

Здоровье женщины

ISSN 1992-5921

№3 (119) '2017

ЖУРНАЛ ВЫХОДИТ
С ФЕВРАЛЯ 1998 ГОДА

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

ДИСТАНЦИОННОЕ ОБУЧЕНИЕ 11

РЕАЛИИ СОВРЕМЕННОЙ
АКУШЕРСКОЙ ПРАКТИКИ 20

ОПТИМИЗАЦИЯ ТАКТИКИ
ВЕДЕНИЯ БЕРЕМЕННЫХ
С ПЕРИНАТАЛЬНЫМИ ПОТЕРЯМИ
В АНАМНЕЗЕ 41

ПУТИ СНИЖЕНИЯ ЧАСТОТЫ
КЕСАРЕВА СЕЧЕНИЯ В УСЛОВИЯХ
ТИПИЧНОГО ГОРОДСКОГО
РОДДОМА 50

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ
СОЧЕТАНИЯ МИОМЫ МАТКИ
И БЕРЕМЕННОСТИ 65

НЕВЫНАШИВАНИЕ
БЕРЕМЕННОСТИ: СОВРЕМЕННЫЕ
ВЗГЛЯДЫ НА ПРОБЛЕМУ 113

МЕЖДУНАРОДНЫЕ
ПРОТОКОЛЫ 123



Лютеина
Микронизированный прогестерон

Сучасні форми мікронізованого
натурального прогестерону



Сублінгвальна форма
швидкий ефект¹

♥ Ефект вже через
30 хвилин

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

Вагінальна форма
тривалий ефект²

♥ Ефект протягом 24 годин
♥ Інноваційна форма 200 мг

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



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



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



Виробник: ТОВ «АДАМЕД», Польща.
Паблікаційно-фармацевтичний завод.
Польща. Завантажено: ТОВ «АДАМЕД»,
Польща. Представителі в Україні:
01015, м. Київ, вул. Радянська, 10
Тел./факс: (044) 280-57-16, 280-57-64

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

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



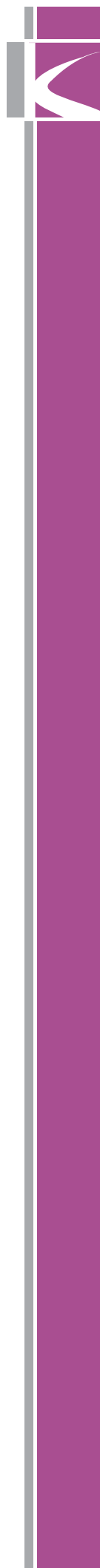
9 771992 592002 >

НАСОЛОДА ЧИСТОТОЮ І ЛЕГКІСТЮ



YURIA PHARM

ІНСТРУКЦІЯ по застосуванню виробу медичного призначення. Вагінальний гель на основі гіалуронової кислоти. ГІНОДЕК (ГІНОДЕК). Опис. ГІНОДЕК (ГІНОДЕК) – вагінальний гель, до складу якого входить декаметоксин та гіалуронова кислота. Гель має однорідну, в'язку консистенцію, без запаху. Склад. Вагінальний гель на основі гіалуронової кислоти 0,5%, 5 мл у контейнері полімерному, містить: Декаметоксин 1,0 мг. Гіалуронат натрію 25,0 мг. Лактатний буфер pH 3,8-4,5 до 5,0 мл. Вагінальний гель на основі гіалуронової кислоти 1,0%, 5 мл у контейнері полімерному, містить: Декаметоксин 5,0 мг. Гіалуронат натрію 50,0 мг. Лактатний буфер pH 3,8-4,5 до 5,0 мл. Вагінальний гель на основі гіалуронової кислоти 1,5%, 10 мл у контейнері полімерному, містить: Декаметоксин 10,0 мг. Гіалуронат натрію 100,0 мг. Лактатний буфер pH 3,8-4,5 до 10,0 мл. Вагінальний гель на основі гіалуронової кислоти 1,5%, 10 мл у контейнері полімерному, містить: Декаметоксин 2,0 мг. Гіалуронат натрію 150,0 мг. Лактатний буфер pH 3,8-4,5 до 10,0 мл. Вагінальний гель на основі гіалуронової кислоти 1,5%, 10 мл у контейнері полімерному, містить: Декаметоксин 2,0 мг. Гіалуронат натрію 150,0 мг. Лактатний буфер pH 3,8-4,5 до 10,0 мл. Показання. Інфекційно-запальні захворювання статевих органів. Профілактика інфекційно-запальних ускладнень в акушерстві та гінекології (перед оперативними втручаннями, малім діагностичним операціям, перед пологами, штучним перериванням вагітності, до та після встановлення ВМС). Стан, що супроводжується сухістю слизової оболонки пілля (дисτροφія слизової оболонки у постменопаузній період, подразнення, печіння, свербіж вислідок частих спринцювань, захворювань шлунково-кишкового тракту, прийому антибіотиків, гормонів, контрацептивів). Для поліпшення природних процесів, для заступу припинення під час природного половит, при передчасних пологах, після розриву амніотичного мішка. Профілактика інфекцій, які передаються статевим шляхом. Механізм дії. ГІНОДЕК (ГІНОДЕК) – вагінальний гель, до складу якого входить декаметоксин та гіалуронова кислота. Гель підтримує pH та вологість слизової пілля, захищаючи чому допомагає формувати нормальну мікрофлору, захищає від різних інфекцій, усуває дисбаланс та сухість в статевих органах. Декаметоксин чинить антимікробну, протигрибкову дію та концентрується на цитоплазматичній мембрані (ЦПМ) мікробної клітини і з'являється з фосфоліпиди гратику пілля мембрани, порушуючи проникність ЦПМ мікроорганізмів. Декаметоксин високоактивний відносно мікроорганізмів стійких до антибіотиків. Декаметоксин не всмоктується слизовими оболонками, неухватюючи шкідливо та рівномірно покриваючи. Гіалуронова кислота має властивість зв'язувати воду, чим забезпечує гіалуронову вологість в слизовій оболонці пілля, провант ретентивну та рівноважну властивість, а також покращує мікроциркуляцію процесів в слизовій оболонці пілля. Протипоказання. Індивідуальна непереносимість компонентів, що входить до складу гелю. Спосіб застосування та дози. Тільки для внутрішньовживання застосування! Контейнер полімерний містить 5 мл або 10 мл гелю (в залежності від об'єму контейнеру), в який приблизно 5 мл або 10 мл гелю вливають в пілля під час вживання. Рекомендована доза при статевих, що супроводжуються сухістю слизової оболонки пілля та інфекційно-запальних захворюваннях статевих органів становить 5 мл 1-2 рази на добу, курс лікування – 7-10 днів. Для профілактики інфекційно-запальних ускладнень в акушерстві та гінекології рекомендується доза становить 5 мл. Для поліпшення природних процесів, при передчасних пологах, після розриву амніотичного мішка рекомендується дозу становити 5-10 мл. Гель вводить під час закінчення обстеження, під час половит, починаючи з першого вагінального обстеження. При кожному вагінальному обстеженні необхідно нанести 3-5 мл гелю на стертину утримувану і рівномірно розподілити цю кількість по полових органах. Додатково введений гель слід проводити через 15-30 хвилин після розриву амніотичного мішка. Кількість, необхідна для одних половит, в середньому становить від 10 до 30 мл гелю. Для профілактики інфекцій, що передаються статевим шляхом, рекомендується застосовувати 5 мл гелю не більше ніж через 2 години після закінчення половит. Контейнер полімерний. 1. Покласти пальцем проти часової стрілки та виділяти 1, 2. Наконичкою контейнера ввести в половий орган однією або двома пальцями глибоко в пілля. 3. Виділити вміст контейнера в пілля. Допускається залишити невелику кількість гелю в контейнері полімерному після використання. Побічні реакції. У разі виникнення подразнення пілля, припинити використання та звернутись до лікаря. Напівки заводи безпеки при застосуванні. При застосуванні ГІНОДЕК (ГІНОДЕК) вагінальний гель можна проводити як доповнювальне чи основне засіб без застосування мила. Перевіряйте термін придатності та цілісність упаковки перед використанням. Не використовуйте ваби, якщо минає термін придатності або пошкоджена упаковка. При вагітності та під час годування груддю застосування протипоказані, з вади лікар. Не слід застосовувати як засіб контрацепції. Термін придатності. 2 роки. Умови зберігання. Зберігати в сухому, захищеному від світла, недоступному для дітей місці при температурі не вище 30°C. Не заморозувати. Після закінчення виробництва. ТОВ «Юрія-Фарм» Україна, 03030, м. Київ, вул. М. Амосова, 101/Ф +38044 275-93-41, на завод: ТОВ «Юрія-Фарм» Україна 16030, м. Черкаси, вул. Вербова, 108. Реєстраційне посвідчення ІР 13657/2014 від 16.10.2014




ВИДАНОЛ®

(транексамова кислота 500 мг)

Ефективне лікування маткової кровотечі



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

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

Інформація для професійної діяльності медичних та фармацевтичних працівників.

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

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

ЗДОРОВЬЕ ЖЕНЩИНЫ 3 (119)/2017

УЧРЕДИТЕЛИ

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
УКРАИНЫ

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

ГУ «ИНСТИТУТ ПЕДИАТРИИ, АКУШЕРСТВА
И ГИНЕКОЛОГИИ НАМН УКРАИНЫ»

ГУ «УКРАИНСКИЙ ИНСТИТУТ
СТРАТЕГИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ
МЗ УКРАИНЫ»

ЩЕРБИНСКАЯ Е.С.

БАХТИЯРОВА Д.О.

АДРЕС ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ И ТЕЛЕФОНЫ 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 № 4 от 12.04.2017 г.

Подписано к печати 28.04.2017 г.

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

Фотовывод и печать

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

© Министерство здравоохранения Украины, 2017
© Национальная медицинская академия
последипломного образования им. П.Л. Шупика, 2017
© ГУ «Институт педиатрии, акушерства и
гинекологии НАМН Украины», 2017
© Щербинская Е.С., 2017
© Бахтиярова Д.О., 2017

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

ЗДОРОВЬЕ ЖЕНЩИНЫ ЗДОРОВ'Я ЖІНКИ HEALTH OF WOMAN

Всеукраинский научно-практический журнал

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

ГЛАВНЫЙ НАУЧНЫЙ КОНСУЛЬТАНТ

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

ГЛАВНЫЕ РЕДАКТОРЫ

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

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

ЗАМ. ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА

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

ЭКСПЕРТНАЯ ГРУППА РЕЦЕНЗЕНТОВ

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

НАУЧНЫЕ КОНСУЛЬТАНТЫ

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

Научный редактор

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

ДИРЕКТОР ПО РЕКЛАМЕ

И. Н. Лукавенко

ОТВЕТСТВЕННЫЙ СЕКРЕТАРЬ

А. А. Попильнюк

РЕКЛАМА

И. В. Арестович

Е. О. Панова

ЛИТЕРАТУРНЫЙ РЕДАКТОР

Н. К. Багдасарян

КОРРЕКТОР

Л. В. Тищенко

ДИЗАЙН И ВЕРСТКА

С. О. Обедникова

Председатель редакционной коллегии

В. В. Каминский

Редакционная коллегия

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

HEALTH OF WOMAN 3 (119)/2017

FOUNDERS

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

EDITORIAL OFFICES ADDRESS AND TELEPHONE OF PUBLISHERS

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

OUR SUBSCRIPTION INDEX: 74598

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

Circulation – 5500 copies.

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

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

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

*Journal «Health of Woman» included
in the international scientometric bases:
eLIBRARY.RU (PIPHI), 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 №4 from 12.04.2017.

Passed for printing 28.04.2017

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

Imagesetter and Printing

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

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

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

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

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

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

CHIEF EDITORS

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

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

DEPUTY of CHIEF EDITOR

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

EXPERT GROUP Of REVIEWERS

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

SCIENTIFIC CONSULTANTS

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

ADVERTISING DIRECTOR

I.Lukavenko

RESPONSIBLE SECRETARY

A.Popilnyuk

ADVERTISEMENT

I. Arestovich

E. Panova

LITERARY EDITOR

N. Bagdasarian

CORRECTION

L. Tischenko

DESIGN AND IMPOSITION

S. Obednikova

Chairman of Editorial Board
V.V.Kaminskiy

Editorial board

T.V. Avramenko
V.A. Beniuk
V.V. Berezhnoy
O.A. Berestovoy
V.I. Boiko
R.G. Botchorishvili (France)
G.I. Brekhman (Israel)
B.M. Ventskovskiy
I.B. Ventskovskaya
I.B. Vovk
Yu.V. Voronenko
V.A. Vladimirov
N.I. Genyk
I.Z. Gladchuk
E.P. Gnatko
O.V. Gorbunova
Z.M. Dubossary
T.D. Zadorozhnaya
V.N. Zaporozhan
S.O. Ivanyuta
T.V. Leshcheva
I.S. Lukyanova
L.G. Nazarenko
L.I. Omelchenko
C. P. Pisareva
V.A. Potapov
A.G. Reznikov
T.G. Romanenko
O.V. Romashchenko
N.N. Rozhkovskaya
A.Y. Senchuk
A.I. Soloviev
A.A. Suhanova
T.F. Tatarchuk
R.A. Tkachenko
V.A. Tovstanskaya
L.E. Tumanova
A.G. Tsygkun
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 №3 (119)/2017

DISTANCE LEARNING

- Modern aspects of the rational choice of non-steroidal anti-inflammatory drugs: gynecologist's view (Clinical lecture)
V.I. Pyrohova.....11

NEWS. EVENTS

- «Shifting paradigm in terms of early prevention of birth defects birth to healthy children»: multidisciplinary conference involving domestic and foreign scientists16

TOPICAL ISSUES

- Realities of modern obstetric practice
S.I. Zhuk, O.D. Schurevska, T.V. Pehno20

- Oxidative stress as an important pathogenetic mechanism of changes in the reproductive health of women with somatoform diseases and violation of autonomic homeostasis
V.I.V. Podolskyi, V.V. Podolskyi, V.K. Tishchenko, S.K.Strizhak23

- Stress infertility
N.V. Kosei, S.I. Reheda, N.V. Iarotska, G.O. Gorokhova,28

FOR PRACTICING PHYSICIANS

- Conventional stimulation and regulation therapy: its efficiency in adolescent girls with hypomenstrual syndrome
S.A. Levenets, T.A. Nachotova, O.H. Verkhoshanova, N.A. Udovikova, D.A. Kashkald37

- Pregnancy tactic optimization in women with previous perinatal losses
L.I. Vorobey41

- Features of the ovarian reserve in women with infertility after organ-preserving operations on the pelvic organs
A.E. Dubchak, O.D. Dubenko, O.V. Milevsky, N.M. Obeid.....46

- Ways to reduce cesarean section under conditions typical urban maternity hospital
N.P. Goncharuk, N.R. Kovyda50

- Pathogenetic approach of preterm labour treatment in the background of chronic infection source
S.N. Heryak, N.V. Petrenko, V.Yu. Dobryanska, O.A. Yakimchuk54

- Diagnostics, prophylaxis and forecasting of perinatal pathology at anomalies of placentation (retrochorial hematomas and anomalies of locating of placenta)
S.A. Kuritsyna60

CLINICAL CASE

- Clinical case the combination of uterine leiomyoma and pregnancy
M.V. Makarenko, D.O. Hovsieiev, L.I. Martynova, K.V. Mesropyran.....65

OBSTETRICS

- Estimation of connection of trait and state anxiety with temperament type of pregnant women
V.G. Syusyuka69

- Prevention of venous thromboembolism in pregnant, which included to risk groups: clinical and instrumental research
V. Medved, M. Kyrylchuk, O. Islamova, A. Avtomieienko, T. Savka73

- Prophylaxis of obstetric and perinatal pathology at application of the family focused technologies during pregnancy and labors
S.Yu. Vdovichenko79

LABORATORY TESTS

- The cytologic conclusion in accordance a terminology system The Bethesda system 2014: what's new?
O.V. Rykova, T.P. Bogomaz.....82

GYNECOLOGY

- Optimization of management tactics for patients with complicated cervical ectopy
V.I. Pyrohova, Yu.Yu. Mazur, S.A. Shurpyak86

- Somatic status of patients with different forms of endometrial pathology in late reproductive age and premenopausal
S.M. Korniyenko93

TABLE OF CONTENTS №3 (119)/2017

Molecular and biological genetic inductors of change mucous endometrium at external genital endometriosis	
<u>P.N. Veropotvelyan</u> , I.S. Tshmistrenko, A.A. Bondarenko, E.G. Osadchuk, S.A. Zhuravleva	103

INFERTILITY AND FAMILY PLANNING

Prophylaxis of unsuccessful attempts of auxiliary genesial technologies	
I.E. Paluga	110
Miscarriage of pregnancy: current views on the problem (literature review)	
I.I. Vorobyova, A.A. Zhivetskaya-Denisova, V.B. Tkachenko, N.V. Rudakova, S.M. Tolkach	113

ONCOLOGY

Experience of the usage of nabumetone in oncogynecologic patients	
S.M. Kartashov, E.M. Oleshko	118

INTERNATIONAL PROTOCOLS

External Cephalic Version and Reducing the Incidence of Term Breech Presentation	
Green-top Guideline No. 20a	123
Duration of labor and the risk of severe postpartum hemorrhage: A case-control study	
Lill Trine Nyfløt, Babill Stray-Pedersen, Lisa Forsen, Siri Vangen	128

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



СОДЕРЖАНИЕ 3 (119)/2017

ДИСТАНЦИОННОЕ ОБУЧЕНИЕ

- Сучасні аспекти раціонального вибору нестероїдних протизапальних препаратів: погляд гінеколога (Клінічна лекція)
В.І. Пирогова11

НОВОСТИ. СОБЫТИЯ

- «Зміщення парадигми в питаннях ранньої профілактики вроджених вад розвитку для народження здорових дітей»: міждисциплінарна конференція із залученням вітчизняних та іноземних науковців16

АКТУАЛЬНЫЕ ТЕМЫ

- Реалії сучасної акушерської практики
С.І. Жук, О.Д. Щуревська, Т.В. Пехньо20
- Оксидативний стрес як важливий патогенетичний механізм розвитку змін репродуктивного здоров'я у жінок з соматоформними захворюваннями та порушенням вегетативного гомеостазу
Вл.В. Подольський, В.В. Подольський,
І.К. Тіщенко, С.К. Стрижак23
- Гиперпролактинемия в генезе стресс-индуцированного бесплодия. Возможности фитотерапии
Т.Ф. Татарчук, Н.В. Косей, С.И. Регеда,
Н.В. Яроцкая, А.А. Горохова28

В ПОМОЩЬ ПРАКТИЧЕСКОМУ ВРАЧУ

- Ефективність загальностимулювальної регулювальної терапії у дівчаток-підлітків із гіпоменструальним синдромом
С.О. Левенець, О.Г. Верхошанова, Н.О. Удовікова,
Д.А. Кашкалда37
- Оптимізація тактики ведення вагітних з перинатальними втратами в анамнезі
Л.І. Воробей41
- Особливості оваріального резерву у жінок з безплідністю після органозберігальних операцій на органах малого таза
А.Є. Дубчак, О.Д. Дубенко, О.В. Мілевський,
Н.М. Обейд46

- Шляхи зниження частоти кесарева розтину в умовах типового міського пологового будинку
Н.П. Гончарук, Н.Р. Ковида50

- Патогенетичні підходи до лікування передчасних пологів на тлі хронічного вогнища інфекції
С.М. Геряк, Н.В. Петренко, В.Ю. Добрянська,
О.А. Якимчук54

- Діагностика, профілактика та прогнозування перинатальної патології при аномаліях плацентації (ретрохоріальні гематоми та аномалії розташування плаценти)
С.А. Куріцина60

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

- Клінічний випадок поєднання лейоміоми матки та вагітності
М.В. Макаренко, Д.О. Говсєєв, Л.І. Мартинова,
К.В. Месропян65

АКУШЕРСТВО

- Оцінка взаємозв'язку особистісної та ситуативної тривожності з типом темпераменту у вагітних
В.Г. Сюсюка69
- Профілактика венозного тромбоемболізму у вагітних груп ризику: клініко-інструментальне дослідження
В.І. Медведь, М.Є. Кирильчук, О.В. Ісламова,
А.І. Автомеєнко, Т.Р. Савка73
- Профілактика акушерської та перинатальної патології при використанні родинно орієнтованих технологій під час вагітності та пологів
С.Ю. Вдовиченко79

ЛАБОРАТОРНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

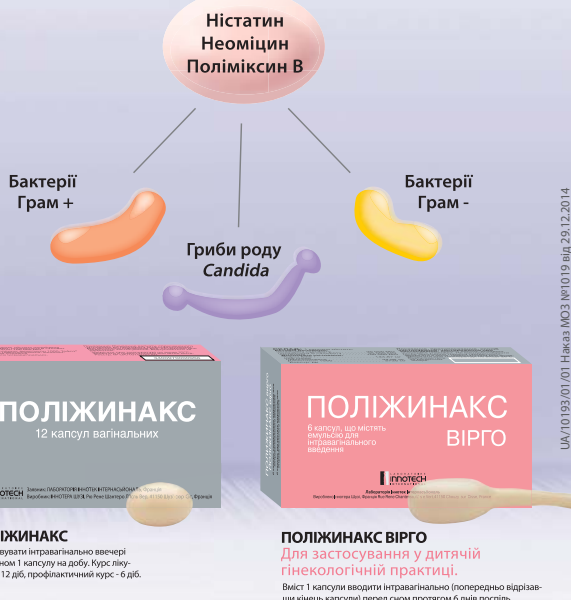
- Цитологическое заключение в соответствии с терминологической системой The Bethesda system 2014 года: что нового?
О.В. Рыкова, Т.П. Богомаз82

ПОЛІЖИНАКС®

Ністатин, Неоміцин, Поліміксин В

Унікальна комбінація широкого спектра дії
для ефективного лікування вагініту*

3 активні речовини*



Лікування вагініту, спричиненого чутливими мікроорганізмами:*

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

Профілактика інфекційних ускладнень:*

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



Представництво «Лабораторія Іннотек Інтернасьйональ» в Україні,
01001, м. Київ, вул. Мала Житомирська/Михайлівська, буд. 6/5.

* Інструкція для медичного застосування препарату "Поліжинакс" та "Поліжинакс Вірго".
Матеріал для розповсюдження в рамках спеціалізованих семінарів, конференцій, симпозіумів з медичної тематики та у спеціалізованих виданнях, призначених для медичних та фармацевтичних працівників.
Характеристики препарату дивіться на стор. 72

ТОТЕМА®

залізо, мідь, марганець

**ФРАНЦУЗЬКА ЯКІСТЬ –
ЗАЛІЗНИЙ РЕЗУЛЬТАТ!**



- 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. Семіоніч. 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 Інструкція для медичного застосування.
³ WHO Model List of Essential Medicines 18th list (April 2013) (Final Amendments – October 2013).



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

Склад лікарського засобу: 1 ампула (10 мл) містить заліза (у вигляді заліза глюконату) 50 мг; марганцю (у вигляді марганцю глюконату) 1,33 мг; міді (у вигляді міді глюконату) 0,7 мг.
Показання для застосування. Залізодефіцитна анемія. Профілактичне лікування залізодефіциту у вагітних жінок, недоношених немовлят, близнюків або дітей, які народжені жінками з дефіцитом заліза. Якщо раціон харчування не містить достатньої кількості заліза. **Протипоказання.** Надлишок заліза в організмі. Регулярні гемотрансфузії. 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, запор, 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. Вийти ампули слід розчинити у простій чи підсолодженій 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 для розповсюдження в рамках спеціалізованих семінарів, конференцій, симпозіумів з медичної тематики та у спеціалізованих виданнях, призначених для медичних та фармацевтичних працівників.

СОДЕРЖАНИЕ 3 (119)/2017

ГИНЕКОЛОГИЯ

Оптимізація тактики ведення пацієнток з ускладненою ектопією шийки матки

В.І. Пирогова, Ю.Ю. Мазур, С.О. Шурпак86

Somatic status of the patients with different forms of endometrial pathology in late reproductive age and premenopausal period

S.M. Korniyenko93

Соматический статус пациенток с разными формами патологии эндометрия в поздний репродуктивный период и период пременопаузы

С.М. Корниенко98

Молекулярно-биологические и генетические индукторы изменения слизистой оболочки эндометрия при наружном генитальном эндометриозе

[П.Н. Веропотвелян], И.С. Цехмистренко, А.А. Бондаренко, Е.Г. Осадчук, С.А. Журавлева103

БЕСПЛОДИЕ И ПЛАНИРОВАНИЕ СЕМЬИ

Профілактика невдалих спроб застосування допоміжних репродуктивних технологій

І.Є. Палига110

Невиношування вагітності: сучасні погляди на проблему (Огляд літератури)

І.І. Воробйова, А.А. Живецька-Денисова, В.Б. Ткаченко, Н.В. Рудакова, С.М. Толкач113

ОНКОЛОГИЯ

Опыт применения набуметона у онкогинекологических больных

С.М. Карташов, Е.М. Олешко118

МЕЖДУНАРОДНЫЕ ПРОТОКОЛЫ

Наружный акушерский поворот и снижение частоты тазовых предлежаний плода

Green-top Guideline No. 20a, Март 2017123

Продолжительность родов и риск массивного послеродового кровотечения: исследование «случай-контроль»

Lill Trine Nyfløt, Babill Stray-Pedersen, Lisa Forsen, Siri Vangen128

Шановні читачі!

20 квітня ДП «Преса» розпочинає передплату на журнал «Здоровье женщины» на 2 півріччя 2017 року

Передплату можна оформити за «Каталогом видань України»:

- у відділеннях поштового зв'язку
- в операційних залах поштамтів
- у пунктах приймання передплати
- на сайті ДП «Преса» www.presa.ua.

НАШ ПЕРЕДПЛАТНИЙ ІНДЕКС: 74598



Bionorica®

Порушення менструального циклу?

Циклодинон®

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



Таблетки, вкриті оболонкою: 1 таблетка містить 4 мг екстракту плодів прутняку звичайного нативного сухого (Fructus Agni casti) (7-11 : 1), (екстрагент етанол 70 % (об/об)).
Краплі оральні: 100 г крапель містить 0,240 г (240 мг) екстракту плодів прутняку звичайного нативного сухого (Fructus Agni casti) (7-11 : 1), (екстрагент етанол 70 % (об/об)).
Показання. Порушення менструального циклу (або безпліддя пов'язане з недостатністю жовтого тіла). **Застосування.** Препарат приймати по 1 таблетці 1 раз на день. Лікування триває протягом 3 місяців без перерви на час менструації. **Протипоказання.** Не можна застосовувати у випадку підвищеної чутливості до плодів прутняку звичайного або до будь-якого із допоміжних компонентів препарату. **Особливі застереження.** У випадку виникнення болю або набухання молочних залоз, а також при порушеннях менструального циклу рекомендується проконсультуватися з лікарем, оскільки ці симптоми можуть свідчити про захворювання, що потребує медичного дослідження. **Застосування у період вагітності або годування груддю.** Не можна застосовувати у період вагітності або годування груддю (може спричинити зменшення лактації). **Побічні реакції.** Після застосування лікарських засобів, які містять плоди прутняку звичайного, повідомлялось про такі симптоми, як головний біль, свербіж або шлунково-кишковий дискомфорт, який проявляється нудотою, болем у ділянці шлунка. Можливі прояви підвищеної чутливості у вигляді висипу, кропив'янки, набряку Квінке, утруднення дихання та кохання.
1. В.П. Сметик, Л.Б. Бутарева Науковий центр акушерства, гінекології та перинатології РАМН, Москва. Журнал «Проблеми репродукції», том 11, 5/2005, стр. 50-54
2. W.Wuttkke et al 1997. Gbb Fra 57: 569-574
3. Інструкція для медичного застосування препарату

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

Розкриваючи силу рослин

Запалення нирок? Цистит?

Канефрон® Н

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



Канефрон® Н. Таблетки, вкриті оболонкою: 1 таблетка містить порошок висушених лікарських рослин: трави золототисячника 18 мг, кореня любистку 18 мг, листя розмарину 18 мг.
Краплі оральні: 100 г крапель містить 29 г водно-спиритового екстракту (1:16) з лікарських рослин: трави золототисячника 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 неффекційні захворювання нирок; профілактика утворення сечових каменів. **Протипоказання.** Підвищена індивідуальна чутливість до компонентів препарату. Пептична виразка у стадії загострення. Краплі не слід застосовувати як монотерапію у випадках порушень функції нирок. Не слід застосовувати Канефрон® Н для діуретичної терапії 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 доказательству. Мед. аспекты здоровья женщины, 3(20): 2-5. Кравченко Н.Ф., 2 - Мурашко Л.Е. (2008) Использование препарата Канефрон® Н для профилактики и лечения гестоза при патологии мочевыделительной системы. Репрод. здоровье женщины, 1 (35): 48-51. 3 - Каладзе Н.Н., Слободан Е.И. (2012) Патогенетически ориентированный метод оптимизации восстановительного лечения детей, больных хроническим пиелонефритом. Соврем. педиатрия, 2(42): 124-129. 4 - Дудар І.О., Лобода О.М., Крот В.Ф. та ін. (2009) 12-місячне порівняльне дослідження застосування препарату Канефрон® Н у лікуванні хворих із інфекцією сечової системи. Здоровье мужчины, 3(30): 85-90.

Виробник: Біонорика (Німеччина)

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

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

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

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

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

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

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

Эл. адрес: alexandra@zdr.kiev.ua

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

Необходимый минимум – 90% правильных ответов.

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

Фамилии докторов, получивших сертификаты

За правильные ответы на тесты к статье:

**«Соматичні та акушерські аспекти дефіциту магнію
(Клінічна лекція)»**

Ивасив О.В.

За правильные ответы на тесты к статье:

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

Палош А.Д.

За правильные ответы на тесты к статье:

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

Палош А.Д.

За правильные ответы на тесты к статье:

**«Психологічні аспекти роботи акушера-гінеколога
у випадку перинатальних втрат (Клінічна лекція)»
(С.І. Жук, О.Д. Щуревська, А.О.Шляхтіна)**

Артюх Л.П.

Дорожко О.М.

Мусяц С.А.

Палош А.Д.

Тертична-Телюк С.В.

За правильные ответы на тесты к статье:

**«Генетичні аспекти багатоплідної вагітності
(Клінічна лекція)» (Л.Г. Назаренко, С.Г. Біляєв)**

Верещук И.А.

Наумчик С.С.

Солига А.Н.

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

Сучасні аспекти раціонального вибору нестероїдних протизапальних препаратів: погляд гінеколога (Клінічна лекція)

В.І. Пирогова

Львівський національний університет імені Данила Галицького

У статті наведені основні механізми дії нестероїдних протизапальних препаратів (НПЗП), їхня класифікація. Розглянуті показання та аспекти безпечного застосування НПЗП у гінекологічній практиці з позицій сучасної медицини.

Ключові слова: нестероїдні протизапальні препарати, хронічний тазовий біль, диклофенак натрію, Диклоберл.

Понад 30 років тому група дослідників відкрила фундаментальний механізм дії нестероїдних протизапальних препаратів (НПЗП). Розшифровка механізмів, які лежать в основі протизапальної активності, побічних ефектів, і розробка на цій підставі нових препаратів даного класу вважається одним із значних досягнень фармакології кінця ХХ століття.

Провідним механізмом дії НПЗП є пригнічення активності циклооксигенази (ЦОГ) – ферменту, який регулює біотрансформацію арахідонової кислоти у простагландини (ПГ), простаглілін (PGI₂) і тромбоксан (TxA₂). Терапевтична активність НПЗП пов'язана із запобіганням розвитку або зниженням інтенсивності запалення саме завдяки участі у метаболізмі арахідонової кислоти [2].

За даними ВООЗ, близько 20% населення земної кулі регулярно вживають НПЗП, що ґрунтується на найважливішій особливості цієї групи препаратів – їхній жарознижувальний, болезаспокійливий і протизапальний дії [13]. Велика група НПЗП представлена засобами, які різняться за хімічною структурою, особливостями фармакодинаміки і фармакокінетики, ефективністю та безпекою, що дозволяє індивідуально підібрати НПЗП для кожного пацієнта відповідно до особливостей патогенезу захворювання.

Механізм дії НПЗП розглядається у рамках впливу на різні патогенетичні ланки запального процесу: зменшення проникності капілярів з обмеженням ексудативних явищ, стабілізація лізосом, що перешкоджає виходу в цитоплазму і позаклітинний простір лізосомних гідролаз, гальмування продукції макроергічних фосфатів (насамперед аденозинтрифосфату) у процесах окисного і гліколітичного фосфорилювання.

Однак основний механізм терапевтичної дії НПЗП пов'язаний із перериванням циклооксигеназного шляху метаболізму арахідонової кислоти (АК), внаслідок чого пригнічується синтез ПГ – найважливіших продуктів запалення. ПГ є основним медіатором, що збуджує периферійні нервові закінчення і центральні сенсорні нейрони, пусковим фактором болю і запалення. Унаслідок блокування шляхів перетворення АК основними фармакологічними ефектами НПЗП є: протизапальний, зумовлений зменшенням проникності судинної стінки і зниженням її чутливості до гістаміну, серотоніну, брадікініну; жарознижувальний (через зниження чутливості гіпоталамічних центрів до дії пірогенних речовин); анагетичний, що формується внаслідок збільшення порогу больової чутливості ноцицепторів.

Класифікація НПЗП

Існує декілька класифікацій НПЗП, найбільш складною з яких є класифікація за хімічною структурою (табл. 1).

У клінічній практиці принципове значення має поділ НПЗП за селективністю впливу на ЦОГ, яка каталізує один з етапів синтезу ПГ і тим самим відповідає за розвиток запальної реакції.

ЦОГ-1 присутня практично у всіх органах і є тим ізоферментом, який працює не тільки в умовах запалення, а й забезпечує нормальні фізіологічні процеси (синтез захисного слизу шлунка, деякі етапи кровотворення, фільтрації і реабсорбції у нирках). В умовах патології ЦОГ-1 бере участь у розвитку запалення.

ЦОГ-2 у високих концентраціях виявляють у головному мозку, кістках, органах жіночої статеві системи, нирках; її синтез сильно активується в умовах запалення. Уважається, що саме ЦОГ-2 бере участь у синтезі прозапальних ПГ, посилює активність медіаторів запалення (гістаміну, серотоніну, брадікініну), що зумовлюють клітинну проліферацію, мутагенез і деструкцію. Висока активність ЦОГ-2 виявлена в епітеліальних ракових клітинах і атеросклеротичних бляшках, де фермент гальмує природні процеси апоптозу і спричинює атерогенез.

Таблиця 1

Класифікація НПЗП за хімічною структурою

Хімічна група	Представники
Саліцилати	Ацетилсаліцилова кислота, натрію саліцилат
Похідні піразолону	Фенілбутазон, азапропазон, клофезон
Похідні індолоцтової кислоти	Індометацин, суліндак, кеторолак, етодолак
Похідні фенілоцтової кислоти	Диклофенак, фенклофенак, алклофенак
Похідні фенілпропіонової кислоти	Ібупрофен, кетопрофен, напроксен
Похідні антранілової кислоти	Ме-, флу-, мекло-, толфенамова кислота
Оксиами, енолові кислоти	Піроксикам, лорноксикам, мелоксикам
Похідні сульфонанлідів	Німесулід, целекоксиб

Класифікація НПЗП за селективністю впливу на ізоферменти ЦОГ (Drugs Therapy Perspectives, 2000, з доповненнями)

Ступінь селективності до ЦОГ	Назва препарату
<i>Неселективні інгібітори ЦОГ і селективні інгібітори ЦОГ-1 ("традиційні" НПЗП)</i>	
Виражена селективність щодо ЦОГ-1	Ацетилсаліцилова кислота, індометацин, кетопрофен, піроксикам, суліндак
Помірна селективність щодо ЦОГ-1	Диклофенак, ібупрофен, напроксен
Приблизно однакова селективність до ЦОГ-1 і ЦОГ-2	Лорноксикам
<i>Інгібітори ЦОГ-2</i>	
Помірна селективність щодо ЦОГ-2	Німесулід, мелоксикам, етодолак
Виражена селективність щодо ЦОГ-2	Целекоксиб Рофекоксиб та інші коксиби

Сучасна класифікація НПЗП базується на здатності блокування різних форм ЦОГ (табл. 2).

Традиційні НПЗП здатні блокувати і ЦОГ-1, і ЦОГ-2 (неселективні інгібітори ЦОГ).

Селективність НПЗП щодо інгібіції ЦОГ є досить умовною і відносною. Хоча селективні інгібітори ЦОГ-2 мають високий ступінь блокади ЦОГ-2, у той самий час вони незначно блокують ЦОГ-1, крім того, селективність інгібування ЦОГ може бути дозозалежною.

За рахунок сильної інгібуючої дії щодо ЦОГ-1 вони справляють низку виражених небажаних ефектів, найбільш поширені серед яких – гастроентерологічні побічні реакції. До доведених факторів, які зумовлюють підвищення ризику розвитку побічних ефектів під час терапії НПЗП, належать: вік понад 65 років; наявність в анамнезі патології органів травлення (виразкова хвороба шлунка і дванадцятипалої кишки, шлунково-кишкові кровотечі); вживання високих доз НПЗП або одночасне вживання декількох препаратів; одночасне використання глюкокортикостероїдів; тривале (більше 3 міс) використання НПЗП; терапія антикоагулянтами і антиагрегантами.

Клінічні дослідження засобів із селективним впливом на ЦОГ-2 підтвердили припущення щодо меншої гастроінтестинальної токсичності селективних інгібіторів ЦОГ-2. Застосування препаратів цієї групи значно знизило частоту гастропатій, хоча і не усунуло ризик їхнього розвитку повністю.

