15. Ендометріоїдна кіста яєчника (велика кількість псевдосаркомних клітин у стінці і відшарування епітеліальної вистілки). Забарвлення гематоксиліном та еозином. Зб. 200



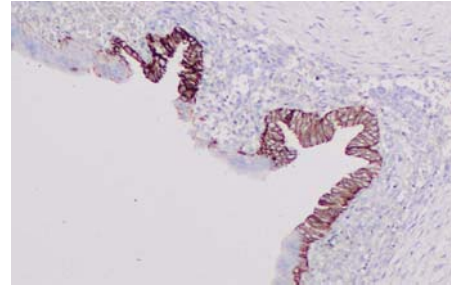
Мал. 12. Хвора Б., 44 роки.
ПГЗ № 16614-22/15. Ендометріоїдна кіста яєчника (вистілка із одношарового високого призматичного епітелію, представленого вузькими клітинами із витягнутими темними ядрами). Забарвлення гематоксиліном та еозином. Зб. 200



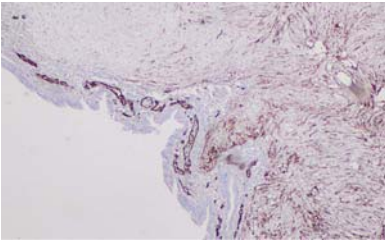
Мал. 13. Хвора М., 26 років.
ПГЗ № 12730-42/15. Ендоетріюїдна кіста яєчника. Позитивна експресія із мкАТ до рецепторів естрогену (ER). Хромоген DAB та забарвлення гематоксином Мейєра. Зб. 150



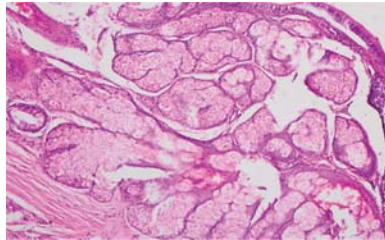
Мал. 14. Хвора М., 26 років.
ПГЗ № 12730-42/15. Ендоетріюїдна кіста яєчника. Маркер проліферації Ki-67 становить 5–7%. Хромоген DAB та забарвлення гематоксином Мейєра. Зб. 200



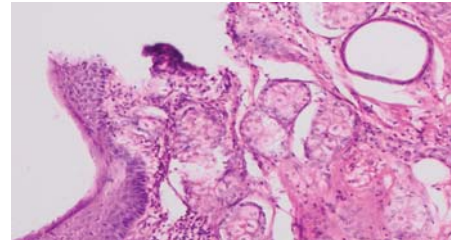
Мал. 15. Хвора М., 26 років.
ПГЗ № 12730-42/15. Ендоетріюїдна кіста яєчника. Яскраво виражена позитивна експресія епітеліальних клітин з маркером адгезії E-cadherin. Хромоген DAB та забарвлення гематоксином Мейєра. Зб. 200



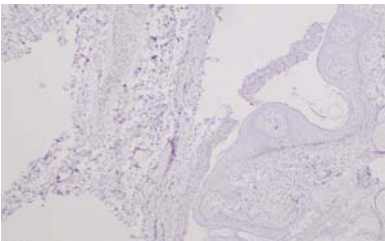
Мал. 16. Хвора М., 26 років.
ПГЗ № 12730-42/15. Ендоетріюїдна кіста яєчника. Позитивна експресія ендотеліальних клітин мікросудин різного калібру із мкАТ до антигену CD34 у стінці кісти. Хромоген DAB та забарвлення гематоксином Мейєра. Зб. 100



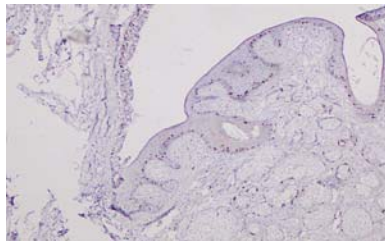
Мал. 17. Хвора Р., 35 років.
ПГЗ № 27499-507/15. Зріла дермоїдна кіста яєчника (циліндричний залозистий епітелій, сальні залози і поодинокі потові залози, лімфоплазмощитарний компонент). Забарвлення гематоксином та еозином. Зб. 100



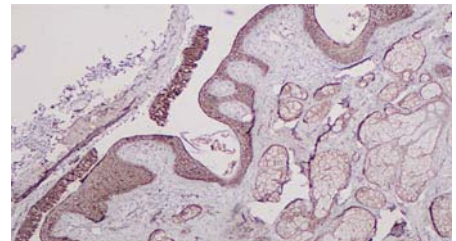
Мал. 18. Хвора Р., 35 років.
ПГЗ № 27499-507/15. Зріла дермоїдна кіста яєчника (багатшаровий сквамозний епітелій, сальні залози і потові залози у стромі, поодинокі лімфоцити і плазмощити). Забарвлення гематоксином та еозином. Зб. 200



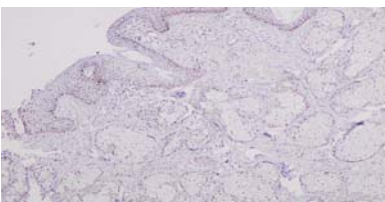
Мал. 19. Хвора Р., 35 років.
ПГЗ № 27499-507/15. Дермоїдна кіста. Негативна експресія із мкАТ до рецепторів ER. Хромоген DAB та забарвлення гематоксином Мейєра. Зб. 100



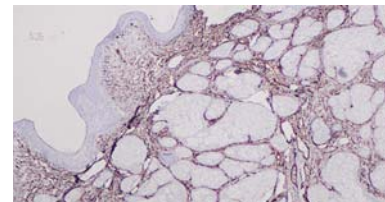
Мал. 20. Хвора Р., 37 років.
ПГЗ № 27499-507/15. Дермоїдна кіста яєчника. Маркер проліферації Ki-67 становить 0–3%. Хромоген DAB та забарвлення гематоксином Мейєра. Зб. 100



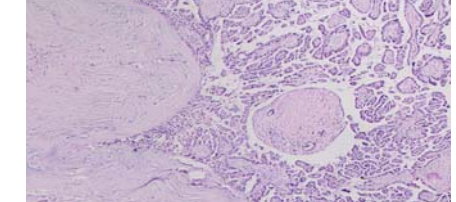
Мал. 21. Хвора Р., 37 років.
ПГЗ № 27499-507/15. Дермоїдна кіста яєчника. Позитивна експресія епітеліальних клітин з маркером адгезії E-cadherin. Хромоген DAB та забарвлення гематоксином Мейєра. Зб. 100.



Мал. 22. Хвора Р., 37 років.
ПГЗ № 27499-507/2015. Дермоїдна кіста яєчника. Експресія епітеліальних клітин з мкАТ до маркера мутантного білка p53. Зб. 100



Мал. 23. Хвора Р., 35 років.
ПГЗ № 27499-507/15. Дермоїдна кіста яєчника. Позитивна експресія ендотеліальних клітин мікросудин різного калібру із мкАТ до антигену CD34. Хромоген DAB та забарвлення гематоксином Мейєра. Зб. 100



Мал. 24. Хвора І., 32 роки.
№ 9682-90/2016. Ділянки пограничної серозної пухлини без малігнізації. Забарвлення гематоксином та еозином. Зб. 100

структурах пограничної будови; в 1 випадку серозної кісти рецептори ER, PR негативні у зв'язку із відсутністю істинної епітеліальної вистілки, у 5 випадках позитивна експресія з мкАТ до рецепторів ER, PR коливалась від 50% до 90% (мал. 3).

Маркер проліферації Ki-67 становив 0–2% для серозної кісти, у пограничних серозних кістах корелював у межах 7–12%, а в серозній пограничній із малігнізацією становив 5–8%, що свідчить про сприятливий прогноз, отримані результати співпадають із даними інших дослідників (мал. 4, 5), [6, 7]. Мутантний білок p53 не виявляли в 1 випадку серозної кісти, у 2-х – мінімальні показники склали 4–9%. У пограничних пухлинах яєчників показник мутантного білка p53 коливався у межах 32–50% (мал. 6).

Маркер васкуляризації (щільності мікросудин) CD34 дав неоднозначну картину, оскільки визначення у стінці мікросудин мало суб'єктивні труднощі, товщина стінки серозних кіст різна, площа васкуляризації у пограничних пухлинах також чіткого розділення не мала, оскільки це кістозні утворення. Тому немає об'єктивної уніфікованої можливості оцінювання площі, як при злоякісних солідних карциномах (мал. 7).

Навпаки, у серозних пограничних пухлинах яєчників показник маркера клітинної адгезії E-cadherin був ефективний, оскільки свідчив про різний ступінь адгезивних властивостей у порівнянні із простими серозними кістами яєчників, а також давав змогу диференціювати ендометріюідні форми без істинної епітеліальної вистілки (мал. 8).

Найбільшу групу у даному дослідженні склали ендометріюідні кісти, які у сучасних умовах вважають ланкою у виникненні ендометріюідної аденокарциноми та світлоклітинної аденокарциноми яєчників [10]. За своєю будовою вони відрізнялись вираженістю кількості гістіоцитарних, псевдоксантомних клітин, їхній епітелій характеризувався більш значним плеоморфізмом, ніж істинний епітелій порожнини матки. В одних випадках він був однотипний, представлений високими вузькими призматичними клітинами із витягнутими темними ядрами. В інших випадках – наближався до епітелію секреторної фази, наявний і віщастий епітелій, який нагадував в окремих випадках трубчастий епітелій. Усе це залежало від того, в яку фазу менструального циклу було проведено оперативне втручання. Окремої уваги заслуговують ксантомні клітини, які накопичують гемосидерин, гемофусцин, ліпоїди. Їхня кількість прямо залежала від тривалості ендометріальної гетеротопії. Циклічні зміни слизової оболонки ендометріюідних кіст в окремих випадках призвели до повного «знищення» епітеліального компонента, тому такі кісти важко диференціювати із подібними до них лютеїновими кістами (мал. 9–12).

Рецептори ER та PR визначали практично в усіх ендометріюідних кістах, крім випадків із втратою епітеліальної вистілки, показники коливались від 5–10% до 90% (мал. 13).

З маркером проліферації Ki-67 отримані парадоксальні результати: чим вираженішою була псевдоксантомна проліферативна інфільтрація, то маркер, навпаки, не проявляв активності в епітеліальному компоненті. Мозаїчно у випадках ендометріюідних кіст максимальний показник сягнув 13%, мінімальний – 5–7% (мал. 14). Маркер E-cadherin допомагав ідентифікувати епітеліальну вистілку, вираженість адгезивних властивостей клітин або констатувати її відсутність. Доцільним є використовувати його і для диференціальної діагностики із лютеїновими кістами, оскільки клітини гранульози мали негативну експресію з ним (мал. 15).

Маркер судинної щільності CD34 особливих додаткових характеристик не вніс щодо ендометріальних кіст (мал. 16). Ендометріюідні кісти (васкуляризація і компоненти) більше залежали від тривалості їхнього існування та форми їхньої організації під час фаз менструального циклу.

Дермоїдна кіста складалась із придатків шкіри – «істинного» сквамозоклітинного багатощарового епітелію, сальних і потових залоз, призматичного циліндричного епітелію із метapлазією, вогнища лімфолазмцитарної інфільтрації – всі компоненти були зрілими (мал. 17, 18).

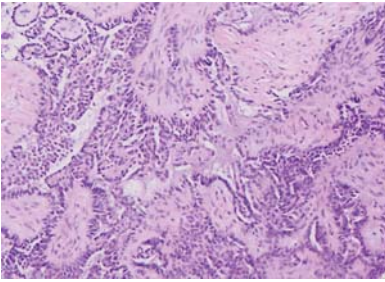
Рецептори ER, PR при дермоїдній кісті були негативними (мал. 19), поодинокі клітини сквамозного епітелію мали позитивну експресію із маркером проліферації Ki-67 (базальних шарів) (мал. 20). E-cadherin мав яскраво виражену реакцію (мембранну) із сквамозоклітинною вистілкою та призматичним епітелієм, з придатками шкіри – слабку експресію і негативну реакцію (мал. 21). Маркер p53 (мутантний) мав високі показники в епітеліальному компоненті, візуалізувався і в придатках дерми – сальних і потових залозах (мал. 22). Маркер судинної щільності антиген CD34 ідентифікували в стромальному компоненті – у псевдососочкових структурах, які вкривав сквамозний епітелій (мал. 23).

Хвора І., 32 роки, – погранична серозна кіста із вогнищами серозної аденокарциноми із різними ділянками диференціювання GI-II. Ділянки пограничної серозної пухлини яєчника із ділянкою малігнізації склались із сосочкових структур, які вкриті одношаровим і багатощаровим залозистим епітелієм із помірно вираженим поліморфізмом ядер, у стромі – невеликі вогнища розростання. Фрагменти помірно диференційованої серозної аденокарциноми GIІ характеризувались більш вираженим поліморфізмом і атипією ядер пухлинних клітин, сполучна тканина сосочків втрачена, незріла і піддалась десмоплазії, сформувались зливні солідні вогнища. Також виявляли поодинокі вогнища псамомних тілець, маркера серозної карциноми, який виявляють у 90% хворих (мал. 24–28).

У випадку хворої І. проведено додаткове імуногістохімічне фенотипування, отримано результати з рецепторами ER 70–90%, рецепторами PR – 40–50% (нижчий відсоток клітин, але визначалась більша вираженість експресії). Маркер проліферації Ki-67 становив 5–8% (невисокий), мутантний білок p53 – негативна експресія, маркер адгезії E-cadherin – позитивна реакція(+++), антиген CD34 – підвищена кількість мікросудин у стромі кістозного утворення і мозаїчна вогнищева експресія у сосочкових та солідних ділянках новоутворення (мікросудинах). У даному випадку показана неоад'ювантна поліхіміотерапія та повторна радикальна операція. Виявлена позитивна експресія на рецептори ER та PR опосередковано свідчить про високу чутливість до цитостатичних препаратів та негативну експресію мутантного білка p53, відсутність первинної хіміорезистентності. Неспецифічну фонову реакцію у цитоплазмі пухлинних клітин не враховували (мал. 29–34).

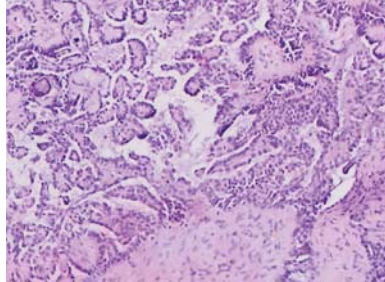
ВИСНОВКИ

1. У даному дослідженні найбільшу кількість новоутворень яєчників становили ендометріюідні кісти – 15 випадків (50%); серозні кісти – 4 випадки (14%), серозні пограничні пухлина – 3 випадки (10%), серозна погранична пухлина із малігнізацією за типом високодиференційованої серозної аденокарциноми GI-II – 1 (3%) випадок, мучинозна кіста – 1 (3%) випадок, псевдомуцинозна погра-



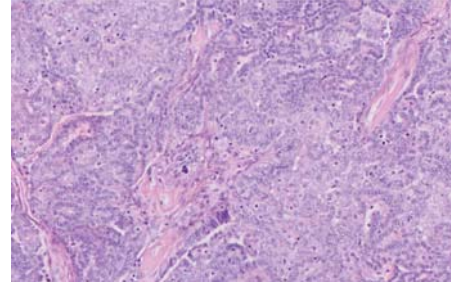
Мал. 25. Хвора І., 32 роки.

№ 9682-90/2016. Ділянки пограничної серозної пухлини із малігнізацією. Забарвлення гематоксиліном та еозином. Зб. 200



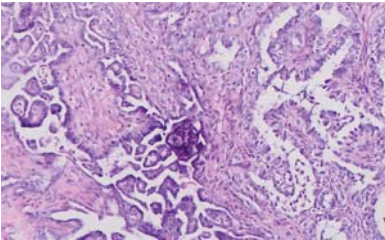
Мал. 26. Хвора І., 32 роки.

№ 9682-90/2016. Ділянки пограничної серозної пухлини із малігнізацією. Забарвлення гематоксиліном та еозином. Зб. 200



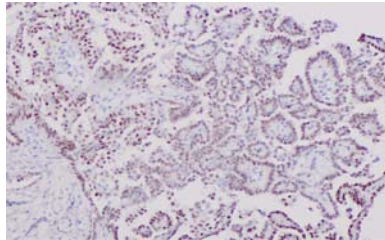
Мал. 27. Хвора І., 32 роки.

№ 9682-90/2016. Ділянки пограничної серозної пухлини із серозною аденокарциномою GI-II (солідні зливні поля). Забарвлення гематоксиліном та еозином. Зб. 200



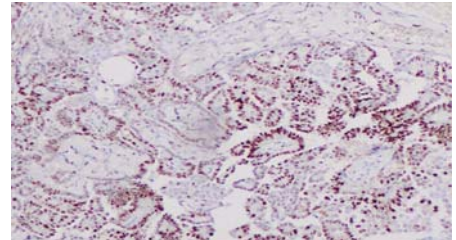
Мал. 28. Хвора І., 32 роки.

№ 9682-90/2016. Ділянки пограничної серозної пухлини із серозною аденокарциномою GI-II (формування кріброзних структур і псамомні тільця). Забарвлення гематоксиліном та еозином. Зб. 200



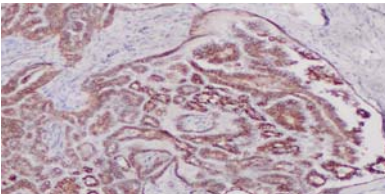
Мал. 29. Хвора І., 32 роки.

№ 9682-90/2016. Ділянки пограничної серозної пухлини із серозною аденокарциномою GI-II Позитивна експресія із мкАТ до рецепторів ER. Хромоген DAB та забарвлення гематоксиліном Мейєра. Зб. 200



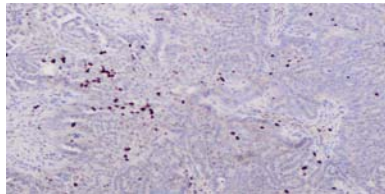
Мал. 30. Хвора І., 32 роки.

№ 9682-90/2016. Ділянки пограничної серозної пухлини із серозною аденокарциномою GI-II Позитивна експресія із мкАТ до рецепторів PR. Хромоген DAB та забарвлення гематоксиліном Мейєра. Зб. 200



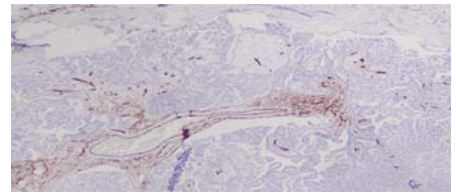
Мал. 31. Хвора І., 32 роки

№ 9682-90/2016. Ділянки пограничної серозної пухлини із серозною аденокарциномою GI-II Позитивна експресія із E-cadherin. Хромоген DAB та забарвлення гематоксиліном Мейєра. Зб. 100



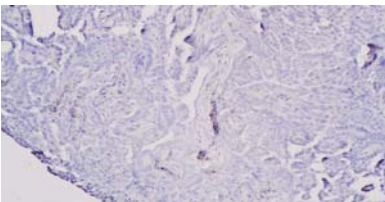
Мал. 32. Хвора І., 32 роки.

№ 9682-90/2016. Ділянки пограничної серозної пухлини із серозною аденокарциномою GI-II Позитивна експресія із маркером проліферації Ki-67 (MIB-1) 5–8%. Хромоген DAB та забарвлення гематоксиліном Мейєра. Зб. 100



Мал. 33. Хвора І., 32 роки.

№ 9682-90/2016. Ділянки пограничної серозної пухлини із серозною аденокарциномою GI-II Позитивна експресія ендотеліальних клітин мікросудин різного калібру із мкАТ до антигену CD34. Хромоген DAB та забарвлення гематоксиліном Мейєра. Зб. 100



Мал. 34. Хвора І., 32 роки.

№ 9682-90/2016. Ділянки пограничної серозної пухлини із серозною аденокарциномою GI-II Негативна експресія із мкАТ до мутантного білка p53. Хромоген DAB та забарвлення гематоксиліном Мейєра. Зб. 100

нича пухлина (кістома) – 3 (10%) випадки, 2 (7%) випадки – поєднання ендометріюїдних і серозних кіст та 1 (3%) випадок – зріла дермоїдна кіста.

2. Рецептори естрогену, прогестерону та маркер проліферації Ki-67 є ключовими прогностичними маркерами. Високий показник перших – понад 70% та низький показник проліферації – нижче 10% свідчать про сприятливий прогноз і дозволяють індивідуалізувати гормональну терапію при серозних та ендометріюїдних кістах, виділити більш сприятливі випадки при пограничних серозних кістах.

3. Мутантний білок p53 допомагає виділити, зокрема у групі пограничних серозних та муцинозних кістом, несприятливі випадки, які підлягають активному диспансерному нагляду та застосуванню профілактичної хімотерапії.

4. Маркер клітинної адгезії E-cadherin мав практичне значення у диференціальній діагностиці, зокрема для візуалізації епітеліальної вистілки в ендометріюїдних кістах; абсолютної кореляції зменшення клітинної адгезії (вираженості експресії) не виявлено у різних гістологічних типах (враховували «істинну» мембранну та «атипову» експресію у цитоплазмі), також антиген CD34 – маркер судинної щільності не мав прикладного практичного значення через кістозну морфологічну структуру новоутворень яєчників, відсутність уніфікованого оцінювання кількості мікросудин.

5. При новоутвореннях яєчників разом із класичним гістологічним методом доцільним є застосування імуногістохімічних маркерів, що дозволяють більш точно визначити їхню біологічну природу, покращити діагностику, індивідуалізувати тактику лікування та визначити прогноз.

Индивидуализация тактики лечения больных с эпителиальными опухолями яичников с учетом клиничко-морфологических признаков и дополнительным определением иммуногистохимических маркеров
С.В. Неспрядько, Н.Н. Мельник, И.В. Гончарук

Individualisation treatment of patients with epithelial ovarian tumors in view of the clinical-morphological signs and additional definition of immunohistochemistry markers
S.V. Nespradko, M.M. Melnyk, I.V. Goncharuk

Сложности клинической диагностики (бессимптомность) эпителиальных новообразований яичников и большое количество морфологических (гистологических) типов их строения требует в современных условиях применения дополнительных иммуногистохимических маркеров, что позволяет индивидуализировать тактику лечения и определить его прогноз.

Цель исследования: определение иммуногистохимических маркеров (ER, PR, p53, Ki-67, CD34, E-cadherin) в новообразованиях яичников для индивидуализации тактики лечения и прогноза.

Материалы и методы. Обследованы 30 пациентов с новообразованиями яичников. Применены морфологические методы – гистологический и иммуногистохимический.

Результаты. В данном исследовании наибольшую часть в нашем исследовании новообразований яичников составили эндометриоидные кисты – 15 (50%) случаев, серозные кисты – 4 (14%) случая, серозные пограничные опухоли – 3 (10%) случая, серозная пограничная опухоль с малигнизацией по типу высокодифференцированной серозной аденокарциномы GI-II – 1 (3%) случай, муцинозная киста – 1 (3%) случай, псевдомуцинозная пограничная опухоль (кистома) – 3 (10%) случая, 2 (7%) случая – сочетание эндометриоидных и серозных кист и 1 (3%) случай – зрелая дермоидная киста.

Рецепторы эстрогена, прогестерона и маркер пролиферации Ki-67 являются ключевыми прогностическими маркерами. Высокий показатель первых – больше 70% и низкий показатель пролиферации – меньше 10% указывают на благоприятный прогноз и позволяют индивидуализировать гормональную терапию при серозных и эндометриоидных кистах, выделить более благоприятные случаи при пограничных серозных кистах.

Мутантный белок p53 помогает определить, в частности, в группе пограничных серозных и муцинозных кистом, неблагоприятные случаи, которые подлежат активному диспансерному наблюдению и применению профилактической химиотерапии.

Маркер клеточной адгезии E-cadherin имел практическое значение в дифференциальной диагностике, в частности, для визуализации эпителиальной выстилки в эндометриоидных кистах; абсолютной корреляции уменьшения клеточной адгезии (выраженность экспрессии) не выявлено в разных гистологических типах (учитывали «истинную» мембранную и атипичную экспрессию в цитоплазме); антиген CD34 – маркер сосудистой плотности не имел прикладного практического значения из-за кистозной морфологической структуры новообразований яичников, отсутствия унифицированной оценки количества микрососудов.

Заключение. При новообразованиях яичников наряду с классическим гистологическим методом целесообразно применение иммуногистохимических маркеров, которые позволяют более точно определить их биологическую природу, улучшить диагностику, индивидуализировать тактику лечения и определить прогноз.

Ключевые слова: эпителиальные опухоли яичников, диагностика, лечение, иммуногистохимический метод.

The complexity of clinical diagnosis (asymptomatic) of epithelial ovarian tumors and large number of morphological (histological) types of their structure requires in modern conditions applying additional immunohistochemical markers that allows you to individualization the treatment tactics and determine prognosis.

The objective: to determine immunohistochemical markers (ER, PR, p53, Ki-67, CD34, E-cadherin) in tumors of the ovaries for individualization treatment and prognosis.

Patients and methods. Ovarian neoplasms among 30 patients. Morphological and histological immunohistochemical methods.

Results. The largest part of our study of ovarian endometrioid cyst neoplasms amounted to – 15 cases (50%), serous cyst 4 cases (14%), serous borderline tumors-3 cases (10%), the serous borderline malignancy tumor of type well differentiated serous adenocarcinoma GI-II-1 (3%), a case of mucinous cyst – 1 (3%) case, borderline mucinous tumor – 3 (10%) case 2 (7%) case combination of endometrioid and serous cysts, 1 (3%) case-mature dermoid cyst.

Receptors of estrogen, progesterone and the proliferation marker Ki-67 are key predictive markers, high rate of 70% and the first low rate of less proliferation than 10% indicates a favorable prognosis and lets you customize the hormonal treatment with serous and endometrioid cysts, particular more favourable cases when border serous cysts.

Mutant protein p53 helps to determine, in particular in the group of borderline serous and mucinos tumor adverse events which are subject to active monitoring and clinical application of preventive chemotherapy.

Cell adhesion marker E-cadherin had practical significance in differential diagnosis, in particular for rendering the epithelial lining in endometrioid cysts, the absolute correlation decrease cell adhesion (intensity expression) is not detected in different histological types (factor into «true» membrane and atypical expression in the cytoplasm), antigen CD34 also, marker of vascular density did not have applied practical significance due to cystic ovarian neoplasm morphological structure, lack of unified field measuring micro-vessels.

Conclusion: neoplasm the ovaries along with the classical histological method of advisable include immunohistochemistry markers, which allow you to more accurately determine their biological nature, improve diagnostics, individualized treatment and tactics determine prognosis.

Key words: epithelial ovarian tumors, diagnosis, treatment, immunohistochemical method.

Сведения об авторах

Неспрядько Сергей Валериевич – Национальный институт рака, 03022, г. Киев ул. Ломоносова, 33/43; тел.: (044) 259-07-73
Мельник Николай Николаевич – Национальная детская специализированная больница «Охматдет», 01135, г. Киев, ул. Черновола, 28/1; тел.: (066) 952-96-41
Гончарук Ирина Викторовна – Национальный институт рака, 03022, г. Киев, ул. Ломоносова, 33/43; тел.: (044) 259-07-73

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Антонеева И.И. Экспрессия антигенов вируса папилломы человека, простого герпеса и фенотип рецепторов эстрогенов и прогестерона в малигнизированных эпителиальных опухолях яичников: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук: 14.00.14 – Онкология. – СПб., 2004. – С. 96.
2. Бабиченко И.И., Ковязин В.А. Новые методы иммуногистохимической диагностики опухолевого роста: Учеб. пособие. – М.: РУДН, 2008. – 109 с.
3. Бохман Я.В. Руководство по онкогинекологии. – СПб.: «ООО Издательство Фоллиант», 2002. – 542 с.
4. Гарин А.М., Базин И.С. «Десять наиболее распространенных злокачественных опухолей». – М., 2006. – 89 с.
5. Глазунов М.Ф. Опухоли яичников (морфология, гистогенез, вопросы патогенеза) – Изд.: Медгиз. – 1954. – 323 с.
6. Нанинец Н.Л. Клиничко-морфологические критерии озлокачествления пограничных (пролиферирующих) эпителиальных опухолей яичников и

прогноз для больных: кандидат медицинских наук: 14.00.15. — Пат. анатомия. — СПб., 2008. — С. 89.

7. Репина Н.Б. Клинико-морфологическая и иммуногистохимическая характеристика серозных опухолей яичника: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук: 14.00.14 - Онкология. — Рязань, 2005. — С. 17.

8. Ткаля Ю.Г. Патогенетичне обґрунтування гормональної терапії злоякісних пухлин яєчника: Автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.01.07 — Онкологія. — К., 2015. — С. 27.

9. Шубин В.П. Молекулярно-генетический анализ особенностей струк-

туры и экспрессии генов BRCA1/2 при раке яичников и молочной железы: Автореф. дисс. ... канд. биол. наук: 03.02.07 — Генетика. — М., 2011. — С. 119.

10. Grandi G., Toss A., Cortesi L., Botticelli L., et al. The Association between Endometriomas and Ovarian Cancer: Preventive Effect of Inhibiting Ovulation and Menstruation during Reproductive Life // BioMed. Research. International. — 2015. — Vol. 8. — 10 p.

11. Farooq S., Tasleem R., Nazir N., et al. Histopathological pattern of ovarian neoplasms and estrogen and progesterone receptor expression in primary

epithelial tumours and their histopathological correlation// Int. J. Cur. Res. Rev. — 2013. — Vol. 5, № 21. — P. 70–77.

12. Khandakar B., Mathur R.S., Kumar L., et al. Tissue Biomarkers in Prognostication of Serous Ovarian Cancer following Neoadjuvant Chemotherapy// BioMed. Research. International. — 2014. — Vol. 8. — 9 p.

13. Le Page Cécile, Huntsman G.D., Provencher M.D. et. al., Predictive and Prognostic Protein Biomarkers in Epithelial Ovarian Cancer: Recommendation for Future Studies (Review)// Cancer. — 2010. — Vol. 2. — P. 913–954.

14. Nicoleta G. L., Ungureanu C., Sultana M.M. The immunohistochemical expression of p53 and Ki67 in ovarian epithelial borderline tumors. Correlation with clinicopathological factors // Rom. J. Morphol. Embryol. — 2012. — Vol. 53, № 4. — P. 967–973.

15. Ozer H., Yenicesu G., Arici S., et al., Immunohistochemistry with apoptotic and apoptotic proteins (p53, p21, bax, bcl-2), c-kit, telomerase, and metallothionein as a diagnostic aid in benign, borderline, and malignant serous and mucinous ovarian tumors // Diagnostic Pathology. — 2012. — Vol. 7. — P. 124.

Статья поступила в редакцию 16.11.16

НОВОСТИ МЕДИЦИНЫ

УЧЕНЫЕ РАССКАЗАЛИ, КАК НА ЖЕНЩИН ВЛИЯЕТ РОЖДЕНИЕ ДЕТЕЙ В ЗРЕЛОМ ВОЗРАСТЕ

Рождение ребенка после 35 лет положительно отражается на когнитивных способностях женщины.

В этом убеждены специалисты из Университета Южной Калифорнии (США). Результаты их исследования опубликованы в Journal of the American Geriatrics Society, кратко о них пишет Science Daily.

В исследовании американских ученых приняли участие 830 женщин после наступления менопаузы. Специалисты изучали, как продолжительность репродук-

тивного периода и прием гормональных контрацептивов может повлиять на мышление, внимание и память женщин среднего и преклонного возраста.

Оказалось, что поздняя беременность (после 35 лет) и гормональная контрацепция в течение 10 лет могут позитивно воздействовать на такие процессы, как вербальная память и познание. Ученые объясняют это гормональными изменениями, происходящими во время беременности и после рождения ребенка.

"Конечно, это не означает, что нужно ждать до 35 лет, чтобы родить ребенка, - говорит автор исследования Роксана Карим из Университета Южной Калифорнии. - Тем не менее наши выводы свидетельствуют о положительном эффекте последней беременности в более позднем возрасте. Необходимы дополнительные исследования, чтобы в полной мере оценить и понять этот механизм".

Источник: med-expert.com.ua

Клініко-анамнестичний аналіз перебігу та лікування доброякісних і пограничних епітеліальних пухлин яєчників

М.Ю. Єгоров, А.А. Суханова

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

Мета дослідження: вивчення особливостей гінекологічного, соматичного анамнезу, діагностики та лікування хворих з доброякісними епітеліальними пухлинами яєчників (ДЕПЯ) і пограничними епітеліальними пухлинами яєчників (ПЕПЯ), визначення частоти рецидивів пухлин яєчників у післяопераційний період.

Матеріали та методи. За даними ретроспективного аналізу історій хвороби 112 жінок з епітеліальними пухлинами яєчників (ЕПЯ), що проходили консервативне або радикальне хірургічне лікування у стаціонарі, було сформовано дві групи: I група – хворі з ДЕПЯ, у яку увійшли 85 (75,9%) жінок, та II група – хворі з ПЕПЯ, у яку увійшли 27 (24,1%) жінок. Виявлено, що основними скаргами хворих з ЕПЯ є біль (49,1%), збільшення живота в об'ємі (17%) та аномальні маткові кровотечі (12,5%). Найвищий рівень захворюваності на ДЕПЯ (31,8%) спостерігався у віковій групі 41–50 років, тоді як пік захворюваності на ПЕПЯ (44,4%) відповідає віковій групі 51–60 років.

Результати. При ПЕПЯ ендокринну патологію виявляли достовірно частіше ($p < 0,05$), ніж при ДЕПЯ, – 25,9% проти 9,4% випадків відповідно. Патологію панкреато-гепатобілярної системи фіксували достовірно частіше ($p < 0,05$) у хворих з ПЕПЯ у порівнянні з ДЕПЯ – 81,5% проти 57,6% випадків відповідно. Венозні порушення (варикозна хвороба вен органів малого таза, нижніх кінцівок, геморой) достовірно частіше спостерігаються при ПЕПЯ ($p < 0,05$), ніж при ДЕПЯ, – 18,5% проти 5,9% випадків відповідно. ЕПЯ найчастіше діагностують у термін від 1 до 6 міс з моменту перших клінічних проявів з середнім терміном звернення до лікаря $4,6 \pm 0,57$ міс. Під час оцінювання цитограми очеревиного ексудату клітини мезотелію виявляють достовірно частіше при ДЕПЯ ($p < 0,01$), ніж при ПЕПЯ, – 79,4% проти 40,9% випадків відповідно. Цервіцити достовірно частіше діагностують при ДЕПЯ ($p < 0,01$), ніж при ПЕПЯ, – 29,4% проти 7,4% випадків відповідно. Найпоширенішим гістологічним типом серед доброякісних новоутворень яєчників є ендометріюми, які виявляли у 48,2% випадків від усіх ДЕПЯ, а серед пограничних – серозні пухлини, що становили 59,3% від усіх ПЕПЯ.

Заключення. Застосування органозберігального хірургічного лікування епітеліальних пухлин яєчників підвищує ризик рецидиву, особливо у разі ендометріюїдного гістологічного типу або пограничного варіанта пухлини.

Ключові слова: доброякісні і пограничні епітеліальні пухлини яєчників, клініко-анамнестичний аналіз, діагностика, лікування.

Епітеліальні пухлини яєчників (ЕПЯ) є найпоширенішим гістологічним типом пухлинних новоутворень придатків матки [8, 13, 15, 17]. У загальногінекологічній клініці найчастіше діагностують доброякісні та пограничні, так звані проліферативні (за даними багатьох вітчизняних та російськомовних джерел) варіанти цих пухлин [1, 4, 5].

Більшість сучасних дослідників вважають, що питома вага подібних новоутворень становить не менше 70% від загальної кількості неопластичних уражень яєчників [2, 3, 10, 11]. Аналіз клініко-анамнестичних даних, особливостей діагностики та лікування, гістологічної структури, а також захворюваності серед жінок різних вікових груп на доброякісні та пограничні епітеліальні пухлини яєчників (ДЕПЯ і ПЕПЯ) допомагає з'ясувати можливі причини виникнення і накреслити нові шляхи попередження та ефективного лікування цієї актуальної гінекологічної патології.

Мета дослідження: вивчення особливостей гінекологічного, соматичного анамнезу, діагностики та лікування хворих з ДЕПЯ і ПЕПЯ, визначення частоти рецидивів пухлин яєчників у післяопераційний період.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Дослідження проведені на матеріалі ретроспективного аналізу історій хвороб 112 жінок віком від 22 до 63 років з ДЕПЯ і ПЕПЯ, що проходили консервативне або радикальне хірургічне лікування у стаціонарі у 2009–2011 рр. Сформовано дві групи: I група – 85 (75,9%) хворих з ДЕПЯ та II група – 27 (24,1%) хворих з ПЕПЯ. Усі пацієнтки були обстежені з використанням загальноприйнятих клінічних і лабораторних методів згідно зі стандартами діагностики і лікування гінекологічних хворих, затверджених наказами МОЗ України. Хворі дали згоду на використання індивідуальних клінічних даних для наукових цілей. Одержаний цифровий матеріал піддавали статистичному обробленню з використанням пакета прикладних програм Microsoft Excel та Origin 9.1 (OriginLab). Для визначення статистичної значущості різниці між групами дослідження за частотою наявності або відсутності того чи іншого показника використовували критерій χ^2 . Для оцінювання достовірності різниці середніх арифметичних обох досліджуваних груп використовували параметричний t-критерій Стьюдента з урахуванням розрахованих середніх квадратичних відхилень. Різницю вважали статистично вірогідною при $p < 0,05$ або $p < 0,01$.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Скарги хворих з ЕПЯ не відрізнялись особливою специфічністю; відзначали стертість або навіть безсимптомність початкового періоду захворювання. У табл. 1 представлено скарги та симптоми хворих з ДЕПЯ та ПЕПЯ досліджуваних груп. Найчастіше хворі скаржилися на періодичний або постійний ниючий біль унизу живота негострого характеру (49,1%), причому при ДЕПЯ на нього скаржилися 45 (52,9%) пацієнток, а при ПЕПЯ – 10 (37%). Наступною за частотою була скарга на збільшення живота в об'ємі (17%), яку пред'являли 14 (16,5%) хворих з ДЕПЯ та 5 (18,5%) хворих з ПЕПЯ. Аномальні маткові кровотечі (АМК) у формі мено- та метрорагії, кровомазання до та

Скарги у жінок з епітеліальними пухлинами яєчників

Показник	Група жінок				Усього, n=112	
	I, n=85		II, n=27			
	Абс. число	%	Абс. число	%	Абс. число	%
Біль унизу живота	45	52,9	10	37	55	49,1
Збільшення живота в об'ємі	14	16,5	5	18,5	19	17
Аномальні маткові кровотечі	10	11,7	4	14,8	14	12,5
Неспецифічні скарги (слабкість, субфебрилітет, здуття живота)	8	9,4	2	7,4	10	8,9
Відсутність скарг	8	9,4	6	22,2	14	12,5

після менструації, кров'янисті виділення зі статевих шляхів у середині менструального циклу та при настанні менопаузи були третьою за поширеністю скаргою пацієнток (12,5%); у якості основної скарги вони турбували 10 (11,7%) хворих з ДЕПЯ та 4 (14,8%) хворих з ПЕПЯ.

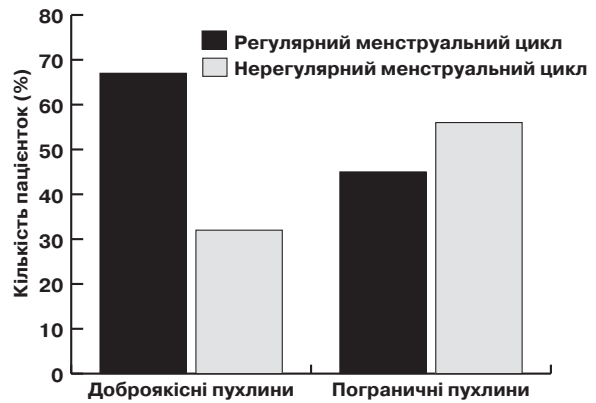
Неспецифічні скарги – загальна слабкість, здуття живота, підвищення температури тіла до субфебрильних значень, були характерні лише для 10 (8,9%) хворих; з них 8 (9,4%) жінок були з доброякісними пухлинами та 2 (7,4%) – з пограничними цистаденомами.

Привертає увагу те, що 14 (12,5%) хворих не пред'являли жодних скарг, причому такий безсимптомний перебіг процесу спостерігався у 8 (9,4%) хворих з ДЕПЯ та 6 (22,2%) хворих з ПЕПЯ.

Отже, отримані дані свідчать, що основними скаргами хворих на доброякісні та пограничні ЕПЯ є біль (49,1%), збільшення живота в об'ємі (17%) та різні види аномальних маткових кровотеч (12,5%).

Хворі з ЕПЯ були розподілені на вікові групи (табл. 2) у діапазоні від 22 до 63 років з метою виявлення особливостей динаміки захворюваності залежно від вікових періодів життя жінки та визначення «критичних» періодів віку, коли ризик захворіти на ЕПЯ є найвищим. Середній вік жінок становив $49,7 \pm 0,96$ року. Хворі з ДЕПЯ мали середній вік $49,2 \pm 1,1$ року, тоді як хворі з ПЕПЯ – $51,1 \pm 1,92$ року. Різниця між групами хворих з ДЕПЯ і ПЕПЯ не була статистично значущою ($p > 0,05$), що свідчить про репрезентативність досліджуваних груп.

Аналізуючи захворюваність на ЕПЯ за віковими групами (див. табл. 2), було виявлено, що найнижча захворюваність на ЕПЯ спостерігалася у віковій групі 21–30 років, де було зафіксовано 5 (4,5%) випадків ЕПЯ, з них ДЕПЯ відзначали у 4 (4,7%) хворих, а ПЕПЯ – в 1 (3,7%) хворої. У віковій групі 31–40 років захворюваність на ЕПЯ зростає втричі-вчетверо: 16 (14,3%) випадків усього, з них 12 (14,1%) випадків становили хворі з ДЕПЯ, а 4 (14,8%) випадки – хворі з ПЕПЯ. Дещо вищою була захворюваність у віковій групі 41–50 років, де всіх ЕПЯ було 21 (18,7%) випадок, з них ДЕПЯ відзначали у 17 (20%) хворих, а ПЕПЯ – у



Мал. 1 Характеристика менструального циклу у жінок досліджуваних груп

4 (14,8%) хворих. Найвищий рівень захворюваності на ЕПЯ спостерігався у віковій групі 51–60 років, де виявилось 37 (33%) хворих, серед яких 25 (29,4%) були хворі з ДЕПЯ, а 12 (44,4%) – хворі з ПЕПЯ.

Отже, на підставі представлених даних, можна визначити, що найвищий рівень захворюваності на ДЕПЯ (31,8%) спостерігається у віковій групі 41–50 років, тоді як найвищий рівень захворюваності на ПЕПЯ (44,4%) спостерігається у віковій групі 51–60 років. Слід зазначити, що загальна частка жінок репродуктивного віку у когорті хворих на доброякісні та пограничні ЕПЯ була висока та становила 47,3%.

Особливості менструальної функції були вивчені у 102 (91%) хворих. З них 46 (41,1%) жінок мали менструації, тоді як 56 (58,9%) знаходилися у стані менопаузи. Під час дослідження даних хворих репродуктивного віку було виявлено, що для ДЕПЯ був характерний регулярний менструальний цикл у 67,6% випадків (25 хворих з 37), а нерегулярний цикл, що характеризувався затримками менструацій,

Таблиця 2

Розподіл жінок досліджуваних груп за віком

Вік, роки	Група жінок				Усього, n=112	
	I, n=85		II, n=27			
	Абс. число	%	Абс. число	%	Абс. число	%
21-30	4	4,7	1	3,7	5	4,5
31-40	12	14,1	4	14,8	16	14,3
41-50	27	31,8	6	22,2	33	29,5
51-60	25	29,4	12	44,4	37	33
61 та більше	17	20	4	14,8	21	18,7
Середній вік	49,2±1,1		51,1±1,92		49,7±0,96	

Таблиця 3

Ендокринна патологія у жінок досліджуваних груп

Показник	Група обстежених				Усього, n=112	
	I, n=85		II, n=27			
	Абс. число	%	Абс. число	%	Абс. число	%
Патологія щитоподібної залози	1	1,2	2	7,4%	3	2,7
Цукровий діабет	2	2,4	3	11,1%	5	4,5
Ожиріння	5	5,9	2	7,4%	7	6,3
Усього	8	9,4	7*	25,9%*	15	13,4

Примітки: n – кількість пацієнток; * – показник у групі ПЕПЯ вірогідно відрізняється від показників групи ДЕПЯ (p<0,05).

Таблиця 4

Патологія травного тракту (ТТ) у хворих з ЕПЯ

Показник	Група обстежених				Усього, n=112	
	I, n=85		II, n=27			
	Абс. число	%	Абс. число	%	Абс. число	%
Патологія верхніх відділів ТТ (езофагіт, гастрит, поліпи шлунка)	39	45,9	14	51,9	53	47,3
Патологія гепатобіліарної системи та підшлункової залози (холецистит, жовчнокам'яна хвороба, панкреатит)	49	57,6	22*	81,5*	71	63,4
Патологія кишечника (коліт, доліхоколон, поліпи товстої кишки)	12	14,1	1	3,7	13	11,6

Примітки: n – кількість пацієнток; * – показник у групі ПЕПЯ вірогідно відрізняється від показників групи ДЕПЯ (p<0,05).

оліго- та опсоменореєю, поліменореєю, міжменструальними овуляторними кров'янистими виділеннями, відзначено у 32,4% випадків (12 хворих). А серед хворих з ПЕПЯ переважали різноманітні випадки порушень менструального циклу, що було характерно для 55,6% (5 хворих) проти 44,4% (4 хворі) з регулярними менструаціями (мал. 1).

Стосовно хворих, що знаходилися у менопаузі, виявлено, що з ДЕПЯ було 38 (44,7%) жінок, а з ПЕПЯ – 17 (63%). Середній вік настання менопаузи для хворих з доброякісними пухлинами становив $49,42 \pm 0,85$ року, а для пограничних пухлин яєчників – $49,26 \pm 1,2$ року. Різниця не була статистично достовірною (p>0,05).

Під час дослідження репродуктивної функції усіх пацієнток з ЕПЯ (n=112) було виявлено, що не мали в анамнезі жодної вагітності лише 15 (13,4%) хворих, з них 11 (12,9%) жінок з доброякісними ЕПЯ та 4 (14,8%) – з пограничними новоутвореннями яєчників. З усієї когорти хворих з ЕПЯ не народжували 22 (19,6%) жінки, з них 16 (18,8%) жінок мали ДЕПЯ та 6 (22,2%) – ПЕПЯ. Більшість жінок – 83 хворі (74,1%) мали одні-двоє пологів. Причому таку кількість пологів мали 64 (75,3%) хворих з ДЕПЯ та 19 (70,4%) хворих з ПЕПЯ. Багато народжували (3 та більше пологів) лише 5 (4,5%) хворих, з них з ДЕПЯ було 4 (4,7%) жінки та з ПЕПЯ – 1 (3,7%) жінка.

Ендокринна патологія спостерігалася у 15 (13,4%) випадках: при ДЕПЯ – у 8 (9,4%) випадках, а при ПЕПЯ – у 7 (25,9%) випадках (табл. 3). Різниця за сумарною кількістю ендокринологічних нозологій між групами була статистично достовірною (p<0,05). При цьому патологію щитоподібної залози відзначали у 3 (2,7%) хворих, з яких 1 (1,2%) жінка мала ДЕПЯ і 2 (7,4%) – ПЕПЯ. Цукровий діабет був діагностований у 5 (4,5%) хворих, з котрих 2 (2,4%) жінки мали ДЕПЯ, 3 (11,1%) – ПЕПЯ. Ожиріння виявили у 7 (6,3%) хворих, з яких 5 (5,9%) жінок мали ДЕПЯ, а 2 (7,4%) – ПЕПЯ. Отже, на підставі проаналізованих даних можна зробити висновок, що при ПЕПЯ ендокринну патологію діагностують достовірно частіше (p<0,05), ніж при ДЕПЯ. Причиною цього,

ймовірно, є наявність різноманітних ендокринних порушень – патології щитоподібної залози, порушення вуглеводного та жирового обміну речовин. Це створює несприятливий дисгормональний фон, який може впливати на процеси трансформації доброякісної пухлини у пограничну, а саме – пришвидшувати розвиток неоплазії у яєчнику у бік малігнізації.

Патологія травного тракту (ТТ) спостерігалася у 73 (65,2%) хворих, причому при ДЕПЯ – у 55 (64,7%) хворих, а при ПЕПЯ – у 18 (66,7%) хворих. Розподіл за нозологіями відображений у табл. 4. Згідно з наведеними результатами, патологія верхніх відділів ТТ (езофагіт, гастрит, поліпи шлунка) спостерігалася у 53 (47,3%) хворих, з яких 39 (45,9%) мали ДЕПЯ, а 14 (51,9%) – ПЕПЯ. Патологія гепатобіліарної системи та підшлункової залози (холецистит, жовчнокам'яна хвороба, панкреатит) були в анамнезі 71 (63,4%) хворої, з яких 49 (57,6%) мали ДЕПЯ, а 22 (81,5%) – ПЕПЯ. Різниця між групами ДЕПЯ і ПЕПЯ була статистично достовірною (p<0,05). Патологія кишечника (коліт, доліхоколон, поліпи товстої кишки) була зафіксована у 13 (11,6%) хворих, з яких 12 (14,1%) мали ДЕПЯ, 1 (3,7%) – ПЕПЯ. У 33 (29,5%) жінок спостерігалася поєднана патологія верхніх та нижніх відділів ТТ та гепатобіліарної системи, серед котрих хворих з ДЕПЯ було 27 (31,8%) жінок, а з ПЕПЯ – 6 (22,2%).

Отже, можна зробити висновок, що патологію гепатобіліарної системи та підшлункової залози достовірно частіше діагностують у хворих з ПЕПЯ, ніж з ДЕПЯ (p<0,05). Причина цієї закономірності, на наш погляд, – у порушенні функції печінки, що відіграє ключову роль у метаболізмі поживних речовин та будь-яких сполук, у тому числі токсичних і канцерогенних, що потрапили до організму екзогенно, а також ендогенних стероїдних та нестероїдних гормонів, депонуючи у собі проміжні продукти їхнього обміну. Тож порушення нормальної роботи печінки, спричинене наявністю захворювання панкреато-гепатобіліарної системи, може бути кофактором неопластичного процесу у яєчниках на шляху від доброякісної до злоякісної його форм.

Патологія серцево-судинної системи у хворих з ЕПЯ

Показник	Група обстежених				Усього, n=112	
	I, n=85		II, n=27			
	Абс. число	%	Абс. число	%	Абс. число	%
Ішемічна хвороба серця	54	63,5	19	70,4	73	65,2
Гіпертонічна хвороба	20	23,5	9	33,3	29	25,9
Порушення мозкового кровообігу в анамнезі	6	7,1	-	-	6	5,4
Вади серця	4	4,7	1	3,7	5	4,5
Венозні порушення (варикоз, геморой)	5	5,9	5*	18,5	10	8,9
Нейроциркуляторна дисфункція (НЦД)	42	49,4	13	48,1	55	49,1

Примітки: n – кількість пацієнтів; * – показник у групі ПЕПЯ вірогідно відрізняється від показників групи ДЕПЯ ($p < 0,05$).

Різноманітні порушення серцево-судинної системи відзначені в анамнезі усіх хворих з ЕПЯ (100%). Органічна серцево-судинна патологія спостерігалася у 82 (73,2%) випадках усіх ЕПЯ. З них – у 59 (69,6%) хворих з ДЕПЯ та у 23 (85,2%) хворих з ПЕПЯ. Тоді як функціональні та метаболічні серцево-судинні порушення за типом нейроциркуляторної дисфункції (НЦД) було відзначено у 55 (49,1%) хворих, серед яких 42 (49,4%) випадки при ДЕПЯ, а 13 (48,1%) випадків – у хворих з ПЕПЯ. Розподіл нозологій серцево-судинної патології у хворих з ЕПЯ наведений у табл. 5.

Так, згідно з наведеними даними, ішемічну хворобу серця (здебільшого у формі атеросклеротичного кардіосклерозу) відзначали у 73 (65,2%) хворих, з яких 54 (63,5%) були з ДЕПЯ, а 19 (70,4%) жінок – з ПЕПЯ. Гіпертонічна хвороба була в анамнезі 29 (25,9%) хворих, з яких 20 (23,5%) жінок мали ДЕПЯ, а 9 (33,3%) – ПЕПЯ. Порушення мозкового кровообігу в анамнезі були відзначені у 6 (5,4%) хворих, усі вони мали ДЕПЯ (7,1%). Вади серця (недостатність аортального клапана) відзначено у 5 (4,5%) пацієнтів, з яких з ДЕПЯ було 4 (4,7%) хворих, а з ПЕПЯ – лише 1 (3,7%). Венозні порушення (варикозна хвороба вен нижніх кінцівок, малого таза, геморой) виявлені у 10 (8,9%) пацієнтів, з яких ДЕПЯ мали 5 (5,9%) жінок та ПЕПЯ – 5 (18,5%) жінок. Різниця статистично вірогідна ($p < 0,05$). Метаболічні зміни міокарда та нейроциркуляторна дисфункція спостерігалися у 55 (49,1%) хворих, з яких 42 (49,4%) жінки мали ДЕПЯ, а 13 (48,1%) – ПЕПЯ.

Отже, відповідно до проаналізованих даних можна зробити висновок, що венозні порушення достовірно частіше спостерігаються при ПЕПЯ, ніж при ДЕПЯ ($p < 0,05$). Причиною цієї закономірності може слугувати негативний вплив венозного повнокров'я та застійних явищ у мікроциркуляторному та венозному руслі органів малого таза та, зокрема, яєчників, що також може чинити несприятливий, стимулюючий проліферацію та малігнізацію, вплив на розвиток ЕПЯ.

Відомо, що рання діагностика пухлин яєчника забезпечує своєчасне надання медичної допомоги жінці, яка передбачає оптимальний доступ та обсяг хірургічного втручання, можливість застосування малоінвазивної та органозберігальної методики операції, є запорукою повноцінного одужання і швидкої соматичної та психологічної реабілітації пацієнтки [6, 7, 9, 14]. Було проаналізовано особливості часу звернення хворих до медичної установи, де був встановлений діагноз ПЯ, від моменту появи перших симптомів захворювання.

Від моменту початкових клінічних проявів до встановлення діагнозу у хворих минуло від 1 до 36 міс, в середньому – $4,6 \pm 0,57$ міс. Найчастіше хворі зверталися до лікаря у термін від 1 до 6 міс від часу появи симптомів. Так, у цей термін було встановлено діагноз 86 (76,8%) пацієнткам, серед яких ДЕПЯ було виявлено у 66 (77,6%), а ПЕПЯ – у 20 (74,1%) жінок. Різниця між групами ДЕПЯ і ПЕПЯ не була статистично вірогідною ($p > 0,05$). У термін 7–12 міс з мо-

менту появи симптомів звернулося 9 (8%) хворих з ЕПЯ, з яких 6 (7,1%) жінок мали ДЕПЯ, а 3 (11,1%) – ПЕПЯ. Термін звернення до лікаря більше 12 міс був зафіксований у 5 (4,5%) хворих, з яких 4 (4,7%) жінки мали ДЕПЯ і 1 (3,7%) – ПЕПЯ. Не було інформації щодо 12 (10,7%) хворих, з яких 9 (10,6%) жінок мали ДЕПЯ та 3 (11,1%) жінки – ПЕПЯ. Отже, можна зробити висновок, що ЕПЯ найчастіше діагностують у термін від 1 до 6 міс з моменту появи перших клінічних проявів. Між групами ДЕПЯ і ПЕПЯ у зверненнях до лікаря у цей проміжок часу статистично достовірної різниці не виявлено ($p > 0,05$).

Особливості цитологічної діагностики на доопераційному етапі та під час операції у хворих з ДЕПЯ і ПЕПЯ. Відомо, що поєднання наявності пухлини яєчника та вільної рідини у черевній порожнині у кількості, яка перевищує нормальні значення (50–75 мл), є несприятливим фактором щодо прогнозу можливої малігнізації [12, 16]. На доопераційному етапі методом УЗД була оцінена кількість вільної рідини у черевній порожнині у 56 (50%) хворих, з яких 34 (40%) жінки мали ДЕПЯ та 22 (81,5%) – ПЕПЯ. У подальшому під час операції у цих хворих було проведено цитологічне дослідження випоту черевної порожнини. Було виявлено, що нормальна кількість вільної рідини у черевній порожнині (50–75 мл) спостерігалась у 13 (38,2%) хворих з ДЕПЯ і 7 (31,8%) хворих з ПЕПЯ. Помірне збільшення кількості вільної рідини у черевній порожнині, так звані малі форми асцити, виявляли у 19 (55,9%) хворих з ДЕПЯ і 13 (59,1%) хворих з ПЕПЯ. І наявність великої кількості випоту у черевній порожнині (1500 мл та більше) – асцит спостерігався у 2 (5,9%) хворих з ДЕПЯ і 2 (9,1%) хворих з ПЕПЯ. Під час аналізу цитограма ексудату з очеревини малого таза було виявлено, що клітини мезотелію спостерігались у випоті хворих з ДЕПЯ достовірно частіше ($p < 0,01$), ніж хворих з ПЕПЯ: у 27 (79,4%) випадках доброякісних і 9 (40,9%) – пограничних ПЯ відповідно. Елементи крові визначали в ексудаті 7 (20,6%) хворих з ДЕПЯ та 7 (31,8%) хворих з ПЕПЯ. Різниця між групами не була статистично достовірною ($p > 0,05$). Слизовий випіт спостерігався у 4 (18,2%) хворих з ПЕПЯ. У 2 (9,1%) випадках ПЕПЯ цитограма ексудату була підозріла на рак. Під час наступного гістологічного дослідження діагноз малігнізації не підтвердився у жодному з випадків.

Частині хворих ($n=24$ – 21,4% від усіх хворих з ЕПЯ) з сонографічним діагнозом збільшення вільної рідини у черевній порожнині під час операції, окрім цитограма ексудату, також виконували мазки-відбитки з поверхні очеревини та видалених пухлин яєчників. Згідно з проаналізованими даними хворих з ДЕПЯ було 15 (17,6%), а з ПЕПЯ – 9 (33,3%). Цитологічне заключення «клітини мезотелію» було отримано у 20 (83,3%) хворих, з яких 14 (93,3%) мали

ДЕПЯ, а 6 (66,7%) – ПЕПЯ. Цитологічне заключення «клітини залозистого епітелію» було отримано в 1 (4,2%) випадку, що належав до ДЕПЯ (6,7%). Цитологічне заключення «підозра на залозистий рак» встановлено у 2 (8,3%) випадках, що відповідало 2 (22,2%) випадкам ПЕПЯ. Цитологічне заключення «елементи недиференційованого раку» було отримано в 1 (4,2%) випадку, що належав до ПЕПЯ (11,1%). Слід зазначити, що під час подальшого гістологічного дослідження підозра на малігнізацію та рак були спростовані в усіх випадках (100%). Тож можна зробити висновок, що у 3 випадках (12,5%) ЕПЯ цитологічні заключення виявилися хибнопозитивними, що належали до цитограм мазків-відбитків з поверхні очеревини та видаленої пухлини при ПЕПЯ (33,3%).

В окремих сумнівних випадках за наявності помірної та великої кількості вільної рідини у черевній порожнині проводили ще й дослідження мазків-відбитків з піддіафрагмального простору, що було виявлено у 6 (5,4%) хворих, з яких 3 (3,5%) жінки були з ДЕПЯ і 3 (11,1%) – з ПЕПЯ. В усіх випадках (100%) цитологічне заключення було «клітини мезотелію».

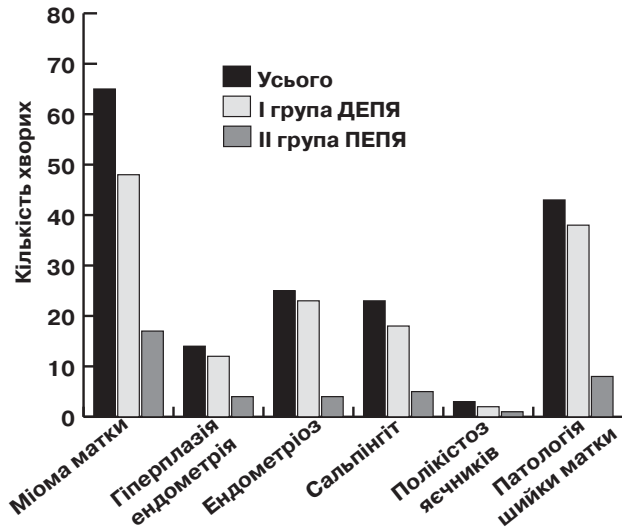
Отже, можна зробити висновок, що найбільш часто застосованим методом цитологічної діагностики для хворих з ЕПЯ було інтраопераційне дослідження вільної рідини у черевній порожнині, причому частіше його використовували при ПЕПЯ (81,5%), ніж при ДЕПЯ (40%), різниця достовірна ($p < 0,01$). Під час оцінювання цитограми очеревинного ексудату клітини мезотелію виявляють достовірно частіше при ДЕПЯ, ніж при ПЕПЯ – 79,4% та 40,9% випадків відповідно ($p < 0,01$), що може свідчити про додаткову діагностичну цінність інтраопераційного цитологічного дослідження для підтвердження доброякісності процесу. Під час інтраопераційного цитологічного дослідження випадків ПЕПЯ спостерігалися хибнопозитивні цитологічні заключення «підозра на рак» та «елементи недиференційованого раку», що не були підтверджені під час наступного гістологічного дослідження, однак підвищували онкологічну настороженість хірургів, змушуючи їх розширювати об'єм операції.

Комплексне обстеження хворих. При застосуванні додаткових методів обстеження на доопераційному етапі у хворих було виявлено наступну поєднану гінекологічну патологію (мал. 2). Міому матки виявили у 64 (57,1%) хворих з ЕПЯ, з них – у 47 хворих (55,3%) з ДЕПЯ та у 17 (63%) – з ПЕПЯ.

У всіх обстежених пацієнток ($n=112$) нормальний ендометрій був у 95 (84,8%) жінок. Гіперплазія ендометрія (ГЕ) спостерігалася у 15 (13,4%) випадках. ДЕПЯ виявили у 12 (14,1%) жінок, а ПЕПЯ – у 3 (11,1%) жінок з гіперпластичними змінами в ендометрії. Атипову гіперплазію ендометрія фіксували у 2 (1,8%) випадках; обидві хворі були з ДЕПЯ (2,4%), знаходилися у перименопаузі (51 та 55 років); пухлини були серозного та ендометріюидного гістологічного типу відповідно. Поліпи ендометрія виявили у 20 (17,9%) хворих – ДЕПЯ діагностували у 17 (20%) пацієнток та ПЕПЯ – у 3 (11,1%).

Генітальний ендометріоз було діагностовано у 22 (19,6%) випадках. З них аденоміоз – у 15 (13,4%) хворих, зовнішній ендометріоз – у 13 (11,6%), поєднані та поширені форми ендометріозу – у 4 (3,6%) хворих. У всіх пацієнток з поєднаними формами ендометріозу виявляли ендометріюидні пухлини яєчників. Серед ДЕПЯ ендометріоз фіксували у 19 (17%) випадках, причому у 15 (78,9%) хворих діагностували ендометрію яєчників. Серед хворих з ПЕПЯ було 3 (11,1%) випадки ендометріозу (2 – аденоміозу і 1 – зовнішній ендометріоз); у всіх пацієнток діагностовано муцинозний гістологічний тип ПЯ.

Сальпінгіт спостерігався у 19 (17%) хворих, з них ДЕПЯ – у 15 (17,6%) жінок, а ПЕПЯ – у 4 (14,8%). Синдром полікістозних яєчників був діагностований у 3 (2,6%) хво-



Мал. 2. Гінекологічна патологія в обстежених жінок

рих, з них ДЕПЯ виявили у 2 (2,6%) жінок, а ПЕПЯ – у 1 (3,7%) пацієнтки.

Патологію шийки матки виявляли у 44 (39,3%) випадках, серед яких ДЕПЯ діагностували у 37 (43,5%) жінок, а ПЕПЯ – у 7 (25,9%) жінок. Найчастіше спостерігалися цервіцити, які були діагностовані у 27 (24,1%) хворих, з них у 25 (29,4%) жінок з ДЕПЯ та 2 (7,4%) – з ПЕПЯ. Різниця була статистично вірогідна ($p < 0,01$). Цервікози діагностували у 20 (17,9%) осіб, з них хворих з ДЕПЯ було 16 (18,8%), а з ПЕПЯ – 4 (14,8%). Поліпи шийки матки виявили у 7 (6,3%) жінок, з них хворих з ДЕПЯ було 5 (5,9%), а з ПЕПЯ – 2 (7,4%). Дисплазію епітелію шийки матки (ДЕШМ) фіксували у 8 (7,1%) жінок, усі вони мали ДЕПЯ (9,4%).

Отже, на підставі проаналізованих даних можна дійти висновку, що при ДЕПЯ достовірно частіше, ніж при ПЕПЯ, діагностують цервіцити ($p < 0,01$). Решта показників статистично достовірної різниці не мали ($p > 0,05$). Вважаємо, що для отримання більш об'ємних статистично достовірних даних, що свідчили б про взаємозв'язок супутньої гінекологічної патології та ЕПЯ, потрібно проведення більшої кількості спостережень із залученням декількох великих медичних центрів. Причиною достовірно більшої кількості цервіцитів у хворих з ДЕПЯ ($p < 0,01$), на наш погляд, може бути молодший середній вік даної групи пацієнток, коли інфекції нижніх відділів статевих шляхів посідають провідне місце у структурі гінекологічної захворюваності, а отже – можуть впливати на процеси розвитку доброякісних неоплазій у яєчниках.

Особливості хірургічного лікування хворих з ДЕПЯ і ПЕПЯ. Усім хворим репродуктивного віку і 3 хворим у менопаузі ($n=49$) було виконане органозберігальне хірургічне лікування (табл. 6). Серед органозберігальних операцій у хворих з ЕПЯ репродуктивного віку виконували наступні: енуклеацію кісти – у 13 (32,5%) хворих з ДЕПЯ (26,5%); резекцію яєчника – у 10 (25%) хворих з ДЕПЯ (20,4%); двобічну резекцію яєчників – у 7 (17,5%) хворих з ДЕПЯ (14,3%); резекцію яєчника, біопсію протилежного яєчника, резекцію сальника – у 3 (6,1%) хворих, з яких 2 (5%) хворі мали ДЕПЯ та 1 (11,1%) – ПЕПЯ; двобічну резекцію яєчників, резекцію сальника – у 5 (10,2%) хворих з ПЕПЯ (55,6%); односторонню овариоектомію – у 4 (8,2%) хворих, з яких 3 (7,5%) мали ДЕПЯ, а 1 (11,1%) хвора – ПЕПЯ; односторонню аднексектомію – у 7 (14,3%) хворих, з яких 5 (12,5%) мали ДЕПЯ та 2 (22,2%) – ПЕПЯ.