Умовно НПЗП ділять на короткодіючі (період напіврозпаду менше 6 год) і тривалодіючі (період напіврозпаду більше 6 год). Більшість НПЗП мають малий період напіврозпаду і період напіввиведення, проте тривалість ефекту не завжди залежить від цих параметрів, оскільки ключове значення має здатність проникати і накопичуватися у вогнищі запалення. Короткий період напіввиведення знижує ризик медикаментозних ускладнень, а швидкість ефекту в цілому залежить від тропності тих чи інших препаратів до органів і тканин. Проте в останні роки з'явилися нові факти щодо ролі ЦОГ-залежного синтезу ПГ у нормі і патології і ЦОГ-незалежних механізмів ефективності і токсичності НПЗП. Погляд на те, що ЦОГ-1 є «фізіологічним», а ЦОГ-2 – «патологічним» ферментами, сьогодні переоцінюється. Наприклад, при деяких формах запалення інгібітори ЦОГ-2 проявляють протизапальні ефекти тільки у дуже високих дозах, блокуючи активність не тільки ЦОГ-2, але і ЦОГ-1, і не впливають (на відміну від неселективних НПЗП) на лейкоцитарну інфільтрацію у зоні запалення. Є дані щодо ЦОГ-незалежних центральних і периферійних анагетичних ефектів НПЗП і здатності неселективних НПЗП виявляти більш виражену анагетичну дію у порівнянні із селективними інгібіторами ЦОГ-2.

Симптоматичні побічні ефекти (біль у животі, диспепсія тощо), які нерідко є підставою для переривання лікування, з

однаковою частотою розвиваються у пацієнтів, що вживають селективні і неселективні інгібітори ЦОГ-2. Крім того, незважаючи на відносну безпеку, у пацієнтів, що отримували селективні інгібітори ЦОГ-2, також описаний розвиток ускладнень з боку травного тракту – ТТ (шлункові кровотечі, перфорації, обструкція) [2]. Широко обговорювалися питання гепатотоксичності НПЗП, яка, за даними різних авторів, коливається у межах 2–23 на 100 000 пацієнтів. Проведений критичний аналіз популяційних досліджень щодо НПЗП-індукованої гепатотоксичності (1992–2009 рр.) дозволив авторам стверджувати, що серед інших небагатьох препаратів низький рівень гепатотоксичності має диклофенак.

Отже, оскільки селективні інгібітори ЦОГ-2 також потенційно не позбавлені недоліків, неселективні НПЗП продовжують залишатися лікарськими засобами, які ще тривалий час посідатимуть дуже важливе місце у клінічній практиці. Необхідно також мати на увазі, що безпека неселективних НПЗП залежить не тільки від вираженості інгібіції ЦОГ-2, але й від інших фармакологічних властивостей препаратів. Тому неселективні НПЗП з певними фармакологічними властивостями (коротким $T_{1/2}$, швидким всмоктуванням і елімінацією, відсутністю печінкової рециркуляції) і збалансованою активністю відносно інгібіції ЦОГ-1 і ЦОГ-2 можуть перевершувати селективні інгібітори ЦОГ-2 щодо ефективності і незначно поступатися їм щодо безпеки [2].

У той самий час сьогодні вивчаються позитивні впливи НПЗП на різні органи і системи. Відзначені остеотропні ефекти неселективних НПЗП, досліджується протективний ефект щодо хвороби Альцгеймера, деяких локалізацій злоякісних новоутворень.

НПЗП широко використовують при різних патологічних станах, які характеризуються гострим і хронічним болем, а також як компонент періопераційної і післяопераційної аналгезії [1, 2].

Терапевтичний ефект НПЗП реалізується за рахунок гальмування активності ЦОГ-2, а основні побічні ефекти з'являються при інгібуванні ЦОГ-1. Протизапальна дія НПЗП також пов'язана із гальмуванням перекисного окиснення ліпідів, стабілізацією лізосомальних мембран, гальмуванням процесів утворення макроергічних зв'язків у процесах окисного фосфорилювання, гальмуванням агрегації нейтрофільних гранулоцитів, пригніченням синтезу, взаємодією з рецепторами, інактивацією інших медіаторів запалення (брадікінін, лімфокіні, лейкотрієни, фактори комплементу й ін.).

Хронічний тазовий біль (ХТБ) є однією з найбільш поширених медичних проблем [3]. Більше половини жінок із ХТБ вимушені обмежувати свою повсякденну діяльність, і 90% відчують біль під час статевого акту. Майже половина жінок з ХТБ пригнічені або перебувають у депресії протягом якогось часу. У дослідженні, проведеному у США, яке вклю-

чало понад 5000 жінок репродуктивного віку (від 18 до 49 років), 14,7% пацієнток скаржились на ХТБ, 50% з них відзначали тимчасову непрацездатність і 45% – зниження продуктивності праці. У США 10% звернень до гінеколога пов'язані із синдромом ХТБ [4].

Причинами больового синдрому можуть бути запальні процеси органів малого таза, післяопераційні спайкові процеси, судинна патологія, наслідки травматичних пошкоджень в області малого таза, вертеброгенні причини тощо [7, 10, 11]. Проте існує значна група пацієнток, у яких не вдається виявити будь-яку з наведених вище причин болю. Відповідно стандартне для цих випадків лікування, а саме – антибактеріальна, гормональна терапія, кортикостероїди, у переважній більшості випадків не дозволяє досягнути позитивного результату [5]. Зазвичай ці хворі ходять по колу фахівців: проктологів, урологів, гінекологів, психіатрів і зрештою залишаються зі своїм болем наодинці, що майже у 20 % пацієнток цієї групи провокує суїцидальні думки [6].

Слід особливо зазначити, що 12% гістеректомій у США, за даними Національного Інституту Здоров'я, виконують у зв'язку з больовим синдромом в області малого таза, у 25% оперативне втручання не приводить до купірування больового синдрому. До 40% лапароскопічних операцій на органах малого таза виконують у зв'язку з хронічним больовим синдромом, при цьому лише у 30% випадків вдається виявити ендометріоз, спайковий процес, запальні зміни або інші вісцеральні причини болю [4, 9, 12].

Гострий біль виникає у момент отримання травми, розвитку запалення, внаслідок гострої хірургічної патології або оперативного втручання, тобто існує очевидна причина болю. При хронічному больовому синдромі причини різноманітні, першопричину іноді неможливо визначити, а сам біль стає хворобою. Термін «хронічний тазовий біль» використовується у разі тривалості болю понад 6 міс, при цьому причина, що зумовила появу больового синдрому, може зникнути, тоді як біль залишається [3, 13].

Верифікація діагнозу «синдром хронічного тазового болю» правомірна у випадках, коли:

- постійний біль турбує понад 6 міс;
- застосовані методи лікування не були ефективні або зумовили незначне полегшення;
- біль є сильнішим, ніж можна було б очікувати унаслідок ймовірної причини;
- спостерігаються порушення сну або надмірна сонливість, зниження апетиту, уповільнення психомоторних реакцій, зниження фізичної активності, пригнічення настрою, плаксивість, депресія, негативні зміни оцінки пацієнткою власної соціальної ролі [3, 6, 12].

Згідно з визначенням Міжнародної асоціації з вивчення болю (International Association of Study of Pain – IASP) ХТБ є самостійним захворюванням, яке проявляється постійним болем у нижніх відділах живота і попереку та триває щонайменше 6 міс [13]. Отже, хронічний тазовий біль є поєднанням фізичних (біль, безсоння, втрата апетиту) і психо-емоційних симптомів (депресія).

Однією з функцій нервової системи є отримання інформації про загрозу або виникнення ушкодження організму. Неприємні відчуття, пов'язані з наявністю болю, сприяють виконанню даної функції. Гострий біль – важливий елемент, що дозволяє нервовій системі здійснювати адаптивну функцію. У разі хронічного персистувального болю ця функція втрачається, що призводить до порушення нормальної роботи не тільки нервової, а й інших систем. Хронічний біль пригнічує інші види чутливості, емоції, розумові процеси і реакції. Порушення швидкодії нервової системи і розлад фізіологічних функцій призводять до зниження якості життя пацієнта і порушення його трудової діяльності.

Незважаючи на існування керівництв з лікування больового синдрому, пацієнти часто не отримують належного лікування через те, що багато лікарів не усвідомлюють важливості терапії больового синдрому [5].

Вирішення проблеми ХТБ вимагає послідовного, комплексного, міждисциплінарного підходу. Одним з важливих мультифокальних підходів до вирішення проблеми ХТБ є зменшення больового синдрому.

Диклофенак є «золотим стандартом» серед НПЗП. Справляючи помірну селективну дію щодо ЦОГ-2, цей препарат поєднує високу знеболювальну і протизапальну активність і цілком задовільну, у порівнянні з більшістю інших НПЗП, переносимість [1, 2]. Основний механізм дії диклофенаку ґрунтується на пригніченні синтезу ПГ за рахунок інгібування ферментів ЦОГ (ЦОГ-1 і ЦОГ-2). Клінічна ефективність практично всіх НПЗП доведена на великому клінічному матеріалі, при цьому саме диклофенак визнаний «золотим стандартом» ефективності, з яким порівнюються і нові лікарські засоби. Важливим аспектом у виборі НПЗП для терапії ХТБ є дані проспективних досліджень, що свідчать про імуномодулювальний вплив та наявність антибактеріального ефекту диклофенаку [2].

Для зменшення ризику виникнення побічних ефектів рекомендується враховувати протипоказання щодо призначення диклофенаку і починати лікування з найменшої дози. В осіб, що належать до груп ризику, добова доза диклофенаку не повинна перевищувати 100 мг, яку бажано розбивати на два або чотири вживання – по 50 мг 2 рази на добу або по 25 мг 4 рази на добу. Диклофенак потрібно вживати після їди. При тривалому вживанні препарату слід утриматися від споживання алкоголю, оскільки диклофенак, як і алкоголь, метаболізується у печінці. У пацієнтів з гіпертонією необхідно контролювати рівень артеріального тиску, у хворих на бронхіальну астму на тлі вживання диклофенаку може спостерігатися загострення. У хворих з хронічними захворюваннями печінки і нирок потрібно застосовувати невеликі дози препарату, контролюючи рівень печінкових ферментів [1]. Узагалі слід пам'ятати, що є людина з властивими їй реакціями, тому «індивідуальна відповідь» на НПЗП у різних пацієнтів може відрізнятися.

Диклофенак є НПЗП, який швидко діє і так само швидко виводиться з організму, що відповідає одній із сучасних вимог до застосування як неселективних, так і селективних інгібіторів ЦОГ-2. Відсутність кумуляції та ентеропечінкової рециркуляції, тривале накопичення у ділянці запалення також належать до переваг фармакокінетики диклофенаку. Більш ніж тридцятирічний досвід застосування диклофенаку натрію при різних захворюваннях і станах, що супроводжуються болем різної локалізації та інтенсивності, засвідчив, що препарат володіє вищою анальгетичною і протизапальною активністю у порівнянні з іншими НПЗП, включаючи селективні.

На сучасному етапі медицини у більшості клінік прийнята єдина тактика лікування больового синдрому, що заснована на відповідності «потужності» анальгетику і інтенсивності болю та визначається за візуальною аналоговою шкалою (ВАШ) оцінки вираженості болю у пацієнтів у спокої [4].

Незважаючи на широкий вибір сучасних медикаментозних препаратів і методик лікування болю, проблема післяопераційного знеболювання посідає одне з провідних місць у лікуванні хворих у гінекологічній практиці. За даними різних авторів, до 75% хворих відчувають біль різної інтенсивності в операційній рані у ранній післяопераційний період, і якість знеболювання не завжди відповідає сучасним вимогам щодо ведення раннього післяопераційного періоду [2, 4].

Післяопераційний біль посилює навантаження практично на всі життєво важливі системи організму, що клінічно проявляється гіпертензією, аритміями, зниженням життєвої і функціональної залишкової ємкості легень, стримуванням хворою рухової активності, обмеженням здатності продуктивно відкашлювати мокротиння тощо. Біль, особливо гострий, не тільки свідчить про пошкодження, але й спричинює цілий каскад біохімічних реакцій, які у свою чергу можуть посилювати больові відчуття [1, 4, 6].

На сьогодні у комплексному підході до подолання післяопераційного болю перевага надається анагетикам, що не належать до наркотичних засобів, у поєднанні з НПЗП як анагетиками периферійної дії.

Для подолання післяопераційного болю традиційно використовують наркотичні анагетиками, однак побічні ефекти цих препаратів (мала терапевтична широта, пригнічення дихання, здатність спричинювати нудоту і блювання, розвиток звикання і медикаментозної залежності) вимагають застосування альтернативних методик для лікування больового синдрому у післяопераційний період. Крім того, післяопераційне знеболювання на основі наркотичних анагетиків не усуває стресової реакції на операційну травму і пов'язані з нею порушення гомеостазу (серцево-судинні реакції, периферійний вазоспазм, зниження тканинного і органного кровотоку, метаболічний ацидоз, порушення реологічних властивостей крові, схильність до тромбоутворення, гіповолемії тощо) [1, 5, 8].

Про недостатню ефективність післяопераційної моноаналгезії у пацієнтів з РГГ свідчать і дані останніх фундаментальних досліджень механізмів болю і знеболювання. Периферійний початковий механізм виникнення післяопераційного болю зумовлений виділенням у пошкоджених тканинах медіаторів болю (ПГ, лейкотрієнів, кінінів тощо). Медіатори болю подразнюють периферійні больові рецептори, спричиняють виникнення больового імпульсу, що поширюється по провідних шляхах у ядра задніх рогів спинного мозку, а далі – у вищі центри регуляції, наслідком чого є стресові реакції системи кровообігу, ендокринної, дихальної, метаболічної та інших систем. Наркотичні анагетиками, що реалізують свою дію через опіоїдні m-рецептори на спінальному та супраспінальному рівнях, не впливають на периферійний пусковий механізм післяопераційного болю. Водночас ПГ, кініни, лейкотрієни та інші біологічно активні речовини спричиняють розвиток процесів запалення і набряку тканин в операційній ділянці, що поглиблюють біль і функціональні розлади в оперованих органах і тканинах [2, 6, 12].

Призначення НПЗП рекомендується ВООЗ у якості «першого кроку» післяопераційного знеболювання [8]. Вважається, що застосування мультимодальної аналгезії дозволяє досягти збалансованого і ефективного контролю після-

операційного болю. Комбінована терапія НПЗП і опіатами приводить до активації різних за своєю суттю механізмів, оскільки НПЗП впливають переважно на процеси трансдукції болю. У патофізіологічних механізмах розвитку больового синдрому (гострого больового синдрому) беруть участь обидва ізоферменти ЦОГ, тому найбільш доцільним є використання препаратів із інгібуючою активністю щодо ЦОГ-1 та ЦОГ-2. Ін'єкційні форми НПЗП найбільше підходять для купірування болю на госпітальному етапі надання медичної допомоги, інші – як на амбулаторному, так і на госпітальному етапах [6, 13].

В арсеналі НПЗП на окрему увагу заслуговує Диклоберл (Menarini Group Berlin Chemie AG), який містить диклофенак натрію і до багатьох переваг якого належить наявність різних форм випуску (таблетки, ретардні капсули, ректальні супозиторії, розчин для внутрішньом'язових ін'єкцій), швидке настання протизапального і знеболювального ефектів, можливість комбінації пероральних форм з ректальними супозиторіями і ін'єкціями для досягнення адекватних терапевтичних доз та індивідуалізації терапії.

Після застосування всередину диклофенак натрію повністю резорбується, їжа може уповільнювати швидкість всмоктування, не впливаючи на його дію. C_{\max} у плазмі досягається через 1–2 год. Унаслідок уповільненого вивільнення активної речовини C_{\max} диклофенаку пролонгованої дії у плазмі крові нижче тієї, яка утворюється у разі введення препарату короткої дії; концентрація залишається високою протягом тривалого часу після вживання пролонгованої форми, $C_{\max} = 0,5\text{--}1$ мкг/мл, час настання $C_{\max} = 5$ год після вживання 100 мг диклофенаку пролонгованої дії. Концентрація у плазмі знаходиться у лінійній залежності від величини уведеної дози. При внутрішньом'язовому введенні C_{\max} у плазмі досягається через 10–20 хв, при ректальному – через 30 хв. Приблизно 35% виводиться у формі метаболітів з фекаліями; близько 65% метаболізується у печінці і виводиться через нирки у формі неактивних похідних (у незміненому вигляді виводиться менше 1%). Диклофенак ослаблює біль у стані спокою і під час руху, запальних процесів, що виникають після операцій і травм, швидко полегшує спонтанний біль, зменшує запальний набряк на місці рани. За протизапальною активністю переважає ацетилсаліцилову кислоту, бутадіон, ібупрофен [7, 9].

Оптимальне поєднання анагезивного і протизапального ефектів Диклоберлу у разі доброї переносимості дозволяє рекомендувати його для пацієнток із ХТБ для застосування протягом тривалого часу. Ретельне оцінювання чинників ризику розвитку побічних ефектів під час застосування НПЗП дозволяє уникнути їхнього виникнення і забезпечити комфортність терапії на тривалий час.

Современные аспекты рационального выбора нестероидных противовоспалительных препаратов: взгляд гинеколога (Клиническая лекция) В.И. Пирогова

В статье описаны основные механизмы действия нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП), их классификация. Рассмотрены показания и аспекты безопасного применения НПВП в гинекологической практике с позиций современной медицины.

Ключевые слова: нестероидные противовоспалительные препараты, хроническая тазовая боль, диклофенак натрия, Диклоберл.

Modern aspects of the rational choice of non-steroidal anti-inflammatory drugs: gynecologist's view (Clinical lecture) V.I. Pyrohova

The main mechanisms of action of non-steroidal anti-inflammatory drugs, their classification are considered in the article. The indications and aspects of the safe use of non-steroidal anti-inflammatory drugs in gynecological practice from the positions of modern medicine are considered.

Key words: nonsteroidal anti-inflammatory drugs, chronic pelvic pain, Diclofenac, Dicloberl.

Сведения об авторе

Пирогова Вера Ивановна – Кафедра акушерства, гинекологии и перинатологии ФПО «Львовский национальный медицинский университет имени Данила Галицкого», 79010, г. Львов, ул. Пекарская, 69. E-mail: pyroh@mail.lviv.ua

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Данилов А.Б. Диклофенак в лечении болевых синдромов / Лечащий врач. — № 5. — 2009.
2. Шварц Г.Я. Современные нестероидные противовоспалительные средства. — М.: Реафарм, 2004. — 40 с.
3. American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG). Chronic pelvic pain. Washington (DC): American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG); 2004; 17. (ACOG practice bulletin; no. 51).
4. Beutel M.E., Weidner K., Vgdhler E. Chronic pelvic pain of Women and its Co-Morbidity / Geburtsh Frauenheilk. — 2005. — № 65. — P. 61–67.
5. Breivik H., Borchgrevink P.C., Allen S.M. et al. Assessment of pain / Br J Anaesth. — 2008. — V. 101, № 1. — P. 17–24.
6. Fior H., Turk D.C. eds. Chronic pain: An Integrated Biobehavioral Approach. London: Informa Healthcare Publishing Group. — 2011.
7. Giudice L.N. Endometriosis / Engl J Med. — 2010. — № 362. — P. 2389–2398.
8. Howard F.M. The role of laparoscopy as a diagnostic tool in chronic pelvic pain // Ballieres Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol. — 2000. — V. 14(3). — P. 467–494.
9. Relation between pain symptoms and the anatomic location of deep infiltrating endometriosis // Fauconnier A., Chapron C., Dubuisson J.B. et al. / Fertil. Steril. — 2002. — V. 78(4). — P. 719–726.
10. Stratton P., Berkley K.J. Chronic pelvic pain and endometriosis: translational evidence of the relationship and implications / Hum Reprod Update. — 2011. — V. 17, № 3. — P. 327–324.
11. Treatment of pelvic pain associated with endometriosis. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine / Fertil. Steril. — 2008. — № 90. — P. 260–269.
12. Vercellini P., Daguati R., Abbiati A. Chronic pelvic pain. In: Arici A., Seli E., eds. Non-invasive management of gynecologic disorders. London: Informa Healthcare Publishing., 2010.
13. WHO systematic review of prevalence of chronic pelvic pain: a neglected reproductive health morbidity // Latthe P., Latthe M., Say L., Gulmezoglu M., Khan K.S. / BMC Public Health. — 2006. — № 6. — P. 177–184.

Статья поступила в редакцию 20.04.17

ТЕСТОВІ ЗАПИТАННЯ

(один або декілька правильних варіантів відповідей на кожне запитання)

1. Протизапальний ефект НПЗП зумовлений:

- ☐ Зменшенням проникності судинної стінки
- ☐ Інгібіцією ЦОГ-1
- ☐ Інгібіцією ЦОГ-2
- ☐ Гальмуванням перекисного окиснення ліпідів.

2. Аналгетична дія НПЗП зумовлена:

- ☐ Збільшенням порогу больової чутливості ноцицепторів
- ☐ Інгібіцією ЦОГ-2
- ☐ Посиленням вивільнення брадікініну і серотоніну.

3. До неселективних інгібіторів ЦОГ належать:

- ☐ Німесулід
- ☐ Целекоксиб
- ☐ Диклофенак.

4. До селективних інгібіторів ЦОГ-2 належать:

- ☐ Рофекоксиб
- ☐ Напроксен
- ☐ Індометацин
- ☐ Кетопрофен.

5. Протипоказаннями до застосування НПЗП є:

- ☐ Психічні розлади
- ☐ Пептична виразка
- ☐ Післяопераційний біль
- ☐ Дисменорея.

6. Сучасні принципи післяопераційного знеболювання:

- ☐ Переважне використання опіоїдних аналгетиків
- ☐ Мульти-modalна аналгезія
- ☐ Переважне використання НПЗП.

7. Фактори, які спричиняють підвищення ризику розвитку побічних ефектів під час терапії НПЗП:

- ☐ Короткотривале вживання НПЗП
- ☐ Одночасне вживання декількох НПЗП
- ☐ Одночасне використання глюкокортикостероїдів
- ☐ Одночасна терапія антикоагулянтами і антиагрегантами.

8. Що із зазначеного нижче не відповідає дійсності:

- ☐ ЦОГ-2 присутня практично у всіх органах і забезпечує нормальні фізіологічні процеси
- ☐ ЦОГ-2 блокує синтез прозапальних простагландинів, гальмує активність медіаторів запалення
- ☐ ЦОГ-2 бере участь у синтезі прозапальних простагландинів, посилює активність медіаторів запалення.

9. «Золотим стандартом» серед НПЗП є:

- ☐ Ацетилсаліцилова кислота
- ☐ Напроксен
- ☐ Індометацин
- ☐ Диклофенак.

10. До похідних фенілоцтової кислоти належать наступні НПЗП:

- ☐ Німесулід
- ☐ Ібупрофен
- ☐ Диклофенак
- ☐ Індометацин.

«Зміщення парадигми в питаннях ранньої профілактики вроджених вад розвитку для народження здорових дітей»: міждисциплінарна конференція із залученням вітчизняних та іноземних науковців

Міждисциплінарна конференція «Зміщення парадигми в питаннях ранньої профілактики вроджених вад розвитку для народження здорових дітей» із залученням вітчизняних та іноземних науковців відбулася 10 березня в Києві з одночасними телемостами у 9 містах України: Дніпрі, Харкові, Запоріжжі, Одесі, Львові, Вінниці, Рівному, Чернівцях та Маріуполі.

Зустріч почалася вітальним словом модератора заходу заступника директора з наукової роботи Державної установи «Інститут педіатрії, акушерства та гінекології НАМН України», доктора медичних наук, професора Тетяни Феофанівни Татарчук. Вона зазначила, що проведення такої конференції було ініціативою від директора Інституту – доктора медичних наук Ю.Г. Антипкіна. Упровадження сьогодні філософія підходу до плода як до пацієнта і розвиток медицини плода та медицини новонародженого є



надзвичайно важливими та актуальними. Професор Татарчук у своєму вступному слові подякувала компанії «Dr. Reddy's», котра підтримала ініціативу проведення цієї конференції, організувала відеотрансляцію, залучила велику аудиторію – а це близько 1000 акушерів-гінекологів з різних регіонів України, – та провідних спеціалістів, готових поділитися власними напрацюваннями у сфері мультидисциплінарного підходу до вирішення проблеми народження здорової дитини.

Першу частину конференції було присвячено міждисциплінарному підходу у вирішенні проблем вроджених вад розвитку, а першу доповідь – «Інноваційні підходи до перинатальної діагностики та ведення вагітності при основних природжених вадах термінового хірургічного

втручання» – представила керівник відділу медицини плода ДУ «Інститут педіатрії, акушерства та гінекології НАМН України», доктор медичних наук, професор Ірина Юріївна Гордієнко. Вона зазначила, що, за даними ВООЗ, від вроджених вад розвитку протягом перших 28 днів життя щорічно вмирає 270 тис. дітей, а близько 3,2 млн дітей мають різні форми інвалідності, що зумовлені такими вадами. В Україні багато роблять для того, щоб змінити ситуацію на краще та вплинути на ці показники, і одним із аспектів цієї роботи є створення перинатальних центрів у регіонах. У своїй доповіді професор Гордієнко навела докладні приклади тактики ведення останнього терміну вагітності, ведення пологів та подальшого хірургічного лікування при гастрошизисі, омфалоцеле, діафрагмальній килі та інших вроджених вадах плода. Професор І.Ю. Гордієнко підкреслила, що оптимізація роботи всіх залучених до надання допомоги фахівців зумовила високі результати лікування та поліпшила прогноз для прооперованих пацієнтів.

Наступна доповідь у рамках першої частини конференції була присвячена хірургії вроджених вад. Керівник відділення хірургічної корекції природжених вад розвитку у дітей ШПАГ доктор медичних наук, головний спеціаліст з дитячої хірургії НАМН України Олексій Костянтинів Слєпов представив доповідь «Сучасні технології при хірургічній корекції вітальних вад розвитку у новонароджених дітей». Починаючи свій виступ, він зазначив, що профілактиці вроджених вад розвитку належить надзвичайно важливе місце. Адже в Україні вади розвитку посідають одне з перших місць у структурі перинатальної й маюкової смертності та інвалідності. За словами доповідача, в Україні перинатальна діагностика та лікування вад розвитку перебуває на неналежному рівні, а великі перинатальні втрати негативно впливають на демографічну ситуацію в Україні.

Наступна частина конференції була присвячена питанням профілактики вроджених вад розвитку, і її відкрила голова проблемної комісії з медичної генетики член-кореспондент НАМН України, доктор медичних наук, професор Світлана Борисівна Арбузова. Свою доповідь «Епідеміологія вроджених вад розвитку. Стандарти ведення вагітних і профілактика» вона розпочала з того, що вроджені спадкові захворювання залишаються на другому місці серед причин смертності немовлят. Порівнявши дані з 1992 до 2015 року, професор Арбузова продемонструвала, що в Україні за останні роки не змінилося нічого щодо поширеності, зокрема, синдрому Дауна та дефекту нервової трубки. Водночас після 2000 року в цивілізованих країнах виникненню дефекту нервової трубки практично запобігають, упровадивши правильне призначення фолієвої кислоти. Крім того, позитивний ефект у розвинених країнах дало застосування комбінованого



скринінгу I триместра, інших скринінгових досліджень та інвазивної пренатальної діагностики. В Україні поліпшення ситуації можна очікувати після впровадження уніфікованих клінічних протоколів та уніфікованих лабораторно-діагностичних стандартів, а також адекватних профілактичних заходів у період планування вагітності, зокрема, застосування сучасного препарату фолієвої кислоти. У доповіді були наведені рекомендації Наказу МОЗ України № 417 від 15.07.2011 «Про організацію амбулаторної акушерсько-гінекологічної допомоги в Україні», згідно з якими кожна вагітна має бути поінформована про необхідність вживати препарат фолієвої кислоти у дозі 400 мкг до 12 тиж вагітності, а якщо в анамнезі були випадки народження плодів або дітей з вродженими дефектами нервової трубки, добова доза фолієвої кислоти має становити 800 мкг.

Про особливості фармакогенетики та фармакології фолієвої кислоти та конкретні профілактичні рекомендації йшлося у доповіді «Еволюція фолатів: від фолієвої кислоти до метафоліну» завідувачки кафедри фармакології Національного медичного університету імені О.О. Богомольця доктора медичних наук, професора Ганни Володимирівни Зайченко. Вона запропонувала розглянути зміну поглядів на фолієву кислоту, її форми та можливості застосування, і нагадала про різницю між фолієвою кислотою та фолатами, які є природними сполуками, що потрапляють в організм з продуктами харчування. Для того щоб стати повноцінним нутрієнтом та включитися у процес обміну речовин, фолієва кислота та фолати мають трансформуватися в активний 5-метилтетрагідрофолат (5-MTHF). Цей процес має назву фолатного циклу. Він є низкою біохімічних реакцій, що відбуваються за умови наявності похідних фолієвої кислоти та вітамінів групи B. Але у 50% жінок спостерігаються мутації генів, що беруть участь у фолатному обміні, внаслідок чого фолатний цикл порушується і фолієва кислота не засвоюється, що загрожує розвитком вроджених вад навіть у тих випадках, коли жінка вживає традиційний препарат фолієвої кислоти. Оригінальна молекула метафоліну (5-MTHF) є активною формою фолієвої кислоти і не потребує для засвоєння ферментів, які можуть не вироблятися організмом жінки внаслідок поліморфізму, тобто мутацій генів фолатного циклу.

За європейською статистикою, наведеною у доповіді професора Зайченко, кожна четверта жінка (25%) або отримує фолати неправильно, або у невідповідній дозі, або отримує застарілу молекулу фолату. Серед найбільш прогресивних напрямків у фармакології вона назвала створення ліків на основі активних метаболітів, поліпшення біодоступності та модифікацію лікарської форми. Серед таких молекул – інноваційний фолат метафолін, кальцієва сіль L5-метилтетрагідрофолієвої кислоти, котра, як було зазначено вище, засвоюється організмом навіть за умови наявного поліморфізму. **Метафолін, розроблений німецькою компанією Мерк, не потребує участі системи трансформації перетворення, не залежить від функцій печінки та генома жінки. Метафолін вигідно відрізняється від фолієвої кислоти, адже має вищу біодоступність та більшу спорідненість до фолатних рецепторів, ніж фолієва кислота. Ця молекула дає змогу дуже швидко наситити організм фолатами.**

Узагальнивши доступну на сьогодні літературу з цього питання, професор Зайченко зазначила, що **фолати необхідно вживати у дозі 400 мкг на добу**. Препарати, що містять метафолін, мають застосовуватися задовго до планування вагітності, щонайменше за 12 тиж, а також протягом усього періоду гестації. За словами професора Г.В. Зайченко, **активний метаболіт метафолін є базовою основою препарату Фемібіон® – комплексу № 1 у Європі у профілактиці вроджених вад розвитку. Це перший фолатний комплекс в Україні, у який входить метафолін.** Фемібіон® містить 400 мкг фолатів (фолієвої кислоти та метафоліну), вітаміни B₁, B₂, B₆, B₁₂, E, біотин, пантотенову кислоту, нікотинамід, йод. Фемібіон® розроблений з урахуванням генетичних особливостей, швидко всмоктується і здійснює дієву профілактику у процесі подальшого онтогенезу людини. Завершуючи доповідь, професор Зайченко зазначила, що кожна жінка індивідуальна і вимагає персоналізованого підходу, який забезпечує Фемібіон®, засіб XXI століття, з яким має працювати сучасний лікар. Фемібіон® Наталкер має дві форми випуску. Зокрема Фемібіон® Наталкер I призначають з моменту планування вагітності до 12-го тижня вагітності.



«Народити здорову та розумну дитину, акцент на Омега-3 жирні кислоти» – таку назву мала доповідь професора кафедри гастроентерології, дієтології та ендоскопії Національної медичної академії післядипломної освіти імені П.Л. Шупика доктора медичних наук Галини Анатоліївни Анохіної. Починаючи свою доповідь, вона зазначила, що здоров'я і розвиток дитини залежать від дуже багатьох факторів, серед яких важливе значення мають так звані Омега-3 жирні кислоти (ейкозопентаєнова та докозагексаєнова). Ейкозопентаєнова кислота міститься переважно у серцевому м'язі. А найбільша кількість докозагексаєнової кислоти (ДГК) міститься у сітківці – 20%, у головному мозку – 13%. **Тому функціонування мозку і сітківки залежить від того, чи отримує організм ДГК.** Докозагексаєнова кислота акумулюється у центральній нервовій системі із 13-го тижня вагітності до третього місяця життя новонародженого та відіграє велику роль у процесі нормального розвитку мозку, нервової системи та зору плода. Під час вагітності ДГК проходить через плаценту, а після народження міститься у материнському молоці і забезпечує нормальне функціонування мозку дитини, який дуже інтенсивно розвивається у перший рік життя. Неможливо також переоцінити роль ДГК для зору дитини, адже він швидко розвивається у перші 4–5 міс життя.

Міжнародні рекомендації передбачають, що жінка повинна вживати не менше 200 мг ДГК на добу під час вагітності та грудного вигодовування. Результати плацебо-контрольованого дослідження матерів, які годують, засвідчили, що при застосуванні добавок ДГК її кількість у грудному молоці збільшилася на 90%, тоді як у контрольній групі, тобто у жінок, які народили дітей і не вживали ДГК, її вміст зменшився на 15%. Оптимальне джерело докозагексаєнової кислоти для вагітної – добавка до харчування позбавлена ризиків, які можуть бути пов'язані з морськими продуктами (наприклад вміст важких металів у рибі). **Зважаючи на це, препарат Фемібіон® є оптимальним вибором, оскільки містить саме ДГК для розвитку центральної нервової системи, мозку й зору, отже, збільшує шанс народити здорову та розумну дитину.** Крім того, до його складу входить не тільки ДГК, а й низка вітамінів групи В та йод.

Завершальну частину конференції було присвячено міжнародному досвіду у сфері профілактики вроджених вад. Із доповіддю виступив гість з-за кордону доктор наук, професор університетської клініки Сен-Люк, Католицького університету Льовена (Бельгія), доктор медицини Стефан Моніотте. Він говорив про фолієву кислоту та вплив на фор-

мування вроджених вад. **Як дитячий кардіолог, професор Моніотте запропонував сконцентруватися на заходах, які можуть запобігти вадам серця у дітей, та на тому, чому важливо використовувати фолієву кислоту або метафолін.** Професор Моніотте зазначив, що усі вади розвитку, у тому числі вади серця, яких значно більше у порівнянні з іншими поширеними вродженими вадами, формуються на ранніх термінах вагітності, тоді, коли жінка ще може не знати, що вона вагітна. Але в цій ситуації, на жаль, пізно думати про запобігання проблемі.

Отже, вживання фолієвої кислоти має бути завчасним, ще в період планування вагітності. Водночас профілактика вроджених вад, у тому числі вад серця, залишається проблемою саме через те, що більшість жінок не планують вагітність. За словами професора Моніотте, немає певного мірила, яке допомогло б виміряти дефіцит фолатів. Але відомо, що потреба в них під час вагітності підвищена через ріст матки, плода, плаценти, збільшення об'єму еритроцитів. За даними різних досліджень, оптимальною рекомендованою дозою вважається 400 мкг фолату на добу. В одній з публікацій зазначено, що для досягнення найнижчого потенційного ризику виникнення дефекту нервової трубки та інших вроджених вад, у тому числі численних вроджених вад серця, необхідно досягти концентрації 906 нмоль/л фолатів в еритроцитах. Цей показник рекомендується вважати пороговим значенням, нижче за яке підвищується ймовірність розвитку вроджених вад. **Щоб досягти бажаної концентрації фолатів, необхідно вживати щонайменше 400 мкг фолату протягом 8–12 тиж.** Професор також нагадав про генетичний поліморфізм, який спостерігається у понад половини жінок і може завадити засвоєнню фолієвої кислоти. Водночас метафолін дозволяє насичувати організм фолатами до необхідних показників незалежно від наявності генетичного поліморфізму і запобігає вродженим вадам, у тому числі дефекту нервової трубки та вродженим серцевим вадам. Завершуючи свою доповідь, професор Моніотте звернувся до всіх лікарів акушерів-гінекологів, присутніх у залі, й тих, що взяли участь у конференції дистанційно, і закликав нагадувати пацієнткам про необхідність вживання сучасного препарату фолієвої кислоти в період планування вагітності та в перші 12 тиж гестації. Адже своєчасне вживання метафоліну дає змогу уникнути важких вроджених вад, серед них і вроджених вад серця. А це означає, що в майбутньому дитині не знадобиться складне й тривале хірургічне лікування.

Широке застосування прогресивного препарату Фемібіон® є яскравим прикладом реалізації парадигми «4П» як нового еволюційного ступеня у розвитку медицини та фармації:

- Персоналізація: препарат враховує фармакогенетичні особливості, тому є ефективним у 100% пацієнток.
- Предиктивна: Фемібіон® дозволяє забезпечити надходження всіх ключових нутрієнтів для нормального перебігу вагітності, попереджує можливі ускладнення у дитини, закладаючи фундамент міцного здоров'я майбутнього покоління.
- Профілактична: доведена його ефективність у профілактиці ДНТ, вроджених вад серцево-судинної системи, нервово-психічних розладів, канцерогенезу, передчасного старіння, хвороби Альцгеймера.
- Партнерська: Фемібіон® – найкращий фолат для досягнення комплаєнсу із сучасною жінкою, а ще він дає можливість бути у «тренді» медичної науки.



Подаруйте дитині більше,
ніж просто красиві очі.

Ви можете вплинути на це набагато більше, ніж думаєте!³

femibion®
Наталкер I та II



Оригінальний фолатний комплекс з Німеччини для тих,
хто планує вагітність, вагітних та годуючих жінок²

¹ IMS Health дані баз OTQMS і MIDAS в категорії пренатальних вітамінів у 20-ти європейських країнах за період MAT 12/2015.

² Інструкція для застосування Femibion® Natalcare I та II. Доза: фолатна кислота, 200 мкг входить до складу виключно Femibion® Natalker I (дивіться інструкцію для застосування). Koletzko B et al.

Consensus Statement Dietary fat intakes for pregnant and lactating women. British Journal of Nutrition (2007, p1-5).

Виробник: Мерк KGaA & Co. Верг. Штаймгау, Німеччина. Для компанії "Мерк" Зельбстмедикаціон ГмбХ, Німеччина/ "Merck Selbstmedikation GmbH", Germany.

Не є лікарським засобом. Інформація про дієвочу речовину для лікарів та фармацевтичних працівників. Перед призначенням будь-якого засобу ознайомтесь з висновком державної санітарно-епідеміологічної експертизи.

Femibion Natalker I 30 таблеток, вкритих оболонкою, 1 блистер у картонній упаковці. Femibion Natalker II По 6 таблеток вкритих оболонкою і по 6 капсул у блистер; по 5 блистерів у картонній упаковці. Висновки державної санітарно-епідеміологічної експертизи № 3/8-A-1197-62126E від 05.04.2016. № 3/8-A-1197-62126E від 05.04.2016. Не є лікарським засобом. Інгредиенты таблеток: Наповнювач: Мікрокристалічна целюлоза; Кальцій L-аскорбінова кислота (Вітамін С); D, L-альфа-токоферолу ацетат (Вітамін Е) (Мальтодекстрин, Модифікований крохмаль); Наповнювач: Гідроксипропілцелюлоза; Нікотинамід; Пазирнувал; Гідроксипропілцелюлоза, Гідроксипропілметилцелюлоза; Кальцій- D-пантотенат; D-біотин (Мальтодекстрин); Барвник: Титану діоксид; Ціанокобаламін (Вітамін В12) (Мальтодекстрин); Агент, що протидіє злипанню: Магнієві солі жирних кислот; Природковий гідроксид (Вітамін В6); Рибофлавін (Вітамін В2); Тіамін (Вітамін В1); Зв'язуювач: Гліцерин; Кальцій-L-Метилфолат МЕТАФОЛІН® (MetaFolin®); Фолиєва кислота; Калій йодид; Барвник: Заліза оксид; Склад капсули: Ді К (дозакогексанова к-та) Вітамін Е (α-TE).

За додатковою інформацією звертайтеся за адресою: 120-00-1000, "Лабіраторіа", Київ, Столичне шосе, 103, БЦ «Європа», 11-й поверх, офіс 11 Б. Тел. +38(044)207-51-97.

FB-02-03-2017-RX2

Реалії сучасної акушерської практики

С.І. Жук¹, О.Д. Щуревська¹, Т.В. Пехньо²

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

²Київський міський пологовий будинок № 2

У статті наведено дані ретроспективного дослідження особливостей перебігу вагітності у жінок-вимушених переселенок. Проаналізовано вплив міграції на антропометричні показники новонароджених. Установлено зростання частоти народження дітей з масою тіла менше 3000 г, з чіткою сезонністю внаслідок недостатнього чи неповноцінного харчування матері або зриву регуляторних процесів на рівні плаценти внаслідок хронічного стресу.

Ключові слова: вагітність, жінки-переселенки, плід, внутрішньоутробне програмування, стрес.

Анексія АР Крим і м. Севастополь та війна на Донбасі суттєво змінили життя усіх громадян України незалежно від місця їхнього проживання. Найуразливішими під час будь-яких докорінних змін у суспільстві, а особливо, якщо вони пов'язані з військовими чи противійськовими (як у Криму) протистояннями, є найменш захищені категорії населення, у першу чергу – вагітні жінки і діти [1].

Згідно з даними Мінсоцполітики, зареєстровано близько 1,6 млн вимушених переселенців, що становить близько 4% всього населення нашої держави. Ми не могли залишитись осторонь даної проблеми, оскільки також надаємо допомогу вагітним жінкам, адже від стану їхнього здоров'я, перебігу вагітності і пологів, якості надання медичної допомоги залежить здоров'я майбутнього покоління.

За 2014–2016 рр. на базі пологового будинку (КМПБ) № 2 м. Києва було розроджено 532 жінки-переселенки, що склало 3,5–3,9% усіх пологів, що є досить значною цифрою. Усі ці жінки покинули свої домівки у пошуках більш спокійного життя для себе і майбутнього потомства і зіткнулися не тільки з серйозною проблемою адаптації до нового для себе психологічного і фізіологічного стану – вагітності, а й мали наслідки перенесеного тривалого стресу надзвичайної сили внаслідок бойових дій чи їхньої реальної загрози; переїзду, пов'язаного з усвідомленням можливості неповернення; необхідності починати життя у новому середовищі, без звичних соціальних зв'язків та, часто, без необхідного матеріального забезпечення – необлаштованості життя; порушення культурних норм і складу сім'ї – умовно «одинокі»; соціального тиску; серйозних психологічних травм; недоступності (або погіршення) медичного забезпечення.

Під час огляду даних літератури було звернуто увагу, що всі країни світу у своїй звітності щодо аналізу вагітності і пологів у жінок-переселенок представляють абсолютно різноспрямовані дані і різні статистичні результати, які залежать від регіону проживання, расової/етнічної належності мігранток, рівня економічного розвитку приймаючої держави, доступності і якості надання медичної допомоги та ін. Проте описані загальні ризики і можливі несприятливі наслідки: зростання частоти спонтанних абортів і ектопічних вагітностей, частоти ІПСШ, перед-

часні пологи, низька оцінка за шкалою Апгар, низька маса тіла плода при народженні, підвищення ризику мервонароджуваності на 80%, додаткове застосування медикаментів, ускладнений перебіг пологів, розвиток подальшої післяпологової депресії, рання відмова від грудного вигодовування та ін., що надалі знаходить відображення у стані здоров'я їхніх дітей [3].

Оскільки більшість основних подій розвитку людини відбувається протягом внутрішньоутробного періоду, він є визначальним у сценарії всієї подальшої життєдіяльності індивідуума і причиною розвитку патологій у дорослому віці (цукрового діабету, гіпертонічної хвороби, ішемічної хвороби серця, нервово-психічних захворювань), тобто внутрішньоутробного програмування (D.Barker, 2004) [4]. Суть теорії внутрішньоутробного програмування (ВУП) полягає у тому, що за дії несприятливих факторів у критичні періоди для розвитку органів і систем порушуються властиві ранньому онтогенезу закономірності формування регуляторних механізмів на клітинному, тканинному і системному рівнях і включаються механізми «виживання за будь-яку ціну». Найчастіше «стратегія виживання» запускається при дефіциті харчування плода внаслідок недостатнього чи неповноцінного харчування матері або внаслідок зриву регуляторних процесів на рівні плаценти [5]. У результаті може відбутися завершення вагітності (переривання на різних термінах) або сповільнення росту плода і народження дітей з низькою масою тіла (менше 3000 г). Тобто, жінки-переселенки можуть бути групою ризику з народження таких дітей.

Задля оптимізації акушерської допомоги даному контингенту вагітних і роділь і з метою вивчення впливу міграції на стан здоров'я їхніх немовлят було проаналізовано перебіг вагітності, пологів і антропометричні показники новонароджених у жінок-переселенок з Донецької та Луганської областей за даними КМПБ № 2 за 2014–2016 рр.

На сьогодні доведено, що процес росту плода меншою мірою (лише на 20%) залежить від генетичного впливу батьків, а більше залежить від стану організму матері під час вагітності (на прикладі сурогатного материнства) [6]. Тому антропометричні дані, зокрема маса тіла новонароджених, є його віддзеркаленням, оскільки змінюється залежно від характеру харчування жінки і дії багатьох несприятливих чинників, серед яких особливе місце посідають стреси.

Як видно з табл. 1, визначається односпрямована щорічна тенденція до зниження середньої маси тіла новонароджених у жінок-переселенок протягом періоду спостереження і підвищення частоти народження дітей зі ЗВУР (у середньому по пологовому будинку – 3,2%).

Під час аналізу даних щодо маси плода привертає увагу досить висока частота народження дітей з масою тіла менше 3000 г – до 30%, при цьому, починаючи з 2015 року, визначається чітка сезонність – зима, весна, літо (табл. 2). Це можна пов'язати з се-

Таблиця 1

Середня маса тіла новонароджених у жінок-переселенок за даними КМПБ № 2

Показник	2014 р.	2015 р.	2016 р.
Середня маса тіла новонароджених, г	3496,9±500,1	3435,7±480,48	3390,56±517,44
Частота народження дітей зі ЗВУР, %	5,6	6,4	7,6

Таблиця 2

Динаміка показників маси тіла новонароджених у жінок-переселенок протягом 2014–2016 рр. (за даними КМПБ № 2), %

Маса тіла, г	2014				2015				2016			
	Зима	Весна	Літо	Осінь	Зима	Весна	Літо	Осінь	Зима	Весна	Літо	Осінь
<3000	16,6	29,4	16,6	30,2	27,1	29,2	28,2	20,3	26,9	28,8	33	12,7
3000-4000	66,8	41,4	61,2	52,8	62,5	60,0	62,9	66,8	57,9	61,6	44,5	75,1
>4000	16,6	29,2	22,2	17	10,4	10,8	8,9	12,9	15,2	9,6	22,2	11,2

Таблиця 3

Паритет жінок-переселенок протягом 2014–2016 рр. (за даними КМПБ № 2), %

Паритет	2014 р.	2015 р.	2016 р.
1-і пологи	64,9	69,3	74
2-і пологи	32,8	24,8	20,1
3-і пологи	2,3	4,1	5,9
4-і пологи	0	1,8	0

Таблиця 4

Залежність маси тіла дитини при народженні від маси тіла матері і її збільшення за період вагітності

ІМТ до вагітності/збільшення маси тіла за період вагітності	Маса тіла новонародженого, г					
	<3000		3000-4000		>4000	
	Абс. число	%	Абс. число	%	Абс. число	%
ІМТ <25/ нормальне збільшення маси тіла	64	46,3	155	50,1	32	37,6
ІМТ <25/надлишкове збільшення маси тіла	39	28,2	82	26,5	30	35,2
ІМТ 25-29,9/нормальне збільшення маси тіла	18	13,0	36	11,6	10	11,7
ІМТ 25-29,9/надлишкове збільшення маси тіла	8	5,8	15	4,8	7	8,2
ІМТ >30/ нормальне збільшення маси тіла	7	5,0	15	4,8	5	5,8
ІМТ >30/ надлишкове збільшення маси тіла	2	1,4	6	1,9	1	1,2

зонними особливостями факторів навколишнього середовища, які безпосередньо впливають на функціональний стан: якісний та кількісний склад продуктів харчування, наявність вітамінів, режим освітлення, температура повітря та ін. Вищий рівень маси тіла восени пов'язаний з тим, що критичний період припадає на літо, яке є найбільш сприятливим як щодо режиму харчування, так і якісного складу їжі матері. Ці дані відповідають концепції раннього програмування у зв'язку з аліментарним дефіцитом (Bateson P., 2004): дефіцит харчування на ранніх етапах онтогенезу має необоротні наслідки для плода; порушення харчування залежно від періоду онтогенезу, на який він припадає, має неоднакові наслідки; організм у період інтенсивного росту є найбільш чутливим до аліментарного дефіциту; перманентні ефекти порушення харчування можуть проявлятися зниженням загальної кількості клітин, порушенням структури органів та зміною гормональних співвідношень [7].

У 2014 році, коли була перша хвиля міграції, такої закономірності не прослідковується (максимальні цифри припадають на весну і осінь), що можна пов'язати більше з дією стресових чинників.

Середній вік роділь-переселенок становив $28,5 \pm 4,4$ року, $28,75 \pm 4,9$ року у 2014 році, $29,14 \pm 3,8$ року за роками відповідно. Якщо врахувати їхній паритет (табл. 3), можна зробити висновок про зростання частки «зрілих» першороділей з кожним роком, що суттєво перевищує середні показники – $25,6 \pm 3,5$ року по половому будинку.

В основному у вагітних із серйозним багажем соматичної і гінекологічної патології під час психологічного тестування було виявлено високий рівень тривожності, патологічні типи реагування на стрес, переважання неадекватних типів ставлення до вагітності, що вимагало відповідної роботи психологів з ними і розуміння цієї специфіки акушерами-гінекологами як на амбулаторному, так і на стаціонарному етапі для своєчасної корекції і вибору індивідуальної тактики ведення.

У даному випадку не тільки зміна умов проживання і харчування, недостатня інформаційна підтримка чи медичне забезпе-

чення, а і вікові параметри, а також особливості психологічного статусу, можуть бути причинами відсутності повноцінної прегравідарної підготовки, несвоечасного взяття на облік з приводу вагітності (кожен 4-й випадок), нерегулярного відвідування жіночої консультації (у кожному 2-у випадку), можливого недотримання рекомендацій і призначень лікарів і, як наслідок, ускладненого перебігу вагітності і стану їхніх новонароджених.

Відповідно до результатів даного дослідження лише 7,8% жінок мали неускладнений перебіг вагітності. У структурі ускладнень чільне місце посідає анемія середнього і легкого ступеня (57,8% – у 2014 р., 63,9% – у 2016 р., у той час як у середньому по половому будинку – 16,4–18,6%).

Анемія вагітних на сьогодні є одним з найпоширеніших ускладнень гестації, яке добре піддається профілактичним і корекційним заходам, багато у чому залежить від аліментарних факторів, у зв'язку з чим такий значний відсоток у жінок-мігранток може бути показником соціального неблагополуччя і теж є наслідком їхнього неповноцінного і незбалансованого харчування. Більшість досліджень дефіциту нутрієнтів і Fe під час вагітності акцентують увагу лікарів не тільки на безпосередніх короткотривалих ефектах (зростання частоти невиношування вагітності, ЗВУР плода і ін.), але й віддалених, до яких належать когнітивні і поведінкові розлади у дітей у старшому віці, що визначає серйозність даної проблеми [2].

Як видно з табл. 4, суттєвої різниці між групами щодо збільшення маси тіла за період вагітності і маси плода при народженні немає (крім групи з масою тіла дітей більше 4000 г) – у більшості жінок нормальні вихідний ІМТ і збільшення маси тіла. Але привертає увагу досить велика частота (майже у кожній 4-й роділлі) патологічного збільшення маси тіла, що є наслідком як незбалансованого харчування, так і ускладненого перебігу вагітності.

Отже, отримані дані свідчать про те, що жінки-вимушені переселенки є групою ризику з народження дітей з низькою масою тіла. Факторами, які до цього призводять, є: високий рівень стресового навантаження, ускладнений перебіг вагітності і не-

повноцінне /нераціональне харчування з чітко вираженою сезонністю. Особливо значущі зміни у наборі маси плода мають місце у III триместрі вагітності, коли вже сформована вся його ендокринна система. Теорія внутрішньоутробного програмування ґрунтується на наявності так званих критичних періодів для розвитку і функціонування регуляторних механізмів на всіх рівнях: клітинному, тканинному і системному [8]. Тому «критичним періодом» у даному випадку є саме пізні терміни вагітності. Стрес матері спричиняє зростання рівня глюкокортикоїдів в організмі, що розвивається, а недостатнє харчування призводить до дисбалансу анаболічних (інсулін, тироксин) і катаболічних (кортизол, катехоламіни) гормонів. У результаті пригнічується синтез інсуліноподібного фактора росту (ІПФР), який є одним з найважливіших ендокринних чинників регуляції росту плода і ендокринним посередником соматотропного гормону.

Як хроніострес, так і недостатнє харчування зумовлюють зростання рівня глюкокортикоїдів, які є регуляторами функціонального дозрівання тканин та адаптації плода до умов як внутрішньоутробного, так і постнатального існування. Їхню роль не потрібно недооцінювати, оскільки вони справляють не тільки короткотривалі, а й пролонговані організуючі ефекти – зумовлюють такі зміни в органах-мішенях під час критичних періодів, які практично не піддаються маніпуляціям. Тому саме вони є найбільш значущими для програмування фенотипових ознак організму до та після народження.

Соціально-емоційний стрес під час вагітності у жінок-переселенок може активувати функціонування гіпоталамо-гіпофізарно-адреналової системи не тільки у внутрішньоутробних плодів, а і формувати стійкий гіперкортицизм на тлі зниження рівня статевих гормонів, гіперінсулінемії та гіперглікемії тривало після народження.

Реалии современной акушерской практики С.И. Жук, О.Д. Щуревская, Т.В. Пехньо

В статье приведены данные ретроспективного исследования особенностей течения беременности у женщин – вынужденных переселенков. Проанализировано влияние миграции на антропометрические показатели новорожденных. Установлен рост частоты рождения детей с массой тела менее 3000 г, с четкой сезонностью вследствие недостаточного или неполноценного питания матери или срыва регуляторных процессов на уровне плаценты вследствие хронического стресса.

Ключевые слова: беременность, женщины-переселенки, плод, внутриутробное программирование, стресс.

Отже, народження дітей з масою тіла менше 3000 г є лише непрямым відображенням багатьох процесів, що беруть участь у фетальному програмуванні, але як феномен має серйозне значення, оскільки він надалі визначає не тільки якість здоров'я окремо взятої дорослої людини, а і всього суспільства в цілому, у тому числі і наступних поколінь.

Сьогодні необхідно сконцентрувати увагу на цій проблематиці з метою проведення профілактичних заходів, у тому числі і в післяпологовий період, оскільки кількість і тяжкість отриманих плодом негативних впливів може бути зменшена за повноцінного постнатального догляду, особливо за виділення цих дітей у групи ризику і подальшого спостереження за їхнім здоров'ям, налагодження і підтримки грудного вигодовування, контролю раціону і стану самої матері-годувальниці.

Тому можна запропонувати наступні заходи:

1. Реєстрація, облік і формування баз даних жінок – вимушених переселенок і їхніх дітей.
2. Координація взаємодії між неурядовими організаціями і службами охорони здоров'я.
3. Психологічний і медичний моніторинг стану їхнього здоров'я.
4. Цілеспрямована робота психологів з даним контингентом пацієнток.
5. Корекція програм ведення вагітності і пологів з урахуванням можливих прогнозованих ускладнень у цієї категорії жінок.
6. Проведення необхідних профілактичних і лікувальних заходів у вагітних, роділець і породілець, віднесення їх до групи високого акушерського і перинатального ризику.
7. Налагодження і підтримка грудного вигодовування.
8. Створення і розповсюдження інформаційних матеріалів профілактичного напрямку.

Realities of modern obstetric practice S.I. Zhuk, O.D. Schurevska, T.V. Pehno

The article presents data retrospective features of pregnancy in women forced migrants. The influence of migration on neonatal anthropometric indices were analysed. There were conducted the increase in the frequency of children born with weight less than 3000 g, with a clear seasonality due to insufficient or inadequate maternal nutrition or disrupt the regulatory processes at the level of the placenta due stress.

Key words: pregnancy, women forced migrants, fetus, fetal programming, stress.

Сведения об авторах

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

Щуревская Оксана Дмитриевна – Кафедра акушерства, гинекологии и медицины плода Национальной медицинской академии последипломного образования имени П.Л. Шупика, 04074, г. Киев, ул. Мостицкая, 11; тел.: (044) 460-54-45. E-mail: oxanalikar@mail.ru

Пехньо Татьяна Васильевна – Киевский городской родильный дом № 2, 04074, г. Киев, ул. Мостицкая, 11; тел.: (044) 432-85-71

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Зарубінський О. Діти війни (дослідження проблем дитинства в Україні за умов військової агресії) / О. Зарубінський. – К.: УДДЕ, 2015. – 31 с.
2. Дзгоева Ф.Х. Питание во внутриутробный период жизни: фетальное программирование метаболического синдрома / Дзгоева Ф.Х. // Ожирение и метаболизм. – 2015. – № 12. – С. 10–17.
3. Gitau R. Maternal stress in pregnancy and its effect on the human foetus: An overview of research findings / Gitau R. // Stress. – 2001. – № 4. – P. 195–203.
4. Barker D.J. The developmental origins of chronic adult disease / Barker D.J. // Acta Paediatrica. – 2004. – № 93. – P. 26–33.
5. Fowden A.L. Intrauterine Programming of Physiological Systems: Causes and Consequences. / Fowden A.L., Giussani D.A., Forhead A.J. // Physiology. – 2006. – № 1. – P. 29–37.
6. Elevated plasma cortisol concentrations: a link between low birth weight and the insulin resistance syndrome? / Phillips D.J., Barker D.J., Fall C.H. та ін. // J. Clin. Endocrinol. Metab.. – 1998. – № 83. – P. 757–760.
7. Developmental plasticity and human health / Bateson P., Barker D., Clutton-Brock T. та ін. // Nature. – 2004. – № 430. – P. 419–421.
8. Langley-Evans SC. Fetal Nutrition and Adult Disease: Programming of Chronic Disease through Fetal Exposure to Undernutrition / Langley-Evans SC. – Wallingford: CAB, 2004. – 129 p. – (Experimental models of hypertension and cardiovascular disease).

Статья поступила в редакцию 30.03.17

Оксидативний стрес як важливий патогенетичний механізм розвитку змін репродуктивного здоров'я у жінок з соматоформними захворюваннями та порушенням вегетативного гомеостазу

Вл.В. Подольський, В.В. Подольський, І.К. Тіщенко, С.К. Стрижак

ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології Національної академії медичних наук України», м. Київ

Мета дослідження: визначення стану фосфоліпідів та нейтральних ліпідів клітин крові у жінок фертильного віку з порушеннями вегетативного гомеостазу та змінами репродуктивного здоров'я

Матеріали та методи. Було клінічно обстежено 360 жінок із порушеннями вегетативного гомеостазу у формі: синдрому вегетативної дисфункції і соматоформної дисфункції вегетативної нервової системи – за гіпертонічним, гіпотонічним і кардіальним типами та змінами репродуктивного здоров'я у формі: перенесених артіфіційних абортів, безплідності та лейоміоми матки.

Результати. Було досліджено перекисне окиснення ліпідів клітинних мембран у жінок фертильного віку з порушеннями вегетативного гомеостазу та змінами репродуктивного здоров'я. Отримані дані концентрацій продуктів розпаду фосфоліпідів та нейтральних ліпідів клітинних мембран свідчать про руйнівну дію вільнорадикальних сполук з утворенням проміжних та кінцевих продуктів перекисного окиснення ліпідів. Результати досліджень підтверджують роль оксидативного стресу як важливого патогенетичного механізму розвитку змін репродуктивного здоров'я у жінок з соматоформними захворюваннями та порушенням вегетативного гомеостазу.

Заключення. Зміни концентрації фосфоліпідів, нейтральних ліпідів та продуктів перекисного окиснення ліпідів свідчать про дестабілізуючий вплив на клітинні мембрани при порушенні вегетативного гомеостазу та змінах репродуктивного здоров'я. Збільшення кількості продуктів розпаду фосфоліпідів свідчить про зниження рідинного компонента клітинних мембран, що змінює характер рецепторної взаємодії. Це підтверджується результатами дослідження гормонального фону та призводить до порушення механізмів зворотного зв'язку концентрації гормонів у крові жінок з порушенням вегетативного гомеостазу та змінами репродуктивного здоров'я.

Ключові слова: оксидативний стрес, перекисне окиснення ліпідів, жінки фертильного віку, порушення вегетативного гомеостазу, зміни репродуктивного здоров'я.

Відомо, що порушення обміну речовин і енергії, накопичення активних агентів, що пошкоджують або ініціюють пошкодження клітин, призводять до розвитку різноманітних патологічних станів, називається окиснювальним, або оксидативним, стресом (ОС). Його причина – окиснення вільними радикалами жирних кислот, так зване перекисне окиснення ліпідів, білків [8, 9, 12].

Вільні радикали, які утворюються при ОС, є різновидом молекули або атома, можуть бути здатні до незалежного існування, хоча і мають один або два неспарених електрони. Це робить радикали хімічно активними, оскільки вони прагнуть або

повернути собі відсутній електрон, відібравши його в оточуючих молекул, або позбавитися від «зайвого», віддаючи його іншим молекулам. Тому у будь-якому випадку вільні радикали погрожують вступити у хімічну реакцію з нейтральними (стійкими) атомами або молекулами, тим самим порушуючи вже їхню структуру, фактично спотворюючи, а то й руйнуючи їх. Під дією факторів навколишнього середовища, наприклад, ультрафіолетового або будь-якого іонізуючого випромінювання, радикали можуть утворюватися внаслідок розриву хімічного зв'язку (гемолітичне розщеплення) [3, 4, 12].

Серед негативних наслідків ОС можна відзначити пошкодження органів і систем, зокрема життєво важливих: мозку, серця, легенів, печінки, нирок, травного тракту, шкіри і т.п. Щоб зупинити процес утворення вільних радикалів внаслідок ОС, застосовують антиоксидантну терапію, тобто призначають препарати з умістом речовин, що нейтралізують хімічну активність молекул і атомів з непарними електронами, зв'язуючи їх у складі більш нейтральних, отже – менш шкідливих для організму сполук. Окиснення сповільнюється також завдяки речовинам, що руйнують діалкілсульфіди (перекису водню). До них також належать поліфеноли: флавоноїди (виявляють в овочах), таніни (боби какао, кава, чай), антоціани (червоні ягоди) [6, 9, 16, 18].

Окисно-відновний стан клітини підтримується спеціалізованими ферментами у результаті постійного притоку енергії. Порушення цього стану спричинює підвищений рівень токсичних активних форм кисню, таких, як пероксиди і вільні радикали. У результаті дії активних форм кисню такі важливі компоненти клітини, як білки, ліпіди і дезоксирибонуклеїнова кислота, окиснюються, що призводить до нездатності ними виконувати свої функції та виникнення мутацій [12, 13].

Проте у деяких випадках ОС використовується організмом як захисний механізм. Імунна система людини використовує ОС для боротьби з патогенами, а деякі активні форми кисню можуть слугувати медіаторами у клітинних сигнальних шляхах [1, 2].

ОС – це фізіологічний стан, який виникає у результаті порушення балансу між окисно-відновними процесами, під дією зовнішніх або внутрішніх чинників та призводить до оксидативної модифікації біомолекул, зокрема ліпідів, білків та дезоксирибонуклеїнової кислоти. Вивчення механізму ОС та регуляції киснезалежних процесів має важливе значення як для фундаментальної, так і прикладної науки. З'ясування утворення вільнорадикальних форм кисню, перекисної модифікації ліпідів та білків, проблем оксидативного пошкодження біологічних мембран особливо важливе для вивчення їхнього функціонування [4, 17].

ОС та перекисне окиснення ліпідів у свою чергу можуть спричинити розвиток мітохондріальної дисфункції та порушення функції клітин. Кардіоліпін є важливим компонентом

внутрішньої мембрани мітохондрій. Ураховуючи особливу біциклічну структуру, кардіоліпін за наявності бівалентних катіонів може переходити з ламелярної у гексагональну форму, що є елементом злиття мембран та початку процесів апоптозу. За рахунок появи у результаті процесів ОС гідроперекису кардіоліпіну він (кардіоліпін) переходить на зовнішню мембрану, утворюючи пори, через які виходить речовина, що запускає процес апоптозу (цитохром C). У нормі кардіоліпін переносить протони із матриксу мітохондрій у міжмембранний простір, чим нормалізує рН клітини. Також відома участь кардіоліпіну у метаболізмі холестерину, зокрема транслокація холестерола із зовнішньої мітохондріальної мембрани на внутрішню [1, 14]. Поява антикардіоліпінових антитіл в організмі зумовлює процес перекисного окиснення, що порушує функцію клітин та стимулює процеси апоптозу. Одним з найбільш поширених проявів активності антикардіоліпінових антитіл вважається розвиток тромбозів та просунення функції судинного ендотелію, що є значним фактором ризику розвитку змін репродуктивного здоров'я. Поява ОС пов'язана зі змінною варіабельності серцевого ритму при порушенні вегетативного гомеостазу (ПВГ), значно підвищує ризики виникнення порушень функції різних органів і систем через наявність антикардіоліпінових антитіл [1, 5, 14].

Мета дослідження: визначення стану фосфоліпідів та нейтральних ліпідів клітин крові у жінок фертильного віку з ПВГ та змінами репродуктивного здоров'я.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Було клінічно обстежено 360 жінок із ПВГ у формі: синдрому вегетативної дисфункції (СВД) і соматоформної дисфункції вегетативної нервової системи (СДВНС) – за гіпертонічним, гіпотонічним та кардіальним типами та змінами репродуктивного здоров'я у формі: перенесених артифіційних абортів, безплідності та лейоміоми матки. Усі обстежені жінки були розподілені на 4 групи залежно від форм ПВГ:

- I група – жінки з ПВГ у формі СВД (90 жінок);
- II група – жінки з ПВГ у формі СДВНС, у яких за клінічними проявами діагностували гіпертонічний тип порушень (90 жінок);
- III група – жінки з ПВГ у формі СДВНС, у яких за клінічними проявами діагностували гіпотонічний тип порушень (90 жінок);
- IV група – жінки зі СДВНС, у яких діагностували кардіальний тип порушень (90 жінок).

Крім цього, кожна з цих груп була розподілена на 3 підгрупи залежно від змін репродуктивного здоров'я: у 1-у підгрупу входили жінки фертильного віку, що перенесли артифіційний аборт (30 жінок), у 2-у підгрупу входили жінки фертильного віку з безплідністю (30 жінок) та у 3-ю підгрупу входили жінки фертильного віку, що мали лейоміому матки (30 жінок). У контрольну групу увійшли 30 жінок без ПВГ.

Інтенсивність перекисного окиснення ліпідів та стан антиоксидантної системи визначали за допомогою дослідження спектрофотометричним методом вмісту гідроперекисів ліпідів [11], малонового діальдегіду – за методикою Стальної І.Д. [7, 10].

Оцінювання достовірності отриманих даних проводили загальноприйнятим методом із застосуванням методу довірчих інтервалів Стюдента.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Результати зміни концентрації нейтральних ліпідів у жінок з ПВГ у формі СВД, що перенесли артифіційний аборт, також свідчать про підвищення концентрації триєнових кон'югат та найбільш виражені коливання змін концентрації

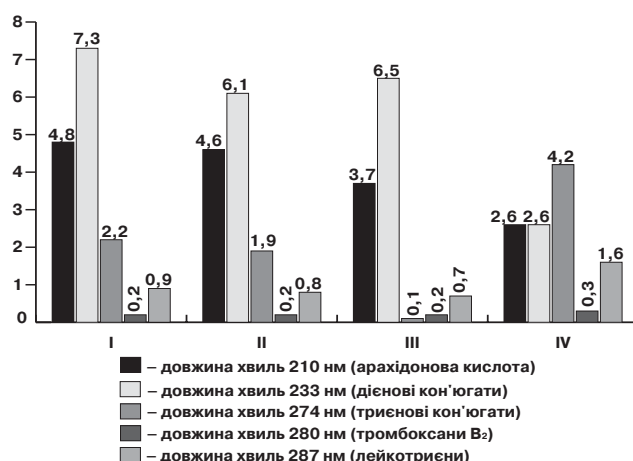


Рис. 1. Показник рівня дієнових кон'югат – нейтральні ліпіди (верхня фаза, нмоль/мл) у жінок з ПВГ, що перенесли артифіційний аборт

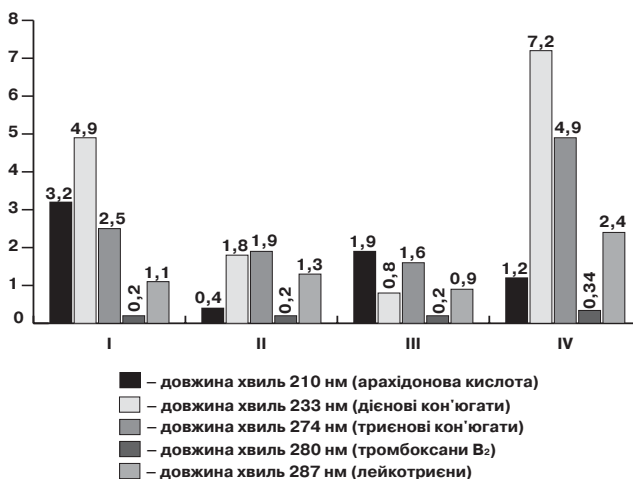


Рис. 2. Показник рівня дієнових кон'югат – фосфоліпіди (нижня, ізопропілова фаза, нмоль/мл) у жінок з ПВГ, що перенесли артифіційний аборт

цих речовин у крові обстежуваних жінок (рис. 1). Концентрація нейтральних ліпідів у жінок цієї групи становила відповідно: арахідонова кислота – $4,8 \pm 0,6$ ($4,2-5,5$) нмоль/мл, дієнові кон'югати – $7,3 \pm 1,6$ ($5,3-9,3$) нмоль/мл, тромбоксани В₂ – $0,2 \pm 0,1$ ($0,1-0,2$) нмоль/мл, лейкотриєни – $0,9 \pm 0,4$ ($0,4-1,3$) нмоль/мл.

Аналіз показників розпаду фосфоліпідів шляхом супероксидного окиснення засвідчив найбільш виражені зміни у концентрації триєнових кон'югат – $2,5 \pm 0,8$ ($1,5-3,4$) нм, коливання концентрації інших вторинних продуктів перекисного окиснення ліпідів також вирізнялися серед досліджуваних порушень репродуктивного здоров'я у жінок з СВД (рис. 2). Концентрація фосфоліпідів у жінок цієї групи становила відповідно: арахідонова кислота – $3,2 \pm 2,9$ (мінус $0,4-6,8$) нмоль/мл, дієнові кон'югати – $4,9 \pm 4,5$ (мінус $0,5-10,4$) нмоль/мл, тромбоксани В₂ – $0,2 \pm 0,1$ ($0,1-0,2$) нмоль/мл, лейкотриєни – $1,1 \pm 0,6$ ($0,5-1,6$) нмоль/мл.

Отримані результати пояснюються стресогенною дією процедури переривання вагітності. Ураховуючи, що у жінок з СВД, які перенесли артифіційний аборт, реакція вегетативної нервової системи на стрес може супроводжуватися короточасними, але багатогранними варіантами відповіді, підвищення рівня триєнових кон'югат пов'язано з витоком

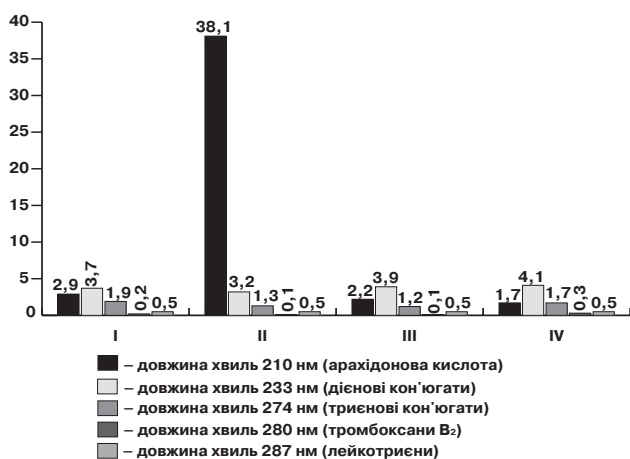


Рис. 3. Показник рівня дієнових кон'югат – нейтральні ліпіди (верхня фаза, нмоль/мл) у жінок з безплідністю та ПВГ

електронів з мембран мітохондрій та опосередкованим виробленням супероксидів. Підвищення концентрації тромбоксанів у цих жінок є результатом стабілізуючої відповіді системи гемостазу на вивільнення серотоніну з тромбоцитів, що, у свою чергу, спричинює зміну реологічних властивостей крові.

Концентрація нейтральних ліпідів у цих жінок становила відповідно: арахідонова кислота – $4,6 \pm 1,1$ (2,8–6,3) нмоль/мл, дієнові кон'югати – $6,1 \pm 3,3$ (0,9–11,2) нмоль/мл, триєнові кон'югати – $1,9 \pm 1,2$ (0,1–3,4) нмоль/мл, тромбоксани B₂ – $0,2 \pm 0,1$ (мінус 0,01–0,2) нмоль/мл, лейкотриєни – $0,8 \pm 0,7$ (мінус 0,4–0,8) нмоль/мл (див. рис. 1).

Концентрація фосфоліпідів у жінок із СДВНС за гіпертонічним типом, що перенесли артифіційний аборт, становила: арахідонова кислота – $0,4 \pm 0,4$ (мінус 0,1–0,9) нмоль/мл, дієнові кон'югати – $1,8 \pm 1,2$ (0,02–3,5) нмоль/мл, триєнові кон'югати – $1,9 \pm 0,4$ (1,3–2,6) нмоль/мл, тромбоксани B₂ – $0,2 \pm 0,1$ (0,1–0,2) нмоль/мл, лейкотриєни – $1,3 \pm 0,4$ (0,7–1,7) нмоль/мл (див. рис. 2).

Ураховуючи, що у жінок із СДВНС за гіпертонічним типом реакція на стрес супроводжується підвищеною реактивністю вегетативної нервової системи, підвищення рівня триєнових кон'югат пов'язано з посиленням виробленням супероксидів у клітинах та деструктивно впливає як на транспортну, так і на захисну функцію клітинних мембран.

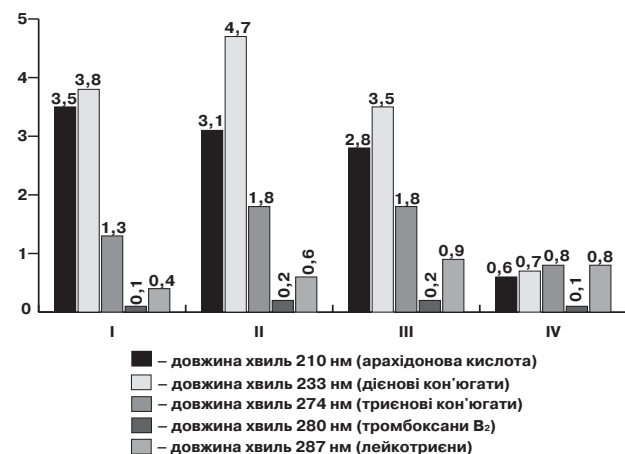


Рис. 5. Концентрація дієнових кон'югат – нейтральні ліпіди (верхня фаза, нмоль/мл) у жінок з лейоміомом матки та ПВГ

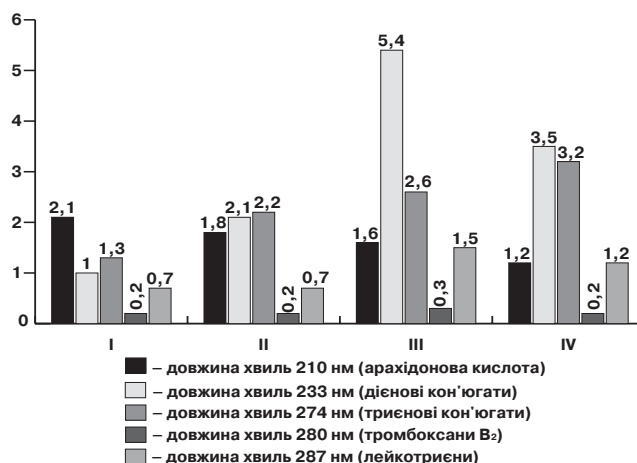


Рис. 4. Концентрація дієнових кон'югат – фосфоліпіди (нижня, ізопропілова фаза, нмоль/мл) у жінок з безплідністю та ПВГ

У жінок з безплідністю, що мали ПВГ у формі СДВНС за гіпертонічним типом, серед нейтральних ліпідів був значно підвищений рівень арахідонової кислоти (рис. 3) і становив $38,1 \pm 100,9$ (мінус 46,3–122,5) нм/мл, також підвищений рівень арахідонової кислоти спостерігався у жінок з безплідністю та СВД і становив $2,9 \pm 1,2$ (1,2–4,8) нм/мл.