Таблиця 6

Органозберігальні операції, які були проведені в обстежених хворих

Назва операції	Група хворих				Усього, n=49	
	I, n=40		II, n=9			
	Абс. число	%	Абс. число	%	Абс. число	%
Енуклеація кісти	13	32,5	-	-	13	26,5
Резекція яєчника	10	25	-	-	10	20,4
Двобічна резекція яєчників	7	17,5	-	-	7	14,3
Резекція яєчника, біопсія протилежного яєчника, резекція сальника	2	5	1	11,1	3	6,1
Двобічна резекція яєчників, резекція сальника	-	-	5	55,6	5	10,2
Однобічна овариоектомія	3	7,5	1	11,1	4	8,2
Однобічна аднексектомія	5	12,5	2	22,2	7	14,3

Таблиця 7

Гістологічна структура видалених ЕПЯ

Типи ЕПЯ	Група хворих				Усього, n=112	
	I, n=85		II, n=27			
	Абс. число	%	Абс. число	%	Абс. число	%
Серозні	22	25,9%	16*	59,3%*	38	33,9%
Муцинозні	20	23,5%	7	25,9%	27	24,1%
Ендометріюїдні	41**	48,2%**	1	3,7%	42	37,5%
Диморфні (серозна+муцинозна, серозна+неепітеліальна)	2	2,4%	2	7,4%	4	3,6%
Пухлина Бреннера	-	-	1	3,7%	1	0,9%

Примітки: n – кількість пацієнтів; * – показник у групі ПЕПЯ вірогідно відрізняється від показників групи ДЕПЯ ($p < 0,01$);

** – показник у групі ДЕПЯ вірогідно відрізняється від показників групи ПЕПЯ ($p < 0,01$).

Більшості хворих з ЕПЯ у менопаузі (n=63) було виконане радикальне хірургічне лікування в об'ємі пангістеректомії при ДЕПЯ та пангістеректомії з резекцією сальника при ПЕПЯ. В окремих випадках (n=3) об'єм операції обмежувався односторонньою аднексектомією або овариоектомією за відсутності супутньої гінекологічної патології та абсолютної впевненості хірурга у доброякісній природі новоутворення.

За гістологічною структурою видалені ЕПЯ поділяли на субтипи, наведені у табл. 7.

Згідно з представленими даними найпоширенішим типом ЕПЯ були ендометріюїдні новоутворення, які виявляли у 42 (37,5%) хворих, причому хворих із доброякісними формами – 41 (48,2%) було достовірно значно більше ($p < 0,01$), ніж із пограничними – 1 (3,7%). Наступною за поширеністю була група серозних пухлин, що виявляли у 38 (33,9%) хворих, з яких 22 (25,9%) хворі мали доброякісні форми, а 16 (59,3%) – пограничні. Різниця була статистично достовірною ($p < 0,01$). Отже, можна констатувати, що серозні ПЕПЯ достовірно частіше спостерігаються серед інших гістологічних типів у порівнянні з доброякісними серозними цистаденомами. Муцинозні ЕПЯ були виявлені у 27 (24,1%) випадках, з яких 20 (23,5%) були доброякісними, а 7 (25,9%) – пограничними. Диморфні ЕПЯ, що мали у собі елементи серозних і муцинозних пухлин або серозних і неепітеліальних (тератоми, текоми), були виявлені у 4 (3,6%) випадках – 2 (2,4%) доброякісні і 2 (7,4%) мали пограничну будову. Пухлину Бреннера виявили в 1 (0,9%) випадку ПЕПЯ (3,7%). Отже, на підставі проаналізованих даних можна зробити висновок, що найпоширенішим гістологічним типом серед доброякісних новоутворень яєчників є ендометріюїди, які виявляли у 48,2% від усіх ДЕПЯ, а серед пограничних – серозні пухлини, що становили 59,3% від усіх ПЕПЯ.

Через 3 роки після проведеного хірургічного органозберігального лікування під час збору катамнестичних даних у 49 хворих було виявлено 7 (14,3%) випадків рецидивів ЕПЯ, з яких 5 (12,5%) випадків виявилися серед пацієнток з ДЕПЯ, а 2 (22,2%) випадки – серед пацієнток з ПЕПЯ. За гістологічним типом рецидивів серед хворих з ДЕПЯ було 5 випадків ендометріюїдних, а серед хворих з ПЕПЯ – 2 випадки пограничної серозної цистаденоми. Серед хворих з радикальними об'ємами операції (n=63) рецидивів захворювання не виявлено. Отже, можна зробити висновок, що застосування органозберігального хірургічного лікування ЕПЯ підвищує ризик їхнього рецидиву, особливо у разі ендометріюїдного гістологічного типу або пограничного варіанту пухлини.

ВИСНОВКИ

1. Основними скаргами хворих на ДЕПЯ та ПЕПЯ є біль (49,1%), збільшення живота в об'ємі (17%) та аномальні маткові кровотечі (12,5%).

2. Найвищий рівень захворюваності на ДЕПЯ (31,8%) спостерігається у віковій групі 41–50 років, тоді як пік захворюваності ПЕПЯ (44,4%) відповідає віковій групі 51–60 років. Загальна частка жінок репродуктивного віку з ЕПЯ складає 47,3%; з четвертого десятиріччя життя жінки (31–40 років) захворюваність на ДЕПЯ і ПЕПЯ зростає у 3–4 рази.

3. При ПЕПЯ ендокринну патологію виявляють достовірно частіше ($p < 0,05$), ніж при ДЕПЯ, – 25,9% проти 9,4% випадків відповідно. Дисгормональні стани, що супроводжують ендокринну патологію, можуть впливати на процеси трансформації доброякісної пухлини у пограничну та пришвидшувати розвиток неоплазії у бік малігнізації.

4. Патологію панкреато-гепатобіліарної системи фіксують достовірно частіше ($p < 0,05$) у хворих з ПЕПЯ у порівнянні з ДЕПЯ – 81,5% проти 57,6% випадків відповідно. Причиною цього може слугувати порушення метаболічної,

секреторної, детоксикаційної та депонувальної функцій печінки, що виражається у поступовому накопиченні в організмі (у тому числі яєчниках) канцерогенних метаболітів стероїдних гормонів, зокрема 16-альфа-гідроксиестрону (16 α -ОНЕ), а також токсичних і канцерогенних сполук екзогенного походження, що, у свою чергу, може підвищувати ймовірність набуття епітеліальними клітинами вистілки доброякісної цистаденоми ознак пограничної пухлини.

5. Венозні порушення (варикозна хвороба вен органів малого таза, нижніх кінцівок, геморой) достовірно частіше спостерігаються при ПЕПЯ ($p<0,05$), ніж при ДЕПЯ, – 18,5% проти 5,9% випадків відповідно. Причиною цієї закономірності може бути повнокров'я та застої в яєщах у венозному руслі органів малого таза, а отже, і яєчників, що також може чинити стимулюючий проліферацію та малігнізацію вплив на розвиток ЕПЯ.

6. ЕПЯ найчастіше діагностують у термін від 1 до 6 міс з моменту перших клінічних проявів з середнім терміном звернення до лікаря $4,6\pm 0,57$ міс. Статистичної різниці між групами ДЕПЯ і ПЕПЯ не виявлено ($p>0,05$).

7. Під час оцінювання цитограми очеревиного ексудату

клітини мезотелію виявляють достовірно частіше при ДЕПЯ ($p<0,01$), ніж при ПЕПЯ, – 79,4% проти 40,9% випадків відповідно, що може свідчити про додаткову діагностичну цінність інтраопераційної цитології для підтвердження доброякісності процесу.

8. Цервіцити достовірно частіше діагностують при ДЕПЯ ($p<0,01$), ніж при ПЕПЯ, – 29,4% проти 7,4% випадків відповідно. Причиною цієї закономірності може бути молодший середній вік пацієток з ДЕПЯ, коли інфекції нижніх відділів статевих шляхів посідають провідне місце у структурі гінекологічної захворюваності, а отже – можуть впливати на процеси розвитку доброякісних неоплазій у яєчниках.

9. Найпоширенішим гістологічним типом серед доброякісних новоутворень яєчників є ендометріоми, які виявляли у 48,2% випадків від усіх ДЕПЯ, а серед пограничних – серозні пухлини, що становили 59,3% від усіх ПЕПЯ.

10. Застосування органозберігального хірургічного лікування ЕПЯ підвищує ризик рецидиву, особливо у разі ендометріоїдного гістологічного типу або пограничного варіанта пухлини.

Клинико-анамнестический анализ течения и лечения доброкачественных и пограничных эпителиальных опухолей яичников

М.Ю. Егоров, А.А. Суханова

Цель исследования: изучение особенностей гинекологического, соматического анамнеза, диагностики и лечения больных с доброкачественными эпителиальными опухолями яичников (ДЭОЯ) и пограничными эпителиальными опухолями яичников (ПЭОЯ), определение частоты рецидивов опухолей яичников в послеоперационный период.

Материалы и методы. По данным ретроспективного анализа историй болезни 112 женщин с эпителиальными опухолями яичников (ЭОЯ), проходивших консервативное или радикальное хирургическое лечение в стационаре, были сформированы две группы: I группа – больные с ДЭОЯ, в которую вошли 85 (75,9%) женщин, и II группа – больные с ПЭОЯ, в которую вошли 27 (24,1%) женщин. Выявлено, что основными жалобами больных с ЭОЯ являются боль (49,1%), увеличение живота в объеме (17%) и аномальные маточные кровотечения (12,5%). Самый высокий уровень заболеваемости ДЭОЯ (31,8%) наблюдается в возрастной группе 41–50 лет, тогда как пик заболеваемости ПЭОЯ (44,4%) соответствует возрастной группе 51–60 лет.

Результаты. При ПЭОЯ эндокринную патологию выявляли достоверно чаще ($p<0,05$), чем при ДЭОЯ, – 25,9% против 9,4% случаев соответственно. Патологию панкреато-гепатобилиарной системы фиксировали достоверно чаще ($p<0,05$) у больных с ПЭОЯ по сравнению с ДЭОЯ – 81,5% против 57,6% случаев соответственно. Венозные нарушения (варикозная болезнь вен органов малого таза, нижних конечностей, геморрой) достоверно чаще наблюдаются при ПЭОЯ ($p<0,05$), чем при ДЭОЯ, – 18,5% против 5,9% случаев соответственно. ЭОЯ чаще диагностируют в срок от 1 до 6 мес с момента первых клинических проявлений со средним сроком обращения к врачу $4,6\pm 0,57$ месяца. При оценке цитограммы брюшинного эксудата клетки мезотелия выявляют достоверно чаще при ДЭОЯ ($p<0,01$), чем при ПЭОЯ, – 79,4% против 40,9% случаев соответственно. Цервицит достоверно чаще диагностируют при ДЭОЯ ($p<0,01$), чем при ПЭОЯ, – 29,4% против 7,4% случаев соответственно. Самым распространенным гистологическим типом среди доброкачественных новообразований яичников являются эндометриомы, которые выявляли в 48,2% случаев от всех ДЭОЯ, а среди пограничных – серозные опухоли, которые составляли 59,3% от всех ПЭОЯ.

Заключение. Применение органосохраняющего хирургического лечения эпителиальных опухолей яичников повышает риск рецидива, особенно в случае эндометриоидного гистологического типа или пограничного варианта опухоли.

Ключевые слова: доброкачественные и пограничные эпителиальные опухоли яичников, клинико-анамнестический анализ, диагностика, лечение.

Clinical-anamnestic analysis of the course and treatment of benign and borderline epithelial ovarian tumors

M.Yu. Yegorov, A.A. Sukhanova

The objective: study the features of gynecological, physical history, diagnosis and treatment of patients with benign epithelial ovarian tumors (BeEOT) and borderline epithelial ovarian tumors (BEOT), determining the frequency of recurrence of ovarian tumors in the postoperative period.

Patients and methods. According to a retrospective analysis of case histories of 112 women with epithelial ovarian tumors (EOT) underwent conservative or radical surgical treatment in a hospital, two groups were formed: I group – patients with benign epithelial ovarian tumors (BeEOT), which amounted to 85 (75,9%) women, and group II – patients with borderline epithelial ovarian tumors (BEOT), which amounted to 27 (24,1%) women. It was found that the main complaints of patients with EOT were pain (49,1%), abdominal distension (17%), and abnormal uterine bleeding (12,5%). The highest incidence of BeEOT (31,8%) observed in the age group of 41–50 years, while the peak incidence of BEOT (44,4%) corresponds to the age group of 51–60 years.

Results. In BEOT endocrine pathology occurs significantly more frequently ($p<0,05$) than in BeEOT – 25,9% vs. 9,4%, respectively. Pathology of pancreatic-hepatobiliary system occurs significantly more frequently ($p<0,05$) in patients with BEOT compared with BeEOT – 81,5% versus 57,6%, respectively. Venous disorders (varicose veins of the pelvic organs, lower limbs, haemorrhoids) observed in BEOT significantly more frequently ($p<0,05$) than in BeEOT – 18,5% vs. 5,9%, respectively. EOT most often diagnosed in the period from 1 to 6 months after the first clinical manifestations with an average uptake of medical care $4,6\pm 0,57$ months. In assessing of peritoneal exudate cytogram the mesothelium cells are significantly more common for BeEOT ($p<0,01$) than BEOT – 79,4% versus 40,9%, respectively. Cervicitis is more likely significantly to occur in BeEOT ($p<0,01$) than in BEOT – 29,4% vs. 7,4%, respectively. The most common histological type among the benign tumors of the ovaries are endometriomas, which occurred in 48,2% of all BeEOT cases, and among the borderline tumors – serous tumors, which accounted for 59,3% of all BEOTs.

Conclusion. The use of organ sparing surgery in EOT increases the risk of recurrence, especially in the case of endometrial histology or borderline variant of tumor.

Key words: benign and borderline epithelial ovarian tumors, clinical-anamnestic analysis, diagnosis, treatment.

Сведения об авторах

Егоров Михаил Юрьевич – Кафедра акушерства, гинекологии и репродуктологии Национальной медицинской академии последипломного образования имени П.Л. Шупика, 04112, г. Киев, ул. Дорогожицкая, 9; тел.: (099) 350-86-14. E-mail: yegorovmichael@gmail.com

Суханова Аурика Альбертовна – Кафедра акушерства, гинекологии и репродуктологии Национальной медицинской академии последипломного образования имени П.Л. Шупика, 04112, г. Киев, ул. Дорогожицкая, 9; тел.: (067) 467-03-03. E-mail: a.sukhanova@gmail.com

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Абдуллаева Л.М. Клинико-гистологическая характеристика доброкачественных образований яичников // Здоровье женщины. – 2012. – № 2 (68). – С. 197–198.
2. Александров А.Л. Современные подходы к диагностике доброкачественных опухолей яичников // Одесский медицинский журнал. – 2007. – № 4 (102). – С. 79–84.
3. Боженко О.Ю. Оптимізація методів діагностики пухлин яєчників та визначення підходів до хірургічного лікування: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – К., 2014. – 20 с.
4. Дубініна В.Г., Александров О.Л. Возможны шляхи вдосконалення диференціальної діагностики доброякісних новоутворень яєчників // Здоровье женщины. – 2010. – № 10 (56). – С. 213–215.
5. Клименко Е.С. Клініко-морфологічні критерії прогнозу перебігу граничних пухлин яєчника: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Харків, 2015. – 20 с.
6. Куприенко Н.В., Малик А.В. Наиболее значимые варианты комплексного лечения муцинозных опухолей яичников // Университетська клініка. – 2013. – № 1 (9). – С. 111–114.
7. Логутова Л.С., Попов А.А., Петрухин В.А. и соавт. Хирургическое лечение беременных с доброкачественными опухолями яичников // Вопросы онкологии. – 2014. – № 3 (60). – С. 392–395.
8. Нейштадт Э.Л. Опухоли яичника / Э.Л. Нейштадт, И.Н. Ожиганова. – СПб: ООО «Издательство ФОЛИАНТ», 2014. – 352 с.
9. Новикова Е.Г., Шевчук А.С., Зава-лишина Л.Э. Некоторые аспекты органосохраняющего лечения пограничных опухолей яичников // Росс. онкол. журн. – 2010. – № 4. – С. 15–20.
10. Носенко Е.Н. Некоторые вопросы современной классификации, эпидемиологии и патогенеза доброкачественных кистозных образований яичников у девочек-подростков и женщин активного репродуктивного возраста // Новости медицины и фармации. Гинекология (253). – 2008. <http://www.mif-ua.com/archive/article/5992>
11. Сіненко Н.О. Оптимізація тактики ведення хворих з доброякісними і пограничними пухлинами та пухлиноподібними новоутвореннями яєчників: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – К., 2009. – 19 с.
12. Ярошук Т.М., Болгова Л.С. Цитологическая диагностика опухолей яичника // Онкология. – 2013. – № 3. – С. 178–183.
13. Crum CP, Drapkin R, Miron A, Ince TA, Muto M, Kindelberger DW, Lee Y. The distal fallopian tube: a new model for pelvic serous carcinogenesis. Curr Opin Obstet Gynecol 2007, 19 (1): 3–9.
14. Laculle-Massin C, Collinet P, Faye N. Diagnosis of presumed benign ovarian tumors. J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris). 2013 Dec; 42(8):760–73.
15. Longacre TA, Gilks CB. Surface epithelial stromal tumours of ovary. In: Nucci MR, Oliva E (eds), Gynecologic pathology, Elsevier Churchill Living stone, 2009, 390–450.
16. May A, Love K, Gull S. Comparing ascitic aspirate and tissue biopsy in the diagnosis of ovarian malignancy. J Obstet Gynaecol. 2011 Aug; 31(6): 535–8.
17. Piek JM, van Diest PJ, Verheijen RH. Ovarian carcinogenesis: An alternative hypothesis. Adv Exp Med Biol 2008; 622: 79–87.

Статья поступила в редакцию 09.11.16

Влияние перорального приема дидрогестерона на развитие сердца плода на ранних сроках беременности

Махмуд Закут¹, Эмад Аслем², Мазен Абукамар³, Осама Абугхазза⁴, Джозеф Панзер¹, Дэниел Де Вольф¹

¹Отделение педиатрической кардиологии, Больница при Гентском университете, De Pintelaan 185, 9000 Гент, Бельгия

²Отделение педиатрической кардиологии, Детская больница Абд аль Азиз Аль Рантиси, Газа, Палестина

³Отделение общественного здравоохранения, Университет Аль-Кудс, Газа, Палестина

⁴Королевский траст здравоохранения, Лондон, Великобритания

Springer Science + Business Media New York 2015.

Перевод. Опубликовано на английском языке: *Pediatr Cardiol* (2015) 36:1483–1488. DOI 10.1007/s00246-015-1190-9.

Врожденный порок сердца является наиболее частой формой врожденной аномалии у новорожденных и составляет более четверти всех серьезных врожденных заболеваний во всем мире. Генетическая этиология определяется в <20% случаев врожденных пороков сердца, в большинстве случаев этиология остается неясной. В контексте бремени болезней, вызванных врожденными пороками сердца, важна роль наследственных факторов риска, особенно если риск вызван лекарственным средством, чего можно избежать во время беременности. В исследовании определяли связь лечения матери дидрогестероном в начале беременности с врожденными пороками сердца младенца. Провели ретроспективное исследование методом случай – контроль врожденных дефектов и связанных с ними факторов риска. Были получены и сравнены данные 202 детей с врожденным пороком сердца с данными 200 детей контрольной группы. Все дети родились в период 2010–2013 гг. Влияние дидрогестерона определялось в ходе его известного применения во время I триместра беременности. Критерии исключения из исследования: мертворождения, хромосомные аномалии у ребенка, рождение от матерей с хроническими заболеваниями, например сахарным диабетом. Для анализа данных и с целью определить причинно-следственную связь между воздействием лекарственного средства и врожденными пороками сердца использовались бинарные логистические регрессионные анализы. Обнаружено, что матери детей, родившихся с врожденными пороками сердца, получали больше дидрогестерона в течение I триместра беременности, чем матери детей контрольной группы (скорректированное отношение шансов 2,71; доверительный интервал 95%, 1,54–4,24; $P=0,001$). Установлена положительная связь между использованием дидрогестерона на ранних сроках беременности и врожденными пороками сердца у ребенка. Для подтверждения этих результатов необходимы дальнейшие исследования.

Ключевые слова: врожденный порок сердца, дидрогестерон, беременность.

Заболеваемость врожденным пороком сердца (ВПС) в секторе Газа составляет 10 случаев на 1000 рождений [27]. Генетическая этиология определена в <20% случаев ВПС [18]. По-прежнему важно определить устранимые причины ВПС, такие, как прием лекарственных средств во время беременности [10]. Дидрогестерон представляет собой стероидный прогестин (Дюфастон является продуктом и торговой маркой «Solvay Pharmaceuticals B.V.», Голландия). При беременности дидрогестерон используется для предотвращения раннего выкидыша и преждевременных родов. Было сделано предположение, что недостаточная секреция прогестерона во время лютеиновой фазы менструального цикла и в первые недели беременности может

вызывать выкидыш. Выкидыш определяется как невынашивание беременности на любом этапе до жизнеспособности плода; существуют две известные формы выкидыша – спорадическая и привычная. По крайней мере, 25% и, вероятно, более 50% всех женщин испытывают один или более спорадических выкидышей [2,11,25]. Привычный выкидыш определяется как три или более последовательных невынашиваний беременности, которые происходят приблизительно в 1% беременностей [21]. В секторе Газа дидрогестерон обычно назначают, как только беременность определена, и до 12-й недели беременности с целью предотвратить выкидыш. К сожалению, нет четких данных о проценте беременных женщин, получающих дидрогестерон в течение I триместра беременности в Газе. Было обнаружено, что прогестагены являются тератогенными и их больше не используют на регулярной основе в США и Европе. В медицинской литературе тератогенность дидрогестерона, однако, не является однозначной. Несколько исследований показали появление пороков сердца после приема прогестина во время беременности [3,6-9,13,17]. Тем не менее, имеются исследования, в ходе которых не была установлена связь с ВПС после приема прогестина [1,4,5,12,15,19,20,22–24,26]. В секторе Газа было проведено значительное исследование, чтобы установить причины младенческой смертности. Наше исследование предлагает важные выводы о потенциально предотвратимой причине ВПС.

Цель исследования: оценка влияния дидрогестерона на возникновение ВПС.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Дети, которые родились с ВПС (случаи), и дети без ВПС (элемент контроля) были зачислены в исследование, проведенное в секторе Газа методом случай – контроль. Этот дизайн был выбран потому, что он является относительно простым, требует меньше субъектов, материально-техническое обеспечение проще и доступно [14]. Индивидуальный подбор был проведен путем выбора одного элемента контроля к каждому случаю. Исследование было проведено в Детской больнице Аль Рантиси. Для критериев включения мы применили определение ВПС Митчелла [16]: полные структурные аномалии сердца или интраторакальные крупные сосуды, которые фактически или потенциально имеют функциональную значимость. Критерии исключения были следующие: изолированное открытое овальное окно; нарушения сердечного ритма без структурных дефектов; изолированный мягкий периферический стеноз легочной артерии; изолированный «невинный» открытый артериальный проток; открытый артериальный проток у недоношенных детей; наследственные заболевания без сердечных последствий; неправильное расположение сердца без структурных дефектов. Дети, включенные в контрольную группу, не имели ВПС, они были выбраны случайным образом из тех же

Факторы риска, связанные с возникновением ВПС в Газе, одномерный анализ, период времени

Фактор риска	Случай, n=202	Элемент контроля, n=200	Значение P
ВПС в семейном анамнезе			
Первая степень	5 (2,5%)	4 (2%)	0,069
Вторая степень	21 (10,4%)	9 (4,5%)	
ВПС в семейном анамнезе отсутствует	176 (87,1%)	187 (93,5%)	
Кровное родство			
Первая степень	28 (13,9%)	16 (8%)	0,153
Вторая степень	54 (26,7%)	56 (28%)	
Кровного родства нет	120 (59,4%)	128 (64%)	
Возраст матери			
20-35 лет	182 (90,1%)	188 (94%)	0,094
>35 лет	8 (4%)	11 (5,5%)	
<20 лет	12 (6%)	1 (0,5%)	
Воздействие дидрогестерона			
Да	75 (37,1%)	36 (18%)	0,001*
Нет	127 (62,9%)	164 (82%)	

Примечания: 1. Значение, выделенное полужирным шрифтом, означает существенную связь.

2. ВПС – врожденный порок сердца. 3. $P < 0,05$ указывает на существенную связь.

географических популяций и из той же больницы во время приема по различным медицинским причинам. Во-первых, мы включили всех пациентов с указанным случаем болезни, посещающих нашу больницу в течение 6 мес. До начала исследования было получено разрешение от всех родителей, комитета по вопросам этики больницы и Министерства здравоохранения в секторе Газы.

Сбор данных начался в июне 2013 года и закончился в декабре 2013 года. Данные были собраны двумя исследователями (детский кардиолог и общий педиатр). Была получена анкета, включающая в себя вопросы о материнском возрасте, предыдущих беременностях, кровном родстве, наличии ВПС в семейном анамнезе и о последней беременности. Кроме того, была получена подробная история от матерей относительно приема лекарственных средств во время беременности, включая дидрогестерон. В Газе дидрогестерон является дорогим препаратом, который не покрывается медицинским страхованием, поэтому мы уверены, что осведомленность о приеме данного препарата в течение I триместра должна быть надежной в этой группе населения. Тем не менее, матери, которые принимали только несколько доз или не были уверены в том, что им вводили препарат, были исключены.

До начала основного исследования было проведено пилотное тестирование. Цель пилотного исследования заключалась в проверке надежности и достоверности анкеты и в дополнительной оценке возможных результатов. Мы также хотели выявить препятствия, с которыми мы столкнулись бы во время сбора данных, такие, как наличие участников, для того чтобы минимизировать процент лиц, не ответивших на вопросы в основном исследовании. Пилотное исследование было проведено на 40 участниках (20 случаев и 20 элементов контроля), что составляет 10% от основного исследования. В основное исследование были включены 202 ребенка с ВПС. В контрольную группу было включено такое же количество детей. Процент ответивших составил 97,7%.

Статистический анализ

Все анализы были выполнены с применением пакета статистических данных для социальных наук (SPSS) (IBM SPSS Statistics-v20.0, Inc., Чикаго, Иллинойс). Описательные статистики были использованы для описания основных особенностей

данных и изучения отношения между переменными. Был проведен двумерный тест Chi-square для выявления существенных связей ($P=0,05$) между каждой изучаемой ковариатой и зависимой переменной и для сравнения частоты возникновения сердечных дефектов у детей, матери которых принимали и не принимали дидрогестерон. Отношение шансов (ОШ) и доверительные интервалы (ДИ) 95% рассчитывались как оценки относительного риска. Были разработаны две логистические модели. Первая модель определила каждый фактор риска отдельно: возраст матери (<20, >35 лет), ВПС в семейном анамнезе (первая, вторая степень), кровное родство (первая, вторая степень) и воздействие дидрогестерона на ВПС. Во второй модели был определен эффект этих факторов риска в сравнении с контрольной группой, в то время как элемент контроля регулировался по каждой группе. Значительный результат означает, что значение P для измерения порядкового уровня составляет <0,05, а доверительный интервал (ДИ) составляет 95%.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В табл. 1 обобщено влияние факторов риска, связанных с возникновением ВПС в секторе Газы. Средний возраст детей, включенных в исследование, составил 13 мес. Средний возраст матери по всей исследуемой популяции составил 26 лет. Был получен положительный семейный анамнез относительно ВПС у 13% детей с ВПС, при этом он был положительным у 6,5% в контрольной группе. Более 37% матерей, имеющих детей с ВПС, принимали дидрогестерон во время I триместра беременности, при этом только 18% из контрольной группы принимали дидрогестерон. Согласно двумерному анализу, только дидрогестерон являлся значимым фактором риска для ВПС ($P=0,001$). Имела место тенденция положительного семейного анамнеза относительно ВПС и возникновения ВПС, но она не достигла статистической значимости ($P=0,069$).

В табл. 2 в первой модели воздействие дидрогестерона и ВПС в семейном анамнезе второй степени имели корреляцию с ВПС ($P=0,024$ и $P=0,001$ соответственно). После учета других факторов риска (ВПС в семейном анамнезе, брак кровных родственников, количество беременных женщин и возраст матери) во второй модели воздействие дидрогестерона было значительно связано с возникновением ВПС (ОШ 2,71, ДИ 1,64–4,24).

Логистическая регрессия: детерминанты ВПС (многомерный анализ)

Фактор риска	Значение Р	Скорректированное значение Р	Скорректированное ОШ*
Беременная женщина (количество беременностей)	0,411	0,324	0,96 (0,87-1,05)
Возраст матери	0,149	0,156	
20-35 лет	0,149	0,156	0,56 (0,24-1,27)
<20->35 лет	1	1	1
ВПС в семейном анамнезе	0,073	0,118	
Первая степень	0,747	0,810	1,19 (0,29-4,80)
Вторая степень	0,024*	0,039*	2,24 (1,04-5,59)
ВПС в семейном анамнезе нет	1	1	1
Кровное родство	0,169	0,168	
Первая степень	0,060	0,059	1,95 (0,98-3,91)
Вторая степень	0,776	0,724	1,09 (0,68-1,74)
Кровного родства нет	1	1	1
Воздействие прогестерона	0,001	0,001	0,38 (0,24-0,61)
Да	0,001*	0,001*	2,71 (1,64-4,24)
Нет	1	1	1

Примечания: 1. Значение, выделенное полужирным шрифтом, означает существенную связь.

2. Скорректированное ОШ: каждая переменная была по отдельности скорректирована для семейного анамнеза, брака кровных родственников, возраста матери и лечения гидрогестероном.

3. Скорректированное ОШ*: все переменные были введены в одну модель с корректировкой для семейного анамнеза, брака кровных родственников, возраста матери и лечения гидрогестероном.

4. $P < 0,05$ указывает на существенную связь.

5. ВПС – врожденный порок сердца.

Врожденный порок сердца в семейном анамнезе второй степени также остается значительным (ОШ 2,42, ДИ 1,04–5,59). Согласно отношению шансов, гидрогестерон имел сильнейшую корреляцию с возникновением ВПС с последующим ВПС в семейном анамнезе второй степени.

В табл. 3 не показаны никакие различия между пороками сердца у детей, матери которых принимали и не принимали гидрогестерон во время I триместра беременности.

Относительно большое количество случаев ВПС обнаружено среди матерей, принимавших гидрогестерон. Воздействие гидрогестерона происходило во время критического периода органогенеза. Данный препарат предписывали в кратчайшие сроки после подтверждения беременности, длительность приема составляла до 12-й недели беременности. В течение первых 12 нед беременности прописывали пероральный прием по 10 мг два раза в сутки. Показаниями для назначения гидрогестерона в исследуемой популяции являлись угроза выкидыша или наличие в анамнезе раннего или позднего выкидыша при предыдущих беременностях. Удивительно, но некоторые беременные женщины принимали гидрогестерон по собственному желанию, чтобы предотвратить выкидыш, даже без медицинских показаний. К сожалению, нет четких данных о проценте беременных женщин, получающих гидрогестерон в течение I триместра беременности в Газе. Возможный эффект воздействия гидрогестерона на развитие ВПС имел большой интерес в 1980-х годах, но он в значительной степени исчез в западной литературе, потому что препарат больше не используется на ранних сроках беременности. Практическое медицинское обслуживание в секторе Газа таково, что есть возможность пересмотреть связь с высокой распространенностью применения гидрогестерона. Ливи и др. [13] впервые описали взаимосвязь между ВПС и половыми гормонами у детей с транспозицией магистральных сосудов и пришли к выводу, что гормональное лечение во время беременности может быть предрасполагающим фактором ВПС. Это подтвердилось в другом исследовании, проведенном Нора и др. [17], которое показало

особую уязвимость сердечно-сосудистой системы к половым гормонам. В нашем исследовании в восьми случаях из четырнадцати с транспозицией магистральных сосудов использовался гидрогестерон. Джанерич и др. [9] на примере 104 детей с ВПС показали, что воздействие гормона во время беременности может стать причиной ВПС. Связь между прогестинами и общими показателями отклонений, включая пороки сердца, была также обнаружена в исследовании, проведенном Гринбергом и его коллегами [3]. В отчете Совместного перинатального проекта Соединенных Штатов обнаружена положительная связь между воздействием половых гормонов во время беременности и пороками сердца [6,7]. Уайзман и др. повторно оценили исходные данные из Совместного перинатального проекта Соединенных Штатов и выявили несколько недостатков [26]. Авторы пришли к выводу, что никакая значимая связь между использованием гормонов и пороками сердца не существовала в данных Совместного перинатального проекта Соединенных Штатов. Тем не менее, их вывод был подвергнут критике Хуком [8], который предложил интересную теорию: гормоны могут иметь антиабортное действие и, следовательно, увеличивать выживаемость плода с увеличением живорожденных детей, имеющих ВПС.

В ходе других исследований были сделаны иные выводы. Например, Брэкэн и его коллеги [1] изучали 1370 детей с врожденными пороками развития, которые подвергались воздействию орального контрацептива, принимаемого их матерями за год до зачатия и во время беременности, и пришли к выводу, что воздействие во время беременности удваивает риск некоторых специфических диагнозов, в том числе некоторых сердечно-сосудистых дефектов, но эти увеличения не были статистически значимыми.

Харлап [4,5] и его коллеги в двух последующих исследованиях, проведенных в 1979 и 1985 гг., поддержали гипотезу, что прогестин не был тератогенным для врожденных аномалий в целом, но они выявили относительный риск коарктации аорты и клапанного порока. В данном исследовании пять из десяти

Таблица 3

Распределение врожденных пороков сердца у детей, матери которых принимали и не принимали дидрогестерон во время I триместра беременности

Поражения	Не принимали	Принимали	Всего
VSD	37	19	56
ASD	23	14	37
TOF	11	7	18
TGA	6	8	14
PDA	11	5	16
VPS	12	5	17
AVSD	4	2	6
DORV	4	2	6
TAPVD	3	1	4
CoA	5	5	10
AoS	4	2	6
PA	3	0	3
Комплекс Шона	1	4	5
TA	3	1	4
Всего	127	75	202
	Значение	df	Значение P
Хи-квадрат Пирсона	10,384	13	0,662

Примечания: 1. Хи-квадрат Пирсона сравнивает между дефектами, подвергнутыми и не подвергнутыми воздействию дидрогестерона.
2. AoS – аортальный стеноз, ASD – дефект межпредсердной перегородки, AVSD – дефект атриовентрикулярной перегородки, COA – коарктация аорты, DORV – удвоение выходного отверстия правого желудочка, PA – легочная атрезия, PDA – открытый артериальный проток, VPS – стеноз клапана легочной артерии, TA – атрезия трехстворчатого клапана, TAPVD – полный аномальный дренаж легочных вен, TGA – транспозиция магистральных сосудов, TOF – тетрада Фалло, VSD – дефект межжелудочковой перегородки.
3. $P < 0,05$ указывает на существенную связь.

Благодарность. Мы благодарим за сотрудничество Главного врача детской больницы Аль-Насср д-ра Мостафа Аль Кахлут и педиатров.

Конфликт интересов. Авторы заявляют, что они не имеют конфликта интересов для раскрытия.

детей с коарктацией аорты и четверо из пяти детей с комплексом Шона подвергались действию дидрогестерона.

Когортные исследования в Финляндии [20], Германии [15], Швеции [12], Великобритании [19, 23, 24] и США [22] не выявили никакой связи между лечением половыми гормонами до и после зачатия и появлением пороков сердца; однако в предыдущих исследованиях показание, срок, продолжительность, доза, метод введения и назначение прогестерона в виде монопрепарата или в сочетании с эстрогеном не совпадали с нашим исследованием.

Сильными сторонами настоящего исследования является то, что оно основано на населении, в нем использовались согласованные определения случаев, в него включена полная информация о применении лекарственных средств и о многих потенциальных искажающих факторах. Однако небольшое количество продемонстрированных случаев по каждому отклонению является ограничением. Тем не менее, результаты данного исследования подняли вопрос о том, что лечение матерей дидрогестероном на ранних сроках беременности может быть связано с повышенным риском возникновения врожденных пороков сердца.

Несмотря на то, что эти выводы предлагают глубже рассмотреть факторы риска и их влияние на ВПС, они должны толковаться в свете ограничений исследования. Исследование является ретроспективным, поэтому ограничения применяются ко всем ретроспективным исследованиям. Требуется провести рандомизированное контролируемое исследование, изучающее влияние дидрогестерона. Результаты исследования, которое проводится на данный момент, могут прояснить некоторые из оставшихся вопросов. Это исследование является рандомизированным, двойным слепым, плацебо-контролируемым, многоцентровым исследованием (PROMISE), которое оценит роль дидрогестерона у женщин, имеющих в анамнезе привычное невынашивание беременности.

Выводы

Основным выводом данного исследования является рост заболеваемости вследствие применения дидрогестерона во время I триместра беременности в группе с ВПС. Следует отметить, что в нашем исследовании заболеваемость ВПС была примерно в три раза выше у детей, матери которых принимали этот препарат. Расширенные знания о рисках дидрогестерона благоприятно влияют на запрет применения этого препарата в течение I триместра на законодательном уровне, за исключением случаев, когда имеется четкое показание к применению. Результаты данного исследования имеют большое значение для медицинских работников и беременных женщин, и мы надеемся, что внесли свой небольшой вклад в снижение заболеваемости ВПС в секторе Газа. Эти данные также могут быть важными в других развивающихся странах, где это лекарственное средство до сих пор применяется во время беременности.

Вплив перорального прийому дидрогестерону на розвиток серця плода на ранніх термінах вагітності Махмуд Закут, Емад Аслем, Мазен Абукамар, Осама Абугхазза, Джозеф Панзер, Деніел Де Вольф

Природжена вада серця є найчастішою формою природженої аномалії у новонароджених і становить понад чверть усіх серйозних природжених захворювань у всьому світі. Генетична етіологія визначається в <20% випадків природжених вад серця, у більшості випадків етіологія залишається не з'ясованою. У контексті ваги хвороб, викликаних природженими вадами серця, роль неспадкових чинників ризику важлива, особливо якщо ризик викликаний лікарськими засобами, чого можна уникнути під час вагітності. У дослідженні визначали зв'язок лікування матері дидрогестероном на початку вагітності з природженими вадами серця у малюка. Проведено ретроспективне дослідження методом випадок–контроль природжених дефектів і пов'язаних з ними факторів ризику. Були отримані і порівнювалися дані 202 дітей з природженими вадами

серця з даними контрольної групи, яку склали 200 дітей. Усі діти народилися у період 2010–2013 років. Вплив дидрогестерону визначали у ході його відомого застосування під час I триместра вагітності. Критерії виключення із дослідження: мертвонародження, хромосомні аномалії у дитини, народження від матерів з хронічними захворюваннями, наприклад цукровим діабетом. Для аналізу даних та з метою визначити причинно-наслідковий зв'язок між впливом лікарського засобу і природженими вадами серця використовували бінарні логістичні регресійні аналізи. Виявлено, що матері дітей, які народилися з природженими вадами серця, отримували більше дидрогестерону протягом I триместра вагітності, ніж матері дітей з контрольної групи (відкориговане відношення шансів 2,71; (довірчий інтервал 95%, 1,54–4,24); $P = 0,001$). Установлено позитивний зв'язок між використанням дидрогестерону на ранніх термінах вагітності і природженими вадами серця у дитини. Для підтвердження цих результатів необхідні подальші дослідження.

Ключові слова: природжена вада серця, дидрогестерон, вагітність.

The Impact of Oral Intake of Dydrogesterone on Fetal Heart Development During Early Pregnancy*

Mahmud Zakut, Emad Islam, Mazen, Abukamar, Osama Abugassa, Joseph Panzer, Daniel De Wolf

Congenital heart disease is the most frequent form of congenital anomaly in newborn infants and accounts for more than a quarter of all serious congenital afflictions worldwide. A genetic etiology is identified in <20% of cases of congenital heart defects, and in most cases the etiology remains a mystery. In the context of the health burden caused by congenital heart disease, the contribution of non-inherited risk factors is important especially if it turns out to be caused by a drug which can be avoided during pregnancy. We sought to determine whether maternal dydrogesterone treatment in early pregnancy is associated with congenital heart disease in the infant. We conducted a retrospective case-control study of birth defects and associated risk factors. Data

were obtained and compared between 202 children born with congenital heart disease and a control group consisting of 200 children. All children were born in the period of 2010–2013. Dydrogesterone exposure was defined as any reported use during the first trimester of pregnancy. Exclusion criteria included stillbirths, children with chromosomal abnormalities and infants of mothers with chronic medical illnesses, e.g., diabetes. Binary logistic regression analyses were used to analyze the data and attempt to identify a causal relationship between drug exposure and congenital heart disease. Mothers of children born with congenital heart disease received more dydrogesterone during first trimester of pregnancy than mothers of children in the control group [adjusted odds ratio 2.71; (95 % CI 1.54–4.24); $P = 0.001$]. We identified a positive association between dydrogesterone usage during early pregnancy and congenital heart disease in the offspring. Nevertheless, further studies are needed to confirm these results.

Key words: Congenital heart disease, Dydrogesterone, Pregnancy.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Bracken MD, Holford TR, White C et al (1978) Role of oral contraception in congenital malformations of offspring. *Int J Epidemiol* 7:309
2. Chard T (1991) Frequency of implantation and early pregnancy loss in natural cycles. *Baillieres Clin Obstet Gynaecol* 5:179–189
3. Greenberg G, Inman WHW, Weatherall JAC et al (1977) Maternal drug histories and congenital abnormalities. *BMJ* 2:853
4. Harlap S, Prywes R, Davies AM (1975) Birth defects and estrogens and progestones in pregnancy. *Lancet* 1:682
5. Harlap S, Shiono PH, Ramcharan S (1985) Congenital abnormalities in the offspring of women who used oral and other contraceptives around the time of conception. *Int J Fertil* 30:39
6. Heinonen OP, Slone D, Monson RR et al (1976) Cardiovascular birth defects in antenatal exposure to female sex hormones. *N Engl J Med* 296:67
7. Heinonen OP, Slone D, Shapiro S (1979) Birth defects and drugs in pregnancy. *Littleton Teratol* 20(3):487–488
8. Hook EB (1994) Cardiovascular birth defects and prenatal exposure to female sex hormones: a reevaluation of data from a large prospective study. *Teratology* 49:162
9. Janerich DT, Dugan JM, Standfast SJ et al (1977) Congenital heart disease and prenatal exposure to exogenous sex hormones. *BMJ* 1:1058
10. Jenkins KJ, Correa A, Feinstein JA, Botto L, Britt AE, Daniels SR, Elixson M, Warnes CA, Webb CL (2007) Noninherited risk factors and congenital cardiovascular defects: current knowledge: a scientific statement from the American Heart Association Council on Cardiovascular Disease in the Young: endorsed by the American Academy of Pediatrics. *Circulation* 115(23):2995–3014
11. Kline J (1989) Conception to birth—epidemiology of prenatal development. *Monographs in epidemiology and biostatistics*, vol 14. Oxford University Press, Oxford
12. Kullander S, Kallen B (1976) A prospective study of drugs and pregnancy. *Acta Obstet Gynecol Scand* 55:221
13. Levy EP, Cohen A, Fraser FC (1973) Hormone treatment during pregnancy and congenital heart disease. *Lancet* 1:611
14. Lewallen S (1998) Epidemiology in practice: case-control studies. *Community Eye Health* 11(28):57–58
15. Michaelis J, Michaelis H, Gluck E et al (1983) Prospective study of suspected associations between certain drugs administered during early pregnancy and congenital malformations. *Teratology* 27:57
16. Mitchell SC, Korones SB, Berendes HW (1971) Congenital heart disease in 56,109 births. Incidence and natural history. *Circulation* 43:323–332
17. Nora JJ, Nora AH, Blum J et al (1978) Exogenous progestogen and estrogen implicated in birth defects. *JAMA* 240:837
18. Richards AA, Santos LJ, Nichols HA, Crider BP, Elder FF, Hauser NS, Zinn AR, Garg V (2008) Cryptic chromosomal abnormalities identified in children with congenital heart disease. *Pediatr Res* 64(4):358–363
19. Royal College of General Practitioners (1976) The outcome of pregnancy in former oral contraceptive users. *Br J Obstet Gynaecol* 83:608
20. Savolainen E, Saksela E, Saxen L (1981) Teratogenic hazards of oral contraceptives analyzed in a national malformation register. *Am J Obstet Gynecol* 140:521
21. Stirrat GM (1990) Recurrent miscarriage. *Lancet* 336:673–675
22. Torfs C, Milkovich L, Van Den Berg BJ (1981) The relationship between hormonal pregnancy tests and congenital abnormalities: a prospective study. *Am J Epidemiol* 113:563
23. Varma TR, Morsman J (1982) Evaluation of the early use of progestin-depot (hydroxyprogesterone hexanoate) in early pregnancy. *Int J Gynaecol Obstet* 20:13
24. Vessey MP (1979) Outcome of pregnancy in women using different methods of contraception. *Br J Obstet Gynaecol* 86:548
25. Wilcox AJ, Weinberg CR, O'Connor JF et al (1988) Incidence of early loss of pregnancy. *N Engl J Med* 319:189–194
26. Wiseman RA, Dodds-Smith IC (1984) Cardiovascular birth defects and antenatal exposure to female sex hormones: a reevaluation of some base data. *Teratology* 30:359
27. Zaqout M, Aslem ES, Oweida FS, De Wolf D (2014) Prevalence of congenital heart disease among Palestinian children born in the Gaza Strip. *Cardiol Young* 24(5):905–909

Затримка росту плода: діагностика та перинатальні наслідки

Г.С. Янюта, Т.Р. Савка, О.В. Басистий

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

Мета дослідження: визначення значущості комплексного ультразвукового оцінювання плода при затримці його росту. **Матеріали та методи.** Обстежено 185 вагітних із затримкою росту плода з використанням плацентографії, визначенням кількості навколоплідної рідини та доплерометричних показників кровотоку плода.

Результати. Установлено достовірні зміни у плаценті, кількості навколоплідної рідини та доплерометричних показниках судин плода.

Заключення. Комплексне ультразвукове оцінювання стану плода при затримці його росту дозволяє чітко визначити етапи патологічного процесу і ступінь їхньої вираженості.

Ключові слова: затримка росту плода, вагітність, матково-плацентарний та плодовий кровотік, доплерометрія.

Затримка росту плода (ЗРП) має велику питому вагу в структурі причин перинатальної захворюваності та смертності [6], а репродуктивні втрати й витрати на комплексне лікування дітей із ЗРП завдають значних соціальних та економічних збитків [1]. За даними ВОЗ, кількість новонароджених із затримкою розвитку коливається від 31,1% у Центральній Азії до 6,5% у розвинених країнах Європи. У США ЗРП діагностують у 10–15% пологів, при цьому виражена інтранатальна гіпоксія спостерігається у 30% дітей із затримкою росту. В Україні цей синдром виявляють у 6,0–17,6% випадків [2, 6]. ЗРП – друга після недоношеності причина народження дітей з низькою масою тіла. Кількість дітей із ЗРП складає 30,1% від кількості недоношених новонароджених, з яких близько 23% – серед дітей з дуже низькою масою тіла та близько 38% – з екстремально низькою масою тіла [7]. ЗРП зумовлює високі показники захворюваності та смертності серед недоношених дітей настільки ж виражено, як наявність прееклампсії у матері. Крім того, у структурі перинатальних втрат близько 20% складають нерозпізнані випадки ЗРП [7]. У недоношених із ЗРП в ранній неонатальний період часто діагностують респіраторний дистрес-синдром, сепсис, бронхолегеневу дисплазію, інтравентрикулярні крововиливи [2–4]. Зазначено відстрочене зниження когнітивних функцій [8]. Відставання дітей у фізичному розвитку спостерігається у 60% випадків, його дисгармонійність – у 80%, затримка темпів психомоторного розвитку – у 42%. Стійкі тяжкі порушення ЦНС, такі, як дитячий церебральний параліч, прогресивна гідроцефалія, олігофренія, відзначають у 12% дітей [3, 8]. Одним з найважливіших параметрів, що визначають ступінь порушень функцій ЦНС, паренхіматозних органів і перебіг неонатального періоду, є ступінь тяжкості ЗРП [7]. Є докази відстроченого ризику розвитку серцево-судинної патології, що асоційована з низькою масою тіла при народженні [9]. Отже, тривалий вплив несприятливих внутрішньоутробних факторів створює у кінцевому підсумку сумарне порушення загального розвитку та зміни якості усього подальшого життя.

Практично у всіх дослідженнях останніх років розмежовується поняття «затримка росту» і «плід з малою для даного терміну гестації масою тіла». У визначення «затримка росту» включають наявність патологічних умов, в яких розвивається плід. Незважаючи на наявні в літературі відомості з проблеми ЗРП, різні аспекти її на сьогодні вивчені не до

кінця і продовжують досліджуватись. Розроблення ефективних і достовірних методів діагностики і лікування ЗРП сьогодні є одним з найважливіших розділів перинатології.

Мета дослідження: визначення значущості комплексного ультразвукового оцінювання плода при затримці його росту.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Було обстежено 185 вагітних із ЗРП. Відповідно до класифікації ЗРП [5] та протоколам 185 вагітних із ЗРП були розподілені таким чином: у 48 (25,9%) плодів встановлена симетрична, а у 137 (74,1%) – асиметрична форма.

Ці 185 вагітних увійшли в основну групу; 100 здорових вагітних без ЗРП увійшли у контрольну групу.

Ультразвукова діагностика ЗРП базувалась на зіставленні фотометричних показників, отриманих під час дослідження, з нормативними показниками для даного строку вагітності (нижче 10–20-го перцентилі).

Для діагностики ЗРП використовували вимірювання біпаріетального розміру (БПР) голівки плода, середніх діаметрів грудної клітки і живота, співвідношення окружності голівки до окружності живота плода, а також, особливо, співвідношення довжини стегнової кістки до окружності живота.

Для характеристики ступеня тяжкості ЗРП була використана класифікація А.Н. Стрижакова та співавторів [5].

Для вивчення та оцінювання особливостей матково-плацентарного та плодового кровообігу у вагітних із ЗРП проводили доплерографію, яка дозволяє виявляти гемодинамічні порушення функції плаценти ще на доклінічних стадіях. Використання доплерометрії дає змогу оцінити стан матково-плацентарного та фетоплацентарного кровотоку, який забезпечує розвиток та функціонування органів та систем плода, прогнозувати перебіг вагітності та її результати.

Доплерометричне обстеження проводили у II та III триместрах вагітності на апараті «Acuson X300» (Німеччина). Для вивчення матково-плацентарної і фетоплацентарної гемоциркуляції реєстрували спектри кровотоку у маткових артеріях, пуповини, в аорті та басейні середньомозкової артерії (СМА) плода. Для кожної судини обчислювали пульсовий індекс (ПІ), індекс резистентності (ІР) та систоло-діастолічне співвідношення (S/D). Під час аналізу швидкісних показників ураховували $\cos \alpha$ (45–55°).

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

До проведення ультразвукового дослідження (УЗД) у 185 вагітних із ЗРП діагноз був підтверджений у 21,2%, а в інших 78,8% жінок він був виявлений уперше.

Одним з важливих напрямків використання УЗ-сканування в оцінюванні фетоплацентарної системи при ЗРП є плацентографія, яка дозволяє визначити локалізацію, розмір, структуру та наявність патологічних змін у плаценті. Під час вивчення локалізації плаценти у 185 вагітних із ЗРП виявлено, що у них майже у 2 рази частіше плацента розташована на передній стінці матки (48,9%), ніж на задній (27,3%). У контрольній групі відповідно 34% і 40%. Не було виявлено залежності розташування плаценти від форми і ступеня тяжкості ЗРП.

Таблиця 1

Допплерометричні показники кровотоку в аорті плода у жінок із ЗРП у III триместрі

Група вагітних	Ступінь ЗРП	Діаметр аорти, мм	ЛШК, см/с	ОШК, мл/хв	ПШК, мл/хв на 1 кг	ПІ	ІР
Без ЗРП	-	6,8±0,05	27,6±0,6	607,3±10,3	183,4±6,9	1,8±0,04	0,9±0,03
Із симетричною формою ЗРП		5,7±0,03*	24,2±1,1)*	435,4±11,2	179,5±8,8	2,0±0,05	1,3±0,01
	1-й	5,9±0,03*	28,7±1,3	458,3±11,9	184,3±8,4	1,8±0,03	0,9±0,02
	2-й	5,8±0,04*	27,4±1,2	443,4±13,5	181,5±9,1	1,9±0,01	1,1±0,05
	3-й	4,9±0,01*	22,9±1,8*	417,5±10,8	165,7±7,1*	2,4±0,01*	1,5±0,01*
З асиметричною формою ЗРП		5,7±0,05	30,8±1,6	476,7±12,5*	193±10,5	1,9±0,04	1,2±0,04
	1-й	5,6±0,04*	32,5±1,5*	483,3±9,8*	197,2±9,9	1,8±0,02	0,9±0,02
	2-й	5,6±0,04*	29,4±1,3	474,5±9,1*	192,3±10,3	2,0±0,03	1,1±0,02
	3-й	5,1±0,02*	23,5±1,1*	421,3±10,3*	171,5±9,8	1,1±0,02*	1,4±0,01*

Примітки: * – різниця достовірна ($p < 0,05$) щодо вагітних без ЗРП; ЛШК – лінійна швидкість кровотоку, ОШК – об'ємна швидкість кровотоку, ПШК – питома швидкість кровотоку.

Таблиця 2

Показники кровотоку в артерії пуповини при затримці ЗРП у III триместрі вагітності

Група вагітних	Ступінь ЗРП	S/D	ПІ	ІР
Без ЗРП	-	2,40±0,21	0,80±0,02	0,61±0,05
Із симетричною формою ЗРП		2,72±0,24	0,95±0,05	0,73±0,05
	1-й	2,37±0,18	0,85±0,03	0,63±0,04
	2-й	2,67±0,25	0,91±0,05	0,71±0,03
	3-й	3,21±0,19*	1,09±0,03*	0,85±0,05*
З асиметричною формою ЗРП		2,83±0,27	1,01±0,04	0,77±0,05
	1-й	2,49±0,40	0,90±0,04	0,65±0,02
	2-й	2,74±0,31	0,94±0,07	0,74±0,05
	3-й	3,27±0,37*	1,18±0,05*	0,91±0,04*

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

Під час оцінювання товщини плаценти було встановлено, що тільки у 57 (30,8%) вагітних із ЗРП ці показники були нижче нормативних. Також слід відзначити, що зменшення товщини плаценти у вагітних із ЗРП у 2 рази частіше виявляли при симетричній її формі (відповідно 46,8% і 23,6%). У всіх інших вагітних із ЗРП товщина плаценти перебувала у межах нормативних коливань.

Вивчаючи ехоструктуру плаценти у вагітних із ЗРП, встановлено передчасне «дозрівання» у 57,9% випадків. Частота і ступінь передчасного старіння плаценти перебували у прямій залежності від тяжкості ЗРП, що відображало характер інволютивних морфологічних змін у плаценті і тяжкість фетоплацентарної недостатності.

У 34,1% вагітних виявлено зменшення об'єму навколоплідної рідини, що є показником хронічного страждання плода. Якщо у вагітних без проявів ЗРП навколоплідні води виявляли у всіх порожнинах матки і вертикальний розмір найбільшої порожнини був більше 4 см, то при 1-у ступені тяжкості ЗРП зменшення об'єму навколоплідних вод відзначено у 14,6%, при 2-у ступені – у 43% вагітних, а при 3-у ступені – у всіх жінок.

Особливості кровотоку у маткових артеріях, пуповинній вені і артеріях, аорті і СМА досліджено у III триместрі у 83 жінок із ЗРП і 40 здорових вагітних. При цьому 1-й ступінь тяжкості ЗРП виявляли у 40 жінок, 2-й – у 28, 3-й ступінь – у 15 жінок.

Проведені дослідження доплерометричних показників кровотоку в аорті плода при ЗРП (табл. 1) дозволили встановити, що числові значення об'ємної швидкості кровотоку були достовірно нижчими від нормативних показників (у середньому на 25%). Аналіз отриманих даних дозволив встановити, що числові значення об'ємної і питомої швидкості кровотоку, а також діаметр аорти і лінійна швидкість кровотоку в ній при 1-у і 2-у ступенях ЗРП суттєво не відрізняються

між собою і від показників в обстежених загальної групи ЗРП. Об'ємна швидкість кровотоку, як при 1-у, так і при 2-у ступенях тяжкості ЗРП достовірно нижча за нормативні значення. Оскільки показники лінійної швидкості кровотоку не відрізняються від відповідних показників в контрольній групі, основним фактором, що визначає зниження об'ємної швидкості кровотоку в аорті плода, є зменшення її діаметра, який достовірно нижчий, ніж у нормі ($p < 0,05$).

Найбільш суттєве зниження об'ємної швидкості кровотоку у грудному відділі аорти плода виявлено при 3-у ступені тяжкості ЗРП, коли його значення були достовірно нижчими, ніж в інших групах зіставлення. При цьому діаметр судини був менший, ніж у вагітних загальної групи з ретардацією плода, а також в обстежених з 1-м і 2-м ступенями ЗРП. Зафіксовано також достовірне зниження лінійної швидкості кровотоку у порівнянні з нормою. Слід відзначити, що зменшення об'ємного кровотоку було більш вираженим, ніж відставання розмірів плода. У зв'язку з цим питома швидкість кровотоку була достовірно нижча, ніж в обстежених контрольній групі і у пацієнток із ЗРП 1-го і 2-го ступеня тяжкості ($p < 0,05$).

Визначали кількісний спектр кровотоку в аорті плода при затримці його розвитку. Так, у III триместрі вагітності при 1-у ступені ЗРП числові значення S/D достовірно не відрізнялись від нормативних показників. При 2-у ступені абсолютні значення індексів суттєво не відрізнялись від таких в обстежених загальної групи ЗРП та були достовірно вищими, ніж у пацієнток з неускладненим перебігом вагітності, протягом III триместра. При 3-у ступені тяжкості ЗРП майже у 56,8% випадків виявляли нульовий або ретроградний кровотік у фазу діастолі.

На відміну від змін, виявлених в аорті плода і артерії пуповини (табл. 2) при плацентарній дисфункції, у басейні судин мозку плода (табл. 3) спостерігається зниження індексів

Таблица 3

Показники кровотоку у басейні СМА при затримці розвитку плода у III триместрі вагітності

Група вагітних	Ступінь ЗРП	S/D	PI	IP
Без ЗРП		2,51±0,14	0,90±0,12	0,65±0,03
Із симетричною формою ЗРП		2,70±0,13	1,02±0,06	0,71±0,03
	1-й	2,56±0,11	0,95±0,03	0,67±0,01
	2-й	2,62±0,12	0,98±0,05	0,69±0,02
	3-й	2,01±0,13*	0,63±0,04*	0,52±0,01*
З асиметричною формою ЗРП		2,74±0,18	1,05±0,06	0,75±0,05
	1-й	2,60±0,13	0,97±0,04	0,68±0,02
	2-й	2,64±0,11	1,01±0,05	0,71±0,02
	3-й	2,08±0,11*	0,62±0,04*	0,57±0,03*

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

Таблица 4

Показники кровотоку у маткових артеріях при ЗРП у III триместрі вагітності

Група вагітних	Ступінь ЗРП	S/D	PI	IP
Без ЗРП	-	1,87±0,19	0,58±0,01	0,45±0,02
Із симетричною формою ЗРП		2,50±0,25	0,65±0,04	0,53±0,06
	1-й	1,95±0,15	0,59±0,01	0,48±0,03
	2-й	2,07±0,14	0,64±0,03	0,53±0,05
	3-й	2,48±0,22*#	0,73±0,02*#	0,58±0,04*?
З асиметричною формою ЗРП		2,56±0,41	0,69±0,04	0,54±0,06
	1-й	1,98±0,19	0,61±0,01	0,47±0,04
	2-й	2,15±0,21	0,67±0,03	0,55±0,04
	3-й	2,35±0,37*#	0,78±0,03*#	0,59±0,05*#

Примітка. * – Різниця достовірна ($p < 0,05$) щодо вагітних без ЗРП; # – різниця достовірна ($p < 0,05$) щодо вагітних із ЗРП 1-го ступеня.

судинного опору, яке зумовлено достовірним зростанням діастолічного компонента кровообігу. Цей феномен зберігається до антенатальної загибелі плода.

Нормальні значення індексів судинного опору у басейні СМА плода при патологічному їхньому зростанні в артерії пуповини, як це виявлено у більшості випадків, слід розглядати як перебудову плодово-плацентарного кровообігу з метою підтримання адекватного кровообігу. Тільки при прогресуванні гіпоксії для досягнення оптимальної оксигенації мозку плода відбувається спочатку підвищення, а потім різке зниження резистентності його судин.

Для визначення комплексної оцінки і ранньої діагностики, а також прогнозування порушень матково-плацентарного кровообігу і кровообігу плода необхідно проводити оцінювання спектральних показників не тільки у судинах плода, а і в маткових артеріях. Одночасне дослідження кровотоку у маткових артеріях і в судинах плода дозволяє диференційовано підходити до оцінювання патогенетичних варіантів плацентарної дисфункції і раціонально вирішувати питання акушерської тактики.

Як свідчать дані, представлені у табл. 4, характерною ознакою під час доплерометричного дослідження порушення кривої швидкості кровотоку у маткових артеріях є зниження діастолічного компонента і поява дикротичної виїмки у фазу ранньої діастолі.

Додатково був проведений аналіз показників плодово-плацентарного кровотоку у 12 вагітних, у яких виявлені нульові або від'ємні значення діастолічного компонента кровотоку в артерії пуповини: у 8 з них ці зміни поєднувалися з достовірним зниженням показників судинного опору в аорті плода і СМА; у 4 – з нульовими значеннями діастолічного компонента кровотоку в аорті плода і збільшенням числових значень показників судинного опору у СМА. Отримані дані

свідчать про декомпенсовану плацентарну недостатність, внаслідок якої наявні нульові або від'ємні значення діастолічного компонента кровотоку в артерії пуповини. При цьому різні зміни діастолічного компонента кровотоку в аорті плода представляють послідовні стадії одного і того самого патологічного процесу, що підтверджується під час динамічного доплерометричного спостереження.

При поєднанні нульових і від'ємних значень діастолічного компонента кровотоку в артерії пуповини з достовірним зниженням діастолічного компонента кровотоку в аорті плода і, як наслідок, збільшенням показників судинного опору відзначено зниження показників судинного опору у СМА за рахунок збільшення діастолічного компонента кровотоку. При цьому стані не було виявлено випадків перинатальної смерті. Поєднання критичного стану кровотоку в артерії пуповини і аорті плода і збільшення індексів судинного опору у СМА за рахунок зменшення діастолічного компонента кровотоку свідчило про декомпенсацію центральної гемодинаміки плода, що призводила до порушення кровопостачання життєво важливих органів, у тому числі і головного мозку. При даному стані плодово-плацентарного кровообігу перинатальні втрати склали 70,8%.

ВИСНОВКИ

1. Аналіз сучасних літературних даних і наш досвід дозволяють стверджувати, що провідним патогенетичним механізмом порушення стану і розвитку плода є гемодинамічні зміни в єдиній функціональній системі мати–плацента–плід.

2. Комплексне ультразвукове оцінювання стану плода при затримці його розвитку дозволяє чітко визначити етапи патологічного процесу і ступінь їхньої вираженості, що відкриває нові перспективи для вибору раціональної акушерської тактики і зниження перинатальної захворюваності і смертності.

**Задержка роста плода:
диагностика и перинатальные последствия**
Г.С. Янюта, Т.Р. Савка, А.В. Басистый

**Intrauterine growth restriction:
diagnosis and perinatal complications**
G.S. Yanyuta, T.R. Savka, A.V. Basystiy

Цель исследования: определение значимости комплексной ультразвуковой оценки плода при задержке его роста.

Материалы и методы. Обследовано 185 беременных с задержкой роста плода с применением плацентографии, определением уровня околоплодных вод и доплерометрических показателей кровотока плода.

Результаты. Установлены достоверные изменения в плаценте, количестве околоплодных вод и доплерометрических показателях сосудов плода.

Заключение. Комплексная ультразвуковая оценка состояния плода при задержке его роста позволяет четко определить этапы патологического процесса и степень их выраженности.

Ключевые слова: задержка роста плода, беременность, маточно-плацентарный и плодный кровоток, доплерометрия.

The objective: to determine the importance of a comprehensive ultrasound check of a foetus with arrested development.

Patients and methods. Some 185 pregnant women with foetuses with arrested development were examined, including their amniotic fluid volume and Doppler velocimetry of foetal circulation.

Results. Reliable changes in the placenta, amniotic fluid volume and Doppler parameters of fetal circulation.

Conclusions. The stages and scale of the pathological process in a foetus with arrested development can be clearly determined with the help of a comprehensive ultrasound check.

Key words: intrauterine growth restriction, pregnancy, blood flow in the uterus and placenta of pregnant women and in foetuses, Doppler.

Сведения об авторах

Янюта Галина Сергеевна – ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии Национальной академии медицинских наук Украины», 04050, г. Киев, ул. Платона Майборода, 8; тел.: (044) 483-62-67

Савка Тарас Романович – ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии Национальной академии медицинских наук Украины», 04050, г. Киев, ул. Платона Майборода, 8; тел.: (044) 483-62-69

Басистый Александр Валентинович – Киевский областной центр охраны здоровья матери и ребенка, 04107, г. Киев, ул. Багговутская, 1

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Проблемы беременности /Савельева Г.М., Панина О.Б., Сичанова Л.Г. и др. – 2000. – № 1. – С. 17–20.
2. Стан системи мати–плацента–плід при затримці росту плода за даними УЗД / С.М. Янюта, О.І. Жданович, Т.В. Коломійченко, В.П. Присяжнюк // Перинатологія та педіатрія. – 2008. – № 2. – С. 51–53.
3. Перетятко Л.П. Морфология плода и новорожденных с экстремально низкой массой тела / Л.П. Перетятко, Л.В. Кумеда, Е.В. Проценко. – Ивово, 2005. – 378 с.
4. Ильенко Л.И. Современный подход к программам реабилитации новорожденных с задержкой внутриутробного развития/ Л.И. Ильенко, Л.А. Бохмутова, Е.Н. Гужвина // Вестник новых медицинских технологий. – 2009. – Т. XVI, № 2. – С. 126–130.
5. Синдром задержки роста плода / А.Н. Стрижаков, И.В. Игнатко, Е.В. Тимохина, Л.Д. Белоцерковцева. – М., 2012. – 120 с.
6. World health statistics 2014. – Geneva: WHO, 2014. – 177 p.
7. Chernauek S.D. Update: consequences of abnormal fetal growth/ S.D. Chernauek // J. Clin. Endocrin. Metab. – 2012. – Vol. 97, № 3. – P. 689–695.
8. Dessi A. Physiopathology of intrauterine growth retardation: from classic data to metabolomics / A. Dessi, G. Ottonello, V. Fanos // J. Matern. Fetal. Neonatal. Med. – 2012. – № 5. – P. 13–18.
9. Moddley S.J. Intrauterine growth restriction (IUGR). Essentials of Maternal Fetal Medicine / S.J. Moddley // International Thomson Publ. – 2007. – P. 81–93.

Статья поступила в редакцию 26.10.16

Рак грудной железы в репродуктивном возрасте, индукторы риска и роль витамина D

П.Н. Веропотвелян¹, И.С. Цехмистренко², Н.П. Веропотвелян¹, С.П. Яручик³, И.В. Степанович³

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

²Перинатальный центр, г. Киев

³КУ «Криворожский онкологический диспансер» ДОС»

В статье представлены индукторы риска развития рака грудных желез (РГЖ).

Принимая во внимание риски развития РГЖ у женщин в разные возрастные периоды, целесообразно применение таргетной онкопротективной и симптоматической терапии. Полиморфизм гена витамина D, различная экспрессия ферментов, участвующих в синтезе биологически активной формы витамина D и катаболизме витамина, в конечном счете определяют локальную концентрацию витамина D. Последний регулирует пролиферацию клеток грудной железы, которая является предиктором доброкачественных поражений и онкопатологии грудной железы. Своевременная коррекция дефицита витамина D является одним из эффективных методов первичной профилактики РГЖ.

Ключевые слова: рак грудной железы, индукторы риска, витамин D, рецепторы витамина D, полиморфизм гена витамина D, мастодиния, дисгормональные заболевания грудной железы.

В настоящее время во всем мире отмечается неуклонный рост заболеваемости раком грудной железы (РГЖ). Еще с 1991 г. среди злокачественных новообразований женского организма РГЖ занял первое место, а в структуре смертности – второе. При этом заболеваемость РГЖ продолжает неуклонно расти. Согласно данным руководителя Украинского маммологического центра и отделения опухолей грудной железы и ее реконструктивной хирургии Национального института рака проф. И.И. Смоланка (2016 г.), по результатам мировой статистики онкозаболеваемость РГЖ на сегодня среди женщин продолжает лидировать [7]. Для Украины эта проблема является более чем актуальной, поскольку анализ эпидемиологической ситуации последних лет четко показывает развитие тенденций, присущих развитым странам, в которых показатели заболеваемости РГЖ увеличиваются с каждым годом.