Дослідження нейтральних ліпідів встановило збільшення рівня дієнових кон'югат у жінок з безплідністю при всіх видах ПВГ.

Визначення концентрації фосфоліпідів в ізопропілову фазу у жінок з безплідністю засвідчило наявність високих показників дієнових та триєнових кон'югат у жінок III та IV груп. У цих жінок вміст дієнових кон'югат становив відповідно $5,4 \pm 7,3$ (0,8–10,1) нм/мл та $3,5 \pm 2,4$ (2,04–4,9) нм/мл, а триєнових – відповідно $2,6 \pm 1,9$ (1,3–3,8) нм/мл та $3,2 \pm 2,3$ (1,8–4,5) нм/мл (рис. 4).

У жінок з лейоміомом матки при дослідженні нейтральних ліпідів спостерігалось збільшення показників арахідонової кислоти, дієнових кон'югат та концентрації триєнових кон'югат при ПВГ у формі СВД, СДВНС за гіпертонічним та гіпотонічним типами. Показники арахідонової кислоти становили відповідно $3,5 \pm 3,3$ (мінус 1,01–8,02) нм/мл, $3,1 \pm 2,2$ (0,2–5,9) нм/мл, $2,8 \pm 2,6$ (мінус 20,4–26,1) нм/мл (рис. 5). Уміст дієнових кон'югат становив відповідно $3,8 \pm 4,9$ (мінус 3,1–10,7) нм, $4,7 \pm 3,6$ (0,2–9,1) нм/мл та $3,5 \pm 3,1$ (мінус

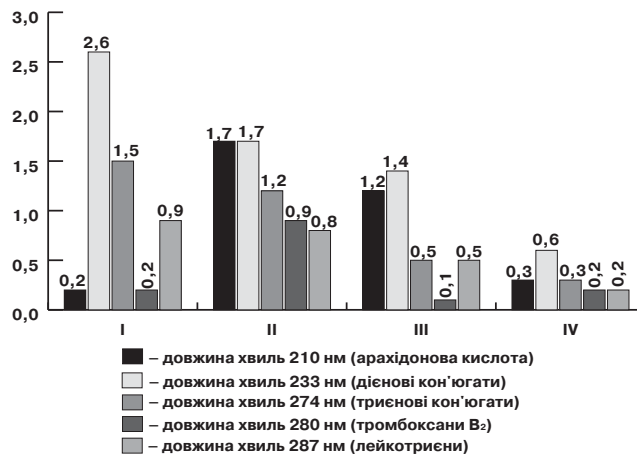


Рис. 6. Концентрація дієнових кон'югат – фосфоліпіди (нижня, ізопропілова фаза, нмоль/мл) у жінок з лейоміомом матки та ПВГ

23,6–30,7) нм/мл. Концентрація триєнових кон'югат цих жінок становила у I групі $1,3 \pm 1,8$ (мінус $1,2-3,8$) нм/мл, у II групі – $1,8 \pm 1,2$ ($0,4-3,1$) нм/мл та у III групі – $1,8 \pm 0,3$ (мінус $0,2-3,7$) нм/мл.

Визначення фосфоліпідів в ізопропілову фазу засвідило також збільшення дієнових та триєнових кон'югат у жінок з ПВГ у формі СВД та СДВНС за гіпертонічним і гіпотонічним типами. Так, вміст дієнових кон'югат (рис. 6) у жінок з лейоміомою матки I групи становив $2,6 \pm 3,7$ (мінус $2,5-7,7$) нм, у жінок II групи – $1,7 \pm 1,1$ ($0,3-2,9$) нм/мл та у жінок III групи – $1,4 \pm 0,1$ ($0,8-1,9$) нм/мл. Уміст триєнових кон'югат у цих жінок становив у I групі $1,5 \pm 1,1$ (мінус $1,4-24,4$) нм/мл, у II групі – $1,2 \pm 1,1$ (мінус $0,2-2,6$) нм/мл, а у III групі – $0,5 \pm 0,2$ (мінус $0,9-1,8$) нм/мл. У жінок з лейоміомою матки II та III груп також спостерігалось збільшення показників арахідонової кислоти (див. рис. 6).

Ці результати дозволяють стверджувати, що у жінок з ПВГ та змінами репродуктивного здоров'я в організмі розвиваються явища ОС, який є проявом патогенетичних змін у різних органах і системах організму, у тому числі і в органах репродуктивної системи. Зміни, що відбуваються в організмі під дією ОС, розпочинаються на рівні клітин та клітинної мембрани, що потребує корекції із застосуванням лікувальних заходів, що запобігають та зменшують негативний вплив ОС на організм жінок з ПВГ та змінами репродуктивного здоров'я.

Окислительный стресс как важный патогенетический механизм развития изменений репродуктивного здоровья у женщин с соматоформными заболеваниями и нарушением вегетативного гомеостаза
Вл.В. Подольский, В.В. Подольский, В.К. Тищенко, С.К. Стрижак

Цель исследования: определение состояния фосфолипидов и нейтральных липидов клеток крови у женщин фертильного возраста с нарушениями вегетативного гомеостаза и изменениями репродуктивного здоровья.

Материалы и методы. Было клинически обследовано 360 женщин с нарушениями вегетативного гомеостаза в форме: синдрома вегетативной дисфункции и соматоформной дисфункции вегетативной нервной системы – по гипертоническому, гипотоническому и кардиальному типу и изменениями репродуктивного здоровья в форме: перенесенных искусственных абортов, бесплодия и миомы матки.

Результаты. Было исследовано перекисное окисление липидов клеточных мембран у женщин фертильного возраста с нарушениями вегетативного гомеостаза и изменениями репродуктивного здоровья. Полученные данные концентраций продуктов распада фосфолипидов и нейтральных липидов клеточных мембран свидетельствуют о разрушительном действии свободнорадикальных соединений с образованием промежуточных и конечных продуктов перекисного окисления липидов. Результаты исследований подтверждают роль окислительного стресса как важного патогенетического механизма развития изменений репродуктивного здоровья у женщин с соматоформными заболеваниями и нарушением вегетативного гомеостаза.

Заключение. Изменения концентрации фосфолипидов, нейтральных липидов и продуктов перекисного окисления липидов указывают на дестабилизирующее влияние на клеточные мембраны при нарушении вегетативного гомеостаза и изменениях репродуктивного здоровья. Увеличение количества продуктов распада фосфолипидов свидетельствует о снижении жидкостного компонента клеточных мембран, что изменяет характер рецепторного взаимодействия. Это подтверждается результатами исследования гормонального фона и приводит к нарушению механизмов обратной связи концентрации гормонов в крови у женщин с нарушением вегетативного гомеостаза и изменениями репродуктивного здоровья.

Ключевые слова: окислительный стресс, перекисное окисление липидов, женщины фертильного возраста, нарушения вегетативного гомеостаза, изменения репродуктивного здоровья.

ВИСНОВКИ

1. Зміни концентрації фосфоліпідів, нейтральних ліпідів та продуктів перекисного окиснення ліпідів свідчать про дестабілізуючий вплив на клітинні мембрани при порушенні вегетативного гомеостазу та змінах репродуктивного здоров'я.

2. Підвищення кількості продуктів розпаду фосфоліпідів свідчать про зниження рідинного компонента клітинних мембран, що, у свою чергу, змінює характер рецепторної взаємодії. Це підтверджується результатами дослідження гормонального фону та призводить до порушення механізмів зворотного зв'язку концентрації гормонів у крові жінок з порушеннями вегетативного гомеостазу та змінами репродуктивного здоров'я.

3. Додатковим фактором стимуляції процесів перекисного окиснення ліпідів клітинних мембран є витік електронів з поверхні мембран мітохондрій, що підтверджується попередніми нашими дослідженнями щодо виявлених змін рівнів антикардіоліпінових та антифосфатидилсеринових антитіл у жінок з порушеннями вегетативного гомеостазу та змінами репродуктивного здоров'я.

4. Отже, проведені дослідження підтверджують роль оксидативного стресу як важливого патогенетичного механізму розвитку змін репродуктивного здоров'я у жінок з соматоформними захворюваннями та порушенням вегетативного гомеостазу.

Oxidative stress as an important pathogenetic mechanism of changes in the reproductive health of women with somatoform diseases and violation of autonomic homeostasis

Vi.V. Podolskyi, V.V. Podolskyi, V.K. Tishchenko, S.K. Strizhak

The objective: to investigate the status of phospholipids and neutral lipids of blood cells in fertile aged women with violation of autonomic homeostasis and changes in reproductive health.

Patients and methods. We examined 360 women with violation of autonomic homeostasis in the form of autonomic dysfunction syndrome and somatoform dysfunction of the autonomic nervous system of hypertonic, hypotonic and cardiac type and changes in reproductive health such as: artificial abortions, infertility and uterine leiomyoma.

Results. The article presents data from a study of lipid peroxidation of cell membranes in fertile aged women with violation of autonomic homeostasis and changes in reproductive health. The obtained data of decay products concentrations of phospholipids and neutral lipids of cellular membranes indicate the ravages of free radical compounds to form intermediates and final products of lipid peroxidation. The results confirm the role of oxidative stress as an important pathogenetic mechanism of changes in the reproductive health of women with somatoform disorders and violations of autonomic homeostasis.

Conclusion. Changes in the concentration of phospholipids, neutral lipids and lipid peroxidation products indicate a destabilizing effect on cell membranes in women with violation of autonomic homeostasis and reproductive health changes. Increasing the number of phospholipid degradation products show a decrease in the liquid component of cell membranes, which in turn changes the nature receptor interaction, as evidenced by a study hormonal and leads to disruption of feedback mechanisms concentration of hormones in the blood.

Key words: oxidative stress, lipid peroxidation, women of fertile age, violations of autonomic homeostasis, changes in reproductive health.

Сведения об авторах

Подольский Владимир Васильевич – Отделение проблем здоровья женщины фертильного возраста ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии Национальной академии медицинских наук Украины», 04050, г. Киев, ул. П. Майбороды, 8; тел.: (044) 484-40-64. E-mail: podolskyiv@gmail.com (orcid.org/0000-0003-2875-6195)

Подольский Василий Васильевич – Отделение проблем здоровья женщины фертильного возраста ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии Национальной академии медицинских наук Украины», 04050, г. Киев, ул. П. Майбороды, 8; тел.: (044) 484-40-64. E-mail: podolskyiv@gmail.com (orcid.org/0000-0002-5480-7825)

Тищенко Валентина Кирилловна – ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии Национальной академии медицинских наук Украины», 04050, г. Киев, ул. П. Майбороды, 8; тел.: (044) 483-92-47

Стрижак Светлана Константиновна – ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии Национальной академии медицинских наук Украины», 04050, г. Киев, ул. П. Майбороды, 8; тел.: (044) 483-92-47

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Антитела к кардиолипину (скрининг IgM, IgG) – URL: <http://www.invitro.ua/ua/analizes/for-doc-tors/1081/8307/> (дата звернення 20.11.2016).
2. Антитела к фосфатидилсерину, IgG/IgM – URL: <http://www.biochem-mack.ru/catalog/element/13985/16221/> (дата звернення 20.11.2016).
3. Барабой В.А. Перекисное окисление и радиация / Барабой В.А., Орел В.Э., Карнаух И.М. – К.: Наука Думка, 1991. – 256 с.
4. Владимиров Ю.А. Перекисное окисление липидов в биологических мембранах / Владимиров Ю.А., Арчаков А.И. – М.: Наука, 1972. – 252 с.
5. Горбунова А.В. Вегетативная нервная система и устойчивость сердечно-сосудистых функций при эмоциональном стрессе / Горбунова А.В. // Нейрохимия. – 2000. – Т. 17, № 3. – С. 163–184.
6. Заварзина В.А. Вільно-радикальні процеси при експериментальній ішемії головного мозку. Продукти перекисного окислення ліпідів (Дієнові кон'югати, ТБК-реактанти, шіффові підстави) / Заварзина В.А. // Дипломна робота. – 2008.
7. Костюк В.А. Спектрофотометрическое определение диеновых конъюгатов / Костюк В.А., Потапович А.И., Лунец Е.Ф. // Вопросы медицинской химии. – Т. XXX. – № 4. – 1984. – С. 125–127.
8. Окислювальний стрес (2016) – URL: <https://uk.wikipedia.org/wiki/%d0%9e%d0%ba%d0%b8%d1%81%d0%bb%d1%8e%d0%b2%d0%b0%d0%bb%d1%8c%d0%bd%d0%b8%d0%b9%d1%81%d1%82%d1%80%d0%b5%d1%81> (дата звернення 05.12.2016).
9. Оксидативний стрес за умов in vitro, in vivo та можливості його корекції (2013) – URL: <http://www.biochemistry.org.ua/index.php/uk/naukovi-seminari-ibkh/scientific-seminar-qproblems-of-modern-biochemistryq/1831-06112013> (дата звернення 08.12.2016)
10. Романова Л.А. Метод определения гидроперекисей липидов с помощью тионата аммония / Романова Л.А., Стальная И.Д. // Современные методы в биохимии. – М., 1977. – С. 64–66
11. Ушкалова В.Н., Кадочникова Г.Д. Способ определения продуктов перекисного окисления липидов в крови / Ушкалова В.Н., Кадочникова Г.Д. // Авторское свидетельство № 1303938 1987 г.
12. Що таке оксидативний стрес і як його уникнути – URL: <http://emed.org.ua/novini-medicini/2751-shho-take-oksidativnij-stres-i-jak-jogo-uniknuti> (дата звернення 05.12.2016).
13. Xia, Huijing; Suda, Sonia; Bindom, Sharell; Feng, Yumei; Gurley, Susan B; Seth, Dale; Navar, L. Gabriel; Lazartigues, Eric Blagosklonny, Mikhail V. (Editor) ACE2-Mediated Reduction of Oxidative Stress in the Central Nervous System Is Associated with Improvement of Autonomic Function (Brain ACE2 and Oxidative Stress) // PLoS ONE, 2011, Vol. 6 (7).
14. Eckhard. Lammert Martin Zeeb Metabolism of human diseases organ physiology and pathophysiology // Vienna: Springer 2011.
15. Ibrahim, Badr M.; Fan, Ming; Abdel Rahman, Abdel A. Oxidative Stress and Autonomic Dysregulation Contribute to the Acute Time Dependent Myocardial Depressant Effect of Ethanol in Conscious Female Rats // Alcoholism: Clinical and Experimental Research, May 2014, Vol.38(5), pp. 1205–1215.
16. Oxidative stress and autonomic nervous system functions in restless legs syndrome // European Journal of Clinical Investigation, July, 2011, Vol. 41 (7).
17. Stocks J., Dormandy T. The auktoxidation of human redell lippid induced by hydrogen peroxidate // Brit.J.Haematol. – 1971. – Vol. 20. – № 1. – P. 95–111.
18. Thiyagarajan, Ramkumar; Subramanian, Senthil Kumar; Sampath, Nishanth; Madanmohan Trakroo, Pravati; Pal, Zachariah; Bobby, Sankar; Paneerselvam, Ashok Kumar; Das, Ashok Kumar Association between cardiac autonomic function, oxidative stress and inflammatory response in impaired fasting glucose subjects: cross-sectional study // PloS one, 2012, Vol. 7 (7), pp.e41889.

Статья поступила в редакцию 03.04.17

Гиперпролактинемия в генезе стресс-индуцированного бесплодия. Возможности фитотерапии

Т.Ф. Татарчук, Н.В. Косей, С.И. Регода, Н.В. Яроцкая, А.А. Горохова

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

Репродуктивна ендокринологія. – №5(31). – Листопад 2016

С целью оптимизации лечения первичного стресс-индуцированного бесплодия авторы статьи провели оценку эффективности комплексной терапии, направленной на коррекцию психоэмоционального состояния и вторичной гиперпролактинемии у 72 пациенток в возрасте от 24 до 40 лет с репродуктивными планами (38 женщин основной группы и 34 – группы сравнения). Контрольную группу составили 30 здоровых женщин.

Исследования гормонального гомеостаза пациенток до лечения показали снижение среднего уровня гипофизарных гормонов, достаточно низкие средние концентрации эстрадиола и прогестерона, умеренно повышенный уровень пролактина и сниженные показатели толщины эндометрия. Превалирующее большинство женщин находилось в состоянии повышенной реактивной и личностной тревожности.

Всем участницам исследования назначалась антистрессорная терапия (фенибут + мебикар). Кроме того, пациентки основной группы на фоне антистрессорного лечения получали препарат Циклодинон®, который обладает мягким дофаминергическим действием, способствуя угнетению секреции пролактина и нормализации функции гипоталамо-гипофизарно-яичниковой системы.

Уже через 3 месяца после начала комплексной антистрессорной терапии в обеих группах снизился уровень реактивной тревожности и в меньшей степени – личностной тревожности. Динамический контроль содержания гормонов показал существенное снижение средней концентрации пролактина и повышение синтеза фолликулостимулирующего, лютеинизирующего гормонов, эстрадиола и прогестерона в сыворотке крови женщин группы приема Циклодинона, где также достоверно снизилась средняя концентрация пролактина и увеличилась толщина эндометрия. В группе сравнения, где применялась только антистрессорная терапия, подобная тенденция наблюдалась, однако полной нормализации не произошло.

В течение трех лет после курса лечения беременность наступила у 32 (94,11%) пациенток основной группы и лишь у 17 (50%) – группы сравнения.

Из результатов исследования можно сделать вывод о высокой эффективности комбинации антистрессорной и дофаминергической терапии. Следовательно, можно рекомендовать назначение дофаминергических фитопрепаратов, в частности Циклодинона, на фоне антистрессорной терапии пациенткам со стресс-индуцированным бесплодием с целью коррекции психосоматических нарушений и повышения клинической частоты беременности.

Ключевые слова: стресс, бесплодие, тревожность, Циклодинон®.

Несмотря на значительные достижения науки и практического здравоохранения, бесплодие остается одной из важнейших медицинских, социальных и государственных проблем: по данным ВОЗ, с ней сталкивается 15% супружеских пар репродуктивного возраста во всем мире. В частности, в Украине насчитывается около 20% бесплодных пар, т.е.

каждая пятая семья в стране [1]. Такую ситуацию можно считать чрезвычайной, ведь бесплодие – это не только внутрисемейная проблема, но в первую очередь социальная, ведущая к снижению репродуктивного потенциала и ухудшению демографических показателей страны [1].

Как ни парадоксально, но значительное место среди причин бесплодия занимает так называемое идиопатическое бесплодие, и несмотря на развитие диагностических возможностей его частота растет.

Анализ литературных данных и постановка задачи исследования

В медицинской практике принято выделять отдельную морфологическую единицу – стресс-индуцированное бесплодие, которое на протяжении последних лет приобретает все большую актуальность. На данном этапе его можно отнести к идиопатической форме бесплодия.

Следует также отметить, что способность женщины к зачатию связана не только с состоянием ее репродуктивной системы, но и с ее психоэмоциональным состоянием. В исследованиях, опубликованных журналом *Fertility and Sterility* в 2005 году, специалисты Калифорнийского Университета в Сан-Диего докладывали о том, что стресс может оказывать негативное влияние даже на результаты репродуктивных технологий, включая экстракорпоральное оплодотворение (ЭКО). Однако вопрос стресс-индуцированного бесплодия требует дополнительного изучения с целью выявления перспектив терапии данной патологии для повышения репродуктивных возможностей супружеских пар [8–10].

Стресс в современной физиологии и медицине (основываясь на клинических исследованиях Г. Селье) рассматривается как состояние изменения гомеостаза, вызванное внешними или внутренними раздражителями (стрессорами), и проявляется сложной системой физиологических и поведенческих реакций, направленных на поддержание или восстановление оптимального равновесия в организме [11]. В соответствии с этими представлениями стресс рассматривается как физиологический синдром, который состоит из совокупности неспецифически вызванных изменений и является неспецифической реакцией организма на предъявляемые к нему требования [18].

Адаптационная реакция каждого человека на стресс определяется множеством факторов, и изменения в способности эффективно реагировать на раздражители (при чрезмерном и/или длительном воздействии) могут привести к болезни. Кроме того, весьма мощные и/или хронические стрессовые факторы могут оказывать вредное воздействие на различные физиологические функции, в том числе на репродуктивную функцию, метаболизм, состояние иммунной системы, а также на поведение и развитие личности [11].

Основным нейроэндокринным ответом на действие стрессорных агентов и важнейшим механизмом поддержания гомеостаза в организме при стрессе является активация гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы с по-

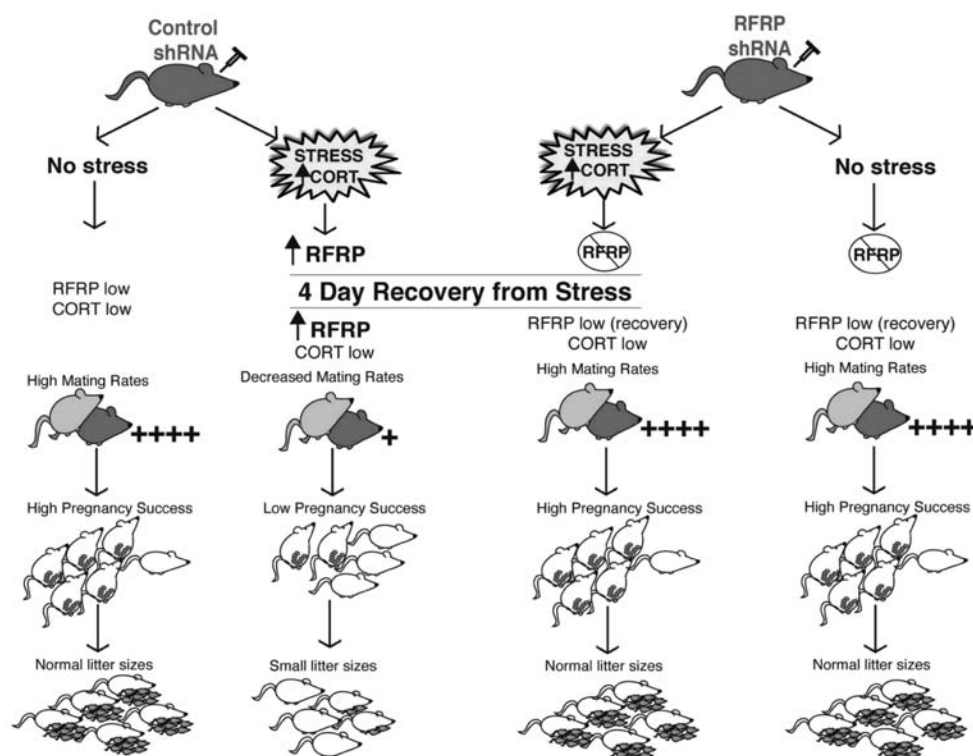


Рис. 1. Участие RFRP3 в механизме возникновения проблем с фертильностью у самок крыс [7]

следующей секрецией аденокортикотропного гормона (АКТГ). На повышение уровня АКТГ наиболее быстро реагирует мозговой слой надпочечников, усиливая синтез и выброс катехоламинов (адреналин, норадреналин, дофамин). Адреналин и другие катехоламины оказывают быстрые и мощные эффекты на все сферы жизнедеятельности организма при развитии острой стрессовой реакции. Перестройка базируется на регуляторном изменении функционирования имеющихся внутренних ресурсов [12, 19].

Кроме того, АКТГ стимулирует секрецию глюкокортикоидов, повышение уровня которых становится более плавным и растянутым во времени. Кортизол не только обеспечивает адекватную реакцию органов и тканей на хронический стресс, но и адаптирует ткани организма к действию катехоламинов и защищает органы и ткани от воздействия адреналина. Высокий уровень кортизола способствует снижению гонадотропин-рилизинг-гормона (ГнРГ). Параллельно со снижением секреции ГнРГ на фоне влияния глюкокортикоидов происходит повышение уровня гонадотропин-ингибирующего гормона (ГнИГ), что приводит к еще большему снижению секреции ГнРГ, который, как известно, стимулирует синтез, секрецию и высвобождение фолликулостимулирующего (ФСГ) и лютеинизирующего (ЛГ) гормонов. Снижение секреции ФСГ и ЛГ, в свою очередь, может быть причиной нарушения процессов созревания фолликулов, ановуляции, недостаточности лютеиновой фазы, ее укорочения, тем самым уменьшая вероятность успешной имплантации плодного яйца [12, 19].

Под действием стрессора также выделяются нейромедиаторы и гормоны: серотонин и мелатонин. Серотонин относится к биогенным аминам и образуется в серотонинергических нейронах, эпифизе, а также энтерохромаффинных клетках ЖКТ. Кроме прямого влияния на овуляцию путем ингибирования ГнРг, повышенный уровень серотонина стимулирует образование пролактина, который наряду

с надпочечниковыми гормонами является одним из наиболее активных участников энергетического и пластического обеспечения стресс-реакции: он способен повышать содержание ДНК и РНК, ускорять синтез белка в клетке, повышать активность фосфатаз, увеличивать количество гликогена в клетках, уменьшать потребление глюкозы и кислорода, что обеспечивает адаптацию организма к условиям стресса [12, 18, 24].

Интересен факт открытия гонадотропин-ингибирующего гормона (ГнИГ), обнаруженного впервые 15 лет назад у японской перепелки, который вырабатывается под воздействием стресса и является сильнейшим супрессором фертильности. Его аналог RFRP (RFamide-related peptide), обнаруженный у млекопитающих, а точнее у крыс, мышей и приматов, а также выделенный у людей в 2009 году Джорджем Бэнтли, синтезируется в гипоталамусе и снижает синтез и высвобождение гипофизом гонадотропинов (ЛГ и ФСГ) [2, 34].

В частности, у самок крыс RFRP подавляет уровень предовуляционного ЛГ путем ингибирования активации ГнРГ, тогда как у самцов экспрессия RFRP повышается через 24 часа после длительного воздействия стрессора, что позволяет сделать предположение об опосредованном длительном изменении репродуктивной функции [32–34].

А.С. Geraghty и коллеги [7] экспериментальным путем доказали участие RFRP в механизме возникновения проблем с фертильностью у самок крыс. Исследователи подвергали их стрессу, ограничивая движения самок ежедневно в течение 3 часов на протяжении 18 дней, что спровоцировало повышение у животных уровня гормонов стресса. Далее крысам позволили восстановиться в течение 4 дней (т.е. одного репродуктивного цикла, эквивалентного менструальному циклу у женщин) и обнаружили, что в то время как уровень стрессовых гормонов нормализуется, уровень RFRP в головном мозге остается высоким. Даже после пе-

Таблица 1

Вещества, регулирующие секрецию пролактина

Стимулирующие	Ингибирующие
Тиролиберин	Дофамин
Серотонин	Ацетилхолин
Вазоактивный	ГАМК
интерстициальный пептид (ВИП)	Гастрин-релизинг пептид
Гонадолиберин	Лей-энкефалин
Эстрогены	Соматостатин
Прогестерон	
Опиоидные пептиды	
Окситоцин	
Ангиотензин II	

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Под нашим наблюдением находились 72 пациентки в возрасте от 24 до 40 лет с репродуктивными планами и первичным стресс-индуцированным бесплодием. В среднем длительность бесплодия у женщин составила $2,7 \pm 0,5$ года. Были исключены все другие возможные причины неспособности к оплодотворению, и таким образом бесплодие у наблюдаемых было отнесено к идиопатическому. Диагноз был поставлен на основании сбора анамнеза, жалоб, оценки клинических, лабораторных и инструментальных методов исследования, а также результатов психологических тестов. Большинство обследованных пациенток в той или иной степени периодически подвергались стрессу: занимали руководящие должности – 60% (43 пациентки), имели тяжелую психологическую обстановку на работе – 78% (56 пациенток) или дома – 24% (17 пациенток).

Критериями исключения были: тяжелая экстрагенитальная патология, наличие анатомических изменений генитального тракта (лейомиома матки, кисты яичников, полипы эндометрия).

Всем пациенткам назначалась антистрессорная терапия, в состав которой вошли препараты Ноофен (действующее вещество фенибут) и Адаптол (действующее вещество мебикар). Методом рандомизации пациентки были разделены на две группы – основную (I) и группу сравнения (II). В группу I вошли 38 пациенток, которые на фоне антистрессорного лечения получали препарат Циклодинон® (специальный экстракт *Vitex agnus castus* BNO 1095). Группу II составили 34 пациентки, которым была назначена только антистрессорная терапия.

Группы были сопоставимы по возрасту (средний возраст в группе I – $31,7 \pm 2,4$ года, в группе II – $30,6 \pm 2,9$ года), индексу массы тела (средний показатель в группе I – $22 \pm 3,6$, в группе II – $24 \pm 2,7$) и длительности бесплодия, которая в среднем составила $2,7 \pm 0,5$ года у женщин основной группы и $3,2 \pm 0,7$ года у женщин группы сравнения (во всех случаях $p > 0,05$).

Комплекс терапии был подобран с учетом характеристик и механизма действия препаратов.

Фенибут – производная ГАМК и фенилэтиламина, применяющаяся в качестве антигипоксанта и антиамнезического средства. Препарат имеет свойства транквилизатора, уменьшает выраженность когнитивных расстройств, проявлений тревожности и страха, нормализует сон, улучшает физическую и умственную работоспособность, имеет свойства антиконвульсанта. У больных с астенией препарат улучшает показатели работоспособности, не вызывая таких побочных эффектов, как возбуждение или раздражительность. Эффективен для лечения больных с вазовегетативными симптомами, такими, как головная боль, нарушения сна, частые смены настроения, головокружение. В от-

риода восстановления эти самки были менее склонны к спариванию. Интересен тот факт, что у самок, которые были готовы к спариванию, было меньше шансов забеременеть, а те, которым забеременеть удалось, имели больше шансов на потерю эмбрионов. В целом уровень успеха размножения у этих крыс составил только 21% по сравнению с 76% в контрольной группе животных, не подвергавшихся воздействию стресса [7].

Далее исследователи вводили в мозг крысам генетически сконструированный вирус, чтобы «выключить» ген, способствующий выработке RFRP в период стресса. Это привело к снижению уровня белка RFRP, и способность спариваться, шансы забеременеть и выживаемость эмбрионов восстановились до нормальных уровней – таких же, как и у крыс, не подвергшихся стрессу. Схематическое изображение экспериментов представлено на рис. 1.

Результаты этого исследования свидетельствуют о том, что повышение уровня RFRP во время стресса может иметь серьезные негативные последствия в виде снижения фертильности. В перспективе разработка методов лечения, снижающих уровень RFRP, может способствовать повышению стрессоустойчивости и восстановлению фертильности у женщин со стрессорным бесплодием [32, 34].

Среди причин снижения фертильности значительным оказывается влияние повышенного уровня пролактина. Гиперпролактинемия приводит к ингибированию пульсирующей секреции ГнРГ и снижению частоты импульсов ЛГ, блокаде рецепторов ЛГ в яичниках, угнетает стимулирующее влияние эстрогенов на секрецию гонадотропинов. Вследствие высокого уровня пролактина происходит ингибирование ФСГ-зависимой овариальной ароматазы, результатом чего становится снижение продукции эстрогенов и ингибирование синтеза прогестерона в клетках гранулезы. Все вышеуказанные процессы приводят к ановуляторному бесплодию [21]. Кроме того, пролактин может быть дополнительным фактором, регулирующим секрецию надпочечниковых андрогенов, поскольку у 40% больных с гиперпролактинемией имеется нарушение секреции и метаболизма андрогенов – повышение уровней дегидроэпиандростерона и дегидроэпиандростерона сульфата, что приводит к клиническим проявлениям гиперандрогении (гирсутизму и акне) [20, 21].

Молекула пролактина представляет собой полипептид, состоящий из 198 аминокислот. Его синтез и секреция в основном осуществляются лактотрофами, которые составляют от 20 до 50% всех клеток передней доли гипофиза. Небольшое количество гормона могут секретировать другие отделы мозга, а также молочные железы, Т-лимфоциты, децидуальная оболочка матки и миометрий [19]. Регуляция синтеза и секреции пролактина существенно отличается от других тропных гормонов аденогипофиза и находится под строгим двойным контролем, обуславливающим как стимуляцию, так и подавление (со стороны гипоталамуса посредством нейроэндокринной, аутокринной и паракринной систем) (табл. 1). В настоящее время окончательно установлено, что роль пролактин-ингибирующего фактора выполняет дофамин, синтезирующийся в гипоталамическом тубероинфундибулярном дофаминергическом тракте, нейроны которого расположены в области дугообразного и перивентрикулярного ядер медиобазальной области гипоталамуса. Таким образом, наиболее эффективными в лечении гиперпролактинемии являются агонисты дофамина [21].

С целью оптимизации лечения первичного стресс-индуцированного бесплодия была проведена оценка эффективности комплексной терапии, направленной на коррекцию психоэмоционального состояния и вторичной гиперпролактинемии у пациенток с первичным стресс-индуцированным бесплодием.

личие от транквилизаторов, не ухудшает внимания, памяти и скорости психических реакций.

Мебикар – синтетическое соединение, производное бикарбонических бисмочевин. Препарат обладает транквилизирующим (анксиолитическим) действием, способствует снижению чувства тревоги, беспокойства, уменьшает раздражительность, обладает мягким седативным действием. Он относится к группе дневных транквилизаторов и не имеет снотворного действия, но потенцирует эффекты препаратов для лечения нарушений сна. Является мембраностабилизатором, церебропротектором и адаптогеном благодаря антиоксидантному эффекту (особенно при стрессе различного генеза, который сопровождается оксидантными явлениями). Имеет свойства антагониста-агониста адренергической системы. Как нейромедиатор он действует дофаминпозитивно, за счет чего наблюдается нормостенический эффект. При длительном его применении отмечается улучшение и нормализация структуры ночного сна, облегчение засыпания, снижение частоты ночных кошмаров. Кроме того, препарат оказывает выраженное ноотропное действие, способствует стабилизации нервной системы при стрессах и умственных нагрузках.

Особого внимания заслуживает фитопрепарат Циклодинон®, содержащий специальный экстракт *Vitex agnus castus* BNO 1095 (стандартизованный по содержанию циклических дитерпенов), который обладает мягким дофаминергическим действием и способствует угнетению секреции пролактина и нормализации функции гипоталамо-гипофизарно-яичниковой системы [14, 15]. Помимо устранения гиперпролактинемии, терапия Циклодиноном приводит к устранению эстроген-прогестеронового равновесия за счет повышения продукции прогестерона во вторую фазу, нормализации циклической секреции гонадотропинов. Кроме того, для данного препарата характерно выраженное антистрессовое действие за счет стимуляции эндорфиновых рецепторов, что особенно ценно для лечения данной категории пациентов. Учитывая, что подавляющее большинство случаев гиперпролактинемии на фоне стресса характеризуются небольшим уровнем повышения концентрации пролактина, чаще функционального характера, именно лекарственные средства мягкого действия являются наиболее оптимальными и в большинстве случаев эффективными [16, 17].

Таким образом, пациентам основной группы были назначены: Ноофен 250 мг 3 раза в сутки на протяжении 1 месяца, Адаптол 300 мг 3 раза в сутки на протяжении 2 месяцев и Циклодинон® по 1 таблетке 1 раз в сутки в течение 6 месяцев. Участницы группы сравнения пациенток получали только Ноофен и Адаптол по аналогичной схеме.

Психометрические, клинические, лабораторные, инструментальные методы исследования, а также исследование гормонального гомеостаза проводили до лечения, через 1, 3 и 6 месяцев после начала терапии.

В обеих группах также было проведено тестирование по шкале самооценки уровня тревожности Спилберга–Ханина до начала терапии, через 1, 3 и 6 месяцев после ее начала. Предлагаемый тест является надежным и информативным способом самооценки уровня тревожности в настоящий момент (реактивной тревожности как состояния) и личностной тревожности (как устойчивой характеристики человека). Метод разработан Ч.Д. Спилбергером (США) и адаптирован Ю.Л. Ханиным (Россия) [10]. Реактивная (ситуативная) тревожность (РТ) позволяет оценить состояние человека в текущий момент времени, которое характеризуется субъективно переживаемыми эмоциями: напряжением, беспокойством, озабоченностью, нервозностью в данной конкретной обстановке. Это состояние возникает как эмоциональная реакция на экстремальную или стрессовую

ситуацию, может быть разным по интенсивности и динамичным во времени. Личностная тревожность (ЛТ) дает представление о подверженности личности воздействию тех или иных стрессоров вследствие индивидуальных особенностей [8, 10].

Тестирование по методике Спилберга–Ханина проводится с применением двух бланков, отдельно оценивающих РТ и ЛТ (по 20 высказываний в каждом случае) [10]. При интерпретации результат можно оценить следующим образом: до 30 баллов – низкая тревожность; 31–45 – умеренная тревожность; 46 и более баллов – высокая тревожность [10].

Очень высокая тревожность (свыше 46 баллов) может быть прямо связана с наличием невротического конфликта, эмоциональными срывами и психосоматическими заболеваниями. Очень низкая тревожность (менее 12 баллов), наоборот, характеризует состояние как депрессивное, с низким уровнем мотивации. Иногда очень низкая тревожность в показателях теста является результатом активного вытеснения личностью высокой тревоги с целью показать себя «в лучшем свете» [10].

С целью изучения влияния антистрессорной терапии на гормональный гомеостаз нами были изучены концентрации ЛГ, ФСГ, эстрадиола, прогестерона, тестостерона и пролактина в сыворотке крови кубитальной вены до начала лечения, через 1 и 3 месяца после начала антистрессорной терапии. Во избежание колебаний концентрации гормонов в зависимости от фазы менструального цикла (МЦ) у всех пациенток забор крови для определения концентрации ЛГ, ФСГ, эстрадиола, тестостерона и пролактина в плазме крови проводили в первую фазу МЦ на 5–7-й его день, а концентрацию прогестерона в плазме крови – на 19–21-й день. Анализы проводились в медицинской лаборатории «Синэво».

Кроме того, проводилось УЗИ органов малого таза на 7–10-й день МЦ в динамике до лечения, через 3 и 6 месяцев после начала терапии на аппарате Siemens с использованием вагинального трансдюсера.

Все показатели сравнивали с соответствующими данными контрольной группы, состоящей из 30 здоровых женщин репродуктивного возраста (средний возраст – 32,2±2,3 года).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Анализ полученных результатов показал, что преобладающее большинство женщин до лечения находились в состоянии повышенной РТ, что указывает на выраженное действие сильного психоэмоционального стресса у 26 (68,4%) женщин основной группы и 23 (67,6%) женщин группы сравнения соответственно (рис. 2).

При оценке ЛТ было выявлено, что 21 (55,3%) женщины основной и 21 (61,8%) женщины группы сравнения также имели высокий уровень личностной тревожности. Это можно объяснить особенностью тревожного психотипа обследуемых женщин, что в свою очередь может способствовать возникновению и прогрессированию стресс-индуцированных соматических заболеваний. Выявленные особенности указывают на то, что именно женщины с эмоционально неустойчивым темпераментом, обусловленным генетической предрасположенностью, в большей степени будут составлять процент пациентов со стресс-индуцированным бесплодием.

Уже через 3 месяца после начала комплексной антистрессорной терапии уровень РТ и в меньшей степени – ЛТ снизился в обеих группах. Так, при проведении тестирования через 1 месяц после начала лечения в I группе в состоянии высокой РТ находилось 9 (23,7%) женщин, а через 3 месяца их число составило всего 6 (15,8%), что было достоверно меньше по сравнению с показателями до лечения –

АКТУАЛЬНЫЕ ТЕМЫ

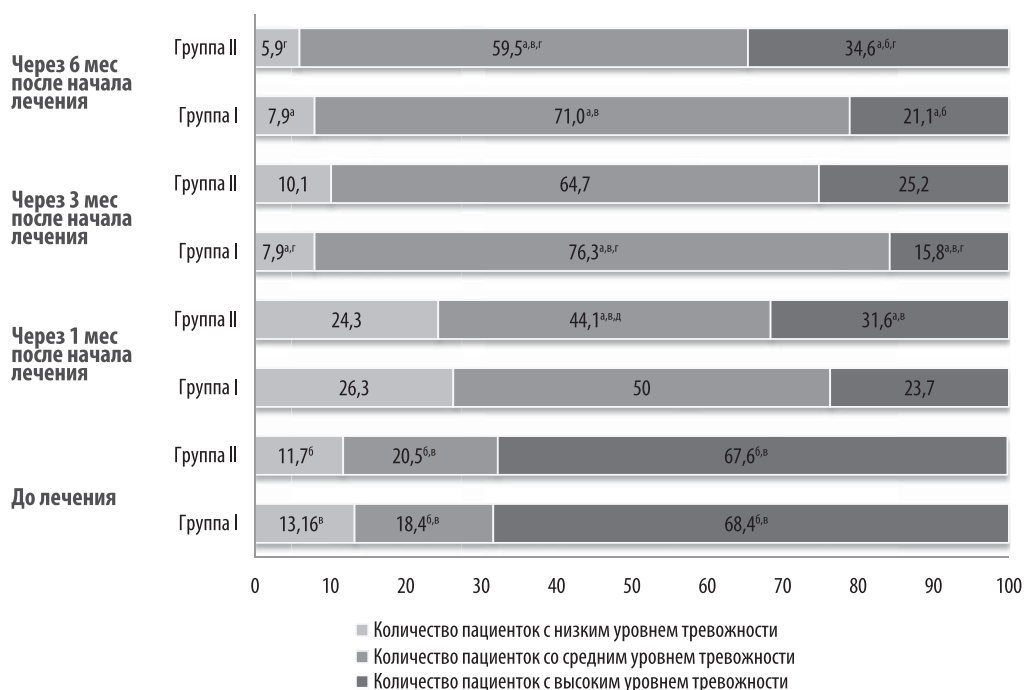


Рис. 2. Показатели оценки уровня РТ в обследованных группах женщин в динамике лечения, %

- а – разница достоверна относительно показателя до лечения в пределах группы, $p < 0,05$;
 б – разница достоверна относительно показателя через 1 мес после начала лечения в пределах группы, $p < 0,05$;
 в – разница достоверна относительно показателя через 3 мес после начала лечения в пределах группы, $p < 0,05$;
 г – разница достоверна относительно показателя в I группе, $p < 0,05$

Таблица 2

Средние показатели РТ в обследуемых группах женщин, баллы

Группы обследуемых	n	До лечения	Через 1 мес после начала лечения	Через 3 мес после начала лечения	Через 6 мес после начала лечения
Основная группа	338	50,25±4,11 ^{б,в}	38,35±2,69 ^{а,в,г}	28,14±1,88 ^{а,б}	29,38±1,54 ^{а,б}
Группа сравнения	334	49,92±3,56 ^{б,в}	39,6±3,17 ^{а,в}	31,27±2,56 ^{а,б}	35,59±1,92 ^а

Примечания:

- а – разница достоверна относительно показателя до лечения в пределах группы, $p < 0,05$;
 б – разница достоверна относительно показателя через 1 мес после начала лечения в пределах группы, $p < 0,05$;
 в – разница достоверна относительно показателя через 3 мес после начала лечения в пределах группы, $p < 0,05$;
 г – разница достоверна относительно показателя в I группе, $p < 0,05$.

26 (68,4%) женщин ($p < 0,05$). Во II группе удельный вес пациенток с высоким уровнем РТ также снизился и составил 17 (31,6%) женщин через 1 месяц и 9 (26,5%) женщин через 3 месяца после начала лечения по сравнению с показателем до начала терапии – 23 (67,6%) женщины.

Средний показатель РТ в основной группе снизился до $38,35 \pm 2,69$ балла через 1 месяц и до $28,14 \pm 1,88$ балла через 3 месяца по сравнению с $50,25 \pm 4,11$ балла до лечения ($p_{1-3} < 0,05$) (табл. 2).

Обращает на себя внимание тот факт, что и через 6 месяцев после начала лечения в основной группе сохранились достигнутые уровни РТ, в то время как во второй группе наблюдалась тенденция к их увеличению.

Показатели ЛТ изменялись в меньшей степени, однако их снижение на фоне проводимого лечения также имело место (рис. 3, табл. 3)

Для женщин, страдающих стресс-индуцированным бесплодием, характерны изменения гормонального гомеостаза, происходящие под влиянием стрессоров и, как следствие, усиливающие эмоциональные расстройства. Таким образом, формируется «порочный круг» стресс-индуцированных нарушений гормонального фона.

Исследования гормонального гомеостаза у женщин со стресс-индуцированным бесплодием показали снижение среднего уровня гипофизарных гормонов (ЛГ и ФСГ) и достаточно низкие средние концентрации (нижние границы нормы) эстрадиола и прогестерона, что подтверждает нарушение гормонального гомеостаза в виде гипофункции центрального генеза (табл. 4).

Во время исследования уровень пролактина был умеренно повышен у женщин в обеих исследуемых группах при средних показателях его концентрации $34,47 \pm 2,84$ и $30,94 \pm 2,47$ нг/мл в основной и группе сравнения соответственно. Следует отметить, что у большинства женщин с гиперпролактинемией уровень пролактина был повышен незначительно – до 24–35 нг/мл, и лишь в единичных случаях цифры были выше. Такой уровень гиперпролактинемии указывает на функциональный характер нарушений, в частности, на фоне стресса, физического переутомления, нарушения режима сна и бодрствования.

Динамический контроль содержания гормонов в сыворотке крови показал существенное снижение средней концентрации пролактина и повышение синтеза ФСГ, ЛГ, эстрадиола и прогестерона на фоне комплексного лечения в ос-

АКТУАЛЬНЫЕ ТЕМЫ

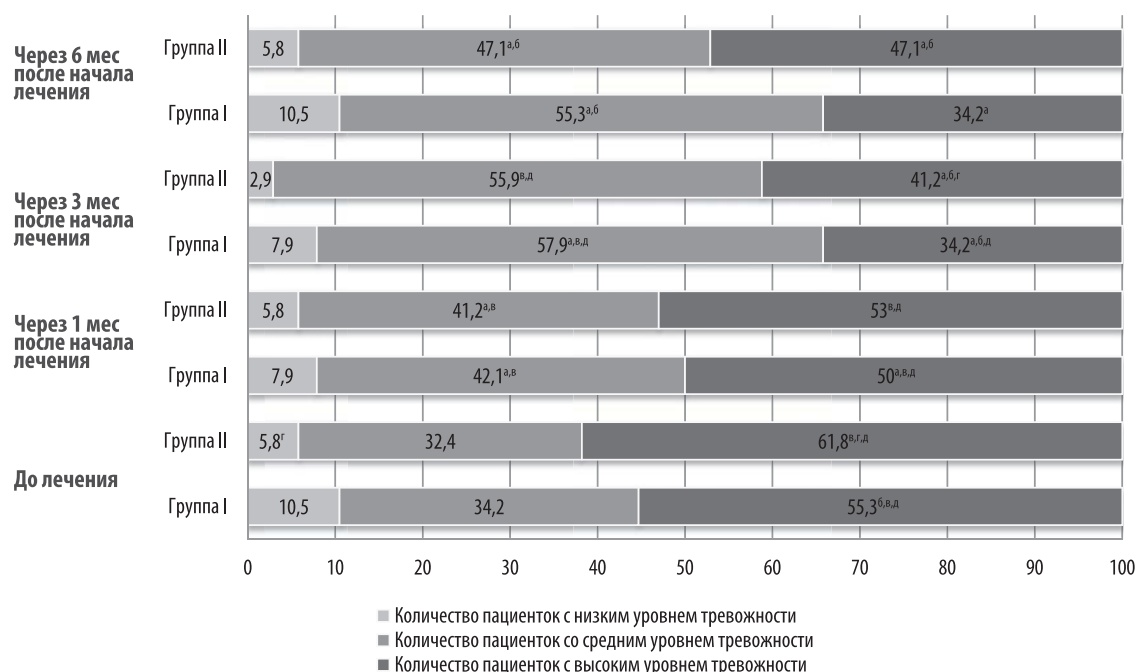


Рис. 3. Показатели оценки уровня ЛТ в обследованных группах женщин в динамике лечения, %

- а – разница достоверна относительно показателя до лечения в пределах группы, $p < 0,05$;
 б – разница достоверна относительно показателя через 3 мес после начала лечения в пределах группы, $p < 0,05$;
 в – разница достоверна относительно показателя через 6 мес после начала лечения в пределах группы, $p < 0,05$;
 г – разница достоверна относительно показателя в I группе, $p < 0,05$.

Таблица 3

Средние показатели ЛТ в обследуемых группах женщин, баллы

Группы обследуемых	n	До лечения	Через 1 мес после начала лечения	Через 3 мес после начала лечения	Через 6 мес после начала лечения
Основная группа (I)	338	48,45±2,13 ^а	47,48±2,38 ^б	43,1±1,73 ^а	38,83±2,87 ^в
Группа сравнения (II)	334	49,62±2,93	46,5±2,81	42,25±3,19	40,11±3,1

Примечание:

- а – разница достоверна относительно показателя до лечения в пределах группы, $p < 0,05$;
 б – разница достоверна относительно показателя через 1 мес после начала лечения в пределах группы, $p < 0,05$;
 в – разница достоверна относительно показателя через 3 мес после начала лечения в пределах группы, $p < 0,05$;
 г – разница достоверна относительно показателя группы сравнения, $p < 0,05$.

новой группе, в то время как в группе сравнения, где применялась только антистрессорная терапия, подобная тенденция наблюдалась, однако полной нормализации не происходило.

Так, у женщин основной группы уже через 3 месяца лечения средняя концентрация пролактина составила $20,59 \pm 1,97$ нг/мл, что было существенно ниже показателя до лечения – $34,47 \pm 2,84$ нг/мл ($p < 0,05$), и находилась в пределах референтных значений, а по окончании шестимесячного курса лечения снизилась еще больше – до $11,48 \pm 0,94$ нг/мл, что соответствовало рекомендуемому средним значениям. Следует отметить, что ни у одной женщины не было отмечено снижения концентрации пролактина до очень низких (ниже 10 нг/мл) показателей, что бывает при применении сильных препаратов синтетического происхождения. Снижение содержания пролактина сопровождалось постепенной нормализацией стероидопродуцирующей функции яичников, выражавшейся в увеличении средней концентрации эстрадиола с $57,61 \pm 1,26$ пг/мл перед началом терапии до $93,92 \pm 3,64$ пг/мл через 3 месяца и $121,42 \pm 8,39$ пг/мл через 6 месяцев терапии ($p_{1-2-3} < 0,05$), а также росте среднего уровня прогестерона – с $7,52 \pm 0,42$ нг/мл перед началом терапии

до $12,73 \pm 0,95$ нг/мл через 3 и $19,32 \pm 1,61$ нг/мл через 6 месяцев после начала лечения соответственно ($p_{4-5-6} < 0,05$). Через полгода лечения уровни этих гормонов уже практически не отличались от показателей у здоровых женщин.

В группе сравнения также наблюдалось снижение показателя средней концентрации пролактина, однако и через 3, и через 6 месяцев после начала терапии его средняя концентрация оставалась на верхней границе нормы. Несмотря на некоторое увеличение продукции эстрадиола и прогестерона, которая выражалась в повышении их концентрации в сыворотке крови (эстрадиола – с $57,61 \pm 1,26$ пг/мл перед лечением до $90,52 \pm 7,56$ пг/мл через 6 месяцев терапии, прогестерона – с $9,13 \pm 0,51$ нг/мл до $10,64 \pm 1,34$ нг/мл соответственно), уровень стероидных гормонов у женщин группы сравнения все же полностью не восстанавливался и был значительно ниже, чем у здоровых женщин.

В соответствии с изменением баланса гормонального гомеостаза у женщин, страдающих бесплодием, происходят изменения в показателях толщины эндометрия, являющегося мишенью для стероидных гормонов. Нарушения морфофункционального состояния эндометрия наблюдаются у 85% женщин с гормональной недостаточностью яичников

Таблица 4

Средние концентрации гормонов в динамике лечения, М±m

Исследуемый гормон		n	Средний показатель концентрации до терапии	Средний показатель концентрации через 3 мес	Средний показатель концентрации через 6 мес
Прогестерон, нг/мл	Основная группа	38	7,52±0,42 ^{а,в}	12,73±0,95 ^{а,в}	19,32±1,61 ^{а,в}
	Группа сравнения	34	9,13±0,51 ^{б,г}	11,38±0,82 ^а	10,64±1,34 ^{а,г}
	Группа здоровых женщин	30	18,29±1,91		
Эстрадиол, пг/мл	Основная группа	38	57,61±1,26 ^{а,в}	93,92±3,64 ^{а,в}	121,42±8,39 ^{а,в}
	Группа сравнения	34	65,78±1,13 ^{б,в,г}	86,41±3,19 ^{а,в}	90,52±7,56 ^{а,в,г}
	Группа здоровых женщин	30	125,61±9,3		
Пролактин, нг/мл	Основная группа	38	34,47±2,84 ^{а,в}	20,59±1,97 ^{а,в}	11,48±0,94 ^{а,в}
	Группа сравнения	34	30,94±2,47 ^а	25,53±2,06	23,34±1,62 ^{а,г}
	Группа здоровых женщин	30	10,72±1,02		
ЛГ, мМО/мл	Основная группа	38	4,33±0,68 ^{а,в}	6,11±0,62 ^а	8,26±0,74 ^{а,в}
	Группа сравнения	34	3,82±0,72	4,93±0,78	5,11±0,91 ^г
	Группа здоровых женщин	30	7,72±0,65		
ФСГ, мМО/мл	Основная группа	38	3,53±0,34 ^а	5,30±0,92 ^а	7,94±0,64 ^{а,в}
	Группа сравнения	34	4,14±0,31	5,22±0,52	4,82±0,47 ^г
	Группа здоровых женщин	30	9,72±0,61		
Тестостерон общий, нмоль/л	Основная группа	38	0,85±0,04	0,81±0,03 ^а	0,64±0,03 ^в
	Группа сравнения	34	0,88±0,04 ^а	0,78±0,04	0,71±0,04 ^а
	Группа здоровых женщин	30	0,58±0,02		

Примечания:

а – разница достоверна относительно показателя до лечения в пределах группы, $p < 0,05$;

б – разница достоверна относительно показателя через 3 мес после начала лечения в пределах группы, $p < 0,05$;

в – разница достоверна относительно показателя через 6 мес после начала лечения в пределах группы, $p < 0,05$;

г – разница достоверна относительно показателя основной группы, $p < 0,05$.

[35]. Проведенные сонографические исследования отображали показатели толщины эндометрия в основной группе и группе сравнения, которые были существенно меньше таковых у здоровых женщин (табл. 5). При этом они были тем меньшими, чем дольше у женщины не наступала беременность. Была выявлена корреляция ($r=0,68$) между длительностью стресс-индуцированного бесплодия и толщиной эндометрия. Возможно, это объясняется снижением уровня половых гормонов у женщин, страдающих стресс-индуцированным бесплодием, и как следствие – нарушением циклической трансформации эндометрия, что приводит к нарушению процессов имплантации плодного яйца.

После проведенной терапии показатели толщины эндометрия увеличились в обеих группах обследуемых женщин. При этом наблюдалось достоверное увеличение ее средних показателей у пациенток, получавших комбинированную те-

рапию: через 6 месяцев лечения средняя толщина эндометрия у них не отличалась от таковой у здоровых женщин. В группе пациенток, получавших лишь антистрессорную терапию, также отмечалось некоторое увеличение средней толщины эндометрия, однако достоверного увеличения отмечено не было, и данный показатель оставался меньшим, чем у здоровых женщин.

Трехлетнее наблюдение за пациентками после курса лечения показало, что в течение первого года беременность наступила у 17 пациенток (44,7%) в основной группе, а в течение последующих 3 лет – еще у 15 женщин (39,4%), то есть всего забеременели 32 (94,11%) пациентки основной группы. Среди пациенток группы сравнения беременность в течение первого года наступила лишь у 9 женщин (26,5%), а в течение трех лет – еще у 8 (23,5%), то есть всего в этой группе смогли забеременеть 17 женщин (50%).

Таблица 5

Средние показатели толщины эндометрия, М±m

Исследуемый показатель	Группы обследуемых женщин	n	Средний показатель до начала лечения	Средний показатель через 3 мес после начала лечения	Средний показатель через 6 мес после начала лечения
Толщина эндометрия, мм	Основная группа (I)	38	4,74±0,63 ^{а,в}	8,12±0,31 ^а	9,24±0,8 ^а
	Группа сравнения (II)	34	4,25±0,29 ^{а,в}	6,7±0,3 ^{а,г}	6,92±0,55 ^{а,г}
	Группа здоровых женщин	30	9,51±0,68		

Примечания:

а – разница достоверна относительно показателя до лечения в пределах группы, $p < 0,05$;

б – разница достоверна относительно показателя через 3 мес после начала лечения в пределах группы, $p < 0,05$;

в – разница достоверна относительно показателя через 6 мес после начала лечения в пределах группы, $p < 0,05$;

г – разница достоверна относительно показателя основной группы, $p < 0,05$.

ВЫВОДЫ

Учитывая все полученные данные, можно сделать вывод, что комплексная антистрессорная терапия, стабилизируя психоэмоциональное состояние женщины, способствует восстановлению гормонального гомеостаза и функционального состояния толщины эндометрия, которые влияют на шансы имплантации плодного яйца.

Проведенные исследования показали высокую эффективность комбинации антистрессорной и дофаминергической терапии в лечении стресс-индуцированного бесплодия. Стабилизация психоэмоционального состояния и снижение уровня тревожности способствуют нормализации гормо-

нального гомеостаза (умеренному снижению уровня пролактина и активизации гипоталамической гипоталамической функции яичников), а также улучшению функционального состояния эндометрия, зависящего от влияния эстрогенов и прогестерона и влияющего на вероятность имплантации плодного яйца.

С учетом всего вышеперечисленного можно рекомендовать назначение дофаминергических фитопрепаратов, в частности Циклодинона, на фоне антистрессорной терапии пациенткам со стресс-индуцированным бесплодием с целью коррекции психосоматических нарушений и повышения клинической частоты беременности.

Стресові безпліддя

Н.В. Косей, С.І. Регада, Н.В. Яроцька, Г.О. Горохова

З метою оптимізації лікування первинного стрес-індукованого безпліддя автори статті провели оцінку ефективності комплексної терапії, спрямованої на корекцію психоемоційного стану та вторинної гіперпролактинемії у 72 пацієнток віком від 24 до 40 років з репродуктивними планами (38 жінок основної групи і 34 – групи порівняння). Контрольну групу склали 30 здорових жінок.

Дослідження гормонального гомеостазу пацієнток до лікування показали зниження середнього рівня гіпофізарних гормонів, досить низькі середні концентрації естрадіолу і прогестерону, помірно підвищений рівень пролактину і знижені показники товщини ендометрія. Переважна більшість жінок перебувала в стані підвищеної реактивної й особистісної тривожності.

Усім учасницям дослідження призначалася антистрессорна терапія (фенібут + мебікар). Крім того, пацієнтки основної групи на тлі антистрессорного лікування отримували препарат Циклодинон®, який має м'яку дофамінергічну дію, сприяючи пригніченню секреції пролактину і нормалізації функції гіпоталамо-гіпофізарно-яєчникової системи. Уже через 3 місяці після початку комплексної антистрессорної терапії в обох групах знизилися рівень реактивної тривожності і меншою мірою – особистісної тривожності. Динамічний контроль вмісту гормонів показав істотне зниження середньої концентрації пролактину та підвищення синтезу фолікулоstimулюючого, лютеїнізуючого гормонів, естрадіолу і прогестерону в сироватці крові жінок групи прийому Циклодинону, де також достовірно знизилася середня концентрація пролактину і збільшилася товщина ендометрія. У групі порівняння, де застосовувалася тільки антистрессорна терапія, подібна тенденція спостерігалася, однак повної нормалізації не відбулося.

Протягом трьох років після курсу лікування вагітність настала у 32 (94,11%) пацієнток основної групи і лише у 17 (50%) – групи порівняння.

Із результатів дослідження можна зробити висновок про високу ефективність комбінації антистрессорної та дофамінергічної терапії. Отже, можна рекомендувати призначення дофамінергічних фітопрепаратів, зокрема Циклодинону, на тлі антистрессорної терапії пацієнткам зі стрес-індукованим безпліддям з метою корекції психосоматичних порушень і підвищення клінічної частоти вагітності.

Ключові слова: стрес, безпліддя, тривожність, Циклодинон®.

Stress infertility

N.V. Kosei, S.I. Reheda, N.V. Iarotska, G.O. Gorokhova,

In order to optimize the treatment of the primary stress-induced infertility the authors evaluated the effectiveness of complex therapy aimed at correcting the mental and emotional state, and the secondary hyperprolactinemia in 72 patients aged 24 to 40 years old with reproductive plans (38 women from the main group and 34 - the comparison group). The control group consisted of 30 healthy women.

Research of hormonal homeostasis of patients before treatment was showed a decrease in the average level of the pituitary hormones, low average concentrations of estradiol and progesterone, moderately elevated level of prolactin, and reduced indicators of endometrial thickness. The vast majority of women were in a heightened state of reactive and personal anxiety.

All of study participants received anti-stress therapy (phenibut + mebicar). In addition, the main group on the background of anti-stress treatment received the drug Cyclodynon®, which has a mild dopaminergic action, contributing to inhibition of prolactin secretion and normalize the function of the hypothalamic-pituitary-ovarian system.

Within 3 months after the start of a complex anti-stress therapy in both groups the level of reactive anxiety was reduced, and the level of personal anxiety was reduced a lesser extent. Dynamic control of hormones showed a significant decrease in the average concentrations of prolactin and increase of the synthesis of follicle-stimulating, luteinizing hormone, estradiol and progesterone in the blood serum of a group of women receiving Cyclodynon®. In that group also was observed a significantly reduction the average concentration of prolactin and increased endometrial thickness. In the comparison group, which applied only anti-stress therapy, a similar trend was observed, but the full normalization not happened. Within three years after treatment the pregnancy occurred in 32 (94.11%) women of the main group, and only 17 (50%) - of the comparison group.

The conclusion of research results: the combination of anti-stress and dopaminergic therapies is very effective. Consequently, it is possible to recommend assignment dopaminergic phyto-drugs (in particular Cyclodynon®) on background of anti-stress therapy for patients with stress-induced infertility with a view to correction of psychosomatic disorders and improvement of clinical pregnancy rates.

Key words: stress, infertility, anxiety, Cyclodynon®.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Паращук Ю.С. Безплідність у шлюбі : навч. посібник / Ю.С. Паращук, О.І. Каліновська, М.Г. Грищенко, В.Ю. Паращук. – Харків: ХНМУ. – 2014. – 124 с.
2. Louis, G.M., Lum, K.J., Sundaram, R., et al. «Stress reduces conception probabilities across the fertile window: evidence in support of relaxation». *Fertil Steril* 95 (2011): 2184–9.
3. Piekarski, D.J., Zhao, S., Jennings, K.J., et al. «Gonadotropin-inhibitory hormone reduces sexual motivation but not lordosis behavior in female Syrian hamsters (*Mesocricetus auratus*)». *Hormones and Behavior* 64 (2013): 501–10.
4. Sanders, R. «Blocking hormone could eliminate stress-induced infertility». *Berkeley news online*, Jan 12, 2015. Available from: [http://news.berkeley.edu/2015/01/12/blocking-hormone-could-eliminate-stress-induced-infertility/], last accessed Nov 15, 2016.
5. Sato, Y., Suzuki, N., Horita, H., et al. «Effects of long-term psychological stress on sexual behavior and brain catecholamine levels». *Journal of Andrology* 17 (1996): 83–90.

6. Son, Y.L., Ubuka, T., Millar, R.P., et al. «Gonadotropin-inhibitory hormone inhibits GnRH-induced gonadotropin subunit gene transcriptions by inhibiting AC/cAMP/PKA-dependent ERK Pathway in L[beta]T2 cells». *Endocrinology* 153 (2012): 2332–43.
7. Anna C. Geraghty, Sandra E. Muroy, Sheng Zhao, et al. Knockdown of hypothalamic RFRP3 prevents chronic stress-induced infertility and embryo resorption. University of California. Berkeley, United States. Canadian Institute for Advanced Research, Canada.
8. Батаршев А.В. Базовые психологические свойства и самоопределение личности: Практическое руководство по психологической диагностике. – СПб.: Издательство «Речь», 2005. – С. 44–49.
9. Диагностики эмоционально-нравственного развития /Ред. и сост. И.Б. Дерманова. – СПб.: Издательство «Речь», 2002. – С. 124?126.
10. Практикум по психологии состояний: Учебное пособие / Под ред. проф. О.А. Прохорова. ? СПб: Издательство «Речь», 2004. – С. 121–122.

11. Селье, Г. Очерки об адапционном синдроме. — М.: Медгиз, 1960.
12. Морозов В.Н. К современной трактовке механизмов стресса / В.Н. Морозов, А.А. Хадарцев // ВНМТ. — 2010. — № 1.
13. Paton, A., Harley, R., Harvey, T. «Editorial». Vitex: A Newsletter for Lamiaceae & Verbenaceae Research 1 (2000), available from: [<http://www.kew.org/data/vitex/jan00.pdf>], last accessed Nov 15, 2016.
14. Merz, P.G., Gorkow, C., Schrodter, A., et al. «The effects of a special Agnus castus extract (BP1095E1) on prolactin secretion in healthy male subjects». Exp Clin Endocrinol Diabetes 104.6 (1996): 447–53.
15. Berger, D., Schaffner, W., Schrader, E., et al. «Efficacy of Vitex agnus castus L. extract Ze 440 in patients with pre-menstrual syndrome (PMS)». Arch Gynecol Obstet 264.3 (2000): 150–3.
16. Schellenberg, R. «Treatment for the premenstrual syndrome with agnus castus fruit extract: prospective, randomised, placebo controlled study». British Medical Journal 322.7279 (2001): 134–7.
17. Milewicz, A., Gejdel, E., Sworen, H., et al. «Vitex agnus castus extract in the treatment of luteal phase defects due to latent hyperprolactinemia. Results of a randomized placebo-controlled double-blind study». Arzneimittelforschung 43.7 (1993): 752–6.
18. Дмитриева Т.Б., Дроздов А.З., Коган Б.М. Основные неспецифические системы, адаптирующие организм к острому и хроническому стрессу. Психиатрия чрезвычайных ситуаций. Руководство. — М., 2004. — С. 8–41.
19. Балаболкин М. И. Эндокринология / М.И. Балаболкин. — М.: Медицина, 1989. — 416 с.
20. Вакс В.В. Гиперпролактинемия: причины, клиника, диагностика и лечение / В.В. Вакс // Consilium medicum. — 2001. — Т. 3, № 11. — С. 516–525.
21. Дзеранова Л.К. Макропролактинемия / Л.К. Дзеранова, К.И. Табеева, Н.П. Гончаров и др. // Проблемы репродукции. — 2005. — № 11(2). — С. 60–65.
22. Colao, A., di Sarno, A., Pivonello, R., et al. «Dopamine receptor agonists for treating prolactinomas». Expert Opin Investig Drugs 11.6 (2002): 787–800.
23. Delitala, G. Hyperprolactinaemia: causes, biochemical diagnosis and tests of prolactin secretion. Clinical Endocrinology ed. by A. Grossman. Oxford (1992): 123–47.
24. Molitch, M.E. «Disorders of prolactin secretion». Endocrinol Metab Clin North Am 30.3 (2001): 585–610.
25. Olukoga, A.O. «Macroprolactinaemia is clinically important». J Clin Endocrinol Metab 87.10 (2002): 4833–4.
26. Schlechte, J.A. «Editorial: the macroprolactin problem». J Clin Endocrinol Metab 87.12 (2002): 5408–9.
27. Toldy, E., Zoltan, L., Szabolcs, I. «Hyperprolactinemia». Endocrine 22.3 (2003): 267–73.
28. Акмаев И.Г. Нейроиммуноэндокринология: истоки и перспективы развития / И.Г. Акмаев // Усп. физиол. наук. — 2003. — Т. 34, № 4. — С. 4–15.
29. Шалапина В.Г. Реактивность гипоталамо-адренокортикальной системы на стресс у крыс с активной и пассивной стратегиями поведения / В.Г. Шалапина, В.В. Ракицкая // Рос. физиол. журн. им. И.М. Сеченова. — 2003. — Т. 89, № 5. — С. 585–590.
30. Aguilera, G., Kiss, A., Liu, Y., Kamitakahara, A. Stress 10.2 (2007): P. 153–61.
31. Ben-Jonathan, N., Liby, K., McFarland, M., Zinger, M. «Prolactin as an autocrine/paracrine growth factor in human cancer». Trends Endocrinol Metab 13.6 (2002): 245–50.
32. Hinuma, S., Shintani, Y., Fukusumi, S., et al. «New neuropeptides containing carboxy-terminal RFamide and their receptor in mammals». Nat Cell Biol 2.10 (2000): 703–8.
33. Tsutsui, K., Saigoh, E., Ukena, K., et al. «A novel avian hypothalamic peptide inhibiting gonadotropin release». Biochem Biophys Res Commun 275.2 (2000): 661–7.
34. Yin, H., Ukena, K., Ubuka, T., Tsutsui, K. «A novel G protein-coupled receptor for gonadotropin-inhibitory hormone in the Japanese quail (Coturnix japonica): identification, expression and binding activity». J Endocrinol 184.1 (2005): 257–66.
35. Серов В.Н. Диагностика гинекологических заболеваний с курсом патологической анатомии / В.Н. Серов, И.Н. Звенигородский. — М.: БИНОМ. Лаборатория знаний. — 2003. — 139 с.

Ефективність загальностимулювальної регулювальної терапії у дівчаток-підлітків із гіпоменструальним синдромом

С.О. Левенець, О.Г. Верхошанова, Н.О. Удовікова, Д.А. Кашкалда

ДУ «Інститут охорони здоров'я дітей та підлітків НАМН України», м. Харків

Мета дослідження: визначення найближчої та віддаленої ефективності негормонального загальностимулювального лікування у дівчаток із олігоменореєю та вторинною аменореєю (гіпоменструальним синдромом – ГМС).

Матеріали та методи. Обстежено 86 дівчаток віком 13–18 років із ГМС. Використані імуноферментний (ЛГ, ФСГ, ПРЛ, Е₂, тестостерон – Т, інсулін – Ін) та фотометричний методи (вітамін Е у сироватці крові), ультразвукове дослідження органів малого таза. У терапію були включені біостимулятори, адаптогени, вітамінно-мінеральні комплекси, за показаннями – бігуаніди та ципрогептадин.

Результати. Найближча ефективність лікування значно знижується при гіпоплазії матки (36,7% проти 60,8% без гіпоплазії), при підвищенні вмісту в крові ФСГ, ЛГ та за наявності гіпоестрогенемії, у дівчаток із гіпоплазією матки – ще й за підвищення рівня тестостерону.

Віддалена ефективність (через 1–3 роки після початку лікування) залежить від тривалості ГМС, знижується при його тривалості без лікування протягом 2 років і більше (43,3% проти 55,9% при меншій тривалості ГМС). Із гормональних показників на віддалену ефективність негативно впливає вихідна гіпоестрогенемія, яку за відсутності ефекту реєструють у 80% дівчаток із гіпоплазією матки та у два рази рідше – при позитивних результатах. У групі хворих із об'ємом матки, який відповідає віку, вихідну гіпоестрогенемію при позитивному ефекті мали 11,1% дівчаток, при негативному – у 3 рази більше.

Заключення. Для підвищення ефективності лікування дівчаток-підлітків із ГМС необхідне подальше удосконалення негормональних методів із широким залученням немедикаментозних засобів та уточнення показань для призначення гормональних препаратів.

Ключові слова: дівчатка-підлітки, олігоменорея, вторинна аменорея, ефективність негормонального лікування.

Проблема ендокринозалежної гінекологічної патології у підлітковому віці залишається серед першочергових завдань у програмі збереження репродуктивного здоров'я жіночого населення усіх розвинутих країн світу. Це пов'язано з тим, що ще наприкінці минулого та на початку нинішнього сторіччя було встановлено, що гінекологічні розлади, які виникають у дівчаток-підлітків, часто є ранніми проявами патології репродуктивної системи в жінок оптимального фертильного віку [1]. Найбільш поширеним варіантом розладів ритмічності і тривалості менструацій серед дівчаток-підлітків є гіпоменструальний синдром (ГМС; олігоменорея – ОМ, вторинна аменорея – ВА), який досить часто є тим тлом, на якому виникають порушення репродуктивного здоров'я у фертильному віці та формується синдром полікістозних яєчників (СПКЯ) [2–4]. Профілактика розладів репродуктивної функції може бути ефективною лише при своєчасному і ефективному лікуванні ще у підлітковому віці. У період становлення функції статевої системи, тобто у пубертаті, фізіологічно виправданим є негормональне лікування, спрямоване на нормалізацію

взаємозв'язків у системі гіпоталамус–гіпофіз–органі-мішені. Згідно з Наказом МОЗ України № 471 дівчатка з ГМС найчастіше одержують комплексну негормональну терапію протягом 3 міс, але дотепер не визначена її ефективність.

Мета дослідження: визначення найближчої та віддаленої ефективності негормонального загальностимулювального лікування у дівчаток із ГМС із урахуванням об'єму матки і гормонального статусу до початку лікування.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Обстежено 85 дівчаток віком 13–18 років із ГМС. Проведено аналіз перебігу перинатального періоду, характер менструальної і репродуктивної функції у їхніх матерів. Визначали паспортний вік (ПВ), час появи менархе та менструальний вік (МВ), а також наявність і вираженість гірсутизму за шкалою Феррімана–Галвея.

У контрольну групу (КГ) за клінічними ознаками увійшли 102 однолітки, 78 дівчаток за показниками гормонального статусу і 41 – за вмістом у крові вітаміну Е із регулярним менструальним циклом.

Статистичний аналіз проводили із використанням критеріїв Вілкоксона–Манна–Вітні (u), кутового перетворення Фішера (φ) і критерію χ^2 .

Загальностимулювальну (базисну) терапію проводили протягом 3 міс, і вона включала біостимулятори, адаптогени, фолієву кислоту, полівітамінні комплекси. Крім того, з метою підвищення толерантності до навантажень застосовували засоби, що впливають на метаболічні процеси (глутамінова кислота, натрію аденозинтрифосфат, тіотриазолін та ін.). Індивідуальні негормональні комплекси доповнювали іншими препаратами залежно від ІМТ та гормонально-метаболічного статусу. Так, дівчаткам із дефіцитом маси тіла базисну терапію (БТ) доповнювали ципрогептадином, при ожирінні з інсулінорезистентністю крім низькокалорійної дієти та ЛФК призначали метформін або його аналоги по 500–2000 мг на добу; хворим із гіпоестрогенією було рекомендовано включати у раціон продукти, багаті на фітоестрогени (бобові, цитрусові, зелена цибуля та зелена кукурудза, яблука, червоний виноград), при гіперпролактинемії (рівень ПРЛ вище за 520 мМО/л) призначали препарат Angus castus (прудника звичайного) по 1 таблетці (40 крапель) на добу натщесерце протягом 3 міс.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Залежно від об'єму матки обстежені хворі були розподілені на дві групи: у І групу увійшли 34 дівчинки з гіпоплазією матки, у ІІ групу увійшла 51 пацієнтка із розмірами матки, які відповідають віку. За ПВ і МВ дівчатка обох груп не відрізнялись. Середній вік обстежених становив 15 років 8 міс \pm 3 міс, МВ до двох років був у 42% дівчаток, більше двох років – у 58%.