Еще одним серьезным поводом для беспокойства украинских врачей и женщин является тот факт, что соотношение заболеваемости/смертности в Украине ниже, чем, например, в более развитых странах.

Так, по данным бюллетеня Национального канцер-реестра № 15 2014 г. заболеваемость РГЖ в 2013 г. составила 36,8 на 100 тыс. (67,9 среди женского населения), а смертность – 17,2 на 100 тыс. (31,6 – среди женщин). При этом при диагностировании рака I–II стадию имели 77,4%, III – 13,4%, IV – 7,2%. Последние два показателя, к сожалению, отличаются от показателей европейских стран в худшую сторону.

Мировые тенденции свидетельствуют о необходимости применения скрининговой маммографии у женщин в возрасте 50–69 лет. По результатам нескольких рандомизированных исследований было установлено, что применение скрининга способствует снижению количества смертей от РГЖ на 14% у женщин 50–59 лет и на 32% – у женщин 60–69 лет.

Динамика и прогноз заболеваемости и смертности от злокачественных новообразований (ЗН) как в Украине, так

и во всем мире также вызывают опасения. По прогнозам специалистов, до 2020 г. в структуре смертности от ЗН заболеваемость РГЖ составит 10%. Существует несколько причин такой неутешительной статистики. Прежде всего это нехватка государственного бюджета и, как следствие, – отсутствие национальных планов борьбы с раком, поздняя или же неполная реализация скрининговых программ, а также децентрализация лечения раковых заболеваний. К сожалению, эти вопросы до сих пор остаются открытыми в нашей стране [7].

За последние годы значительно увеличилось количество женщин, обращающихся к акушерам-гинекологам, хирургам с фиброзно-кистозной мастопатией. Согласно данным литературы и практического собственного опыта, доброкачественные заболевания грудных желез диагностируют у каждой 4-й пациентки в возрасте 30 лет и у 60% женщин старше 40 лет [8].

Отличительными особенностями доброкачественного опухолевого процесса является хорошая дифференцировка клеток, сохранность структуры той ткани, которая дала рост опухоли, медленный рост с возможной полной регрессией, наличие капсулы, экспансивный рост (раздвигание тканей, а не их прорастание) [11].

На фоне фиброзно-кистозной мастопатии развитие РГЖ возрастает в 3–5 раз, а при очаговой (узловой) форме мастопатии с пролиферацией эпителия – до 30–40 раз [6, 8, 12].

S. Dyrstad и соавторы информируют, что пролиферативные заболевания грудных желез ассоциированы со значительным увеличением риска развития РГЖ в будущем: суммарный риск – 1,76 (95% CI 3,24–4,76) [13]. Риск озлокачествления фиброаденом составляет 0,5–1,0%, при интраканаликулярном гистологическом типе – в 2–7,5 раза чаще, листовидной фиброаденоме – 3–5% [11].

На сегодня все чаще регистрируют женщин моложе 40 лет по отношению ко всему массиву пациенток с РГЖ; к сожалению, имеют место ошибки в диагностике и лечении РГЖ у женщин молодого возраста. W. Gradishar и соавторы отмечали, что по прогнозам Американского онкологического общества (American Cancer Society) в 2015 г. в США инвазивный РГЖ будет обнаружен у 234 190 американцев, 40 730 человек умрут от этого заболевания [14]. РГЖ три четверти своей удельности протекает бессимптомно.

V. Novikova указывает, что крайне сложно гарантированно предотвратить распространение РГЖ из-за особенностей лимфообращения в ткани грудной железы (пути лимфооттока – подмышечный, подключичный, надключичный, парастернальный, ретростернальный, межреберный, перекрестный, путь Героты) [11]. Учитывая трудности диагностики в «терапевтическом окне» при размере образования менее 1 см³, возможность метастазирования опухоли при микроскопически исходных размерах, практически невозможно определить «точку невозврата» прогрессии опухолевого процесса.

Для профилактики РГЖ в различных странах мира ведется пропаганда и разрабатываются государственные программы здравоохранения по данной проблеме. С. Bellcross

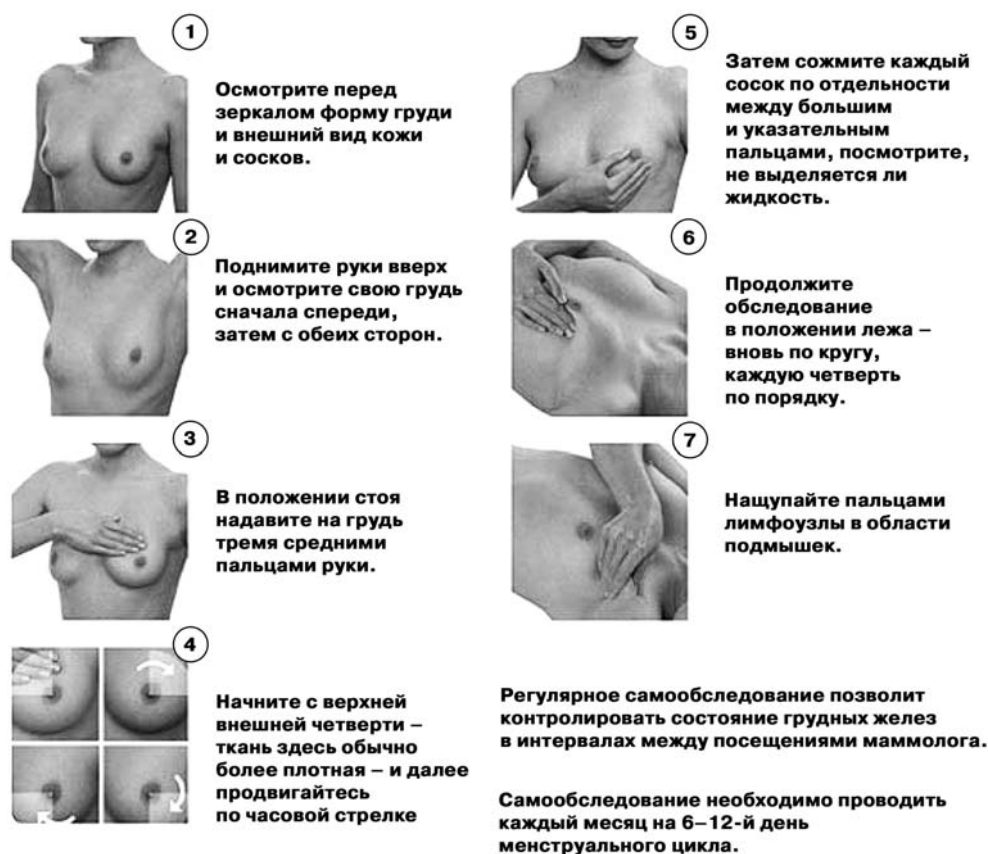


Рис. 1. Самообследование грудной железы: осмотр и пальпация [62]

информирует, что предложены различные школы (Гейла, Клауса, IBIS (Tyter-Cuziek) для оценки вероятного риска развития РГЖ [15]. Придерживаясь резолюции ВОЗ, методами отбора женщин в группу риска по РГЖ являются самообследование, анкетирование, радиотермометрия и электроимпедансная томомаммография. Также самообследование грудных желез сохраняет свою актуальность до сегодня несмотря на современные возможности неинвазивной высокоинформативной диагностики (рентгеновской, ультразвуковой, магнитно-резонансной) (рис. 1).

В межскрининговый период выявляют 18% РГЖ, самообследование грудных желез способствует снижению частоты запущенных форм РГЖ и смертности на 18,8% [11].

Гормональные факторы

РГЖ является результатом изменения генома клетки под воздействием различных индукторов, например гормонов. Согласно современным научным представлениям, грудные железы – это часть женской репродуктивной системы, и они находятся под влиянием целого комплекса гормонов: рилизинг-факторов гипоталамуса, гонадотропных гормонов гипофиза (ЛГ и ФСГ), ХГ, пролактина, тиреотропного гормона, кортикостероидов, инсулина и половых гормонов [16] (рис. 2). Но, тем не менее, первостепенная роль принадлежит эстрогенам и прогестерону, изменение концентраций которых влияет на морфологические характеристики и функциональное состояние грудной железы.

Как известно, ведущую роль в функционировании грудной железы отдают эстрадиолу, который контролирует большинство морфологических изменений в грудной железе, воздействуя на ее ткани, независимо от возраста. Эстрадиол стимулирует пролиферацию протокового эпителия

и стромы, васкуляризацию, увеличивает гидратацию соединительной ткани грудной железы.

V. Boonyaratanakornkit, P. Pateetin (2015 г.) информируют, что эстрогены играют ключевую роль в запуске и стимуляции канцерогенеза [17]. Эстроген и прогестерон относятся к группе жирорастворимых гормонов. Стероидные гормоны обладают уникальной особенностью и имеют способность непосредственно инициировать синтез белков в клетке-мишени. Стероидные гормоны легко диффундируют через клеточную мембрану, связываются со своим рецептором в цитозоле. Комплекс рецептор–гормон поступает в ядро и связывается с геном-мишенью в ДНК; в транскрипции на основе ДНК синтезируется информационная РНК, которая используется в ходе трансляции как матрица для синтеза необходимых белков [11].



Рис. 2. Механизм регуляции гормонального гомеостаза работы грудной железы [63]

Исследования С. Bracken, О'Malley [18] показывают, что женские половые гормоны, начиная с постнатального периода, принимают участие в трансформации рудиментарной протоковой системы, элонгации и бифуркации, разветвлении протоков, альвеологенезе и лактогенной дифференцировке ткани грудной железы. В грудных железах женщины вариабельность экспрессии рецепторов эстрогена, прогестерона, маркера пролиферативного пула ткани Ki-67 зависит от возраста женщины, фазы менструального цикла, секреции плацентарного лактогена при беременности, индукторов микроокружения и др. [11].

М. Хие и соавторы (2015 г.) сообщают, что прогестерон в синергизме с киназами семейства Src способен подавлять миграцию и инвазию клеток базального фенотипа РГЖ [19]. В 2015 г. в литературе было опубликовано, что низкая концентрация в плазме крови натошак предшественника опиоидного пептида проэнкефалина связана с повышенным риском возникновения РГЖ [20]. О. Melander и соавторы (2015 г.) установили прямую связь между уровнем половых гормонов и пролактина в ткани РГЖ, зависящую от возраста и менструальных особенностей [20].

Гиперпролактинемия, абсолютная или относительная гиперэстрогения, гипоандрогения и прогестероновый дефицит характерны для РГЖ. Увеличение пролактина и эстрогена при одновременном уменьшении уровня прогестерона и тестостерона, возможно, является патогномоничным индуктором риска развития РГЖ, не зависящим от возраста.

Феминизирующие опухоли яичников могут быть связаны с увеличением риска развития РГЖ [11]. Сахарный диабет 2-го типа (инсулинорезистентность, гиперинсулинемия) ассоциирован с риском возникновения гинекологического рака. Как известно, при сахарном диабете повышается уровень эстрогенов и андрогенов и снижается уровень прогестерона, что считают потенциально канцерогенными индукторами для грудной железы, эндометрия, яичников. К. Joung и соавторы сообщают, что взаимодействие между инсулином, инсулиноподобным индуктором роста и стероидными гормонами яичников могут действовать синергически при развитии рака [21].

Гипотиреоз является функциональным расстройством, проявляющимся дисфункцией щитовидной железы. Извест-

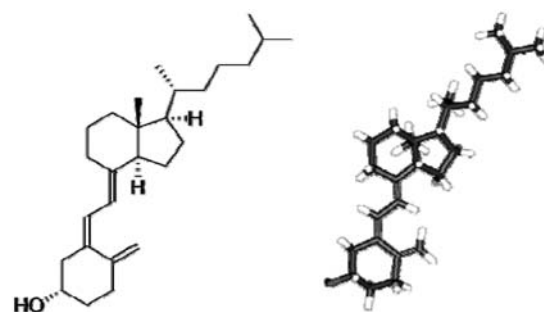


Рис. 3. Структура молекулы витамина D – холекальциферола (Cholecalciferolum)

на взаимосвязь между активностью щитовидной железы, тиреотропной и лютеотропной функциями гипофиза, пролактинстимулирующими свойствами тиролиберина. Выделены 4 клиничко-эндокринологические формы РГЖ:

- надпочечниковая;
- яичниковая;
- тиреоидная;
- инволютивная.

Для тиреоидной формы РГЖ характерен возраст пациенток около 35 лет, поздняя реализация репродуктивной функции [11].

Витамин D и РГЖ

Витамин D – стероидный гормон с эндокринным, паракринным и аутокринным эффектами. Под влиянием солнечных ультрафиолетовых лучей дегидрохолестерин в коже превращается в провитамин D₃, из которого быстро образуется витамин D₃ (рис. 3).

В крови, соединяясь с витамин-D-связывающим протеином (DBP), витамин транспортируется в печень, где с помощью фермента 25-гидроксилазы (CYP27A1) превращается в 25-гидроксихолекальциферол (25-ОНD₃) – основную циркулирующую форму витамина D, по уровню которой в крови определяют обеспеченность организма витамином D (рис. 4).

ВИТАМИН D, D-ГОРМОН И D-ЭНДОКРИННАЯ СИСТЕМА



Рис. 4. Образование витамина D, его метаболизм и основные биологические эффекты [64]

В почках под влиянием фермента CYP27B1 – α -гидроксилазы происходит второй этап гидроксирования, что приводит к синтезу физиологически активного гормона – 1,25-дигидроксивитамина D (1,25(OH)₂D)-кальцитриола [22].

H. Bischoff-Ferrari и соавторы отмечают, что во многих тканях присутствует собственная 1 α -гидроксилаза для образования активной формы D-гормона, создавая высокие внутриклеточные концентрации 1,25(OH)₂D [23]. В своей работе некоторые исследователи установили, что оптимальным (особенно для пожилых людей) является уровень 25(OH)D в сыворотке крови 30–70 нг/мл (таблица) [3, 24].

M. Elamin и соавторы (2011 г.), J. Mitri и соавторы (2014 г.) сообщают, что биологически активная форма витамина D связывается с рецептором (VDR) и взаимодействует с нуклеотидными последовательностями генов-мишеней, что и приводит к реализации биологических эффектов витамина D [25, 26]. Витамин D модулирует активность более чем 800 генов, отвечающих за иммуногенез, пролиферацию, регуляцию апоптоза, клеточную дифференцировку, степень инвазии, ангиогенеза и метастазирования. Авторы указывают, что дефицит витамина D обуславливает широкий спектр острых и хронических заболеваний, таких, как сердечно-сосудистая патология, ожирение, сахарный диабет, депрессивные состояния и болезнь Альцгеймера, кроме того, как различной локализации.

В некоторых исследованиях установлена роль витамина D в процессе канцерогенеза. В данных исследованиях отмечается, что экспрессия рецепторов витамина D есть в клетках меланомы, РГЖ, аденокарциномы толстой кишки, рака эндометрия и предстательной железы, рака мочевого пузыря [27]. Ряд исследователей выявили корреляцию между РГЖ и доступностью солнечных лучей [28, 29]. Исследователями проиллюстрировано наличие прямой связи между дефицитом витамина D и РГЖ [30–32].

C. Garland и соавторы провели мета-анализ данных 1760 пациенток: результаты свидетельствуют о четкой зависимости между частотой РГЖ и уровнем витамина D в сыворотке крови [31]. В данном исследовании установлена самая высокая частота РГЖ у пациенток с самым низким показателем 25(OH)D – менее 13 нг/мл. В когортных исследованиях «Женское здоровье» обнаружен более низкий риск развития РГЖ у пациенток при ежедневном потреблении витамина D >20 мкг (800 ME) в день, чем 10 мкг (400 ME) [33].

Другие исследователи сообщают, что женщины с ранними стадиями РГЖ и концентрацией 25(OH)D менее 20 нг/мл имели повышенный риск отдаленных рецидивов и смерти по сравнению с теми, у кого эти концентрации были более 29 нг/мл [34]. Также учеными продемонстрировано, что нормальные и опухолевые ткани грудной железы экспрессируют рецепторы витамина D (VDR) [35]. Это подтверждается ускоренным развитием грудной железы во время беременности у животных с отсутствием гена. В итоге исследователи в опытах на животных установили, что дефицит VDR является причиной роста, снижения дифференцировки и нарушения апоптоза в клетках грудной железы, что увеличивает риск развития опухоли [36].

McCullough и соавторы информируют, что аспектом дефицита витамина D является полиморфизм гена (выделено более 470) его рецепторов [37]. Полиморфные гены могут быть физиологически менее активными и не связываться с витамином D. Роль полиморфизмов VDR еще не до конца изучена, но, тем не менее, некоторые из них наиболее вероятно связаны с риском Fok1, Cdx2, Bsm1, Apa1, Taq1 b и Poly (A). В проведенном мета-анализе S. Raimondi и соавторы, C. Tang и соавторы выявили значительное увеличение риска развития РГЖ среди лиц с генотипом Fok1 ff [38, 39]. Аллель f приводит к образованию биологически менее активного белка VDR, что снижает его функциональные возможности.

Уровень 25(OH)D в сыворотке крови [3, 24]

Категория статуса витамина D	Уровень 25(OH)D, нг/мл
Дефицит	Менее 20
Недостаточность	20-30
Оптимальный уровень (особенно для пожилых людей)	30-70

Значит, как указывают исследователи, при генотипе ff на тканевом уровне последствия будут аналогичными, как при дефиците витамина D [40, 41]. Более того, клетки с генотипом Fok1 ff характеризуются повышенной экспрессией провоспалительных генов. Следовательно, генотип VDRff играет важную роль в повышении риска развития РГЖ и может определять группы населения, которым целесообразны не только профилактика, но и, возможно, лечение витамином D при развившейся патологии [42].

В некоторых публикациях авторы установили связь VDR Apa1 A2/A2 с индивидуальным повышенным риском развития РГЖ [43]. Проведенные исследования свидетельствуют, что у пациенток с повышенным риском в 64% случаев определяли гомозиготный полиморфизм рецептора витамина D Apa1 A2/A2 по сравнению с 34% в общем исследовании, что позволило отнести наследственный гомозиготный полиморфизм VDR Apa1 A2/A2 к факторам повышенного риска развития РГЖ [43].

Некоторые исследователи описали влияние полиморфизмов VDR на прогрессирование РГЖ [44]. Было установлено, что гомозиготы bb при генотипе Bsm I повышает риск развития РГЖ по сравнению с гетерозиготами Bb или гомозиготами дикого типа BB [45].

Грудная железа, в частности, содержит фермент 1 α -гидроксилазу, необходимую для синтеза 1,25(OH)₂D. Локально синтезированный высокоактивный 1,25(OH)₂D регулирует пролиферацию клеток грудной железы. Такая паракринная продукция витамина D играет важную роль в развитии и нормальном функционировании грудной железы. В литературе имеются свидетельства того, что этот гомеостаз нарушается в клетках РГЖ [10]. В первую очередь это связано с экспрессией CYP27B1 и CYP24A. Если CYP27B1, кодируя фермент 1 α -гидроксилазу, отвечает за синтез биологически активной формы витамина D, то CYP24A1, экспрессируя фермент 24-гидроксилазу, регулирует катаболизм витамина D. В ходе злокачественной трансформации опухолевые клетки теряют способность синтезировать активную форму витамина D и реагировать на VDR, что увеличивает деградацию этого гормона. Следовательно, нарушения путей метаболизма витамина D в тканях грудной железы также важны, как и абсолютный уровень витамина D в сыворотке крови [46].

Несмотря на множество исследований, посвященных витамину D и патологии грудной железы, большинство освещают преимущественно РГЖ. Однако остается открытым вопрос возможности первичной профилактики РГЖ в группах повышенного риска данного заболевания.

В этом плане представляет интерес исследование в Бразилии ученых – N. Lopes и соавторов – в 2010 г. Авторы изучили 379 случаев доброкачественных поражений грудной железы, 189 – карциномы *in situ*, 350 – инвазивных карцином и 29 – нормальной ткани грудной железы [46]. Цель проведенной работы состояла в иммуногистохимическом исследовании рецепторов витамина D и его основных регуляторных протеинов (CYP27B1 и CYP24A1) в ткани нормальной грудной железы и при различной патологии: доброкачественных поражениях, карциномах *in situ* и инвазивном раке. Было установлено, что VDR, CYP27B1 и CYP24A1 определяются в различных тканях грудной железы в разных количествах. Так, нор-

мальная ткань грудной железы характеризовалась 100% экспрессией VDR, высокой экспрессией CYP27B1 – в 63,6% и низкой экспрессией CYP24A1 – в 29,6% случаев. Такие же результаты получены при исследовании доброкачественных поражений грудной железы: высокий процент экспрессии VDR – в 93,5%, CYP27B1 – в 55,8% и низкий CYP24A1 – в 19% случаев. Такие данные свидетельствуют, что при доброкачественных поражениях грудной железы сохраняется самая высокая биологическая активность витамина D.

В случаях карциномы *in situ*, по сравнению с нормальной тканью грудной железы и доброкачественными поражениями грудной железы, было обнаружено значительное снижение экспрессии VDR. Его уровень составил всего 47,3%, что в 2 раза ниже показателей в нормальной ткани грудной и доброкачественных поражений грудной железы.

Генетические индукторы – BRCA1 и BRCA2

До сегодня генетический индуктор является предметом изучения. Мутации в генах BRCA1 и BRCA2 регистрируют в подавляющем большинстве семей с синдромом наследственного РГЖ и рака яичников (hereditary breast and ovarian cancer syndrome – HBOC) (рис. 5, 6). Пожизненный риск развития РГЖ у женщин с мутацией BRCA достигает 50–80%, BRCA2 – 40–70%. Риск развития рака яичников при мутации гена BRCA1 составляет 24–40%, BRCA2 – 11–18% [47]. V. Novikova указывает, что известны синдромы, ассоциированные с наследственным РГЖ: Ли–Фраумени (ген TP53), Коудена (ген PTEN), атаксии-телеангиэктазии (ген ATM), Линча II (ген MLH1/MSH2), Пейтца–Егерса (STK11) [11].

Акушерские индукторы риска

A. Lanfranchi, P. Fagan (2014 г.) сообщают, что установлены такие репродуктивные индукторы риска РГЖ, как отсутствие беременностей в анамнезе, поздняя доношенная беременность, самопроизвольный аборт во II триместре беременности, преждевременные роды ранее 32 нед гестации, индуцированный аборт, так как уязвимые для рака дольки 1-го и 2-го типов не трансформируются в дольки 4-го типа, резистентные к РГЖ [48]. **Первые роды в более раннем возрасте снижают риск развития РГЖ. Риск развития РГЖ повышается у женщин с поздней первой беременностью (>30 лет). Ранняя беременность (18–20 лет) имеет защитный эффект для постменопаузального развития РГЖ и является фактором риска для пременопаузального развития**

РГЖ, особенно для женщин с поздними первыми родами (>30 лет) [11].

Проведенные три и более абортов увеличивают риски возникновения РГЖ в 3 раза [11].

Согласно исследованиям V. Radzinsky и соавторов, различная гинекологическая патология (эндометриоз, миома матки, гиперпластические процессы эндометрия) зачастую сочетается с дисгормональной дисплазией грудных желез [49].

Воспалительные индукторы

Исследования A. Del Prete и соавторов свидетельствуют, что одним из ведущих индукторов канцерогенеза признано воспаление [50]. В монографии S. Rouzya показано, что при дисгормональных заболеваниях грудной железы масталгия и мастодиния (болезненность, отек, повышенная чувствительность) обусловлены увеличением уровня простагландина, который способствует изменению просвета сосудов, проницаемости сосудистой стенки, нарушению гемодинамики и водно-солевых соотношений в ткани грудной железы [51]. Данные исследователи считают, что «тлеющее» воспаление («smouldering» inflammation) обладает потенциальным канцерогенным риском. Основную роль молекулярного пути туморогенного воспаления отдают транскрипционным факторам, например ядерному индуктору хВ (NFxB). NFxB способен модулировать воспалительную реакцию опосредованно при помощи различных цитокинов, хемокинов, опухоли-ассоциированных макрофагов.

Индуктор эндокринного генеза бесплодия

Как известно, эндокринное бесплодие сопряжено с риском развития РГЖ и рака яичника. Вероятность наступления беременности снижается на 15% после каждого года бесплодного брака и на 3% с каждым годом жизни при увеличении возраста пациентки, что усиливает риски развития РГЖ (в возрасте 50 лет 1 на 500) и рака яичников (1 на 90), кроме того, требует применения вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) [51].

Вопрос роли препаратов, регулирующих процессы овуляции, в увеличении риска развития РГЖ остается открытым и до конца не изученным. Мнения Ch Fei и соавторов (2012 г.), B. Scoccia и соавторов (2014 г.) однозначны: проведенные исследования не дают права дифференцировать подобные риски развития РГЖ при использовании фолликулостимулирующего гормона от причин нарушенной фертильности, потребовавшей применения ВРТ [52, 53]. Так, исследования у пациенток, принимающих при бесплодии «fertility drugs», статистически незначимо снижен риск развития

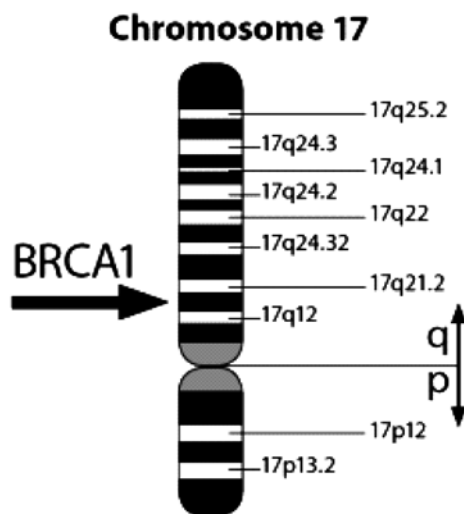


Рис. 5. Структура хромосомы 17 [65]

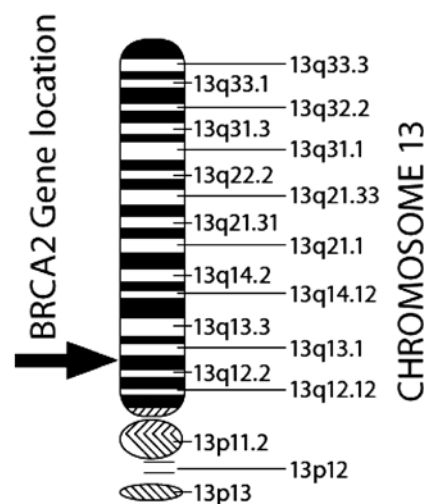


Рис. 6. Структура хромосомы 13 [65]

РГЖ по сравнению с теми, кто их не принимал ($OR=0,82$; 95% $CI=0,63-1,08$). Но, в то же время, среди пациенток, принимавших «fertility drugs», наступление беременности и ее прогрессирование более чем 10 нед сопровождалось незначительным увеличением риска возникновения РГЖ в сравнении с теми, у кого беременность не наступила ($OR=1,82$; 95% $CI=1,10-3,00$).

Результаты ретроспективного когортного исследования Луиса Бринтона (Louise Brinton), проведенного в университете штата Иллинойс (the University of Illinois at Chicago, USA) и в Национальном институте рака США (US National Cancer Institute) были представлены на 31-м съезде Европейского общества репродукции человека и эмбриологии (European Society of Human Reproduction and Embryology). Была определена незначительная связь между использованием «fertility drug» и риском развития рака половых органов у пациенток. Но, тем не менее, более высокий риск был связан с применением кломифена цитрата в течение 12 циклов и более для РГЖ (HR (hazard ratios)=1,69; 95% $CI=1,16-2,45$) и рака яичников у нерожавших пациенток ($HR=3,63$; 95% $CI=1,36-9,72$).

Исследователи сообщают, что использование гонадотропинов не было ассоциировано с увеличением риска гинекологического рака (грудных желез, яичников, эндометрия) [53]. В 2014 г. S. Tanday в авторитетном издании опубликовал сведения о том, что «fertility drug» не связаны с увеличением онкогенного риска [54].

Индукторы экстрагенитальные

Жировая ткань грудной железы содержит много рецепторов к эстрогенам и гораздо меньше – к прогестерону. При нарушении липидного обмена адипоциты являются депо эстрогенов, прогестерона и андрогенов. Под влиянием ароматизации андрогены превращаются в эстрадиол и эстрон.

В свою очередь, в жировой ткани присутствует 17β -гидроксистероиддегидрогеназа, которая катализирует трансформацию эстрадиола в эстрон, андростендиона в тестостерон и дегидроэпиандростерона в андростендиол [55]. Данный процесс с возрастом усиливается, что становится одним из индукторов увеличения риска развития РГЖ.

Морфограмма – величина отношения окружность талии/окружность бедер более 0,85 ассоциирована с риском для здоровья женщины. Ожирение, сочетающееся с сахарным диабетом и артериальной гипертензией, является способствующим индуктором РГЖ.

Фрустрирующие ситуации, которые имеют место в жизни многих пациенток (неудовлетворенность положением в семье и обществе, конфликт в быту и на работе, психические стрессы, неблагоприятные сексуальные индукторы), увеличивают прогноз доброкачественных заболеваний грудных желез.

По мнению А. Khawaja и соавторов (2013 г.), дефицит или прерывистость ночного сна увеличивает риск развития РГЖ, особенно в постменопаузе [56]. Современные практические врачи любой специальности, особенно гинекологи, эндокринологи, терапевты и хирурги, должны учитывать, что патологические процессы в печени и желчных путях продолжительностью более 10 лет увеличивают риск возникновения заболеваний грудных желез.

Иммунологические индукторы нарушения выработки глобулина, связывающего половые стероиды, концентрация которого, в свою очередь, обратно пропорциональна массе тела женщины, сопряжены с развитием гиперпластических процессов в органах женской репродукции.

Травматическое поражение грудных желез

Как известно, травмы грудных желез потенциально опасны в связи с развитием заболеваний грудных желез и РГЖ. Облигатным индуктором риска является присутствие силиконового импланта, формирование гранулем инородных тел плотной

фиброзной капсулы, вплоть до отложения в ней извести вследствие просачивания силикона за пределы импланта [11].

Биопсия – разрез ткани грудной железы – в свою очередь тоже является травмой и представляет риск возникновения кровотечения и формирования гематомы в месте биопсии, особенно вакуумной. В исследованиях М. Haider и соавторов (2014 г.) зафиксировано, что существуют риски формирования ятрогенной артериовенозной фистулы грудной железы как осложнения core-биопсии [57].

С. Bellcross [15] сообщает, что во всем мире широко используют шкалу Митчелла Гейла (1999 г.), по которой определяют степень риска развития РГЖ: рассматривается возраст женщины, возраст начала менструаций, возраст при первых родах, число родственниц первой линии родства (мать, сестра, дочь) с РГЖ, число предыдущих биопсий грудной железы (независимо от того, позитивные они или негативные), хотя бы одна биопсия с атипической гиперплазией.

Медикаментозные препараты

Имеются сведения, что фолиевая кислота связана с рисками развития РГЖ. Исследователи предполагают, что фолиевая кислота может предотвратить развитие рака в нормальных тканях, но может способствовать прогрессии возникшего (пре)неопластического процесса. S. Manshadi Deghan и соавторы (2014 г.) установили в эксперименте на крысах, что превышение суточного потребления фолиевой кислоты в 2,5 или 5 раз приводило к увеличению экспрессии белков BAX, PARP [58]. До настоящего времени изучается дозозависимый эффект фолиевой кислоты на риск развития РГЖ. Предметом продолжающихся исследований во всем мире, как указывают ученые E. Beaber и соавторы, J. Gierisch, является связь использования комбинированных оральных контрацептивов (КОК) и риска развития РГЖ [59, 60].

Недавний прием КОК (в течение предыдущего года) ассоциирован с увеличением риска развития РГЖ ($OR=1,5$; 95% $CI=1,3-1,9$) в сравнении с теми, кто никогда не принимал КОК. Более сильная связь при эстроген-позитивном РГЖ ($OR=1,7$; 95% $CI=1,3-2,1$), чем при эстроген-негативном РГЖ ($OR=1,2$; 95% $CI=0,8-1,8$). Затем ученые иллюстрируют, что недавний прием КОК (в течение 2013 г.) с высокими дозами эстрогенов (50 мг этинилэстрадиола или 80 мг местранола) ($OR=2,7$; 95% $CI=1,1-6,2$), этинодиола диацетата ($OR=2,6$; 95% $CI=1,4-4,7$), трехфазных препаратов с дозой норэтиндрона 0,75 мг ($OR=3,1$; 95% $CI=1,9-5,1$) сопряжен со значительным увеличением риска развития РГЖ в отличие от приема КОК с низкой дозой эстрогенов (20 мг этинилэстрадиола) ($OR=1,0$; 95% $CI=0,6-1,7$) [59].

По мнению N. Ноу и соавторов, прием КОК в перименопаузе увеличивает данный риск с обратной зависимостью от интервала со времени завершения приема КОК (минимальные риски спустя 10 лет) [61]. А что касается применения заместительной гормональной терапии (ЗГТ) в репродуктивный период, то она может быть применена при хирургической менопаузе. Согласно Faculty of Sexual and Reproductive Healthcare (FSRH, 2010 г.), мнения о влиянии ЗГТ на риск развития РГЖ разноречивы [1]. Некоторые исследователи сообщают, что частота РГЖ значительно выше среди женщин, когда-либо получавших комбинацию эстрогена с прогестином, но не среди пациенток, получавших монотерапию эстрогенами [2].

Если брать за основу сведения FSRH, то риск развития РГЖ при использовании ЗГТ зависит от особенностей пролиферативных процессов в гормонозависимых тканях, от расы/этнической принадлежности, индекса массы тела, плотности ткани грудной железы [1]. Риск развития РГЖ возрастает на 1,023 с каждым годом применения ЗГТ, при 5-летнем и более приеме – на 1,35, и приравнивается к рискам развития РГЖ с каждым годом отсроченной менопаузы после 50 лет у пациенток без применения ЗГТ [11].

Как известно, применение КОК, ЗГТ может сопровождаться мастодинией. В таких случаях для каждой пациентки подбирают симптоматическую терапию (фитотерапию) препаратами растительного ряда, содержащую экстракты семян пажитника сено, сухой экстракт плодов фенхеля обыкновенного, цветков ромашки аптечной, травы козлятника лекарственного, травы мелиссы лекарственной, порошок лиофилизированного маточного молочка. Пажитник сеной обладает прогестагенной активностью, применяется для лечения и профилактики мастопатий. Диосгенин является основным сапонином пажитника – в организме трансформируется в прогестерон, дефицит которого является одним из основных механизмов формирования мастопатии. J. Chung отмечает, что пажитник в культуре клеток рака предстательной железы и рака толстого кишечника уменьшает пролиферацию и вызывает апоптоз раковых клеток, не оказывая негативного влияния на жизнедеятельность здоровых клеток; другие растительные компоненты выравнивают соотношение концентрации эстрадиола и прогестерона, обладают обезболивающим эффектом при масталгии и мастодинии; лиофилизированное маточное молоко обладает онкопротективным эффектом на РГЖ [9]. При стрессе с лечебной целью включение в комплекс маточного молочка пчел приводит к восстановлению до физиологических норм уровней глюкозы, общего билирубина, общего холестерина, мочевины, креатинина, щелочной фосфатазы, общего белка, ферментов α -амилазы, аланин-аминотрансферазы и аспартатаминотрансферазы.

Профилактические мероприятия

Безусловно, роль практических врачей, особенно акушеров-гинекологов, первостепенна в проведении профилактических медицинских осмотров женщин, направленных на раннее выявление гинекологической патологии, заболеваний грудной желез, инфекций, передаваемых половым путем, ВИЧ-инфекции, подбор методов контрацепции, пре-концепционную и прегравидарную подготовку.

При выявлении кистозно-узловой формы доброкачественной дисплазии грудных желез необходимо направлять женщин в онкологический диспансер для решения вопроса о верификации диагноза и необходимости хирургического лечения; осмотра и пальпации грудных желез; на ультразвуковое исследование (1 раз в год) и доплерографию грудных желез; рентгеномаммографию (первая маммография – в 35–36 лет, частота выполнения: в 35–50 лет 1 раз в 2 года, старше 50 лет – 1 раз в год), дуктографию; определение уровня гормонов крови; биопсию ткани грудной железы после менструации; микроскопическое исследование отделяемого из соска; гистологическое исследование биоптата; ультразвуковое исследование щитовидной железы, надпочечников.

Рак грудної залози у репродуктивному віці, індуктори ризику і роль вітаміну D П.М. Веропотвелян, І.С. Цехмістренко, М.П. Веропотвелян, С.П. Яручик, І.В. Степанович

У статті представлені індуктори ризику розвитку раку грудних залоз (РГЗ).

Беручи до уваги ризику розвитку РГЗ у жінок у різні вікові періоди, доцільне застосування таргетної онкопротективної і симптоматичної терапії. Поліморфізм гена вітаміну D, різна експресія ферментів, які беруть участь у синтезі біологічно активної форми вітаміну D і катаболізму вітаміну, в кінцевому підсумку визначають локальну концентрацію вітаміну D. Останній регулює проліферацію клітин грудної залози, яка є предиктором доброякісних уражень і онкопатології грудної залози. Своєчасна корекція дефіциту вітаміну D є одним з ефективних методів первинної профілактики РГЗ.

Ключові слова: рак грудної залози, індуктори ризику, вітамін D, рецептори вітаміну D, поліморфізм гена вітаміну D, мастоденія, дисгормональні захворювання грудної залози.

Для пациенток с доброкачественной дисплазией грудной железы (N60,0, N60,1, N60,2, N60,3, N60,4, N60,8, N60,9, N62, N63) рекомендованы: препараты, содержащие прутняк (витекс священный); фитотерапия; иодид калия; прогестагены; ингибиторы пролактина; антиэстрогены; подбор ЗГТ, КОК. При диффузной мастопатии (N64,4) рекомендованы: препараты, содержащие прутняк (витекс священный); фитотерапия; КОК; ингибиторы пролактина.

В публикациях А. Wilson и соавторов (2013 г.) показано, что в мире формируются междисциплинарные центры по обследованию грудной железы, в состав которых входят: специалист по патологии грудной железы (должен иметь сертификат по своей специальности с полным обучением по заболеваниям грудных желез), радиолог, патолог, хирург, онколог, генетик, физиолог, психиатр, психотерапевт, специалист по дренированию лимфатической системы и др. [3].

Таким образом, принципы лечения дисгормональной патологии в репродуктивном возрасте должны заключаться в индивидуальной профилактике ранней, преимущественно доклинической диагностики, лечении, реабилитации.

Универсальным методом профилактики различной патологии является нормированная физическая активность, режим сна, отдыха, рациональное питание, сексуальная удовлетворенность, повышение фрустрационной толерантности. С. Fiuza-Luces и соавторы (2013 г.) рекомендуют исследовать основные миокны, молекулярные сигналы/пути, участвующие в продукции мышечно-скелетных «лекарств» («pill») [4]. Современные результаты по эпидемиологии витамина D при РГЖ позволяют отнести его к высокоэффективным средствам первичной и вторичной профилактики данной патологии.

Согласно литературному анализу, выделяют три основные причины снижения защитных биологических свойств витамина D в ткани грудной железы [5]:

- а) абсолютный дефицит циркулирующего витамина D;
- б) полиморфизм VDR, что приводит к снижению концентрации активного метаболита витамина D в ткани грудной железы;
- в) снижение экспрессии VDR и CYP24F1 – приводит к тому, что трансформированные клетки грудных желез теряют способность к синтезу активной формы витамина D и отводу на эффекты витамина D, опосредованные через VDR.

Онкологическая настороженность со стороны пациентки и практического врача является залогом своевременной диагностики заболеваний грудных желез и улучшением прогноза и выживаемости пациенток. Необходимо применение таргетной онкопротективной терапии с применением препаратов, обладающих способностью избирательно ингибировать опухолевые стволовые клетки РГЖ [11].

Breast cancer in reproductive age, inducers of risk and the role of vitamin D P.N. Veropotvelyan, I.S. Tsekhmistrenko, M.P. Veropotvelyan, S.P. Yaruchik, I.V. Stepanovich

The article presents the inductors risk of developing breast cancer (RG).

Considering the risks of breast cancer in women in different age periods, appropriate use of targeted cancer protector and symptomatic therapy. Gene polymorphism of the vitamin D, the different expression of enzymes involved in the synthesis of biologically active forms of vitamin D and catabolism of vitamin ultimately determine the local concentration of the vitamin D. The latter regulates the proliferation of breast cells which is the basis of benign lesions and cancer of the breast. Timely correction of vitamin D deficiency is one of the most effective methods for primary prevention of breast cancer.

Key words: breast cancer, inductors risk of breast cancer, vitamin D, vitamin D receptor gene polymorphism of vitamin D, mastodynia, dishormonal disease of the breast.

Сведения об авторах

Веропотвелян Петр Николаевич – Отделение патологии репродуктивной функции человека ОКУ «Межобластной центр медицинской генетики и пренатальной диагностики», 50000, г. Кривой Рог, пл. Освобождения, 3а; тел.: (0564) 92-36-09. E-mail: genetika@ukrpost.ua

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

Веропотвелян Николай Петрович – ОКУ «Межобластной центр медицинской генетики и пренатальной диагностики», 50000, г. Кривой Рог, пл. Освобождения, 3а; тел.: (0564) 92-49-30. E-mail: genetika@ukrpost.ua

Яручик Сергей Павлович – КУ «Криворожский онкологический диспансер» ДОС», 50048, г. Кривой Рог, Днепротетровское шоссе, 1; тел.: (0564) 72-05-32. E-mail: onko@riad.com.ua

Степанович Ирина Владимировна – КУ «Криворожский онкологический диспансер» ДОС», 50048, г. Кривой Рог, Днепротетровское шоссе, 1; тел.: (0564) 72-05-32. E-mail: onko@riad.com.ua

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Clinical Effectiveness Unit. Contraception for women aged 40 years. London (England): Faculty of Sexual and Reproductive Healthcare (FSRH). 2010; Jul. 26 p.
2. Thorbjarnardottir T. Oral contraceptives, hormone replacement therapy and breast cancer risk: A cohort study of 16 928 women 48 years and older //Eur. J. Cancer. 2013; 49(17): 3579-87.
3. Wilson A.R. EUSOMA (European Society of Breast Cancer Specialists). The requirements of a specialist Breast Centre //L. Marotti, S. Bianchi, L. Biganzoli, S. Claassen, T. Decker T. et al. //Eur. J. Cancer. 2013; 49(17): 3579-87.
4. Fiuz-Luces C. Exercise is the real polypill //N. Garatachea, N.A. Berger, A. Lucia //Physiology (Bethesda). 2013; 28(5): 330-58.
5. Yamamoto N. Immunotherapy of metastatic breast cancer patients with vitamin D-binding protein-derived macrophage activating factor (GcMAF) //H. Suyama, N. Yamamoto, N. Ushijima //Int. J. Cancer. 2008; 122(2): 461-7.
6. Dragoslava Zivadinovic. Membrane estrogen receptor- α levels predict estrogen-induced ERK 1/2 activation in MCF-7 cells //S. Watson Cheryl //Breast Cancer Res. 2005; 7:130-114.
7. Смоланка И.И. Взгляд онколога на репродуктивное здоровье женщины //3 турботою про жінку. 2016; 4(70): 11-12.
8. Radzinsky V.E. The possibility of a combination therapy of uterine fibroids and benign mammary dysplasia //I.M. Ordiansky, M.N. Maslennikov, E.A. Pavlova, V.V. Kardanova //Obstetrics and Gynecology. 2013; 4: 44-47.
9. Chung J.G. Effects of butylated hydroxyanisole (BHA) and butylated hydroxytoluene (BHT) on the acetylation of 2-aminofluorene and DNA-2-aminofluorene adducts in the rat. Toxicol Sci. 1999; 51(2): 202-10.
10. Maltseva L.I. Vitamin D and breast cancer in women gland //Y. Haryfullova //Obstetrics and Gynaecology. 2015; 8: 33-38.
11. Novikova V.A. Factors line breast cancer glands in the reproductive age //Obstetrics and Gynaecology. 2015; 10: 27-34.
12. Socolov D. Benign breast disease and the risk of breast cancer in the next 15 years //I. Anghelache, C. Ilea, R. Socolov, A. Carauleanu //Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat. Iasi. 2015; 119(1): 135-40.
13. Dyrstad S.W. Breast cancer risk associated with benign breast disease: systematic review and meta-analysis //Y. Haryfullova //Breast Cancer Res. Treat. 2015; 149(3): 569-75.
14. Gradishar W.J. Breast Cancer Version 2.2015 //B.O. Anderson, R. Balassanian, S.L. Blair, H.J. Burstein, A. Cyr et al. //J. Natl. Compr. Canc. Netw. 2015; 13(4): 448-75.
15. Bellcross C. Approaches to applying breast cancer risk prediction models in clinical practice //Commun. Oncol. 2009; 6(8): 373-82.
16. Емец Н.А. Роль прогестерона в терапии дисгормональных заболеваний МЖ. От теории к практическому применению //3 турботою про жінку. 2016; 5(71): 16-17.
17. Boonyaratankornkit V. The role of ovarian sex steroids in metabolic homeostasis, obesity, and postmenopausal breast cancer: molecular mechanisms and therapeutic implications //P. Pateetin //Biomed. Res. Int. 2015; 2015: Article ID 140196.
18. Brisken C. Hormone action in the mammary gland //B. O'Malley //Cold Spring Harb. Perspect. Biol. 2010; 2(12): a003178.
19. Xie M. Progesterone and Src family inhibitor PP1 synergistically inhibit cell migration and invasion of human basal phenotype breast cancer cells //L. Zhou, X. Chen, L.O. Gainey, J. Xiao, M.S. Nanes et al. //Biomed. Res. Int. 2015; 2015: Article ID 426429.
20. Melander O. Stable peptide of the endogenous opioid enkephalin precursor and breast cancer risk //M. Orho-Melander, J. Manjer, Th. Svensson, P. Almgren, P.M. Nilsson et al //J. Clin. Oncol. 2015; 33(24): 2632-8.
21. Joong K.H. The association between type 2 diabetes mellitus and women cancer: the epidemiological evidences and putative mechanisms //J.-W. Jeong, B. J. Ku //Biomed. Res. Int. 2015; 2015: Article ID 920618.
22. Institute of Medicine, Food and Nutrition Board. Dietary reference intakes for calcium and vitamin D. Washington, DC: National Academy Press; 2010.
23. Bischoff-Ferrari H.A. Vitamin D deficiency: evidence, safety, and recommendations for the Swiss population //P. Burckhardt, K. Quack-Loetscher, B. Gerber, D. L'Allemand, J. Laimbacher, M. Bachmann, R. Rizzoli //Report written by a group of experts on behalf of the Federal Commission for Nutrition (FCN). 2012. Available at: <http://www.iccid.org/p142000804.html>. 3.
24. Dawson-Hughes B. IOF position statement: vitamin D recommendations for older adults //A. Mithal, J.P. Bonjour, S. Boonen, P. Burckhardt, G.E. Fuleihan et al. //Osteoporos. Int. 2010; 21(7): 1151-4.
25. Elamin M.B. Vitamin D and cardiovascular outcomes: a systematic review and meta-analysis //Abu Elnour N.O., Elamin K.B., Fatourechi M.M., Alkatib A.A., Almandoz J.P. et al. //J. Clin. Endocrinol. Metab. 2011; 96 (7): 1931-42.
26. Mitri J. Vitamin D and diabetes //A.G. Pittas //Endocrinol. Metab. Clin. North Am. 2014; 43(1): 205-32.
27. Ooi L.L. Vitamin D deficiency promotes human breast cancer growth in a murine model of bone metastasis //H. Zhou, R. Kalak, Y. Zheng, A.D. Conigrave, M.J. Seibel, C.R. Dunstan //Cancer Res. 2010; 70(5): 1835-44.
28. Garland C. Epidemiology of cancer risk and vitamin D. In: Holick M., ed. Vitamin D: molecular biology, physiology, and applications //Garland F., Gorham E. //Totowa, New Jersey: Humana Press; 1999: 375-409.
29. John E.M. Vitamin D and breast cancer risk: the NHANES I Epidemiologic follow-up study, 1971-1975 to 1992. National Health and Nutrition Examination Survey //G.G. Schwartz, D.M. Dreon, J. Koo //Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev. 1999; 8(5): 399-406.
30. Gorham E.D. Acid haze air pollution and breast and colon cancer in 20 Canadian cities //C.F. Garland, F.C. Garland //Can. J. Public Health. 1989; 80(2): 96-100.
31. Garland C.F. Vitamin D and prevention of breast cancer: pooled analysis //E.D. Gorham, S.B. Mohr, W.B. Grant, E.L. Giovannucci, M. Lipkin et al. //J. Steroid Biochem. Mol. Biol. 2007; 103(3-5): 708-11.
32. Rejmark L. Reduced prediagnostic 25-hydroxyvitamin D levels in women with breast cancer: a nested case-control study //A. Tietze, P. Vestergaard, L. Buhl, M. Lebrink, L. Heickendorff, L. Mosekilde //Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev. 2009; 18(10): 2655-60.
33. Toner C.D. The vitamin D and cancer conundrum: aiming at a moving target //C.D. Davis, A. John, J.A. Milner //J. Am. Diet. Assoc. 2010; 110(10): 1492-500.
34. Goodwin P.J. Prognostic effects of 25-hydroxyvitamin D levels in early breast cancer //M. Ennis, K.I. Pritchard, J. Koo, N. Hood //J. Clin. Oncol. 2009; 27(23): 3757-63.
35. Colston K.W. Vitamin D and breast cancer risk. Best Pract. Res. //Clin. Endocrinol. Metab. 2008; 22(4): 587-99.
36. Zinser G.M. Vitamin D receptor (VDR) ablation alters carcinogen-induced tumorigenesis in mammary gland, epidermis and lymphoid tissues //M. Suckow, J. Welsh //J. Steroid Biochem. Mol. Biol. 2005; 97(1-2): 153-64.
37. McCullough M.L. Vitamin D gene pathway polymorphisms and risk of colorectal, breast, and prostate cancer //R.M. Bostick, T.L. Mayo //Annu. Rev. Nutr. 2009; 29: 111-32.
38. Raimondi S. Review and meta-analysis on vitamin D receptor polymorphisms and cancer risk //H. Johansson, P. Maisonneuve, S. Gandini //Carcinogenesis. 2009; 30(7): 1170-80.
39. Tang C. Fok1 polymorphism of vitamin D receptor gene contributes to breast cancer susceptibility: a meta-analysis //N. Chen, M. Wu, H. Yuan, Y. Du //Breast Cancer Res. Treat. 2009; 117(2): 391-9.
40. Colin E.M. Consequences of vitamin D receptor gene polymorphisms for growth inhibition of cultured human peripheral blood mononuclear cells by 1, 25-dihydroxyvitamin D3 //A.E. Weel, A.G. Uitterlinden, C.J. Buurman, J.C. Birkenhager, H.A. Pols, J.P. van Leeuwen //Clin. Endocrinol. (Oxford). 2000; 52(2): 211-6.

41. Uitterlinden A.G. Genetics and biology of vitamin D receptor polymorphisms /Y. Fang, J.B. Van Meurs, H.A. Pols, J.P. Van Leeuwen //Gene. 2004; 338(2): 143-56.
42. Mehta R.G. Vitamin D and breast cancer: emerging concepts /X. Peng, F. Alimirah, G. Murillo, R. Mehta //Cancer Lett. 2013; 334(1): 95-100.
43. Dalessandri K.M. Vitamin D receptor polymorphisms and breast cancer risk in a high-incidence population: a pilot study /R. Miike, J.K. Wiencke, G. Farren, T.W. Pugh, S. Manjeshwar et al. //J. Am. Coll. Surg. 2012; 215(5): 652-7.
44. Lundin A.C. South-East Sweden Breast Cancer Group. Association of breast cancer progression with a vitamin D receptor gene polymorphism /P. Soderkvist, B. Eriksson, M. Bergman-Jungstrom, S. Wingren //Cancer Res. 1999; 59(10): 2332-4.
45. Lowe L.C. Plasma 25-hydroxy vitamin D concentrations, vitamin D receptor genotypes and breast cancer risk in a UK Caucasian population /M. Guy, J.L. Mansi, C. Peckitt, J. Bliss, R.G. Wilson, K.W. Colston //Eur. J. Cancer. 2005; 41(8): 1164-9.
46. Lopes N. Alterations in Vitamin D signalling and metabolic pathways in breast cancer progression: a study of VDR, CYP27B1 and CYP24A1 expression in benign and malignant breast lesions /B. Sousa, D. Martins, M. Gomes, D. Vieira, L.A. Veronese et al. //BMC Cancer. 2010; 10: 483. Available at: <http://www.biomedcentral.com/1471-2407/10/483>
47. Hereditary Breast and/or Ovarian Cancer Syndrome. NCCN Guidelines Version 4.2013. Available at: http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/genetics_screening.pdf. Accessed October 30, 2013.
48. Lanfranchi A.E. Breast cancer and induced abortion: a comprehensive review of breast development and pathophysiology, the epidemiologic literature, and proposal for creation of databanks to elucidate all breast cancer risk factors /P. Fagan //Issues Law Med. 2014 Spring; 29(1): 3-133.
49. Radzinsky V.E. Breast and gynecological disease /I.M. Ordiyants, L.K. Hasanova, L.R. Toktar, V.I. Zubkin //Moscow; 2010; 304p.
50. Del Prete A. Molecular pathways in cancer-related inflammation /P. Allavena, G. Santoro, R. Fumarulo, M.M. Corsi, A. Mantovani //Biochem. Med. (Zagreb). 2011; 21(3): 264-75.
51. Rouzvia S.K. Gynecology. Almost Directory doctor. Per. with English. Ailamazyan EK, ed. M.: MEDpress - inform; 2004; 519.
52. Fei Ch. Fertility drugs and young-onset breast cancer: results from the Two Sister Study /L.A. DeRoo, D.P. Sandler, C.R. Weinberg //J. Natl. Cancer Inst. 2012; 104(13): 1021-7.
53. Scoccia B. O-064 Long-term relationship of ovulation-stimulating drugs to breast and gynecologic cancers. In: Abstracts of the 30th Annual Meeting of the European Society of Human Reproduction and Embryology. 29 June - 2 July 2014 Munich, Germany / K. Moghissi, C. Westhoff, S. Niwa, D. Ruggieri, B. Trabert et al. //Hum. Reprod. 2014; 29(Suppl.1): i27.
54. Tanday S. Fertility drugs not linked to cancer risk //Lancet. Oncol. 2014; 15(9): 367. doi: [http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045\(14\)70300-6](http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045(14)70300-6)
55. Podzolkova N.M. AL Eye Obesity and Function reproduktivnaya women /I.V. Kuznetsov //Uchebnoe posobie. M.: 2006; 28.
56. Khawaja A. Thompson Ch.L. Sleep duration and breast cancer phenotype /S. Rao, L. Li //J. Cancer Epidemiol. 2013; 2013: Article ID 467927.
57. Haider M.H. Iatrogenic arteriovenous fistula of the breast as a complication of core needle biopsy /A. Satpathy, W. Abou-Samra //Ann. R. Coll. Surg. Engl. 2014; 96(8): e20-2.
58. Manshadi Deghan S. Folic acid supplementation promotes mammary tumor progression in a rat model /L. Ishiguro, K.-J. Sohn, A. Medline, R. Renlund, R. Croxford, Y.I. Kim //PLoS One. 2014; 9(1): 84635.
59. Beaber E.F. Recent oral contraceptive use by formulation and breast cancer risk among women 20 to 49 years of age /D.S.M. Buist, W.E. Barlow, K.E. Malone, S.D. Reed, C.I. //Cancer Res. 2014; 74(15): 4078-89.
60. Gierisch J.M. Oral contraceptive use and risk of breast, cervical, colorectal, and endometrial cancers: a systematic review /R.R. Coeytaux, R. Peragallo Urrutia, L.J. Havrilesky, P.G. Moorman, W.J. Lowery et al. //Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev. 2013; 22(11): 1931-43.
61. Hou N. Hormone replacement therapy and breast cancer: heterogeneous risks by race, weight, and breast density /S. Hong, W. Wang, O.I. Olopade, J.J. Dignam, D. Huo //J. Natl. Cancer Inst. 2013; 105(18): 1365-72.
62. <http://onkolog-24.ru/rak-molochnoy-zhelezy-u-zhenshchin.html>
63. Okulov A.B. Hypospadias and gynecomastia markers of disorders sex differentiation /D.N. Brovin, E.A. Volodko //Attending physician. 2005; 7: 28-32.
64. Schwartz G.Y. vitamin D Deficiency and its pharmacological correction. Regular issues of «BC» No. 7 dated 06.04.2009 page 477.
65. Kochetkova E.A. Cancer risk breast and ovarian cancer caused by mutations of genes BRCA1, BRCA2, CHEK2 /N.To. Degenerative //Kazakhstan Medical Journal 2013; 4(34) July-August.

Статья поступила в редакцию 10.10.16

Персистенция биопленок *Gardnerella Vaginalis* на вагинальном эпителии после стандартной терапии пероральным метронидазолом

А. Свидсински, В. Мендлинг, В. Лонинг-Баук и др.

Германия, Бельгия

Здоров'я України. Тематичний номер. Жовтень, 2016

Бактериальный вагиноз (БВ) – наиболее распространенная инфекция репродуктивного тракта у женщин детородного возраста. Помимо дискомфорта, БВ ассоциируется с рядом неблагоприятных акушерских и гинекологических исходов. Как состояние со сниженной колонизационной резистентностью БВ значительно повышает риск инфекций, передающихся половым путем, в частности гонореи, хламидиоза, генитального герпеса и ВИЧ-1. Кроме того, БВ способствует репликации и вагинальному шеддингу ВИЧ-1 и HSV-2, внося вклад в пандемию этих инфекций.

Несмотря на глобальную значимость проблемы БВ, эффективные подходы к лечению этой инфекции ограничены. Стандартные схемы, рекомендованные Центрами по профилактике и лечению заболеваний США (CDC), позволяют достичь излечения только в 60–70% случаев, а у 20–30% женщин в пределах 3 мес после выздоровления наблюдается рецидив. Это объясняется тем, что БВ характеризуется не только избыточным бактериальным ростом, но и присутствием плотной, тесно прикрепленной к слизистой оболочке вагины бактериальной биопленки, которая является облигатным признаком БВ и отсутствует у здоровых женщин. Бактериальные биопленки ассоциируются с различными резистентными инфекциями (например *Escherichia coli*, *Helicobacter pylori*, *Pseudomonas aeruginosa*). Биопленка является значимым механизмом вирулентности, который облегчает прикрепление бактерий к эпителиальным поверхностям, позволяет достигать значительно более высоких концентраций, чем в просветных жидкостях, а также механизмом подавления иммунитета, не позволяющим антимикробным агентам достигать бактерий, вследствие чего последние могут длительно персистировать в биопленке в виде латентных, не размножающихся колоний.

Целью настоящего исследования было изучить эффективность стандартной терапии пероральным метронидазолом в отношении эрадикации БВ-ассоциированной биопленки, а также персистенции и активности биопленки в период до 5 нед после лечения. Бактерии биопленки визуализировали с помощью флуоресцентной гибридизации *in situ* (FISH), основанной на 16/23S рибосомальной ДНК (рДНК), при изучении вагинальных биоптатов, которые получали во время терапии и с однонедельным интервалом после лечения.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследовании приняли участие 18 женщин с БВ (средний возраст 26,3±5,8 года). Первичный диагноз БВ подтверждали клинически и микробиологически (критерии Amsel и Nugent соответственно). Для включения в исследование у пациентки должны были присутствовать 3 или 4 критерия Amsel (повышенные гомогенные выделения из влагалища, pH >4,5, наличие ключевых клеток при микроскопии и/или «рыбный» запах при добавлении 10% гидрохлорида калия)

при оценке Nugent >7 для окрашенного по Граму вагинального мазка.

После установления диагноза все женщины получали стандартную пероральную терапию метронидазолом 500 мг 2 р/сут в течение 7 дней. Участниц случайным образом распределили для дальнейших обследований на 3-й день лечения, на 7-й, 14-й, 21-й, 28-й или 35-й день после лечения (по 3 пациентки в каждой точке времени). При обследовании перед биопсией оценивали статус вагинальной микрофлоры по данным микроскопии висячей капли, по клиническим критериям, микроскопии окрашенного по Граму мазка и с помощью культурального исследования. Затем из латеральной стенки среднего отдела свода получали биоптат (диаметром 1–3 мм) с последующей его фиксацией и получением парафиновых блоков. Микротомные срезы исследовали с помощью FISH с применением различных зондов.

У каждой пациентки оценивали следующие показатели: критерии Amsel и Nugent (статус микрофлоры), бактериальную плотность биопленки (бактериальное число, выраженное в единицах log¹⁰), бактериальное разнообразие биопленки (относительное содержание кластеров различных штаммов) и проницаемость биопленки (индикатор активности бактерий).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

При первичном обследовании все пациентки (n=18) были позитивными по 4 критериям Amsel и имели среднюю оценку Nugent 9 баллов.

После завершения 7-дневного курса лечения у пациентов отсутствовали вагинальные выделения, «рыбный» запах и ключевые клетки на протяжении периода наблюдения, хотя у 9 из 15 женщин (60%) сохранялось умеренное повышение pH (рис. 1А). Отмечен статистически значимый тренд для вагинального pH в динамике наблюдения (p=0,002).

Оценка Nugent после завершения терапии оставалась на уровне <7. В то же время у 7 из 18 пациенток (47%) сохранялась промежуточная флора (оценка Nugent 4–6) без выраженного тренда (рис. 1В) в динамике наблюдения (p=0,422).

Количество бактерий, прикрепленных к вагинальному эпителию, существенно увеличивалось (p=<0,001) со временем (рис. 1С).

Тем не менее наиболее значимым результатом было время-зависимое изменение проницаемости биопленки (p=0,007). Как показано на рисунке 1D, процент окрашенных 6-диамидино-2-фенилиндолом (DAPI) бактерий в биопленке, связанных с меченными FISH олигонуклеотидными зондами, резко снизился после лечения; средняя проницаемость биопленки составляла 1%. На рис. 2А показан ограниченный доступ окрашенных DAPI бактерий к *Gardnerella*-специфическим FISH-зондам во время лечения метронидазолом. После лечения проницаемость биопленки прогрессивно увеличивалась (p<0,001) и составила 15% через 2 нед и 90% по окончании наблюдения. На рис. 2В показаны окрашенные слои конгломератов *G. vaginalis* и *A. vaginalis* на ва-

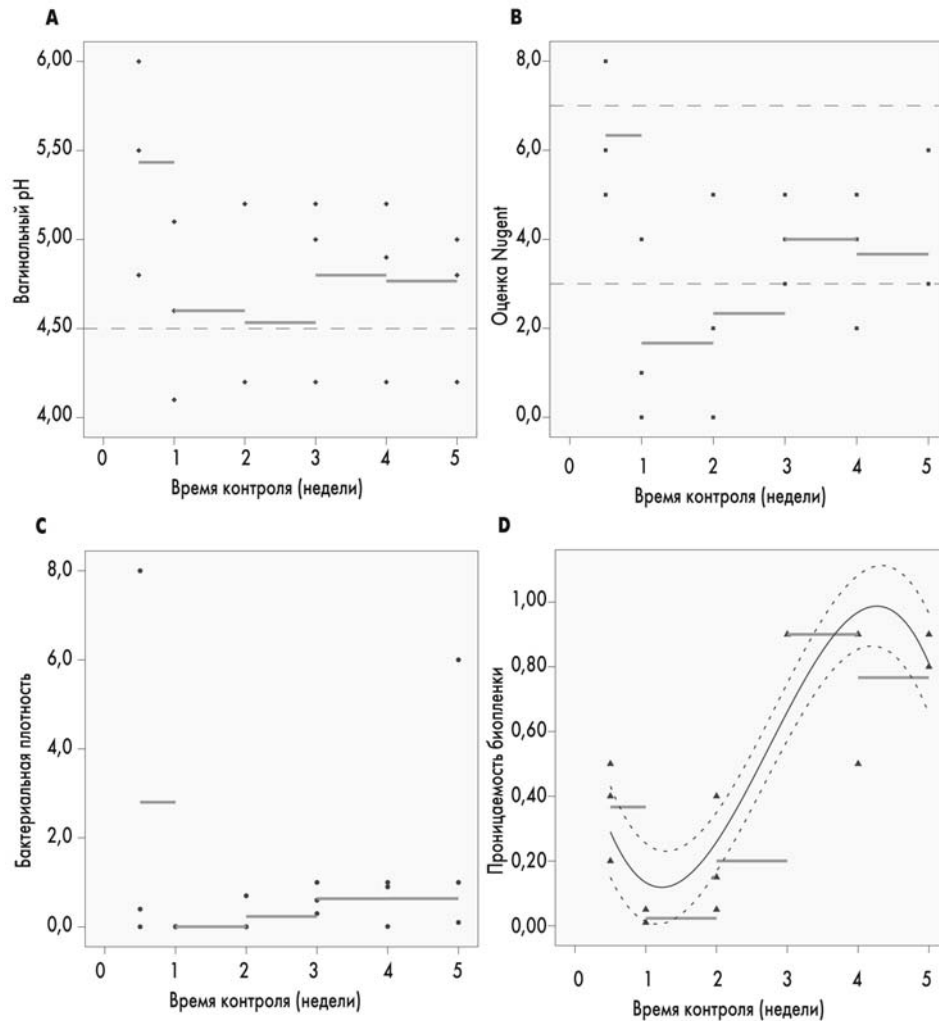


Рис. 1. Вагинальный pH, средняя оценка Nugent, бактериальное число и проницаемость биопленки, оцениваемые с однонедельными интервалами после лечения БВ метронидазолом:

А. Точки = пациентки; горизонтальные линии – средний вагинальный pH в каждой точке времени; референтная линия на оси Y – пограничное значение pH 4,5.

В. Точки = пациентки; горизонтальные линии – средняя оценка Nugent в каждой точке времени; референтные линии на оси Y – пограничные значения оценки Nugent 3 и 7 соответственно.

С. Точки = пациентки; горизонтальные линии – среднее бактериальное число в каждой точке времени.

Д. Точки = пациентки; горизонтальные линии – средняя проницаемость в каждой точке времени; сплошная линия – среднее квадратичный тренд; пунктирные линии – 95% доверительный интервал

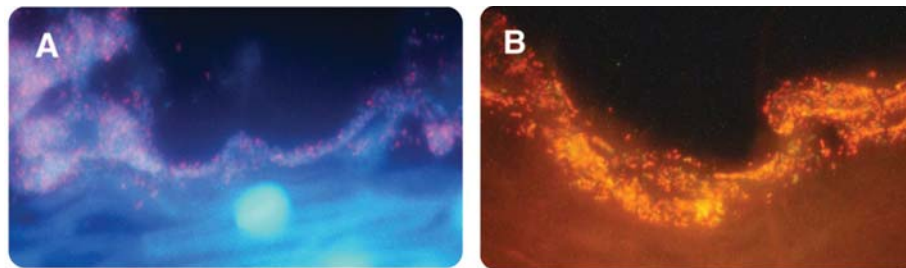


Рис. 2. FISH-микроскопия бактериальной биопленки во время и после лечения метронидазолом:

А. Бактериальная биопленка (оригинальное увеличение 400) на 3-й день лечения метронидазолом; обильная, плотно прикрепленная бактериальная биопленка окрашена в голубой цвет, красная флуоресценция соответствует кластерам *Gardnerella* (зонд GardV-Cy5). Общая проницаемость биопленки для универсального зонда Eub 338 относительно низкая на этой стадии лечения (20%), поэтому только небольшая часть бактерий в биопленке гибридизуется с зондом для *G. vaginalis* (GardV) как основным компонентом, чего не наблюдается для таких штаммов, как *A. Vaginae*.

В. Обильная бактериальная биопленка (оригинальное увеличение 400) на 35-й день. Бактериальная биопленка полностью восстановилась. Проницаемость биопленки для универсального зонда Eub 338 составляет 90%; наблюдаемые интенсивные флуоресцентные сигналы являются следствием гибридизации бактерий из кластеров *Gardnerella* и *Atopobium* как основных компонентов биопленки (зонд Ato-Cy3, связывающийся с *Atopobium*, – оранжевый цвет; зонд GardV-Cy5, связывающийся с *Gardnerella*, – красный цвет. Контрокрасивание проведено DAPI (синий цвет)

гинальном эпителии уже через 4 нед после отмены терапии. У всех пациенток основным компонентом биопленки были бактерии, принадлежащие кластеру *Gardnerella*. Бактерии кластера *Atopobium* дали позитивные гибридизационные сигналы у половины пациенток и составили 5–40% бактерий биопленок. Бактерии кластеров *Lactobacilli* и *Bacteroides* присутствовали менее чем у половины женщин и составляли незначительную фракцию биопленки (<10%).

Таким образом, на протяжении 3 нед после клинически успешной стандартной терапии БВ у всех обследованных пациенток наблюдалось выраженное накопление БВ-ассоциированных бактерий (*Gardnerella* и *Atopobium*) в прикрепленной к вагинальному эпителию биопленке.

Интересно, что все изоляты *G. vaginalis* были чувствительны к метронидазолу по данным стандартного тестирования методом 50-мкг дисков.

ВЫВОДЫ

Результаты проведенного исследования свидетельствуют о персистенции нарушений вагинальной экосистемы после эпизода клинически вылеченного БВ. Биопленки аккумулируют большое количество бактерий и включают персистирующие кластеры *G. vaginalis* и в меньшей степени *A. vaginae*, недоступные для препарата выбора. Несмотря на относительно непродолжительное время наблюдения, с высокой вероятностью можно предположить, что персистирующая биопленка является причиной рецидивов БВ.

В многочисленных исследованиях установлено, что бактериальные биопленки играют значимую роль при резистентных бактериальных инфекциях (таких, как эндокардит, средний отит, периодонтит, хронический простатит и др.) и осложненных хронических состояниях, которые включают воспалительные заболевания кишечника, хроническую obstructивную болезнь легких и муковисцидоз. Биопленка, образованная штаммами *G. vaginalis*, была впервые обнаружена с помощью электронной микроскопии при БВ в качестве плотной ткани, прочно прилегающей к вагинальному эпителию и состоящей из бактериальных клеток, заключен-

ных внутри сетки из полисахаридных волокон. Позднее, в процессе проведения вагинальной биопсии методом флуоресцентной гибридизации *in situ* бактериальных рДНК, мы предположили, что наличие биопленки играло главную роль в развитии БВ.

Биопленка объясняет так называемый парадокс метронидазола при лечении БВ, состоящий в несоответствии высокой чувствительности штаммов *Gardnerella in vitro* и низкой клинической эффективности лечения. Например, в исследовании Beigi и соавторов чувствительность анаэробных вагинальных культур к метронидазолу, определяемая через 3 мес после завершения лечения, составила >99%, что резко контрастирует с частотой клинического излечения при использовании этого препарата. Повышение дозы и/или длительности терапии метронидазолом для преодоления персистенции *G. vaginalis* не является адекватной опцией, поскольку повышенные дозы препарата значительно подавляют индигенные лактобациллы, а как известно, сохранение и восстановление вагинальных лактобацилл является критическим для выздоровления при БВ в ходе лечения стандартной дозой метронидазола.

Результаты настоящего исследования свидетельствуют о целесообразности изменения диагностики БВ, поскольку наличие биопленки как активного резервуара *G. vaginalis* не всегда сопровождается традиционными индикаторами нарушенной микрофлоры влагалища. Кроме того, очевидна необходимость пересмотра стандартов лечения БВ с заменой метронидазола другими, более эффективными препаратами или комбинациями.

Список литературы находится в редакции.

Статья печатается в сокращении.

Swidsinski A., Mendling W., Loening-Baucke V. et al. An adherent *Gardnerella vaginalis* biofilm persists on the vaginal epithelium after standard therapy with oral metronidazole. *American Journal of Obstetrics & Gynecology* 2008; 198 (1): 97.e1-6.

Перевел с англ. Алексей Терещенко



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 застосуванням 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!**



swiss standard

Роль цервикального серкляжа и вагинального прогестерона в лечении истмико-цервикальной недостаточности с и без преждевременных родов в анамнезе

Shao-Wei Wang, Lin-Lin Ma, Shuai Huang, Lin Liang, Jun-Rong Zhang

Department of Obstetrics and Gynecology, Beijing Hospital, National Center of Gerontology, Beijing 100730, China
Chinese Medical Journal November 20, 2016 Volume 129 Issue 22

Преждевременные роды (ПР) – основная причина перинатальной заболеваемости и смертности во всем мире, а их профилактика является важным приоритетом здравоохранения. Истмико-цервикальная недостаточность (ИЦН) – хорошо известный фактор риска ПР, частота которой составляет около 0,1–2,0%. В то же время оптимального метода ее лечения, который можно однозначно рекомендовать, на сегодня нет. ИЦН является причиной около 15% от всех привычных потерь беременности в сроке 16–28 нед гестации.

Цель исследования: оценка эффективности и безопасности цервикального серкляжа и вагинального прогестерона в лечении ИЦН с и без истории ПР.

Материалы и методы. Был проведен ретроспективный анализ исходов беременности у 198 пациенток с диагностированной ИЦН с января 2010 года по октябрь 2015 года в Пекинском госпитале. Из 198 женщин 116 пациенток, которые имели, по крайней мере, один ПР до 32 нед или аборт во II триместре в связи с ИЦН, были отнесены к когорте с историей ПР, все остальные – к когорте без истории ПР. Пациенткам проводили серкляж (группа серкляжа) либо назначали вагинальный прогестерон (группа вагинального прогестерона) до родов. Оценивали различия в гестационном возрасте при родах, частоту ПР, неонатальные исходы, осложнения и метод родоразрешения между двумя группами лечения.

Результаты. В окончательный анализ были включены 198 пациенток с ИЦН, из них 116 пациенток имели ПР в анамнезе и 80 пациенток без истории ПР. В когорте с историей ПР пациентки из группы серкляжа имели значительно большую длину шейки матки через 2 нед после начала лечения ($23,1 \pm 4,6$ мм по сравнению с $12,4 \pm 9,1$ мм; $P=0,002$), большее количество родов в сроке ≥ 37 нед (63,4% против 33,3%; $P=0,008$), большую среднюю массу тела детей при рождении (2860 г по сравнению с 2250 г; $P=0,031$) и меньшую часть новорожденных с оценкой по шкале Апгар на первой минуте меньше 7 баллов (5,9% против 33,3%; $P=0,005$) по сравнению с пациентками из группы вагинального прогестерона. Никаких существенных различий не было обнаружено в других результатах между этими двумя группами. В когорте без истории ПР не было никаких существенных различий в материнских исходах между группами серкляжа и вагинального прогестерона, таких, как медиана гестационного срока при родах (37,4 нед против 37,3 нед; $P=0,346$) и количество родов в сроке ≥ 37 нед (55,9% против 60,9%; $P=0,569$). Также не было существенных различий в неонатальных исходах между группами, включая среднюю массу тела детей при рождении (2750 г против 2810 г; $P=0,145$), перинатальную смертность (5,9% против 6,5%; $P=0,908$), а также оценку по шкале Апгар (8,8% против 8,7%; $P=0,984$).

Заключение. Применение серкляжа показало больше преимуществ в материнских и неонатальных исходах, чем вагинального прогестерона, в терапии женщин с бессимптомной истмико-цервикальной недостаточностью (ИЦН) и

предшествующей историей преждевременных родов (ПР), в то время как применение серкляжа и вагинального прогестерона показало одинаковую эффективность у женщин с бессимптомной ИЦН, но без истории ПР.

Ключевые слова: цервикальный серкляж, истмико-цервикальная недостаточность, преждевременные роды, вагинальный прогестерон.

Около 70% неонатальных осложнений и смертности обусловлены преждевременными родами (ПР), которые остаются основной причиной перинатальной заболеваемости и смертности во всем мире, хотя их профилактика является важным приоритетом здравоохранения. ПР как один из основных акушерских синдромов могут быть вызваны множеством факторов, и задача их прогнозирования и профилактики до сих пор не решена до конца. Истмико-цервикальная недостаточность (ИЦН) является известным фактором риска потери беременности, на долю которой приходится около 15% всех привычных выкидышей в 16–28 нед гестации. Распространенность ИЦН составляет около 0,1–2,0% [1–3], в то же время оптимального способа коррекции, который можно рекомендовать, на сегодня нет.

Несмотря на существующие контраргументы, традиционным методом менеджмента ИЦН являются применение трансвагинального серкляжа [2, 4–11] или терапия вагинальным прогестероном с применением цервикальных пессариев – инвазивный метод, который также может быть эффективен [3, 12–14].

Цель исследования: оценка эффективности и безопасности цервикального серкляжа и вагинального прогестерона в лечении ИЦН с и без истории ПР.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Было проведено одноцентровое, стратифицированное (с и без истории ПР), ретроспективное когортное исследование. Все пациентки с диагнозом ИЦН, получавшие лечение в виде цервикального серкляжа или вагинального прогестерона в Пекинском госпитале (Пекин, Китай) с января 2010 года по октябрь 2015 года, были включены в данное исследование, одобренное институциональным этическим комитетом Пекинского госпиталя, на основе диагноза при выписке, базы ультразвуковых обследований, расписания операций для проведения серкляжа или назначения вагинального прогестерона с момента госпитализации.

Анализировали следующие данные: материнские демографические факторы (возраст матери, самооценка беременности, паритет и акушерский анамнез), детали лечения, акушерский статус, детали родов, осложнения после лечения, а также данные о новорожденных (в том числе оценку по шкале Апгар и массу тела при рождении).

Окончательный анализ данных проводили только у тех пациенток, которые соответствовали критериям включения в исследование.

Исходные характеристики женщин с ИЦН, n=196

Характеристика	Когорта с историей ПР, n=116				Когорта без истории ПР, n=80			
	Группа серкляжа, n=101	Группа вагинального прогестерона, n=15	Статистическое значение	P	Группа серкляжа, n=34	Группа вагинального прогестерона, n=46	Статистическое значение	P
Возраст, годы, среднее значение \pm СО	26,8 \pm 6,8	29,1 \pm 7,1	1,979*	0,052	26,1 \pm 5,9	27,2 \pm 8,3	1,662*	0,096
Гестационный срок в начале лечения, нед, среднее значение \pm СО	14,1 \pm 9,8	16,1 \pm 8,8	0,679†	0,572	20,1 \pm 7,3	21,14 \pm 6,8	0,679†	0,631
Длина шейки матки, мм, среднее значение \pm СО	11,4 \pm 9,8	10,1 \pm 10,5	0,676*	0,587	11,6 \pm 7,8	10,3 \pm 9,5	0,677*	0,512
Беременность, медиана (диапазон)	3 (1-5)	2 (1-5)	0,353†	0,789	2 (1-5)	29 (1-5)	0,211†	0,986
Паритет, медиана (диапазон)	1 (1-2)	1 (1-2)	0,146†	1,000	0 (0-2)	0 (0-2)	0,132†	1,000
Репродуктивная история, n (%)			0,002‡	0,965			0,274‡	0,714
Нерожавшие, n (%)	-	-			18 (52,9)	28 (60,9)		
Рожавшие один раз, n (%)	60 (59,4)	9 (60,0)			14 (41,2)	15 (32,6)		
Многорожавшие, n (%)	41 (40,6)	6 (40,0)			2 (5,9)	3(6,5)		
Предыдущие ПР, n (%):			1,534‡	0,216				
в 28-32 нед	37 (36,6)	8 (53,3)			-	-		
в < 28 нед	64 (63,4)	7 (46,7)			-	-		
Осложнения со стороны матери, n	10	4	3,429‡	0,083	5	6	0,045‡	0,832
Презекламсия, n	3	0			0	1		
Гестационный сахарный диабет, n	5	2			1	2		
Гипофункция щитовидной железы, n	2	1			2	2		
Анемия, n	0	1			2	1		

Примечания: * – Т-тест; † – тест Манна–Уитни–Уилкоксона; ‡ – Chi-square-тест; «-» – неприменимо; ПР – преждевременные роды; СО – стандартное отклонение.

Критерии включения:

- 1) возраст 18 лет или старше;
- 2) одноплодная беременность;
- 3) гестационный срок 15⁺⁰–29⁺⁶ нед, что определяли на основании даты последней менструации или ультразвукового обследования на 22-й неделе беременности или ранее;
- 4) сонографически укороченная шейка матки (≤ 25 мм) с повторным контрольным обследованием у другого врача;
- 5) отсутствие признаков или симптомов преждевременных родов;
- 6) проведение серкляжа либо назначение вагинального прогестерона.

Критерии исключения:

- 1) открытие шейки матки с визуализацией плодного пузыря;
- 2) терапия прогестероном или неудавшаяся операция серкляжа в течение предыдущих 4 нед;
- 3) хронические заболевания, которые могут оказывать влияние на лечение (включая судороги, психические расстройства, неконтролируемую артериальную гипертензию);
- 4) неадекватные данные дальнейшего наблюдения;
- 5) получение двух видов терапии.

Из 198 женщин 116 пациенток, которые имели, по крайней мере, одни ПР до 32 нед или аборт во II триместре в связи с ИЦН, были отнесены к когорте с историей ПР, все остальные – к когорте без истории ПР.

Всем пациенткам в группе серкляжа был проведен серкляж по Макдональду под местной анестезией [15]. Кроме того, перед процедурой проводили исследование вагинальной флоры с определе-

нием чувствительности к антибиотикам (при необходимости), активные инфекции были пролечены с помощью антибактериальной терапии. Пациентки группы прогестерона получали вагинальный прогестерон QiNing по 2 таблетки один раз в день на ночь (одна таблетка содержит 100 мг прогестерона; Zhejiang Aisheng Pharmaceutical Co., Ltd., Zhejiang, China). В обеих группах терапию прекращали на 37-й неделе или в момент диагностики прогрессирующих ПР, преждевременного разрыва плодных оболочек или неконтролируемой инфекции. Пациенток с ПР во время исследования вели в соответствии со стандартной клинической практикой, в том числе в отношении госпитализации в стационар, постельного режима, токолитической терапии и введения стероидов.

Первичными результатами считали различия в гестационном сроке при родах и частоту ПР.

Вторичные исходы включали длину шейки матки через 2 нед после начала лечения, неонатальные исходы, осложнения и метод родоразрешения.

Данные были проанализированы с использованием статистического пакета программ SPSS, версия 20.0 (SPSS Inc., Чикаго, Иллинойс, США). Одномерный анализ был проведен для распределения данных. Данные выражались как среднее \pm стандартное отклонение (СО), а Т-тест Стьюдента был использован для статистического сравнения. Данные с необычным распределением выражались в виде средних значений (диапазон), анализ был проведен с использованием теста Манна–Уитни–Уилкоксона. Категориальные переменные были проанализированы с использованием теста Chi-square или точного теста Фишера. Значение $P < 0,05$ считали статистически значимым.

Материнские и неонатальные исходы в когорте с историей ПР

Показатель	Группа серкляжа, n=101	Группа вагинального прогестерона, n=15	Статистическое значение	P
Продолжительность лечения, нед, медиана (диапазон)	19,4 (10,1-21,4)	13,3 (7,6-23,0)	3,413*	0,001
Длина шейки матки через 2 нед после начала лечения, мм, среднее значение \pm СО	23,1 \pm 4,6	12,4 \pm 9,1	3,167†	0,002
Гестационный срок при родах, нед, медиана (диапазон)	37,2 (25,6-39,0)	34,6 (25,9-39,1)	2,143*	0,033
Роды в сроке \geq 37 нед, n (%)	64 (63,4)	5 (33,3)	7,789‡	0,008
ПР, n (%):				
в 34-36 ⁺⁶ нед	27 (26,7)	6 (40,0)		
в 28-33 ⁺⁶ нед	8 (7,9)	2 (13,3)		
в сроке <28 нед	2 (2,0)	2 (13,3)		
Метод родоразрешения, n (%):			0,216‡	0,642
вагинальные роды	40 (39,6)	5 (33,3)		
кесарево сечение	61 (60,4)	10 (66,7)		
Общая перинатальная заболеваемость, n (%) §	9 (8,9)	3 (20,0)	1,717‡	0,190
Перинатальная смертность, n (%)	4 (4,0)	2 (13,3)	2,319‡	0,172
Масса тела при рождении, г, медиана (диапазон)	2860 (810-3300)	2250 (780-2950)	1,054†	0,031
Масса тела при рождении, n (%):			5 68†	0,028
\geq 2500 г	77 (76,2)	7 (46,7)		
<2500 г	24 (23,8)	8 (53,3)		
Шкала Апгар <7 на первой минуте, n (%)	6 (5,9)	5 (33,3)	11 319‡	0,005
Госпитализация в отделение интенсивной терапии, n (%)	9 (8,9)	3 (20,0)	1,717‡	0,190

Примечания: * – тест Манна–Уитни–Уилкоксона; † – Т-тест; ‡ – Chi-square; § – ПР (преждевременные роды); СО – стандартное отклонение.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В общей сложности в исследование были включены 198 женщин с ИЦН. Среди 198 пациенток 118 (59,6%) были включены в когорту с историей ПР и 80 пациенток (40,4%) – в когорту без истории ПР.

Из 118 женщин с историей ПР две пациентки вначале получали вагинальный прогестерон, однако в дальнейшем по желанию пациенток им был проведен серкляж, в связи с чем они были исключены из окончательного анализа. В итоге в окончательный анализ были включены 116 пациенток из когорты с историей ПР.

В когорте с ПР в анамнезе 101 (87,1%) пациентке был проведен серкляж и только 15 (12,9%) женщин получали вагинальный прогестерон. В когорте без ПР в анамнезе 34 (42,5%) пациенткам был проведен серкляж и 46 (57,5%) женщин получали вагинальный прогестерон.

Исходные характеристики 196 пациенток с ИЦН приведены в табл. 1. Значительно более высокая доля пациенток когорты с историей ПР в анамнезе подверглась процедуре серкляжа по сравнению с когортой без ПР в анамнезе (87,1% против 42,5%, $\chi^2=43,874$, $p=0,000$). Существенных различий в исходных характеристиках между группами как с историей ПР, так и без нее, отмечено не было, включая гестационный срок на момент начала лечения, длину шейки матки, акушерский анамнез (в том числе паритет и предыдущие ПР), а также в материнских осложнениях во время беременности ($p>0,05$). Возраст женщин в группе вагинального прогестерона с историей ПР был выше, но разница не была статистически значимой ($p=0,052$).

В табл. 2 приведены данные относительно длины шейки матки после лечения, исходов беременности и побочных эффектов в обеих группах когорты с историей ПР. В группе цервикального

серкляжа через 2 нед после начала лечения отмечена большая длина шейки матки (23,1 \pm 4,6 мм против 12,4 \pm 9,1 мм; $P=0,002$), большее количество родов в сроке \geq 37 нед гестации (63,4% против 33,3%; $P=0,008$), большая средняя масса тела плода при рождении (2860 г по сравнению с 2250 г; $P=0,031$), а также более низкое количество новорожденных с оценкой по шкале Апгар на первой минуте меньше 7 баллов (5,9% против 33,3%; $P=0,005$) по сравнению с группой вагинального прогестерона. Не было найдено существенных различий в других исходах между группами лечения. Отмечены четыре случая неонатальной смерти в группе серкляжа, среди которых два случая были связаны с ПР вследствие преждевременного разрыва плодных оболочек в 25⁺⁴ нед и 26⁺¹ нед соответственно; один (в 28⁺¹ нед) обусловлен неонатальным респираторным дистресс-синдромом, один (в 29⁺² нед) – тяжелой пневмонией. В группе вагинального прогестерона два случая смерти новорожденных в 25⁺⁶ и 27⁺² нед были связаны с неонатальным респираторным дистресс-синдромом. Частота родоразрешения кесаревым сечением была выше в когорте с историей ПР (60,4% в группе серкляжа и 66,7% в группе вагинального прогестерона) при средней частоте кесарева сечения в данном отделении 32,6% в аналогичное время. Показания к кесареву сечению в основном определялись требованиями пациенток и ПР.

В табл. 3 приведены материнские и неонатальные исходы в двух группах когорты без ПР в анамнезе.

Не найдено существенных различий в материнских исходах между группами когорты без ПР, такими, как медиана гестационного срока при родах (37,4 нед против 37,3 нед; $P=0,346$) и частота родов в сроке \geq 37 нед гестации (55,9% против 60,9%; $P=0,569$). С точки зрения неонатальных исходов, не найдено существенных различий в средней массе тела плодов при рождении (2750 г по сравнению с 2810 г; $P=0,145$), уровне перинатальной смертности (5,9% против 6,5%; $P=0,908$), коли-

Материнские и неонатальные исходы в когорте без истории ПР

Показатель	Группа серкляжа, n=34	Группа вагинального прогестерона, n=46	Статистическое значение	P
Продолжительность лечения, нед, медиана (диапазон)	18,9 (10,0-20,2)	15,4 (8,2-22,1)	3,211*	0,052
Длина шейки матки через 2 нед после начала лечения, мм, среднее значение \pm СО	23,5 \pm 6,1	14,6 \pm 7,7	3,016†	0,003
Гестационный срок при родах, нед, медиана (диапазон)	37,4 (25-39)	37,3 (26-39)	1,012*	0,346
Роды в сроке \geq 37 нед, n (%)	19 (55,9)	28 (60,9)	0,606‡	0,569
ПР, n (%):				
в 34-36 ^{нед}	9 (26,5)	12 (26,1)		
в 28-33 ^{нед}	4 (11,8)	4 (8,7)		
в сроке <28 нед	2 (5,9)	2 (4,3)		
Метод родоразрешения, n (%):			0,305‡	0,581
вагинальные роды	24 (70,6)	35 (76,1)		
кесарево сечение	10 (29,4)	11 (23,9)		
Общая перинатальная заболеваемость, n (%) §	3 (8,8)	5 (10,9)	0,090‡	0,764
Перинатальная смертность, n (%)	2 (5,9)	3 (6,5)	0,013‡	0,908
Масса тела при рождении, г, медиана (диапазон)	2750 (790-3410)	2810 (830-3250)	1,436*	0,145
Масса тела при рождении, n (%):			0,063‡	0,801
\geq 2500 г	19 (55,9)	27 (58,7)		
<2500 г	15 (44,1)	19 (41,3)		
Шкала Апгар <7, n (%)	3 (8,8)	4 (8,7)	0,000‡	0,984
Госпитализация в отделение интенсивной терапии, n (%)	4 (11,8)	5 (10,9)	0,015‡	0,901

Примечания: * – тест Манна-Уитни-Уилкоксона; † – Т-тест; ‡ – Chi-square; § – ПР (преждевременные роды); СО – стандартное отклонение.

честве новорожденных с оценкой по шкале Апгар на первой минуте меньше 7 баллов (8,8% против 8,7%) между группами.

В двух случаях неонатальной смерти в группе серкляжа один случай был обусловлен преждевременным разрывом плодных оболочек в 25^{нед} во время проведения операции серкляжа, ПР произошли спустя 2 нед; другой – ПР, которые состоялись через 2 нед после операции серкляжа (в 27 нед гестации). В трех случаях неонатальной смерти в группе вагинального прогестерона два были связаны с разрывом плодных оболочек в течение 1–2 нед после начала лечения (в 24^{нед} и 25^{нед} нед беременности), один – с внутриутробной инфекцией в 27^{нед} нед беременности.

При применении вагинального прогестерона были отмечены кровотечения, зуд, выделения, кандидоз и тошнота. Общий уровень послеоперационных осложнений, связанных с цервикальным серкляжем, составил 8,9% (12/135): разрыв плодных оболочек – 4/135 (3,0%), разрывы шейки матки – 2/135 (1,5%), инфекция – 5/135 (5,2%), осложнения наркоза при проведении серкляжа – 1/135 (0,7%).

По результатам проведенного исследования можно предположить, что серкляж может быть более эффективным, чем вагинальный прогестерон, для пациенток с ПР в анамнезе и бессимптомной ИЦН, диагностированной при проведении УЗИ во II триместре беременности. Частота рождения после 37 нед гестации (63,4%) и частота рождения детей с массой тела более 2500 г (76,2%) в группе серкляжа были выше, чем у женщин с ПР в анамнезе, которые получали вагинальный прогестерон, что согласуется с данными литературы [16].

В ряде исследований было установлено, что использование либо цервикального серкляжа либо вагинального прогестерона

эффективно в профилактике ПР у больных с длиной шейки матки \leq 25 мм [1–3]. Был проведен сравнительный анализ эффективности серкляжа и вагинального прогестерона [17]. Результаты этого мета-анализа сходны с данными настоящего исследования, которое показало, что нет статистически значимой разницы между методами снижения частоты ПР или неблагоприятных перинатальных исходов для женщин с бессимптомной ИЦН и без ПР в анамнезе. В данном исследовании частота ПР в сроке <37 нед как в группе серкляжа, так и в группе вагинального прогестерона (44,1% и 39,1% соответственно) у женщин без ПР в анамнезе и с бессимптомным укорочением шейки матки была сопоставима с данными мета-анализа (42,0% и 45,3% соответственно). Хотя мета-анализ не предполагал разделения пациенток на группы с ПР в анамнезе и без, частота ПР в сроке <37 нед в группе серкляжа с историей ПР (36,6%) в этом исследовании была еще меньшей, чем по результатам мета-анализа. Как при использовании серкляжа, так и вагинального прогестерона не сообщалось о серьезных побочных эффектах. Было установлено, что общая частота осложнений, связанных с применением серкляжа и вагинального прогестерона, составляла 18,0% и 27,4% соответственно, что было сопоставимо с результатами других исследований [18, 19].

Применение цервикального серкляжа может быть связано с большим количеством осложнений, чем терапия вагинальным прогестероном, что должно быть принято во внимание при выборе оптимального метода лечения для предотвращения ПР у женщин с ИЦН.

Из-за ретроспективного характера исследования были некоторые различия между двумя группами лечения, которые могли повлиять на полученные результаты. Во-первых, выбор метода ле-

чения зависел главным образом от решения лечащего врача и предпочтений пациентки. Кроме того, врачи как правило, выбирают серкляж для пациенток с историей ПР, в то же время, могут быть некоторые различия в материнской клинической ситуации, что может повлиять на результаты примененных методов. Во-вторых, пациентки из группы серкляжа находятся под более тщательным наблюдением по сравнению с группой вагинального прогестерона, и, таким образом, данные об осложнениях могут фиксировать чаще. До сих пор не было проведено исследования, в котором напрямую сравнивали эффективность серкляжа и вагинального прогестерона в предупреждении ПР у женщин с сонографически короткой шейкой матки во II триместре. Результаты данного исследования можно было бы использовать как базовую информацию для дальнейшего крупномасштабного исследования.

Ограничением исследования было также относительно небольшое число женщин с историей ПР, получавших вагинальный прогестерон, что может отразиться на полученных результатах и объясняется распространенным среди китай-

ского населения мнением – «нет хирургического вмешательства, нет лечения». Кроме того, пациентки с неблагоприятными исходами беременности в анамнезе, особенно при потере беременности после 12 нед гестации, могут быть изначально настроены на применение серкляжа.

ВЫВОДЫ

В исследовании установлено, что серкляж демонстрирует больше преимуществ в отношении материнских и неонатальных исходов для женщин с бессимптомной истмико-цервикальной недостаточностью и преждевременными родами (ПР) в анамнезе. В то же время, как серкляж, так и вагинальный прогестерон продемонстрировали одинаковую эффективность для пациенток без ПР в анамнезе при сопоставимой безопасности методов. Поскольку операция серкляжа может сопровождаться более значительными осложнениями, необходимо также проведение долгосрочного исследования последствий терапии вагинальным прогестероном.

Роль цервікального серкляжу і вагінального прогестерону у лікуванні істміко-цервікальної недостаточності з та без передчасних пологів в анамнезі
Shao-Wei Wang, Lin-Lin Ma, Shuai Huang, Lin Liang, Jun-Rong Zhang

The role of cervical cerclage and vaginal progesterone in the treatment of cervical incompetence without a history of premature labor
Shao-Wei Wang, Lin-Lin Ma, Shuai Huang, Lin Liang, Jun-Rong Zhang

Передчасні пологи (ПР) – основна причина перинатальної захворюваності і смертності в усьому світі, а їхня профілактика є важливим пріоритетом охорони здоров'я. Істміко-цервікальна недостатність (ІЦН) – добре відомий фактор ризику ПР, частота якого становить близько 0,1–2,0%. У той самий час, оптимального методу її лікування на сьогодні немає. ІЦН є причиною близько 15% від усіх звичних втрат вагітності у термін 16–28 тиж гестації.

Мета дослідження: оцінювання ефективності та безпеки цервікального серкляжу і вагінального прогестерону у лікуванні ІЦН з і без історії ПР.

Матеріали та методи. Було проведено ретроспективний аналіз результатів вагітності у 198 пацієнток з діагностованою ІЦН з січня 2010 року до жовтня 2015 року у Пекінському госпіталі. З 198 жінок 116 пацієнток, які мали, принаймні, одні ПР до 32 тиж або аборт у II триместрі у зв'язку з ІЦН, були віднесені до когорти з історією ПР, усі інші – до когорти без історії ПР. Пацієнткам проводили серкляж (група серкляжу) або призначали вагінальний прогестерон (група вагінального прогестерону) до пологів. Оцінювали відмінності у гестаційний період під час пологів, частоту ПР, неонатальні наслідки, ускладнення і метод розродження між двома групами лікування.

Результати. В остаточний аналіз увійшли 198 пацієнток з ІЦН, з них 116 пацієнток мали ПР в анамнезі та 80 пацієнток – без історії ПР. У порівнянні з історією ПР пацієнтки з групи серкляжу мали значно більшу довжину шийки матки через 2 тиж після початку лікування ($23,1 \pm 4,6$ мм проти $12,4 \pm 9,1$ мм; $P=0,002$), більшу кількість пологів у терміні ≥ 37 тиж ($63,4\%$ проти $33,3\%$; $P=0,008$), велику середню масу тіла дітей при народженні (2860 г проти 2250 г; $P=0,031$) і меншу частину новонароджених за шкалою Апгар на першій хвилині менше 7 балів ($5,9\%$ проти $33,3\%$; $P=0,005$) у порівнянні з пацієнтками із групи вагінального прогестерону. Жодних істотних відмінностей не було виявлено в інших результатах між цими двома групами. У когорті без історії ПР не було жодних істотних відмінностей у материнських випадках між групами серкляжу і вагінального прогестерону, таких, як медіана гестаційного терміну під час пологів ($37,4$ тиж проти $37,3$ тиж; $P=0,346$) і кількість пологів у терміні ≥ 37 тиж ($55,9\%$ проти $60,9\%$; $P=0,569$). Також не було суттєвих відмінностей у неонатальних випадках між групами, включаючи середню масу тіла дітей при народженні ($2,750$ г проти 2810 г; $P=0,145$), перинатальну смертність ($5,9\%$ проти $6,5\%$; $P=0,908$), а також оцінку за шкалою Апгар ($8,8\%$ проти $8,7\%$; $P=0,984$).

Заключення. Застосування серкляжу довело більше переваг у материнських і неонатальних випадках, ніж вагінального прогестерону, у терапії жінок із бессимптомним перебігом істміко-цервікальної недостаточності (ІЦН) і попередньою історією передчасних пологів (ПР), у той час як застосування серкляжу та вагінального прогестерону засвідчило однакову ефективність у жінок з бессимптомним перебігом ІЦН, але без історії ПР.

Ключові слова: цервікальний серкляж, істміко-цервікальна недостатність, передчасні пологи, вагінальний прогестерон.

Premature labor (PL) is the main cause of perinatal morbidity and mortality worldwide, and their prevention is an important health care priority. Isthmic-cervical insufficiency (ICIN) is a well-known risk factor PL, the frequency of which is about 0.1-2.0 percent. At the same time, optimal treatment is absent for today. ICIN is responsible for about 15% of all usual loss of pregnancy in the period of 16-28 weeks of gestation.

The aim of the research: to evaluation of efficacy and safety cervical cerclage and vaginal progesterone in the treatment of ICIN with and without a history of PL.

Materials and methods. It was a retrospective analysis of outcomes of pregnancy in 198 patients with diagnosed ICIN from January 2010 until October 2015 in Beijing hospital. From the 198 women the 116 patients who had at least one PL until 32 weeks or an abortion in the II trimester in connection with ICIN, were assigned to the group with the history of PL, the others were assigned to the group without a history of PL. Patients were performed the cerclage (group of cerclage) or were prescribed vaginal progesterone (group of vaginal progesterone) prior to delivery. Evaluated the differences in the gestation period during labor, the frequency of the PL, neonatal consequences, complications and method of delivery between the two treatment groups.

Results. The final analysis included 198 patients with ICIN, of these, 116 patients had a PL in history and 80 patients without a history of PR. In comparison with the history of PL, the patient from the cerclage group had a much greater length of the cervix in 2 weeks after starting of the treatment ($23,1 \pm 4,6$ mm against $12,4 \pm 9,1$ mm; $P=0,002$), greater number of births at term 37 weeks ($63,4\%$ versus $33,3\%$; $P=0,008$), higher average body weight of children at birth (2860 g vs 2250 g; $P=0,031$) and a smaller part of the newborn on a scale Apgar in the first minute of less than 7 points ($5,9$ percent versus $33,3\%$; $P=0,005$) in comparison with patients from group of vaginal progesterone. No significant differences were found in other outcomes between the two groups. In the group without a history of PR there were no significant differences in maternal cases between group of cerclage and group of vaginal progesterone, such as the median gestational period at the time of birth ($37,4$ weeks vs $37,3$ weeks; $P=0,346$) and the number of births at term 37 weeks ($55,9\%$ vs $60,9\%$; $P=0,569$). Also there were no significant differences in neonatal cases between the groups, including the average body weight of children at birth ($2,750$ g vs 2810 g; $P=0,145$), perinatal mortality ($5,9\%$ vs $6,5\%$; $P=0,908$) and also the point according to Apgar scale ($8,8\%$ vs $8,7\%$; $P=0,984$).

Conclusion. Application of cerclage proved more advantages in maternal and neonatal cases than the vaginal progesterone, in women's with isthmic-cervical insufficiency (ICIN) and a previous history of premature labor (PL) therapy has asymptomatic process, while the use of cerclage and vaginal progesterone showed the same efficacy in women with asymptomatic ICIN, but without the history of PL.

Key words: cervical cerclage, isthmic-cervical insufficiency, premature labor, vaginal progesterone.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Azargoon A, Ghorbani R, Aslebahar F. Vaginal progesterone on the prevention of preterm birth and neonatal complications in high risk women: A randomized placebo-controlled double-blind study. *Int J Reprod Biomed (Yazd)* 2016;14:309-16.
2. Gilner J, Biggio J. Management of short cervix during pregnancy: A review. *Am J Perinatol* 2016;33:245-52. doi: 10.1055/s-0035-1571145.
3. Romero R, Yeo L, Chaemsathong P, Chaiworapongsa T, Hassan SS. Progesterone to prevent spontaneous preterm birth. *Semin Fetal Neonatal Med* 2014;19:15-26. doi: 10.1016/j.siny.2013.10.004.
4. Althuisius SM, Dekker GA, Hummel P, Bekedam DJ, van Geijn HP. Final results of the Cervical Incompetence Prevention Randomized Cerclage Trial (CIPRACT): Therapeutic cerclage with bed rest versus bed rest alone. *Am J ObstetGynecol* 2001;185:1106-12. doi: 10.1067/mob.2001.118655.
5. Rust OA, Dekker GA, Reed J, van Gaalen J, Balducci J. Revisiting the short cervix detected by transvaginal ultrasound in the second trimester: Why cerclage therapy may not help. *Am J ObstetGynecol* 2001;185:1098-105. doi: 10.1067/mob.2001.118163.
6. To MS, Alfirevic Z, Heath VC, Cicero S, Cacho AM, Williamson PR, et al. Cervical cerclage for prevention of preterm delivery in women with short cervix: Randomised controlled trial. *Lancet* 2004;363:1849-53. doi: 10.1016/S0140-6736(04)16351-4.
7. Berghella V, Odibo AO, Tolosa JE. Cerclage for prevention of preterm birth in women with a short cervix found on transvaginal ultrasound examination: A randomized trial. *Am J Obstet Gynecol* 2004;191:1311-7. doi: 10.1016/j.ajog.2004.06.054.
8. Alfirevic Z. Cerclage: We all know how to do it but can't agree when to do it. *ObstetGynecol* 2006;107 (2 Pt 1):219-20. doi: 10.1097/01. AOG.0000194479.93493.2c.
9. Owen J, Hankins G, Iams JD, Berghella V, Sheffield JS, Perez-Delboy A, et al. Multicenter randomized trial of cerclage for preterm birth prevention in high-risk women with shortened midtrimester cervical length. *Am J ObstetGynecol* 2009;201:375. e1-8. doi: 10.1016/j.ajog.2009.08.015.
10. Simcox R, Seed PT, Bennett P, Teoh TG, Poston L, Shennan AH. A randomized controlled trial of cervical scanning vs history to determine cerclage in women at high risk of preterm birth (CIRCLE trial). *Am J Obstet Gynecol* 2009;200: 623.e1-6. doi: 10.1016/j.ajog.2009.03.010.
11. Drassinower D, Vink J, Pessel C, Vani K, Brubaker SG, Zork N, et al. Effect of cervical cerclage on rate of cervical shortening. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2015;46:718-23. doi: 10.1002/uog.14810.
12. Fonseca EB, Celik E, Parra M, Singh M, Nicolaides KH; Fetal Medicine Foundation Second Trimester Screening Group. Progesterone and the risk of preterm birth among women with a short cervix. *N Engl J Med* 2007;357: 462-9. doi: 10.1056/NEJMoa067815.
13. Kuon RJ, Abele H, Berger R, Garnier Y, Maul H, Schleutner E, et al. Progesterone for prevention of preterm birth – Evidence-based indications. *Z Geburtshilfe Neonatol* 2015;219:125-35. doi: 10.1055/s-0035-1545288.
14. Haram K, Mortensen JH, Morrison JC. Cerclage, progesterone and a-hydroxyprogesterone caproate treatment in women at risk for preterm delivery. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2014; 27:1710-5. doi: 10.3109/14767058.2013.876003.
15. McDonald IA. Suture of the cervix for inevitable miscarriage. *J Obstet Gynaecol Br Emp* 1957;64:346-50.
16. Yang C, Liu J, Gao J. Effectiveness and influencing factors of transvaginal cervical cerclage for cervical insufficiency (in Chinese). *Chin J Perinat Med* 2014;17:374-8. doi: 10.3760/cma.j.issn.1007-9408.2014.06.007.
17. Conde-Agudelo A, Romero R, Nicolaides K, Chaiworapongsa T, O'Brien JM, Cetingoz E, et al. Vaginal progesterone vs. cervical cerclage for the prevention of preterm birth in women with a sonographic short cervix, previous preterm birth, and singleton gestation: A systematic review and indirect comparison metaanalysis. *Am J ObstetGynecol* 2013;208:42.e1-42.e18. doi: 10.1016/j.ajog.2012.10.877.
18. Woensdregt K, Norwitz ER, Cackovic M, Paidas MJ, Illuzi JL. Effect of 2 stitches vs 1 stitch on the prevention of preterm birth in women with singleton pregnancies who undergo cervical cerclage. *Am J Obstet Gynecol* 2008;198: 396.e1-7. doi: 10.1016/j.ajog.2007.10.782.
19. Hassan SS, Romero R, Vidyadhar D, Fusey S, Baxter JK, Khandelwal M, et al. Vaginal progesterone reduces the rate of preterm birth in women with a sonographic short cervix: A multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2011;38: 18-31. doi: 10.1002/uog.9017.

НОВОСТИ МЕДИЦИНЫ

УЧЕНЫЕ: ПЛОХОЕ ПИТАНИЕ БЕРЕМЕННОЙ УСКОРЯЕТ СТАРЕНИЕ СЕРДЦА РЕБЕНКА

Беременным женщинам, как известно, необходимо уделять особенно пристальное внимание организации своего рациона питания.

Коллаборация ученых из университетов Вайоминга и Техаса, возглавленная Джеффри Кларком, проводила экспериментальные исследования на бабуинах, у которых, в итоге, была выявлена четкая корреляция между состояни-

ем сердечно-сосудистой системы и питанием, получаемым в период внутриутробного развития.

"Неправильное питание в ходе беременности может приводить к таким негативным процессам, как нарушения развития внутренних органов, в частности, сердца. Которое, в итоге, формируется аномальным образом, в результате чего склонно к преждевременному старению", -

говорит профессор Джеффри Кларк.

Ученые, обнаружившие феномен, заявляют, что последствия от преждевременного старения сердца являются довольно серьезными.

То есть, они могут в значительной степени снизить качество жизни людей, чьи матери не уделяли необходимого внимания своему

med-expert.com.ua

Імуномодулювальні особливості сучасних пробіотичних препаратів у комплексному лікуванні жінок репродуктивного віку з хламідійною інфекцією у нижньому відділі статевих органів

В.О. Бенюк, А.І. Курченко, О.А. Щерба, Бу Вейвей

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

Мета дослідження: оцінювання впливу комплексного лікування хронічного рецидивного хламідійного цервіциту з пробіотиками різних форм застосування на імунний статус і мікробіоценоз піхви у жінок репродуктивного віку.

Матеріали та методи. Було обстежено 87 жінок віком від 18 до 35 років, з яких 67 осіб – хворі на рецидивуючий хламідійний цервіцит, які (згідно з протоколом) відповідали критеріям включення. У контрольну групу увійшли 20 гінекологічно здорових жінок. Усі обстежені жінки були репрезентативні за віком і даними акушерсько-гінекологічного та соматичного анамнезів.

Відповідно до завдань дослідження усі пацієнтки з хламідійною інфекцією (ХІ) перед призначенням терапії були рандомізовані на дві групи, зіставні за віком, проявами й тривалістю запального процесу. У І групу (основну) включено 35 хворих, яким проводили комплексну терапію. До складу терапії входили препарати: Сумамед по 250 мг (1 капсула) 1 раз на добу протягом 5–7 днів за схемою: 1-й день – 1 г (4 капсули), з 2-го до 3-го дня – по 500 мг на добу (2 капсули) та з 4-го до 7-го дня – по 250 мг на добу (1 капсула). Місцево застосовували комбінований репаративний, проти-запальний і протимікробний препарат Депантол у формі супозиторіїв – призначали стандартно по одному вагінальному супозиторию двічі на добу протягом 10 днів. У подальшому призначали еубіотик Лакто® по 2 капсули 3 рази на добу per os протягом 3 тиж. У ІІ групу увійшли 32 хворі (група порівняння), яким проводили лікування, що включало Сумамед і Депантол, але з подальшим призначенням місцевих еубіотиків (по 1 піхвовій свічці на ніч), – 10 днів.

Результати. За результатами обстеження жінок репродуктивного віку з хронічним рецидивним хламідійним цервіцитом при кольпоскопічному дослідженні встановлено високу частоту патології шийки матки, а саме: запальні зміни – 100%, ектопія призматичного епітелію – 32,8%, справжня ерозія – 19,4%, що у 5,9% поєднувалася з лейкоплакією, та дисплазія – 16,4%, що корелювало з цитологічним обстеженням (ASCUS – 68,6%, LSIL – 25,5%, HSIL – 2,9%).

У більшості жінок з ХІ відзначали глибокі порушення мікробіоценозу піхви з переважуванням умовно-патогенної флори: пептострептококів – у 43,3%, коринібактерій – у 56,7%, епідермального стафілококу – у 65,7%, а також гарднерел – у 74,6%, candida – у 46,3% випадків.

У хворих з ХІ встановлено недостатність інтерферогенезу – зниження ІФН-α в 1,4 разу та ІФН-γ – в 1,8 разу.

Заключення. Проведена за розробленим нами алгоритмом комплексна терапія хронічного рецидивного хламідійного цервіциту у жінок репродуктивного віку з включенням перорального пробіотика Лакто® сприяла підвищенню параметрів неспецифічної резистентності організму у 88% випадків, що виражалося у зниженні титрів специфічних ІgM в 1,4 разу, ІgG – в 1,8

разу, підвищенні рівнів лізоциму у цервікальному слизі – в 1,5 разу та sIgA – в 1,2 разу, відновленні цитокінового профілю, а також нормалізації мікробіоценозу піхви у 76,4% жінок.

Ключові слова: пробіотики, імунітет, цитокіни, Т-лімфоцити, мікробіоценоз, сахароміцети, біфідобактерії, антибіотик-асоційована діарея, хламідіоз, ефективність.

Проблема урогенітальної хламідійної інфекції є актуальною, ураховуючи її частоту і поширеність серед захворювань, що передаються статевим шляхом. Згідно з даними літератури, частота хламідіозу сягає майже 40%, при безплідності діагностується у 36–49% випадків, тобто майже у кожній другій пацієнтки [2, 4]. Спостерігається висока частота ураження шийки матки при урогенітальному хламідіозі у межах 49–93% [4, 5]. Поширення цервікальної інфекції вище внутрішнього вічка призводить до виникнення ендометриту, сальпінгіту, перитоніту, а у кінцевому підсумку – до таких ускладнень, як безплідність, невиношування вагітності, позаматкова вагітність, внутрішньоутробне інфікування плода, зумовлюючи збільшення частоти перинатальних ускладнень [1, 8, 15, 23].

Особливість даної інфекції полягає в тому, що проникнення хламідій у сечостатевий тракт не завжди супроводжується вираженими клінічними проявами. Частина інфікованих жінок не пред'являють скарг, інші відзначають слизово-гнійні виділення зі статевих шляхів, свербіж, дизуричні розлади, болючі і неприємні відчуття у ділянці зовнішніх статевих органів. Відсутність або наявність клінічних проявів хламідійної інфекції визначають за ступенем тяжкості та станом імунної системи [2–4].

Первинні вагініти зумовлені хламідіозом, їх діагностують досить рідко, оскільки хламідії не здатні розмножуватися у багатошаровому плоскому епітелії. Цервіцити спостерігаються як найбільш частий прояв урогенітальної хламідійної інфекції. Розвиток цервіциту нерідко супроводжується десквамацією багатошарового плоского епітелію шийки матки з утворенням справжньої ерозії або псевдоерозії. Змінена шийка матки при хламідійній інфекції відрізняється вираженим набряком і набуханням слизової оболонки, ясным кровонаповненням, ламкістю і пухкістю тканин [3, 5].

Лабораторна діагностика хламідійного цервіциту досить складна і включає ідентифікацію хламідій безпосередньо в уражених клітинах, виділення хламідій і виявлення антитіл. На сьогодні найбільш чутливими і специфічними методами діагностики вважають полімеразну ланцюгову реакцію та її варіанти (виявляє інфекцію з кількох молекул ДНК) та імунофлюоресцентний метод – пряма імунофлюоресценція з використанням моноклональних антитіл проти основного білка зовнішньої мембрани Ch. trachomatis. Науковий пошук доступних, високочутливих та специфічних методів діагностики урогенітальної інфекції триває [2, 3, 20].

Особливий інтерес для клініцистів представляє лікування хламідійної інфекції, що, незважаючи на постійно нові рекомендації, а також рекомендовані ВООЗ схеми і препарати, залишається складною проблемою. Обов'язковою умовою є лікування обох статевих партнерів, статева стриманість (або використання бар'єрних методів контрацепції) на час лікування [3, 5, 18, 21, 22].

Окремої уваги заслуговує вивчення ефективності пробіотиків у відновленні порушеної мікробіоти статевої системи [19, 20]. Проте питання про можливість використання пробіотичних препаратів для модуляції імунної відповіді, зокрема для зміцнення протиінфекційного захисту, у багатьох аспектах залишається об'єктом дискусії, особливо серед лікарів, які практикують. По-перше, види і штами пробіотичних бактерій істотно розрізняються не лише за вираженістю, але і за характером дії, причому між здатністю бактерій-симбіонтів коригувати розлади мікробіоти і їхньою імуномодулювальною активністю далеко не завжди є прямий зв'язок [6–7]. По-друге, до складу деяких сучасних пробіотиків (на відміну від монокомпонентних препаратів першого покоління) входять симбіонтні бактерії [13].

Ефективність пробіотиків безпосередньо залежить від лікарських форм, які повинні забезпечити високу біодоступність усіх компонентів (для комплексних препаратів) і, найголовніше, доставку пробіотичних бактерій, що входять до їхнього складу, живими в необхідні відділи кишечника [12]. Захисна роль кишкової мікробіоти безпосередньо у травному тракті (ТТ), пов'язана з продукцією бактеріоцитів, підкисленням навколишнього середовища, утворенням біоплівки, конкуренцією з патогенами за поживні і ростові фактори, тобто колонізаційною резистентністю, давно вже не викликає сумнівів [14, 18].

Сьогодні з упевненістю можна констатувати, що питання про можливість використання пробіотиків у якості засобів модуляції імунної відповіді остаточно трансформувалося з дискусійного в риторичне. Однозначність позитивної відповіді на це питання базується на переконливих доказах – еволюційно закріпленій ролі мікробіоти ТТ у регуляції імунного гомеостазу, можливості кількісно і якісно коригувати мікробіологічні і імунні показники при введенні симбіонтних бактерій *per os* [6, 11, 18].

Розглядаючи сучасні пробіотики як імунотропні засоби, слід виділити низку феноменів, які відрізняють їх від інших імуностимулювальних та імуномодулювальних препаратів [16, 17]. Ця стійкість імунотропної дії зумовлена, власне, пробіотичним ефектом. Нормалізація і стабілізація кількісних і якісних показників мікробіоти ТТ досягнуті у результаті курсового застосування пробіотиків, що є фундаментом їхнього тривалого впливу на імунний гомеостаз [9, 23]. Симбіонтні бактерії, що входять до складу пробіотиків, передають не тільки сигнали, що активують протиінфекційний захист, але і сигнали толерантності до власних і чужорідних антигенів. За рахунок цього пробіотичні препарати знижують ймовірність розвитку алергічних і аутоімунних захворювань. Завдяки толерантним властивостям пробіотиків при їхньому застосуванні мінімізований ризик гіперстимуляції імунітету [9, 14].

Для досягнення вираженої пробіотичної і імунотропної дії доцільно використовувати сучасні препарати, до яких належить інноваційний комплексний пробіотик Лакто®. Він забезпечує швидке та ефективне купірування симптомів діареї різного генезу, ротавірусної інфекції, застосовується для профілактики антибіотик-асоційованої діареї (ААД), відновлення флори ТТ, піхви, назофарингеальної ділянки. Капсула Лакто® містить: *Saccharomyces boulardii* – $0,325 \times 10^9$; *Lactobacillus sporogenes* – $0,325 \times 10^9$; *Lactobacillus rhamnosus* – $0,325 \times 10^9$; *Bifidobacterium longum* – $0,325 \times 10^9$. Тривалість за-

стосування Лакто® при гострих порушеннях мікробіоценозу кишечника – 5 днів; при вагінальному дисбіозі – 5–10 днів, при хронічних порушеннях мікробіоценозу – 3–4 тиж.

Слід відзначити, що для використання в якості імуномодуляторів можна рекомендувати пробіотики, які включають штами з експериментально і клінічно доведеною імунотропною активністю. У разі використання симбіотиків, тобто комплексів пробіотичних штабів, необхідно враховувати можливість синергізму в реалізації одних біологічних ефектів і антагонізму – інших, що вимагає додаткових спеціальних досліджень.

Мета дослідження: оцінювання впливу комплексного лікування хронічного рецидивного хламідійного цервіциту з пробіотиками різних форм застосування на імунний статус і мікробіоценоз піхви у жінок репродуктивного віку.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Було обстежено 87 жінок віком від 18 до 35 років, з яких 67 осіб – хворі на рецидивуючий хламідійний цервіцит, які (згідно з протоколом) відповідали критеріям включення. У контрольну групу увійшли 20 гінекологічно здорових жінок. Усі обстежені жінки були репрезентативні за віком і даними акушерсько-гінекологічного та соматичного анамнезів.

Діагностику хламідійної інфекції (ХІ) проводили на основі сукупності анамнестичних, клініко-лабораторних досліджень: бактеріоскопічного дослідження вмісту піхви та каналу шийки матки, ІФА сироватки крові для визначення антитіл та ПЛР сироватки крові й цервікального слизу. Проводили бактеріоскопічні, бактеріологічні, цитологічні дослідження вмісту піхви і шийки матки, кольпоскопічне обстеження шийки матки.

Відповідно до завдань дослідження усі пацієнтки з ХІ перед призначенням терапії були рандомізовані на дві групи, зіставні за віком, проявами й тривалістю запального процесу. У I групу (основну) включено 35 хворих, яким проводили комплексну терапію, до складу якої входили препарати: Сумамед по 250 мг (1 капсула) 1 раз на добу протягом 5–7 днів за схемою: 1-й день – 1 г (4 капсули), з 2-го до 3-го дня – по 500 мг на добу (2 капсули) та з 4-го до 7-го дня – по 250 мг на добу (1 капсула). Місцево застосовували комбінований репаративний, протизапальний і протимікробний препарат Депантол у формі супозиторіїв – призначали стандартно по 1 вагінальному супозиторію двічі на добу протягом 10 днів. У подальшому призначали еубіотик Лакто® по 2 капсули 3 рази на добу *per os* протягом 3 тиж. У II групу увійшли 32 хворі (група порівняння), яким проводили лікування, що включало Сумамед і Депантол, але з подальшим призначенням місцевих еубіотиків (по 1 піхвовій свічці на ніч), – 10 днів.

Ефективність лікування оцінювали за динамікою скарг, клінічних симптомів захворювання, ерадикації збудника на 5-у та 10-у добу лікування, а також через 1, 3 та 6 міс після закінчення терапії. Збір крові та виділень із сечостатевих органів для дослідження показників здійснювали в ті самі терміни.

Статистичний аналіз отриманих даних проводили за допомогою програм Statistica 6,0 та Excel 2003.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Діагноз ХІ у всіх випадках підтверджений даними лабораторних досліджень. Аналіз клінічних проявів засвідчив, що на білі скаргились 42 жінки (62,7%), дискомфорт у промежину – 29 (43,3%), свербіж – 35 (52,2%) пацієнток. Значно рідше спостерігався підвищений пасаж сечі – у 9 (13,4%) хворих. При цьому у 33 жінок (49,2%) були характерні прояви асимптомної форми хламідійного цервіциту.

За сімейним статусом в обох групах більшу частину становили заміжні жінки: у групі з ХІ – 80,6%, у контрольній – 85% ($p < 0,05$).

Стан біотопу піхви у жінок досліджуваних груп

Мікроорганізм	Частота виділення, абс. число (%)			
	До лікування, n=67	Через 6 міс після лікування		Контрольна група, n=20
		I група (основна), n=35	II група (порівняння), n=32	
	≥10 ⁴ КУО	≥10 ⁴ КУО	≥10 ⁴ КУО	≥10 ⁴ КУО
Lactobacillus spp.	10 (15,)	25 (74,8)	13 (40,6)	15 (75)
Enterococcus	27 (40,3)	7 (20)	11 (34,3)	3 (15)
Peptocostreptococcus spp.	29 (43,3)	4 (11,4)	8 (25)	1 (5)
St. Aureus	6 (9,0)	2 (5,7)	3 (9,3)	1 (5)
St. Epidermalis	44 (65,7)	2 (5,7)	3 (9,3)	1 (5)
Eherichia coli	46 (68,7)	7 (20)	19 (59,3)	1 (5)
Proteus	15 (22,4)	0	5 (15,6)	0
Enterobacter	17 (25,4)	0	8 (25)	0
Corinebacterium	38 (56,7)	5 (14,3)	13 (40,6)	4 (20)
Gardnerella vaginalis	50 (74,6)	2 (5,7)	19 (59,3)	1 (5)
Mobiluncus spp.	29 (43,3)	2 (5,7)	5 (15,6)	1 (5)
Candida	31 (46,3)	2 (5,7)	1 (3,1)	2 (10)
M. hominis	34 (50,7)	2 (5,7)	8 (25)	1 (5)
U. urealiticum	21 (31,3)	2 (5,7)	5 (15,6)	1 (5)

Таблиця 2

Особливості інтерференового статусу обстежених жінок, ОД/мл

Показник	До лікування, n=67	Контрольна група, n=20
ІФН-α	62,64±6,4*	85,2±1,65
ІФН-γ	27,23±4,7*	49,5±2,20
ІЛ-1β	54,0±4,8*	35,0±3,9
ФНП-α	70,7±2,1*	75,0±0,4

Примітка: * – різниця достовірна (p<0,05) з показниками контрольної групи.

При кольпоскопічному дослідженні: на тлі набряку слизової оболонки і розширених капілярів при цервіциті, що визначали у 100% випадків, виявлена справжня ерозія – у 13 жінок (19,4%), яка у 4 жінок (5,9%) поєднувалася з лейкоплакією. У 22 жінок (32,8%) виявлена ектопія призматичного епітелію. Йоднегативні зони і ацето-білий епітелій виявляли переважно біля входу у канал шийки матки – в 11 жінок (16,4%).

Аналіз даних цитологічного дослідження засвідчив, що у 46 жінок (68,6%) виявлена картина, яка характеризувалась запальною інфільтрацією лейкоцитами, плоскоклітинною зрілою і незрілою метаплазією – ASCUS, у 17 жінок (25,5%) – LSIL, у 2 жінок (2,9%) – HSIL та у 2 жінок (2,9%) – NILM.

Під час проведення інфектологічного дослідження у хворих нами встановлено, що у більшості обстежених пацієнток діагностовано стан дисбактеріозу піхви, при якому спостерігалось різке зниження рівня або повна відсутність лактобактерій, рясна поліморфна грампозитивна і грамнегативна паличкова і кокова флора. Серед умовно-патогенної флори превальовали пептострептококи – 43,3%, коринібактерії vaginalis – 56,7%, стафілокок епідермальний – 65,7% (табл. 1).

Отже, зміни мікробного пейзажу піхви у хворих з ХІ демонструють глибокі порушення стану її біотопу.

Ураховуючи важливість інтерференового гомеостазу у хворих, нами проведені дослідження рівнів α- і γ-фракцій інтерферону (табл. 2).

Установлено зниження ІФН-α у групі з ХІ в 1,4 разу порівняно з показниками норми. Така сама односпрямована

тенденція спостерігалась і під час дослідження рівня ІФН-γ, а саме – його зниження в 1,8 разу порівняно з контролем.

Отже, у хворих із ХІ шийки матки зафіксовано системи інтерфероногенезу, що свідчить про виснаження резервних можливостей інтерферонопродуктивних клітин у цих хворих.

Особливий інтерес представляє аналіз результатів рівня специфічних імуноглобулінів (Ig) G, M у сироватці крові з огляду на те, що саме реакції гуморального імунітету визначають первинну реакцію на інфікування. Під час дослідження вмісту специфічних імуноглобулінів у сироватці крові хворих жінок встановлено значне підвищення їхнього вмісту порівняно з контрольною групою (p<0,05). Дослідження вмісту лізоциму у хворих встановило достовірне його зниження в 2,8 разу у цервікальному слизі порівняно з показником у крові (табл. 3).

Порівнюючи результати проведеної терапії рецидивного хламідійного цервіциту у жінок репродуктивного віку в обох досліджуваних групах, встановлено, що скарги (свербіж й дискомфорт у піхві) зникали вже на 3–5-у добу. Виявили достовірне зниження титрів специфічних імуноглобулінів за даними ІФА, ерадикацію збудників під час контрольних обстежень вже протягом місяця після завершення курсу лікування в середньому у 88% випадків. Епітелізацію шийки матки встановлено у 88,6% хворих I і II груп дослідження, яку фіксували в середньому на 6–7-у добу. Побічні явища загального або місцевого характеру протягом лікування не спостерігали у жодної хворої.

Після проведеного комплексного лікування встановлено достовірне покращення показників неспецифічної резистентності.

Таблиця 3

Стан гуморального імунітету у жінок досліджуваних груп

Показник	До лікування, n=67	Через 6 міс після лікування		Контрольна група, n=20
		I група (основна), n=35	II група (порівняння), n=32	
Уміст IgM та IgG (S/CO)				
IgM у сироватці крові	26,7±1,08*	8,7±0,4**	12,6±1,04*	1,33 0,16
IgG у сироватці крові	82,8±1,45*	35,6±1,2**	65,6±1,1*	6,4 0,9
Уміст IgA (S/CO)				
у сироватці крові	3,4±0,29*	2,1±1,5**	3,7± 1,1*	2,6±0,07
у цервікальному слизі	3,5±0,08*	4,8± 0,3**	3,9 ±0,1*	4,5±0,02
Уміст лізоциму (г/л)				
у сироватці крові	0,017±0,02*	0,017±0,03**	0,013±0,02*	0,018±0,01
у цервікальному слизі	0,07±0,04*	0,15±0,01**	0,10±0,01*	0,17±1,1

Примітки: * – різниця достовірна ($p<0,05$) з показниками контрольної групи; ** – різниця достовірна ($p<0,05$) з показниками II групи.

Таблиця 4

Показники експресії м-РНК цитокінів в обстежених хворих

Показник, ОД/мл	Контрольна група, n=20	I група, n=35			II група, n=32		
		Термін після лікування			Термін після лікування		
		30 днів	60 днів	180 днів	30 днів	60 днів	180 днів
ІФН- α	85,2±1,65	56,4±1,4*	78,3±0,8*	85,9±0,7*	28,4±1,7*	32,1±1,93*	49,5±0,8*
ІФН- γ	49,5±0,21	36,8±3,9*	39,5±0,52*	38,1±0,80*	16,6±6,1*	23,3±0,44*	22,4±0,53*
ІЛ-1 β	35,0±3,9	77,4±6,1*	72,1±3,2*	51,2±3,4*	71,1±5,3*	64,2±4,8*	52,1±6,0*
ФНП- α	75,0±0,08	47,9±0,08*	53,1±0,08*	62,8±0,08*	49,2±0,08*	56,2±0,08*	57,8±0,08*
ІЛ-6	20,0±4,8	37,3±1,64*	36,1 0,97*	25,8±0,86*	47,6±1,4*	32,9±3,23*	29,5±2,57*
ІЛ-12	70,0±1,4	43,2±0,95*	58,3±0,91*	63,8±0,62*	14,4±1,1*	36,7±0,93*	43,1±0,86*

Примітка: * – різниця достовірна ($p<0,05$) з показниками контрольної групи.

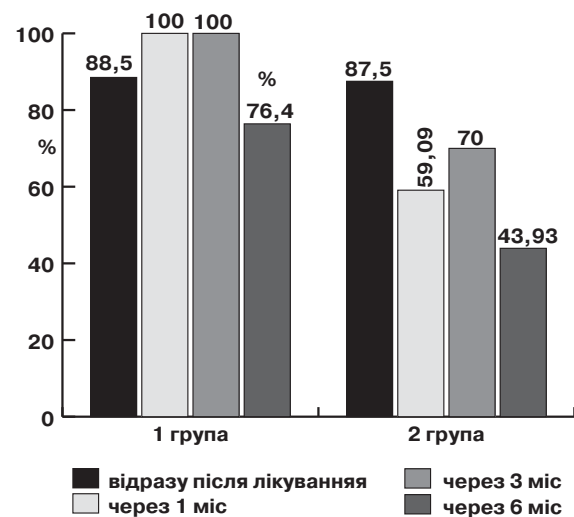
Через 6 міс після лікування у пацієнток I групи рівень IgG мав достовірну тенденцію до зниження. У процесі лікування нами виявлено достовірне підвищення рівня лізоциму у цервікальному слизі у пацієнток I групи – в 2,3 разу ($p<0,05$) (див. табл. 3).

Аналіз мікробіоценозу піхви за результатами бактеріоскопічних і бактеріологічних досліджень вагінальних виділень, а також рівня інтерферонів в обстежуваних жінок засвідчив, що незважаючи на вихідне покращення мікробного пейзажу піхви внаслідок вживання пробіотичних препаратів як інтравагінально, так і внутрішньо у жінок II групи в епізодичному режимі ефект був нестійкий, і протягом 6 міс обстеження нормалізацію біоценозу піхви встановлено лише у 43,9% жінок. У більше половини (56,1%) випадків у II групі через півроку після лікування не встановлено відновлення мікробного пейзажу піхви, як і нормалізації інтерферонового статусу, що виражалося у зниженні рівня інтерферонів. Це, можливо, може бути підґрунтям до зниження захисних властивостей слизової оболонки піхви, проникнення збудників у більш глибокі її шари, формування патологічних біоплівки, що призводить до рецидивування ХІ та перехресного інфікування з формуванням різноманітних асоціацій.

Відновлення нормальної мікрофлори піхви і цитокінового профілю у жінок I групи, які отримували пробіотик внутрішньо протягом 3–4 тиж, засвідчило більш перспективні результати. У більшості жінок (76,4%) зберігався нормальний мікробний склад піхвового вмісту протягом 6 міс обстеження після проведеного лікування (малюнок).

Аналіз впливу пробіотика Лакто® на експресію м-РНК цитокінів в обстежених хворих констатував нормалізацію цитокінового статусу, а саме – ІЛ-12 протягом 6 міс (табл. 4).

Отже, зміни поверхневого епітелію шийки матки при ХІ зумовлені зниженням захисних функцій, що створює умови



Нормалізація мікробіоценозу піхви в обстежених жінок при динамічному спостереженні

для швидкого розвитку порушення мікробіоценозу піхви. У результаті підвищується чутливість до будь-яких пошкоджень, що може слугувати причиною розвитку фонових і переракових процесів шийки матки.

ВИСНОВКИ

1. За результатами обстеження жінок репродуктивного віку з хронічним рецидивним хламідійним цервіцитом при кольпоскопічному дослідженні встановлено високу частоту

патологии шейки матки, а саме – запальні зміни – 100%, ектопія призматичного епітелію: 32,8%, справжня ерозія – 19,4%, що у 5,9% поєднувалася з лейкоплакією, та дисплазія – 16,4%, що корелювало з цитологічним обстеженням (ASCUS – 68,6%, LSIL – 25,5%, HSIL – 2,9%).

2. У більшості жінок з хламідійною інфекцією (ХІ) відзначали глибокі порушення мікробіоценозу піхви з переважанням умовно-патогенної флори: пептострептококів – у 43,3%, коринебактерій – у 56,7%, епідермального стафілококу – у 65,7%, а також гарднерел – у 74,6%, candida – у 46,3% випадків.

Иммуномодулирующие особенности современных пробиотических препаратов в комплексном лечении инфекций в нижнем отделе половых органов
В.А. Бенюк, А.И. Курченко, А.А. Щерба, Бу Вэйвэй

Цель исследования: оценка влияния комплексного лечения хронического рецидивирующего хламидийного цервицита с пробиотиками различных форм применения на иммунный статус и микробиоценоз влагалища у женщин репродуктивного возраста.

Материалы и методы. Было обследовано 87 женщин в возрасте от 18 до 35 лет, из которых 67 человек – больные рецидивирующим хламидийным цервицитом, которые (согласно протоколу) соответствовали критериям включения. В контрольную группу вошли 20 гинекологически здоровых женщин. Все обследованные женщины были репрезентативны по возрасту и данным акушерско-гинекологического и соматического анамнеза.

В соответствии с задачами исследования все пациентки с хламидийной инфекцией (ХИ) перед назначением терапии были рандомизированы на две группы, сопоставимые по возрасту, проявлениям и продолжительности воспалительного процесса. В I группу (основную) включены 35 больных, которым проводили комплексную терапию. В состав терапии входили препараты: Сумамед по 250 мг (1 капсула) 1 раз в сутки в течение 5–7 дней по схеме: 1-й день – 1 г (4 капсулы), со 2-го по 3-й день – по 500 мг в сутки (2 капсулы) и с 4-го по 7-й день – по 250 мг в сутки (1 капсула). Местно применяли комбинированный репаративный, противовоспалительный и противомикробный препарат Депантол в форме суппозиториев – назначали стандартно по одному вагинальному суппозиторию дважды в сутки в течение 10 дней. В дальнейшем назначали эубиотик Лакто® по 2 капсулы 3 раза в сутки per os в течение 3 нед. Во II группу вошли 32 больные (группа сравнения), которым проводили лечение, включавшее Сумамед и Депантол, но с последующим назначением местных эубиотиков (по 1 влагалищной свече на ночь), – 10 дней.