Під час вивчення сімейного і перинатального анамнезів дівчаток привернув увагу такий факт, як у 4 рази більше, ніж у ГК, частота пізнього менархе у матерів (16,5%) та раннього ре-

продуктивного віку матерів у пологах (18,6%). Майже у 3 рази частіше, ніж у ГК, відзначено обтяжену спадковість щодо розладів функції статевої системи (38,0%) та у 5 разів частіше – пренатального періоду, який був обтяжений загрозою переривання вагітності (40,2%). Усі наведені відмінності були високо достовірні ($P < 0,001$).

У ранньому пубертатному віці у 17,5% хворих відзначали інвертований пубертат або ступінь розвитку аксиллярного і лобкового оволосіння перевищував ступінь розвитку грудних залоз.

Установлено, що в обстежених хворих частота раннього менархе не відрізнялась від такої у ГК. У той самий час пізній менархе (після 14,5 років) в обох групах з однаковою частотою реєстрували у 2 рази частіше, ніж в одноліток із ГК (17,4% та 8,1% відповідно; $P < 0,001$).

Найближча ефективність БТ залежала від об'єму матки: у хворих з гіпоплазією матки її більш ніж у півтора рази виявляли рідше, ніж у хворих із об'ємом матки, який відповідає віку (рис. 1).

У таблиці представлені результати визначення гормонально-метаболічного статусу у дівчаток із різним об'ємом матки.

Результати дослідження, що наведені у таблиці, свідчать, що в обох досліджуваних групах рівень у крові ЛГ перевищує цей показник у ГК, у той час як вміст у крові ФСГ значно нижчий, ніж у ГК. Середні рівні ПРЛ та E_2 в обох групах не відрізнялись від контрольних даних, а показники Т, як і ЛГ, достовірно перевищують аналогічні показники у ГК. Концентрація глюкози у венозній крові в усіх хворих знаходилась у межах норми, а рівень Ін виявився значно більший у хворих із розмірами матки, які відповідають віку, ніж у дівчаток ГК та у дівчаток із гіпоплазією матки, що і позначилося на індексі НОМА, який також перевищував його показник у здорових одноліток.

В обох групах хворих вміст у крові вітаміну Е виявився значно нижчий, ніж у здорових дівчаток.

Під час порівняння частоти підвищених і знижених гормонально-метаболічних показників при позитивному і негативному ефекті лікування встановлено, що у хворих із відповідним об'ємом матки при позитивному ефекті лікування знижений рівень ФСГ визначали частіше, ніж за його відсутності (44,0% та 15,0% відповідно; $P < 0,02$); гіпоестрогенемія найчастіше спостерігалась у хворих із нормальними розмірами матки, ніж при її гіпоплазії за відсутності ефекту (43,8% та 5,3% відповідно; $P < 0,01$). Підвищений вміст у крові Т найчастіше визначали у хворих із гіпоплазією матки за негативних результатів лікування (68,4%); у хворих із нормальним об'ємом матки це спостерігалось у 2,5 рази рідше (28,6%; $P < 0,01$). За різної ефективності проведеного лікування рівень вітаміну Е достовірно не відрізнявся.

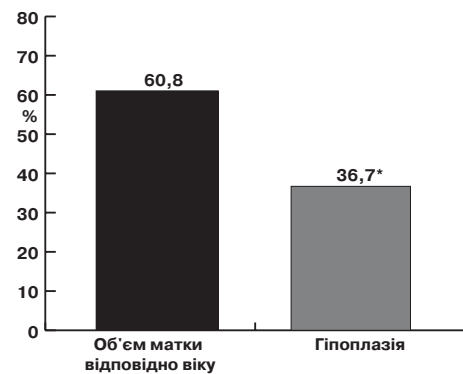


Рис. 1. Найближча ефективність негормональної БТ при ГМС у підлітків (* – $P < 0,05$)

Зворотний аналіз засвідчив, що частота різних результатів лікування залежно від гормональних показників виявилась практично однаковою в обох групах. На рис. 2 наведена частота найближчої ефективності проведеного лікування у групах хворих із різним гормональним статусом.

Як свідчать представлені на рис. 2 результати, за зниженого рівня ФСГ позитивний ефект лікування спостерігається у 2 рази частіше, ніж за його підвищення та нормальних показників. Ефективність лікування достовірно знижується за підвищення вмісту в крові ЛГ та за гіпоестрогенемії.

Лише за гіпоплазії матки високий рівень Т у крові негативно впливав на результати лікування, знижуючись у 2 рази у порівнянні із показниками, які відповідають віку (22,6% та 47,4% відповідно; $\chi^2 = 0,05$).

Раніше було встановлено, що інсулінорезистентність (ІР; індекс НОМА вище за 3,5 у.о.) спостерігається не тільки за надмірної маси тіла, але й за нормальної і навіть за її дефіциту [5]. ІР негативно впливає на результати лікування тільки у пацієнток із об'ємом матки, який відповідає віку. В абсолютній більшості таких хворих із позитивним ефектом лікування не виявляли ІР, за негативного ефекту відсутність ІР зареєстрована лише дещо більше ніж у половини обстежених (58,3%; $P < 0,01$).

Віддалена ефективність негормонального лікування дівчаток із ГМС (встановлення самостійного регулярного менструального циклу) залежить від його тривалості до початку лікування, знижуючись із 55,9% за тривалості ГМС до 2 років до 43,3% за тривалості ГМС без лікування 2 роки і більше, та від вихідного гормонального статусу. У хворих із гіпоплазією матки вихідні рівні го-

Показники гормонального статусу у хворих із ГМС з гіпоплазією матки та без такої

Показники	Група контролю		ГМС з гіпоплазією		ГМС без гіпоплазії	
	n	M±m Me	n	M±m Me	n	M±m Me
ЛГ, мМО/мл	47	5,25±0,33 4,91	31	7,64±1,39* 5,57	47	8,51±1,23** 6,50
ФСГ, мМО/мл	47	7,14±0,45 7,05	31	6,07±0,46* 6,50	47	5,82±0,48* 5,49
ПРЛ, мМО/л	41	307,34±19,75 299,80	32	265,7±32,00 208,84	40	281,41±23,9 236,7
E_2 , нмоль/л	43	0,34±0,03 0,28	32	0,27±0,04 0,20	40	0,32±0,04 0,27
Т, нмоль/л	39	1,40±0,18 0,99	31	2,83±0,22* 3,10	40	3,25±0,25** 2,80
Ін, мкМО/л	46	11,86±0,78 11,50	27	13,57±1,59* 11,90	26	21,9±2,78* 22,15
НОМА, у.о.	45	2,65±0,16 2,50	25	2,84±0,35 2,50	25	4,89±0,66* 3,90
Вітамін Е	41	14,26±0,87	22	9,91±0,50**	24	11,53±0,92*

Примітки: * $P < 0,05$ у порівнянні з дівчатками без гіпоплазії матки та з ГК; ** $P < 0,01$ у порівнянні з дівчатками з гіпоплазією матки та з ГК.

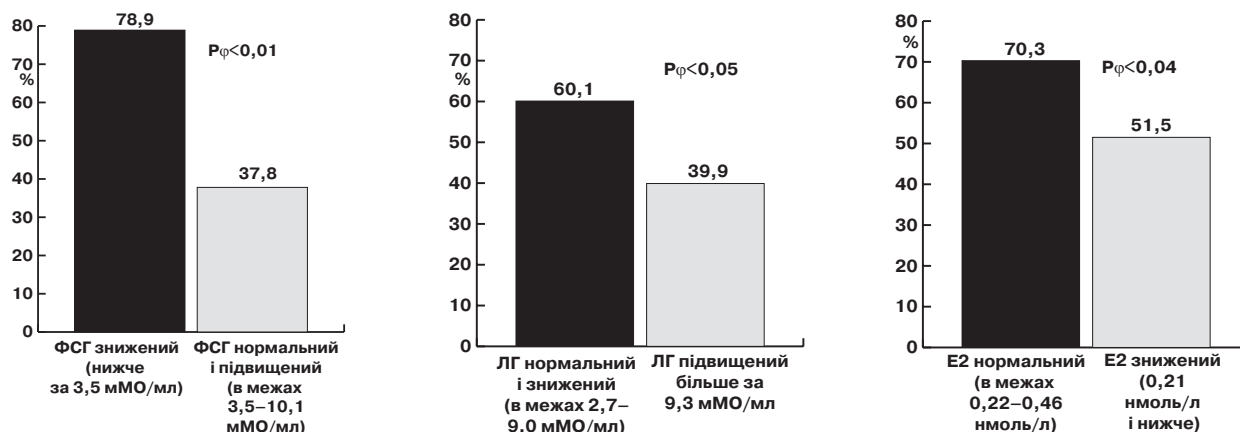


Рис. 2. Найближча ефективність загальностимулювального лікування при ГМС у дівчаток-підлітків

надотропінів і тестостерону за різних результатів лікування були однаковими, частота гіпоестрогенемії за негативного результату досягала 80,0% проти 37,5% при позитивному ефекті ($P < 0,05$).

У хворих із розмірами матки, які відповідають віку, віддалена ефективність, як і за її гіпоплазії, не залежала від рівня гонадотропінів. За відсутності ефекту частота гіпоестрогенемії у 3 рази перевищувала таку при позитивному ефекті (34,6% та 11,1% відповідно; $P < 0,05$), а гіпертестостеронемія майже у 6 разів частіше спостерігалася за відсутності ефекту (40,1% проти 7,7% при позитивних результатах; $P < 0,01$).

ВИСНОВКИ

Отже, найближча ефективність БТ залежить від об'єму матки до початку лікування та вихідного гормонального статусу-

су, знижуючись у групі хворих із гіпоплазією матки, підвищуючись при гіпогонадотропінемії та за відсутності гіпоестрогенемії. При об'ємі матки, який відповідає віку, негативно впливає на результати лікування ІР. Віддалена ефективність БТ не залежить від вихідного рівня обох гонадотропінів та при об'ємі матки, який відповідає віку, – від рівня тестостерону в крові. У хворих із гіпоплазією матки віддалена ефективність БТ значно знижується за наявності до початку лікування гіпоестрогенемії та гіпертестостеронемії.

Для підвищення ефективності лікування дівчаток-підлітків із олигоменореєю та вторинною аменореєю необхідне подальше удосконалення негормональних методів із широким залученням немедикаментозних засобів та уточнення показань для призначення гормональних препаратів.

Эффективность общестимулирующей регулирующей терапии у девочек-подростков с гипоменструальным синдромом

С.А. Левенец, О.Г. Верхошанова, Н.А. Удовикова, Д.А. Кашкалда

Цель исследования: определение ближайшей и отдаленной эффективности негормонального общестимулирующего лечения у девочек с олигоменореей и вторичной аменореей (гипоменструальным синдромом – ГМС).

Материалы и методы. Обследовано 86 девочек в возрасте 13–18 лет с ГМС. Использованы иммуноферментный (ЛГ, ФСГ, ПРЛ, Э₂, тестостерон – Т, инсулин – Ин) и фотометрический методы (витамин Е в сыворотке крови), ультразвуковое исследование органов малого таза. В терапию были включены биостимуляторы, адаптогены, витаминно-минеральные комплексы, по показаниям – бигуаниды и ципрогептадин.

Результаты. Ближайшая эффективность лечения значительно снижается при гипоплазии матки (36,7% против 60,8% без гипоплазии), при повышении содержания в крови ФСГ, ЛГ и при наличии гипоестрогенемии, у девочек с гипоплазией матки – еще при повышении уровня тестостерона.

Отдаленная эффективность (через 1–3 года после начала лечения) зависит от длительности ГМС, снижается при его существовании без лечения в течение 2 лет и более (43,3% против 55,9% при меньшей продолжительности ГМС). Из гормональных показателей на отдаленную эффективность отрицательное влияние оказывает исходная гипоестрогенемия, которую при отсутствии эффекта регистрируют у 80% девочек с гипоплазией матки и в два раза реже – при положительных результатах. В группе больных с соответствующим возрасту объемом матки исходную гипоестрогенемию при положительном эффекте имели 11,1% девочек, при отрицательном – в 3 раза больше.

Заключение. Для повышения эффективности лечения девочек-подростков с ГМС необходимо дальнейшее совершенствование негормональных методов с широким привлечением немедикаментозных средств и уточнение показаний для назначения гормональных препаратов.

Ключевые слова: девочки-подростки, олигоменорея, вторичная аменорея, эффективность негормонального лечения.

Conventional stimulation and regulation therapy: its efficiency in adolescent girls with hypomenstrual syndrome

S.A. Levenets, T.A. Nachotova, O.H. Verkhoshanova, N.A. Udovikova, D.A. Kashkalda

The objective: to determine near and distant effectiveness of the non-hormonal conventional stimulation therapy in girls with oligomenorrhea and secondary amenorrhea (hypomenstrual syndrome-HMS).

Patients and methods. 86 girls aged 13–18 years with HMS were examined in our study. The study involved immunoenzymatic (LH, FSH, PRL, E₂, testosterone-T, and insulin-In) and photometric methods (blood serum vitamin E) and pelvic ultrasonography. Therapeutic measures included biostimulants, adaptogens, vitamin and mineral complexes, as well as biguanides and cyproheptadine according to the treatment indications.

Results. The immediate treatment efficiency deteriorates significantly in the presence of uterus hypoplasia (36.7% vs. 60.8% without hypoplasia), in cases with blood FSH and LH increase, hypoeestrogenemia and in girls with uterine hypoplasia together with a rise in the testosterone level.

The remote efficiency of the treatment (1–3 years after the beginning) depends on the duration of the disease (HMS), deteriorating during its existence without treatment for 2 years or more (43.3% vs. 55.9% when duration of the disease is shorter). Hormonal findings demonstrate a negative effect of the initial hypoeestrogenemia on the treatment remote efficiency, which has been recorded in 80% of girls with uterine hypoplasia and two times less frequent in cases with good results. Initial hypoeestrogenemia has been observed in 11.1% of patients with positive effect and uterine volume appropriate to the age. Three times more frequent this disorder has been recorded in patients with negative results.

Conclusion. Further improvement of non-hormonal methods with extensive involvement of non-medicamentous means and verification of the indications for the hormonal drugs prescription is essential to improve the treatment effectiveness of adolescent girls with HMS.

Key words: adolescent girls, oligomenorrhea, secondary amenorrhea, the effectiveness of non-hormonal treatment.

Сведения об авторах

Левенец София Александровна – ГУ «Институт охраны здоровья детей и подростков НАМН Украины», 61153, г. Харьков, пр. Юбилейный, 52-А; тел.: (0572) 62-41-27. E-mail: salevenets@mail.ru

Верхошанова Оксана Георгиевна – ГУ «Институт охраны здоровья детей и подростков НАМН Украины», 61153, г. Харьков, пр. Юбилейный, 52-А; тел.: (0572) 62-41-27, (067) 315-10-36. E-mail: salevenets@mail.ru

Удовикова Наталия Александровна – ГУ «Институт охраны здоровья детей и подростков НАМН Украины», 61153, г. Харьков, пр. Юбилейный, 52-А; тел.: (0572) 62-41-27. E-mail: nata.alexa2010@yandex.ua

Кашкалда Дина Андреевна – ГУ «Институт охраны здоровья детей и подростков НАМН Украины», 61153, г. Харьков, пр. Юбилейный, 52-А; тел.: (0572) 62-40-21. E-mail: da.kashkalda@mail.ru

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Зыбина Л.Ю. Патология пубертата как неблагоприятный фон для осложненного течения беременности в будущем / Л.Ю. Зыбина // Репродуктивное здоровье молодежи – здоровье следующих поколений: тез. докл. XI Европейского конгресса детских и подростковых гинекологов. – СПб., 2008. – С. 21.

2. Шилова О.Ю. Дифференциально-диагностические и лечебные подходы к ведению подростков с олигоменореей / О.Ю. Шилова, Т.Н. Круликовская // Репродуктивное здоровье детей и подростков. – 2007. – № 6. – С. 22–29.

3. Проблемы репродуктивного здоровья девочек Буковины / О.А. Андрищук, И.Д. Шкробанец, О.И. Боднарчук, А. Кориякова // 36. науч. работы Ассоциация акушеров-гинекологов Украины. – К., 2009. – С. 11–13.

4. Чеботарева Ю.Ю. Механизмы формирования синдрома поликистозных яичников в периоде полового созревания, клиническое течение, профилактика и лечение / Ю.Ю. Чеботарева // Эндокринная гинекология. – 2011. – № 6. – С. 105–114.

5. Содержание лептина и инсулина в крови девочек-подростков с расстройствами менструальной функции на фоне разной массы тела / Левенец С.А., Кашкалда Д.А., Начетова Т.А. [и др.] // Досягнення та перспективи експериментальної і клінічної ендокринології (Десяті Данилевські читання): матеріали наук.-практ. конф. з міжнар. участю. – Х., 2011. – С. 75–76.

6. Содержание лептина и инсулина в крови девочек-подростков с расстройствами менструальной функции на фоне разной массы тела / Левенец С.А., Кашкалда Д.А., Начетова Т.А. [и др.] // Досягнення та перспективи експериментальної і клінічної ендокринології (Десяті Данилевські читання): матеріали наук.-практ. конф. з міжнар. участю. – Х., 2011. – С. 75–76.

Статья поступила в редакцию 03.04.17

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

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

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

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

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

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

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

Контактный телефон редакции +38 044 498-08-80

Сайт www.med-expert.com.ua

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

Контактное лицо: Шейко Ирина Александровна

Оптимізація тактики ведення вагітних з перинатальними втратами в анамнезі

Л.І. Воробей

Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, м. Київ
Київський міський центр репродуктивної та перинатальної медицини

Мета дослідження: підвищення ефективності профілактики гестаційних ускладнень у жінок з перинатальними втратами (ПВ) в анамнезі шляхом оптимізації діагностичних заходів.

Матеріали та методи. Були обстежені 85 вагітних з ПВ в анамнезі (І (основна) група). У ІІ групу (контрольну) були включені 89 вагітних, які не мали ПВ. За допомогою вивчення варіабельності серцевого ритму, оцінювання стану системи мати–плацента–плід з'ясовано взаємозв'язок порушень нейровегетативної регуляції з розвитком ускладненого перебігу вагітності у жінок з обтяженим акушерським анамнезом.

Результати. У вагітних з ПВ в анамнезі, на відміну від жінок контрольної групи, відзначено перевагу тонуусу симпатичного відділу вегетативної нервової системи, найбільш виражену у ІІІ триместрі вагітності, що може бути наслідком виснаження компенсаторних резервів вегетативної нервової системи ($p < 0,05$).

У ІІ триместрі симпатикотонію у вагітних основної групи виявляли на тлі навантажувальної проби, ймовірно, унаслідок реалізації компенсаторно-приспосувальних реакцій у всіх відділах вегетативної нервової системи.

Заключення. Порушення вегетативного гомеостазу в бік симпатикотонії спричинює розвиток плацентарної дисфункції, що супроводжується метаболічними порушеннями, затримкою росту плода та ускладненим перебігом вагітності. Переважання симпатичного тонуусу у вагітних з перинатальними втратами в анамнезі, порушення гормональної функції системи мати–плацента–плід свідчать про дисбаланс в системі нейрогуморальної регуляції та можуть бути діагностичною і прогностичною ознакою розвитку ускладненого перебігу вагітності.

Ключові слова: нейровегетативна регуляція, перинатальні втрати, плацентарна дисфункція, кардіоінтервалографія.

Проблема ранньої діагностики акушерських ускладнень залишається надзвичайно актуальною, оскільки показники перинатальної захворюваності та смертності не мають тенденції до зниження.

У структурі перинатальних втрат (ПВ) рівень антенатальної смерті плода залишається високим і сягає 77,9% [10, 18]. У зв'язку з цим вивчення особливостей антенатальної охорони плода та профілактики акушерських ускладнень є надзвичайно актуальним.

Ефективна робота антенатальної служби сприяє вирішенню завдань, спрямованих на збереження репродуктивного здоров'я, зниження материнської та перинатальної смертності [11].

Чільне місце серед причин перинатальної смертності посідає плацентарна дисфункція (ПД), тому з'ясування механізмів патогенезу ПД є актуальним для розроблення профілактичних заходів [7, 13].

Установлено, що 50% випадків перинатальної смертності і захворюваності новонароджених є наслідком ПД,

профілактична корекція якої актуальна тільки в період формування плаценти [5].

Затримка росту плода (ЗРП) як один з проявів ПД виникає у кожній другій жінки з ПВ в анамнезі [14].

Утворення під час вагітності нової функціональної системи мати–плацента–плід зумовлює цілий комплекс перебудов адаптивного характеру жіночого організму до вагітності і пологів. Провідну роль у забезпеченні цих структурно-функціональних змін відіграє вегетативна нервова система (ВНС), розлади регуляції якої можуть негативно позначитися на перебігу вагітності та пологів [3].

Крім того, адаптаційні резерви плода, а потім і новонародженого, значною мірою залежать від діяльності ендокринної системи матері і самого плода [2].

Стероїдні гормони підтримують нормальний перебіг гравідарного процесу: регулюють виконання життєво важливих функцій організму жінки, ріст і формування плода, розвиток пологової діяльності [4].

Проведені дослідження свідчать про глибоку інтеграцію ендокринних і нервових процесів під час вагітності, що виводить на новий рівень наші знання про роль ВНС у функціонуванні системи мати–плацента–плід [16, 17].

Нова парадигма у фізіології полягає у визнанні провідної ролі ВНС у процесах, які ще недавно вважали цілком гормонально залежними, що стосується і вагітності [6].

ПВ є стресом для жінки. Психоемоційний стан жінки відображає вегетативні і гуморальні реакції вагітних в умовах стресу і суттєво впливає на виношування вагітності, перебіг і наслідки пологів [1].

За умови наявності довготривалої дії стресових факторів порушується ендокринний, гормональний і вегетативний баланс, що призводить до дезадаптації [15].

За невідповідності можливостей адаптаційних систем організму матері адекватно забезпечити потреби плода виникає синдром поліорганної функціональної недостатності, що призводить до розвитку гестаційних ускладнень [12].

У кінцевому результаті вегетативний баланс і преморбідний стан фізіологічних регуляцій материнського організму можуть слугувати патогенетичними факторами розвитку гестаційних ускладнень, тому пошук критеріїв ранньої діагностики патологічного перебігу вагітності є надзвичайно актуальним.

Мета дослідження: підвищення ефективності профілактики гестаційних ускладнень у жінок з ПВ в анамнезі шляхом оптимізації діагностичних заходів.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Для досягнення поставленої мети було обстежено 174 вагітні.

У всіх жінок проводили загальноклінічне та спеціальне акушерське обстеження згідно з протоколами діагностики та лікування, затвердженими наказами МОЗ України.

Усі дослідження здійснювали після отримання інформованої згоди.

Аналіз даних ВСР в обстежених жінок, М±m

Показник	Основна група, n=85		Контрольна група, n=89	
	II триместр	III триместр	II триместр	III триместр
SDNN ₁ , мс	23,1±4,5	35,7±5,19*	21,7±4,3	22,1±4,39*
SDNN ₂ , мс	33,9±5,1*	39,8±5,3*	20,6±4,2*	25,7±4,6*
pNN50 ₁ , %	4,7±0,22	4,1±0,21*	5,0±0,23	5,9±0,25*
pNN50 ₂ , %	4,9±0,23*	5,6±0,25*	5,7±0,24*	6,5±0,26*
Mo ₁ , мс	0,81±0,09	0,87±0,1	0,79±0,009	0,86±0,008
Mo ₂ , мс	0,84±0,09	0,91±0,1	0,81±0,09	0,9±0,1
AMo ₁ , %	21,6±4,4	29,9±4,9*	20,9±4,3	17,2±4,0*
AMo ₂ , %	35,8±5,1*	36,4±5,2*	22,3±4,4*	20,6±4,2*
ΔX ₁ , мс	0,10±0,03	0,12±0,03*	0,16±0,04	0,24±0,051*
ΔX ₂ , мс	0,17±0,04	0,13±0,03*	0,25±0,05	0,33±0,06*
ІН ₁	78±4,4	96±2,1*	67±4,9	125±11,7*
ІН ₂	117±11,6*	187±14,6*	92±2,87*	139±12,4*

Примітка. * – p<0,05.

Ураховуючи дані акушерського анамнезу, були створені дві групи.

У I групу (основну) увійшли 85 пацієнток з ПВ в анамнезі. У II групу (контрольну) були включені 89 вагітних, які не мали ПВ.

Групи дослідження були зіставні за віком, терміном вагітності та паритетом пологів.

З дослідження були виключені пацієнтки з багатоплідною вагітністю, тяжкою ендокринною та інфекційною патологією, вагітні після застосування програм допоміжних репродуктивних технологій, з наявністю вад розвитку статевих органів та іншої патології, що могла призвести до ПВ.

З метою дослідження стану ВНС проводили визначення варіабельності серцевого ритму (ВСР) за допомогою комп'ютерної кардіоінтервалографії (КІГ). Дослідження проводили у положенні лежачи на лівому боці у стані спокою після десятихвилинної адаптації. При цьому визначали такі показники:

- SDNN, мс – середньоквадратичне відхилення послідовних RR-інтервалів, показник сумарного ефекту вегетативної регуляції кровообігу, відображає загальний тонус ВНС;
- pNN50, % – кількість пар послідовних RR-інтервалів, що розрізняються більш ніж на 50 мс за період запису, розглядається як ступінь переваги парасимпатичної ланки регуляції над симпатичною;
- мода (Mo), мс – значення RR-інтервалів, відображає ступінь гуморальних впливів, найбільш імовірний рівень функціонування серцево-судинної системи;
- амплітуда моди (AMo), % – частка RR-інтервалів аналізованого часового ряду, що відповідають значенням моди, показник активності симпатичної ланки регуляції;
- варіаційний розмах (ΔX), мс – різниця між тривалістю найбільшого і найменшого RR-інтервалу аналізованого часового ряду, умовний параметр активності парасимпатичної нервової системи (ПНС).

Визначення вихідного вегетативного тону проводили за допомогою індексу напруження (ІН1) за формулою:

$$AMo/2 \times Mo \times \Delta X.$$

По відношенню ІН до і після навантаження обчислювали коефіцієнт вегетативної реактивності (КВР): ІН2/ІН1.

Показник КВР 1,0–1,7 характеризує нормальну

діяльність автономної нервової системи; КВР більше 1,7 – надмірну активність симпатичної нервової системи (СНС); менше 1,0 – підвищення реактивності парасимпатичного відділу ВНС.

У всіх обстежених жінок з метою оцінювання гормональної функції системи мати–плацента–плід у сироватці крові визначали рівень прогестерону (П), естрадіолу (Е₂) імунохімічним методом з електрохемілюмінесцентною детекцією ECLIA та плацентарного лактогену (ПЛ) методом імуноферментного аналізу.

Ультразвукове дослідження (УЗД) з доплерометрією проводили на апараті Samsung Master 793DF «RADMIR» у I, II та III триместрах вагітності.

Ступінь тяжкості порушення кровотоку в системі мати–плацента–плід визначали за допомогою класифікації М.В. Медведєва, 1999:

- 1А ступінь – порушення матково-плацентарного кровотоку (МПК) при збереженні фетоплацентарного кровотоку (ФПК);
- 1Б ступінь – порушення ФПК при збереженні МПК;
- II ступінь – одночасне порушення МПК і ФПК, що не досягає критичних значень;
- III ступінь – критичне порушення ФПК при збереженому або порушеному МПК.

З метою об'єктивного оцінювання отриманих результатів дослідження для кожного показника проводили визначення середнього арифметичного (М), похибки середнього арифметичного (m). Достовірність відмінностей обчислювали за критерієм Стьюдента–Фішера.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Середній вік обстежених жінок у I та II групах становив 28,4 та 26,7 року відповідно.

За результатами КІГ у II триместрі вагітності у більшості частини жінок (56–65,8%) I групи визначали рівновагу між симпатичним та парасимпатичним відділами ВНС, ймовірно, внаслідок реалізації компенсаторно-приспосувальних реакцій у всіх відділах ВНС. Перевагу симпатичної ланки ВНС виявляли тільки після проведення ортостатичної проби.

Проте зі збільшенням терміну вагітності у жінок з ПВ

Показник КВР

Показник	II триместр				III триместр			
	I группа, n=85		II группа, n=89		I группа, n=85		II группа, n=89	
	Абс. число	%	Абс. число	%	Абс. число	%	Абс. число	%
1,0-1,7	52	61,2±4,3	71	79,7	26	30,5	69	77,6
>1,7	29	34,1	5	5,6	58	68,2	6	6,7
<1,0	4	4,7	13	14,8	1	1,3	14	15,7

в анамнезі була виявлена виражена симпатикотонія, що може бути наслідком виснаження компенсаторних резервів ВНС.

У переважної більшості вагітних контрольної групи (74–83%) спостерігалась парасимпатикотонічна спрямованість впливу ВНС зі збереженням балансу симпатичних та вагусних впливів (табл. 1).

Визначення показника SDNN у II триместрі не виявило достовірної різниці тону ВНС у вагітних обох груп ($23,1\pm4,5$ та $21,7\pm4,3$ відповідно).

Але після навантаження спостерігалось підвищення загального тону ВНС саме у жінок з ПВ в анамнезі ($33,9\pm5,1$ проти $20,6\pm4,2$ у вагітних контрольної групи) ($p<0,05$).

У III триместрі SDNN був значно вищий у вагітних I групи, ніж у жінок II групи, як у стані спокою, так і після ортостатичної проби ($35,7\pm5,19$ та $22,1\pm4,39$ проти $39,8\pm5,3$ та $25,7\pm4,6$ відповідно) ($p<0,05$).

Мірою переваги парасимпатичної ланки регуляції над симпатичною є rNN50.

Визначення даного показника у II триместрі виявило відсутність достовірної різниці між групами у стані спокою та наявність суттєвої різниці після проведення навантажувальної проби. Так, у вагітних I групи у стані спокою rNN50 становив $4,7\pm0,22$ проти $5,0\pm0,23$ у жінок контрольної групи.

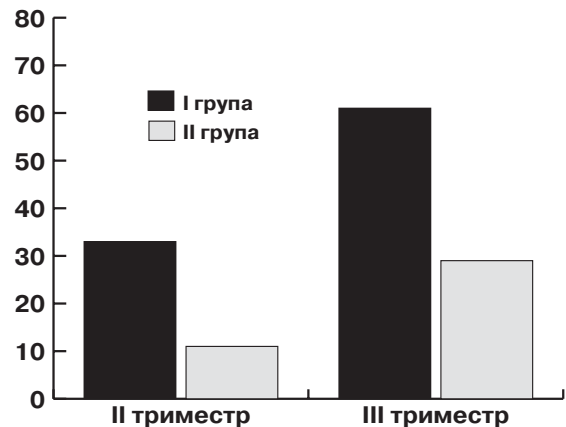
Після проведення ортостатичної проби rNN50 становив $4,9\pm0,23$ проти $5,7\pm0,24$ у жінок основної та контрольної груп відповідно ($p<0,05$).

У III триместрі значення rNN50 свідчило про перевагу симпатичної ланки ВНС над парасимпатичною. У вагітних I групи цей показник становив $4,1\pm0,21$ проти $5,9\pm0,25$ у жінок II групи у стані спокою та $5,6\pm0,25$ проти $6,5\pm0,26$ відповідно після навантаження ($p<0,05$).

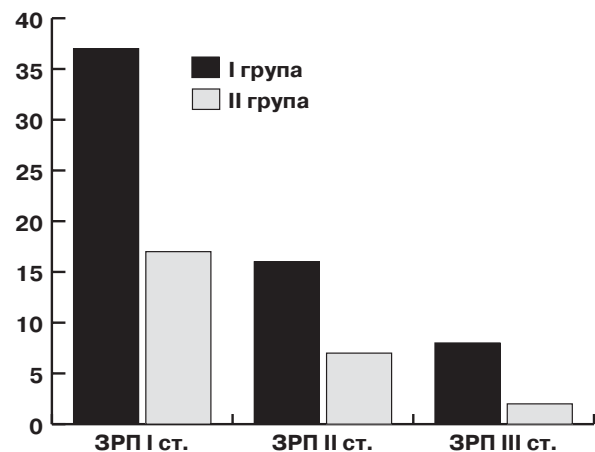
Подібний результат було отримано під час дослідження показника активності СНС – АМо. Визначення АМо у II триместрі вагітності виявило достовірну різницю показника у вагітних I та II груп тільки після проведення ортостатичної проби ($35,8\pm5,1$ проти $22,3\pm4,4$ відповідно).

У III триместрі відзначено велику перевагу активності СНС у вагітних основної групи порівняно з контрольною як до навантаження – $29,9\pm4,9$ проти $17,2\pm4,0$, так і після проведення ортостатичної проби – $36,4\pm5,2$ проти $20,6\pm4,2$ відповідно ($p<0,05$).

Показник КВР у жінок основної групи у III триместрі був майже вдвічі більший, ніж у пацієнток групи контролю,



Мал. 1. Структурні зміни плаценти в обстежених жінок



Мал. 2. Частота розвитку ЗРП у вагітних досліджуваних груп

що свідчить про переважання активності СНС ($p<0,05$) (табл. 2).

За результатами УЗД у I триместрі були виявлені ознаки загрози переривання вагітності (ЗПВ) у 41 (48,2%±5,4)

Таблица 3

Показники гормональної функції системи мати–плацента–плід

Показник	II триместр		p	III триместр		p
	I группа, n=85	II группа, n=89		I группа, n=85	II группа, n=89	
Естрадіол, нг/л	904,1±311,04	1341,2±361,2	>0,05	498,9±236,1	2535,5±461,1	<0,05
Прогестерон, нг/мг	27,8±4,8	79,1±4,3	<0,05	62,26±4,8	301,7±18,1	<0,05
Плацентарний лактоген, мг/л	2,0±1,5	8,6±2,9	<0,05	2,9±1,8	10,1±3,1	<0,05

жінки з ПВ в анамнезі, тоді як у вагітних контрольної групи загрозу викидня відзначено лише у 19 (21,3%±4,3) випадках ($p<0,05$).

Часткове відшарування плодового яйця діагностовано у 21 (24,7±4,6) пацієнтки I групи, тоді як у II групі дану патологію виявили тільки у 6 (6,7±2,6) жінок ($p<0,05$).

У II триместрі ознаки ЗПВ фіксували у 24 (28,2±4,8) вагітних основної групи та лише в 11 (12,3%±3,4) жінок контрольної групи ($p<0,05$).

Структурні зміни плаценти у II триместрі виявляли частіше у жінок основної групи, ніж контрольної, – 33 (38,8%±5,2) проти 13 (14,6%±3,7) випадків відповідно ($p<0,05$).

ЗРП у цих умовах розвинулась лише у 14 (16%) вагітних основної групи, що може бути пояснено компенсаторними можливостями плаценти на тлі напруження адаптаційних механізмів у всіх відділах ВНС.

У III триместрі вагітності у жінок основної групи структурні зміни плаценти були виявлені у 61 (71,7%±4,8) пацієнтки I групи та у 29 (32,5%±4,9) – II групи ($p<0,05$) (мал. 1).

Маловоддя було виявлено у 42 (49,4±5,4) жінок I групи проти 17 (19,1±4,1) випадків у II групі ($p<0,05$).

ЗРП I ст. спостерігалась у 37 (43,5±5,3) вагітних основної групи проти 17 (19,1±4,1) пацієнток контрольної групи.

ЗРП II ст. виявлено у 16 (18,8±4,1) жінок I групи та у 7 (7,8±2,8) вагітних II групи. ЗРП III ст. відзначено у 8 (9,4±3,1) вагітних основної групи, тоді як у контрольній групі ЗРП III ст. було виявлено лише у 2 (2,2±1,5) випадках ($p<0,05$) (мал. 2).

Викладене вище свідчить про виснаження компенсаторно-приспосувальних механізмів ФПК у вагітних з порушенням нейровегетативної регуляції, що наростає у процесі гестації.

За результатами доплерометрії було виявлено порушення плодово-плацентарного кровотоку ІА ступеня у 21 (24,7±4,6) жінки основної групи проти 11 (12,3±3,4) випадків у контрольній групі. Порушення кровотоку ІБ ступеня діагностовано у 15 (17,6±4,1) пацієнток I групи та у 6 (6,7±2,6) пацієнток II групи.

Порушення кровотоку II ступеня відзначено у 14 (16,4±4,01) пацієнток I групи проти 6 (6,7±2,6) вагітних II групи. III ступінь порушення кровотоку у системі мати–плацента–плід було діагностовано у 8 (9,4±3,1) хворих основної групи та у 2 (2,2±1,5) пацієнток контрольної групи, що стало показанням для оперативного розродження.

Отже, необхідно зазначити підвищення частоти виявлення ознак ПД у жінок основної групи (58–68%) порівняно з контрольною (25–28%), що свідчить про несприятливий вплив виявлених порушень нейровегетативної регуляції на функціонування системи мати–плацента–плід.

Гормональний рівень у системі мати–плацента–плід має першочергове значення у загальному адаптаційному процесі при вагітності.

Патологічні зміни, які відбуваються при ПД, призводять до зменшення МПК та ФПК, зниження синтезу і дисбалансу гормонів плаценти та їхніх попередників материнського і плодового походження (табл. 3) [8].

Естрогени – продукт єдиної фетоплацентарної системи – водночас є показниками функціонального стану плаценти і плода.

Аналіз секретії E_2 засвідчив, що у II триместрі достовірної різниці у концентрації гормону у вагітних основної та контрольної груп не відзначено (904,1±311,04 нг/л та 1341,2±361,2 нг/л відповідно), що свідчить про напруження компенсаторних механізмів ФПК.

У III триместрі концентрація E_2 у жінок основної групи

була достовірно нижчою (498,9±236,1 нг/л), ніж у контрольній групі (2535,5±461,1 нг/л).

Отже, у вагітних з ОАА не спостерігалось прогресивного збільшення концентрації E_2 у динаміці, як це буває при фізіологічній вагітності. Напруження синтезу E_2 , яке змінюється його виснаженням, ймовірно, відповідає процесам компенсації та декомпенсації ПД у вагітних з порушенням нейровегетативної регуляції.