Результаты. По результатам обследования женщин репродуктивного возраста с хроническим рецидивирующим хламидийным цервицитом при кольпоскопическом исследовании установлено высокую частоту патологии шейки матки, а именно: воспалительные изменения – 100%, эктопия призматического эпителия – 32,8%, истинная эрозия – 19,4%, что в 5,9% сочеталась с лейкоплакией, и дисплазия – 16,4%, что коррелировало с цитологическим обследованием (ASCUS – 68,6%, LSIL – 25,5%, HSIL – 2,9%).

У большинства женщин с ХИ отмечали глубокие нарушения микробиоценоза влагалища с преобладанием условно-патогенной флоры: пептострептококков – в 43,3%, коринебактерий – в 56,7%, эпидермального стафилококка – в 65,7%, а также гарднерелл – в 74,6%, candida – в 46,3% случаев.

У больных с ХИ установлено недостаточность интерфероногенеза – снижение ИФН-α в 1,4 раза и ИФН-γ – в 1,8 раза.

Заключение. Проведенная по разработанному нами алгоритму комплексная терапия хронического рецидивирующего хламидийного цервицита у женщин репродуктивного возраста с включением перорального пробиотика Лакто® способствовала повышению параметров неспецифической резистентности организма в 88% случаев, что выражалось в снижении титров специфических IgM в 1,4 раза, IgG – в 1,8 раза, повышении уровня лизоцима в цервикальной слизи – в 1,5 раза и sIgA – в 1,2 раза, восстановлении цитокинового профиля, а также нормализации микробиоценоза влагалища у 76,4% женщин.

Ключевые слова: пробиотики, иммунитет, цитокины, Т-лимфоциты, микробиоценоз, сахаромикеты, бифидобактерии, антибиотик-ассоциированная диарея, хламидиоз, эффективность.

3. У хворих з ХІ встановлено недостатність інтерфероногенезу – зниження ІФН-α в 1,4 разу та ІФН-γ – в 1,8 разу.

4. Проведена за розробленим нами алгоритмом комплексна терапія хронічного рецидивного хламідійного цервіциту у жінок репродуктивного віку з включенням перорального пробіотика Лакто® сприяла підвищенню параметрів неспецифічної резистентності організму у 88% випадків, що виражалося у зниженні титрів специфічних ІgM в 1,4 разу, ІgG – в 1,8 разу, підвищенні рівнів лізозиму у цервікальному слизі – в 1,5 разу та sІgA – в 1,2 разу, відновленні цитокинового профілю, а також нормалізації мікробіоценозу піхви у 76,4% жінок.

Immunomodulatory features of modern probiotic preparations in complex treatment of women of reproductive age with chlamydial infection in the lower genital
V.A. Benyuk, A.I. Kurchenko, O.A. Shcherba, Bu Weiwei

The aim of the study: assessment of influence of complex treatment of chronic recurrent chlamydial cervical infection with probiotics of various forms of the use on the immune status and the vaginal microbiocenosis in women of reproductive age.

Materials and methods. The study surveyed 87 women of age from 18 to 35 years, from which 67 patients of recurrent chlamydial cervicitis, which (according to the protocol) were eligible for inclusion. The control group included 20 gynecologically healthy women. All surveyed women were representative by age and data of the obstetric-gynecologic and somatic anamnesis.

In accordance with the objectives of the study, all patients with chlamydia infection (CHI) before the appointment of therapy were randomized into two groups matched for age, symptoms and duration of the inflammatory process. The I (main) group included 35 patients who underwent complex therapy. Part of therapy included drugs Sumamed 250 mg (1 capsule) 1 time a day for 5-7 days according to the scheme: 1st day – 1 g (4 capsules) with the 2nd -3rd day – 500 mg per day (2 capsules) and 4th – 7th day – 250 mg per day (1 capsule). Topically applied combination of reparative, anti-inflammatory and antimicrobial drug Depantol in the form of suppositories – appointed standard one vaginal suppository twice a day for 10 days. Later was appointed eubiotic Lacto® 2 capsules 3 times a day during 3 weeks. The II group included 32 patients (comparison group) who underwent treatment involving Sumamed and Depantol, but with the subsequent appointment of local eubiotics (1 vaginal suppository at night) – 10 days.

Results. The results of the survey of women of reproductive age with chronic recurrent chlamydial cervicitis during colposcopic study found a high frequency of cervical pathologies, namely, inflammatory changes – 100%, ectopia prismatic epithelium – 32.8%, the true erosion – 19.4%, that in 5.9% cases was combined with leukoplakia, and dysplasia – 16.4%, which correlated with cytological examination (ASCUS – 68.6%, LSIL – 25.5%, HSIL – 2.9%).

Most women with CHI noted deep violations of microbiocenosis of the vagina with a predominance of opportunistic pathogenic bacteria: Peptostreptococcus – in 43.3%, Corynebacterium – in 56.7%, epidermal staph in 65.7% and gardnerellas – in 74.6%, candida – in 46.3% of cases.

Patients with CHI were stated a lack of interferon Genesis – reduction of IFN-α 1.4-fold and IFN-γ – 1.8 times.

Conclusion. The complex therapy of chronic recurrent chlamydial cervicitis in women of reproductive age was conducted by the developed algorithm with the inclusion of oral probiotic Lacto® contributed to the increase of parameters of nonspecific resistance of the organism in 88% of cases, which was reflected in the reduction of titers of specific IgM 1.4-fold, IgG – 1.8 times, raising the level of lysozyme in cervical mucus – 1.5 times and sIgA – 1.2 times, the restoration of cytokine profile and normalization of microbiocenosis of the vagina in 76.4% of women.

Key words: probiotics, immunity, cytokines, T-lymphocytes, microbiocenosis, Saccharomyces, Bifidobacterium, antibiotic-associated diarrhea, chlamydial infection, efficiency.

Сведения об авторах

Бенюк Василий Алексеевич – Кафедра акушерства и гинекологии № 3, Национальный медицинский университет имени А.А. Богомольца, 01601, г. Киев, бульвар Шевченко, 13. E-mail: benyuk@i.ua

Курченко Андрей Игоревич – Кафедра клинической иммунологии и аллергологии с секцией медицинской генетики, Национальный медицинский университет имени А.А. Богомольца, 01601, г. Киев, бульвар Шевченко, 13.

Щерба Елена Анатольевна – Кафедра акушерства и гинекологии № 3, Национальный медицинский университет имени А.А. Богомольца, 01601, г. Киев, бульвар Шевченко, 13. E-mail: sherbaelena@ukr.net

Бу Вейвей – Кафедра акушерства и гинекологии № 3, Национальный медицинский университет имени А.А. Богомольца, 01601, г. Киев, бульвар Шевченко, 13

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

- Бенюк В.О. Клініко-імуннологічні паралелі у жінок з патологією ендометрію / Курченко А.І., Бенюк В.О., Гончаренко В.М. // Науково-практичний журнал «Імунологія та алергологія». – 2014. – № 4. – С. 17.
- Бенюк В.А. Современный менеджмент бактериального вагиноза у женщин репродуктивного возраста / Бенюк В.А., Щерба Е.А., Ластовецкая Л.Д., Бойчук Ю.И., Онищук Н.С. // The International Scientific Association «Science & Genesis» European Scientific Project. Scientific and educational journal. – С. 7.
- Бенюк В.О. Особливості функціонального стану слизової оболонки піхви та шийки матки за умов мікст-інфекції / Бенюк В.О., Щерба О.А. // Здоровье женщины. – 2013. – № 3. – С. 71–76.
- Грищенко В.І. Хламідійна інфекція у гінекологічних хворих з неплідністю // Педіатрія, акушерство та гінекологія. – 2000. – № 3. – С. 41–43.
- Ромашенко О.В. Лечение воспалительных заболеваний органов малого таза, обусловленных микст-инфекцией / Ромашенко О.В., Возиянова С.В., Руденко А.В., Яковенко Л.Ф. // Здоровье женщины. – 2016. – № 6. – С. 134–143.
- Lee Y.K., Mazmanian S.K. Has the microbiota played a critical role in the evolution of the adaptive immune system? // Science. 2010. Vol. 330. P. 1768–1773.
- Qin J., Li R., Raes J., Arumugam M. et al. A human gut microbial gene catalogue established by metagenomic sequencing. MetaHIT Consortium // Nature. 2010. Vol. 464 (7285). P. 59–65.
- Sjogren Y.M., Tomicic S., Lundberg A. et al. Influence of early gut microbiota on the maturation of childhood mucosal and systemic immune responses // Clin. Exp. Allergy. 2009. Vol. 39 (12). P. 1842–1851.
- Ichinohe T., Pang I.K., Kumamoto Y. et al. Microbiota regulates immune defense against respiratory tract influenza A virus infection // Proc. Natl. Acad. Sci. U S A. 2011. Vol. 108 (13). P. 5354–5359.
- Fitzgerald K.A. NLR-containing inflammasomes: Central mediators of host defense and inflammation // European Journal of Immunology. 2010. Vol. 40 (3). P. 595–598.
- Coulombe F., Fiola S., Akira S., Cormier Y., Gosselin J. Muramyl dipeptide induces NOD2-dependent Ly6C(high) monocyte recruitment to the lungs and protects against influenza virus infection // PLoS One. 2012. Vol. 7 (5): e36734.
- Ng S.C., Hart A.L., Kamm M.A., Stagg A.J., Knight S.C. Mechanisms of action of probiotics: recent advances // Inflamm. Bowel Dis. 2009. Vol. 15 (2). P. 300–310.
- De Vrese M., Schrezenmeir J. Probiotics, prebiotics, and synbiotics // Adv. Biochem. Eng. Biotechnol. 2008. Vol. 111. P. 1–66.
- Johansson M.A., Sjogren Y.M., Persson J.O. et al. Early colonization with a group of Lactobacilli decreases the risk for allergy at five years of age despite allergic heredity // PLoS One. 2011. Vol. 6 (8): e23031.
- Marschan E., Kuitunen M., Kukkonen K. et al. Probiotics in infancy induce protective immune profiles that are characteristic for chronic low-grade inflammation // Clinical & Experimental Allergy. 2008. Vol. 38 (4). P. 611–618.
- Lopez P., Gonzalez-Rodriguez I., Gueimonde M., Margolles A., Suarez A. Immune response to Bifidobacterium bifidum strains support Treg/Th17 plasticity // PLoS One. 2011. Vol. 6 (9): e24776. doi: 10.1371/journal.pone.0024776.
- Dong H., Rowland I., Yaqoob P. Comparative effects of six probiotic strains on immune function in vitro. Br. J. Nutr. 2012. Vol. 108 (3). P. 459–470.
- D.Machado,J.Castro,A.Palmeira-de-Oliveira,J.Martinez-de-Oliveira, N.Cerca. Bacterial Vaginosis Biofilms: Challenges to Current Therapies and Emerging Solutions. Front Microbiol. 2015; 6: 1528.
- Ronald F. Lamont, Jack D. Sobel, Robert A. Akins, Sonia S. Hassan, T.Chaiworapongsa, J.P. Kusanovic, R. Romero. The vaginal microbiome: New information about genital tract flora using molecular based techniques. BJOG. 2011 Apr; 118(5): 533–549.
- Shipitsyna E, Roos A, Datcu R, Hallin A, Fredlund H, Jensen JS, Engstrand L, Unemo M. Composition of the vaginal microbiota in women of reproductive age—sensitive and specific molecular diagnosis of bacterial vaginosis is possible? PLoS One. 2013 Apr 9;8(4):e60670.
- Z.Woodman. Can one size fit all? Approach to bacterial vaginosis in sub-Saharan Africa. Ann Clin Microbiol Antimicrob. 2016; 15: 16.
- M.Aldunate, D.Srbnovski, A.C. Hearps, C.F. Latham, P.A. Ramsland, R.Gugasyan,R.A. Cone,G.Tachedjian. Antimicrobial and immune modulatory effects of lactic acid and short chain fatty acids produced by vaginal microbiota associated with eubiosis and bacterial vaginosis. Front Physiol. 2015; 6: 164.
- Johnston BC, Goldenberg JZ, Vandvik PO, Sun X, Guyatt GH. Probiotics for the prevention of pediatric antibiotic-associated diarrhea. Cochrane Database Syst Rev. 2011 Nov 9;(11):CD004827.

Статья поступила в редакцию 11.11.16

Королевский колледж акушеров-гинекологов Великобритании

«Эпилепсия во время беременности»

Руководство №68. Июнь 2016. Королевский колледж акушеров-гинекологов Великобритании.

https://www.rcog.org.uk/globalassets/documents/guidelines/green-top-guidelines/gtg68_epilepsy.pdf

Печатается с сокращениями. Адаптировано – С.А. Шурпяк

Это первое издание данного руководства, выпускаемого Королевским колледжем акушеров и гинекологов (RCOG) и одобренного следующими организациями: Ассоциацией британских неврологов, Epilepsy Action, Королевским колледжем врачей общей практики, Королевским колледжем акушеров и Королевским колледжем врачей.

1. Назначение и область применения

В этом руководстве приведены фактические данные об исходах для плода и матери с эпилепсией (WWE). В нем содержатся рекомендации по антенатальному, интранатальному и послеродовому менеджменту женщин с эпилепсией. Это руководство не охватывает методов диагностики эпилепсии, детальной классификации судорог или стратегии по менеджменту эпилепсии, поскольку они подробно рассматриваются в Национальном руководстве по эпилепсии [1, 2].

2. Введение и эпидемиология

Эпилепсия является одним из наиболее распространенных неврологических заболеваний во время беременности с частотой 0,5–1% [3]. По оценкам, каждый год в Великобритании 2500 детей рождаются от женщин с эпилепсией [4], поскольку около одной трети женщин с эпилепсией находятся в репродуктивном возрасте [5]. Риск смерти у беременных с эпилепсией увеличивается в десять раз по сравнению со здоровыми беременными [3]. Четырнадцать случаев материнской смертности в период между 2009 и 2012 годами были связаны с эпилепсией (данные отчета 2014-MBRRACE Великобритании (конфиденциальный опрос о материнской смертности и заболеваемости) [6]. Двенадцать из этих 14 случаев были классифицированы как SUDEP (внезапная смерть при эпилепсии), основным фактором которой является плохой контроль судорог. В докладе также подчеркивается актуальность разработки междисциплинарного руководства по стандартизации и улучшению ухода за беременными с эпилепсией.

Риск тяжелых врожденных пороков развития плода увеличивается у пациенток с эпилепсией, которые принимают противоэпилептические препараты (ПЭП) [7–13]. Воздействие вальпроата натрия и потенциально других ПЭП может также оказать негативное влияние на развитие нервной системы у новорожденных в долгосрочной перспективе [14, 15]. Материнская озабоченность по поводу последствий приема ПЭП для ребенка может привести к прекращению приема или снижению дозы препарата, тем самым увеличивая риск развития судорог и SUDEP. Прекращение приема или снижение дозы ПЭП во время беременности оказывает огромное влияние на жизнь матери.

Менеджмент пациенток с эпилепсией продолжает быть фрагментированным. В конфиденциальном опросе о материнской смертности и заболеваемости Великобритании неоднократно акцентировалось внимание на необходимости повышения качества менеджмента и наблюдения за пациентками с эпилепсией, а также взаимодействия с пациентками в период зачатия и во время беременности [6, 16, 17]. Любая структура, осуществляющая менеджмент пациенток во время беременности, должна предоставить основную информацию и фактические данные о рисках для матери и ребенка

и преимуществах соответствующего лечения. Такая стратегия позволит расширить возможности родителей для выбора стратегии менеджмента.

3. Определение и оценка доказательств

Это руководство было разработано в соответствии со стандартной методологией RCOG для рекомендаций Green-top. Был проведен поиск в базах MEDLINE, EMBASE и Кокрановской библиотеке с момента создания до 2015 года для соответствующих рандомизированных, когортных исследований, отчетов, реестров серии случаев и систематических обзоров. При поиске использовались следующие термины: «эпилепсия», «беременность», «судороги», «прегравидарная подготовка», «антенатальная», «интранатальная», «послеродовая», «противоэпилептические препараты», «осложнения» и «плод» в соответствующих медицинских предметных рубриках (MeSH). Поиск был ограничен данными, касающимися людей, и не имел никаких языковых ограничений.

Там, где это возможно, рекомендации основаны на наличии доказательств.

При отсутствии опубликованных данных они были аннотированы как «хорошие моменты практики». Более подробная информация об оценке доказательств и классификации рекомендаций приведены в Приложении I.

4. Диагностика эпилепсии

4.1 Какие аспекты диагностики являются специфическими для беременности и послеродового периода, в том числе определение судорог для акушера?

Диагноз эпилепсии и эпилептических судорог должен устанавливать эпилептолог или невропатолог. ☒

Женщин с историей эпилепсии, которые не имеют высокого риска неспровоцированных судорог, можно вести как пациенток с низким риском во время беременности. ☒

Специалисты в области здравоохранения, работающие с женщинами, страдающими эпилепсией, должны быть осведомлены о том, что эпилепсия представляет собой гетерогенную группу заболеваний мозга с общим симптомом – судороги. Эпилептолог или, как правило, невропатолог устанавливает диагноз эпилепсии и проводит ее категоризацию. Любая оценка состояния во время беременности должна включать продолжительность и тяжесть, тип и частоту приступов, а также влияние эпилепсии на состояние и возможности беременной: вождение автомобиля, несчастные случаи, семейная жизнь и занятость. История приема медикаментов, как эффективных так и неэффективных, является важным моментом, в том числе и анамнез побочных эффектов.

Уровень доказательств 2-

Женщины, у которых эпилептические приступы не наблюдались в течение, по крайней мере, 10 лет (5 последних лет без ПЭП) и с синдромом детской эпилепсии, которые в зрелом возрасте не имели приступов и не принимают лечения, в дальнейшем не считаются больными эпилепсией [18].

Эпилептолог (невролог) также может принять решение об излечении от эпилепсии на индивидуальной основе. Менеджмент таких женщин можно проводить как беременных с низким уровнем риска или с отсутствием других факторов риска.

4.2 Каково значение классификации типа приступов и синдрома эпилепсии?

Женщины с эпилепсией, члены их семей и работники здравоохранения должны быть осведомлены о различных типах эпилепсии и их манифестации для оценки конкретных рисков для матери и ребенка. ☒

Уровень доказательств 2-

Точная документация типа приступов и их частоты будет способствовать выявлению провоцирующих факторов, улучшению плана ведения и возможности ретроспективного аудита. Увеличение частоты приступов во время беременности может быть связано с типом приступов [19].

Уровень доказательств 4

Неконтролируемые тонико-клонические судороги являются самым сильным фактором риска SUDEP, которая является основной причиной смерти беременных с эпилепсией [20]. SUDEP определяется как «внезапная, неожиданная, очевидная или неочевидная, нетравматическая смерть пациенток с эпилепсией с или без доказательств приступа за исключением задокументированного эпилептического статуса, при котором патологоанатомическое исследование не находит токсикологической или анатомической причины для смерти» [21].

4.3 Какие другие состояния во время беременности следует учитывать при дифференциальной диагностике эпилептических приступов?

У беременных с приступами судорог во второй половине беременности, которые не могут быть четко отнесены к эпилепсии, лечение должно начинаться немедленно и проводиться в соответствии с протоколом менеджмента эклампсии до момента установления окончательного диагноза после полного неврологического обследования. ☒

При дифференциальной диагностике следует учитывать другие сердечные, метаболические и внутричерепные нарушения, а также нейropsychические состояния, включая неэпилептические причины приступов. ☒

Уровень доказательств 4

The National Institute for Health and Care Excellence (NICE) считает необходимым придерживаться клинических руководств, если присутствует диагностическая неопределенность или неэффективность лечения [1]. Неправильный диагноз подвергает мать и еще не родившегося ребенка ненужному и потенциально вредному медикаментозному лечению в дополнение к психосоциальным нагрузкам, таким, как потеря водительских прав или ограничения занятости [23, 24]. При диагностической неопределенности пациентки с приступами должны быть проконсультированы невропатологом [25].

Уровень доказательств 3

Диагноз может основываться на анамнестической истории эпилепсии или на факторах риска развития преэклампсии [26, 27].

Таблица 1

Клинические проявления различных типов эпилепсии и их влияние на мать и ребенка

Наиболее распространенные типы эпилепсии / приступов	Клинические проявления	Влияние на мать и ребенка
Тонико-клонические приступы (ранее известные как гранд маль)	Внезапное быстрое начало с оглушенностью и сонливостью после приступа.	Внезапная потеря сознания с неконтролируемым падением без предвестников. Обуславливает гипоксию плода [22]. Высокий риск SUDEP.
Абсансные приступы	Генерализованные припадки, которые состоят из кратковременной потери сознания с последующим быстрым восстановлением.	Непосредственные эффекты проявляются кратковременной потерей сознания, а физиологические эффекты являются незначительными. Ухудшение абсансных приступов у женщины значительно повышает риск тонико-клонических судорог.
Юношеская миоклоническая эпилепсия	Миоклонические судороги являются ключевой особенностью этой формы эпилепсии и часто предшествуют тонико-клоническим судорогам. Проявляются в виде неожиданных и непредсказуемых движений и представляют собой генерализованный приступ.	Возникают при нарушениях сна, в период вскоре после пробуждения или при усталости. Внезапные судороги могут сопровождаться падениями или сбрасыванием предметов, в том числе ребенка.
Координационные приступы (ранее определено как «сложные парциальные приступы», если судороги нарушают сознание, и «простые парциальные приступы», если сознание не нарушается)	Симптомы варьируются в зависимости от пораженных участков и проводных путей ЦНС. Приступы похожие и стереотипные, могут нарушать сознание. Первичные очаговые припадки могут подвергаться вторичной генерализации. Аура является первичными очаговыми приступами.	Потеря сознания увеличивает риск переломов, челюстно-лицевых или черепно-мозговых травм, поражения электрическим током или ожогов по сравнению с приступами с сохранением сознания (только эпилептическая аура). Они могут быть связаны с периодическими периодами гипоксии плода и риском SUDEP.

Уровень доказательств 3

Методы визуализации, такие, как магнитно-резонансная томография (МРТ) и компьютерная томография (КТ), считаются безопасными во время беременности для обследования пациенток с приступами [28, 29]. Риск для плода от однократного воздействия минимальный [30].

Уровень доказательств 1+

Если есть сомнения, являются ли приступы вторичными по отношению к эпилепсии или эклампсии, сульфат магния как препарат выбора для лечения экламптических судорог следует вводить до установления окончательного диагноза [31].


Уровень доказательств 3

Дифференциальный диагноз относительно судорог во время беременности должен включать исключение церебрально-венозного тромбоза синуса, синдрома задней обратной лейкоэнцефалопатии, объемных образований и синдрома обратимой церебральной вазоконстрикции. Другие состояния, такие, как обмороки, связанные с сердечными аритмиями, стенозом аорты, вазовагальной потерей сознания и метаболическими состояниями, такими, как гипогликемия, гипонатриемия и болезнь Аддисона, должны быть исключены при первой манифестации судорог во время беременности [32].

Неэпилептические приступы судорог, также называемые психогенными неэпилептическими приступами, диссоциативными судорогами или псевдоприступами, являются важной составляющей дифференциальной диагностики у пациентов с устойчивостью к лекарственной терапии [33]. Неэпилептические приступы могут сосуществовать с эпилепсией и создают сложные диагностические и терапевтические проблемы, которые требуют мультидисциплинарного менеджмента с привлечением психологов или психиатров.

5. Консультирование и менеджмент на этапе планирования беременности

5.1 Каковы риски врожденных пороков развития плода у беременных с эпилепсией, подвергавшихся и не подвергавшихся воздействию ПЭП?

Пациентки с эпилепсией, планирующие беременность, должны наблюдаться у врача, компетентного в лечении эпилепсии, который может взять на себя ответственность за использование и выбор дозы ПЭП, основанные на риске для плода и контроле судорог. 

С Пациентки с эпилепсией должны быть информированы, что большинство матерей имеют нормальных здоровых детей и риск врожденных пороков развития является низким, если им не проводили противосудорожной терапии в период зачатия.

В Женщины должны быть информированы, что риск развития врожденных пороков у плода зависит от типа, количества и дозы антиэпилептических препаратов.

Уровень доказательств 2+

У пациенток с эпилепсией, не подвергавшихся воздействию противосудорожных препаратов, частота врожденных пороков развития схожа с популяционной [34]. В проспективном исследовании среди финского населения частота врожденных пороков развития у детей, рожденных женщи-

нами с эпилепсией, не принимавших противосудорожных препаратов в I триместре беременности, составила 2,8% (26/939) [7].

У пациенток с эпилепсией, которые принимают противосудорожные препараты, риск больших врожденных пороков развития плода зависит от типа, количества и дозы ПЭП. Среди антиэпилептических препаратов наименьший риск больших врожденных пороков развития у потомства вызывают ламотриджин и карбамазепин при монотерапии низкими дозами [13].

Уровень доказательств 2++

Наиболее распространенными врожденными пороками развития плода, связанными с приемом антиэпилептических препаратов, являются дефекты развития нервной трубки, пороки сердца, мочевыводящих путей и аномалии скелета и нёба [9, 11, 13]. Вальпроат натрия связан с возникновением у плода дефектов нервной трубки, лица и гипоспадии; фенобарбитал и фенитоин – врожденных пороков сердца; фенитоин и карбамазепин – аномалий нёба.

Уровень доказательств 3

Принятие репродуктивных решений у людей, страдающих эпилепсией, может зависеть от повышенного риска наследования у потомства [35]. Если известны факторы риска наследования эпилепсии или имеются риски наследования, должно быть предложено генетическое консультирование [36].

Уровень доказательств 2++

В систематическом обзоре и мета-анализе 59 исследований была проведена оценка распространенности врожденных пороков развития плодов, рожденных женщинами, которые принимали различные ПЭП [11]. Риск был самым высоким для женщин, получающих как монотерапию вальпроатом натрия (10,7 на 100 человек; 95% ДИ 8,16–13,29), так и комбинированную терапию (16,8 на 100; 95% ДИ 0,51–33,05) по сравнению с 2,3 на 100 (95% ДИ 1,46–3,1) у матерей без эпилепсии [11].

Уровень доказательств 2+

Данные EURAP исследовательской группы [13] показывают, что самые низкие показатели пороков развития наблюдались у женщин, подвергшихся воздействию менее 300 мг в день ламотриджина (2 на 100; 95% ДИ 1,19–3,24) и менее 400 мг в день карбамазепина (3,4 на 100; 95% ДИ 1,11–7,71). Частота основных врожденных пороков развития в Великобритании и Ирландии [10] также была ниже в группе монотерапии леветирацетамом (0,7 на 100; 95% ДИ 0,19–2,51), чем в группе политерапии (5,6 на 100; 95% ДИ 3,54–8,56) [10].

Существует недостаточно доказательств, чтобы обеспечить надежную оценку риска основных врожденных пороков развития плода при монотерапии другими антиэпилептическими препаратами, такими, как эсикарбазепин, габапентин, лакозамид, окскарбазепин, перампанел, топирамат или зонисамид.

Уровень доказательств 2+

Риск врожденных пороков развития был увеличен (16,8 на 100) у женщин с эпилепсией при наличии врожденных пороков развития у предыдущего ребенка [37]. Не выявлено никакой существенной связи между типом эпилепсии, тонико-клоническими судорогами в I триместре беременности и врожденными пороками развития.

5.2 Каковы долгосрочные результаты развития нервной системы у детей, рожденных женщинами с эпилепсией, при воздействии антиэпилептических препаратов и приступов матери?

С Женщины с эпилепсией и их партнеры должны быть информированы о возможном негативном воздействии на долгосрочное развитие нервной системы у новорожденных при внутриутробном воздействии вальпроата натрия.

С На основании ограниченного объема доказательств можно предположить, что внутриутробное воздействие карбамазепина и ламотриджина не оказывает отрицательного влияния на развитие нервной системы у детей. Существует очень мало доказательств для левитирацетама и фенитоина. Родители должны быть проинформированы, что фактические данные о долгосрочных результатах основываются на небольшом количестве наблюдаемых детей.

Уровень доказательств 2++

Кохрановский обзор 2014 года показал, что не было никаких существенных различий в развитии детей, подвергшихся воздействию антиэпилептических препаратов карбамазепин, ламотриджин и фенитоин, по сравнению с детьми матерей без эпилепсии или с потомством матерей с эпилепсией, которые не принимали антиэпилептические препараты [38].

Дети, подвергшиеся воздействию вальпроата натрия внутриутробно, имели значительно более низкий коэффициент развития по сравнению с детьми, рожденными пациентками с эпилепсией, которые не принимали антиэпилептические препараты, а также теми, кто был рожден женщинами без эпилепсии [38].

Коэффициент интеллекта (IQ), вербальные способности и производительность были ниже у детей, подвергшихся воздействию вальпроата натрия, по сравнению с детьми от здоровых женщин и от женщин, не принимавших антиэпилептических препаратов [14, 38]. Карбамазепин не влиял на IQ, вербальные способности и производительность этих детей по сравнению с потомством женщин без эпилепсии или тех, кто не принимал лекарств [38].

Дети, подвергавшиеся воздействию вальпроата натрия, имели более низкий IQ в 6 лет по сравнению с теми, кто подвергался воздействию карбамазепина ($P=0,0015$), ламотриджина ($P=0,0003$) или фенитоина ($P=0,0006$). [15] Они также показали худшие результаты при исследовании вербальных способностей и памяти по сравнению с детьми, подвергшимися воздействию других антиэпилептических препаратов, и имели более низкие невербальные способности и функции лидерства по сравнению с детьми, подвергшимися воздействию ламотриджина (но не карбамазепина или фенитоина) [15]. Высокие дозы вальпроата натрия связаны с негативным влиянием на вербальные, невербальные способности, IQ, память и функции лидерства, что не наблюдалось при использовании других антиэпилептических препаратов [15].

Уровень доказательств 2+

Внутриутробное воздействие вальпроата натрия связано с увеличением уровня детского аутизма (относительный риск 2,9, 95% ДИ 1,4–6,0) [39, 40].

Уровень доказательств 2-

Очень мало исследований на сегодняшний день оценивали познавательные способности детей, подвергшихся воздействию левитирацетама, но первоначальные результаты, основанные на ограниченном количестве наблюдений, были обнадеживающими [41, 42].

5.3 В какой степени врожденные аномалии могут быть сведены к минимуму у пациенток с эпилепсией?

Всем пациенткам с эпилепсией следует рекомендовать принимать 5 мг/день фолиевой кислоты до зачатия с продолжением приема, по крайней мере, до конца I триместра для снижения частоты врожденных пороков развития плода. ☒

С Прием фолиевой кислоты при беременности в дозе 5 мг/сут может быть полезным в снижении риска когнитивных нарушений, связанных с ПЭП.

В Следует использовать наиболее низкую эффективную дозу наиболее подходящего антиэпилептического препарата.

Воздействие вальпроата натрия и других противоэпилептических препаратов при политерапии должны быть сведены к минимуму путем смены препарата до момента зачатия по рекомендации эпилептолога после тщательной оценки потенциальных рисков и выгод. ☒

Уровень доказательств 2-

Исследования влияния фолиевой кислоты во время беременности у женщин с эпилепсией на частоту врожденных пороков развития показали различные результаты [43, 44]. Два исследования установили связь между низким уровнем фолиевой кислоты [45] или отсутствием приема [46] и врожденными пороками развития, два других не установили преимуществ приема фолиевой кислоты в снижении частоты врожденных пороков развития [47, 48].

Уровень доказательств 2+

Долгосрочное наблюдение за детьми, рожденными пациентками с эпилепсией, которые принимали ламотриджин, карбамазепин, фенитоин или вальпроат натрия в режиме монотерапии во время беременности, показало, что по сравнению с неэкспонированными детьми (101, 95% ДИ 98–104) средние IQ были выше у детей, матери которых подверглись влиянию фолиевой кислоты до зачатия (108, 95% ДИ 106–111) ($P=0,0009$) [15]. Учитывая потенциальные выгоды фолиевой кислоты для долгосрочных когнитивных результатов, известной безопасности и отсутствие доказательств ее неэффективности в предотвращении серьезных врожденных пороков развития, пациенткам с эпилепсией рекомендуется назначение высоких доз фолиевой кислоты (5 мг в день), по крайней мере, за 3 мес до зачатия и до конца I триместра.

5.4 Каково влияние беременности на приступы у пациенток с эпилепсией?

С Пациентки с эпилепсией должны быть информированы о том, что две трети их не будут иметь ухудшения приступов во время беременности.

В Беременные женщины, у которых наблюдались приступы в течение года до зачатия, требуют тщательного мониторинга за их состоянием.

Уровень доказательств 2-

У большинства женщин (67%) не наблюдается усиления приступов во время беременности [19]. Продолжительность периода без приступов является наиболее важным фактором при оценке риска ухудшения течения заболевания [49]. Пациентки, у которых не было приступов от 9 мес до 1 года до беременности с вероятностью 74–92% не будут иметь приступов во время беременности [49–51].

Уровень доказательств 2+

Данные исследования EURAP (Международный регистр противоэpileптических препаратов и беременности) показали, что беременные женщины с идиопатической генерализованной эpileпсией чаще не имеют приступов во время беременности (74%), чем с фокусной эpileпсией (60%) [19]. Существует недостаточно доказательств для оценки риска эpileптического статуса у беременных с эpileпсией по сравнению с небеременными женщинами. Эpileптический статус определяется как 30 мин непрерывной судорожной активности или серия приступов, между которыми не наблюдается полного или почти полного восстановления сознания и нормализации состояния. В настоящее время нет никаких тестов для определения риска развития эpileптического статуса во время беременности.

5.5 Как следует сообщать сведения о риске пациенткам с эpileпсией?

Пациентки с эpileпсией должны быть обеспечены устной и письменной информацией о пренатальном скрининге и риске самостоятельного прекращения приема антиэpileптических препаратов, а также о последствиях приступов и влиянии антиэpileптических препаратов на плод в период беременности и кормления грудью и при контрацепции. ☒

Пациентки с эpileпсией должны быть проинформированы о том, что мерами предосторожности можно значительно снизить риск возникновения приступов и свести к минимуму беспокойство. ☒

D Медицинские работники должны понимать озабоченность пациенток и их влияние на проведение терапии антиэpileптическими препаратами.

Уровень доказательств 3

Беременные с эpileпсией склонны переоценивать риски тератогенности, связанной с приемом ПЭП. Восприятие рисков, вероятно, оказывает значительное влияние на приверженность приему антиэpileптических препаратов во время беременности [52].

Наблюдательное исследование у беременных с эpileпсией, которые принимали левитиралетам или карбамазепин, установило, что 15% (4/26) матерей самостоятельно прекратили прием препаратов во время беременности [53]. Этот показатель может быть выше для беременных, принимающих вальпроат натрия, из-за его высокого тератогенного потенциала. Соотношение риск/польза для здоровья матери и ребенка при помощи эpileпсии и воздействия антиэpileптических препаратов должны доводиться до пациенток.

У пациенток присутствует обеспокоенность по поводу последствий эpileпсии и ее лечения на материнство, что включает в себя страх навредить ребенку или быть не в состоянии выполнять роль матери [54]. Поскольку риск утопления является высоким как для матери, так и для ребенка необходимо рекомендовать купание на мелководье или с помощью средств для минимизации этого риска [6].

Уровень доказательств 2-

Пациентки с эpileпсией также считают, что существует недостаток понимания специалистами проблем эpileпсии и конкретных вопросов, связанных с беременностью. Исследование показало, что 87% пациенток хотели бы получить консультацию по поводу риска эpileпсии и антиэpileптических лекарств для их еще не родившегося ребенка и около

половины из них хотели бы играть более активную роль в принятии решений о лечении [55].

Уровень доказательств 3

Письменное и устное общение имеет важное значение, кроме того, пациентки считают важным наличие доступа к специалистам [54].

6. Дородовое наблюдение**6.1 Какие рекомендуемые модели для дородового наблюдения за пациентками с эpileпсией и каковы преимущества совместных акушерско-неврологических клиник?**

Беременные с эpileпсией должны иметь доступ к регулярной плановой дородовой помощи, которая осуществляется командой, имеющей опыт в ведении пациенток с эpileпсией. ☒

Пациентки с эpileпсией, которые принимали антиэpileптические препараты и забеременели непланово, должны иметь возможность обсуждать терапию со специалистами по эpileпсии в срочном порядке. Не рекомендуется прекращать или менять антиэpileптические препараты резко, без информированного обсуждения с пациенткой. ☒

Все беременные с эpileпсией должны быть обеспечены информацией о регистре эpileпсии при беременности Великобритании с предложением зарегистрироваться.

Уровень доказательств 3

Конфиденциальные данные о материнской смертности в связи с эpileпсией выявили необходимость совместной работы акушеров, акушерок и эpileптологов во время беременности [17]. Быстрое установление координационных связей между специалистами первичной медицинской помощи и акушерских отделений позволит направлять беременных в совместные клиники на более раннем этапе.

Уровень доказательств 4

Все беременные должны быть приглашены присоединиться к регистру эpileпсии при беременности Великобритании с доведением информации об анонимности сбора данных и значении данных для клинической практики и дальнейших исследований [4].

6.2 Каков оптимальный способ и сроки проведения скрининга для выявления аномалий плода?

Ранний срок беременности может быть использован для скрининга структурных аномалий. Исследование должно проводиться на 18⁺⁰ – 20⁺⁶ нед беременности и может выявить основные сердечные аномалии в дополнение к дефектам нервной трубки. ☒

D Всем пациенткам с эpileпсией должно быть предложено прохождение детального ультразвукового обследования в соответствии со стандартами Программы скрининга национальной службы здравоохранения относительно фетальных аномалий.

Уровень доказательств 2-

Биохимический скрининг в сочетании с ультразвуковым исследованием повышает уровень выявления дефектов нервной трубки на 94–100% [56], что дает возможность обнаружить эти аномалии на ранних сроках беременности.

6.3 Как следует проводить мониторинг женщин, принимающих антиэпилептические препараты, для избежания ухудшения течения заболевания? Является ли увеличение дозы лучшим вариантом, чем выжидательная тактика, для пациенток, принимающих антиэпилептические препараты?

- С** На основании имеющихся данных, рутинный мониторинг сыровороточных уровней ПЭП во время беременности не рекомендуется, хотя отдельные обстоятельства могут быть приняты во внимание.

Уровень доказательств 2-

Уровень большинства антиэпилептических лекарств, как известно, снижается во время беременности из-за изменений фармакокинетики всасывания, обмена веществ, гемодилюции и экскреции [57–59]. Уровни ламотриджина в крови, как известно, падают до 70% во время беременности [60].

Уровень доказательств 4

Существует мнение, что падение уровня препаратов может способствовать обострению судорог, в результате чего некоторые врачи профилактически увеличивают дозы ламотриджина во время беременности. Другие врачи обеспокоены потенциальным вредом увеличения дозы препарата во время беременности без четких доказательств обладания пользы над риском. Текущая практика мониторинга ПЭП включает либо регулярный терапевтический лекарственный мониторинг [61], либо мониторинг, основанный на клинических признаках, для корректировки дозы ПЭП [1, 2]. Тем не менее, четких доказательств того, что терапевтический лекарственный мониторинг снижает риск учащения приступов по сравнению с клиническим контролем, нет.

Уровень доказательств 2-

Результаты систематического обзора оценки эффективности двух вышеупомянутых методов мониторинга у беременных, принимающих ламотриджин, имеют ограничения в связи с включением наблюдательных исследований низкого качества с небольшим числом пациенток [62]. Систематический обзор включал пять исследований, которые были неоднородны по численности пациенток и вмешательствам. Только в одном (15 пациенток) из пяти исследований непосредственно сравнивали две стратегии у пациенток, принимающих ламотриджин. Учитывая скудность доказательств, нет четких показаний для проведения рутинного терапевтического лекарственного мониторинга во время беременности.

6.4 Каковы негативные влияния приема антиэпилептических препаратов во время беременности на мать и как они могут быть сведены к минимуму?

- Д** Медицинский персонал должны чутко реагировать на признаки появления депрессии, тревоги и любых психоневрологических симптомов у матерей, принимающих антиэпилептические препараты.

Уровень доказательств 2-

Клиницисты, осуществляющие наблюдение за беременными с эпилепсией, которые принимают антиэпилептические препараты, должны быть осведомлены об эффектах препаратов, особенно тех, которые касаются когнитивных и психических расстройств [63]. Пациенткам с эпилепсией следует иметь в виду, что некоторые виды эпилепсии, а также конкретные антиэпилептические препараты провоцируют повышенный риск развития депрессии, угнетенного настроения, ухудшения когнитивных способностей, концент-

рации внимания, усталости, раздражительности или гнева [64]. Самоконтроль этих симптомов и раннее вмешательство могут улучшить качество жизни пациенток.

Антиэпилептические препараты имеют потенциальное негативное влияние на материнские когнитивные способности, особенно при использовании высоких доз или политерапии. Дополнительные факторы, такие, как психосоциальные проблемы, страх возникновения приступов, могут оказать негативное влияние на когнитивные функции [65].

6.5 Каковы риски акушерских осложнений у беременных с эпилепсией, в том числе у тех, кто принимает антиэпилептические препараты?

- В** Работники здравоохранения должны быть осведомлены о небольшом, но статистически значимом увеличении акушерских рисков для пациенток с эпилепсией и тех, кто подвергается воздействию антиэпилептических препаратов, о чем информация должна быть доведена до пациенток при консультировании.


Уровень доказательств 2++

Систематический обзор 2015 года [66] включал 38 исследований (2 837 325 женщин), изучавших беременность и репродуктивные результаты у пациенток с эпилепсией. У беременных с эпилепсией по сравнению с женщинами без эпилепсии вероятность спонтанного выкидыша (ОР 1,54; 95% ДИ 1,02–2,32), дородового кровотечения (ОР 1,49; 95% ДИ 1,01–2,20), гипертензивных нарушений (ОР 1,37; 95% ДИ 1,21–1,55), индукции родов (ОР 1,67; 95% ДИ 1,31–2,11), кесарева сечения (ОР 1,40; 95% ДИ 1,23–1,58), преждевременных родов (менее 37 нед; ОР 1,16; 95% ДИ 1,01–1,34), задержки роста плода (ОР 1,26; 95% ДИ 1,20–1,33) и послеродового кровотечения (ОР 1,29; 95% ДИ 1,13–1,49) была увеличена. Не было никаких различий между двумя группами в шансах развития гестационного диабета или перинатальной смертности.

По сравнению с беременными с эпилепсией, которые не принимали противоэпилептических препаратов [66], те, кто их принимал, продемонстрировали более высокое отношение шансов индукции родов (ОР 1,40; 95% ДИ 1,05–1,85), задержки роста плода (ОР 3,51; 95% ДИ 1,23–10,01) и послеродового кровотечения (ОР 1,33; 95% ДИ 1,16–1,54). Вероятность поступления в отделение интенсивной терапии новорожденных была выше в той же группе (ОР 1,42; 95% ДИ 1,13–1,78). Не было никаких существенных различий между двумя группами для гипертензивных нарушений, кесарева сечения, самопроизвольного выкидыша, дородового кровотечения, преждевременных родов или перинатальной смертности.

В исследованиях, в которых сравнивали результаты пациенток, получавших монотерапию или политерапию [66], шансы кесарева сечения были увеличены в группе политерапии (ОР 1,47; 95% ДИ 1,07–2,02). Не было никаких различий в отношении риска самопроизвольного выкидыша, преждевременных родов до 36 или 37 нед беременности, дородового или послеродового кровотечения. Обе группы не показали никакой разницы в шансах рождения детей с низкой массой для гестационного срока, мертворождения или госпитализаций в неонатальное отделение интенсивной терапии.

6.6 Как следует проводить мониторинг пациенток с эпилепсией во время беременности?

- В антенатальный период следует регулярно оценивать состояние беременных с эпилепсией в отношении оценки факторов риска развития судорог, нарушения сна и стресса; приема ПЭП; типа приступов и их частоты. 

Если требуется госпитализация, пациентки при рисках возникновения приступов должны быть размещены в условиях, которые позволяют проводить непрерывное наблюдение лицами, осуществляющими уход, партнером или средним медицинским персоналом. ✓

Уровень доказательств 4

Если имеется ухудшение контроля приступов, требуется раннее и соответствующее консультирование эпилептологом или невропатологом. Факторы, предрасполагающие к возникновению приступов, такие, как голодание, расстройство сна и стресс, должны быть идентифицированы и соответствующим образом нивелированы [67]. Консультация специалиста может включать в себя изменение дозы препарата, добавление новых медикаментов или рекомендацию госпитализации.

Уровень доказательств 3

У пациенток с эпилепсией и активными приступами необходимо свести к минимуму период времени вне наблюдения. Лица с незафиксированными припадками подвергаются высокому риску SUDEP, а ночные припадки являются независимым фактором риска [68]. Консультирование пациенток с эпилепсией может включать рекомендации не спать по ночам одной.

6.7 Каким образом осуществлять мониторинг плода во время беременности? Как отражается прием антиэпилептических препаратов на кардиотокографии?

В Серийные ультразвуковые исследования внутриутробного состояния плода необходимы для обнаружения малых для гестационного возраста детей и планирования дальнейшего менеджмента беременных с эпилепсией, принимающих антиэпилептические препараты.

Д Рутинная антенатальная кардиотокография не увеличивает выживаемости плода у беременных с эпилепсией, принимающих антиэпилептические препараты.

Уровень доказательств 2++

Шансы рождения малых для гестационного возраста плодов увеличиваются у женщин с эпилепсией (ОР 1,26; 95% ДИ 1,20–1,33) по сравнению с пациентками без эпилепсии. Шансы в 3,5 раза выше у беременных с эпилепсией, которые принимали антиэпилептические препараты (ОР 3,51; 95% ДИ 1,23–10,01) по сравнению с теми, которые их не принимали [66]. Учитывая повышенный риск у беременных с эпилепсией, принимающих ПЭП, последовательные ультразвуковые исследования должны начинаться с 28-й недели гестации для выявления задержки роста плода.

Уровень доказательств 2-

Эмбриональные изменения сердечного ритма, такие, как брадикардия и снижение вариабельности во время приступа, были зарегистрированы в связи с возможной гипоксией плода [22, 69, 70]. Небольшое исследование, в котором изучали кардиотокографию у беременных, принимающих антиэпилептические препараты, не показало никакой разницы в параметрах сердечного ритма плода, таких, как исходная частота сердечных сокращений, количество акселераций [71]. Не было найдено доказательств пользы для рутинной кардиотокографии на антенатальном этапе у пациенток с эпилепсией, принимающих антиэпилептические препараты.

6.8 Какова роль витамина К в профилактике геморрагической болезни новорожденных и кровотечения у пациенток с эпилепсией, принимающих антиэпилептические препараты?

Всем детям, рожденным от женщин с эпилепсией, которые принимали фермент-индуцирующие антиэпилептические препараты, необходимо назначить внутримышечно 1 мг витамина К для предотвращения геморрагической болезни новорожденных. ✓

Д Существует недостаточно доказательств для рекомендации рутинного применения перорально витамина К для предотвращения геморрагической болезни новорожденных беременным с эпилепсией, которые принимают фермент-индуцирующие антиэпилептические препараты.

Существует недостаточно доказательств для рекомендации применения витамина К для профилактики послеродовых кровотечений у пациенток с эпилепсией. ✓

Уровень доказательств 2+

Фермент-индуцирующие антиэпилептические препараты (карбамазепин, фенитоин, фенобарбитал, примидон, окскарбазепин, топирамат и эсикарбазепин) считаются конкурентными ингибиторами предшественников факторов свертывания крови и влияют на микросомальные ферменты плода, которые разрушают витамин К, тем самым увеличивая риск геморрагической болезни новорожденных. Систематический обзор для оценки влияния пренатального приема витамина К для профилактики геморрагической болезни новорожденных у беременных с эпилепсией, которые принимают фермент-индуцирующие ПЭП, не выявил никаких рандомизированных исследований по данному вопросу [72]. Два наблюдательных исследования не установили положительных эффектов пренатального приема витамина К для профилактики геморрагической болезни новорожденных [73, 74], однако стоит отметить, что детям в этих исследованиях обычно вводили 1 мг витамина К в виде инъекции при рождении. Несмотря на отсутствие объективных доказательств, представляется целесообразным предложить назначение парентерального введения витамина К всем детям, рожденным от матерей, принимающих фермент-индуцирующие антиэпилептические препараты.

6.9 Какие оптимальные сроки и вид родоразрешения показаны для пациенток с эпилепсией, основываясь на контроле приступов?

Пациентки с эпилепсией должны быть уверены в том, что у большинства из них будут неосложненные роды. ✓

Д Диагноз эпилепсии сам по себе не является показанием для планового кесарева сечения или индукции родов.

6.10 Как должно проводиться консультирование и курация пациенток с неэпилептическими расстройствами во время беременности и как следует осуществлять менеджмент неэпилептических приступов?

Необоснованные медицинские вмешательства, в том числе назначение ПЭП или проведение ятрогенных преждевременных родов, следует избегать при диагнозе неэпилептических расстройств.

Уровень доказательств 3

Диагностика неэпилептических расстройств является важным первым шагом в менеджменте [75]. Считается, что неэпилептические расстройства имеют психологическую причину, не приводят к эпилептиформным изменениям электроэнцефалограммы (ЭЭГ) и не будут реагировать на антиэпилептические препараты. Менеджмент пациенток с неэпилептическими расстройствами должен включать доступ к специализированной психиатрической или психологической помощи.

6.11 В случае необходимости какая доза кортикостероидов должна быть назначена пациенткам с эпилепсией, принимающим фермент-индуцирующие антиэпилептические препараты?

- D** Беременным с эпилепсией, которые принимают фермент-индуцирующие антиэпилептические препараты, с повышенным риском преждевременных родов удвоение антенатальной дозы кортикостероидов для профилактики респираторного дистресс-синдрома у новорожденных не рекомендуется.

Уровень доказательств 4

Беременные с эпилепсией, принимающие фермент-индуцирующие антиэпилептические препараты, такие, как фенитоин, карбамазепин и фенobarбитал, могут иметь ускоренный метаболизм кортикостероидов с уменьшением терапевтической эффективности [76]. Исследования не оценивали эффективности более высоких доз или повторное применение кортикостероидов в отношении неонатальных исходов у беременных с эпилепсией и риском преждевременных родов на фоне применения фермент-индуцирующих ПЭП. При отсутствии доказательств пользы от увеличения дозы кортикостероидов, а также потенциального вреда от применения высоких доз не рекомендуется удвоения дозы.

7. Уход в родах

7.1 Каковы риски и факторы риска развития приступов во время родов у пациенток с эпилепсией и как они могут быть сведены к минимуму?

- C** До беременных с эпилепсией следует доводить информацию о том, что риск приступов в родах является низким.

Должны быть обеспечены адекватная анальгезия и надлежащий уход во время родов, чтобы свести к минимуму факторы риска приступов, таких, как бессонница, стресс и обезвоживание организма. ☒

- D** Применение бензодиазепинов пролонгированного действия можно рассматривать при очень высоком риске возникновения судорог в период родов.

Прием ПЭП должен быть продолжен во время родов. ☒
Если пероральный прием невозможен, необходимо альтернативно применять парентеральные препараты.

Уровень доказательств 3

Тонико-клонические судороги в родах наблюдаются примерно у 1–2% пациенток с эпилепсией и в течение следующих 24 ч еще у 1–2% [77]. В реестре EURAP сообщалось о возникновении судорог в родах у 3,5% (60/1956) пациенток с эпилепсией [78].

Приступы в родах могут привести к материнской гипоксии (из-за апноэ во время приступа) и гипоксии плода с

вторичным ацидозом по отношению к гипертонусу матки [22, 79].

Уровень доказательств 2-

Нарушение сна и отсутствие приема антиэпилептических препаратов являются факторами риска возникновения приступов в родах, кроме того, считается, что боль, усталость, стресс и обезвоживание также могут быть факторами риска [80]. Работники здравоохранения должны гарантировать, что прием дозы антиэпилептических лекарств не будет пропущен во время родов, а также следует рассмотреть вопрос о парентеральных альтернативах в случаях сильной рвоты. Достаточная регидратация и облегчение боли с применением эпидуральной анестезии позволяют свести к минимуму риски, связанные с приступами в родах, и обеспечивают максимальную безопасность в случае приступа. Задержки при плановой индукции родов или electiveного кесарева сечения должны быть сведены к минимуму.

Уровень доказательств 4

Женщин с очень высоким риском судорог можно курировать с применением бензодиазепинов, таких, как клобазам [81]. Профилактическое применение клобазам рассматривается в следующих случаях: недавние судорожные припадки, стресс, или нарушения сна, или история приступов в предыдущих родах. Риски от применения клобазам, такие, как угнетение дыхания у новорожденных, должны быть тщательно взвешены и быть ниже предполагаемой пользы за счет предотвращения приступов.

7.2 Какие оптимальные методы менеджмента эпилептических приступов в родах?

Каждый родильный комплекс должен иметь письменные клинические рекомендации по менеджменту приступов в родах. ☒

- D** Приступы в родах должно быть купированы как можно скорее, чтобы избежать гипоксии матери и ацидоза у плода. Бензодиазепины являются препаратами выбора.

Непрерывный мониторинг состояния плода рекомендуется у женщин с высоким риском приступа во время родов, а также после возникновения приступа в родах. ☒

Уровень доказательств 2-

Любой приступ длительностью более 5 мин является фактором высокого риска прогрессирования до эпилептического статуса как состояния, угрожающего жизни и требующего неотложной медицинской помощи, что касается около 1% беременных с эпилепсией [82]. Терапия должна быть начата настолько быстро, насколько возможно, до развития эпилептического статуса и фармакорезистентности [83, 84].

Уровень доказательств 2++

Если судороги нельзя контролировать, необходимо рассмотреть возможность введение фенитоина или фосфенитоина. Ударная доза фенитоина составляет 10–15 мг/кг при внутривенном введении, с обычной дозой для взрослого около 1000 мг. Руководство по менеджменту приступов доступно в клиническом руководстве по эпилепсии NICE [1].

Уровень доказательств 2-

Неонатологи должны быть проинформированы, поскольку существует риск неонатального синдрома отмены при использовании бензодиазепинов и антиэпилептических препаратов [85]

7.3 Каковы рекомендуемые методы обезболивания в родах для пациенток с эпилепсией?

Обезболивание в родах методами, включающими чрескожную электрическую стимуляцию нервов (TENS), закись азота и кислорода, Entonox® и региональную анестезию, должно быть приоритетом у пациенток с эпилепсией. ☒

D Петидин следует использовать с осторожностью для обезболивания в родах у пациенток с эпилепсией. Необходимо отдавать предпочтение диаморфину по сравнению с петидином.

Уровень доказательств 4

TENS, Entonox® и региональное обезболивание (эпидуральная, спинальная, комбинированная анестезия) являются подходящими и безопасными методами обезболивания в родах [86]. Применение эпидуральной анестезии на раннем этапе может минимизировать провоцирующие факторы для возникновения приступов во время родов, таких, как гипервентиляция, лишение сна, боль и эмоциональный стресс.

Уровень доказательств 3

Диаморфин для обезболивания в родах предпочтительнее петидина. Петидин метаболизируется до норпетидина, который, как известно, имеет эпилептогенный эффект при введении в высоких дозах пациентам с нормальной функцией почек. Поэтому петидина следует избегать или использовать с осторожностью [87, 88].

Если общая анестезия становится необходимой, разумно избегать таких анестетиков, как петидин, кетамин и севофлуран. Первые два из них, как известно, снижают порог судорожной готовности, а третий может иметь эпилептогенный потенциал [89–91].

7.4 Каковы эффекты индукции родов у пациенток с эпилепсией и имеют ли ПЭП влияние на препараты, используемые для индукции родов?

Нет никаких известных противопоказаний к использованию любых препаратов для индукции родов у пациенток с эпилепсией, принимающих ПЭП. ☒

Уровень доказательств 2+

Эпилепсия сама по себе не является показанием для индукции родов. Частота индукции родов у пациенток с эпилепсией выше, чем у пациенток без эпилепсии [92]. Работники здравоохранения должны знать, что такие факторы риска, как стресс, бессонница и обезвоживание, у женщин с длительной индукцией родов необходимо свести к минимуму.

7.5 Где наиболее безопасное проведение родов у пациенток с эпилепсией?

Пациентки с эпилепсией и риском приступов во время родов должны быть направлены в специальные учреждения с акушерским стационаром и материнской и неонатальной реанимацией [GPP]. ☒

Решение использовать воду для обезболивания родов должно приниматься на индивидуальной основе. Пациенткам с эпилепсией, которые не принимают ПЭП и значительное время не имели приступов, могут быть предложены роды в воде после обсуждения с эпилептологом [GPP]. ☒

Уровень доказательств 4

Если ожидается возникновение приступов во время родов, пациентки должны рожать в клиниках, где есть условия для реанимации матери и новорожденных, а также купирования приступов [1]. Рекомендуется проводить непрерывный электронный мониторинг состояния плода во время родов, что должно быть отражено в плане менеджмента. У пациенток с низким риском развития судорог во время родов мониторинг состояния плода может осуществляться путем периодической аускультации.

8. Послеродовой менеджмент

8.1 Каков риск ухудшения течения эпилепсии после родов и как он может быть сведен к минимуму?

C Пациентки с эпилепсией, а также люди, осуществляющие уход за ними, должны знать, что хотя общий шанс возникновения судорог во время и сразу после родов низок, он все же относительно выше, чем во время беременности.

Пациенткам с эпилепсией следует рекомендовать продолжать прием ПЭП после родов. ☒

Матери должны иметь очень хорошую поддержку и уход в послеродовой период, чтобы гарантировать сведение к минимуму триггерных факторов, вызывающих возникновение приступов, таких, как нарушение сна, стресс и боль. ☒

Уровень доказательств 2+

Период сразу после родов является периодом высокого риска обострения эпилепсии из-за повышенного стресса, уменьшения периода сна, нарушения режима приема лекарств. Проспективное исследование 1297 беременностей у пациенток с эпилепсией показало, что период максимального обострения наблюдался в первые 3 дня послеродового периода. Риск был самым высоким у женщин, у которых приступы наблюдались в течение месяца до беременности, по сравнению с теми, кто не имел приступов в тот же период (ОР 3,7; 95% ДИ 2,4–5,9) [93].

8.2 Есть ли необходимость изменять дозу АЭП после родов?

Если доза ПЭП была увеличена во время беременности, она должна быть пересмотрена в течение 10 дней с момента родов во избежание токсичности. ☒

Уровень доказательств 3

Многие женщины в конце беременности принимают более высокие дозы ПЭП по сравнению с начальной. В послеродовой период физиологические изменения, которые произошли во время беременности, такие, как увеличение почечного и печеночного клиренса и гемодилюция, подвергаются обратным изменениям, и эти женщины подвергаются риску токсичности высоких доз ПЭП [94, 95].

8.3 Каковы последствия воздействия ПЭП на новорожденных при прохождении через плаценту и с грудным молоком? Как должен осуществляться мониторинг младенцев, рожденных матерями, принимавшими ПЭП?

D У детей, рожденных пациентками с эпилепсией, принимавшими ПЭП, должен осуществляться мониторинг для выявления неблагоприятных эффектов, связанных с внутриутробным воздействием препаратов.

С У пациенток с эпилепсией, которые принимали ПЭП во время беременности, следует поощрять грудное вскармливание.

Д На основании имеющихся данных матери должны быть проинформированы о том, что риск неблагоприятных последствий относительно когнитивных функций не увеличивается у детей, подвергшихся воздействию ПЭП через грудное молоко.

Уровень доказательств 3

Скорость передачи ПЭП к плоду через плаценту и новорожденному через грудное молоко может варьировать. Многие из ПЭП старого поколения, такие, как фенobarбитал, карбамазепин и фенитоин, а также препараты нового поколения, такие, как ламотриджин, окскарбазепин и топирамат, имеют концентрацию в пуповинной крови, практически не отличающуюся от концентрации в материнской крови, что предполагает свободное прохождение ПЭП через плаценту [96]. Фетальная аккумуляция незначительно увеличивается для леветирacetамa, вальпроата натрия и габапентина [96].

Уровень доказательств 4

Дети, рожденные от матерей, принимающих ПЭП, могут иметь неблагоприятные эффекты, такие, как вялость, трудности вскармливания, чрезмерная седация или абстинентный синдром с безутешным плачем. Персонализированная оценка должна проводиться на основании послеродового мониторинга и необходима для выявления абстинентного синдрома, а также каких-либо признаков токсического воздействия. Это особенно важно у недоношенных детей, при необходимости должны быть исследованы сывороточные уровни ПЭП у ребенка [97].

Количество ПЭП, способное повлиять на неонатальные и детские последствия при грудном вскармливании, неизвестно. Американская академия неврологии/Американское общество эпилепсии считает клинически значимым показатель передачи ПЭП 0,6 (соотношение концентрации в плазме ребенка и матери или соотношение концентраций в молоке и сыворотке крови матери – М/С) или повышение концентрации ПЭП у новорожденного на 25% в течение дальнейшего периода наблюдения (от 3 дней до 1 мес) [61].

Уровень доказательств 3

Ламотриджин (М/С 0,6), леветирacetам (М/С 1–3,09) и топирамат (М/С 0,66–1,1) имеют более высокие показатели передачи к ребенку через грудное молоко по сравнению с вальпроатом натрия (М/С 0,01–0,1), карбамазепином (М/С 0,36–0,41) и фенитоином (М/С 0,06–0,19), которые имеют минимальные показатели передачи [96].

Уровень доказательств 2+

Не было показано никакого влияния грудного вскармливания на когнитивные результаты у детей 3 лет, которые были подвержены действию монотерапии ламотриджином, вальпроатом натрия, фенитоином или карбамазепином внутриматочно [98].

Уровень доказательств 2++

В проспективном исследовании детей, которые подвергались воздействию ПЭП внутриматочно, установлено, что развитие психомоторных функций у детей, находящихся на грудном вскармливании, лучше на 6-м и 18-м месяцах по сравнению с теми, кто не был на грудном вскармливании или был на грудном вскармливании в течение менее 6 мес [99]. Возможно рассмотрение других вариантов, таких, как

чередование грудного молока и смесей для вскармливания при наличии опасений по поводу воздействия ПЭП на ребенка.

8.4 Какие рекомендации в отношении стратегии безопасности и ухода за ребенком?

Послеродовые рекомендации в отношении безопасности должны быть частью дородового и послеродового консультирования матери наряду с такими вопросами, как грудное вскармливание, ухудшение течения заболевания и приема ПЭП.

После родов пациентки с эпилепсией при разумном риске возникновения судорог должны быть размещены в отдельных помещениях только при наличии возможности постоянного наблюдения лицами, осуществляющими уход, партнером или медперсоналом. ☒

8.5 Как должен проводиться скрининг депрессии в послеродовой период?

Д У пациенток с эпилепсией должен осуществляться скрининг депрессивных расстройств в послеродовой период. Пациентки должны быть проинформированы о симптомах и обеспечены контактными данными для любой помощи.

Уровень доказательств 2-

Пациентки с эпилепсией имеют повышенный риск развития депрессии в послеродовой период по сравнению с матерями без эпилепсии. Показатели послеродовой депрессии выше у пациенток с эпилепсией, чем у женщин без эпилепсии (29% против 11% в контрольной группе) [100] в проспективном исследовании у 56 пациенток с эпилепсией. Как факторы риска развития депрессии были рассмотрены мультипаритет (ОR 12,5; 95% ДИ 1,9–82,7) и политерапия ПЭП (ОR 9,3; 95% ДИ 1,5–58) [101]. Самоконтроль симптомов и дальнейшее раннее вмешательство могут улучшить качество жизни.

9. Контрацепция

9.1 Какие противозачаточные средства можно смело предлагать женщинам, принимающим ПЭП?

Пациенткам с эпилепсией должны быть предложены эффективные контрацептивные средства. ☒

Д Медные внутриматочные спирали (ВМС), левоноргестрел-релизинг внутриматочная система (ЛГР-ВМС) и инъекции медроксипрогестерона ацетата следует поощрять в качестве надежных методов контрацепции, на которые не влияют фермент-индуцирующие ПЭП.

С Женщин, которые принимают фермент-индуцирующие ПЭП (карбамазепин, фенитоин, фенobarбитал, примидон, окскарбазепин, топирамат и эскарбазепин) следует проконсультировать о риске наступления беременности относительно некоторых гормональных контрацептивов.

С Женщины должны быть проинформированы, что эффективность оральных контрацептивов (КОК, ПТП – таблетки с низкими дозами прогестагенов), трансдермальных пластырей, вагинальных колец и чисто прогестиновых имплантатов может быть снижена, если они

принимают фермент-индуцирующие ПЭП (например, карбамазепин, фенитоин, фенобарбитал, примидон, окскарбазепин и эсикарбазепин).

- С** Женщинам, принимающим нефермент-индуцирующие ПЭП (например, вальпроат натрия, леветирacetам, габапентин, вигабатрин, тиагабин и прегабалин), могут быть предложены все методы контрацепции.
- С** Пациентки, принимающие фермент-индуцирующие ПЭП, должны быть проинформированы о том, что медные ВМС являются предпочтительным выбором для экстренной контрацепции. Эффективность препаратов для экстренной контрацепции с левоноргестрелом или улипристала ацетатом уменьшается под влиянием фермент-индуцирующих ПЭП.
- С** Пациентки, принимающие монотерапию ламотриджином и использующие эстрогенсодержащие контрацептивы, должны быть информированы о потенциальном увеличении риска приступов из-за падения уровня ламотриджина.

Уровень доказательств 4

У женщин, принимающих фермент-индуцирующие препараты и желающих использовать пероральные контрацептивы, противозачаточная эффективность может быть повышена за счет увеличения эстрогенного компонента до 50 мкг (не более 70 мкг), уменьшения интервала без препарата – с 7 дней до 4 дней или непрерывного приема на протяжении трех циклов [107]. Однако нет никаких данных об успешности таких мер.

Барьерные методы контрацепции должны быть дополнительно применены, если пациентка, принимая фермент-индуцирующие ПЭП, использует оральные контрацептивы (КОК или прогестиновые таблетки), трансдермальные пластыри, вагинальные кольца или чисто прогестагенные имплантаты [108].

Для экстренной контрацепции пациенткам, принимающим фермент-индуцирующие ПЭП, рекомендуется использовать только медные ВМС. Остается неясным, является ли достаточно эффективной более высокая доза левоноргестрела или улипристала ацетата. Двойная доза левоноргестрела (3 мг в виде однократной дозы в течение 120 ч после незащищенного полового акта) может быть использована прагматически, улипристала ацетат не должен применяться [108].