Прогестерон (П) бере участь в імплантації плодового яйця, пригнічує скорочення матки, стимулює збільшення матки під час вагітності і бере участь у стероїдогенезі [9].

Концентрація П у II триместрі вагітності у жінок основної групи була достовірно нижчою, ніж у вагітних контрольної групи (27,8±4,8 нг/мг проти 79,1±4,3 нг/мг відповідно) ($p<0,05$).

У III триместрі відзначали подальше зниження секретії П у вагітних I групи порівняно з контролем (62,26±4,8 нг/мг проти 301,7±18,1 нг/мг відповідно) ($p<0,05$), що свідчить про пригнічення метаболізму цього гормону і розвитку ПД.

Важливе значення у розвитку вагітності і формуванні взаємовідносин в системі мати–плацента–плід має ПЛ. Концентрація ПЛ прогресивно збільшується у міру розвитку вагітності, досягаючи максимальних значень у 35–36 тиж [2].

Низький рівень ПЛ у крові вагітної може зумовлювати обмежене надходження глюкози до плода, що, у свою чергу, знижує компенсацію енергетичних затрат, які відбуваються під час синтезу білка в організмі плода.

Так, у жінок контрольної групи вміст ПЛ у II триместрі вагітності значно перевищував показник основної групи (8,6±2,9 мг/л проти 2,0±1,5 мг/л відповідно) ($p<0,05$).

У вагітних I групи секретія ПЛ в III триместрі також була значно нижчою, ніж у жінок контрольної групи (2,9±1,8 мг/л проти 10,1±3,1 мг/л відповідно) ($p<0,05$), що свідчить про розвиток ПД і є однією з причин ЗРП.

Отже, у жінок з ПВ в анамнезі спостерігається порушення нейровегетативної регуляції у бік переваги симпатичної ланки ВНС.

Виявлені порушення вегетативного балансу спричинюють розвиток ПД та негативно впливають на перебіг вагітності.

ВИСНОВКИ

1. У вагітних з перинатальними втратами (ПВ) в анамнезі спостерігаються порушення нейровегетативної регуляції, що наростають у процесі гестації.
2. Порушення вегетативного гомеостазу в бік симпатикотонії спричинює розвиток плацентарної дисфункції, що супроводжується метаболічними порушеннями, затримкою росту плода та ускладненим перебігом вагітності.
3. Дослідження стану вегетативної нервової системи у вагітних з ПВ в анамнезі може слугувати критерієм ранньої діагностики гестаційних ускладнень.
4. Комп'ютерна кардіоінтервалографія є доступним та неінвазивним методом діагностики порушень нейровегетативної регуляції, що дозволяє рекомендувати визначення варіабельності серцевого ритму для діагностики ускладненого перебігу вагітності у жінок з ПВ в анамнезі.
5. За результатами дослідження обґрунтована доцільність включення вагітних з ОАА до групи високого ризику гестаційних ускладнень.
6. Переважання симпатичного тону у вагітних з ПВ в анамнезі, порушення гормональної функції системи мати–плацента–плід свідчать про дисбаланс у системі нейрогуморальної регуляції та можуть бути діагностичною і прогностичною ознакою розвитку ускладненого перебігу вагітності.

Оптимизация тактики ведения беременных с перинатальными потерями в анамнезе Л.И. Воробей

Цель исследования: повышение эффективности профилактики гестационных осложнений у женщин с перинатальными потерями (ПП) в анамнезе путем оптимизации диагностических мероприятий.

Материалы и методы. Были обследованы 85 беременных с ПП в анамнезе (I (основная) группа). Во II группу (контрольную) вошли 89 беременных без ПП. С помощью изучения вариабельности сердечного ритма, оценки состояния системы мать–плацента–плод выявлена взаимосвязь нарушений нейровегетативной регуляции с развитием осложненного течения беременности у женщин с отягощенным акушерским анамнезом.

Результаты. У беременных с ПП в анамнезе, в отличие от женщин контрольной группы, отмечено преобладание тонуса симпатического отдела вегетативной нервной системы, наиболее выраженное в III триместре беременности, что может быть следствием истощения компенсаторных резервов вегетативной нервной системы.

Во II триместре симпатикотония у беременных основной группы выявляла на фоне нагрузочной пробы, предположительно вследствие реализации компенсаторно-приспособительных реакций во всех отделах вегетативной нервной системы.

Заключение. Нарушение вегетативного гомеостаза в сторону симпатикотонии способствует развитию плацентарной дисфункции, что сопровождается метаболическими нарушениями, задержкой роста плода и осложненным течением беременности. Преобладание симпатического тонуса у беременных с перинатальными потерями в анамнезе, нарушение гормональной функции системы мать–плацента–плод свидетельствуют о дисбалансе в системе нейрогуморальной регуляции и могут быть диагностическим и прогностическим критерием развития осложненного течения беременности.

Ключевые слова: нейровегетативная регуляция, перинатальные потери, плацентарная дисфункция, кардиоинтервалография.

Pregnancy tactic optimization in women with previous perinatal losses L.I. Vorobey

The objective: to improve the effectiveness of gestational complications prevention in women with a previous perinatal losses (PL) by diagnostic methods optimization.

Patients and methods. 85 pregnant women with previous perinatal losses were examined. Group II (control group) included 89 pregnant women without PL. The relationship between neurovegetative violations and pregnancy complications in women with adverse obstetric history were found using the heart rate variability method and determination of mother–placenta–fetus system status.

Results. The overbalance of the sympathetic effects, mostly in the third trimester, was observed in pregnant women with previous perinatal losses, unlike the control group ($p < 0.05$). This may be explained due to depletion of compensatory reserves of autonomic nervous system.

In the second trimester increased sympathetic tone was established after stress tests in women of the main group, probably, because of the compensatory-adaptive reactions of all parts of the autonomic nervous system realization.

Conclusion. Vegetative homeostasis violations with increased sympathetic tone cause placental dysfunction with metabolic changes, fetal growth retardation and other gestational complications. The dominance of sympathetic tone in pregnant women with previous perinatal losses and hormonal function of mother–placenta–fetus system indicate an imbalance of neurohumoral regulation and can be the diagnostic and prognostic sign of pregnancy complications.

Key words: neurovegetative regulation, perinatal losses, placental dysfunction, cardiointervalography.

Сведения об авторе

Воробей Людмила Игнатьевна – Кафедра акушерства, гинекологии и репродуктологии Национальной медицинской академии последипломного образования имени П.Л. Шупика; Киевский городской центр репродуктивной и перинатальной медицины, 04210, г. Киев, просп. Героев Сталинграда, 16; тел.: (044) 411-92-33

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Авраменко Т.В., Шевченко А.А., Лапко П.В. Оценка психоэмоционального состояния с изменением вегетативного реагирования в неврологическом профиле беременных с врожденной патологией ЦНС плода // Здоровье женщины. – 2013. – № 2 (78). – С. 83–90.
2. Айхожаева М.Т. и др. Изменение гормонального статуса в плаценте женщин с синдромом задержки внутриутробного развития плода // Международный журнал экспериментального образования. – 2015. – № 3–4. – С. 499–501.
3. Вейн А.М. Вегетативные расстройства: клиника, диагностика, лечение / под ред. А.М. Вейна. – М.: МИА, 2003. – 752 с.
4. Довжикова И.В. Ферменты стероидогенеза (обзор литературы) // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. – 2010. – № 37.
5. Игитова М.Б., Дмитриенко К.В. Прогнозирование неблагоприятных перинатальных исходов на основе определения фактора роста плаценты // Мать и дитя в Кузбассе. – 2014. – № 4. – С. 38–41.
6. Клещенко С.А. Ранние признаки задержки развития плода по данным вариабельности кардиоритма матери // Сибирский научный медицинский журнал. – 2012. – Т. 32, № 2. – С. 99–104.
7. Макацария А.Д., Бицадзе В.О. Тромбофилические состояния в акушерской практике. – М.: Russo, 2001. – С. 28–33.
8. Сидорова И.С., Макаров И.О. Фетоплацентарная недостаточность. Клинико-диагностические аспекты. – М.: Знание-М, 2000. – 127 с.
9. Хворостухина Н.Ф. и др. Гормональные нарушения в патогенезе репродуктивных потерь // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. – 2011. – № 12. – С. 118–120.
10. Хоменко В.А., Безуглая О.А., Могилевкина И.А. Антенатальная гибель плода: чем отличаются такие беременности? // Таврический медико-биологический вестник. – 2012. – Т. 15, № 2, ч. 2 (58). – С. 201–203.
11. Шкіряк З.А. Эффективный антенатальный догляд. Навчальний посібник. – К.: «Здоров'я матері та дитини», 2012.
12. Шолохов Л.Ф. и др. Закономерности развития адаптивных и дезадаптивных реакций системы нейроэндокринной регуляции организма в динамике беременности у женщин с различной степенью риска развития перинатальной патологии // Здоровье. Медицинская экология. Наука. – 2009. – Т. 39, № 4–5.
13. Ando T., Davies T.F. Self-recognition and the role of fetal microchimerism // Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism. – 2004. – Т. 18, № 2. – P. 197–211.
14. Aragão V.M.F. et al. Risk factors for intrauterine growth restriction: a comparison between two Brazilian cities // Pediatric research. – 2005. – Т. 57. – P. 674–679.
15. Hellhammer D., Hellhammer J. (ed.). Stress: the brain-body connection. – Karger Medical and Scientific Publishers, 2008.
16. Li Y.L. et al. Angiotensin II enhances carotid body chemoreflex control of sympathetic outflow in chronic heart failure rabbits // Cardiovascular research. – 2006. – Т. 71, № 1. – P. 129–138.
17. Osborn J.W., Jacob F., Guzman P. A neural set point for the long-term control of arterial pressure: beyond the arterial baroreceptor reflex // American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology. – 2005. – Т. 288, № 4. – P. R846–R855.
18. WHO Recommended interventions for improving maternal and newborn health (2009). World Health Organization. Geneva, 6.

Статья поступила в редакцию 11.04.17

Особливості оваріального резерву у жінок з безплідністю після органозберігальних операцій на органах малого таза

А.Є. Дубчак¹, О.Д. Дубенко¹, О.В. Мілевський¹, Н.М. Обейд²

¹ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології НАМН України», м. Київ

²КУ «Центральна міська лікарня № 1», м. Житомир

Оваріальний резерв (ОР) – важлива складова частина репродуктивного потенціалу жінок, що полягає у можливості яєчників забезпечувати ріст повноцінних фолікулів, що містять здорові, здатні до запліднення яйцеклітини.

Мета дослідження: вивчення особливостей ОР у жінок з безплідністю після органозберігальних операцій на органах малого таза.

Матеріали та методи. Було обстежено 128 жінок з безплідністю та гіперпластичними захворюваннями матки та придатків (ГЗМП). Із них 54,5% мали хронічний запальний процес внутрішніх статевих органів (ХЗПВСО). Сорок дві пацієнтки з ГЗМП на тлі ХЗПВСО лікувались консервативно, 28 пацієнткам із ГЗМП на тлі ХЗПВСО проведено органозберігальне лікування, 27 жінкам із ГЗМП без ХЗПВСО проведено консервативне лікування та 31 пацієнтці з ГЗМП без ХЗПВСО проведено органозберігальне лікування. Вивчали об'єм яєчників і кількість антральних фолікулів (АФ), рівень антимюллерова гормону (АМГ).

Результати. В обстежених жінок після хірургічного лікування виявлено зменшення об'єму яєчників та кількості АФ, в основному за рахунок резекції яєчників. Відзначено також зниження рівня АМГ. Причому об'єм оперованих яєчників у групі пацієнток, яким виконана цистектомія, був значно нижчий, ніж у пацієнток після резекції або біполярної електродеструкції капсули кісти. Такі зміни ОР у післяопераційний період можна пояснити обсягом оперативного втручання не тільки на матці, а й на яєчниках.

Заключення. Стан оваріального резерву у жінок з безплідністю на тлі лейоміоми матки значною мірою залежить від супутнього обсягу оперативного втручання. Цистектомія або резекція яєчників навіть у щадному обсязі супроводжується ризиком зменшення кількості примордіальних і антральних фолікулів.

Ключові слова: оваріальний резерв, безплідність, антимюллерів гормон, операції на органах малого таза, ультразвукове дослідження.

В останнє десятиліття паралельно з безперервним збільшенням поширеності безплідності відбувається швидкий розвиток діагностичних можливостей у гінекології. Це підвищує відсоток виявлення захворювань придатків матки і призводить до збільшення частки оперативних втручань [1, 2]. Після хірургічного втручання у стані здоров'я жінок відзначають певні зрушення, що розвиваються за відсутності будь-яких безпосередніх і віддалених (так званих справжніх) післяопераційних ускладнень [3].

Видалення частини або всього периферійного ендокринно-залежного органу неминуче відбивається на функції гіпоталамо-гіпофізарної системи [4]. Після міомектомії відзначається відновлення кровотоку у маткових артеріях протягом року після операції, однак вивчення кровотоку тільки у маткових і

внутрішніх клубових артеріях не дозволяє повною мірою судити про функціональний стан яєчників і їхнє кровопостачання [5, 11]. Значно знижують репродуктивний потенціал жінки хронічні запальні захворювання органів малого таза, причому крім звичайного у цій ситуації трубно-перитонеального фактора безплідності формуються також порушення яєчничкового кровотоку, аутоімунні пошкодження тканин, порушення гормонорецепції у тканинах яєчників [3, 6, 12].

Хірургічні втручання на яєчниках та матці не можуть не впливати на їхній функціональний стан. Сьогодні для визначення останнього широко використовують термін «оваріальний (фолікулярний) резерв», основним показником якого є загальна кількість примордіальних фолікулів – попередників яйцеклітини [7, 10]. Оваріальний резерв (ОР) – важлива складова частина репродуктивного потенціалу жінок, що полягає у можливості яєчників забезпечувати ріст повноцінних фолікулів, що містять здорові, здатні до запліднення яйцеклітини. Під ОР розуміють функціональний резерв яєчника, який визначає здатність останнього до розвитку здорового фолікула з повноцінною яйцеклітиною і адекватною відповіддю на оваріальну стимуляцію. Саме ОР відображає функціональний стан репродуктивної системи і визначає успіх лікування безплідності.

Маркерами стану ОР є вік жінки, характер менструального циклу, концентрації фолікулостимулювального гормону (ФСГ), антимюллерова гормону (АМГ), об'єм яєчників і число антральних фолікулів (АФ) у них. АМГ відображає величину пулу примордіальних фолікулів, не залежить від значень інших параметрів і може бути єдиним і найбільш точним маркером стану ОР. АМГ синтезується виключно фолікулами, що ростуть, його рівень у плазмі крові пов'язаний з числом АФ, тому його вважають більш вірогідним показником ОР [8]. Концентрація АМГ мало залежить від фази циклу і, можливо, свідчить про число фолікулів, що знаходяться у гормоннезалежній фазі росту. Саме цей факт робить даний гормон унікальним маркером старіння яєчників і ОР [8]. Концентрація АМГ сильно корелює з числом антральних примордіальних фолікулів і знижується з віком. За активністю цього гормону можна прогнозувати «бідну» відповідь яєчників у програмах допоміжних репродуктивних технологій (ДРТ) і оцінювати вплив гормональних препаратів на стан ОР.

Отже, чим більше оперативних втручань на матці, яєчниках та маткових трубах та/або чим вища їхня травматичність, тим сильніше страждає запас яйцеклітин, здатних до запліднення. Потенційно низький рівень оваріального резерву є не тільки причиною жіночої безплідності, але і частих невдач екстракорпорального запліднення (ЕКЗ) [7, 8].

Мета дослідження: вивчення особливостей ОР у жінок з безплідністю після перенесених органозберігальних операцій на матці та придатках.

Таблица 1

Показники оваріального резерву в обстежених жінок до лікування

Група обстежених	Оваріальний резерв			
	VO, см ³	АФ	ФСГ, МО/л	АМГ, нг/мл
1-а, n=42	4,5±0,6 ^{*Δ,о}	4,5±0,4 ^Δ	6,9±0,7	2,1±0,2 ^Δ
1-б, n=28	6,8±0,7	4,1±0,3 ^Δ	7,6±0,9	1,4±0,4 ^{о,Δ}
2-а, n=27	6,1±0,3	7,1±0,5 ^о	5,8±0,8	3,2±0,2
2-б, n=31	7,1±0,5	5,2±0,3	6,1±0,7	2,9±0,3

Примітки: 1) * – різниця достовірна щодо 1-б групи; 2) Δ – різниця достовірна щодо 2-а групи; 3) о – різниця достовірна щодо 2-б групи.

Таблица 2

Показники оваріального резерву в обстежених жінок після лікування

Група обстежених	Оваріальний резерв			
	VO, см ³	АФ	ФСГ, МО/л	АМГ, нг/мл
1-а, n=42	4,1±0,7	3,5±0,2 ^{Δ,о}	5,9±0,5 ^{*Δ}	2,9±0,2 [*]
1-б, n=28	4,2±0,5	4,1±0,3	9,1±1,4	1,2±0,2
2-а, n=27	4,9±0,6	5,4±0,5	8,3±0,7	2,1±0,3
2-б, n=31	5,9±0,4	4,6±0,2	7,3±0,5	1,6±0,3

Примітки: 1) * – різниця достовірна щодо 1-б групи; 2) Δ – різниця достовірна щодо 2-а групи; 3) о – різниця достовірна щодо 2-б групи.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Обстежено 128 жінок з безплідністю та гіперпластичними захворюваннями матки та придатків (міомою матки та фолікулярними, ендометріодними, дермоїдними кістами яєчників, кістою жовтого тіла). У 1-а групу увійшли 42 пацієнтки із лейоміомою матки на тлі хронічного запального процесу внутрішніх статевих органів (ХЗПВСО), які лікувались консервативно; у 1-б групу увійшли 28 пацієнток із лейоміомою матки на тлі ХЗПВСО, яким проведена консервативна міомектомія; у 2-а групу увійшли 27 жінок із лейоміомою матки без ХЗПВСО, яким проведено консервативне лікування; у 2-б групу – 31 пацієнтка з лейоміомою матки без ХЗПВСО, яким проведена консервативна міомектомія.

Для визначення функціональної активності яєчників були використані наступні показники і методи: концентрація ФСГ у сироватці крові, вміст у крові АМГ, ультразвукове визначення об'єму яєчників, підрахунок кількості АФ. Пробу з АМГ та ФСГ проводили на 3–5-й день менструального циклу, причому за 12 год до забору крові виключали споживання їжі, а передодні дослідження – вживання гормональних препаратів, особливо з компонентами стероїдної структури. Дослідження проводили перед операцією та через 30 днів після операції.

Ультрасонографія відіграє важливу роль в оцінюванні ОР та моніторингу відповіді яєчників на стимуляцію. Об'єм яєчників визначали на 2–5-й день циклу і обчислювали на підставі трьох вимірювань, зроблених у двох перпендикулярних площинах, за такою формулою:

$$V = 0,5236 \times D \times Ш \times T,$$

де D – довжина, Ш – ширина, T – товщина яєчника.

Об'єм яєчника менше 3 см свідчить про недостатність ОР [9]. Ультразвуковий підрахунок числа антральних фолікулів – найбільш точний метод оцінювання ОР. Для прогнозування результату програми ЕКЗ і перенесення ембріонів до початку стимуляції визначають число дрібних АФ (2–5 мм у діаметрі).

Виділяють три варіанти інтерпретації цього показника: неактивні яєчники (5 і менше фолікулів), нормальні (5–15) і полікістозні (більше 15) [9]. Автори свідчать, що найбільше прогностичне значення для результату оваріальної стимуляції має саме число АФ; а ось вік жінки і об'єм яєчників – менш значущі показники.

Ультрасонографічне та доплерометричне обстеження проводили на апараті Acuson X 300 (Siemens, Німеччина) трансвагінальним датчиком з частотою сканування 9–4 Гц та на апараті Verso (Siemens, Німеччина).

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ
ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Середній вік обстежених жінок – 34,1±0,24 року. У 1-а групі – 33,6±0,35 року, у 1-б – 35,1 року; у 2-а – 32,5±0,37 року, у 2-б – 33,9±0,21 року. Поєднання лейоміоми матки з кістами яєчників (фолікулярною, дермоїдною, ендометріодною) було у 20 (71,4%) жінок 1-б групи та у 16 (51,6%) обстежених 2-б групи. Резекція яєчників була проведена 12 (42,8%) жінкам 1-б групи та 9 (29,0%) – 2-б групи, кістектомія – 8 (28,6%) пацієнткам 1-б та 7 (22,6%) – 2-б групи. Тазові спайки та порушення прохідності маткових труб (у зв'язку з чим їм була проведена фімбріопластика, сальпінго-оваріолізис) було виявлено у 23 (82,1%) обстежених 1-б групи та у 6 (19,4%) жінок 2-б групи. Хірургічне лікування шляхом лапароскопії було проведено 57,1% хворих 1-б групи та 17 (54,8%) пацієнткам 2-б групи. Консервативну міомектомію шляхом лапароскопії проводили за наявності вузла на ніжці або інтрамурально при розмірах до 4 см у діаметрі.

Під час визначення об'єму яєчничкової тканини встановлено, що його величина у пацієнток 1-б групи варіювала від 5,8 до 8,7 см³, становлячи в середньому 6,8±0,7 см³. На ехограмі візуалізувалося від 3 до 5 АФ (АФ=4,1±0,5), що супроводжувалось активною інтраоваріальною перфузією (VI – 2,3±0,2, FI – 29,8±1,7). У пацієнток 1-а групи ехографічна картина характеризувалася зменшенням об'єму яєчничкової тканини, який коливався від 4,1 до 5,9 см³, у середньому V=4,5±0,6 см³. Під час вивчення кількості АФ виявлено зниження їхнього числа (АФ=4,5±0,4). Інтраоваріальний кровотік характеризувався як слабковиражений (VI – 1,1±0,2; FI – 22,8±1,7). Аналізуючи ехографічну картину у пацієнток 2-а групи, було встановлено об'єм яєчника (6,1±0,3 см³) з візуалізацією 7,1±0,5 АФ і нормальним кровотоком. У жінок 2-б групи встановлено збільшення об'єму яєчників до 7,1±0,5 см³. Візуалізувалося 5,2±0,6 АФ.

Середні показники АМГ у пацієнток з лейоміомою матки на тлі запального процесу були достовірно нижчими, ніж у жінок 2-а та 2-б груп (табл. 1).

Стан ОР через місяць після хірургічного лікування представлено у табл. 2.

У 1-а та 2-а групах після консервативного лікування виявлено зменшення кількості АФ до $3,5 \pm 0,2$ та $5,4 \pm 0,5$ відповідно ($p < 0,05$), очевидно, за рахунок пригнічувальної дії специфічної гормонотерапії. Об'єм яєчників, концентрації ФСГ та АМГ майже не змінювались.

Після оперативного лікування у 1-б та 2-б групах виявлено зменшення об'єму яєчників та кількості АФ (див. табл. 2), в основному за рахунок резекції яєчників у 12 жінок 1-б групи і у 9 жінок 2-б групи та кистектомії у 8 пацієнток 1-б групи та 7 жінок 2-б групи. Відзначено також достовірне зниження рівня АМГ до $1,2 \pm 0,2$ нг/мл. Причому об'єм оперованих яєчників у групі пацієнток, яким виконана цистектомія, був значно нижчий, ніж у пацієнток після резекції або біполярної електродеструкції капсули кисти. Безсумнівно, об'єм яєчників є одним з найбільш достовірних маркерів його функціональної здатності: цілком логічно, що при зменшенні об'єму яєчників зменшується кількість АФ.

Особенности овариального резерва у женщин с бесплодием после органосохраняющих операций на органах малого таза

А.Е. Дубчак, О.Д. Дубенко, О.В. Милевский, Н.М. Обейд

Овариальный резерв (ОР) – важная составная часть репродуктивного потенциала женщин, заключается в возможности яичников обеспечивать рост полноценных фолликулов, содержащих здоровые, способные к оплодотворению яйцеклетки.

Цель исследования: изучение особенностей ОР у женщин с бесплодием после органосохраняющих операций на органах малого таза.

Материалы и методы. Было обследовано 128 женщин с бесплодием и гиперпластическими заболеваниями матки и придатков (ГЗМП). Из них 54,5% имели хронический воспалительный процесс внутренних половых органов (ХВПВПО). Сорок две пациентки с ГЗМП на фоне ХВПВПО лечились консервативно, 28 пациенткам с ГЗМП на фоне ХВПВПО проведено органосохраняющее лечение, 27 женщинам с ГЗМП без ХВПВПО проведено консервативное лечение и 31 пациентке с ГЗМП без ХВПВПО проведено органосохраняющее лечение. Изучали объем яичников и количество антральных фолликулов (АФ), уровень антимюллерова гормона (АМГ).

Результаты. У обследованных женщин после хирургического лечения выявлено уменьшение объема яичников и количества АФ, в основном за счет резекции яичников. Отмечено также снижение уровня АМГ. Причем объем оперированных яичников в группе пациенток, которым выполнена цистэктомия, был значительно ниже, чем у пациенток после резекции или биоплярной электродеструкции капсулы кисты. Такие изменения ОР в послеоперационный период можно объяснить объемом оперативного вмешательства не только на матке, но и на яичниках.

Заключение. Состояние овариального резерва у женщин с бесплодием на фоне миомы матки в значительной степени зависит от сопутствующего объема оперативного вмешательства. Цистэктомия или резекция яичников даже в щадящем объеме сопровождается риском уменьшения количества примордиальных и антральных фолликулов.

Ключевые слова: овариальный резерв, бесплодие, антимюллеров гормон, операции на органах малого таза, ультразвуковое исследование.

У 2-б групі об'єм яєчників зменшився до $5,9 \pm 0,4$ см³ за рахунок цистектомії та резекції яєчників. Виявлено зниження числа АФ до $4,6 \pm 0,2$ та рівня АМГ до $1,6 \pm 0,3$ нг/мл. Такі зміни оваріального резерву у післяопераційний період можна пояснити обсягом оперативного втручання не тільки на матці, а й на яєчниках. Причому у 7 жінок 1-б групи та у 6 жінок 2-б групи виявлено ендометріодні кісти яєчників, що теж негативно впливає на ОР жінок.

ВИСНОВКИ

Стан оваріального резерву у жінок з безплідністю на тлі лейоміоми матки значною мірою залежить від супутнього обсягу оперативного втручання. Цистектомія або резекція яєчників навіть у щадному обсязі супроводжується ризиком зменшення кількості примордіальних і антральних фолікулів. Виконання оперативного втручання у щадному обсязі з максимальним збереженням здорової тканини дозволяє зберегти яєчниковий резерв і репродуктивне здоров'я жінки.

Features of the ovarian reserve in women with infertility after organ-preserving operations on the pelvic organs

A.E. Dubchak, O.D. Dubenko, O.V. Milevsky, N.M. Obeid

Ovarian reserve (OR) – an important part of the reproductive potential of women, is the ability of the ovaries to provide growth of full-blown follicles containing healthy, fertile eggs.

The objective: to evaluate the characteristics of the OR in women with infertility after organ-saving operations on the pelvic organs

Patients and methods. 128 women with infertility and hyperplastic diseases of the uterus and appendages (HDUA) were examined. Of these, 54,5% had a chronic inflammatory process of the internal genitalia (CIPIG). 42 patients with HDUA with CIPIG were treated conservatively, 28 patients with HDUA under the condition of CIPIG performing organ-preserving treatment, 27 women with GDUА without CIPIG performed conservative treatment, 31 patients with HDUA without CIPIG carrying out organ-preserving treatment. The volume of ovaries and the number of antral follicles (AF), the amount of anti-Muller hormone (AMG) were studied.

Results. In the surveyed women, after surgical treatment, a decrease in the volume of the ovaries and the amount of antral follicles (AF) was revealed, mainly due to ovarian resection. There was also a decrease in AMG. Moreover, the volume of operated ovaries in the group of patients who underwent cystectomy was significantly lower than in patients after resection or bipolar electrodeletion of the cyst capsule. Such changes in the ovarian reserve in the postoperative period can be explained by the volume of surgical intervention not only on the uterus, but also on the ovaries.

Conclusion. The condition of the ovarian reserve in women with infertility against the background of uterine fibroids largely depends on the concomitant volume of surgical intervention. Cystectomy or ovarian resection, even in a sparing volume, is accompanied by a risk of decrease in primordial and antral follicles.

Key words: ovarian reserve, infertility, AMH, operations on pelvic organs, ultrasound.

Сведения об авторах

Дубчак Алла Ефремовна – ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины», 04050, г. Киев, ул. Платона Майборода, 8. E-mail: besplodie@mail.ru

Дубенко Ольга Дмитриевна – ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины», 04050, г. Киев, ул. Платона Майборода, 8; тел.: (044) 483-38-61

Милевский Александр Валерьевич – ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины», 04050, г. Киев, ул. Платона Майборода, 8; тел.: (044) 483-22-31.

Обейд Наталия Николаевна – КУ «Центральная городская больница № 1», 10000, г. Житомир, ул. Большая Бердичевская, 70

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

- Ищенко А.И. Результативность метода экстракорпорального оплодотворения после оперативных вмешательств на органах репродуктивной системы (литературный обзор) / Ищенко А.И., Морозова А.В. // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2007. – № 4. – С. 115–126.
- Бесплодный брак: Практическое руководство / Под ред. чл.-корр. НАМН Украины, проф. В.К. Чайки. – Донецк: ЧП «Лавис», 2012. – 384 с.
- Безнощенко Г.Б. Проблема оперированного органа в гинекологии / Г.Б. Безнощенко // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2003. – № 2. – С. 28–33.
- Балабанова В.В. Неоперативная гинекология. – Нижний Новгород: НГМА, 2001.
- Долецкая Д.В. Сравнительная оценка функционального состояния яичников и качества жизни женщин, перенесших в репродуктивном возрасте миомэктомию и гистерэктомию по поводу миомы матки: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук: 14.00.01. – 2006. – 18 с.
- Дубчак А.С. Морфологічні та імуногістохімічні особливості ендометрія в період «вікна імплантації» у жінок з безпліддям на тлі хронічних запальних захворювань внутрішніх статевих органів / Дубчак А.С., Задорожний Т.Д., Мілевський О.В., Довгань О.І. // Здоровье женщины. – 2015. – № 6 (102). – С. 178–181.
- Давыдов А.И., Мусаев Р.Д. Оценка овариального резерва после эндохирургических вмешательств на яичниках с использованием высоких энергий // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2011. – Т. 10, № 3. – С. 56–63.
- Боярский К.Ю. и др. Роль анти-мюллерова гормона (АМГ) в норме и при различных гинекологических заболеваниях // Журнал акушерства и женских болезней. – 2009. – № 58. – С. 74–83.
- Жорданидзе Д.О. и др. Состояние овариального резерва при некоторых формах функционального бесплодия // Акушерство и гинекология. 2010. – № 5. – С. 25–31.
- Benaglia I., Armoldi M. et al. Ovarian responsiveness to hyperstimulation during IVF-ICSI cycles in women operated on for bilateral endometriomas / Hum.reprod. 2007, 22, 143.
- Reis F.M. et al. Endometriosis: hormone regulation and clinical consequences of chemotaxis and apoptosis // Hum. Reprod. pdate. – 2013. – Vol. 19 (4). – P. 406–418.
- Mostaerjan F. Evaluation of antimullerian hormone levels before and after laparoscopic management of endometriosis / Mostaerjan F., et al. // Adv.Biomed.Res. – 2015. – Vol. 31, № 4. – P. 182.

Статья поступила в редакцию 14.03.17

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.

Шляхи зниження частоти кесарева розтину в умовах типового міського пологового будинку

Н.П. Гончарук, Н.Р. Ковида

Київський міський пологовий будинок №1

Мета дослідження: вивчення шляхів зниження частоти кесаревого розтину (КР) в умовах типового міського пологового будинку.

Матеріали та методи. У процесі проведення дослідження було вивчено та проаналізовано історії пологів роділець типового міського пологового будинку, пологи у яких були завершено шляхом проведення КР, за період з 2001 до 2014 р. **Результати.** За даними аналізу, кількість пологів неухильно зростала з кожним роком: з 2082 у 2001 р. до 4655 – у 2014 р. Однак під час ретельного оцінювання структури пологів за досліджуваний період встановлено хвилюподібне підвищення відсотка КР з 17% у 2001 р. до 21,25% у 2008 р. з подальшою позитивною динамікою його зниження – до 17,8% у 2014 р. В умовах проведеного дослідження була встановлена структура найбільш поширених показань з боку матері та дитини до проведення операцій КР. Провідне місце серед показань з боку матері посідав рубець на матці. Даний показник підвищився від 6,6% у 2001 р. до 36,3% у 2014 р., тобто практично у 5 разів. Отже, у сучасному акушерстві залишається важливою проблемою пошук шляхів зменшення кількості рубців на матці як основного показання до операції КР.

Заключення. 1. Розродження жінок з рубцем на матці вагінальним шляхом є резервом зниження відсотка кесарева розтину (КР), зменшення крововтрати, більш фізіологічного перебігу пологів, швидкої післяпологової адаптації новонароджених та відновлення породіллі у післяпологовий період. 2. Жінки з патологічним прелімінарним періодом становлять групу високого ризику щодо розвитку аномалій пологової діяльності. Тому є необхідність у створенні та впровадженні алгоритмів ведення жінок із патологічним прелімінарним періодом. 3. За наявності багатоводдя чи маловоддя необхідно проводити ретельніший нагляд за роділець та своєчасно і негайно реагувати на зміни характеру пологової діяльності. 4. Для зниження кількості аномалій пологової діяльності не-

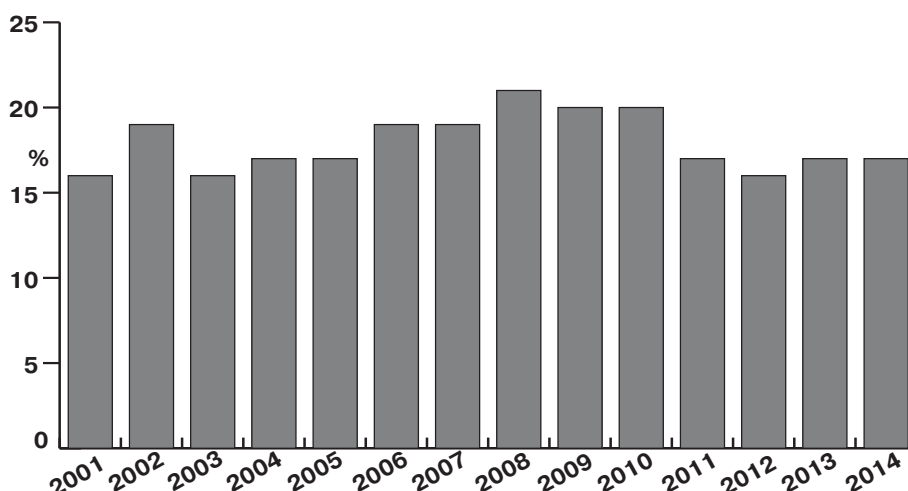
обхідне розроблення нових критеріїв відбору кандидатів щодо пологостимуляції та впровадження комплексних підходів до оцінювання «зрілості» шийки матки. 5. Резервом зниження частоти застосування КР після ДРТ, безумовно, є група пацієток, у яких причиною безплідності є чоловічий фактор та соматичний анамнез у яких не обтяжений і вагітність характеризується сприятливим перебігом, а також пацієнтки молодше 30 років з трубно-перитонеальною безплідністю в анамнезі при неускладненому перебігу вагітності.

Ключові слова: кесарів розтин, рубець на матці, аномалії пологової діяльності, допоміжні репродуктивні технології.

Кесарів розтин (КР) є найпоширенішою операцією в акушерстві. Сучасні підходи до розродження значною мірою характеризуються агресивністю, до проявів якої належить ріст частоти використання КР. У середньому частота КР у популяції, за даними вітчизняних і зарубіжних авторів, коливається від 9% до 38% [3, 5]. Так, у різних регіонах нашої країни частота КР коливається від 7,0–8,0% до 21,0–22,0%. Проте періодично відзначається позитивна тенденція до зменшення рівня абдомінального розродження. Зниження частоти КР відзначено у 2008 році при пізніх пологах – з 9,0% у 2007 р. до 5,2% у 2008 році. При передчасних пологах відзначено зниження оперативної активності з 14,0% у 2007 р. до 12,7% у 2008 р.

Зафіксовано зниження частоти розродження шляхом проведення КР з нижньосередньої лапаротомією з 67,3% до 41,0% [1, 2]. При цьому зареєстровано підвищення частоти даної операції з лапаротомією поперечним розтином з 21,9% до 50%, що відповідає сучасним тенденціям.

Учені на багатьох регіональних та міжнародних форумах акушерів-гінекологів в останні роки широко обговорюють питання про необхідність зниження частоти оперативного розродження і роблять спроби визначити її оптимальний рівень. На XVIII Всесвітньому конгресі Міжнародної Феде-



Мал. 1. Частота КР за 2001–2014 рр.

рації акушерів-гінекологів (FIGO) зазначалася необхідність максимального скорочення відсотка КР при перших пологах, суворо дотримуючись показань для абдомінального розродження з обов'язковим обговоренням можливих варіантів ведення пологів із пацієнткою [4, 6]. Отже, залишається актуальним вивчення шляхів зниження частоти КР.

Мета дослідження: вивчення шляхів зниження частоти КР в умовах типового міського пологового будинку.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

У процесі проведення дослідження було вивчено та проаналізовано історії пологів роділець типового міського пологового будинку, пологи у яких були завершено шляхом проведення КР, за період з 2001 до 2014 р.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

За даними аналізу, кількість пологів неухильно зростала з кожним роком: з 2082 у 2001 р. до 4655 – у 2014 р. Однак під час ретельного оцінювання структури пологів за досліджуваний період встановлено хвилюподібне підвищення відсотка КР з 17% у 2001 р. до 21,25% у 2008 р. з подальшою позитивною динамікою його зниження – до 17,8% у 2014 р. (мал. 1).