Классификация уровней доказательств	Класс рекомендаций
1++ Высококачественные мета-анализы, систематические обзоры рандомизированных контролируемых исследований или рандомизированных контролируемых исследований с очень низким риском систематической ошибки	[A] По крайней мере, один мета-анализ, систематический обзор или рандомизированное контролируемое исследование, которое оценивается как 1++, и непосредственно применимое к целевой популяции. Систематический обзор рандомизированных контролируемых исследований или совокупность доказательств, состоящая главным образом из исследований, оцениваемых как 1+, непосредственно применимых к целевой группе населения и демонстрирующих общую согласованность результатов
1+ Хорошо проведенные мета-анализы, систематические обзоры рандомизированных контролируемых исследований или рандомизированных контролируемых исследований с низким риском систематической ошибки	[B] Совокупность доказательств, в том числе исследования, оцененные как 2++, непосредственно применимых к целевой популяции и демонстрирующих однородность результатов; или Экстраполированные данные исследований, оцененные как 1++ или 1+
1- Мета-анализы, систематические обзоры рандомизированных контролируемых исследований или рандомизированные контролируемые исследования с высоким риском систематической ошибки	[C] Совокупность доказательств, в том числе исследований, оцененных как 2+, непосредственно применимых к целевой группе населения и демонстрирующих общую согласованность результатов; или Экстраполированные данные исследований, оцененных как 2++
2++ Высококачественные систематические обзоры исследований случай-контроль или когортных исследований, или исследования случай-контроль, или когортные исследования высокого качества с очень низким риском ошибочных выводов, предвзятости или случайности и высокой вероятностью причинно-следственных отношений	[D] Уровень доказательности 3 или 4; или Экстраполированные данные исследований, оцениваемых как 2+
2+ Правильно проведенные исследования случай-контроль или когортные исследования с низким риском ошибочных выводов или случайности и средней вероятностью причинно-следственных отношений	[✓] Рекомендации по улучшению клинической практики, основанные на клиническом опыте группы разработчиков руководства
2- Исследования случай-контроль или когортные исследования с высоким риском влияния случайности и значительным риском отсутствия причинно-следственных отношений	
3 Неаналитические исследования, например, сообщения о случае, серии случаев	
4 Мнение эксперта	


Уровень доказательств 3

Оральные гормональные контрацептивы могут изменять эффективность некоторых ПЭП за счет увеличения метаболизма глюкуронидированных препаратов через индукцию уридиндифосфат-глюкуронилтрансферазы (UGT1A4). Хотя ламотриджин не является фермент-индуцирующим, использование оральных контрацептивов было связано со снижением уровня ламотриджина на 25–70%, с падением более чем на 20% в течение первых 3 дней после приема таблетки [109], при этом имеется потенциальная возможность для увеличения частоты приступов [110]. Такое падение уровня более вероятно при использовании монотерапии ламотриджином и эстрогенсодержащих противозачаточных средств. При использовании чисто прогестиновых таблеток, прогестиновых имплантатов и инъекции или ЛНГ-МС изменения концентрации ламотриджина неизвестны [105].

Нет доступных данных о взаимодействии между прогестогенами и фермент-индуцирующими ПЭП. Прием фермент-индуцирующих ПЭП связан со снижением уровня эстрогена и прогестерона [102, 111, 112]. Существует недостаточно доказательств, чтобы рекомендовать прием чисто прогестагенных препаратов для пациенток, принимающих фермент-индуцирующие ПЭП. Есть сообщения об истинных контрацептивных неудачах у женщин, использующих

ПЭП и чисто прогестиновые имплантаты (Implanon®, Nexplanon®) [113, 114].

9.2 Каковы предпочтительные противозачаточные средства для пациенток с эпилепсией и какие риски должны быть озвучены, чтобы помочь им принимать обоснованные решения?

Риски контрацептивной неудачи и краткосрочных и долгосрочных побочных эффектов каждого метода контрацепции должны быть тщательно разъяснены пациентке. Эффективная контрацепция чрезвычайно важна с точки зрения стабилизации эпилепсии и планирования беременности для оптимизации результатов. 

Уровень доказательств 2-

Опрос 537 пациенток с эпилепсией показал, что 85% были в курсе, что некоторые ПЭП взаимодействуют с гормональными контрацептивами, 51% – получили информацию, что ПЭП могут сделать гормональные контрацептивы менее эффективными, только 9% сказали, что их ПЭП не будет взаимодействовать с гормональными контрацептивами, и 25% не имели никакой информации [116].

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. National Institute for Health and Care Excellence. The epilepsies: the diagnosis and management of the epilepsies in adults and children in primary and secondary care. NICE clinical guideline 137. [Manchester]: NICE; 2012.
2. Scottish Intercollegiate Guidelines Network. Diagnosis and management of epilepsy in adults: A national clinical guideline. SIGN publication no. 143. Edinburgh: SIGN; 2015.
3. Edey S, Moran N, Nashef L. SUDEP and epilepsy-related mortality in pregnancy. *Epilepsia* 2014;55:e72–4.
4. UK Epilepsy and Pregnancy Register [http://www.epilepsyandpregnancy.co.uk/]. Accessed 2016 Jan 6.
5. Acland N, Chadwick DW. Management of women with epilepsy during pregnancy. *The Obstetrician & Gynaecologist* 2006;8:20–5.
6. Knight M, Kenyon S, Brocklehurst P, Neilson J, Shakespeare J, Kurinczuk JJ (Eds.) on behalf of MBRRACE-UK. Saving Lives, Improving Mothers' Care: Lessons learned to inform future maternity care from the UK and Ireland Confidential Enquiries into Maternal Deaths and Morbidity 2009–12. Oxford: National Perinatal Epidemiology Unit; 2014 [https://www.npeu.ox.ac.uk/mbrrace-uk/reports].
7. Artama M, Auvinen A, Raudaskoski T, Isojärvi I, Isojärvi J. Antiepileptic drug use of women with epilepsy and congenital malformations in offspring. *Neurology* 2005; 64:1874–8.
8. Hernández-Díaz S, Smith CR, Shen A, Mittleman B, 26. Hauser WA, Yerby M, et al.; North American AED Pregnancy Registry. Comparative safety of antiepileptic drugs during pregnancy. *Neurology* 2012;78:1692–9.
9. Hernández-Díaz S, Werler MM, Walker AM, Mitchell AA. Folic acid antagonists during pregnancy and the risk of birth defects. *N Engl J Med* 2000;343:1608–14.
10. Mawhinney E, Craig J, Morrow J, Russell A, Smithson WH, Parsons L, et al. Levetiracetam in pregnancy: results from the UK and Ireland epilepsy and pregnancy registers. *Neurology* 2013;80:400–5.
11. Meador K, Reynolds MW, Crean S, Fahrback K, Probst C. Pregnancy outcomes in women with epilepsy: a systematic review and meta-analysis of published pregnancy registries and cohorts. *Epilepsy Res* 2008;81:1–13.
12. Morrow J, Russell A, Guthrie E, Parsons L, Robertson I, Waddell R, et al. Malformation risks of antiepileptic drugs in pregnancy: a prospective study from the UK Epilepsy and Pregnancy Register. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2006;77:193–8.
13. Tomson T, Battino D, Bonizzoni E, Craig J, Lindhout D, Sabers A, et al.; EURAP study group. Dose-dependent risk of malformations with antiepileptic drugs: an analysis of data from the EURAP epilepsy and pregnancy registry. *Lancet Neurol* 2011;10:609–17.
14. Banach R, Boskovic R, Einarson T, Koren G. Long-term developmental outcome of children of women with 33. epilepsy, unexposed or exposed prenatally to antiepileptic drugs: a meta-analysis of cohort studies. *Drug Saf* 2010;33: 73–9.
15. Meador KJ, Baker GA, Browning N, Cohen MJ, Bromley RL, Clayton-Smith J, et al.; NEAD Study Group. Fetal antiepileptic drug exposure and cognitive outcomes at age 6 years (NEAD study): a prospective observational study. *Lancet Neurol* 2013;12:244–52.
16. Confidential Enquiry into Maternal and Child Health. Why Mothers Die 2000–2002. The Sixth Report of the Confidential Enquiries into Maternal Deaths in the United Kingdom. London: RCOG Press; 2004.
17. Centre for Maternal and Child Enquiries (CMACE). Saving Mothers' Lives: reviewing maternal deaths to make motherhood safer: 2006–08. The Eighth Report on Confidential Enquiries into Maternal Deaths in the United Kingdom. *BJOG* 2011;118 Suppl 1:1–203.
18. Fisher RS, Acevedo C, Arzimanoglou A, Bogacz A, Cross JH, Elger CE, et al. ILAE official report: a practical clinical definition of epilepsy. *Epilepsia* 2014;55:475–82.
19. Battino D, Tomson T, Bonizzoni E, Craig J, Lindhout D, Sabers A, et al.; EURAP Study Group. Seizure control and treatment changes in pregnancy: observations from the EURAP epilepsy pregnancy registry. *Epilepsia* 2013;54: 1621–7.
20. Shorvon S, Tomson T. Sudden unexpected death in epilepsy. *Lancet* 2011;378:2028–38.
21. Nashef L. Sudden unexpected death in epilepsy: terminology and definitions. *Epilepsia* 1997;38 Suppl 11:S6–8.
22. Teramo K, Hilesmaa V, Bardy A, Saarikoski S. Fetal heart rate during a maternal grand mal epileptic seizure. *J Perinat Med* 1979;7:3–6.
23. Chadwick D, Smith D. The misdiagnosis of epilepsy. *BMJ* 2002;324:495–6.
24. Chowdhury FA, Nashef L, Elwes RD. Misdiagnosis in epilepsy: a review and recognition of diagnostic uncertainty. *Eur J Neurol* 2008;15:1034–42.
25. Edlow JA, Caplan LR, O'Brien K, Tibbles CD. Diagnosis of acute neurological emergencies in pregnant and post-partum women. *Lancet Neurol* 2013;12:175–85.
26. Enye S, Ganapathy R, Braithwaite O. Proteinuria in status epilepticus or eclampsia: a diagnostic dilemma. *Am J Emerg Med* 2009;27:625.e5–6.
27. Pandey R, Garg R, Darlong V, Punj J, Khanna P. Recurrent seizures in pregnancy: eclampsia or eclampsia: a diagnostic dilemma? A case report. *AANA J* 2011;79:388–90.
28. Gaillard WD, Cross JH, Duncan JS, Stefan H, Theodore WH; Task Force on Practice Parameter Imaging Guidelines for the International League Against Epilepsy, Commission for Diagnostics. Epilepsy imaging study guideline criteria: commentary on diagnostic testing study guidelines and practice parameters. *Epilepsia* 2011;52:1750–6.
29. Dineen R, Banks A, Lenthall R. Imaging of acute neurological conditions in pregnancy and the puerperium. *Clin Radiol* 2005;60:1156–70.
30. ACOG Committee on Obstetric Practice. ACOG Committee Opinion. Number 299, September 2004 (replaces No. 158, September 1995). Guidelines for diagnostic imaging during pregnancy. *Obstet Gynecol* 2004;104:647–51.
31. Altman D, Carroli G, Duley L, Farrell B, Moodley J, Neilson J, et al.; Magpie Trial Collaboration Group. Do women with pre-eclampsia, and their babies, benefit from magnesium sulphate? The Magpie Trial: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2002;359:1877–90.
32. Beach RL, Kaplan PW. Seizures in pregnancy: diagnosis and management. *Int Rev Neurobiol* 2008;83:259–71.
33. Reuber M, Baker GA, Gill R, Smith DF, Chadwick DW. Failure to recognize psychogenic nonepileptic seizures may cause death. *Neurology* 2004;62:834–5.
34. Fairgrieve SD, Jackson M, Jonas P, Walshaw D, White K, Montgomery TL, et al. Population based, prospective study of the care of women with epilepsy in pregnancy. *BMJ* 2000;321:674–5.
35. Helbig KL, Bernhardt BA, Conway LJ, Valverde KD, Helbig I, Sperling MR. Genetic risk perception and reproductive decision making among people with epilepsy. *Epilepsia* 2010;51:1874–7.
36. Shostak S, Ottman R. Ethical, legal, and social dimensions of epilepsy genetics. *Epilepsia* 2006;47:1595–602.
37. Campbell E, Kennedy F, Russell A, Smithson WH, Parsons L, 54. Morrison PJ, et al. Malformation risks of antiepileptic drug monotherapies in pregnancy: updated results from the UK and Ireland Epilepsy and Pregnancy Registers. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2014;85:1029–34.
38. Bromley R, Weston J, Acland N, Greenhalgh J, Sanniti A, McKay AJ, et al. Treatment for epilepsy in pregnancy: neurodevelopmental outcomes in the child. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;(10): CD010236.
39. Bromley RL, Mawer GE, Briggs M, Cheyne C, Clayton-Smith J, Garcia-Ficana M, et al.; Liverpool and Manchester Neurodevelopment Group. The prevalence of neuro-developmental disorders in children prenatally exposed to antiepileptic drugs. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2013;84:637–43.
40. Christensen J, Grunberg TK, Sørensen MJ, Schendel D, Parner ET, Pedersen LH, et al. Prenatal valproate exposure and risk of autism spectrum disorders and childhood autism. *JAMA* 2013;309:1696–703.
41. Shallcross R, Bromley RL, Irwin B, Bonnett LJ, Morrow J, Baker GA; Liverpool Manchester Neurodevelopment Group; UK Epilepsy and Pregnancy Register. Child development following in utero exposure: levetiracetam vs sodium valproate. *Neurology* 2011;76:383–9.
42. Shallcross R, Bromley RL, Cheyne CP, Garcia-Ficana M, Irwin B, Morrow J, et al.; Liverpool and Manchester Neurodevelopment

- Group; UK Epilepsy and Pregnancy Register. In utero exposure to levetiracetam vs valproate: development and language at 3 years of age. *Neurology* 2014;82:213–21.
43. Morrow JL, Hunt SJ, Russell AJ, Smithson WH, Parsons L, Robertson I, et al. Folic acid use and major congenital malformations in offspring of women with epilepsy: a prospective study from the UK Epilepsy and Pregnancy Register. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2009;80:506–11.
44. Ogawa Y, Kaneko S, Otani K, Fukushima Y. Serum folic acid levels in epileptic mothers and their relationship to congenital malformations. *Epilepsy Res* 1991;8:75–8.
45. Kaaja E, Kaaja R, Hillesmaa V. Major malformations in offspring of women with epilepsy. *Neurology* 2003;60: 575–9.
46. Betts T, Fox C. Proactive pre-conception counselling for women with epilepsy - is it effective? *Seizure* 1999;8:322–7.
47. Vajda FJ, O'Brien TJ, Hitchcock A, Graham J, Cook M, Lander C, et al. Critical relationship between sodium valproate dose and human teratogenicity: results of the Australian register of anti-epileptic drugs in pregnancy. *J Clin Neurosci* 2004;11:854–8.
48. Vajda FJ, O'Brien TJ, Hitchcock A, Graham J, Lander C. The Australian registry of anti-epileptic drugs in pregnancy: experience after 30 months. *J Clin Neurosci* 2003;10: 543–9.
49. Vajda FJ, Hitchcock A, Graham J, O'Brien T, Lander C, Eadie M. Seizure control in antiepileptic drug-treated pregnancy. *Epilepsia* 2008;49:172–6.
50. Gjerde IO, Strandjord RE, Ulstein M. The course of epilepsy during pregnancy: a study of 78 cases. *Acta Neurol Scand* 1988;78:198–205.
51. Tomson T, Lindbom U, Ekqvist B, Sundqvist A. Epilepsy and pregnancy: a prospective study of seizure control in 72 relation to free and total plasma concentrations of carbamazepine and phenytoin. *Epilepsia* 1994;35:122–30.
52. Boardman SG. Understanding the experiences of pregnancy in women with epilepsy [PhD dissertation]. [Hull]: University of Hull; 2013.
53. Williams J, Myson V, Steward S, Jones G, Wilson JF, Kerr MP, et al. Self-discontinuation of antiepileptic medication in pregnancy: detection by hair analysis. *Epilepsia* 2002;43: 824–31.
54. Widnes SF, Schjuit J, Granas AG. Risk perception and medicines information needs in pregnant women with epilepsy – a qualitative study. *Seizure* 2012;21:597–602.
55. Crawford P, Hudson S. Understanding the information needs of women with epilepsy at different lifestages: results of the 'Ideal World' survey. *Seizure* 2003;12:502–7.
56. Nadel AS, Green JK, Holmes LB, Frigoletto FD Jr, Benacerraf BR. Absence of need for amniocentesis in patients with elevated levels of maternal serum alpha-fetoprotein and normal ultrasonographic examinations. *N Engl J Med* 1990;323:557–61.
57. Adab N. Therapeutic monitoring of antiepileptic drugs during pregnancy and in the postpartum period: is it useful. *CNS Drugs* 2006;20:791–800.
58. Pennell PB. Antiepileptic drug pharmacokinetics during pregnancy and lactation. *Neurology* 2003;61 Suppl 2: S35–42.
59. Pennell PB, Hovington CA. Antiepileptic drug therapy in pregnancy I: gestation-induced effects on AED pharmacokinetics. *Int Rev Neurobiol* 2008;83:227–40.
60. Mirkov S, Gjergja-Jurali R, Cvitanovi mc-Šojat L, Bakuli mc TI, Fucic I, A. Volynjak-Pariš mc M, et al. Prospective surveillance of Croatian pregnant women on lamotrigine monotherapy – aspects of pre-pregnancy counseling and drug monitoring. *Acta Clin Croat* 2009;48:271–81.
61. Harden CL, Pennell PB, Koppel BS, Hovington CA, Gidal B, Meador KJ, et al. American Academy of Neurology/American Epilepsy Society. Practice parameter update: management issues for women with epilepsy—focus on pregnancy (an evidence-based review): vitamin K, folic acid, blood levels, and breastfeeding. *Neurology* 2009;73:142–9.
62. Pirie DA, Al Wattar BH, Pirie AM, Houston V, Siddiqua A, Doug M, et al. Effects of monitoring strategies on seizures in pregnant women on lamotrigine: a meta-analysis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2014;172:26–31.
63. Perucca P, Gilliam FG. Adverse effects of antiepileptic drugs. *Lancet Neurol* 2012;11:792–802.
64. Jackson MJ, Turkington D. Depression and anxiety in epilepsy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2005;76 Suppl 1:45–7.
65. Park SP, Kwon SH. Cognitive effects of antiepileptic drugs. *J Clin Neurol* 2008;4:99–106.
66. Viale L, Allotey J, Cheong-See F, Arroyo-Manzano D, Mccorry D, Bagary M, et al. EBM CONNECT Collaboration. Epilepsy in pregnancy and reproductive outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2015;386:1845–52.
67. Malow BA. Sleep and epilepsy. *Neurol Clin* 2005;23: 1127–47.
68. Lamberts RJ, Thijs RD, Laffan A, Langan Y, Sander JW. Sudden unexpected death in epilepsy: people with nocturnal seizures may be at highest risk. *Epilepsia* 2012;53:253–7.
69. Hillesmaa VK, Bardy A, Teramo K. Obstetric outcome in women with epilepsy. *Am J Obstet Gynecol* 1985;152: 499–504.
70. Hillesmaa VK. Pregnancy and birth in women with epilepsy. *Neurology* 1992;42(4 Suppl 5):8–11.
71. Nomura R, Bessa JF, Custodio MG, Galletta MA, Zugaib M. P24.11: Computerized cardiotocography and Doppler velocimetry in fetuses exposed to antiepileptic drugs [abstract]. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2010;36 Suppl 1:262.
72. Yamasmit W, Chaitongwongwatthana S, Tolosa JE. Prenatal vitamin K1 administration in epileptic women to prevent neonatal hemorrhage: is it effective. *J Reprod Med* 2006;51:463–6.
73. Choulita S, Grabowski E, Holmes LB. Is antenatal vitamin K prophylaxis needed for pregnant women taking anticonvulsants? *Am J Obstet Gynecol* 2004;190:882–3.
74. Kaaja E, Kaaja R, Matila R, Hillesmaa V. Enzyme-inducing antiepileptic drugs in pregnancy and the risk of bleeding in the neonate. *Neurology* 2002;58:549–53.
75. Smith PE, Saunders J, Dawson A, Kerr MP. Intractable seizures in pregnancy. *Lancet* 1999;354:1522.
76. Patsalos PN, Fruscher W, Pisani F, van Rijn CM. The importance of drug interactions in epilepsy therapy. *Epilepsia* 2002;43:365–85.
77. Bardy A. Epilepsy and pregnancy: a prospective study of 154 pregnancies in epileptic women [thesis]. Helsinki, Finland, University of Helsinki; 1982.
78. Pennell PB. EURAP outcomes for seizure control during pregnancy: useful and encouraging data. *Epilepsy Curr* 2006;6:186–8.
79. Nei M, Daly S, Liporace JA. Maternal complex partial seizure in labor can affect fetal heart rate. *Neurology* 1998;51:904–6.
80. Schmidt D, Canger R, Avanzini G, Battino D, Cusi C, Beck-Mannagetta G, et al. Change of seizure frequency in pregnant epileptic women. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1983;46:751–5.
81. Kevat D, Mackillop L. Neurological diseases in pregnancy. *J R Coll Physicians Edinb* 2013;43:49–58.
82. EURAP Study Group. Seizure control and treatment in pregnancy: observations from the EURAP epilepsy pregnancy registry. *Neurology* 2006;66:354–60.
83. DeLorenzo RJ, Garnett LK, Towne AR, Waterhouse EJ, Boggs JG, Morton L, et al. Comparison of status epilepticus with prolonged seizure episodes lasting from 10 to 29 minutes. *Epilepsia* 1999;40:164–9.
84. Aldredge BK, Gelb AM, Isaacs SM, Corry MD, Allen F, Ulrich S, et al. A comparison of lorazepam, diazepam, and placebo for the treatment of out-of-hospital status epilepticus. *N Engl J Med* 2001;345:631–7.
85. McElhatton PR. The effects of benzodiazepine use during pregnancy and lactation. *Reprod Toxicol* 1994;8:461–75.
86. Kuczkowski KM. Labor analgesia for the parturient with neurological disease: what does an obstetrician need to know? *Arch Gynecol Obstet* 2006;274:41–6.
87. Daroff RB, Fenichel GM, Jankovic J, Mazzotta JC. Bradley's Neurology in Clinical Practice. 6th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2012.
88. Marinella MA. Meperidine-induced generalized seizures with normal renal function. *South Med J* 1997;90:556–8.
89. Kuczkowski KM. Seizures on emergence from sevoflurane anaesthesia for Caesarean section in a healthy parturient. *Anaesthesia* 2002;57:1234–5.
90. Hsieh SW, Lan KM, Luk HN, Jawan B. Postoperative seizures after sevoflurane anesthesia in a neonate. *Acta Anaesthesiol Scand* 2004;48:663.
91. Kuczkowski KM. Sevoflurane and seizures: diäja vu. *Acta Anaesthesiol Scand* 2004;48:1216.
92. Borthen I, Eide MG, Daltveit AK, Gilhus NE. Obstetric outcome in women with epilepsy: a hospital-based, retrospective study. *BJOG* 2011;118:956–65.
93. Thomas SV, Syam U, Devi JS. Predictors of seizures during pregnancy in women with epilepsy. *Epilepsia* 2012;53: e85–8.
94. Tran TA, Leppik IE, Blesi K, Sathanandan ST, Remmel R. Lamotrigine clearance during pregnancy. *Neurology* 2002;59:251–5.
95. de Haan GJ, Edelbroek P, Segers J, Engelsman M, Lindhout D, Divilly-Notschaele M, et al. Gestation-induced changes in lamotrigine pharmacokinetics: a monotherapy study. *Neurology* 2004;63:571–3.
96. Chen L, Liu F, Yoshida S, Kaneko S. Is breast-feeding of infants advisable for epileptic mothers taking antiepileptic drugs? *Psychiatry Clin Neurosci* 2010;64:460–8.
97. Davanzo R, Dal Bo S, Bua J, Copertino M, Zanelli E, Matarazzo L. Antiepileptic drugs and breastfeeding. *Ital J Pediatr* 2013;39:50.
98. Meador KJ, Baker GA, Browning N, Clayton-Smith J, Combs-Cantrell DT, Cohen M, et al. NEAD Study Group. Effects of breastfeeding in children of women taking antiepileptic drugs. *Neurology* 2010;75:1954–60.
99. Veiby G, Engelsman BA, Gilhus NE. Early child development and exposure to antiepileptic drugs prenatally and through breastfeeding: a prospective cohort study on children of women with epilepsy. *JAMA Neurol* 2013;70:1367–74.
100. Turner K, Piazzini A, Franz A, Fumarola C, Chifari R, Marconi AM, et al. Postpartum depression in women with epilepsy versus women without epilepsy. *Epilepsy Behav* 2006;9:293–7.
101. Galanti M, Newport DJ, Pennell PB, Titchner D, Newman M, Knight BT, et al. Postpartum depression in women with epilepsy: influence of antiepileptic drugs in a prospective study. *Epilepsy Behav* 2009;16:426–30.
102. Zupanc ML. Antiepileptic drugs and hormonal contraceptives in adolescent women with epilepsy. *Neurology* 2006;66(6 Suppl 3):S37–45.
103. Beghi E, Cornaggia C, REST-1 Group. Morbidity and accidents in patients with epilepsy: results of a European cohort study. *Epilepsia* 2002;43:1076–83.
104. Coulam CB, Annegers JF. Do anticonvulsants reduce the efficacy of oral contraceptives? *Epilepsia* 1979;20:519–25.
105. Gaffield ME, Culwell KR, Lee CR. The use of hormonal contraception among women taking anticonvulsant therapy. *Contraception* 2011;83:16–29.
106. Doose DR, Wang SS, Padmanabhan M, Schwabe S, Jacobs D, Bialer M. Effect of topiramate or carbamazepine on the pharmacokinetics of an oral contraceptive containing norethindrone and ethinyl estradiol in healthy obese and nonobese female subjects. *Epilepsia* 2003;44:540–9.
107. Faculty of Sexual and Reproductive Healthcare. Faculty of Sexual & Reproductive Healthcare Clinical Guidance: Combined Hormonal Contraception. [London]: FSRH; 2011 (updated 2012).
108. Faculty of Sexual and Reproductive Healthcare. Faculty of Sexual & Reproductive Healthcare Clinical Guidance: Drug Interactions with Hormonal Contraception. [London]: FSRH; 2011 (updated 2012).
109. Stodieck SR, Schwenkhausen AM. Lamotrigine plasma levels and combined monophasic oral contraceptives (COC) or a contraceptive vaginal ring. A prospective evaluation in 30 women [abstract]. *Epilepsia* 2004;45 Suppl 7:187.
110. Wegner I, Edelbroek PM, Bulk S, Lindhout D. Lamotrigine kinetics within the menstrual cycle, after menopause, and with oral contraceptives. *Neurology* 2009;73:1388–93.
111. World Health Organization. Medical eligibility criteria for contraceptive use. 4th ed. [Geneva]: WHO; 2010.
112. Faculty of Sexual and Reproductive Healthcare [http://www.fsrh.org/]. Accessed 2016 Jan 06.
113. Harrison-Woolrych M, Hill R. Unintended pregnancies with the etonogestrel implant (Implanon): a case series from postmarketing experience in Australia. *Contraception* 2005;71:306–8.
114. Bensouda-Grimaldi L, Jonville-Béra AP, Beau-Salinas F, Llabres S, Autret-Leca E. Le réseau des centres régionaux de pharmacovigilance. [Insertion problems, removal problems, and contraception failures with Implanon®]. *Gynecol Obstet Fertil* 2005;33:986–90. [Article in French.]
115. Faculty of Sexual and Reproductive Healthcare Clinical Effectiveness Unit. Antiepileptic Drugs and Contraception. CEU Statement (January 2010). [London]: FSRH; 2010.
116. Epilepsy Action. 'An Ideal World For Women' [http://www.epilepsy.org.uk/involved/campaigns/women/ideal-world/]. Accessed 2016 Jan 6.
117. Driver and Vehicle Licensing Agency. Current medical guidelines: DVLA guidance for professionals – Neurological appendix [https://www.gov.uk/current-medical-guidelines-dvla-guidance-for-professionals-neurological-chapter-appendix]. Accessed 2016 Jan 6.

Клінічні аспекти медико-генетичного консультування і генетичного тестування близнюків, у тому числі з родин із сімейним раковим синдромом

О.В. Палійчук^{1,2}, Л.З. Поліщук¹, З.І. Россоха³

¹Інститут експериментальної патології, онкології та радіобіології імені Р.Є. Кавецького НАН України, м. Київ

²КЗ «Черкаський обласний онкологічний диспансер» ЧОР

³ДУ «Референс-центр з молекулярної діагностики МОЗ України», м. Київ

У статті описані випадки у родовах виникнення доброякісних та злоякісних пухлин хворих на рак та у сестер-близнюків. Оцінено результати комплексного обстеження та медико-генетичного консультування обстежених осіб. Установлено поліморфні варіанти T-397C, A-351G за геном ERS1 (CC- та GG-генотипи), генотип AG за геном Cyp2D6, що свідчить про необхідність проведення медико-генетичного консультування та молекулярно-генетичного тестування на поліморфізми гена ERS1 жінок із родин з обтяженим на рак анамнезом, у тому числі близнюків.

Ключові слова: родовід, пробанд, близнюки, спадкова схильність, поліморфізми гена ERS1.

Збільшення захворюваності на рак грудної залози, яєчника, тіла матки та інших органів висуває на передові позиції нові методи ранньої діагностики і профілактики раку, які можуть бути засновані на досягненнях молекулярної онкології. Тому сучасний етап розвитку онкологічної допомоги населенню характеризується удосконаленням традиційних шляхів профілактики і діагностики злоякісних пухлин різного генезу. В останні роки все більшого поширення набуває медико-генетичне консультування і генетичне тестування хворих зі злоякісними процесами.

Генетичне консультування хворих (NSGC – National Society of Genetic Counselors) офіційно визначено як процес допомоги онкологічним хворим для їхньої медичної, психологічної та сімейної адаптації, а також для кращого розуміння генетичного внеску у розвиток хвороби. Першим етапом у такій допомозі є вивчення сімейної історії раку (cancer family history) за допомогою клініко-генеалогічного вивчення родовету пробанда (особа, родовід якої аналізується) та визначення кількості хворих на рак різної локалізації у декількох поколіннях родини. Другий етап – це тестування пробанда і членів родини на наявність мутації генів – супресорів пухлинного росту *BRCA1* і *BRCA2*, а також поліморфізму гена – рецептора естрогену *ERS1*. Установлення таких генетичних змін є свідченням існування генетичної складової пухлинної хвороби. Це підтверджується результатами молекулярно-генетичного обстеження пробанда та його родичів, оскільки дані літератури свідчать, що мутації, які виникають у статевих клітинах, можуть передаватися за автосомно-домінантним типом з покоління у покоління. Наслідком цього можуть бути пухлини різного генезу (рак грудної залози, рак яєчника, колоректальний рак). Тобто гермінальні мутації у генах – супресорах пухлинного росту *BRCA1* та *BRCA2* прогнозують можливий розвиток сімейних або спадкових форм раку грудної залози та яєчника у 3 поколіннях [1–4].

Аналогічні дослідження проводяться в інших країнах для попередження індивідуального ризику виникнення колоректального раку у рамках прояву синдрому Лінча II та інших пухлин [5–8]. Проте єдиної системи чи програми для зіставлення клінічних проявів раку та результатів генетич-

ного тестування для профілактичної стратегії найбільш поширених форм раку ще не розроблено. Особливо це стосується дітей, злоякісні пухлини у яких становлять до 10% серед усіх пухлин, що діагностують.

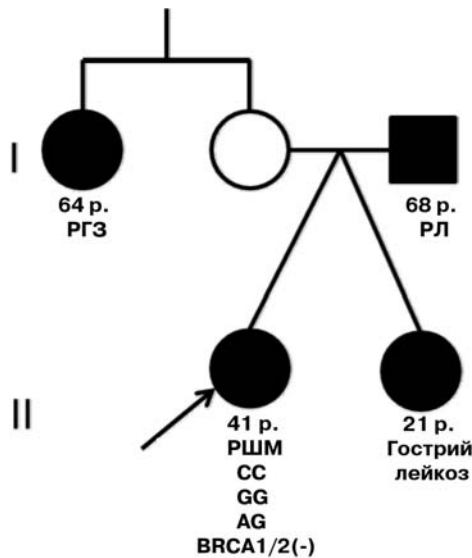
Мета роботи: визначення можливого генетичного ризику виникнення онкологічної патології у родинах пробандів та їхніх сестер-близнюків на підставі результатів клініко-генеалогічного обстеження та генетичного аналізу рецептора гена естрогену *ERS1*.

Протягом останніх 3 років були проведені клінічні, клініко-генеалогічні та молекулярно-генетичні дослідження у хворих на доброякісні та злоякісні пухлини органів жіночої репродуктивної системи (ОЖРС), які лікуються у КЗ «Черкаський обласний онкологічний диспансер» ЧОР. Молекулярно-генетичні методи включають ідентифікацію мутацій *5382insC* і *185delAG* у гені *BRCA1*, *6174delT* – у гені *BRCA2*, поліморфних варіантів *T-397C*, *A-351G* за геном *ERS1* та за геном *Cyp2D6* у периферійній крові і операційному матеріалі шляхом проведення мультиплексної полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР). Молекулярно-генетичні дослідження проведені у ДУ «Референс-центр з молекулярної діагностики МОЗ України». Вважаємо, що клінічні випадки пробандів з пухлинною патологією ОЖРС та їхніх сестер-близнюків заслуговують на особливу увагу у зв'язку з результатами генетичного тестування жінок з родин із обтяженим на рак анамнезом.

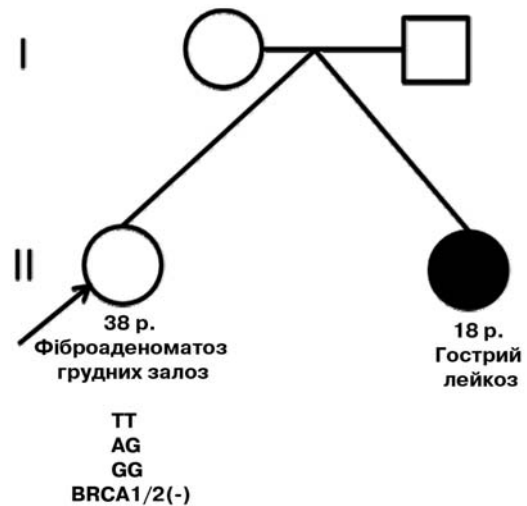
Клінічне спостереження № 43. Пробанд – хвора Д., 1971 р.н., мешканка міста Черкаси, українка, професія – менеджер. Акушерський анамнез не ускладнений: вагітностей не було, менархе з 14 років, менструації по 4–5 днів через 30 днів, менструальний цикл регулярний. У віці 41 рік проведена операція діатермокоагуляції та лазерної деструкції шийки матки у зв'язку з *Ca in situ* шийки матки. У цьому самому році діагностований дифузний фіброаденоматоз грудних залоз, з приводу чого отримувала консервативну медикаментозну терапію. Пацієнтка лікувалась також з приводу сезонних загострень хронічного запалення придатків матки та періодичного виникнення функціональних фолікулярних кіст яєчників з помірно вираженим больовим синдромом без порушення менструального циклу.

Патогістологічне заключення: пухлина шийки матки – неороговілий плоскоклітинний рак, ступінь диференціювання G1. Рак шийки матки (РШМ) виник на тлі інфікування високоонкогенними типами вірусу папіломи людини (ВПЛ), з приводу чого у післяопераційний період отримала курс протівірусної та імунотерапії до повної елімінації вірусного збудника.

Клініко-генеалогічний аналіз родовету (мал. 1) виявив наступне: у I поколінні родовету рак легені (РЛ) у батька (68 років) та рак грудної залози (РГЗ) у тітки по материнській лінії (64 роки). Сестра-близнюк пробанда померла у віці 21



Мал. 1. Родовід пробанда Д., 41 рік (спостереження № 43). Сімейний раковий синдром. У пробанда – Ca in situ шийки матки. У I поколінні родоводу РЛ у батька та РГЗ у тітки по материнській лінії (2 хворих) у віці 68 та 64 роки відповідно. Сестра-близнюк пробанда померла у віці 21 рік від гострого лейкозу. Результати молекулярно-генетичного обстеження пробанда: поліморфні варіанти T-397C, A-351G за геном ERS1 (CC- та GG-генотипи), за геном Cyp2D6 (AG), гени BRCA1/2 (-)



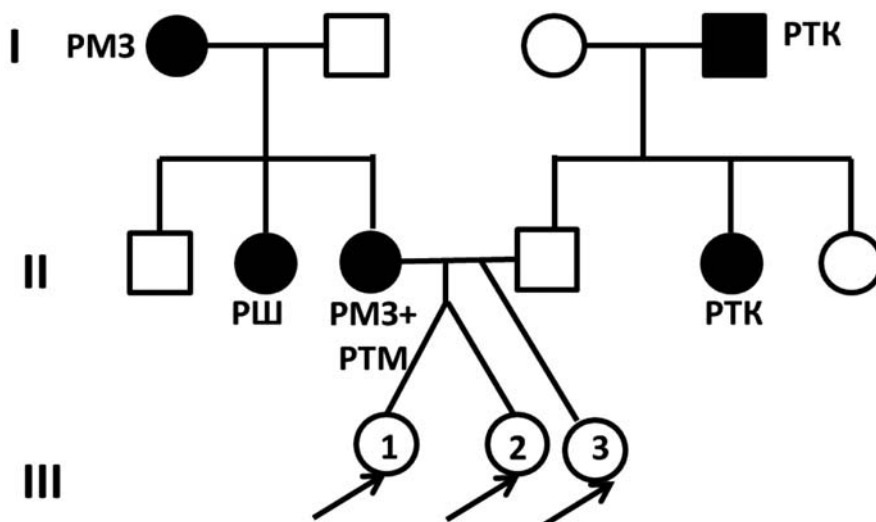
Мал. 2. Родовід пробанда К., 38 років (спостереження № 72). У пробанда – фіброаденоматоз грудних залоз. Сестра-близнюк пробанда померла у віці 18 років від гострого лейкозу. Результати молекулярно-генетичного обстеження пробанда: поліморфні варіанти T-397C, A-351G за геном ERS1 (TT- та AG-генотипи), за геном Cyp2D6 (GG), гени BRCA1/2 (-)

рік від гострого лейкозу. На підставі одержаних результатів клініко-генеалогічного аналізу родоводу виявлено сімейний раковий синдром. Результати молекулярно-генетичного обстеження пробанда: поліморфні варіанти T-397C, A-351G за геном ERS1 (CC- та GG- генотипи), за геном Cyp2D6 (AG), мутації у генах BRCA1 та BRCA2 не виявлені.

Клінічне спостереження № 72. Пробанд – хвора К., 1974 р.н., мешканка Черкаської області, українка, професія – вчитель. Акушерський анамнез: пологи – 1 (у віці 24 роки), аборти – 0, викидні – 0, менархе з 14 років, менструації по 5–6 днів через 30 днів, менструальний цикл регулярний, лактація – до 12 міс. ВМС не було. У віці 38 років виявлений фіброаде-

номатоз грудних залоз (рівні пролактину у сироватці крові в нормі), з приводу чого отримувала консервативну медикаментозну терапію (фітопрепарати, седативні засоби) у зв'язку з передменструальним синдромом середнього ступеня тяжкості з динамічним ультразвуковим обстеженням грудних залоз кожні 6 міс. Лікувалась також з приводу сезонних загострень хронічного запалення придатків матки. Сестра-близнюк померла від гострого лейкозу у віці 18 років (мал. 2).

Результати молекулярно-генетичного обстеження пробанда: встановлено поліморфні варіанти T-397C, A-351G за геном ERS1 (TT- та AG- генотипи), за геном Cyp2D6 (GG). Мутації у генах BRCA1 та BRCA2 не виявлені.



Мал. 3. Родовід трьох пробандів-сестер (спостереження № 80, 81, 82).

Сімейний раковий синдром. По материнській лінії – РГЗ, РШ та полінеоплазія – РГЗ і РТМ; по батьківській лінії – два випадки РТК. Пробанди 1 та 2 – близнюки П. та В., 40 років. Клінічний діагноз – аденоміоз тіла матки та дифузний фіброаденоматоз грудних залоз в обох близнюків. Поліморфні варіанти T-397C, A-351G за геном ERS1 (CC- та GG-генотипи), за геном Cyp2D6 (AG) у пробандів 1 та 2, гени BRCA1/2 (-). Пробанд 3 – П., 30 років. Клінічний діагноз – полікістоз яєчників. Поліморфні варіанти T-397C, A-351G за геном ERS1 (TC- та AG-генотипи) та за геном Cyp2D6 (AA), гени BRCA1/2 (-)

Клінічні спостереження № 80, 81, 82. Пробанди – три сестри, двоє з яких сестри-близнюки. Пробанд 1 та 2 – близнюки П. та В., 1972 р. н., на момент обстеження вік становив 40 років, пробанд 3 – П., 1982 р. н., на момент обстеження – 30 років. Усі жінки – мешканки міста Черкаси, українки, у всіх вища освіта (за професією – менеджери). Акушерський анамнез: у пробандів 1 та 2 подібний: пологи – 1 (у віці 23 роки – у пробанда 1 та у віці 24 роки – у пробанда 2), аборти – 0, викидні – 0, менархе з 14 років, менструації по 5–6 днів через 30 днів, менструальний цикл регулярний, лактація по 6 міс, ВМС не було. У пробанда 3 акушерський анамнез не ускладнений, вагітностей не було, менструальний цикл регулярний, менархе з 12 років по 4–5 днів через 28 днів. У віці 40 років в обох сестер-близнюків було діагностовано аденоміоз тіла матки та дифузний фіброаденоматоз грудних залоз (підтверджено ультразвуковим дослідженням – УЗД), а у віці 30 років у пробанда 3 за допомогою УЗД виявлено полікістоз яєчників. Сестри-близнюки отримували симптоматичну консервативну медикаментозну терапію, а третій сестрі призначено з метою контрацепції двофазний оральний контрацептив та надані рекомендації стосовно передгравідарної підготовки у разі бажаної вагітності.

За клініко-генеалогічним аналізом родоводу цих пробандів (мал. 3) встановлено сімейний раковий синдром: по материнській лінії – РГЗ у бабусі і рак шлунка (РШ) у тітки та полінеоплазія – РГЗ і рак тіла матки (РТМ) у матері; по батьківській лінії – два випадки раку товстого кишечника (РТК) – у тітки та дідуся. У сестер-близнюків за допомогою молекулярно-генетичного тесту-

вання виявлено наступні молекулярні зміни: у пробандів 1 та 2 – поліморфні варіанти T-397C, A-351G гена *ESR1* (CC- та GG-генотипи) за геном *Cyp2D6* (AG), а у пробанда 3 – поліморфні варіанти T-397C, A-351G гена *ESR1* (TC- та AG-генотипи) та за геном *Cyp2D6* (AA). У всіх трьох сестер (пробанди 1, 2, 3) були відсутні мутації у генах *BRCA1* та *BRCA2*.

ВИСНОВКИ

Представлені результати комплексного обстеження сестер-близнюків свідчать про наявність у них генетичних змін за умови наявності хворих на рак родичів. З огляду на це можна констатувати необхідність проведення як клініко-генеалогічного, так і молекулярно-генетичного обстеження жінок з родин з агрегацією пухлинної патології та створення реєстру родин із сімейним раковим синдромом, за якого у родичів пробанда спостерігаються злоякісні процеси в органах жіночої репродуктивної системи та травного тракту. Жінки з генетичними мутаціями у гені *ESR1* або у генах-супресорах *BRCA1* та *BRCA2* повинні бути ознайомлені з клінічним значенням виявлених генетичних змін і можливим ризиком виникнення пухлинної патології як у себе, так і своїх родичів. Жінки з мутаціями у наведених генах також потребують зарахування у групи профілактики та лікування хронічних захворювань і передракових процесів, особливо в органах жіночої репродуктивної системи. Описані клінічні випадки злоякісних процесів у сестер-близнюків представляють значний інтерес для лікарів різного профілю, зокрема для генетиків, онкологів, акушерів-гінекологів, педіатрів.

Клинические аспекты медико-генетического консультирования и генетического тестирования близнецов, в том числе из семей с семейным раковым синдромом

О.В. Палийчук, Л.З. Полищук, З.И. Россиха,

В статье описаны случаи в родословных возникновения доброкачественных и злокачественных операций больных раком и у сестер-близнецов. Оценены результаты комплексного обследования и медико-генетического консультирования обследованных. Установлены полиморфные варианты T-397C, A-351C по гену *ESR1* (CC- и GG-генотипы), генотип AG по гену *Cyp2D6*, что свидетельствует о необходимости проведения медико-генетического консультирования и молекулярно-генетического тестирования на полиморфизм гена *ESR1* женщин из семей с отягощенным по раку анамнезом, в том числе близнецов.

Ключевые слова: родословная, пробанд, близнецы, наследственная предрасположенность, полиморфизмы гена *ESR1*.

Clinical aspects of medical-genetic counseling and genetic testing of twins, including those from families with family cancer syndrome

O.V. Paliychuk, L.Z. Polishchuk, Z.I. Rossokha

The cases of benign and malignant tumors development in family trees of cancer patients and in sister twins are described. The results of complex examination and medical genetic counseling of examined persons are discussed. Polymorph variants T-397C, A-351G of the gene *ESR1* (CC- and GG-genotypes), genotype AG of the gene *Cyp2D6* were determined that suggest the requirement for medical-genetic counseling and molecular-genetic testing for determination of gene *ESR1* polymorphism in females from families with family cancer history, in particular, in twins.

Key words: family tree, proband, twins, hereditary predisposition, gene *ESR1* polymorphisms.

Сведения об авторах

Палийчук Ольга Владимировна – Онкогинекологический центр КЗ «Черкасский областной онкологический диспансер», 18009, г. Черкассы, ул. Менделеева, 7. E-mail: oncology@2upost.com

Россиха Зоя Ивановна – ГУ «Референс-центр по молекулярной диагностике МЗ Украины», 04112, г. Киев, ул. Дорогожицкая, 9а; тел.: (050) 383-06-98

Полищук Людмила Захаровна – Институт экспериментальной патологии, онкологии и радиобиологии имени Р.Е. Кавецкого НАН Украины, 03022, г. Киев, ул. Васильковская, 45; тел.: (066) 111-71-98

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Friedenson B. BRCA1 and BRCA2 pathways and the risk of cancers other than breast or ovarian. *MedGenMed*. 2005; 7, 2: 60.
2. Sekine M., Yoshihara K., Tanaka K. Clinical aspects of familial ovarian cancer – current status and issues in Japan // *Gan To Kagaku Ryoho*. – 2012. – V. 39, N 4. – P. 506–511.
3. McGuire A., Brown J.A., Malone C., et al. Effects of age on the detection and management of breast cancer // *Cancers* (Basel). – 2015. – V. 7, N 2. – P. 908–29.
4. Friebe T.M., Domchek S.M., Rebbeck T.R. Modifiers of cancer risk in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: systematic review and meta-analysis // *J. Natl. Cancer Inst.* – 2014. – V. 106, N 6: dju091. doi: 10.1093/jnci/dju091.
5. Maradiegue A., Jaspersion K., Edwards Q.T., et al. Scoping the family history: assessment of Lynch syndrome (hereditary nonpolyposis colorectal cancer) in primary care settings—a primer for nurse practitioners // *J Am Acad Nurse Pract.* 2008 Feb; 20 (2):76–94.
6. Vasen H.F., Möslin G., Alonso A., et al. Recommendations to improve identification of hereditary and familial colorectal cancer in Europe. *Fam Cancer*. 2010 Jun; 9(2):109–15.
7. Sekine M., Yoshihara K., Tanaka K. Clinical aspects of familial ovarian cancer – current status and issues in Japan // *Gan To Kagaku Ryoho*. – 2012. – V. 39, N 4. – P. 506–511.
8. Kato T., Alonso S., Muto Y., et al. Clinical characteristics of synchronous colorectal cancer in Japan // *World J Surg Oncol*. 2016; 14(1):272.
9. Strahm B., Malkin D. Hereditary cancer predisposition in children: genetic basis and clinical implications. *Int J Cancer*. 2006; 119(9):2001–6.

Статья поступила в редакцию 11.11.16

Clinical aspects of medical-genetic counseling and genetic testing of twins, including those from families with family cancer syndrome

O.V. Paliychuk^{1,2}, L.Z. Polishchuk¹, Z.I. Rossokha³

¹R.E. Kavetsky Institute of Experimental Pathology, Oncology and Radiobiology of National Academy of Sciences of Ukraine

²CE «Cherkassy Regional Oncologic Dispensary» of Cherkassy Regional Council

³SE «Reference centre for molecular diagnostics of the Ministry of Public Health of Ukraine»

The cases of benign and malignant tumors development in family trees of cancer patients and in twin sisters are described. The results of complex examination and medical genetic counseling of examined persons are discussed. Polymorph variants T-397C, A-351G of the gene *ERS1* (CC and GG genotypes), genotype AG of the gene *Cyp2D6* were determined that suggest the requirement for medical-genetic counseling and molecular-genetic testing for determination of gene *ERS1* polymorphism in females from families with family cancer history, in particular, in twins.

Key words: family tree, proband, twins, hereditary predisposition, gene *ERS1* polymorphisms.

Increased incidences of breast cancer, cancer of ovaries, uterine body and other organs brings on the cutting edge novel methods of early cancer diagnostics and prevention that can be based on achievements of molecular oncology. Therefore, the current stage of development of cancer care is characterized by improvement of traditional ways of prophylaxis and diagnostics of malignant tumors of different genesis. In recent years medical-genetic counseling and genetic testing of patients with malignant processes became increasingly widespread.

Genetic counseling of patients (NSGC – National Society of Genetic Counselors) was officially recognized as a process of assistance to oncologic patients for their medical, psychological and family adaptation, and also for better understanding of genetic contribution to disease development. First step in such assistance is exploration of cancer family history by clinical-genealogical examination of proband (person whose family tree is analyzed) and determination of number of patients, suffering from cancer of different localization, in several generations of family. Second step – is testing of proband and her family members for mutation in genes-suppressors of tumor growth *BRCA1* and *BRCA2*, and also for polymorphism of estrogen receptor gene *ERS1*. Determination of such genetic alterations – is an evidence for existence of genetic component of tumor disease. This is supported by results of molecular-genetic examination of proband and her relatives, as literature data suggest that mutation, appearing in germinal cells, can be passed on from generation to generation by autosomal dominant type. Tumors of different genesis (breast cancer, ovarian cancer, colorectal cancer) may result from this process. In other words, germinal mutations in genes-suppressors of tumor growth *BRCA1* and *BRCA2* predict possible development of familial or hereditary forms of breast cancer and ovarian cancer in families [1–4].

Similar investigations are performed in other countries for prevention of individual risk of colorectal cancer development in the frames of manifestation of Lynch II syndrome II and other tumors [5–8]. However, unified system or program to compare clinical manifestations of cancer and genetic testing results for

prevention strategy for most common cancer forms has not been developed yet. It is particularly true for childhood malignant tumors which make up to 10% among all diagnosed tumors.

Aim of the work: to determine potential genetic risk of oncologic pathology development in probands' families and twin sisters, basing on results of clinical-genetic examination and genetic analysis of estrogen receptor gene *ESR1*.

Over the last 3 years clinical, clinical-genealogical and molecular-genetic examinations were conducted in patients with benign and malignant tumors of female reproductive system organs (FRSO) that were receiving treatment in CE «Cherkassy Regional Oncologic Dispensary» of Cherkassy Regional Council. Molecular-genetic methods include identification of 5382insC and 185delAG mutations in the gene *BRCA-1*, 6174delT in the gene *BRCA2*, polymorphous variants T-397C, A-351G of the gene *ERS1* and of the gene *Cyp2D6* in peripheral blood and surgical material with multiplex polymerase chain reaction (PCR). Molecular-genetic studies were conducted in SE «Reference centre for molecular diagnostics of the Ministry of Public Health of Ukraine». We consider that clinical cases of probands with tumor pathology of FRSO and their twin sisters deserve special attention taking into account results of genetic testing of females from families with cancer positive family history.

Clinical case № 43. Proband – female patient D.L.V., born 1971, resident of Cherkassy, Ukrainian, profession – manager. Obstetric anamnesis is not burdened, pregnancies were absent, menarche at the age of 14, menstruations for 4–5 days in 30 days, menstrual cycle is regular. At the age of 41 she underwent surgery of electrocauterizing colonization of cervix uteri for cervical Ca in situ. In the same year she was diagnosed with diffuse fibroadenomatosis of breast, for this condition she received conservative medical therapy. The patient also received treatment for seasonal aggravations of uterine appendages inflammation and periodical development of functional follicular ovarian cysts with moderately expressed pain syndrome and without menstrual cycle disorder.

Pathohistological conclusions: cervical tumor – non-keratinizing squamous cell cancer, histological grade G1. Cervical cancer developed on the background of infection with highly oncogenic types of human papilloma virus (HPV), for this she received post-operative course of anti-virus therapy and immunotherapy until complete elimination of virus pathogen.

Clinical-genealogical analysis of family tree (fig. 1) determined the following: in I generation lung cancer in father (68 years) and breast cancer in paternal aunt (64 years). Twin sister of proband died at the age of 21 of acute leukemia. Basing on obtained results of clinical-genealogical analysis of family tree family cancer syndrome was determined. Results of molecular-genetic study of proband: polymorphous variants T-397C, A-351G of the gene *ERS1*

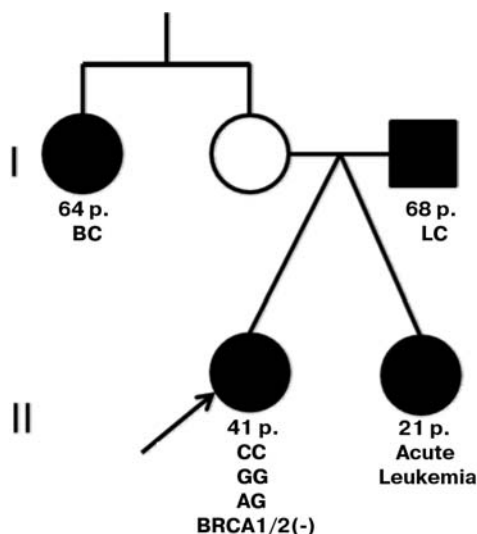


Fig. 1. Family tree of proband D., 41 year (observation № 43). Family cancer syndrome. Proband has cervical Ca in situ. In I generation of her family tree LC in father and BC in maternal aunt (2 patients) at the age of 68 and 64 years, respectively. Twin sister of proband died at the age of 21 of acute leukemia. Results of molecular-genetic study of proband: polymorphous variants T-397C, A-351G of the gene ESR1 (genotypes CC and GG), of the gene Cyp2D6 (AG), genes BRCA1/2 (-).

(genotypes CC and GG), of the gene *Cyp2D6* (AG), Mutations in the genes *BRCA1* та *BRCA2* were not detected.

Legend: BC – breast cancer, LC – lung cancer, CC – cervical cancer.

Clinical case № 72. Proband - female patient K.T.V., born in 1974, resident of Cherkassy region, Ukrainian, profession – teacher. Obstetric anamnesis: deliveries – 1 (at the age of 24), abortions – 0, miscarriages – 0, menarche at the age of 14, menstruations for 4–5 days in 30 days, menstrual cycle is regular, lactation – up to 12 months. Intrauterine device – was absent. At the age of 38 breast fibroadenomatosis was diagnosed (pro-

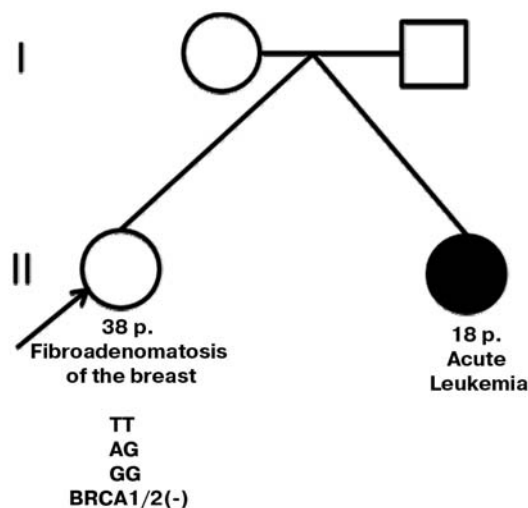


Fig. 2. Family tree of proband K., 38 years (observation № 72). Proband has breast fibroadenomatosis. Her twin sister died at the age of 18 of acute leukemia Results of molecular-genetic study of proband: polymorphous variants T-397C, A-351G of the gene ESR1 (genotypes TT and AG), of the gene Cyp2D6 (GG), genes BRCA1/2 (-)

lactin levels in serum and blood), for this condition she received conservative medical therapy (herbal medicinal products, sedating medication) for moderate premenstrual syndrome along with dynamic ultrasound breast examination every 6 months. The patient also received treatment for seasonal aggravations of uterine appendages inflammation. Her twin sister died at the age of 18 of acute leukemia (fig. 2).

Results of molecular-genetic study of proband: polymorphous variants T-397C, A-351G of the gene ESR1 (genotypes TT and AG), of the gene *Cyp2D6* (GG) were determined. Mutations in the genes *BRCA1* are *BRCA2* were not detected.

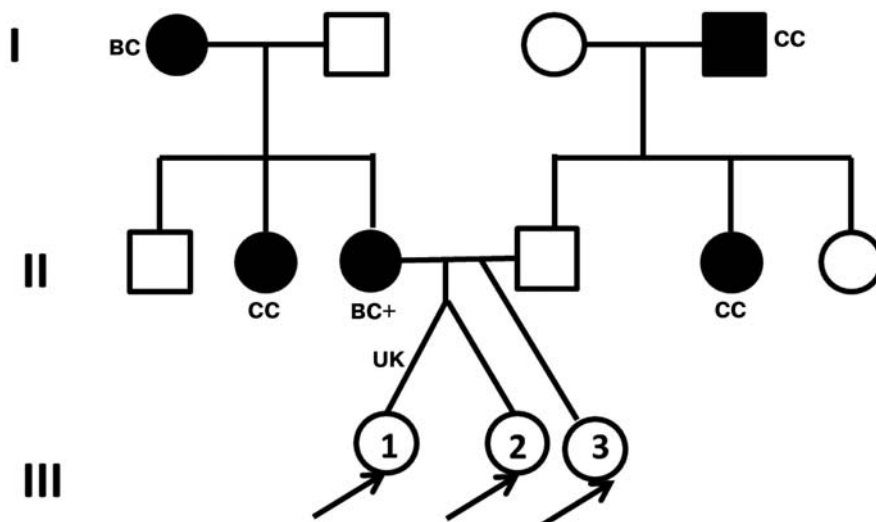


Fig. 3. Family tree of 3 probands – sisters (observation No. 80, 81, 82).

Family cancer syndrome. Matrilineally – breast cancer (BC), gastric cancer (GC) and polyneoplasia – breast cancer (BC) and uterine body cancer (UBC); patrilineally – two cases of colon cancer (CC). Probands 1 and 2 – are twins P. and V., 40 years. Clinical diagnosis – uterine body adenomyosis and diffuse breast fibroadenomatosis in both twins. Polymorphous variants T-397C, A-351G of the gene ESR1 (genotypes CC and GG) of the gene Cyp2D6 (AG) in probands 1 and 2, genes BRCA1/2 (-). Proband 3 – P., 30 years. Clinical diagnosis – ovarian polycystosis. Polymorphous variants T-397C, A-351G of the gene ESR1 (genotypes TC and AG) and of the gene Cyp2D6 (AA), genes BRCA1/2 (-).

Clinical case № 80, 81, 82. Probands – three sisters, two of them are twin sisters. Probands 1 and 2 – are twins P. and V., born 1972, at the moment of examination their age was 40 years, proband 3 – P., born 1982, at the moment of examination her age was 30 years. All females are residents of Cherkassy, Ukrainians, all of them have higher education (profession – managers). Obstetric anamnesis: in probands 1 and 2 is similar: deliveries 1 (at the age of 23 in proband 1 and at the age of 24 in proband 2), abortions – 0, miscarriages – 0, menarche from the age of 14, menstruations for 5–6 days in 30 days, menstrual cycle is regular, lactation by 6 months. Intrauterine device – was absent. In proband 3 obstetric anamnesis is not complicated, deliveries were absent, menstrual cycle is regular, menarche from the age of 12 for 4–5 days in 28 days. At the age of 40 both twin sisters were diagnosed with uterine body adenomyosis and diffuse breast fibroadenomatosis (confirmed by ultrasound examination, and at the age of 30 proband 3 was diagnosed with ovarian polycystosis at ultrasound examination. Twin sisters received symptomatic conservative medical therapy, and third sister was prescribed with 2-phase oral contraceptive for contraception, and she received recommendations concerning pre-conceptional preparation in case of aimed pregnancy.

Clinical-genealogical analysis of family (fig. 3) tree of these probands determined family cancer syndrome of the family tree: matrilineally – breast cancer in grandmother and gastric cancer in aunt, and polyneoplasia – breast cancer and uterine body cancer in mother; patrilineally – two cases of colon cancer – in aunt and grandfather.

In twin sisters with molecular-genetic testing the following

molecular alterations of genotype were detected: in probands 1 and 2 – polymorphous variants *T-397C*, *A-351G* of the gene *ESR1* (genotypes *CC* and *GG*) of the gene *Cyp2D6* (*AG*), and in proband 3 – polymorphous variants *T-397C*, *A-351G* of the gene *ESR1* (genotypes *TC* and *AG*) and of the gene *Cyp2D6* (*AA*). Mutations in the genes *BRCA1* and *BRCA2* were absent in all sisters.

CONCLUSION

Presented results of complex examination of twin sisters indicate the presence of genetic alterations in them on the basis of relatives with cancer. From this results it can be stated that there is a need for both clinical-genealogical and molecular-genetic examination of females from families with aggregation of tumor pathology and establishment of register of families with family cancer syndrome where in proband's relatives malignant processes in female reproductive system organs and gastro-intestinal tract are observed. The females with genetic mutation in the gene *ER1* or in the genes-suppressors *BRCA1* and *BRCA2* should be aware of the clinical significance of identified genetic alterations and possible risks of tumor pathology development both in themselves and in their relatives. The females with mutations in these genes also require enrollment into groups of prevention and treatment of chronic diseases and precancerous processes, in particular, of female reproductive system organs. Described clinical cases of malignant processes in twin sisters are of major interest for doctors in various fields, in particular, for genetics, oncologists, obstetricians, gynecologists, and pediatricians.

Клинические аспекты медико-генетического консультирования и генетического тестирования близнецов, в том числе из семей с семейным раковым синдромом

О.В. Палийчук, З.И. Россоха, Л.З. Полищук

В статье описаны случаи в родословных возникновения доброкачественных и злокачественных опухолей больных раком и у сестер-близнецов. Оценены результаты комплексного обследования и медико-генетического консультирования обследованных. Установлены полиморфные варианты *T-397C*, *A-351C* по гену *ERS1* (*CC*- и *GG*-генотипы), генотип *AG* по гену *Cyp2S6*, что свидетельствует о необходимости проведения медико-генетического консультирования и молекулярно-генетического тестирования на полиморфизм гена *ERS1* женщин из семей с отягощенным по раку анамнезом, в том числе близнецов.

Ключевые слова: родословная, пробанд, близнецы, наследственная предрасположенность, полиморфизмы гена *ERS1*.

Клінічні аспекти медико-генетичного консультування і генетичного тестування близнюків, у тому числі з родин із сімейним раковим синдромом

О.В. Палийчук, Л.З. Полищук, З.И. Россоха

У статті описані випадки у родословах виникнення доброякісних та злоякісних пухлин хворих на рак та у сестер-близнюків. Оцінено результати комплексного обстеження та медико-генетичного консультування обстежених осіб. Установлено поліморфні варіанти *T-397C*, *A-351G* за геном *ERS1* (*CC*- та *GG*-генотипи), генотип *AG* за геном *Cyp2D6*, що свідчить про необхідність проведення медико-генетичного консультування та молекулярно-генетичного тестування на поліморфізм гена *ERS1* жінок із родин з обтяженим на рак анамнезом, у тому числі близнюків.

Ключові слова: родовід, пробанд, близнюки, спадкова схильність, поліморфізми гена *ERS1*.

Сведения об авторах

Paliychuk Olga Vladimirovna – R.E. Kavetsky Institute of Experimental Pathology, Oncology and Radiobiology of National Academy of Sciences of Ukraine, 18009, c. Kiev, str. Vasilkovskaya, 45. E-mail: oncology@2upost.com

Rossokha Zoya Ivanovna – SE «Reference centre for molecular diagnostics of the Ministry of Public Health of Ukraine»; phone: (050) 383-06-98

Paliychuk Ludmila Zakharovna – R.E. Kavetsky Institute of Experimental Pathology, Oncology and Radiobiology of National Academy of Sciences of Ukraine, 18009, c. Kiev, str. Vasilkovskaya, 45; phone: (066) 111-71-98

LITERATURE

- Friedenson B. BRCA1 and BRCA2 pathways and the risk of cancers other than breast or ovarian. *Med Gen Med*. 2005. – V. 7, N 2. – P. 60.
- Sekine M., Yoshihara K., Tanaka K. Clinical aspects of familial ovarian cancer – current status and issues in Japan // *GanTo Kagaku Ryoho*. – 2012. – V. 39, N 4. – P. 506–11.
- McGuire A., Brown J.A., Malone C., et al. Effects of age on the detection and management of breast cancer // *Cancers (Basel)*. – 2015. – V. 7, N 2. – P. 908–29.
- Friebel T.M., Domchek S.M., Rebbeck T.R. Modifiers of cancer risk in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: systematic review and meta-analysis // *J. Natl. Cancer Inst.* – 2014. – V. 106, № 6: dju091. doi: 10.1093/jnci/dju091.
- Maradiegue A., Jaspersion K., Edwards Q.T., et al. Scoping the family history: assessment of Lynch syndrome (hereditary nonpolyposis colorectal cancer) in primary care settings-a primer for nurse practitioners // *J Am Acad Nurse Pract*. 2008 Feb; 20(2):76–94.
- Vasen H.F., Möslein G., Alonso A., et al. Recommendations to improve identification of hereditary and familial colorectal cancer in Europe. *Fam Cancer*. 2010 Jun; 9(2):109–15.
- Sekine M., Yoshihara K., Tanaka K. Clinical aspects of familial ovarian cancer – current status and issues in Japan // *GanTo Kagaku Ryoho*. – 2012. – V. 39, № 4. – P. 506–11.
- Kato T., Alonso S., Muto Y., et al. Clinical characteristics of synchronous colorectal cancers in Japan // *World J Surg Oncol*. 2016 ;14(1):272.
- Strahm B., Malkin D. Hereditary cancer predisposition in children: genetic basis and clinical implications. *Int J Cancer*. 2006; 119(9):2001–6.

Статья поступила в редакцию 11.11.16

Значення гетерохроматину і поліморфних варіантів генів фолатного циклу у жінок з репродуктивними втратами

Алієва Тарана Джафар Кизи

Харківський спеціалізований медико-генетичний центр

У статті наведено дані обстеження жінок з репродуктивними втратами (РВ) в анамнезі, проведеного у межах медико-генетичного консультування, зважаючи на актуальність конкретизації генетичних чинників, які реально перебувають у причинному зв'язку з РВ, та уточнення клінічних ефектів епігенетичної мінливості.

Мета дослідження: уточнення значення змін гетерохроматину (хромосомного поліморфізму) і поліморфних варіантів генів ферментів фолатного циклу у жінок як можливих факторів ризику і патогенетичної першооснови РВ. **Матеріали та методи.** Обстежено дві групи жінок: I (основна) – 154 жінки з обтяженням щодо РВ акушерським анамнезом, і II (контрольна) – 32 практично здорові жінки з неускладненим репродуктивним анамнезом, які проходили прекоцепційну профілактику перед плануванням вагітності. Вивчали генеалогічний анамнез, особливості стану внутрішніх і статевих органів. Спеціальні дослідження включали цитогенетичний аналіз, ідентифікацію поліморфізмів генів системи фолатного циклу метилентетрагідрофолатредуктази – MTHFR (C677T, A1298C, G1793A), метіонін синтази редуктази – MTRR (A66G).

Результати. У жінок з РВ в анамнезі у 36,4% виявлено хромосомний поліморфізм (екстремальні варіанти поліморфізмів хромосом, поліморфізм супутничних районів) на тлі різних алелів ризику поліморфних варіантів генів фолатного циклу; у 7,1% випадків у них виявлено поліморфізм супутничних районів 21-ї хромосоми. Зазначені генетичні особливості інтерпретуються як значущий чинник ризику РВ, як обґрунтування потреби у поглибленому цілеспрямованому медико-генетичному обстеженні. Поширеність у жінок з РВ в анамнезі недиференційованих форм сполучнотканинної і мезодермальної дисплазії, наявність доброякісних пухлин і передракових станів, а також серцево-судинної, психоневрологічної патології у родоводі дозволяє припустити патогенетичний зв'язок цих явищ, роль хромосомного поліморфізму і поліморфних варіантів генів фолатного циклу як патогенетичної першооснови.

Заключення. Отримані дані щодо місця і ролі гетерохроматину і поліморфізмів генів фолатного циклу у походженні репродуктивних втрат мають стати обов'язковою опцією під час обстеження жінок у межах медико-генетичного консультування.

Ключові слова: репродуктивні втрати, хромосомна нестабільність, фолатний цикл, гени, родовід.

У найбільш перспективній у світі моделі системи охорони здоров'я сьогодні пріоритетного значення набуває так зване *предиктивне генетичне тестування*, сутністю якого є доклінічна діагностика спадкової схильності людини до певних мультифакторних хвороб до появи їхніх симптомів. Упровадження такого підходу в репродуктивній медицині

відкриває шлях до виявлення ролі генетичних чинників при різних формах порушення дітородної функції у подружній парі – від безплідності до перинатальних втрат. Як стало відомо, генетичний компонент репродуктивних втрат (РВ) включає не тільки ефект генних і хромосомних мутацій, пов'язаних зі зміною безпосередньо спадкового матеріалу, а й перебуває під впливом епігенетичної регуляції активності генів.

Не викликає сумніву, що найбільш відповідальним і навіть визначальним етапом онтогенезу людини є перинатальний період, і саме із забезпеченням його неускладненого перебігу пов'язані очікування покращення демографічного потенціалу популяції, показників народжуваності, якості здоров'я майбутнього покоління. Проте на теперішньому етапі для впровадження предиктивної стратегії в репродуктивну медицину необхідно поглиблення існуючих уявлень щодо місця і ролі конкретних генетичних чинників, які реально перебувають в причинному зв'язку з РВ, розуміння клінічних ефектів епігенетичної мінливості на ранніх етапах онтогенезу.

Мета дослідження: уточнення значення змін гетерохроматину (хромосомного поліморфізму) і поліморфних варіантів генів ферментів фолатного циклу у жінок як можливих факторів ризику і патогенетичної першооснови РВ.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

У ході суцільного обстеження сімей, які звернулися у Харківський спеціалізований медико-генетичний центр щодо планування потомства, було сформовано основну групу жінок (група I – 154 спостереження з обтяженням щодо РВ акушерським анамнезом) і групу контролю (група II – 32 практично здорові жінки з неускладненим репродуктивним анамнезом, які проходили прекоцепційну профілактику перед плануванням теперішньої вагітності).

Критеріями виключення були інфекційний фактор з яскравими ознаками первинного внутрішньоматкового інфікування; вроджені аномалії матки; багатоплідна вагітність; екстрагенітальна патологія у стадії декомпенсації.

За результатами цитогенетичного обстеження жінки основної групи були розподілені на дві підгрупи: I.1 (56 осіб – пробанди з наявністю аномальних варіантів каріотипу) і I.2 (98 жінок з нормальним каріотипом 46 XX за 1–2% хромосомної нестабільності).

Усім жінкам в рамках медико-генетичного консультування, за поінформованою згодою, проводили детальне оцінювання фенотипу, аналіз родоводу для забезпечення клініко-генеалогічного й синдромологічного аналізу, виконували цитогенетичне, молекулярне та біохімічне дослідження, комплексне ультразвукове обстеження (на апаратах «Aloka SSD-260» і «Aloka SSD-630») з оцінюванням внутрішніх статевих органів, органів сечовивідної системи, травного тракту, серцево-судинної системи.

У ході загальноклінічного обстеження жінок на підставі

стандартизованої оцінки клінічних, морфологічних, антропометричних характеристик, окремий акцент робили на ідентифікацію малих аномалій розвитку.

Під час вивчення генеалогічного анамнезу особливу увагу приділяли наявності порушень репродуктивної функції, вроджених аномалій, РВ, серцево-судинних, неврологічних, онкологічних захворювань у родичів I–III ступеня споріднення.

Цитогенетичне дослідження проводили методом культивування лімфоцитів периферійної крові *in vitro* з приготуванням препаратів метафазних хромосом із застосуванням диференціального забарвлення (G- і C-методом), аналізу каріотипу (світлова мікроскопія). Хромосомні аберації враховували у добре забарвлених метафазних пластинках, у кожного пацієнта аналізували 100 метафаз. Допускали аналіз клітин з числом від 44 до 47 хромосом.

Препарати метафазних хромосом аналізували за допомогою комп'ютерних діагностичних систем аналіз-зображення CIREС з програмним забезпеченням Chromovidas і Metasystem з програмним забезпеченням ICAROS виробництва фірми Carl Zeiss (Німеччина). Для характеристики хромосомної нестабільності у кожному зразку визначали кількість клітин з хромосомними абераціями хроматидного типу (однохроматидні розриви та делеції) і хромосомного типу (ацентричні фрагменти, кільцеві хромосоми, міжхромосомні перебудови). Носійство екстремальних варіантів С-поліморфізму виявляли на основі 5-бальної системи. За малі хромосомні аномалії (МХА) вважали порушення хромосомного набору, не пов'язані з формуванням аномального фенотипу: факти реєстрації підвищеної хромосомної нестабільності (більше 4% метафазних пластинок з аберацією), екстремальних варіантів С-поліморфізму (збільшення лінійних розмірів гетерохроматинових районів хромосом 1, 9, 16 і супутничних ниток акроцентричних хромосом груп D і G, наявність окресленого типу структурних хромосомних перебудов – перичентричних інверсій, збалансованих транслокацій).

Молекулярне дослідження включало ідентифікацію поліморфізмів генів системи фолатного циклу метилентетрагідрофолатредуктази *MTHFR* (C677T, A1298C, G1793A); метіонін синтази редуктази *MTRR* (A66G) [1–4], і проводили його в три етапи:

1. Виділення ДНК зі зразків крові з використанням реактиву «ДНК-експрес-кров» (ТОВ НПП «Литех»), швидкісної центрифуги Minispin «Eppendorf», термостата сухоповітряного СН-100 Biosan, мікроцентрифуги-вортекс СУ-1500.

2. Реакція ампліфікації (тест-системи *MTHFR* C677T, *MTRR* A66G НПП «Литех», ампліфікатор Gene Amp PCR system 2400, Stratagene MX3005P).

3. Детекція результатів за допомогою електрофорезу у 3% агарозному гелі (джерело струму Ельф-8У; трансільюмінатор УФС-2).

Статистичне оброблення отриманих даних проводили з використанням методів варіаційної статистики, обчислювання критеріїв Манна–Уїтні, Фішера, комп'ютерних програм SPSS і STATISTICA для Windows.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

РВ в анамнезі у пацієнток основної групи були представлені такими нозологіями: мимовільний аборт, заворота вагітність, антенатальна загибель плода, рання неонатальна смерть, позаматкова вагітність, а також множинні вади розвитку, не сумісні із життям. У структурі РВ пацієнток I групи найбільшу питому вагу мали мимовільні викидні: один (23 випадки – 14,94%), два і більше (19 випадків – 12,34%), за варіантом заворота вагітності (41 випадок – 26,62%). У

більш ніж кожній четвертій (43 випадки – 27,92%) – декілька РВ у різних комбінаціях.

Слід відзначити, що за віком жінки, які увійшли до I групи (29,9±3,11 року), не відрізнялися від жінок у II групі (28,6±2,19 року).

За результатами цитогенетичного обстеження жінок I групи у 56 з них (36,4%) були виявлені різні структурні зміни хромосом, а у 98 (63,6%) – каріотип був у межах норми (46 XX, 1–2% хромосомної нестабільності). В усіх пацієнток II групи каріотип був без відхилень: 46 XX, 1–2% хромосомної нестабільності.

Розгляд МХА дозволив встановити у I групі у 3,9% випадків носійство екстремальних варіантів С-поліморфізму – збільшення лінійних розмірів гетерохроматинових районів хромосом 1 і 16; у 18,8% – поліморфізм супутничних районів хромосом 13, 14, 15, 17, 21, 22; в 1,9% – збільшений розмір центрамірного гетерохроматину у хромосомі 15; у поодиноких випадках – збільшення лінійних розмірів гетерохроматинових районів хромосоми 9 і поєднання поліморфізму гетерохроматинових районів 9-ї хромосоми і поліморфізму супутничних районів 15-ї хромосоми. Отже, більш ніж у третині жінок з РВ в анамнезі (сумарний відсоток 36,4%) мають місце МХА – екстремальні варіанти поліморфізму хромосом і поліморфізму супутничних районів, причому у 7,1% випадків визначається поліморфізм супутничних районів 21-ї хромосоми. Отримані дані узгоджуються з думкою про те, що ампліфікація багатоповторюваних послідовностей ДНК, що відбувається у період раннього ембріогенезу і створює великі блоки гетерохроматину, зумовлена необхідністю забезпечення клітин, які діляться, деякими життєво важливими генами, включеними у гетерохроматинові райони [5, 6]. Екстремальні ж варіанти можуть, вочевидь, прямо впливати на функціонування генів, активних в ембріогенезі, а в деяких випадках – спричиняти формування множинних вад розвитку. Отже, пацієнтки з МХА мають бути виокремлені у групу підвищеного акушерського та генетичного ризику.

У I групі виявлено чималу питому вагу пацієнток з хромосомною нестабільністю. Так, збільшення кількості абераційних клітин виявлено у 7 (4,5%) пацієнток, при цьому були зафіксовані аберації як хромосомного типу (транслокації, кільцеві хромосоми, дицентрики), так і хроматидного типу (одиначні та парні фрагменти, хроматидно-хроматидні обміни), з максимальною кількістю абераційних клітин 4% у 2 (1,3%) пацієнток і 3% – у 5 (3,2%). Як відомо, хромосомна нестабільність призводить до дерегуляції генної експресії і до порушення клітинної фізіології, припинення росту й загибелі клітини або її бластотрансформації. Привертає увагу, що випадки хромосомної нестабільності у жінок співпадали з інформацією у їхньому родоводі про схильність до ракових захворювань, синдромальних форм розумової відсталості, що можна розцінювати як результат впливу таких чинників, як мутації генів, які детермінують процеси репарації ДНК і рухливості мобільних генетичних елементів, незбалансованість геному.

Фенотип пацієнток I групи у 30,4% випадків відповідав синдрому недиференційованої сполучнотканинної дисплазії і у 17,9% – мезодермальної дисплазії. У II групі частота відповідних синдромів була майже в 1,6 разу нижчою (18,8% і 12,5% відповідно).

Жінки I групи відрізнялися від жінок II групи значно вищою частотою виявлення доброякісних пухлин (лейоміома матки, фіброаденома грудної залози). У 12,5% пацієнток I.1 і 14,3% I.2 підгрупи виявляли ерозію шийки матки, мастопатію, ендометріоз, які з певною ймовірністю розглядаються як чинники ризику розвитку злоякісних новоутворень. У

контрольній групі зазначені стани фіксували відповідно в поодиноких випадках.

З огляду на те, що у пацієнток І.2 підгрупи доброякісні пухлини та передракові стани діагностували майже з однаковою частотою, як і у пацієнток І.1 підгрупи, немає підстав вбачати зв'язку зазначених патологій з наявністю структурних змін хромосом і хромосомною нестабільністю. З певною долею вірогідності можна припустити, що в їхньому формуванні задіяний механізм гіпометилування.

На користь цього припущення свідчить те, що у жінок підгрупи І.2 частіше відзначали симптоми серцево-судинної патології, артеріальної гіпертензії, прояви варикозної хвороби і у 6,1% випадків навіть спадкову тромбофілію. У поодиноких випадках в цій підгрупі були діагностовані ішемічний інсульт, артеріовенозна мальформація головного мозку.

Припущення щодо спільності механізму формування неопластичних процесів і серцево-судинної патології у пацієнток з РВ потребувало зіставлення молекулярних і генеалогічних особливостей пацієнток І і II груп. Для цього були проаналізовані результати дослідження алелів ризику поліморфних варіантів генів *MTHFR C677T*, *MTRR A66G* методом алель-специфічної полімеразної ланцюгової реакції у пацієнток обох груп.

Аналіз результатів молекулярного дослідження дозволив встановити, що у 92,9% спостережень І групи (143 жінки) виявлені поліморфізми *C677T MTHFR* і/або *A66G MTRR* у гомо- або гетерозиготному стані. У контролі (II група) такі поліморфізми фіксували у 84,4% (27 пацієнток). У 25% пацієнток (14 осіб) І.1 підгрупи і у 47,96% підгрупи І.2 (47 жінок) знайдені компаунди *MTHFR / MTRR*, що відрізняє контингент жінок з РВ від контрольної групи, де частота компаундів становила 21,8% (7 пацієнток). При цьому якщо поліморфізм *A66G MTRR* визначали у пацієнток І.1 і І.2 підгруп в однакових співвідношеннях (66,07% у І.1 і 69,39% у І.2 підгрупах у порівнянні з 53,13% у II групі), то наявність поліморфізму *C677T MTHFR* дещо частіше виявляли у пацієнток І.2 (69,39%) підгрупи, ніж І.1 (53,13%).

Отримані дані знайшли логічне відображення під час аналізу структури патології у родоводах обстежених пацієнток. Насамперед привертає увагу 13,3% хромосомної патології у сімейному анамнезі пацієнток І.2 підгрупи, у тому числі випадки ідентифікованої за допомогою інвазивних методів пренатальної діагностики поліплоїдії плода (у 8–8,1% пацієнток), 2 випадки синдрому Дауна та 1 випадок синдрому Клайнфельтера. У пацієнток І.1 підгрупи були відомості про 3 випадки структурних хромосомних порушень у плода за результатами біопсії хоріона при замерлій вагітності у родоводі.

Частота серцево-судинної і онкологічної патології у родоводах у підгрупі І.2 була вищою порівняно з підгрупою І.1 – відповідно 98% і 79,6% проти 46,4% і 42,9%. За частотою випадків нервово-психічної патології у родоводах обидві підгрупи не відрізнялися.

Серед нозологічних форм у родоводах пробандів І.2 підгрупи поширеними явищами були інфаркт міокарда, варикозна хвороба, рак шлунка, рак легень, рак грудної залози, інсульт, цукровий діабет, панкреатит.

Отже, з одного боку, отримано додаткові підтвердження зв'язку серцево-судинної, онкологічної патології у родоводах осіб з носійством поліморфізмів генів системи фолатного циклу. З іншого боку, є підстави зробити припущення, що зазначені факти разом з РВ (у широкому сенсі) перебувають у залежності від поліморфізмів генів системи фолатного циклу.

ВИСНОВКИ

Жінки з репродуктивними втратами (РВ) в анамнезі у 36,4% мають хромосомний поліморфізм (екстремальні

варіанти поліморфізмів хромосом, поліморфізм супутничних районів) на тлі різних алелів ризику поліморфних варіантів генів фолатного циклу; у 7,1% випадків у них виявляють поліморфізм супутничних районів 21-ї хромосоми. У клінічній практиці доцільно враховувати зазначені генетичні особливості як значущий чинник ризику РВ, а також як обґрунтування потреби у поглибленому цілеспрямованому медико-генетичному обстеженні.

Суттєвою особливістю жінок з РВ в анамнезі є поширеність у них недиференційованих форм спроручотканної і мезодермальної дисплазії, наявність доброякісних пухлин і передракових станів, серцево-судинної, психоневрологічної патології у родоводі, що дозволяє припустити патогенетичний зв'язок цих явищ, роль хромосомного поліморфізму і поліморфних варіантів генів фолатного циклу як патогенетичної першооснови.

Отримані дані доцільно використовувати у межах медико-генетичного консультування, у системі превентивних заходів, спрямованих на запобігання РВ.

Значение гетерохроматина и полиморфных вариантов генов фолатного цикла у женщин с репродуктивными потерями Алиева Тарана Джафар Кизи

В статье представлены данные обследования женщин с репродуктивными потерями (РП) в анамнезе, проведенного в рамках медико-генетического консультирования, учитывая актуальность конкретизации генетических факторов, которые реально находятся в причинной связи с РП, и уточнения клинических эффектов эпигенетической изменчивости.

Цель исследования: уточнение значения изменений у женщин гетерохроматина (хромосомного полиморфизма) и полиморфных вариантов генов ферментов фолатного цикла как возможных факторов риска и патогенетической первоосновы РП.

Материалы и методы. Обследовано две группы женщин: I (основная) – 154 женщины с акушерским анамнезом, отягощенным РП, и II (контрольная) – 32 практически здоровые женщины с несложненным репродуктивным анамнезом, которые проходили пренатальную профилактику перед планированием беременности. Изучали генеалогический анамнез, особенности состояния внутренних и половых органов. Специальные исследования включали цитогенетический анализ, идентификацию полиморфизмов генов системы фолатного цикла метилентетрагидрофолатредуктазы – *MTHFR* (*C677T*, *A1298C*, *G1793A*), метионинсинтазы редуктазы – *MTRR* (*A66G*).

Результаты. У женщин с РП в анамнезе в 36,4% выявлен хромосомный полиморфизм (экстремальные варианты полиморфизмов хромосом, полиморфизм спутничных районов) на фоне различных аллелей риска полиморфных вариантов генов фолатного цикла; в 7,1% случаев у них имеет место полиморфизм спутничных районов 21-й хромосомы. Указанные генетические особенности интерпретируются как значимый фактор риска РП, а также как обоснование потребности в углубленном целенаправленном медико-генетическом обследовании. Распространенность у женщин с РП в анамнезе недифференцированных форм соединительнотканной и мезодермальной дисплазии, наличие доброкачественных опухолей и предраковых состояний, а также сердечно-сосудистой, психоневрологической патологии в родословной позволяет предположить патогенетическую связь этих явлений, роль хромосомного полиморфизма и полиморфных вариантов генов фолатного цикла как общей патогенетической первоосновы.

Заключение. Полученные данные о месте и роли гетерохроматина и полиморфизмов генов фолатного цикла в происхождении РП свидетельствуют, что эти исследования должны стать обязательной опцией при ведении женщин в рамках медико-генетического консультирования.

Ключевые слова: репродуктивные потери, хромосомная нестабильность, фолатный цикл, гены, родословная.

Value heterochromatin and polymorphic variant gene folat cycle in women with miscarried and losses of pregnancy
Jafar Aliyev Taran Kyzy

The article presents data from surveys of women of losses of pregnancy (LP) in history, conducted within the medical genetic counseling, given the urgency of specifying genetic factors that actually are in causal connection with the LP specification clinical effects of epigenetic variability.

The objective: to clarify the meaning of the changes in women heterochromatin (chromosomal polymorphism) and polymorphic variants of genes folat cycle enzymes as potential risk factors and pathogenic primordial LP.

Patients and methods. The study involved two groups of women: I - 154 observations with complicated obstetric history in LP and II - 32 healthy women with uncomplicated reproductive history, held pre-conception planning to prevent pregnancy. Studied genealogical history, especially of internal organs, genitalia. Special studies included cytogenetic analysis, identification of gene polymorphisms system

folat cycle methylenetetrahydrofolate reductase [MTHFR] (C677T, A1298C, G1793A); methionine synthase reductase [MTRR] (A66G).

Results. Women with a history of LP in 36.4% identified chromosome polymorphisms (SNPs extreme variants of chromosome polymorphism) on the background of various risk alleles of polymorphic variants of genes folat cycle; 7.1% of them is a polymorphism of the 21st chromosome. These genetic features are interpreted as a significant risk factor for LP as grounds for targeted in-depth medical and genetic examination. Prevalence among women with a history of PL undifferentiated forms connective tissue and mesoderm dysplasia, benign tumors and «precancerous» states, as well as the prevalence of cardiovascular and psycho-neurological disease in pedigree suggests pathogenetic link these phenomena, the role of chromosomal polymorphism and polymorphic variants of genes of pathogenic folat cycle as primordial.

Conclusion. The data on the place and role of heterochromatin and gene polymorphisms folat cycle in the origin LP should be mandatory option when examining women within the medical genetic counseling.

Key words: pregnancy, reproductive losses, chromosomal instability, folat cycle genes, ancestry.

Сведения об авторе

Алиева Тарана Джафар Кизи – Харьковский специализированный медико-генетический центр, 61022, г. Харьков, пр. Правды, 13; тел.: (057) 700-32-17

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Blom H.J. Genetic determinants of hyperhomocysteinaemia: the roles of cystathionine beta-synthase and 5,10-methylenetetrahydrofolate reductase / H.J. Blom // Eur. J. Pediatr. – 2008. – Vol. 159 (3). – P. 208–210.
2. A common mutation in the 5,10-methylenetetrahydrofolate reductase gene affects genomic DNA methylation through an interaction with folate status / S. Friso, S.W. Choi, D. Girelli, [et al.] // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. – 2012. – Vol. 99. – P. 5606–5611.
3. Cattaneo M. Hyperhomocysteinemia: a risk factor for arterial and venous thrombotic disease / M. Cattaneo // Int. J. Clin. Lab. Res. – 2007. – Vol. 27. – P. 139–144.
4. Genetic polymorphisms of methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) and methionine synthase reductase (MTRR) in ethnic populations in Texas; a report of a novel MTHFR polymorphic site, G1793A / P.L. Rady, S. Szucs, J. Grady [et al.] // Am. J. Med. Genet. – 2012. – Vol. 107. – P. 162–168.
5. Hendrich B. Human diseases with underlying defects in chromatin structure and modification / B. Hendrich, W. Bickmore // Hum. Mol. Genet. – 2011. – Vol. 10. – P. 2233–2242.
6. Mattei M. Heterochromatin, from Chromosome to Protein / M. Mattei, J. Luciani // E.C.A. Newsletter. – 2013. – Vol. 11. – P. 1–10.

Статья поступила в редакцию 08.11.16

НОВОСТИ МЕДИЦИНЫ

ВСЕ БОЛЬШЕ ДЕТЕЙ РОЖДАЮТСЯ С ПРОБЛЕМАМИ ИЗ-ЗА МИРОВОГО ОЖИРЕНИЯ

Эпидемия ожирения затрагивает большую часть западного мира. И она может привести к катастрофическим последствиям, повлияв на будущее поколение.

Как передает The New Daily, необходимо срочно разворачивать массовую борьбу с ожирением.

Дело в том, что ожирение у родителей повышает риск повреждений мозга, астмы, инсультов и

болезней сердца у их подросших детей. И это бесконечная цепочка - тучные родители наделяют детей болезнями и предрасположенностью к ожирению. А те, в свою очередь, передают проблемы своим детям.

Притом, согласно статистике, все больше матерей имеют лишний вес или откровенное ожирение. И ожирение матери повышает риск мертворождения, вы-

сокого давления, диабета у нее самой или ребенка, да и грозит осложнениями во время родов. Для ребенка ожирение матери означает набор нейроэндокринных, метаболических, иммунных, воспалительных изменений, которые повлияют на гормональный уровень и подпитку питательными веществами.

med-expert.com.ua

Наш опыт применения технологии «Плазмолифтинг» (Plasmolifting™) в комплексном лечении бесплодия у женщин

Ю.П. Богослав¹, И.Д. Гюльмамедова², Р.Р. Ахмеров³, А.М. Яковец⁴

¹Киевский международный университет

²Институт педиатрии, акушерства и гинекологии АМН Украины, г. Киев

³Клиника «Счастливая семья», г. Москва

⁴Клиника «Семь+я», г. Донецк

Цель исследования: повышение эффективности лечения бесплодия методами вспомогательных репродуктивных технологий путем включения в комплекс подготовительных мероприятий лечения аутоплазмой, обработанной по технологии «Плазмолифтинг».

Материалы и методы. В исследовании приняли участие 93 женщины репродуктивного возраста (63 пациентки с бесплодием, подготовленных к проведению ЭКО, и 30 здоровых женщин).

Результаты. Применение аутологичной плазмы по разработанной методике позволило достоверно увеличить число ооцитов и толщину эндометрия в цикле ЭКО, в результате чего эффективность лечения бесплодия повысилась на 10%.
Заключение. Рекомендуются применение аутологичной плазмы по разработанной методике у женщин при подготовке к циклу ЭКО.

Ключевые слова: бесплодие у женщин, ЭКО, аутоплазма, плазмолифтинг.

Проблема бесплодного брака в течение последних десятилетий находится в центре внимания гинекологов, репродуктологов и специалистов смежных профилей. Развитие медицинских технологий привело к разработке и внедрению в практику вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ), однако их эффективность остается недостаточно высокой. В частности, одной из проблем является нарушение развития эндометрия, обусловленное хроническими воспалительными заболеваниями, гормональной дисфункцией, нарушением экспрессии рецепторов и целым рядом факторов [3, 5]. Это нарушает процесс имплантации эмбриона, является причиной бесплодия, невынашивания беременности и неэффективных циклов ВРТ. Исследования, посвященные этой проблеме, установили снижение экспрессии рецепторов к эстрогенам и прогестерону, нарушение развития пиноподий [4, 6–8], которые могут отражать локальный дефицит факторов роста. Использование аутологичной плазмы (полученной по технологии «Плазмолифтинг») [1, 2], содержащей активированные тромбоциты, позволяет локально применять тромбоцитарные факторы роста и, таким образом, восстанавливать нормальные аутокринные взаимодействия в эндометрии.

Цель исследования: повышение эффективности лечения бесплодия у женщин путем включения в комплекс лечебных мероприятий терапии аутологичной плазмой, полученной по технологии «Плазмолифтинг».

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Под наблюдением находились 93 пациентки, из которых 63 состояли в бесплодном браке. Критериями включения были: репродуктивный возраст, бесплодный брак (в том чис-

ле неэффективные циклы ВРТ) в сочетании с гипоплазией эндометрия. Критериями исключения были: сниженный овариальный резерв, противопоказания к циклу ЭКО.

Тридцать здоровых женщин, планирующих беременность, вошли в контрольную группу.

Все пациентки были обследованы согласно протоколу подготовки к ВРТ. В ходе подготовки к циклу ВРТ у пациенток были пролечены инфекционно-воспалительные процессы, скорректированы гормональные нарушения и мужской фактор.

Всем обследованным женщинам проводили ультразвуковое исследование (УЗИ) с применением трансвагинального датчика на 21-й день цикла, предшествующего стимуляции (± 1 день); у здоровых женщин исследование проводили в те же дни естественного цикла. Определяли количество и размер фолликулов, толщину и структуру эндометрия.

Перед началом цикла ВРТ пациентки были распределены на 2 группы методом слепой рандомизации; 31 женщина вошла в основную группу, 30 – в группу сравнения. Все женщины получали медикаментозную терапию в соответствии с выбранным протоколом. Женщинам основной группы, помимо этого, вводили аутологичную плазму, приготовленную по технологии д-ра мед. наук Р.Р. Ахмерова и канд. мед. наук Р.Ф. Зарудия [8].

Разработанная методика. У пациентки забирали 8 мл венозной крови в специальную пробирку Plasmolifting™, которую центрифугировали при 3000 оборотов в течение 5 мин. Затем в положении на гинекологическом кресле в асептических условиях под аппликационной анестезией вводили внутриматочно 2 мл тромбоцитарной аутологичной плазмы через стерильный катетер и по 1,5 мл тонкой иглой – парацервикально. Процедуру выполняли трехкратно: в цикле перед стимуляцией – на 20–22-й день, в цикле стимуляции на 5–7-й и 12–14-й день. Токсических эффектов и аллергических реакций при проведении процедур не отмечено.

Эффективность лечения отслеживали в течение цикла стимуляции и последующие 3 мес.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

При планировании цикла стимуляции оценивали основные клиничко-гормональные показатели обследованных женщин: фолликулостимулирующий гормон (ФСГ), антимюллеров гормон (АМГ), количество антральных фолликулов в яичниках (АФ) на 2-й день цикла и толщину эндометрия на 21-й день цикла (ТЭ 21). У женщин основной группы и группы сравнения эти показатели достоверно не отличались (рис. 1), а толщина эндометрия была достоверно меньше, чем у здоровых женщин ($p < 0,05$).

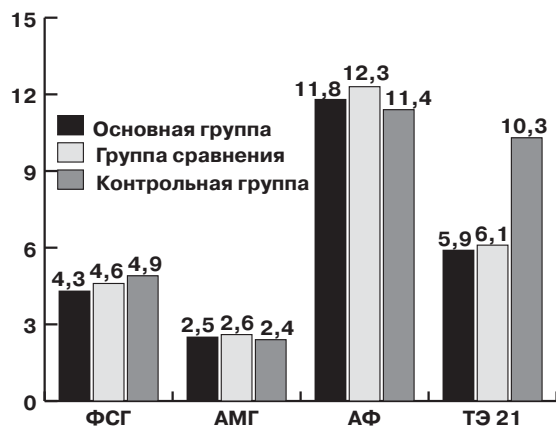


Рис. 1. Некоторые клинико-гормональные показатели обследованных женщин до лечения

Оценка толщины эндометрия по данным УЗД в течение цикла стимуляции показала его достоверное увеличение у женщин основной группы ($p < 0,05$; рис. 2).

В результате проводимого лечения у женщин основной группы эндометрий по ширине и по структуре соответствовал показателям здоровых женщин.

Оценка количества антральных фолликулов (АФ), предовуляторных фолликулов (ПФ), яйцеклеток и эмбрионов, подготовленных к переносу, также показала достоверное увеличение показателей (рис. 3).

Количество перенесенных эмбрионов, согласно рекомендациям Европейской Ассоциации репродуктологов, не превышало 2, поэтому количество перенесенных эмбрионов достоверно не отличалось в основной группе и группе сравнения. Для всех оставшихся эмбрионов высокого качества рекомендовалась криоконсервация с дальнейшим переносом. У женщин основной группы было достоверно большее число эмбрионов, подготовленных к криоконсервации, а также достоверно увеличилась частота наступления биохимической и клинической беременности ($p < 0,05$; рис. 4).

У женщин основной группы частота наступления беременности в цикле составила 41%, что достоверно не отличается от частоты спонтанных беременностей у здоровых женщин (43%). У женщин группы сравнения частота наступления беременности в цикле ЭКО составила 21%, что на 10% ниже, чем в основной группе ($p < 0,05$). В основной группе значительно возросло количество криоконсервированных эмбрионов (1,8 по сравнению с 0,1 на 1 женщину в группе сравнения), что позволяет в будущем провести криоцикл тем женщинам, у которых не реализованы репродуктивные планы.

По нашему мнению, позитивные эффекты тромбоцитарной аутологичной плазмы обусловлены продукцией факторов роста активированными тромбоцитами. Благодаря этим цитокинам происходит полноценная пролиферация и секреторная трансформация эндометрия, а также снижается частота атрезии фолликулов, что приводит к увеличению количества предовуляторных фолликулов.

ВЫВОДЫ

Терапия аутологичной плазмой, приготовленной с использованием пробирок Plasmolifting™, позволяет повысить эффективность лечения бесплодия методом ЭКО на 10% и увеличить количество криоконсервированных эмбрионов. Высокая эффективность и безопасность применяемой методики позволяют рекомендовать ее к широкому применению в лечении бесплодия у женщин.



Рис. 2. Средние показатели толщины эндометрия у женщин групп исследования в течение менструального цикла, мм

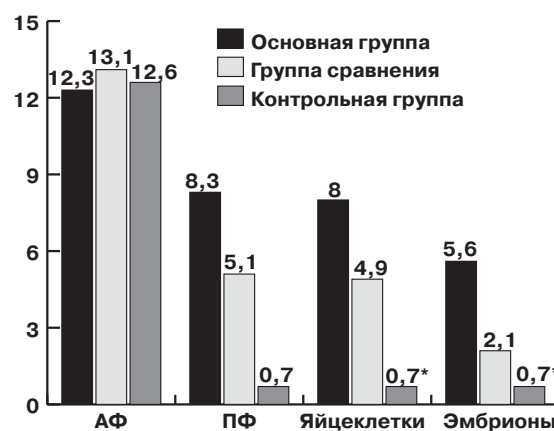


Рис. 3. Среднее количество фолликулов, яйцеклеток и эмбрионов в стимулированном цикле у женщин основной группы и группы сравнения и в спонтанном цикле у женщин контрольной группы.

(* – В естественном цикле предполагали, что количество яйцеклеток и эмбрионов равно количеству предовуляторных фолликулов)

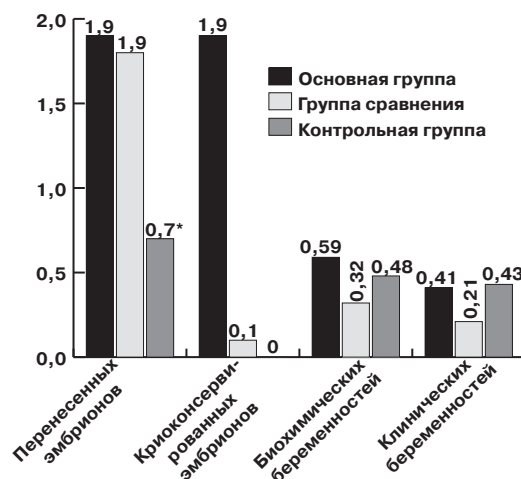


Рис. 4. Количество перенесенных эмбрионов, криоконсервированных эмбрионов, биохимических и клинических беременностей на 1 обследованную женщину в исследуемом цикле.

(* – В естественном цикле предполагали, что количество яйцеклеток и эмбрионов равно количеству предовуляторных фолликулов).

**Наш досвід застосування технології
«Плазмоліфтинг» (Plasmolifting™)
у комплексному лікуванні безплідності у жінок**
**Ю.П. Богослав, І.Д. Гюльмамедова,
Р.Р. Ахмеров, Г.М. Яковець**

**Our experience of applying Plasmolifting
technology (Plasmolifting™) in treatment
of infertility in women**
**Yu.P. Bogoslav, I.D. Gulmamedova,
R.R. Ahmerov, A.M. Yakovets**

Мета дослідження: підвищення ефективності лікування безплідності методами допоміжних репродуктивних технологій шляхом включення у комплекс підготовчих заходів лікування аутоплазми, обробленої за технологією «Плазмоліфтинг».

Матеріали та методи. У дослідженні брали участь 93 жінки репродуктивного віку (63 пацієнтки з безплідністю, підготовлених до проведення ЕКЗ, і 30 здорових жінок).

Результати. Застосування аутологічної плазми за розробленою методикою дозволило достовірно підвищити кількість ооцитів і товщину ендометрія у циклі ЕКЗ, у результаті чого ефективність лікування безплідності підвищилася на 10%.

Заключення. Рекомендується застосування аутологічної плазми за розробленою методикою у жінок під час підготовки до циклу ЕКЗ.

Ключові слова: безплідність у жінок, ЕКЗ, аутоплазма, плазмоліфтинг.

The objective: to improve the efficiency of infertility treatment methods with the help of assisted reproductive technologies by supplementing a set of preparatory measures with autoplasm treatment via the Plasmolifting™ technology.

Patients and methods. The study involved 93 women of reproductive age (63 infertile patients prepared for IVF, and 30 healthy women).

Results. The use of autologous plasma in compliance with the developed technology allowed to increase significantly the number of oocytes and endometrial thickness in IVF cycle, resulting in increased procedure efficiency by 10%.

Conclusions. We recommend the use of autologous plasma under the developed technology in women while preparing for the IVF cycle.

Key words: female infertility, IVF, autoplasm, Plasmolifting.

Сведения об авторах

Богослав Юлия Петровна – Кафедра управления качеством, стандартизации и безопасности лекарственных средств Киевского международного университета, 03179, г. Киев, ул. Львовская, 49; тел.: (050) 471-17-98

Гюльмамедова Ирина Дмитриевна – Институт педиатрии, акушерства и гинекологии АМН Украины, 04050, г. Киев, ул. Платона Майбороды, 8; тел.: (050) 245-47-37

Ахмеров Ренат Рашитович – клиника «Счастливая семья», 121108, г. Москва, ул. Минская, д.1-Г, корп. 3; тел.: +7 (925) 514-42-68

Яковец Анна Михайловна – клиника «Семь+я», 83 045, г. Донецк, ул. Профессоров Богославских, 3; тел.: (050) 472-69-51

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Ахмеров Р.Р. Аутогистимуляция регенеративных процессов. Технология Plasmolifting™ // III Общероссийский семинар «Репродуктивный потенциал России: казанские чтения. Здоровье женщины – здоровье нации». – Казань, 2013.
2. Ахмеров Р.Р. Регенеративная медицина на основе аутологичной плазмы. Технология Plasmolifting™ / Р.Р. Ахмеров. – М.: Литтера, 2014. – 160 с.
3. Назаренко Т.А. Бесплодие и возраст: пути решения проблемы / Т.А. Назаренко, Н.Г. Мишиева. – М.: МЕДпресс-информ, 2010. – 208 с.
4. Носенко Е.Н., Саенко А.И., Парницкая О.И., Головатюк Е.П. Особенности формирования пиноподий в эндометрии в зависимости от наличия в нем хронических воспалительных и гиперпролиферативных процессов у женщин хороших ответчиков с неудачными попытками вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) в анамнезе // Современные проблемы науки и образования. – 2014. – № 6. <http://cyberleninka.ru/article/n/osobennosti-formirovaniya-pinopodiy-v-endometrii-v-zavisimosti-ot-nalichiya-v-nem-hronicheskikh-vospalitelnykh-i-giperproliferativnykh#ixzz4JSof2thh>
5. Овчарук Э.А. Гиперплазия эндометрия как проявление нарушения рецептивности при хроническом эндометрите // Research'n Practical Medicine Journal. – 1-й Национальный конгресс «Онкология репродуктивных органов: от профилактики и раннего выявления к эффективному лечению». – 19–21 мая 2016 г., Москва. – С. 117–118. <http://cyberleninka.ru/article/n/giperplaziya-endometriya-kak-proyavlenie-narusheniya-retseptivnosti-pri-hronicheskom-endometrite>
6. Спирина Ю.В., Евтушенко И.Д. Подготовка пациенток, страдающих хроническим эндометритом, к программам вспомогательных репродуктивных технологий // Сибирский медицинский журнал – 2008. – С. 84–85.
7. Чертовских М.Н., Кулинич С.И. Оптимизация предгравидарной подготовки больных с неудачными программами ВРТ при бесплодии // Бюллетень ВШЦ СО РАМН. – 2013. – № 2(90), ч. 2. – С. 83–86.
8. Яковлева Н.В. Дифференцированный подход к использованию современных хирургических технологий у пациенток с трубно-перитонеальным бесплодием // Казанский медицинский журнал. – 2013. – Т. 94, № 6. – С. 821–825.

Статья поступила в редакцию 09.11.16

Особенности экспресии ядерных стероидных рецепторов в эндометрии у женщин с неудачными попытками зачатия *in vitro* в анамнезе

Н.В. Коцабин, О.М. Макачук

Івано-Франківський національний медичний університет

Структурна та функціональна зрілість ендометрія формується в умовах динамічних коливань рівня стероїдних гормонів яєчників – естрогенів та прогестерону під час менструального циклу.

Мета дослідження: визначення реактивності ядерних рецепторів естрогенів- α (ЯРЕ) і прогестерону (ЯРП) у стромі та залозах ендометрія у ЛГ+6 – ЛГ+11 дні менструального циклу у жінок з невдачними спробами запліднення *in vitro* в анамнезі.

Матеріали та методи. Для вивчення реактивності ЯРЕ та ЯРП в ендометрії зразки були отримані під час гістероскопії у 42 пацієнток з безплідністю основної групи у ЛГ+6 – ЛГ+11 дні менструального циклу. У контрольну групу (КГ) увійшли 18 здорових жінок, які мали принаймні одну фізіологічну вагітність, що закінчилась народженням здорової дитини. Реактивність ендометрія до статевих гормонів вивчали за імунопероксидазним методом з використанням мишачих МКА до рецепторів естрогенів- α (РЕ- α) (клон ID5, «ДАКО», Данія) і до рецепторів прогестерону (РП) (клон А6, «ДАКО», Данія). Інтенсивність забарвлення оцінювали за трибальною системою. Рівень експресії РЕ- α і РП встановлювали за допомогою розрахунку напівкількісного індексу: $IRS = SI \times PP$, де IRS – індекс імунореактивності; SI – оптична інтенсивність забарвлення; PP – відсоток позитивно забарвлених ядер.

Результати. У жінок з невдачними спробами запліднення *in vitro* в анамнезі нормальна імунореактивність РЕ- α та РП відзначена у 8 (19,05%) випадках, тотальне зниження імунореактивності (середнього і важкого ступенів) РЕ- α та РП у залозах і стромі спостерігалось у 6 (14,29%) пацієнток. У всіх жінок КГ було встановлено нормальний рівень імунореактивності РЕ- α та РП. Заслугує на увагу наявність поєднаної патології. Так, у 4 з 6 випадків поліп ендометрія виник на тлі хронічного ендометригиту. У 4 жінок з простою неатиповою гіперплазією ендометрія (ПНГЕ) діагностовано вогнищеве неповноцінне відторгнення ендометрія у попередньому циклі та невідповідність структури ендометрія фазі циклу. У групі жінок з безплідністю висока реактивність рецепторів була тільки у 8 (19,05%) біоптатах. Відхилення морфологічної будови ендометрія у цій підгрупі спостерігалось вірогідно частіше, ніж у КГ: невідповідність фазі циклу виявляли у 12,50% випадків, ПНГЕ – у 55,00%, поліп ендометрія – у 12,50%, хронічний ендометрит – у 25,00%.

Висновок. Зміна імунореактивності рецепторів естрогенів- α і прогестерону відіграє важливу роль у формуванні невдач імплантації у жінок з невдачними спробами запліднення *in vitro* в анамнезі. Отримані дані підтверджують гіпотезу множинних факторів регуляції розвитку ендометрія у природних циклах та циклах ДРТ. Висока частота структурно-функціональної неповноцінності ендометрія є показанням для поглибленого дослідження та корекції стану ендометрія перед плануванням вагітності.

Ключові слова: безплідність, невдачі спроби, запліднення *in vitro*, імунореактивність, рецептори естрогенів- α , рецептори прогестерону.

Структурна та функціональна зрілість ендометрія формується в умовах динамічних коливань рівня стероїдних гормонів яєчників – естрогенів та прогестерону під час менструального циклу.

Доведено, що вирішальну роль в імплантації ембріона відіграє абсолютний вміст стероїдних гормонів та кількість функціонально повноцінних рецепторів стромі та залоз ендометрія до відповідних гормонів.

Мета дослідження: визначення реактивності ядерних рецепторів естрогенів- α (ЯРЕ) і прогестерону (ЯРП) у стромі та залозах ендометрія у ЛГ+6 – ЛГ+11 дні менструального циклу у жінок з невдачними спробами запліднення *in vitro* в анамнезі.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Для вивчення реактивності ЯРЕ та ЯРП в ендометрії зразки були отримані під час гістероскопії у 42 пацієнток з безплідністю (основна група – ОГ) у ЛГ+6 – ЛГ+11 дні менструального циклу. У контрольну групу (КГ) увійшли 18 здорових жінок, які мали принаймні одну фізіологічну вагітність, що закінчилась народженням здорової дитини. У КГ для отримання матеріалу була проведена Pipelle-біопсія ендометрія (Prodimed, Франція) також у ЛГ+6 – ЛГ+11 дні менструального циклу. Для визначення дня піку ЛГ було використане щоденне вимірювання ЛГ у сечі з середини фолікулярної фази. В обох групах біоптати ендометрія відразу ж поміщували стерильну ємність з формаліном і передавали в лабораторію. Зразки розподіляли на 2 частини: для ПГД та ІГХ.

Реактивність ендометрія до статевих гормонів вивчали імунопероксидазним методом з використанням мишачих МКА до рецепторів естрогенів- α (РЕ- α) (клон ID5, «ДАКО», Данія) і до рецепторів прогестерону (РП) (клон А6, «ДАКО», Данія). Морфометричні дослідження здійснювали на мікроскопі «AX Provis» (Olympus AX70, Японія) за допомогою програми аналізу зображення AnalysisPro 3,2 (SoftImaging, Німеччина). Інтенсивність забарвлення оцінювали за трибальною системою.

Рівень експресії РЕ- α і РП встановлювали за допомогою розрахунку напівкількісного індексу:

$$IRS = SI \times PP,$$

де IRS – індекс імунореактивності; SI – оптична інтенсивність забарвлення; PP – відсоток позитивно забарвлених ядер.

Оптичну щільність забарвлення оцінювали за трибальною системою (за 0 балів приймали цілковиту відсутність забарвлення; 1 бал – помірне забарвлення; 2 бали – інтенсивне забарвлення). Кількість позитивно забарвлених ядер виражали у відсотках.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

У жінок з невдачними спробами запліднення *in vitro* в анамнезі нормальна імунореактивність РЕ- α та РП відзначена у 8 (19,05%) жінок, тотальне зниження імунореактивності



Результати дослідження імунореактивності стероїдних рецепторів в ендометрії у жінок груп зіставлення

(середнього і важкого ступенів) РЕ-α та РП у залозах і стромі спостерігалось у 6 (14,29%) пацієнток. У всіх жінок КГ було встановлено нормальний рівень імунореактивності РЕ-α та РП (малюнок).

Під час вивчення морфологічної структури ендометрія проста неатипова гіперплазія ендометрія (ПНГЕ) виявлена у 15 (35,72%) жінок з безплідністю і у 1 (5,56%) жінки КГ; поліп ендометрія – у 6 (14,29%) і 0% відповідно; невідповідність морфологічної картини ендометрія дню менструального циклу – у 10 (23,81%) і 1 (5,56%) відповідно; хронічний ендометрит – у 6 (14,29%) і 0% відповідно (табл. 1). Ендометрій мав нормальну морфологічну будову та відповідав стадії середньої секреції у 13 (30,96%) і 16 (88,89%) жінок КГ відповідно.

Заслужує на увагу наявність поєднаної патології. Так у 4 з 6 випадків поліп ендометрія виник на тлі хронічного ендометриту. У 4 жінок з ПНГЕ діагностовано вогнищеве неповноцінне відторгнення ендометрія у попередньому циклі та невідповідність структури ендометрія фазі циклу.

За даними табл. 1 можна зробити висновок, що незважаючи на те що у КГ у всіх випадках була висока реактивність стероїдних рецепторів, в 1 (5,56%) випадку було виявлено ендометрій, що не відповідає фазі менструального циклу та 1 випадок ПНГЕ (5,56%).

У групі жінок з безплідністю висока реактивність рецепторів була тільки у 8 (19,05%) біоптатах. Відхилення морфологічної будови ендометрія у цій підгрупі спостерігалось вірогідно частіше, ніж у КГ: невідповідність фазі циклу виявляли у 12,50% випадків, ПНГЕ – у 55,00%, поліп ендометрія – у 12,50%, хронічний ендометрит – у 25,00%.

Тотальне зниження експресії стероїдних рецепторів було у 6 (14,29%) жінок зі звичною неефективною імплантацією. Відхилення морфологічної будови ендометрія у цій підгрупі також спостерігалось вірогідно частіше, ніж у КГ. Так, ендометрій, що не відповідає фазі циклу, виявляли у 33,33% пацієнток з тотальним зниженням експресії стероїдних ре-

цепторів; ПНГЕ – у 16,67%, поліп ендометрія – у 33,33%, хронічний ендометрит – у 50,00%.

Заслужує на увагу те, що у пацієнток з тотальним зниженням експресії стероїдних рецепторів частота хронічного ендометриту була вдвічі вищою, ніж у безплідних пацієнток з високою реактивністю рецепторів, а біоптатів з ендометрієм нормальної структури, що відповідає середній стадії секреції, не було жодного.

У табл. 2 наведено дані про особливості експресії РЕ-α та РП у стромі та залозах ендометрія жінок з невдалими спробами запліднення *in vitro* в анамнезі.

Під час аналізу експресії РЕ-α у 4 (9,52%) пацієнток виявлено підвищену експресію у залозах; в 1 (2,38%) – у залозах і стромі. Підвищення імунореактивності РП у залозах виявили у 4 (9,52%) пацієнток; у стромі – у 3 (7,14%), що вірогідно частіше, ніж РЕ-α ($p < 0,05$); в 1 (2,38%) пацієнтки спостерігалось підвищення імунореактивності РП у залозах і стромі. Підвищення імунореактивності РП та РЕ-α характерно для низької концентрації рівня прогестерону сироватки крові, недостатності лютеїнової фази та є фоном для розвитку гіперпластичних процесів ендометрія.

У 6 (14,29%) пацієнток було тотальне зниження імунореактивності важкого ступеня РЕ-α та РП у залозах та стромі. За даними наукових публікацій, така картина характерна для пацієнток з тривалим хронічним ендометритом чи травмами ендометрія в анамнезі.

Був проведений аналіз особливостей імунореактивності рецепторів статевих гормонів у жінок з різною морфологічною картиною ендометрія).

Під час аналізу даних, наведених у табл. 2, імунореактивність РЕ-α і РП у групі жінок з невдалими спробами запліднення *in vitro* в анамнезі та наявністю ендометрія, що не відповідає фазі циклу, IRS РЕ-α у залозах становила $83,95 \pm 7,68$ ум.од., РП – $129,75 \pm 7,87$ ум.од., у стромі – $97,85 \pm 3,25$ ум.од. та $101,65 \pm 4,74$ ум.од. відповідно.

Таблиця 1

Особливості морфологічної будови ендометрія залежно від імунореактивності стероїдних рецепторів в ендометрії жінок у ЛГ+6 – ЛГ+11 дні менструального циклу

Показники морфологічної будови	КГ, n=18		ОГ, n=42			
	Висока рецептивність (n=18, 100%)		Висока рецептивність (n=8, 19,05%)		Тотальне зниження рецептивності (n=6, 14,29%)	
	Абс. число	%	Абс. число	%	Абс. число	%
Ендометрій, що не відповідає фазі циклу	1	5,56	1	12,50*	2	33,33*
ПНГЕ	1	5,56	2	25,00*	1	16,67*
Поліп ендометрія	0	0,00	1	12,50*	0	0
Хронічний ендометрит	0	0,00	2	25,00*	1	50,00*
Ендометрій нормальної структури у середній стадії секреції	16	88,89%	2	25,00*	0	0,00*
Поєднання патології (поліп ендометрія + хронічний ендометрит)	0	0,00	0	0,00	2	

Примітка. * – Різниця вірогідна з аналогічним показником КГ ($p < 0,05$).

Імунореактивність рецепторів естрогенів-α і прогестерону в ендометрії жінок у ЛГ+6 – ЛГ+11 дні менструального циклу та морфологічна структура ендометрія

Морфологічна характеристика ендометрія	IRS PE-α		IRS РП	
	Залози	Строма	Залози	Строма
<i>Контрольна група, n=18</i>				
Ендометрій у середній стадії секреції (n=16)	47,35±0,91	62,91±1,90	81,95±2,25	151,85±2,53
ПНГЕ (n=1)	53,92±1,91	51,45±2,90	91,56±5,41	121,65±9,63
Ендометрій, що не відповідає фазі циклу (n=1)	51,90±1,43	71,24±0,91	94,73±4,86	109,30±6,51
<i>Група жінок з безплідністю, n=42</i>				
Ендометрій, що не відповідає фазі циклу (n=6)	83,95±7,68*	97,85±3,25*	129,75±7,87*	101,65±4,74*
ПНГЕ (n=11)	64,75±9,85*	45,76±8,45*	70,01±6,84*	85,96±9,24*
Поліп ендометрія (n=2)	83,75±10,91*	75,69±10,39*	88,34±11,56*	90,25±7,95*
Хронічний ендометрит (n=2)	69,75±6,15*	52,95±5,93*	67,93±7,02*	67,97±6,93*
Ендометрій у середній стадії секреції (n=13)	45,91±4,89	64,45±5,17	80,17±1,53*	109,85±7,18*
Хронічний ендометрит + поліп ендометрія (n=4)	76,34±9,23*	71,23±9,45*	80,12±3,24*	84,23±6,76*
ПНГЕ + ендометрій, що не відповідає фазі циклу (n=4)	72,33±7,24*	54,23±4,23*	103,23±10,64*	101,23±9,34*

Примітка. * – Різниця вірогідна з аналогічним показником КГ (p<0,05).

При ПНГЕ у залозах IRS PE-α становив 64,75±9,85 ум.од., РП – 70,01±6,84 ум.од., у стромі – 45,76±8,45 ум.од. та 85,96±9,24 ум.од. відповідно. При поліпі ендометрія у залозах IRS PE-α становив 83,75±10,91 ум.од., РП – 88,34±11,56 ум.од., у стромі – 75,69±10,39 ум.од. та 90,25±7,95 ум.од. відповідно. При хронічному ендометриті у залозах IRS PE-α становив 69,75±6,15 ум.од., РП – 67,93±7,02 ум.од., у стромі – 52,95±5,93 ум.од. та 67,97±6,93 ум.од. відповідно. При ендометрії секреторного типу у залозах IRS PE-α становив 45,91±4,89 ум.од., РП – 80,17±1,53 ум.од., у стромі – 64,45±5,17 ум.од. та 109,85±7,18 ум.од. відповідно.

Отримані результати імунореактивності PE-α і РП у залозах і стромі ендометрія у жінок з безплідністю достовірно відрізняються від аналогічних показників групи контролю.

У 8 жінок ОГ виявлено високу експресію стероїдних ре-

цепторів (див. табл. 1). Ендометрій нормальної структури, що відповідає дню менструального циклу, виявлено лише у 2 поміж них.

ВИСНОВКИ

Очевидно, що зміна імунореактивності рецепторів естрогенів-α і прогестерону відіграє важливу роль у формуванні невдач імплантації у жінок з невдалими спробами запліднення in vitro в анамнезі.

Перспективи подальшого дослідження. Отримані дані підтверджують гіпотезу множинних факторів регуляції розвитку ендометрія у природних циклах та циклах ДРТ. Висока частота структурно-функціональної неповноцінності ендометрія є показанням для поглибленого дослідження та корекції стану ендометрія перед плануванням вагітності.

Особенности экспрессии ядерных стероидных рецепторов в эндометрии у женщин с неудачными попытками оплодотворения in vitro в анамнезе Н.В. Коцабин, ОА.М. Макачук

Структурная и функциональная зрелость эндометрия формируется в условиях динамических колебаний уровня стероидных гормонов яичников – эстрогенов и прогестерона во время менструального цикла.

Цель исследования: определение реактивности ядерных рецепторов эстрогенов-α (ЯРЭ) и прогестерона (ЯРП) в строме и железах эндометрия в ЛГ+6 – ЛГ+11 дни менструального цикла у женщин с неудачными попытками оплодотворения in vitro в анамнезе.

Материалы и методы. Для изучения реактивности ЯРЭ и ЯРП в эндометрии образцы были получены во время гистероскопии у 42 пациенток с бесплодием (основная группа) в ЛГ+6 – ЛГ+11 дни менструального цикла. В контрольную группу (КГ) вошли 18 здоровых женщин, которые имели, по крайней мере, одну физиологическую беременность, закончившуюся рождением здорового ребенка. Реактивность эндометрия к половым гормонам изучали иммунопероксидазным методом с использованием мышиных МКА к рецепторам эстрогенов-α (РЭ-α) (клон ID5, «ДАКО», Дания) и рецепторов к прогестерону (РП) (клон А6, «ДАКО», Дания). Интенсивность окраски оценивали по трехбалльной системе. Уровень экспрессии РЭ-α и РП устанавливали с помощью расчета полуколичественного индекса: $IRS = SI \times PP$, где IRS – индекс иммунореактивности; SI – оптическая интенсивность окрашиваемости; PP – процент позитивно окрашенных ядер.

Результаты. У женщин с неудачными попытками оплодотворе-

ния in vitro в анамнезе нормальная иммунореактивность РЭ-α и РП отмечена в 8 (19,05%) случаях, тотальное снижение иммунореактивности (средней и тяжелой степеней) РЭ-α и РП в железах и строме наблюдалось у 6 (14,29%) пациенток. У всех женщин КГ был установлен нормальный уровень иммунореактивности РЭ-α и РП. Заслуживает внимания наличие сочетанной патологии. Так, в 4 из 6 случаев полип эндометрия возник на фоне хронического эндометрита. У 4 женщин с простой гиперплазией эндометрия без атипичии было диагностировано очаговое неполноценное отторжение эндометрия в предыдущем цикле и несоответствие структуры эндометрия фазе цикла. В группе женщин с бесплодием высокая реактивность рецепторов была в только в 8 (19,05%) биоптатах. Отклонения морфологического строения эндометрия в этой подгруппе наблюдалось достоверно чаще, чем в КГ: несоответствие фазе цикла обнаруживали в 12,50% случаев, ПНГЭ – в 55,00%, полип эндометрия – в 12,50%, хронический эндометрит – в 25,00%.

Заключение. Изменение иммунореактивности рецепторов эстрогенов-α и прогестерона играет важную роль в формировании неудач имплантации у женщин с неудачными попытками оплодотворения in vitro в анамнезе. Полученные данные подтверждают гипотезу множественных факторов регуляции развития эндометрия в естественных циклах и циклах ВРТ. Высокая частота структурно-функциональной неполноценности эндометрия является показанием для углубленного исследования и коррекции состояния эндометрия перед планированием беременности.

Ключевые слов: бесплодие, неудачные попытки, оплодотворение in vitro, иммунореактивность, рецепторы эстрогенов-α, рецепторы прогестерона.

Features of the nuclear steroid receptors expression in endometrium of women with failed in vitro attempts in history
N.V. Kotsabyn, O.M. Makarchuk

Structural and functional maturity of the endometrium is formed in a condition of dynamic fluctuations of ovarian steroid hormones – estrogens and progesterone during the menstrual cycle.

The objective: of the research was to determine the reactivity of estrogen core receptors- β and progesterone core receptors in endometrial stroma and glands.

Patients and methods. Endometrial samples were obtained during hysteroscopy in 42 patients with infertility on day LH + 6 – LH + 11 of the menstrual cycle. The control group (CG) consisted of 18 healthy women who had at least one physiological pregnancy that resulted in the birth of a healthy child. Reactivity of the endometrium to the hormones was studied by immunoperoxidase method using mouse MAb for estrogen receptors- α (ER- α) (clone ID5, «DAKO», Denmark) and progesterone receptor (RP) (clone A6, «DAKO», Denmark). The color intensity was assessed by tree-point system. The expression level of ER- α and RP were set by calculating semiquantitative index: $IRS = SI \times PP$, where IRS – immunoreactivity index; SI – optical intensity staining; PP – the percentage of positively stained nuclei.

Results. Normal ER- α and RP immunoreactivity was observed in 8 (19,05%) women with failed in vitro fertilization attempts in history, total reduction of ER- α and RP immunoreactivity (medium and

severe) in glands and stroma was observed in 6 (14,29%) of infertile patients. Normal levels of ER- α and RP immunoreactivity were observed among KG women. Noteworthy is the presence of comorbidity. So in 4 of the six cases of endometrial polyp appeared on the background of chronic endometritis. In 4 women diagnosed with simple hyperplasia without atypia the defective rejection of the endometrium from the previous cycle and the incompatibility of endometrium structure to the day of cycle were found. In the group of infertile women high reactivity of receptors was observed only in 8 (19,05%) biopsies. Deviation of the morphological structure of the endometrium in this subgroup was observed significantly more often than in KG: incompatibility of morphological endometrial structure to the day of menstrual cycle was found in 12,50% of cases, simple hyperplasia without atypia – of 55,00%, endometrial polyp – 12,50%, chronic endometritis – 25,00%.

Conclusions. The change of immunoreactivity of estrogen receptor- β and progesterone plays an important role in the formation of implantation failure in women with unsuccessful in vitro fertilization attempts. The obtained data confirm the hypothesis of multiple factors of development regulation of the endometrium in natural cycles and in IVF cycles. High frequency of structural and functional inferiority of the endometrium is the indication for in-depth study. Correction of the endometrial condition need to be done before pregnancy.

Key words: infertility, failed in vitro fertilization attempt, immunoreactivity, receptors estrogen- α , progesterone receptors.

Сведения об авторах

Макачук Оксана Михайловна – Кафедра акушерства и гинекологии НИИ ПО Ивано-Франковского национального медицинского университета, 76000, г. Ивано-Франковск, ул. Галицкая, 2; тел.: (0342) 55-31-65

Коцабин Наталия Владимировна – Кафедра акушерства и гинекологии НИИ ПО Ивано-Франковского национального медицинского университета, 76000, г. Ивано-Франковск, ул. Галицкая, 2; тел.: (0342) 55-31-65

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Гюльмамедова І.Д. Сучасні погляди на діагностику та корекцію імплантаційної рецептивності ендометрія (огляд літератури) / І.Д. Гюльмамедова, О.С. Доценко, І.В. Савченко, О.А. Гюльмамедова // Тавричеський медико-біологічний вестник. – 2013. – Т. 16, № 2 (2). – С. 169–175.
2. Оценка рецептивности эндометрия у пациенток с безуспешными программами экстракорпорального оплодотворения в анамнезе / Левишвили М.М., Демура Т.А., Мишиева Н.Г., Файзуллина Н.М., Назаренко Т.А., Коган Е.А. // Акушерство и гинекология. – 2012. – № 4/1. – С. 65–69.
3. Choby B.A. Endometrial biopsy. Gynecology and Female Reproductive System Procedures, 2015.
4. Li T.C. Evidence-based management of the couple with recurrent implantation failure / T.C. Li // ESHRE. – 2012. – O-088.
5. Macklon N. Laboratory: The embryo-endometrial interface – role in implantation/developmental success / N. Macklon // The contribution of the endometrium University of Southampton, Academic Unit of Human Health and Development Mailpoint. European Society of Human Reproduction and Embryology: 29th Annual Meeting. Paramedical invited session. – London, United Kingdom, 7–10 July 2013.

Статья поступила в редакцию 23.11.16

Інсемінація спермою чоловіка: результати відновлення фертильності у подружніх пар з чоловічою безплідністю

Ю.М. Гурженко, А.О. Куценко

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

Мета дослідження: аналіз результатів з відновлення фертильності подружніх пар з чоловічим фактором безплідності за допомогою програми інсемінації спермою чоловіка.

Матеріали та методи. Проаналізовано результати відновлення дітородної функції у 140 подружніх пар з чоловічою безплідністю, яким у 2013–2015 рр. в Інституті репродуктивної медицини (м. Київ) була застосована програма інсемінації спермою чоловіка.

Результати. Установлено, що число вагітностей і пологів після 3 спроб (420 циклів) з інтервалом 3–5 міс досягнуто у $17,0 \pm 1,8\%$ і $15,0 \pm 1,8\%$ випадків відповідно. Підтверджено наявність лінійної залежності між фактом відновлення фертильності і такими факторами, як вік жінки, тривалість відсутності природної вагітності, реакція овуляторної функції на стимуляцію. Об'єктивізовано вплив на результат показників спермограми: вид патоспермії, концентрація сперматозоїдів, яка знаходиться у зворотній залежності від наявності предикторів і детермінант, що обтяжують загальний стан чоловіка, а також відсоток активнорухливих фракцій спермій.

Заклучення. Підтверджено причинно-наслідковий зв'язок результату з такими факторами, як вік жінок, тривалість ненастання природної вагітності, реакція овуляторної функції на стимуляцію. Проте вирішальним є об'єктивно доведені показники спермограми: вид патоспермії, концентрація сперматозоїдів та відсоток активнорухливих їхніх фракцій, а також загального стану здоров'я чоловіків.

Ключові слова: чоловічий фактор безплідності, інсемінація спермою чоловіка, результат.

З роками значення та місце допоміжних репродуктивних технологій (ДРТ) серед існуючих видів відновлення фертильності подружньої пари з безплідністю стають більш вагомими та одними з провідних [3, 6, 7, 9, 12, 13]. Більшість авторів відзначають необхідність під час вирішення цього питання дотримуватися комплексного,

системного підходу за умови індивідуалізованого вибору методу лікування. При вирішенні актуальної з точки зору соціальних, медичних і економічних аспектів проблеми, якою є безплідність, слід урахувати чоловічий фактор, доля якого інтенсивно зростає [1, 4, 8, 11, 14]. Незважаючи на те, що у випадках застосування ДРТ питання безпосереднього лікування того чи іншого захворювання, що визначається за її причину, не стоїть, біологічні/загальноклінічні особливості особистості не можна залишати поза увагою. Про це свідчить досвід та дані публікацій [2, 10, 15]. Тому на сьогодні очевидним є факт, що неодмінною вимогою для відновлення дітородної функції пари з чоловічою безплідністю слід вважати їхній суворий відбір та чіткі критерії до параметрів спермограми. Викладене вище мотивує потребу у критичному аналізі результатів з відновлення фертильності подружніх пар з чоловічим фактором безплідності за допомогою інсемінації спермою чоловіка (ІСЧ) з тим, щоб уточнити причинно-наслідковий зв'язок між ними та, по суті, відомими факторами, що й стало метою дослідження.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

У дослідженні проаналізовані результати відновлення фертильності у 140 подружніх пар з чоловічим фактором безплідності за допомогою ІСЧ на базі Інституту репродуктивної медицини (м. Київ) протягом 2013–2015 рр. Під час обстеження та проведення процедури програми дотримувались існуючих клінічних протоколів. Більшість партнерів перебували у віці до 30 років; чоловіків було $52,1 \pm 4,2\%$, жінок – $62,1 \pm 4,1\%$; $p < 0,05$. Кожен третій, незалежно від статі, був у віці 30–39 років. Серед осіб віком понад 40 років переважали чоловіки ($15,0 \pm 3,0\%$ проти $9,3 \pm 2,4\%$ жінок; $p < 0,05$).

Отримані дані вивчали, аналізували за кількісними, атрибутивними, факторіальними та результативними ознаками. Достовірність сукупностей, що порівнювались, визначали за розрахунком критерію Стюдента.

Таблиця 1

Відсоток вагітностей та пологів за програмою ІСЧ з урахуванням віку жінок із пар з чоловічим фактором безплідності, $n=140$

Вік, роки	Абс. число	%	Кількість циклів	Кількість вагітностей			Кількість пологів		
				Абс. число	%	m	Абс. число	%	m
До 24	47	83,6	141	31	22,0	3,6	30	21,3	3,4
25-29	40	28,6	120	25	20,8	3,7	23	19,2	3,6
30-34	16	11,4	48	8	16,7	5,3	6	12,5	4,7
35-39	24	17,1	72	5	6,9*	2,9	3	4,2*	2,3
40-44	13	9,3	39	2	5,1*	3,5	1	2,6*	2,5
≥45	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Усього	140	100	420	71	17,0	1,8	63	15,0	1,8

Примітка. * – Різниця між показниками у стовпчику достовірна; $p < 0,05$.

Таблиця 2

Відсоток відновлення фертильності у подружніх пар з чоловічим фактором безплідності за програмою ІСЧ з урахуванням віку чоловіків, n=140

Вік, роки	Абс. число	%	Кількість циклів	Кількість вагітностей			Кількість пологів		
				Абс. число	%	m	Абс. число	%	m
До 24	29	20,7	87	20	23,0	4,5	19	21,8	4,4
25-29	44	31,4	132	26	19,7	3,4	25	19,0	3,4
30-34	29	20,7	87	17	19,5	4,2	15	17,2	4,0
35-39	17	12,2	51	4	7,8*	3,8	3	5,9*	3,2
40-44	14	10,0	42	3	7,1*	3,9	1	2,4*	2,3
≥45	7	5,0	21	1	4,8*	4,5	-	-	-
Усього	140	100,0	420	71	17,0	1,8	63	15,0	18

Примітка. * – Різниця між показниками у трьох перших та у трьох нижніх рядках достовірна; $p < 0,05$.

Таблиця 3

Відсоток вагітностей та пологів у жінок із подружніх пар з чоловічою безплідністю за програмою ІСЧ залежно від кількості фолікулів за результатами стимуляції овуляції

Кількість фолікулів	Кількість циклів		Вагітність		Пологи		Двійня		Трійня	
	Абс. число	%	Абс. число	%	Абс. число	%	Абс. число	%	Абс. число	%
1	95	22,6	10	10,5*	9	9,5*	0	0	0	0
2	135	32,2	22	16,3	21	15,6	2	9,5	0	0
3	127	30,2	23	25,2	20	15,7	3	15,0	0	0
4	63	15,0	16	25,4	13	20,6	4	30,8	1	7,7
Усього	420	100,0	71	17,0	63	15,0	9	14,3	1	15,9

Примітка. * – Різниця між показниками у стовпчику достовірна; $p < 0,05$.

Таблиця 4

Відсоток відновлення фертильності у подружніх пар з чоловічим фактором безплідності за програмою ІСЧ залежно від терміну її природної відсутності

Термін безплідності, роки	Усього		Кількість циклів	Кількість вагітностей			Кількість пологів		
	Абс. число	%		Абс. число	%	m	Абс. число	%	m
До 4	23	16,4	69	23	33,3*	5,6	22	31,9*	5,6
>1 – < 3	41	29,3	123	29	23,6*	3,8	28	22,8*	3,7
≥3 – < 5	51	36,4	153	14	9,2	2,3	11	7,2	2,0
≥5 – < 7	15	10,7	45	4	8,9	4,2	2	4,4	3,0
≥7	10	7,1	30	1	3,3	3,1	-	-	-
Усього	140	100,0	420	71	17,0	1,8	63	15,0	1,8

Примітка. * – Різниця між показниками у стовпчику достовірна; $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Було проаналізовано результати застосованої програми ІСЧ з відновлення фертильності у 140 подружніх пар, у яких безплідність зумовлена чоловічим фактором. Аналізували дані, отримані у 3 спробах запліднення з інтервалами 3–5 міс, в цілому за 420 циклами. Варто зазначити, що основні вихідні показники гормонального стану жінок із пар знаходились у межах довірчих інтервалів, характерних для здорових осіб, такими вони залишалися й після стимуляції яєчників. Далі представлені виявлені у ході виконання дослідження особливості, які розкривають основні причинно-наслідкові зв'язки між результатом та основними вихідними параметрами клініко-лабораторних досліджень.

Проаналізований відсоток вагітностей та пологів залежав від віку жінок, тоді як для чоловіків більш значущим був не вік, а кількість несприятливих передумов та ступінь вираженості порушень спермограми. У табл. 1 подані показники вагітностей і пологів, які настали за програмою ІСЧ, залежно від віку жінок.

За даними табл. 1 простежується чітка тенденція до зменшення числа вагітностей та пологів – вона набуває достовірної різниці, починаючи із 35 років і більше. Так, якщо до 30 років настання вагітності було досягнуто після 261 циклів у 56 зі 140 пар ($40,0 \pm 4,1\%$), у 30 – 39 років – після 120 циклів у 13 зі 140 пар ($9,3 \pm 2,4\%$), то у ≥ 40 років – лише у 2 ($1,4 \pm 0,9\%$) пар після 39 циклів. Відповідно до цього відсоток пологів становив $37,8 \pm 4,0\%$, $6,4 \pm 2,0\%$ та $0,7 \pm 0,3\%$. Достовірність різниці очевидна.

Вважали цікавим проведення такого самого аналізу за віком чоловіків. Результати подані у табл. 2.

Як видно з табл. 2, характер динаміки виявився подібним. З віком у чоловіків, дійсно, здатність відновлення дітородної функції стає слабшою. Якщо до 30 років у 46 ($32,8 \pm 3,9\%$) з них за 219 циклами у жінок була досягнута вагітність, то у 30 – 39 років – у 21 ($15,0 \pm 3,0\%$) за 138 циклами. Вагітність завершилась народженням дитини відповідно у $31,4 \pm 3,9\%$, $12,8 \pm 2,8\%$ та $0,7 \pm 0,3\%$. За наведеними даними видно, що за однакової тенденції щодо частоти настання

Таблиця 5

**Відсоток відновлення фертильності у подружніх пар з чоловічою безплідністю за програмою ІСЧ
з урахуванням виду патоспермії**

Вид патоспермії	Абс. число	%	Кількість циклів	Кількість вагітностей			Кількість пологів		
				Абс. число	%	m	Абс. число	%	m
Астенозооспермія	53	37,9	159	33	20,8	3,2	31	19,5	3,1
Олігозооспермія	48	34,3	144	29	20,1	3,3	2,6	18,0	3,2
Тератозооспермія	26	18,6	76	8	10,3*	3,4	6	7,7*	3,0
Олігоастенотератозооспермія	13	9,2	39	1	2,6*	2,1	-	-	-
Усього	140	100	420	71	17,0	1,8	63	15,0	1,8

Примітка. * – Різниця між показниками у стовпчику достовірна; $p < 0,05$.

Таблиця 6

**Відсоток вагітностей та пологів у подружніх пар з чоловічою безплідністю за програмою ІСЧ
залежно від показника концентрації сперматозоїдів**

Кількість сперматозоїдів, млн/мл	Кількість циклів		Кількість вагітностей			Кількість пологів		
	Абс. число	%	Абс. число	%	m	Абс. число	%	m
5-14	153	36,4	21	13,7	2,7	17	11,1	2,5
15-30	183	43,6	30	16,4	2,7	27	14,6	2,6
>30	84	20,0	20	23,8*	4,0	19	22,6*	3,9
Усього	420	100,0	71	17,0	1,8	63	15,0	1,8

Примітка. * – Різниця між показниками у стовпчику достовірна; $p < 0,05$.

Таблиця 7

**Відсоток вагітностей та пологів у подружніх пар з чоловічою безплідністю за програмою ІСЧ
з урахуванням рухливості сперматозоїдів категорії «а»**

Кількість сперматозоїдів категорії «а», %	Кількість циклів	Кількість вагітностей			Кількість пологів		
		Абс. число	%	m	Абс. число	%	m
1-5	50	5	10,0*	4,0	3	6,0*	3,2
6-10	126	21	16,7	3,0	19	15,1	3,1
11-24	188	34	18,1	2,8	31	16,5	2,7
> 25	56	11	19,6	5,3	10	17,9	5,0
Усього	420	71	17,0	1,8	63	15,0	1,8

Примітка. * – Різниця між показниками у стовпчику достовірна; $p < 0,05$.

вагітності зі зміною віку подружніх пар вона більше залежить від жіночого фактора, тобто чим молодше жінка, тим відсоток вагітностей і пологів вищий. Як приклад, у віці 30–39 років для жінок показник настання вагітності становить $9,3 \pm 2,4\%$, для чоловіків – $15,0 \pm 3,0\%$; $p < 0,05$.

Нижче простежена залежність частоти вагітностей та пологів, у тому числі кількості народження живих дітей, від числа домінуючих фолікулів, що були досягнуті за передбаченою програмою і проведеною відповідно до протоколу стимуляцією овуляції (табл. 3).

З даних табл. 3 видно, що більшість жінок мали по два та по три фолікули при практично однаковій кількості циклів. Адже у тих, хто мав два фолікули, їх було 135, а три – 127 циклів (32,2% та 30,2% відповідно); разом 262 зі 420 циклів – 62,4%. Група жінок з 1 фолікулом була у 1,5 разу меншою – 95 циклів (22,6%), ще меншою була група жінок, у яких було 4 фолікули – 63 (15,0%). Простежується пряма залежність між їхньою кількістю, настанням вагітності і кількістю пологів. При 3–4 фолікулах вагітність настала у кожній четвертій (25,0%), тоді як при 1 фолікулі – лише у 10,5%. Подібний результат спостерігали і щодо пологів: вони частіше реалізовані за більшої кількості фолікулів, і, разом з тим, за таких умов зростає відсоток багатоплідних вагітностей. Найбільше їх було у жінок з 4 фолікулами (30,8% – двійня, 7,7% – трійня). Удвічі менше двоєн було при 3 і при 2 фолікулах. Отже, оптимальним

варіантом, коли можна очікувати незначний показник багатоплідної вагітності, слід вважати розвиток 2–3 фолікулів.

Важливим фактором для позитивного результату при застосуванні усіх методик ДРТ є термін відсутності природної вагітності. Стосується це і програми ІСЧ. Підтверджують зазначене положення дані, представлені у табл. 4.

За даними табл. 4 випливає, що найкращі результати отримані у випадках ранніх звернень (до 3 років) по спеціалізовану допомогу. Вони достовірно відрізняються від показників випадків з тривалою безплідністю. Навіть якщо він дорівнює ≥ 3 – < 5 років, величина його у 3,6 та 2,6 разу менша, ніж до 1 року чи > 1 – < 3 років відповідно.

Проте одним із основних факторів результативності програми ІСЧ є показники спермограми і, зокрема, вид патоспермії. У табл. 5 подані конкретні дані частоти вагітностей та пологів залежно від особливостей патоспермії.

Виявилося, що найбільш несприятливою ситуація є при тератозооспермії та олігоастенотератозооспермії, що цілком виправдано з огляду на сутність патологічних змін. Практично однаковим позитивний результат був при таких видах, як астенозооспермія та олігозооспермія. Зокрема, із загального числа вагітностей (71) у більшості вона настала при астенозооспермії (33 випадки – $46,5 \pm 5,9\%$), без достовірної різниці – при олігозооспермії (29 випадків – $40,0 \pm 5,8\%$), тоді як удвічі рідше – при тератозооспермії (8 – $10,3 \pm 3,7\%$), що статистично відрізняється

за частотою. Лише в окремому випадку вагітність без реалізованих пологів мала місце при складній комбінованій патології – олігоастенотератозооспермії ($2,6 \pm 2,1\%$). Як відомо, до основних критеріїв безплідності належать кількість сперматозоїдів в 1 мл еякуляту та їхня рухливість. За ними визначають також ймовірність отримання адекватних результатів при застосуванні ІСЧ. Відсоток настання вагітності залежно від концентрації сперматозоїдів наведений у табл. 6.

Згідно з поданою у табл. 6 інформацією, найчисленнішими були групи чоловіків із величиною показника 5–14 та 15–30 млн/мл ($36,4\%$ та $43,6\%$ відповідно), значно меншими – за показника >30 млн/мл ($20,0\%$). Порівняльний аналіз даних свідчить, що показники вагітностей і пологів статистично більші серед пар, у яких у чоловіків концентрація сперматозоїдів >30 млн/мл, – $23,8 \pm 4,0\%$ та $22,6 \pm 3,9\%$ відповідно. Близькими вони були у двох інших варіантах: за наявності 5–14 та 15–30 млн/мл сперматозоїдів – $13,7 \pm 2,7\%$ та $11,1 \pm 2,5\%$ і $16,4 \pm 2,7\%$ та $14,6 \pm 2,6\%$ вагітностей та пологів відповідно по групах. Наголошуючи на значенні концентрації сперматозоїдів як фактора, що суттєво впливає на кінцевий результат програми, слід підкреслити наступну особливість. Доведено існування зворотного зв'язку значної сили ($r = -0,82$) між кількістю передумов у вигляді предикторів, детермінант та показником концентрації сперматозоїдів, що підтверджує необхідність урахування їх і, за можливості, нівелювання на етапі підготовки чоловіків до програми.

Дані про інший критерій – рухливість сперматозоїдів категорії «а» та залежність між нею та результатом наведені в табл. 7.

Залежно від відсотка прогресивно активної фракції сперматозоїдів категорії «а» виділено 4 групи. Перша і четверта групи були рівноцінними за кількістю циклів, у третій – зосереджена більшість.

Варто звернути увагу на низькі показники настання вагітності та, особливо, пологів ($10,0 \pm 4,0$ та $6,0 \pm 3,2\%$ відповідно) при рухливості $<5\%$. У 1,6 та 2,5 разу відповідно вони зростають

вже за величини показника рухливості 5–10%. При подальшому його збільшенні кількість вагітностей та пологів збільшується, проте без вірогідної різниці між показниками. За отриманими даними можна об'єктивізувати висновок щодо оптимально мінімального відсотка швидкорухливих сперматозоїдів категорії «а» ($>5\%$), при якому слід очікувати позитивний результат.

Підсумовуючи представлені результати, можна стверджувати, що ефективність програми ІСЧ сама по собі виявилась достатньо низькою. Із 140 подружніх пар з чоловічою безплідністю випадки вагітності із наступними пологами становили $17,0 \pm 1,8\%$ та $15,0 \pm 1,8\%$ відповідно. Простежена залежність бажаного наслідку від віку жінок, тоді як віковий фактор чоловіків не має вирішального значення. Доведено, що показник фертильності підпорядковується активній відповіді яєчників на стимуляцію овуляції. Загальним для подружньої пари несприятливим чинником є пізнє звернення до лікаря. При тривалому періоді (>3 років) ненастання природної вагітності виникають передумови негативного впливу на результат, а саме: постаріння, зменшення репродуктивних резервів, у тому числі внаслідок негативних спроб лікування, тощо. Серед суто специфічних чоловічих факторів значущими, передусім, є показники спермограми: вид патоспермії, концентрація сперматозоїдів, відсоток їхніх активнорухливих фракцій, має значення також загальний стан здоров'я чоловіків.

ВИСНОВКИ

Виявлено, що відсоток вагітностей і пологів за результатами 3 спроб (420 циклів) у 140 подружніх пар з чоловічим фактором безплідності у результаті застосування програми ІСЧ становив $17,0 \pm 1,8\%$ та $15,0 \pm 1,8\%$ відповідно.

Підтверджено причинно-наслідковий зв'язок результату з такими факторами, як вік жінок, тривалість ненастання природної вагітності, реакція овуляторної функції на стимуляцію. Проте вирішальним є об'єктивно доведені показники спермограми: вид патоспермії, концентрація сперматозоїдів та відсоток активнорухливих їхніх фракцій, а також загального стану здоров'я чоловіків.

Инсеминация спермой мужа: результаты восстановления фертильности у супружеских пар с мужским бесплодием Ю.Н. Гурженко, А.О. Куценко

Цель исследования: анализ результатов по восстановлению фертильности бесплодия супружеских пар с мужским фактором с помощью программы инсеминации спермой мужа.

Материалы и методы. Проанализированы результаты восстановления детородной функции у 140 супружеских пар с мужским бесплодием, которых в 2013–2015 гг. в Институте репродуктивной медицины (г. Киев) была применена программа инсеминации спермой мужа.

Результаты. Установлено, что число беременностей и родов после 3 проб (420 циклов) с интервалом 3–5 мес достигнуто у $17,0 \pm 1,8\%$ и $15,0 \pm 1,8\%$ случаев соответственно. Подтверждено наличие линейной зависимости между фактом восстановления фертильности и такими факторами, как возраст женщины, длительность отсутствия природной беременности, реакция овуляторной функции на стимуляцию. Объективизировано влияние на результат показателей спермограммы: вид патоспермии, концентрация сперматозоидов, которая находится в обратной зависимости от наличия предикторов и детерминант, отягощающих общее состояние мужчины, а также процент активноподвижных фракций спермиев.

Заключение. Подтверждена причинно-следственная связь результата с такими факторами, как возраст женщин, длительность ненаступления естественной беременности, реакция овуляторной функции на стимуляцию. Однако решающим является объективно доказанные показатели спермограммы: вид патоспермии, концентрация сперматозоидов и процент активноподвижных их фракций, а также общего состояния здоровья мужчин.

Ключевые слова: мужской фактор бесплодия, инсеминация спермой мужа, результат.

Insemination by husband's sperm: fertility renewal in married couples with male infertility YU.N. Gurzhenko, A.O. Kutsenko

The objective: analysis of the results in the resumption of fertility of infertile couples with male factor with a program of insemination with husband's sperm.

Patients and methods. There are analyzed the results of achievement of genital function in 140 married couples with man's infertility who in 2013–2015 underwent the program of insemination by man's sperm at the Institute of Reproductive Medicine (Kyiv).

Results. It has been stated that the pregnancy number and births after 3 attempts (420 cycles) with 3–5 month interval was reached in $17,0 \pm 1,8\%$ and $15,0 \pm 1,8\%$ of cases, respectively.

There was confirmed the linear dependence between the fact of renewal of fertility and such factor as an age of a woman, duration of absence of native pregnancy, response of ovular function on stimulation. There was objectivized the influence on the result of readings of a spectrogram: the kind of pathospermia, the concentration of spermatozoons which is in the inverse dependence on the presence of predictors and determinants aggravating the total state of a man, and also the percent of actively movable fractions of sperms.

Conclusions. Confirmed a causal relationship the result with such factors as age of women, duration of occurrence of natural pregnancy, ovulatory response to the stimulation. However, it is crucial to objectively brought the semen: pathospermia, concentration of sperm and percentage of actively motile fractions thereof, as well as overall health of men.

Key words: male infertility factor, insemination by man's sperm, result.

Сведения об авторах

Гурженко Юрий Николаевич – Национальная медицинская академия последипломного образования имени П.Л. Шупика, 04112, г. Киев, ул. Дорогожицкая, 9; тел.: (050) 668-08-08

Куценко Антон Олегович – Национальная медицинская академия последипломного образования имени П.Л. Шупика, 04112, г. Киев, ул. Дорогожицкая, 9

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Гаспаров А.С. Репродуктивное здоровье. Бесплодие как медико-социальная проблема: Практическое руководство / А.С. Гаспаров, Т.А. Назаренко. – М.: Медицина, 2001. – 56 с.
2. Владиченко К.А. Аналіз спермограмм Медичного центру лікування безпліддя за 2010–2014 рр. / К.А. Владиченко, В.О. Юзько, Л.Т. Савчук // Здоровье мужчины. – 2015. – № 3. – С. 140–141.
3. Дахно Ф.В. Допоміжні репродуктивні технології лікування безпліддя : навчальний посібник / За ред. проф. Ф.В. Дахна, чл.-кор. НАМН України, проф. В.В. Камінського, проф. О.М. Юзька. – К.: Здоров'я, 2011. – 338 с.
4. Запорожан В.М. Патогенетичні основи нових технологій діагностики та лікування патології репродуктивної системи / В.М. Запорожан // Фізіол. журн. – 2008. – № 4. – С. 48.
5. Корсак В.С. Бесплодие: вопросы и ответы: справочник / В.С. Корсак, Э.В. Исакова – М.: Медкнига, 2011. – 160 с.
6. Никифоров Д.В. ЭКО: история короткой встречи / Д.В. Никифоров, Е.И. Рябчикова, Т.В. Овсянникова, Ж.Ю. Попова // Наука из первых рук. – 2015. – Т. 62, № 2. – С. 104–111.
7. Тамазян Г.В. Медико-организационные подходы к решению проблемы бесплодия с применением вспомогательных репродуктивных технологий / Г.В. Тамазян // Рос. вестник акушера-гинеколога. – 2010. – Т. 10, № 2. – С. 10–12.
8. Чернышова М.Л. Социально-гигиенические аспекты бесплодия у мужчин: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук: 14.01.40 – Урология // М.Л. Чернышова. – М., 2011. – 21 с.
9. Шахова М.А. Вспомогательные репродуктивные технологии в браке при мужском бесплодии : Автореф. дисс. ... д-ра мед. наук: 14.00.01 – Акушерство и гинекология / М.А. Шахова. – М., 2007. – 36 с.
10. Шибаева К.С. Бесплодный брак как трудная жизненная ситуация / К.С. Шибаева // Eur. Social Science J. – 2011. – № 12 (15). – С. 292–300.
11. Barazani Y. Functional sperm testing and the role of proteomics in the evaluation of male infertility / Y. Barazani, A. Agarwal, E.S. Sabanegh [et al.] // J. Urol. 2014. – V. 84. – P. 255–261.
12. Davies M.J. Reproductive technologies and the risk of birth defects / M.J. Davies, V.M. Moore, K.J. Willson, P. Van Essen [et al.] // N. Engl. J. Med. – 2012. – V. 366 (19). – P. 1803–13.
13. Denschlag D. Assisted reproductive techniques in patients with Klinefelter syndrome: a critical review / D. Denschlag [et al.] // Fertil Steril. – 2004. – V. 82 (4). – P. 312–317.
14. Garg H. Empirical Drug Therapy for Idiopathic Male Infertility: What is the New Evidence? / H. Garg, R. Kumar // Urology. – 2015. Aug. 5 p.ii: S0090-4295(15)00714-1.
15. Guidelines on Male Infertility / A. Jungwirth (Ed.), T. Diemer, G.R. Dohle [et al.] // Eur. Association Urology, 2015. – 42 p.

Статья поступила в редакцию 25.10.16

НОВОСТИ МЕДИЦИНЫ

МИНЗДРАВ ОТМЕНИТ БУМАЖНУЮ ОТЧЕТНОСТЬ
ДЛЯ ВРАЧЕЙ

В 2017 году будет отменена бумажная отчетность для врачей первичного звена.

Как сообщили УНИАН в Минздраве, также будет ускорена процедура лицензирования медицинских практик, они будут гармонизированы в соответствии с европейским законодательством. Заместитель министра здравоохранения Павел Ковтонюк отметил, что ключевая функция семейного врача - поддерживать здоровье своих пациентов.

"Любая другая работа будет минимизирована. В случае, если семейный врач решит начать частную практику, оплата будет поступать на его счет напрямую, минуя посредников. Это позволит создать простую, прозрачную и понятную для всех систему", - сказал Ковтонюк. По его словам, техническим оператором перечисления бюджетных средств станет прозрачная страховое агентство, которое будет осуществлять документооборот с врачами. Ковтонюк также подчеркнул, что введение

новых налогов или страховых взносов не предусматривается.

"Украинцы и так платят налоги. Наша задача - обеспечить их прозрачное и эффективное использование. Каждый гражданин Украины, независимо от места проживания и достатка должен иметь доступ к семейному врачу, а общины не должны отправлять "гонцов" в Киев для вымалывания дополнительных бюджетов. Логика очень простая: вы выбираете врача - мы ему платим", - сказал Ковтонюк.

health.unian.net

Особливості депресивного стану чоловіків з виразковою хворобою шлунка та дванадцятипалої кишки, які мають сексуальні розлади

Ю.М. Гурженко, В.В. Сорока

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

Мета дослідження: оцінювання особливостей депресивного стану чоловіків з виразковою хворобою шлунка та дванадцятипалої кишки, які мають сексуальні розлади.

Матеріали та методи. Дослідження ґрунтується на узагальненні результатів комплексного обстеження і лікування 130 пацієнтів з виразковою хворобою дванадцятипалої кишки у стадії ремісії та виразковою хворобою шлунка у стадії ремісії, які мають сексуальні розлади; перших було 76 ($58,5 \pm 4,3\%$) осіб, других – 54 ($41,5 \pm 4,3\%$); $p < 0,05$. Вони увійшли в основну групу. Групу порівняння склали 100 чоловіків із виразковою хворобою дванадцятипалої кишки та виразковою хворобою шлунка також у стадії ремісії, проте не скаржились на наявність сексуальних розладів; відповідно їх було $66,0 \pm 4,7\%$ та $34,0 \pm 3,3\%$; $p < 0,05$. Створення цієї групи мотивовано потребою у визначенні особливостей змін якості життя, психологічного стану у пацієнтів із подібними соматичними захворюваннями, але поєднаними чи не поєднаними із сексуальними розладами. Для цієї мети була використана також референтна група із 20 практично здорових чоловіків, результати обстеження якої доповнювали існуючі унормовані величини як найбільш наближені до даної популяції. Усі групи були зіставні за віком, а дві перші – за тривалістю виразкової хвороби.

Результати. Простежено, що за частотою проявів депресії у хворих із виразковою хворобою дванадцятипалої кишки та виразковою хворобою шлунка, зі статевими розладами, виявляли параметри, серед яких достовірно виділялись психічна тривожність ($85,4 \pm 3,1\%$), депресивний настрій ($73,1 \pm 3,8\%$), соматична тривожність ($66,1 \pm 4,3\%$), знижені працездатність та активність ($64,6 \pm 4,1\%$). Їхнє поєднання в різних варіантах обтяжувало ситуацію. У хворих виключно із виразковою хворобою превалювали соматична тривожність ($32,0 \pm 4,6\%$), депресивний настрій ($28,0 \pm 4,5\%$), знижені працездатність та активність ($24,0 \pm 4,2\%$).

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

Заклучення. Підтверджена гіпотеза залежності між наявністю у хворих із виразковою хворобою різної вираженості депресії, нервово-психічної напруженості, переважно ситуативної тривожності та розвитком статевих розладів, що доведено виявленням у 14% випадків еректильної дисфункції.

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

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

Відомо, що рівень психічних розладів має виражену тенденцію до збільшення, головним чином унаслідок невротизму, найбільш частою формою яких є депресія. Невротичні стани, будучи самі по собі не шкідливими для здоров'я, за винятком певних труднощів, які з ними пов'язані, під час спілкування, є підґрунтям для цілої групи хвороб, що належать до психосоматичних. Вони є фактором ризику, передумовою виникнення виразкової хвороби, негативно впливають на її перебіг і, водночас, причиною психогенної сексуальної дисфункції у чоловіків. Як відзначають І.І. Горпинченко, М.Н. Соколова (2013), змішаний характер депресивних проявів фіксують за усіх форм сексуальної дисфункції [1, 2]. Симптоми депресії мають індивідуальний характер. Разом з тим, у подібних захворювань, безумовно, є спільні ознаки. У зв'язку з цим особливої уваги передусім потребує їхнє вивчення для диференціації ступеня вираженості депресії, переваги тих чи інших її ознак як основи вибору адекватного ефективного лікування, спрямованого на нормалізацію психологічного стану та сексуальних розладів.

Мета дослідження: оцінювання особливостей депресивного стану чоловіків з виразковою хворобою шлунка та дванадцятипалої кишки, які мають сексуальні розлади.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Дослідження ґрунтується на узагальненні результатів комплексного обстеження і лікування 130 пацієнтів з виразковою хворобою дванадцятипалої кишки у стадії ремісії та виразковою хворобою шлунка у стадії ремісії, які мають сексуальні розлади; перших було 76 ($58,5 \pm 4,3\%$) осіб, других – 54 ($41,5 \pm 4,3\%$); $p < 0,05$. Вони увійшли в основну групу. Групу порівняння склали 100 чоловіків із виразковою хворобою дванадцятипалої кишки та виразковою хворобою шлунка також у стадії ремісії, проте не скаржились на сексуальні розлади; відповідно їх було $66,0 \pm 4,7\%$ та $34,0 \pm 3,3\%$; $p < 0,05$. Створення цієї групи мотивовано потребою у визначенні особливостей змін якості життя, психологічного стану у пацієнтів із подібними соматичними захворюваннями, але поєднаними чи не поєднаними із сексуальними розладами. Для цієї мети була використана також референтна група із 20 практично здорових чоловіків, результати обстеження якої доповнювали існуючі унормовані величини як найбільш наближені до даної популяції. Усі групи були зіставні за віком, а дві перші – за тривалістю виразкової хвороби.

Психоемоційний стан пацієнтів оцінювали за шкалою Гамільтона (Hamilton Rating Scale for Depression – HDRS). Під

Таблиця 1

Розподіл пацієнтів груп спостереження за ступенем вираженості депресивного стану за HDRS

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

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

час анкетування та інтерв'ювання урахували передбачені методикою відповіді, що відбивали стан пацієнта за тиждень до обстеження. Згідно з процедурою повторне подібне дослідження проводили у динаміці. При цьому свідомо порівняльний аналіз обох обстежень проводили після другого, і при останньому були відсутні запитання щодо зміни самопочуття від початку лікування. HDRS складається з двадцяти одного запитання, а сумарна кількість балів підраховується тільки за першими сімнадцятьма, інші – допомагають класифікувати різновиди депресивних розладів і не розглядаються у підсумкових результатах, що визначають їхній ступінь.

Підсумковий результат перших 17 пунктів і його інтерпретація:

- 0–7 – у межах норми;
- 8–13 – легкий депресивний розлад;
- 14–18 – депресія середнього ступеня тяжкості;
- 19–22 – важкий депресивний розлад;
- понад 23 – вкрай тяжкий депресивний розлад.

Результат опитування згідно з першими 17 пунктами HDRS за МКБ-10 (Міжнародна класифікація хвороб 10-го перегляду) відповідає:

- від 7 до 16 балів – легкому депресивному епізоду;
- від 17 до 27 балів – помірному депресивному епізоду;
- вище 27 балів – тяжкому депресивному епізоду.

Отже, було отримано дані порушення психологічного стану пацієнтів у формі депресивних розладів.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

У табл. 1 представлені дані, отримані за шкалою Гамільтона (HDRS), з оцінювання вираженості депресії у трьох групах спостереження.

Таблиця 2
Середні значення оцінки депресії у групах спостереження за HDRS, бали ($M \pm m$)

Група спостереження		
Основна	Порівняння	Референтна
13,0±6,3	6,0±3,2	4,2±1,9

Як з'ясувалося, депресія була відсутня у кожного п'ятого хворого основної групи, легку її форму мала вірогідна більшість ($43,1 \pm 4,3\%$) і середню – їхня третя частина ($30,8 \pm 4,0\%$). Водночас інтерес представляють відомості щодо групи порівняння, де хворі не скаржились на статеві розлади. За наявності у них лише виразкової хвороби кожен п'ятий за кількістю ознак, визначених у балах, був зарахований до категорії з легким ступенем депресії ($19,0 \pm 3,9\%$), а $2,0 \pm 1,4\%$ – із середнім. Варто звернути увагу, що й серед референтної групи у двох ($10,0 \pm 6,7\%$) випадках виявилася її легкий ступінь. Наведена інформація, особливо стосовно двох останніх груп, насторожує. Це підтверджує, що сама по собі виразкова хвороба частково з відомих причин (стресогенний характер етіології) створює передумови для розвитку статевих розладів і повинна розглядатись як фактор підвищеного ризику. У цій когорті, в першу чергу необхідно проводити ретельний анамнез із детальним цілеспрямованим обстеженням, що дозволить виявити ранні симптоми дисфункції статевої системи і попередити їхній подальший розвиток. Важко робити узагальнення на підставі даних референтної групи. Проте поодинокі випадки депресивного стану, навіть легкої форми серед умовно здорових чоловіків, свідчать про поширеність його серед чоловічого населення, що можна визначати як прояв напруженої соціально-економічної, соціально-побутової ситуації в країні.

Таблиця 3

Розподіл чоловіків груп спостереження за відповідями щодо основних параметрів шкали оцінювання депресії (HDRS)

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

Примітка. * – Різниця показників достовірна у рядку; $p < 0,05$.

Таблиця 4

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

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

Примітки: * – різниця показників достовірна у рядку; $p < 0,05$; ^Δ – різниця показників достовірна у стовпчику; $p < 0,05$.

Таблиця 5

Середнє значення оцінки рівнів особистісної тривожності за шкалою С. Спілберґера у групах спостереження, бали ($M \pm m$)

Група спостереження	Низький (0-30 балів)	Середній (31-45 балів)	Високий (≥ 46 балів)
Основна	20,0 \pm 7,0	37,8 \pm 4,6	51,6 \pm 2,6
Порівняння	12,2 \pm 6,8	34,4 \pm 3,0	48,0 \pm 1,4
Референтна	7,5 \pm 2,5	-	-

Таблиця 6

Розподіл груп спостереження за рівнем ситуативної тривожності за шкалою С. Спілберґера

Група спостереження	Низький			Середній			Високий		
	Абс. число	%	m	Абс. число	%	m	Абс. число	%	m
Основна	37	28,5*	3,9	81	62,3 ^{Δ*}	4,2	12	9,2*	2,5
Порівняння	63	63,0 ^Δ	4,9	31	31,0	4,9	6	6,0	2,3
Референтна	2	10,0	6,7	-	-	-	-	-	-

Примітки: * – різниця показників достовірна у рядку; $p < 0,05$; ^Δ – різниця показників достовірна у стовпчику; $p < 0,05$.

Таблиця 7

Середні значення оцінки рівня ситуативної тривожності за шкалою С. Спілберґера у групах спостереження, бали ($M \pm m$)

Група спостереження	Низький (0-30 балів)	Середній (31-45 балів)	Високий (≥ 46 балів)
Основна	18,8 \pm 5,8	41,0 \pm 2,9	53,0 \pm 3,9
Порівняння	15,5 \pm 7,4	35,0 \pm 3,9	52,7 \pm 4,1
Референтна	-	-	-

Таке положення мотивує потребу у просвітницькій діяльності, з тим, щоб донести професійну інформацію до свідомості населення щодо необхідності уважного ставлення до власного здоров'я і своєчасного звернення до фахівців. Для уточнення викладеного вище розрахований середній бал, за яким здійснювалося оцінювання депресії (табл. 2).

У табл. 2 наведені узагальнені дані, які враховували показники усіх хворих та умовно здорових чоловіків. Вони переконують, що в основній групі є проблеми стосовно психоемоційного стану.

Ретельний аналіз відповідей клінічного інтерв'ю дозволив виявити їхні особливості щодо окремих параметрів HDRS. Вони більш детально розкривають загальний «профіль» категорії осіб, що підлягала вивченню. Було виділено п'ять основних симптомів, які найчастіше фігурували у відповідях. Вони були окремо опрацьовані, і результати у формі усереднених величин у балах представлені у табл. 3.

Аналіз даних табл. 3 свідчить, що переважна більшість хворих основної групи (95 осіб – 73,1 \pm 3,8%) відзначали різного ступеня депресивний настрій – пригніченість, безнадію, безпорадність. Такі симптоми, як зниження працездатності та загальної активності, спостерігались у 64,6 \pm 4,1% випадках (84 особи). Почуття втоми і слабкості, втрату інтересу до роботи та звичок, що приносили задоволення, апатичність та зниження працездатності найчастіше відзначали опитувані. Ці симптоми співвідносяться із соматичною та психологічною тривожністю, яку відзначали 66,1 \pm 4,3% та 85,4 \pm 3,1% хворих. При тому, що друга достовірно відрізняється за частотою, во-

на проявляється у клінічній картині на тлі зниженого настрою, емоційного напруження, високого рівня соматичної тривожності, що видно за бальною оцінкою (1,8 \pm 1,0 бала проти 1,3 \pm 0,6 бала при психогенній тривожності), появі сексуальних дисфункцій у різних варіантах її прояву. За таких умов в подальшому виникає невроз очікування сексуальної невдачі, який формується у формі психічної тривожності. У результаті у більш ніж третини хворих прослідковується іпохондрія (39,2 \pm 4,2%) з поліморфізмом скарг і відсутністю даних щодо органічної патології.

У групі порівняння також є подібні ознаки, проте вони спостерігались у суттєво меншій кількості хворих, були менш виражені, що видно з даних табл. 3. Серед них на тлі легкого депресивного епізоду у 28,0 \pm 4,5% випадків варто виділити частоту соматичної тривожності. Вона була удвічі нижчою, ніж в основній групі (32,0 \pm 4,6% проти 66,1 \pm 4,3%), проте її роль у подальшому поглибленні ступеня депресії не можна не враховувати.

Тобто, наявність виразкової хвороби створює певну основу для подальшого психологічного напруження, що близько за негативним впливом до розвитку статевої розладів. Отже, у хворих превалював соматизований характер депресії.

Наявність високого відсотку психічної, соматичної тривожності у хворих основної групи визначала потребу поглибленого вивчення даного явища. З цією метою була використана шкала С. Спілберґера, за якою можна уточнити характер тривожності – особистісний або ситуативний. Результати представлені у табл. 4.

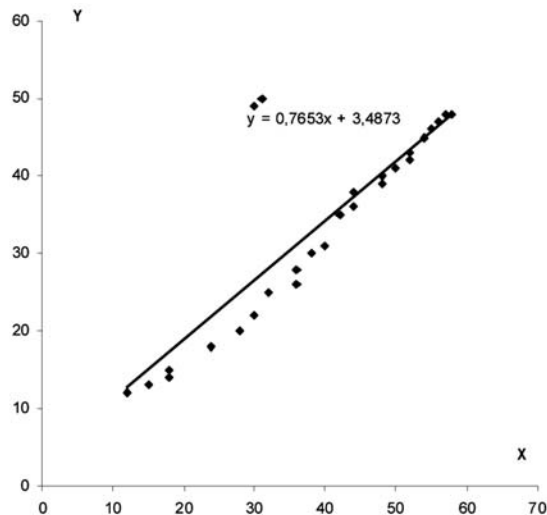


Рис. 1. Залежність рівня особистісної тривожності від тривалості виразкової хвороби

Варто зазначити, що за результатами порівняльного аналізу виявлені особливості і тенденції щодо зазначених варіантів тривожності. Виявилось, що переважній більшості (60,8±4,2%) хворих основної групи притаманний високий рівень особистісної тривожності. Практично однаково часто вона була низького та середнього рівнів (19,2±3,4% та 20,0±3,4% відповідно). З різним ступенем вираженості найчастіше проявлялась підвищеними переживаннями, внутрішнім хвилюванням, занепокоєнням щодо стану здоров'я, будь-якої конкретної події, що трапилася чи повинна відбутися. З'являються психосоматичні симптоми, що не пов'язані безпосередньо з виразковою хворобою. Поліморфні соматичні симптоми пов'язуються з відчуттям особистої вразливості, провини і незадоволення собою та оточуючими. Підвищена стомлюваність, дратівливість, незадоволення собою зумовлюють виникнення конфліктних ситуацій, почуття власної провини. Доведено, що рівень особистісної тривожності має тісний кореляційний зв'язок із тривалістю виразкової хвороби ($r=0,98$) (рис. 1).

Представлений вище розподіл групи порівняння відрізняється від основної перевагою у першій (93,0±2,5%) особистісної тривожності низького рівня. Два таких випадки виявили навіть у референтній групі. Зазначене підтверджує негативний вплив стану соматичного здоров'я, будь-яких негараздів у повсякденному житті на психоемоційний стан. Лабільність його може стати причиною розвитку інших патологічних процесів і, найчастіше, статевих розладів як найбільш емоційно зумовлених. Для об'єктивізації зазначених вище трьох рівнів самооцінки особистісної тривожності у табл. 5 наведено середні значення оцінки цих рівнів у групах спостереження.

Інша картина спостерігалася в основній групі щодо ситуативної оцінки власного стану тривожності. На відміну від попередньої, де переважав високий рівень, в даних випадках відповідно частішим був середній рівень (62,3±4,2%), низький – практично у третью частини (28,5±3,9%) і лише у 10,0% – високий. Отримані дані логічно підтверджують ситуацію, коли повсякденні негаразди, незадоволення власними вчинками, станом здоров'я, безнадійність одержання позитивних результатів лікування негативно відбиваються на статевої функції, особливо у разі невдалих спроб під час статевого акту. При цьому відзначено формування поведінки, усамітнення, різке зниження комунікабельності; у чоловіків складається замкнуте коло – на тлі сексуальної, еректильної дисфункції спостерігається також посилення неврівноваженості, дратівливості, а після проблемних сексуальних відносин хворі свідчать про загострення апатії, тривожності, появу поліорганных необґрунтованих скарг.

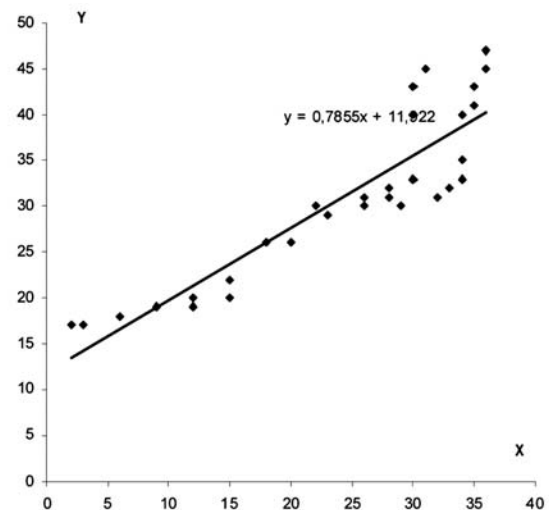


Рис. 2. Залежність між рівнем ситуативної тривожності та тривалістю сексуальних розладів

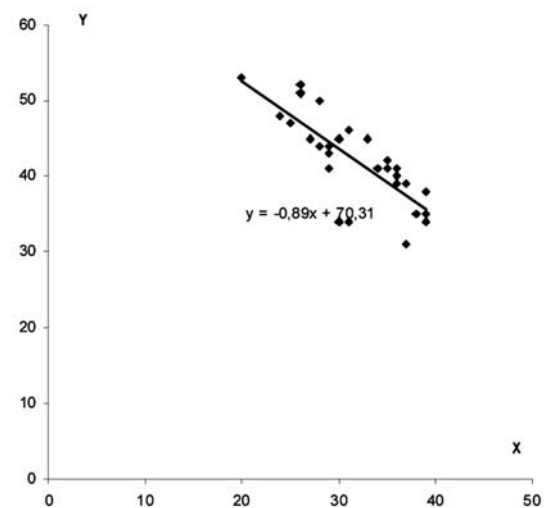


Рис. 3. Залежність рівня ситуативної тривожності від віку хворого

Варто зазначити, що ситуативна тривожність визначена й серед хворих групи порівняння. Проте вона була удвічі рідше середнього рівня, ніж в основній (31,0±4,9% проти 62,3±4,2% відповідно), і настільки ж частіше – низького (63,0±4,9% проти 28,5±3,9% відповідно; $p<0,05$). Представлені відомості можна розцінювати неоднозначно. З одного боку, наявність особистісної чи ситуативної тривожності, тим більше виявлених за шкалою самооцінки у хворих із соматичним захворюванням (виразкова хвороба дванадцятипалої кишки та виразкова хвороба шлунка), які самі по собі є невротичними, не є стовідсотковою причиною розвитку сексуальних розладів. Присутність тієї чи іншої тривожності у зазначеній категорії слід розцінювати як передумову для виникнення різноманітних сексуальних дисфункцій. Її треба визначити, врахувати, провести профілактику на етапі диспансеризації, залучаючи до цього фахівців суміжних спеціальностей. З іншого боку, у випадках поєднання обох видів тривожності, особливо високого та середнього рівнів вираженості, суттєво зростає ризик виникнення статевих розладів. Це потребує особливого підходу до визначення мотивувальних факторів, точної диференціальної діагностики та відповідного лікування, успіх якого також залежить від наполегливості пацієнта, а також ран-

Розподіл груп спостереження за психічним станом особистості за методикою М. Курганського

Ступінь	Група спостереження								
	Основна			Порівняння			Референтна		
	Абс. число	%	m	Абс. число	%	m	Абс. число	%	m
Високий (3-8 балів)	21	16,2	3,2	75	75,0*	3,0	19	95,0*	4,8
Середній (9-15 балів)	24	18,5	3,4	18	18,0	1,7	1	5,0	2,2
Низький або виражена напруженість (16-21 бал)	85	65,3*	4,1	7	7,0	2,5	-	-	-

Примітка. * – Різниця між показниками достовірна у стовпчику; $p < 0,05$.

Таблиця 9

Середні значення оцінки рівня психічного стану особистості за методикою М. Курганського у групах спостереження, бали ($M \pm m$)

Група спостереження	Низький або виражена напруженість (16-21 бал)	Середній (9-15 балів)	Високий (3-8 балів)
Основна	18,8 \pm 1,8	11,7 \pm 2,0	4,9 \pm 1,7
Порівняння	17,2 \pm 1,2	9,8 \pm 1,1	4,0 \pm 1,2
Референтна	16,0	-	3,5 \pm 1,1

нього його звернення до лікаря. Дане положення обґрунтовано результатами кореляційного аналізу, за яким доведено прямий високий зв'язок між рівнем ситуативної тривожності та тривалістю статевих розладів ($r=0,95$) (рис. 2).

Водночас, зворотний зв'язок достатньо високої сили отримано між першим явищем та віком хворих ($r=-0,97$) (рис. 3).

Останній факт є проявом певної настанови чоловіків, що з віком статеве життя стає менш активним, і вони не пред'являють підвищених вимог до власних можливостей. Конкретні величини усереднених значень ситуативної тривожності у групах спостереження подані у табл. 7.

З метою уточнення даних за шкалою С. Спілберґера додатково проведено визначення психічного стану особистості за методикою М. Курганського (табл. 8).

Отримані результати виявилися подібними до тих, що характеризували особистісну тривожність за С. Спілберґером. Найбільше хворих основної групи відзначали виражену напруженість, пригнічений емоційний стан, зниження інтересу до роботи, близьких. Тобто низький ступінь спостерігався при поганому емоційному стані. За таких умов можна з упевненістю вважати самооцінку хворих основної групи щодо сприйняття проблем зі здоров'ям об'єктивізованою.

Що стосується групи порівняння, то в ній, навпаки, у 75,0 \pm 3,0% було відзначено високий ступінь активності, інтересу, емоційного тону та комфортності. Разом з тим, частка тих, у кого констатовано низький або виражений ступінь та середній за методикою М. Курганського, зростає з тією, що за С. Спілберґером мали середній та високий рівень особистісної тривожності. У табл. 9 наведені середні значення оцінки рівня психологічного стану особистості за методикою М. Курганського у групах спостереження, що об'єктивізують представлені вище розподіл за ступенем його порушення.

Зазначене всеяке упевненість в отриманих результатах, що забезпечить адекватний вибір передбаченої психологічної корекції для нівелювання негативного фону під час лікування статевих розладів.

Обґрунтування удосконалення діагностики сексуальних розладів у хворих соматичного профілю на прикладі виразкової хвороби

За результатами поглибленого аналітико-синтетичного аналізу результатів дослідження були простежені різноаспектні зміни у групі порівняння, яка представлена лише хворими із ВХДК та ВХШ. Передусім привертала увагу показники якості життя. Ті зміни у параметрах стосовно фізичного та пси-

хологічного компонентів здоров'я, що були притаманні хворим основної групи, де статеві розлади поєднані з виразковою хворобою, з меншою мірою вираженості виявлені і в групі порівняння. Це – загальний стан здоров'я, що повного благополуччя суттєво не досягав, оскільки дорівнював 76,5%; показники соціального функціонування становили 51,3%, психічного здоров'я – 69,6%. Частково це можна було б пояснити наявністю соматичного захворювання, якби під час аналізу інших показників не спостерігались зміни, що насторожують. За даними табл. 1 та 3, в яких представлені результати опитування щодо наявності та ступеня депресії, виявлено у практично кожного п'ятого легкий її ступінь, а в поодиноких випадках (2,0%) середній. За шкалою оцінки параметрів депресії (HDRS) простежувався депресивний настрій (28,5 \pm 4,5%), мала місце психічна тривога (19,0 \pm 3,9%) та соматична тривога (32,0 \pm 4,6%). Відповіді за шкалою С. Спілберґера також підтвердили у більшості (93,0 \pm 2,5%) низький, а у решті середній та високий рівень особистісної тривожності (див. табл. 4). Більш вираженою була ситуативна тривожність – у кожного третього (31,0 \pm 4,9%) встановлено її середній рівень, низький – у 63,0 \pm 4,9% (див. табл. 6).

Викладені вище дані разом із відомим положенням спільної етіології статевих розладів та виразкової хвороби у формі стресових життєвих ситуацій, на що вже наголошувалося, мотивувало проведення окремого дослідження. Воно було спрямовано на вивчення оцінки еректильної дисфункції у хворих групи порівняння, при тому, що вони не пред'являли скарг щодо порушення окремих складових копулятивного циклу. Гіпотезою передбачалась можливість виявлення означених порушень сексуальної функції на якомого ранньому етапі їхнього розвитку, оскільки рівень визначеної депресії, нервово-психічної напруженості, переважно ситуативної, а також психосоматичні невротичні стани обґрунтували їхню реальність. Реалізовували її шляхом опитування 100 хворих із виразковою хворобою дванадцятипалої кишки та виразковою хворобою шлунка за анкетой МІЕФ-5 та ПЕФ. Результати наведені у табл. 10 та рис. 4.

Виявилось, що 14 (14,0%) чоловіків мали ознаки еректильної дисфункції, вираженість яких згідно із сумарним балом 10 віднесена до легкого ступеня та 3 – до середнього.

На наступному етапі дослідження за аналізом відповідей анкети ПЕФ виявлені особливості «профілю» сексуального життя. Дві позиції з них, на нашу думку, найбільш ёмко дозволяють його охарактеризувати, а саме: задоволеність статевим актом та задоволеність статевим життям. Як видно з табл. 10, суттєво більше хворих мали проблеми у зазначеному аспекті, що свідчить про різноманітність сексуальних розладів крім

Таблиця 10

Результати оцінки еректильної функції у хворих із виразковою хворобою дванадцятипалої кишки та шлунка (група порівняння)

Параметри	Еректильна функція	Задоволеність статевим актом	Оргазмічна функція	Лібідо	Загальна задоволеність статевим життям
Абс. число	14	16	10	2	20
Бали, М±m	23,2±1,8	13,0±0,7	9,6±0,4	9,5±0,5	8,5±0,7

еректильної дисфункції. Варто звернути увагу на деяке різноманіття відповідей респондентів стосовно сексуальних розладів, що свідчить про існування їхнього власного уявлення щодо складових питань анкет. І, разом з тим, простежується прямий зв'язок між ними та відповідями за анкетною SF-36, які відбивають рівень соціальної активності, тривожності, напружений емоційний стан, про що свідчили й інші автори.

Таке положення дає підставу припустити, що соматичні хвороби складають передумови до розвитку статевих розладів у чоловіків, що треба враховувати при їхній диспансеризації. Особливо це стосується виразкової хвороби, що не потребує, з огляду на певну єдність етіології, додаткових коментарів. Реальне підтвердження було отримано після відповідних об'єктивних обстежень згідно з протоколом. У результаті 11 хворих із виразковою хворобою дванадцятипалої кишки та виразковою хворобою шлунка потребували лікування статевих розладів. Із запропонованих трьох варіантів більшість обрали третій, тобто поєднання психотерапії та лікування силденафілу цитратом (6 осіб); решта – виключно базове лікування із психотерапією та базове лікування із силденафілу цитратом (2 та 3 чоловіки відповідно). Оскільки цей аспект не був передбачений дослідженням, наводимо узагальнено результати проведених медичних призначень. Хворі, яких можна зарахувати до третьої групи, вже через місяць не мали статевих розладів, у інших такі позитивні наслідки відзначено через 6 міс після завершення лікування.

Приведені дані дозволяють зробити два основні висновки. Перше – підтверджується значення раннього виявлення та своєчасного лікування сексуальних розладів. Друге – співвідноситься із першим і зумовлює цю потребу. Суть пропозиції полягає у необхідності на етапі виявлення, диспансеризації чоловіків з виразковою хворобою у якості діагностичного методу ширше застосовувати анамнестичний. Пропонується на рівні сімейних лікарів/лікарів загальної практики, профільних спеціалістів при зверненні з будь якого приводу чоловіків незалежно від віку з виразковою хворобою (чи іншим соматичним захворюванням) обов'язково під час вивчення анамнезу пацієнта ставити два ключових запитання: чи задоволений він статевим актом та про загальну задоволеність статевим життям. Залежно від відповіді рекомендувати консультацію сексопатолога, уролога, андролога. Тобто за такими двома простими запитаннями можна удосконалити процедуру ранньої діагностики. Більше того, на них треба акцентувати увагу під час проведення просвітницької діяльності, доносити інформацію до населення, яке на сьогодні має ще певні упередження стосовно сексуальних розладів, про існуючі варіанти спеціалізованої допомоги, важливість залежності загального стану власного здоров'я від його сексуальної складової та соціальної активності у широкому її розумінні. Крім того, обґрунтована необхідність попередження стресових навантажень як причин виникнення низки захворювань.

ВИСНОВКИ

Доведено, що у переважній більшості пацієнтів з виразковою хворобою дванадцятипалої кишки та шлунка, які мали сексуальні розлади (73,9%), спостерігались достовірно частіше симптоми депресії легкого і середнього ступеня (43,1±4,3% та 30,8±4,0% відповідно), водночас, виявлена вона також у кожного п'ятого хворого з виразковою хворобою – 19,0±3,9% та середнього – у 2,0±1,4% відповідно.

Простежено, що за частотою проявів депресії у хворих із виразковою хворобою дванадцятипалої кишки та виразковою

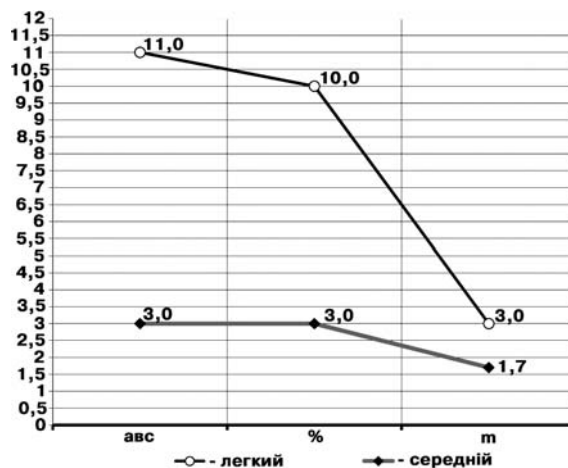


Рис. 4. Розподіл хворих із виразковою хворобою шлунка та дванадцятипалої кишки за ступенем еректильної дисфункції (MIEF-5)

хворобою шлунка, поєднаних зі статевими розладами, виявляли параметри, серед яких достовірно виділялись психічна тривожність (85,4±3,1%), депресивний настрій (73,1±3,8%), соматична тривожність (66,1±4,3%), знижені працездатність та активність (64,6±4,1%). Їхнє поєднання в різних варіантах обтяжувало ситуацію. У хворих виключно із виразковою хворобою превальовали соматична тривожність (32,0±4,6%), депресивний настрій (28,0±4,5%), знижені працездатність та активність (24,0±4,2%).

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

За даними кореляційного аналізу доведено, що рівень особистісної тривожності має пряmlinійний тісний зв'язок із тривалістю виразкової хвороби ($r=0,98$), таким він є між рівнем ситуативної тривожності та тривалістю сексуальних розладів ($r=0,95$), тоді як зворотний – між останніми і віком хворих ($r=-0,97$).

Підтверджена гіпотеза залежності між наявністю у хворих із виразковою хворобою різної вираженості депресії, нервово-психічної напруженості, переважно ситуативної тривожності та розвитком статевих розладів, що доведено виявленням у 14% випадків еректильної дисфункції.

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

Особенности депрессивного состояния мужчин с язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки, имеющих сексуальные расстройства
Ю.М. Гурженко, В.В. Сорока

Цель исследования: оценка особенностей депрессивного состояния мужчин с язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки, имеющих сексуальные расстройства.

Материалы и методы. Исследование основывается на обобщении результатов комплексного обследования и лечения 130 пациентов с язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки в стадии ремиссии и язвенной болезнью желудка в стадии ремиссии, имеющих сексуальные расстройства; первых было 76 (58,5±4,3%) человек, вторых – 54 (41,5±4,3%); $p < 0,05$. Они вошли в основную группу. Группу сравнения составили 100 мужчин с язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки и язвенной болезнью желудка также в стадии ремиссии, которые не жаловались на наличие сексуальных расстройств; соответственно их было 66,0±4,7% и 34,0±3,3%; $p < 0,05$. Создание этой группы мотивировано необходимостью определения особенностей изменений качества жизни, психологического состояния у пациентов с подобными соматическими заболеваниями, но сочетанными или не сочетанными с сексуальными расстройствами. Для этой цели была использована также референтная группа из 20 практически здоровых мужчин, результаты обследования которой дополняли существующие нормированные величины как наиболее приближенные к данной популяции. Все группы были сопоставимы по возрасту, а две первые – по продолжительности язвенной болезни.

Результаты. Определено, что по частоте проявлений депрессии у больных с язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки и язвенной болезнью желудка, с половыми расстройствами, выявлены параметры, среди которых достоверно выделялась психическая тревожность (85,4±3,1%), депрессивное настроение (73,1±3,8%), соматическая тревожность (66,1±4,3%), сниженные работоспособность и активность (64,6±4,1%). Их сочетание в различных вариантах обременяло ситуацию. У больных исключительно с язвенной болезнью преобладали соматическая тревожность (32,0±4,6%), депрессивное настроение (28,0±4,5%), сниженные работоспособность и активность (24,0±4,2%).

Выявлено, что большинству с язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки и язвенной болезнью желудка с половыми расстройствами (60,8±4,2%) присущ высокий уровень личностной тревожности и практически одинаково часто низкий и средний (19,2±3,4% и 20,0±3,4% соответственно). Вместе с тем, 93,0% больных только с язвенной болезнью также отмечали ее наличие низкого уровня выраженности. В то же время, среди первых достоверно чаще наблюдался средний уровень ситуативной тревожности (62,3±4,2%), у каждого третьего – низкий (28,5±3,9%) и у остальных (10,0%) – высокий, тогда как среди вторых по частоте преобладал низкий ее уровень (63,0±4,9% против 31,0±4,9% среднего и 6,0±2,3% – высокого).

Заключение. Подтверждена гипотеза зависимости между наличием у больных с язвенной болезнью различной выраженности депрессии, нервно-психической напряженности, преимущественно ситуативной тревожности и развитием половых расстройств, что доказано обнаружением в 14% случаев эректильной дисфункции.

Обоснован принцип усовершенствования раннего выявления половых расстройств у мужчин с хроническими соматическими заболеваниями на примере язвенной болезни, суть которого – в обязательном включении в анамнестический, как и диагностический, метод двух ключевых параметров: удовлетворенность половым актом и удовлетворенность половой жизнью в целом.

Ключевые слова: язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, нарушение половой функции, психологические расстройства, депрессия.

Features of men depressed patients with gastric ulcer and duodenal ulcer, with sexual disorders

Y.M. Gurzhenko, V.V. Soroka

The objective: the evaluation of depressive state in men with peptic ulcer of stomach and duodenum, which have sexual disorders.

Patients and methods. The study is based on the generalization of the results of complex examination and treatment of 130 patients with peptic ulcer disease duodenal ulcer in remission and gastric ulcer in remission who have sexual disorders; the first were 76 (58,5±4,3%) patients, the second – 54 (41,5±4,3%); $p < 0.05$. They entered the main group. The comparison group consisted of 100 men with peptic ulcer disease duodenal ulcer and gastric ulcer that also in remission who did not complain of sexual disorders; accordingly, they were of 66.0±4.7% and 34.0±3.3%; $p < 0.05$. The creation of this group are motivated by the need to determine the characteristics of changes in the quality of life, psychological status between patients with these somatic diseases, but if not combined with sexual disorders. For this purpose was used the referential group consisted of 20 healthy men, the survey results of which complements the existing normalized values most approximate to this population. All groups were matched for age, and the first two – for the duration of peptic ulcer disease.

Results. It is determined that the frequency of manifestations of depression in patients with peptic ulcer disease duodenal ulcer and gastric ulcer with sexual disorders identified parameters, among which stood out significantly mental anxiety (85,4±3,1%), depressive mood (73,1±3,8%), somatic anxiety (66,1±4,3%), reduced efficiency and activity (64,6±4,1 percent). Their combination in various embodiments burdened the situation. Exclusively in patients with peptic ulcer disease were most prevalent somatic anxiety (32,0±4,6%), depressive mood (28,0±4,5%), capacity and activity (24,0±4,2%).

It is revealed that most duodenal ulcer and gastric ulcer with sexual disorders (60,8±4,2%) characterized by a high level of personal anxiety and almost equally often low to moderate (19,2±3,4% and 20,0±3,4%, respectively). However, 93.0% of patients only with peptic ulcer were also noted its low level of expression. At the same time, among the first significantly more often observed the average level of situational anxiety (62,3±4,2%), every third – low (28,5±3,9%) and others (10,0 %) – high, whereas among second – frequency dominated low level (63,0±4,9% vs 31,0±4,9% of the average and 6,0±2,3% – high).

Conclusion. It was confirmed the hypothesis of dependence between the presence of in patients with peptic ulcer disease various intensities of depression, mental tension, mainly situational anxiety and the development of sexual dysfunctions, as evidenced by the discovery in 14% of cases of erectile dysfunction.

It was proven the principle of improving the early identification of sexual disorders in men with chronic somatic diseases, for example peptic ulcer disease, the essence of which – a mandatory inclusion in the medical history, as diagnostic method of two key parameters: the satisfaction of sexual intercourse and satisfaction with sexual life in General.

Key words: gastric ulcer and duodenal ulcers, sexual function disorders, psychological disorders, and depression.

Сведения об авторах

Гурженко Юрий Николаевич – Национальная медицинская академия последипломного образования имени П.Л. Шупика, 04112, г. Киев, ул. Дорогожицкая, 9; тел.: (050) 668-08-08

Сорока Василий Васильевич – Национальная медицинская академия последипломного образования имени П.Л. Шупика, 04112, г. Киев, ул. Дорогожицкая, 9

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Горпинченко И.И. Сексуальное здоровье и неврозы / И.И. Горпинченко, М.Н. Соколова // Здоровье мужчины. – 2008. – №25. – С. 42–144.
2. Горпинченко І.І. Чоловічі статеві розлади: Навчальний посібник / І.І. Горпинченко, Ю.М. Гурженко, С.В. Возіанова, Д.З. Воробець, О.В. Шуляк. – Львів: Кварт, 2011. – 221 с.

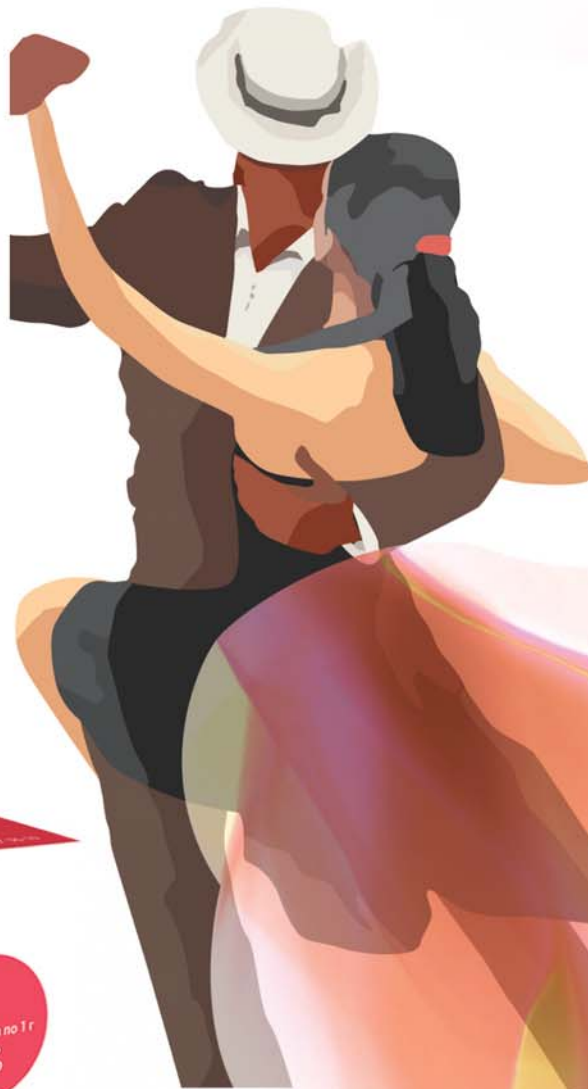
Статья поступила в редакцию 25.10.16

ЛАФЕРОМАКС

interferon alfa-2b

Показання до застосування у дорослих:¹

- Урогенітальні змішані інфекції, що передаються статевим шляхом
- Передпухлинні захворювання шийки матки (дисплазія)
- Папіломавірусні інфекції (вульгарні бородавки, гострокінцеві юнктиломи)



Інформація про лікарський засіб

1. Інструкція для медичного застосування лікарського засобу Лаферомакс Інформація призначена для професійної діяльності медичних і фармацевтичних працівників для розповсюдження на спеціалізованих семінарах, конференціях, симпозиумах з медичної тематики або для розміщення у спеціалізованих виданнях, призначених для медичних установ та лікарів. Перед призначенням слід обов'язково ознайомитися з інструкцією для медичного застосування та загальними застереженнями. Реєстраційне посвідчення: № UA/13779/01/03, № UA/13779/01/04 Скорочена інструкція для медичного застосування
Склад: interferon alfa-2b. Лікарська форма: супозиторії. Показання: для дорослих при папіломавірусних інфекціях, урогенітальних змішаних інфекціях, які передаються статевим шляхом, при передпухлинних захворюваннях шийки матки. Протипоказання: підвищена чутливість до компонентів препарату, дисфункція щитоподібної залози, тяжкі серцево-судинні захворювання, псоріаз; виражені порушення функції печінки та/або нирок; епілепсія та інші захворювання ЦНС, захворювання печінки, аутоімунні захворювання, пригнічення мієлоїдного росту, кровотворення. Побічні реакції: алергічні реакції, грипоподібні симптоми, порушення функції печінки, щитоподібної залози. Категорія відпуску: за рецептом

За додатковою інформацією звертайтеся за адресою:

ТОВ "ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ ЗАВОД "БІОФАРМА"

09100, м. Біла Церква, вул. Київська, 37

Тел.: +38 (044) 277-36-10

www.biofarma.ua



BIOFARMA

 **Природа проти раку**

МУЛЬТИТАРГЕТНИЙ ПІДХІД ДО ЛІКУВАННЯ МАСТОПАТІЇ ТА ПРОФІЛАКТИКИ РАКУ МОЛОЧНОЇ ЗАЛОЗИ



ЕПІГАЛІН® БРЕСТ. **Склад:** 1 капсула містить: активні інгредієнти: 3,3'-диіндолілметан – 200 мг, екстракт прутняка звичайного (*Vitex agnus-castus* L.) – 100 мг, екстракт зеленого чаю – 82 мг (що містить епігаллокатехін-3-галлату – 45 мг). Функціональні властивості *Epigalin® Брест* обумовлені фізіологічною активністю 3,3'-диіндолілметану, епігаллокатехін-3-галлату, а також комплексом біологічно активних речовин, що містяться у екстракті прутняка звичайного (*Vitex agnus-castus* L.). Біологічно активні речовини, що входять до складу *Epigalin® Брест*, впливають на всі механізми проліферації, сприяючи пригніченню гіперпластичних процесів у молочних залозах та репродуктивних органах жінок. **Рекомендації щодо застосування:** *Epigalin® Брест* рекомендується як додаткове джерело 3,3'-диіндолілметану (димерна форма індол-3-карбінолу), епігаллокатехін-3-галлату, а також комплексу біологічно активних речовин, що містяться у екстракті прутняка звичайного (*Vitex agnus-castus* L.) з метою нормалізації функціонального стану молочних залоз та репродуктивних органів жінок при патологічних гіперпластичних процесах в молочних залозах та репродуктивних органах жінок групи ризику масталгії, передменструальному синдромі, а також для попередження розвитку гіперпластичних процесів у молочних залозах та репродуктивних органах жінок групи ризику. **Спосіб застосування та рекомендована добова доза:** вживати дорослим (жінкам) по 1-2 капсули на добу під час прийому їжі. Курс застосування визначається лікарем індивідуально, проте зазвичай становить не менше 3-х місяців. Перед застосуванням рекомендована консультація лікаря. **Протипоказання:** вагітність та період лактації, індивідуальна чутливість до будь-якого з компонентів. **Найменування та місцезнаходження і номер телефону виробника:** Біокалс Інтернешнл ГмбХ, Німеччина, Хайнріх-Вірт-Штр., Д-95213, Мюнхберг / Biohealth International GmbH, Germany, Heinrich-Wirth-Str. 13, D-95213 Münchberg; тел.: +49 9251 870 87 20. **Тазалок™** – комбінований негормональний лікарський засіб, у вигляді настоянки суміші (1:10) коріння лабазника шестипелюсткового, свіжого коріння петрушки кучерявої, свіжого коріння селери, трави підмаренника справжнього, трави льонку звичайного, квіток нагідок. **Тазалок™** виявляє селективну антиестрогенну активність, призводить до ритмічного вироблення і нормалізації співвідношення гонадотропних гормонів, сприяє зниженню рівня пролактину та підвищенню рівня прогестерону, усуває дисбаланс між естрадіолом і прогестероном, нормалізує другу фазу менструального циклу, а також чинить антипроліферативну, протизапальну, резорбтивну, седативну та загальноозміщуючу дію. **Протипоказання:** підвищена чутливість до компонентів препарату, період вагітності і годування груддю, дитячий вік. P/n UA/8499/01/01. **Виробник лікарського засобу:** Dr. Gustav Klein GmbH & Co. KG, Germany (Штайнфельд 3, Д-77736 Цель А.Х. (Германия)). Інформація призначена виключно для медичних фахівців. Повна інформація представлена в інструкції до застосування. **ТОВ «УНІВЕРСАЛЬНЕ АГЕНТСТВО «ПРО-ФАРМА»**, 03170, м. Київ, Святошинський район, вулиця Перемоги, буд. 9, офіс 20, тел./факс: (044) 422-50-70.

PRO PHARMA