В умовах проведеного дослідження була встановлена структура найбільш поширених показань з боку матері та дитини до проведення операцій КР (мал. 2).

Провідне місце серед показань з боку матері посідав рубець на матці. Даний показник підвищився від 6,6% у 2001 р. до 36,3% у 2014 р., тобто практично у 5 разів. Отже, у сучасному акушерстві залишається важливою проблемою пошук шляхів зменшення кількості рубців на матці як основного показання до операції КР.

Для досягнення поставленої мети жінки були розподілені на дві групи: 1.1 – група жінок з рубцем на матці, яким допомагали згідно із загальноприйнятим алгоритмом, і 2.1 – група жінок з рубцем на матці, допомогу яким надавали згідно із розробленим нами алгоритмом.

За даними проведеного аналізу структури показань до оперативного розродження у жінок з рубцем на матці у групі 1.1 були наступні показання: неспроможність рубця на матці, два рубця на матці та ін.; у групі 1.2 структура показань змінилася: неспроможність рубця на матці, два рубця на матці, відмова жінки від спроби вагінальних пологів, розташування плаценти у ділянці рубця, загроза розриву матки, короткий інтервал між операціями, незрілість пологових шляхів.

Перше місце у структурі показань в обох групах посідала неспроможність рубця на матці. Також спостерігалася ди-

намичне зменшення кількості прооперованих жінок з приводу неспроможності рубця на матці: так, у групі 1.1 вона становила 91,6%, у групі 1.2 – 39,7%. Також можна відзначити збільшення кількості жінок з двома рубцями на матці у групі 1.2 – 11,9% у порівнянні з групою 1.1 – 6%. Друге місце серед показань у групі 1.2 посідала відмова жінки від спроби вагінальних пологів і становила 13,7%.

Так, за даними аналізу, жінки з групи 1.1 вагінальним шляхом не народжували, на відміну від жінок групи 1.2, які вагінальним шляхом народили у 78 випадках, що становило 6%. Проміжок часу між попереднім КР та даною вагітністю становив від 6 до 8 років у всіх жінок. Перебіг післяопераційного періоду у цих жінок був без особливостей та з відсутністю гнійно-септичних ускладнень. Однією з обов'язкових умов була наявність бажання жінки на здійснення спроби ВПКР. Усі ці анамnestичні дані входять до факторів, які підвищують імовірність успішності ВПКР, за літературними джерелами.

Пологи у 4% пацієнток закінчилися вакуум-екстракцією внаслідок дистресу плода, у 8% – ручним відділенням та видаленням послиду з причин щільного прикріплення плаценти.

Також привертає увагу високий відсоток аномалій пологової діяльності. Прослідковується позитивна динаміка даного показання до зменшення його показника з 20,9% у 2001 р. до 6,3% – у 2014 р.

Для досягнення поставленої мети жінки були розподілені на дві групи: 2.1 – група жінок з аномаліями пологової діяльності, яким надавали допомогу за загальноприйнятим алгоритмом, і група 2.2 – жінки з аномаліями пологової діяльності, яким надавали допомогу згідно з розробленим нами алгоритмом. У структурі показань до оперативного розродження найвищий відсоток становила первинна слабкість пологової діяльності, що склала 57% та 59,4% у групі 2.1 та групі 2.2 відповідно. Тенденція до незначного збільшення показника даного показання у порівняльних групах пояснюється появою поєданого показання – первинна слабкість пологової діяльності у жінок, які здійснили спробу ВПКР. Так, у групі 2.2 цей показник становив 15% від загальної структури первинної слабкості пологової діяльності.

Чільне місце також посідало показання «вторинна слабкість пологової діяльності» із динамікою до збільшення – з 24,3% до 35% у відповідних досліджуваних групах.

Був проведений детальний аналіз історій пологів у жінок з аномаліями пологової діяльності. Привертає увагу наявність великої кількості патологічного прелімінарного періоду, що у середньому становило 26% у досліджуваних групах. Несприятливу ситуацію констатували у жінок із патологічним преліминар-



Мал. 2. Структура показань з боку матері та дитини до проведення операцій КР

ним періодом у групі 2.1. У них спостерігались різноманітні порушення скорочувальної активності матки, що виявляли практично у 84% випадків. Дуже показово є і структура порушень скорочувальної активності матки з переважанням первинної слабкості (31,0%) і високим рівнем дискоординованої пологової діяльності (22,0) і стрімких пологів (17,0) у групі 2.1. Дана ситуація змінилася після впровадження нами розробленого алгоритму. Кількість порушень скорочувальної активності матки знизилась у два рази у групі 2.2: первинна слабкість становила 22,0%, вторинна слабкість – 5,0%, дискоординована пологова діяльність – 11,0% і стрімкі пологи – 8,0%. У подальшому було виявлено, що у 38,9% пацієнток у групі 2.1 та у 40,4% – у групі 2.2 спостерігався передчасний розрив плодових оболонок, раннє вилиття навколоплідних вод – у 25% пацієнток у групі 2.1 та у 27,2% – у групі 2.2. Це можна вважати важливим прогностичним предиктором аномалій пологової діяльності.

Особливої уваги заслуговує наявність великої кількості жінок із ПРПО з незрілою та недостатньо зрілою шийкою матки в обох групах, що можна оцінювати як один з факторів розвитку аномалій скоротливої функції матки. На момент початку пологової діяльності у досліджуваних групах було оцінено «зрілість» шийки матки за шкалою Бішоп.

Слід відзначити, що у групі 2.1 в 11,6% випадків спостерігалась незріла шийка матки на момент початку пологової діяльності, а у групі 2.2 даний показник становив 4,7%. Ця тенденція свідчить про необхідність впровадження нових підходів до підготовки шийки матки. Також необхідно відзначити високий показник недостатньо зрілої шийки матки, що в середньому становив 36,5% у досліджуваних групах.

На сьогодні складні проблеми порушення репродуктивного здоров'я вирішуються застосуванням ДРТ. З моменту застосування у нашій державі їхня кількість зростає у 10 разів. Дану закономірність спостерігали під час аналізу показань за досліджуваний період. З 2001 р. кількість КР у жінок із застосуванням ДРТ поступово збільшувалася – з 1,7% до 4,8% у 2012 р. Прогностично, що з удосконаленням техніки ДРТ, зростанням кількості безплідних пар кількість жінок, яким було застосовано ДРТ, буде збільшуватись, тобто є перспективним вивчення питання розродження таких жінок.

Для досягнення поставленої мети жінки були розподілені на дві групи: 3.1 – група жінок із застосуванням ДРТ, яким надавали допомогу за загальноприйнятим алгоритмом, і група 3.2 – жінки із застосуванням ДРТ, яким надавали допомогу згідно із розробленим алгоритмом. Так, було проаналізовано причини безплідності у жінок, яким застосовували ДРТ. Чільне місце посідав трубно-перитонеальний фактор безплідності, що становило 46,8% у групі 3.1 та 40,1% – у групі 3.2 відповідно.

На нашу думку, особливої уваги заслуговує фактор чоловічої безплідності, показник якого у групі 3.1 становив 4%, а у групі 3.2 – був вище у 3 рази і становив 14,1%. Вважаємо, що дана ситуація відображає картину в цілому по всій Україні.

Також можна відзначити зниження гормонального фактора безплідності з 26,9% (група 3.1) до 20,2% (група 3.2), що пояснюється стрімким розвитком медицини та фармакології, розробленням ефективних схем лікування. Однак залишається стабільно високим показник безплідності нез'ясованого генезу, що становить 22,3% у групі 3.1 та 25,6% – у групі 3.2.

Під час вивчення розподілу пацієнток обстежених груп з урахуванням тривалості безплідності було встановлено, що кількість пацієнток з відносно нетривалою (менше 5 років) безплідністю у групі 3.1 становила 35%, а у групі 3.2 – 30%. У решти жінок в обох групах тривалість періоду безплідності становила від 5 до 10 років. Під час оцінювання числа виконаних процедур ДРТ, які передували даній вагітності, встановлено, що у двох групах було використано від однієї до трьох спроб застосування ДРТ. При цьому було визначено, що в обох групах

переважали пацієнтки з однією спробою ДРТ (70–75 %). Кількість жінок з двома спробами ДРТ у групах 3.1 і 3.2 практично не відрізняється та становить 12,5% і 13,3% відповідно. Кількість пацієнток з трьома і більше спробами ДРТ була приблизно рівною: 12,5% – у групі 3.1 та 11,4% – у групі 3.2.

Структура показань до оперативного розродження у жінок із застосуванням ДРТ була такою: перше місце у структурі показань до КР посідає застосування ДРТ і становить 84,9% у групі 3.1 та 64,2% – у групі 3.2, зі стійкою тенденцією до зниження.

Згідно з розробленим алгоритмом жінки з групи 3.2 вагінальним шляхом народили у 43 випадках, що становило 21% від усіх жінок із застосуванням ДРТ за досліджуваний період. Розроблений алгоритм розродження жінок із застосуванням ДРТ вагінальним шляхом базувався на урахуванні причин безплідності, паритету, результатів попередніх спроб ДРТ, віку роділлі, інформованої згоди на ведення пологів через природні пологові шляхи. Фізіологічні пологи становили 70%, патологічні пологи – 16%, ускладнені – 7%, передчасні – 7%. Патологічні пологи були зумовлені дефектом плацентарної тканини, що потребувало проведення ручної ревізії стінок порожнини матки. Ускладнені пологи були спричинені розривом стінок піхви та проведенням кольпорафії.

Перший період пологів перебігав без особливостей та без застосування будь-яких препаратів, під постійним кардіомоніторним контролем. У 23,3% жінок він тривав до 7 год, у 55,8% – з 7 до 10 год і у 20,9% – більше 10 год.

Провівши порівняльну характеристику обох груп встановлено, що у 70% жінок з ДРТ, які народжували через природні пологові шляхи, розродження закінчилося фізіологічними пологами. Дана тенденція свідчить про те, що розродження жінок з ДРТ через природні пологові шляхи є однією з концепцій значного зниження відсотка КР у стаціонарі.

ВИСНОВКИ

Провівши детальний аналіз, було встановлено, що:

1. Розродження жінок з рубцем на матці вагінальним шляхом є резервом зниження відсотка кесарева розтину (КР), зменшення крововтрати, більш фізіологічного перебігу пологів, швидкої післяпологової адаптації новонароджених та відновлення породіллі у післяпологовий період. Також спостерігались швидка інволюція матки у післяпологовий період та зменшення ризику післяпологових ускладнень; більш швидка активація лактації та зменшення вірогідності гіпогалактії у перші 3–5 діб після пологів.

2. Жінки з патологічним прелімінарним періодом становлять групу високого ризику щодо розвитку аномалій пологової діяльності. Тому є необхідність у створенні та впровадженні алгоритмів ведення жінок із патологічним прелімінарним періодом.

3. За наявності багатоводдя чи маловоддя необхідно проводити ретельніший нагляд за роділею та своєчасно і негайно реагувати на зміни характеру пологової діяльності.

4. Для зниження кількості аномалій пологової діяльності необхідно розроблення нових критеріїв відбору кандидаток щодо пологостимуляції та впровадження комплексних підходів до оцінювання «зрілості» шийки матки.

5. Установлено, що тип безплідності, вік та тривалість безплідності не впливають на можливість проведення вагінальних пологів у жінок з використанням ДРТ. Отже, дані параметри не повинні бути факторами виключення жінки після застосування ДРТ із спроби здійснення вагінальних пологів. Резервом зниження частоти застосування КР після ДРТ, безумовно, є група пацієнток, у яких причиною безплідності є чоловічий фактор та соматичний анамнез у яких не обтяжений і вагітність характеризується сприятливим перебігом, а також пацієнтки молодше 30 років з трубно-перитонеальною безплідністю в анамнезі при неускладненому перебігу вагітності.

**Пути снижения частоты кесарева сечения
в условиях типичного городского роддома**
Н.П. Гончарук, Н.Р. Ковида

Цель исследования: изучение путей снижения частоты кесарева сечения (КС) в условиях типичного городского родильного дома.

Материалы и методы. В процессе проведения исследования были изучены и проанализированы истории родов рожениц типичного городского роддома, роды у которых были завершены путем проведения КС, за период с 2001 по 2014 г.

Результаты. По данным анализа, количество родов неуклонно росло с каждым годом: с 2082 в 2001 г. до 4655 – в 2014 г. Однако во время тщательного изучения структуры родов за исследуемый период установлено волнообразное повышение процента КС с 17% в 2001 г. до 21,25% в 2008 г. с последующей позитивной динамикой его снижения – до 17,8% в 2014 г. В условиях проведенного исследования была установлена структура наиболее распространенных показаний со стороны матери и ребенка к проведению операций КС. Ведущее место среди показаний со стороны матери занимал рубец на матке. Данный показатель повысился от 6,6% в 2001 г. до 36,3% в 2014 г., то есть практически в 5 раз. Итак, в современном акушерстве остается важной проблемой поиск путей уменьшения количества рубцов на матке как основного показания к операции КС.

Заключение. 1. Родоразрешение женщин с рубцом на матке вагинальным путем является резервом снижения процента кесарева сечения (КС), уменьшением кровопотери, более физиологического течения родов, скорой послеродовой адаптации новорожденных и восстановление роженицы в послеродовой период. 2. Женщины с патологическим прелиминарным периодом составляют группу высокого риска по развитию аномалий родовой деятельности. Поэтому существует необходимость в создании и внедрении алгоритмов ведения женщин с патологическим прелиминарным периодом. 3. При наличии многоводия или маловодия необходимо проводить тщательный контроль за роженицами, своевременно и немедленно реагировать на изменения характера родовой деятельности. 4. Для снижения количества аномалий родовой деятельности необходима разработка новых критериев отбора кандидатур по родостимуляции и внедрение комплексных подходов к оценке «зрелости» шейки матки. 5. Резервом снижения частоты применения КС после ВРТ, безусловно, является группа пациенток, у которых причиной бесплодия является мужской фактор и соматический анамнез у которых не обременен и беременность характеризуется благоприятным течением, а также пациентки моложе 30 лет с трубно-перитонеальным бесплодием в анамнезе при неосложненном течении беременности.

Ключевые слова: кесарево сечение, рубец на матке, аномалии родовой деятельности, вспомогательные репродуктивные технологии.

**Ways to reduce cesarean section
under conditions typical urban maternity hospital**
N.P. Goncharuk, N.R. Kovida

The objective: Study ways to reduce the frequency of cesarean section (CS) in a typical urban maternity hospital.

Patients and methods. In the course of the study, the history of the delivery of women of a typical urban maternity home was studied and analyzed, the birth of which was completed by holding a COP for the period from 2001 to 2014.

Results. According to the analysis, the number of births has steadily increased every year: from 2,082 in 2001 to 4,655 in 2014. However, during a careful study of the structure of labor during the study period, a wave-like increase in the percentage of CS was noted from 17% in 2001 to 21, 25% in 2008, followed by a positive trend of its decline - to 17.8% in 2014. In the conditions of the study, the structure of the most common indications from the mother and the child for conducting operations of the COP was established. The leading place among the testimony from the mother was the scar on the uterus. This indicator increased from 6.6% in 2001 to 36.3% in 2014, that is, almost 5 times. So, in modern obstetrics, it remains an important problem to find ways to reduce the number of scars on the uterus as the main indication for CS operation.

Conclusion. 1. The delivery of women with a vaginal scars on the uterus is a reserve for reducing the percentage of Caesarean section (CS), reducing blood loss, more physiological delivery, rapid postnatal adaptation of newborns, and restoring the woman in labor after the delivery. 2. Women with a pathological preliminar period constitute a high-risk group for the development of abnormalities of labor. Therefore, there is a need to create and implement algorithms for managing women with a pathological preliminar period. 3. In the presence of polyhydramnios or lack of water it is necessary to carry out careful monitoring of women in labor, to react promptly and immediately to changes in the nature of labor. 4. To reduce the number of abnormalities of labor, it is necessary to develop new criteria for the selection of candidates for rhodostimulation and the introduction of integrated approaches to assessing the «maturity» of the cervix. 5. The reserve for reducing the frequency of CS after ART is, of course, a group of patients whose cause of infertility is the male factor and the somatic anamnesis is not burdened and pregnancy is characterized by a favorable course, as well as patients younger than 30 with tubal peritoneal infertility in the history of Uncomplicated pregnancy.

Key words: c-section, scar on the uterus, abnormal labor, assisted reproductive technologies.

Сведения об авторах

Гончарук Наталия Петровна – Киевский городской родильный дом № 1, 01011, г. Киев, ул. Арсенальная, 5; тел.: (044) 286-52-09

Ковида Наталья Романовна – Киевский городской родильный дом № 1, 01011, г. Киев, ул. Арсенальная, 5; тел.: (044) 286-52-09

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Ботоева Е.А., Иванова И.В., Дамбаева А.Р. и соавт. Кесарево сечение в современном акушерстве // Вестник Бурятского государственного университета. – 2009. – № 12. – С. 72–74.
2. Вагітність та пологи у жінок з рубцем

на матці після кесарського розтину / Ю.П. Вдовиченко, Н.Г. Гойда, О.М. Юзько [та ін.]. – К., 2011. – 328 с.
3. Кулаков В.И., Чернуха Е.А., Комиссарова Л.М. Кесарево сечение. – М., 2004. – С. 56–68.

4. Прилепская В.Н. Хроника / Акуш. и гин. – 2007. – № 3. – С. 78–79.
5. Серов В.Н., Сухих Г.Т., ред. Клинические рекомендации. Акушерство и гинекология. 4-е изд. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2014. – 1024 с.

6. Vaginal birth after previous cesarean delivery. ACOG Practice Bulletin. #54. American College of Obstetricians and Gynecologists. Obstet. Gynecol. 2004; 104, 303–12.

Статья поступила в редакцию 19.04.17

Патогенетичні підходи до лікування передчасних пологів на тлі хронічного вогнища інфекції

С.М. Геряк, Н.В. Петренко, В.Ю. Добрянська, О.А. Якимчук

ДВНЗ «Тернопільський державний медичний університет імені І.Я. Горбачевського МОЗ України»

Мета дослідження: вивчення ефективності застосування сублінгвальної форми мікронізованого прогестерону для лікування та профілактики передчасних пологів у жінок із супутніми факторами ризику на тлі інфекційно-запального компонента в анамнезі.

Матеріали та методи. Дослідження проводили у два етапи. На першому етапі проведено аналіз 100 історій вагітних із передчасними пологами у терміні 22–36 тиж, які перебували на стаціонарному лікуванні у Тернопільському обласному клінічному перинатальному центрі «Мати і дитина». Проведене комплексне оцінювання факторів ризику розвитку передчасних пологів та ефективності їхнього менеджменту. На другому етапі дослідження у 27 вагітних (1-а група), які були госпіталізовані у стаціонар із загрозою передчасних пологів та перенесеною інфекційною патологією в анамнезі, для лікування застосовували натуральний мікронізований прогестерон Лютеїна у дозі 100 мг сублінгвально двічі на добу. До групи порівняння (2-а група) увійшли 30 вагітних, яким до госпіталізації у стаціонар була розпочата традиційна токолітична терапія блокаторами кальцієвих каналів. У контрольну групу увійшли 20 вагітних із фізіологічним перебігом вагітності.

Результати. У результаті застосування запропонованої терапії зменшення інтенсивності больового синдрому у пацієнток, які вживали мікронізований прогестерон, спостерігали на 25 хв швидше ($p < 0,05$), ніж після традиційної терапії ($85,2 \pm 7,4$ хв у 1-й групі та $110,6 \pm 9,8$ хв – у 2-й групі). Одночасно у пацієнток 1-ї групи рівень тривожності становив $16,1 \pm 1,8$ бала, що відповідало її відсутності, тоді як пацієнтки 2-ї групи продовжували перебувати у стані середньої тривожності ($19,3 \pm 1,4$ бала). У вагітних із загрозою передчасних пологів, у яких в минулому був діагностований запальний процес будь-якої локалізації, має місце достовірне збільшення рівня прозапальних цитокінів (ІЛ-2, ІЛ-6, ФНП- α) та зниження рівня протизапальних цитокінів (ІЛ-4, ІЛ-10) у порівнянні з показниками здорових вагітних. Застосування мікронізованого прогестерону та традиційної терапії позитивно впливає на ці показники.

Заключення. Застосування сублінгвальної форми мікронізованого прогестерону у препараті Лютеїна у дозі 200 мг на добу є патогенетично обґрунтованим та забезпечує швидке купірування проявів розвитку передчасних пологів у жінок із невиношуванням на тлі хронічного вогнища інфекції.

Ключові слова: передчасні пологи, запальний процес, мікронізований прогестерон.

Проблема збереження здоров'я матері та дитини має першочергове значення для формування здорової нації, проте її вирішення можливе лише за умови профілактики захворювання з моменту планування та виношування вагітності. Негативна демографічна ситуація в Україні протягом останніх років виникла у першу чергу внаслідок низької народжуваності та низьких темпів приросту населення. З іншого боку, погіршення соціально-

економічних умов, зростання частоти «хвороб тисячоліття» та хронічний стрес, які супроводжують наше життя, негативно впливають на репродуктивну функцію жінки і відіграють важливу роль у невиношуванні вагітності [1, 9]. Передчасне переривання вагітності у II триместрі є одним з найскладніших аспектів цієї проблеми, оскільки завершення вагітності у цей період зумовлює високий рівень перинатальної захворюваності та смертності [3].

Загалом, репродуктивні втрати, пов'язані з невиношуванням вагітності, становлять від 22% до 25% усіх вагітностей. Щороку близько 15 млн дітей народжуються передчасно, що підтверджено даними статистики країн Європи та Америки і становить від 12% до 46% випадків перинатальної патології усіх новонароджених [9].

При цьому недоношеність посідає перше місце в структурі перинатальної смертності, а це 60–70% ранньої неонатальної та 70–75% дитячої смертності [11]. Перинатальна смертність серед недоношених дітей у 20–33 рази вища, ніж доношених [2]. Водночас, висока перинатальна захворюваність при передчасних пологах призводить до порушення соматичного та психічного розвитку дитини. Слід урахувати, що народження неповноцінної дитини, її хвороба чи смерть є важкою психологічною травмою для молодих батьків. Це також може негативно вплинути на подальшу репродуктивну поведінку і здоров'я жінки у цілому [5].

Передчасне завершення вагітності, особливо в пізніх термінах гестації, після сприйняття плода як живої істоти, яка рухається, є важкою психологічною травмою, зумовленою страхом перед народженням недоношеної дитини, а в подальшому – розвитком акушерських і перинатальних ускладнень (високий ризик передлежання плаценти, істміко-цервікальної недостатності, передчасних пологів) [6].

За результатами досліджень, проведених в останні роки, виділяють багато критеріїв, за якими жінок зараховують до окремих груп ризику щодо виникнення передчасних пологів. В ідентифікації цих факторів ризику суттєве значення мають епідеміологічні, соціально-демографічні, конституційні чинники, інфекційно-запальні та соматичні захворювання, акушерський анамнез, ускладнення попередніх вагітностей тощо [5, 13]. На думку окремих науковців, ризик виникнення передчасних пологів вищий у жінок із запальними захворюваннями сечовидільної системи, гепатитами, метаболічним синдромом, цукровим діабетом, анемією тощо [1, 4, 12].

Сучасні клінічні підходи щодо розв'язання проблеми передчасних пологів полягають в ідентифікації факторів ризику їхнього виникнення, механізмів ініціації загрози передчасних пологів, особливостей проведення токолізу та застосування відповідної тактики [7, 8, 10].

Разом з тим попри значні успіхи медичної науки у сфері проведення токолітичної терапії при передчасних пологах актуальною залишається проблема прогнозування ризику виникнення передчасних пологів та застосування ефективних та дієвих методів їхнього попередження саме у

вагітних групи ризику, що має особливе значення у сучасному акушерстві.

Тому, незважаючи на численні наукові досягнення у виявленні причин та методи профілактики невиношування вагітності, ця проблема залишається важливою у контексті сучасного акушерства.

Мета дослідження: вивчення ефективності застосування сублінгвальної форми мікронізованого прогестерону для лікування та профілактики передчасних пологів у жінок із супутніми факторами ризику на тлі інфекційно-запального компонента в анамнезі.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Дослідження проводили у два етапи. На першому етапі проведено аналіз 100 історій вагітних із передчасними пологами у терміні 22–36 тиж, які перебували на стаціонарному лікуванні у Тернопільському обласному клінічному перинатальному центрі «Мати і дитина». Проведене комплексне оцінювання факторів ризику розвитку передчасних пологів та ефективності їхнього менеджменту. На другому етапі дослідження у 27 вагітних (1-а група), які були госпіталізовані у стаціонар із загрозою передчасних пологів та перенесеною інфекційною патологією в анамнезі, для лікування застосовували натуральний мікронізований прогестерон Лютеїна у дозі 100 мг сублінгвально двічі на добу. До групи порівняння (2-а група) увійшло 30 вагітних, яким до госпіталізації у стаціонар була розпочата традиційна токолітична терапія блокаторами кальцієвих каналів. У контрольну групу увійшли 20 вагітних із фізіологічним перебігом вагітності.

Під час госпіталізації у стаціонар у всіх жінок оцінювали характер скарг (регулярний переймоподібний біль внизу живота), анамнез (перенесені захворювання до та під час вагітності), об'єктивні дані акушерського обстеження (структурні зміни шийки матки), результати УЗД (розміри шийки матки порівнювали з її показниками під час другого скринінгу, характер навколоплідних вод, стан плода та плаценти). Рівень тривожності вагітних оцінювали за шкалою тривожності Гамільтона (HAM-A). Концентрацію прозапальних (ІЛ-2, ІЛ-6, ФНП-α) та протизапальних (ІЛ-4, ІЛ-10) факторів у сироватці крові визначали на імуноферментному аналізаторі (ІФА) – STAT FAX 303 PLUS (USA) за допомогою наборів реактивів і тест-систем для кількісного їхнього визначення.

Статистичне оброблення отриманих результатів здійснювали з використанням програм статистичного аналізу Microsoft Excel 7.0 та Statistica for Windows 6.0. Отримані результати наведено у вигляді середніх величин та їхніх стандартних похибок ($M \pm m$). Для проведення порівнянь між групами дослідження використано t-критерій Стюдента. Нульову гіпотезу відкидали при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Аналіз історій пологів засвідчив, що передчасні пологи у терміні 22–26 тиж відбулися у 15 (15%) жінок, у терміні 26–34 тиж – у 75 (75%), у 34–36 тиж – у 10 (10%). Середній вік обстежених становив $21,3 \pm 3,1$ року. Завершену вищу освіту мали 60 (60%) респонденток, середню – 15 (15%), студентами вишів були 20 (20%) жінок, середню освіту здобували – 5 (5%). Більшість вагітних (60%) були офісними працівниками, робота яких пов'язана з комп'ютером, гіподинамією та/або ненормативною тривалістю робочого дня; у 19 (19%) жінок професійна діяльність супроводжувалася надмірним фізичним навантаженням.

Ретельний аналіз гінекологічного, акушерського і соматичного анамнезу виявив в усіх вагітних фактори підвищеного ризику передчасних пологів. Так, встановлено, що вагітність, внаслідок якої відбулися передчасні пологи, у четвертій частини пацієнток (24 жінки) настала у результаті лікованої безплідності. Серед них 10 (10%) жінок завагітніли після гормональної стимуляції, у 8 (8%) – застосовували допоміжні репродуктивні технології, у 6 (6%) – хірургічні методи відновлення непрохідності маткових труб. До вагітності значні за об'ємом менструальні виділення спостерігалися у 77 (77%) обстежених, порушення регуляції менструального циклу у формі нерегулярних менструацій – у 5 (5%), ендокринні порушення у системі гіпоталамус–гіпофіз–яєчники/надирники – у 35 (35%), полікістоз яєчників – у 14 (14%), фолікулярні кісти – у 4 (4%), гіперпластичні захворювання ендометрія (гіперплазія, поліпоз) – у 2 (2%), фіброміома матки – в 1 (1%). Слід відзначити, що корекцію виявлених гормональних порушень протягом понад 6 міс до настання вагітності отримували тільки 8 (8%) пацієнток.

За акушерським анамнезом дана вагітність у 65 (65%) пацієнток була першою, у 35 (35%) – повторною. Попередня вагітність завершилась терміновими пологами у 23 (23%) жінок, мимовільним викиднем – у 5 (5%), передчасними пологами – у 5 (5%), мертвонародженням – у 2 (2%). Загроза переривання вагітності у першій половині гестації була діагностована у 17 (17%) пацієнток, у другій половині – у 8 (8%). При попередніх вагітностях профілактично-лікувальний шов на шийку матки накладали 9 (9%) вагітні.

Значне занепокоєння викликав аналіз наявної екстрагенітальної патології. Так, безсимптомну бактеріюрію у І триместрі вагітності виявили у 16 (16%) пацієнток, загострення хронічного пієлонефриту під час вагітності – у 12 (12%), гестаційний пієлонефрит розвинувся у 6 (6%), гострий цистит діагностували у 4 (4%) жінок. При цьому антибактеріальну терапію з приводу запального захворювання сечовидільної системи отримали лише 22 (22%) вагітні.

Гострі інфекційні захворювання дихальних шляхів діагностували у 32 (32%) вагітних. Серед них ГРВІ перенесли 18 (18%) пацієнток, хронічний гайморит – 2 (2%), бронхіт – 8 (8%), пневмонія – 4 (4%) вагітні. Загострення хронічного тонзиллярного фарингіту відзначено у 7 (7%) вагітних. Антибактеріальну терапію з приводу захворювань верхніх дихальних шляхів отримували лише 20 (20%) жінок.

Запальні захворювання піхви діагностували у 20 (20%) вагітних, етіологічний чинник був ідентифікований як *Tr.vaginalis* у 6 (6%), *C.albicans* – у 8 (8%) пацієнток, а в решті випадків виявлено змішану бактеріально-грибкову флору.

Вагітні були госпіталізовані у стаціонар зі скаргами на біль внизу живота через $11,3 \pm 1,2$ год після його появи. При цьому 48 (48%) з них попередньо знаходилися на стаціонарному лікуванні у ЦРЛ протягом кількох годин, де було проведено гострий токоліз блокаторами кальцієвих каналів та розпочато профілактику пневмопатії плода. Повний курс профілактики пневмопатії плода (протягом 48 год) було завершено у 86 (86%) вагітних.

У більшості випадків (75%) передчасні пологи відбулися в терміні 26–34 тиж через $57,3 \pm 3,4$ год після госпіталізації. У результаті цих пологів народилося 100 живих дітей. Середня маса тіла новонароджених становила $1843,2 \pm 162,3$ г, оцінка за шкалою Апгар на 1-й хвилині становила $7,3 \pm 0,7$ бала, на 5-й хвилині – $7,9 \pm 0,7$ бала.

Отже, комплексна оцінка соціально-біологічних, клінічних даних, особливостей анамнезу у вагітних із передчасними пологами засвідчила, що більшість передчасних пологів мають для цього багато передумов як соціального, так і медичного характеру. Передчасні пологи розвивалися у працюючих жінок (79%), серед яких переважають (60%) офісні працівники, робота яких пов'язана з гіподинамією та комп'ютером. Передумовами для розвитку передчасних пологів були ускладнений перебіг гестаційного процесу (36%), порушення менструальної функції (35%), лікована безплідність (24%), попередні репродуктивні втрати (22%), проліферативні захворювання жіночих статевих органів (7%). Майже у всіх вагітних (92%) була діагностована екстрагенітальна патологія. Серед них дві третини жінок (63%) перенесли запальні захворювання верхніх дихальних шляхів, третина (33%) – захворювання нирок, п'ята частина (20%) – захворювання жіночих статевих органів. Поєднання кількох інфекційних захворювань під час даної вагітності відзначено у 10 (10%) жінок. Слід зазначити, що у 16 (16%) пацієнток перебіг виявлених захворювань був безсимптомним, а у 46 (46%) вагітних виявлене загострення хронічного процесу в період гестації. При цьому у 63 (63%) пацієнток розвинувся гострий запальний процес, який у 8 (8%) жінок характеризувався ускладненим перебігом. У комплексі лікування антибактеріальну терапію отримали лише 57 (57%) вагітних.

Підсумовуючи наведене вище, можна відзначити у вагітних групи високого ризику наявність широкого спектра негативних соціально-медичних факторів, які є фоном для початку передчасних пологів. Проведений аналіз медичної документації засвідчив важливу роль перенесення запального захворювання під час вагітності у генезі передчасних пологів. Як зафіксував ретроспективний аналіз, у більшості вагітних (92%) під час гестації були діагностовані запальні захворювання із різною інтенсивністю клінічних проявів (безсимптомний, гострий чи хронічний перебіг), тоді як протизапальну терапію отримували тільки дві третини з них. Це створило сприятливі умови для тривалої персистенції латентної інфекції в організмі жінки з можливістю внутрішньоутробної її реалізації.

Ураховуючи поєднання різних факторів та передумов (соціальних, гормональних, інфекційних), які зумовлюють початок передчасних пологів, актуальним залишається проблема вибору ефективного та дієвого методу лікування з широким спектром впливу на основні патогенетичні ланки розвитку даного патологічного процесу. Оскільки плід є імунологічно чужорідним для організму матері, під час вагітності формуються достатньо складні і до кінця не досліджені механізми імунomodulaції, які призначені зберегти вагітність та плід. Реалізація цих механізмів під час фізіологічної вагітності здійснюється за рахунок підвищеної секреції прогестерону. Після імплантації одночасно з посиленням його секреції збільшується кількість прогесте-

ронових рецепторів у міометрії. Наявність достатньої концентрації прогестерону та його рецепторів забезпечує зниження тону мати і її скоротливої активності. Прогестерон знижує синтез простагландинів у матці та блокує окситоцинові рецептори, знижуючи чутливість міометрія до окситоцину та простагландину $F_{2\alpha}$. Крім того, достатній рівень прогестерону забезпечує відповідну ультраструктуру організації ендометрія, попереджуючи формування міжклітинних щільних з'єднань, через які подаються імпульси, тим самим утруднюючи можливість генералізації скорочення окремих м'язових волокон та скорочення всієї матки у відповідь на подразники [7, 8, 13].

Тому застосування натурального мікронізованого прогестерону, з одного боку, є доцільним та патогенетично обґрунтованим, а з іншого – має бути достатньо ефективним щодо лікування загрози передчасних пологів на тлі запального фактора.

Для підтвердження цієї гіпотези на другому етапі дослідження нами проведено вивчення ефективності застосування натурального мікронізованого прогестерону Лютеїна для лікування загрози передчасних пологів у вагітних у терміні гестації 26–36 тиж. Ефективність проведеної терапії зіставляли з аналогічними результатами, отриманими після проведеного традиційного лікування.

Під час аналізу анамнестичних даних вагітних основної групи встановлено, що у II триместрі у 17 (30%) жінок діагностували ГРВІ, 5 (9%) – гострий бронхіт, у 6 (11%) – гострий ринофарингіт, в 11 (19%) виявлено безсимптомну бактеріурію, у 7 (12%) діагностовано загострення хронічного пієлонефриту, у 4 (7%) розвинувся гестаційний пієлонефрит, у 9 (16%) – неспецифічний кольпіт. На момент госпіталізації у стаціонар у жодної вагітної не виявлено проявів інфекційного захворювання. Залежно від отриманого лікування загрози передчасних пологів жінки були розподілені на дві групи. У жінок 1-ї групи, які були госпіталізовані у стаціонар з явищами загрози передчасних пологів, для купірування симптомів захворювання використовували натуральний мікронізований прогестерон Лютеїна, який призначали сублінгвально по 100 мг двічі на добу. Жінкам групи порівняння (2-а група) для лікування загрози передчасних пологів проводили токоліз блокаторами кальцієвих каналів за стандартною схемою. Усім вагітним проведено профілактику пневмопатії плода дексаметазоном у дозі 24 мг.

Під час госпіталізації у стаціонар вагітні із загрозою передчасних пологів скаржилися на переймоподібний біль унизу живота, який турбував їх протягом останніх $5,2 \pm 1,1$ год. Особливих причин початку больового синдрому (психоемоційний стрес чи фізичне навантаження) жінки зазначити не могли. Під час огляду відзначено підвищений тонус матки, нерегулярний переймоподібний біль унизу живота у 20 (74%) вагітних 1-ї групи та у 21 (70%) – 2-ї групи, матка була у підвищеному тонусі при

Концентрація про- та протизапальних цитокінів у сироватці крові обстежених вагітних із загрозою передчасних пологів

Показник	Контрольна група, n=20	1-а група, n=27		2-а група, n=30	
		До лікування	Після лікування	До лікування	Після лікування
ІЛ-2, пг/мл	1,1±0,1	5,6±0,4*	2,1±0,2	5,2±0,5*	3,1±0,3*
ІЛ-6, пг/мл	5,2±0,5	18,8±0,8*	6,6±0,5	20,1±1,2*	14,2±1,1*
ФНП-α, пг/мл	6,7±0,6	21,3±1,1*	7,9±0,7	19,4±1,0*	15,5±1,1*
ІЛ-4, пг/мл	5,2±0,5	1,6±1,1*	6,1±0,6	1,8±0,3*	2,8±0,3
ІЛ-10, пг/мл	4,4±0,4	0,8±0,1*	5,8±0,4	0,9±0,1*	2,0±0,1*

Примітка. * – Показники достовірно відрізняються відносно контролю, $p < 0,05$.

пальпации відповідно у 5 (19%) вагітних 1-ї групи та у 7 (23%) – 2-ї групи. Під час ультразвукового обстеження шийка матки довжиною більше 2 см була у 18 (67%) пацієнток 1-ї групи та у 20 (67%) – 2-ї групи, менше 2 см – у 2 (7%) та 3 (10%) жінок відповідно, менше 1 см – у 2 (7%) та 3 (10%) пацієнток відповідно.

Отже, у наше дослідження увійшли пацієнтки з переважанням больового синдрому та незначними структурними змінами шийки матки, що можна пояснити раннім зверненням вагітних у стаціонар з моменту початку передчасних пологів. Оцінка рівня тривожності за шкалою Гамільтона засвідчила у всіх пацієнток середній рівень тривожності (21,4±2,1 бала).

Після застосування запропонованої терапії зменшення інтенсивності больового синдрому у пацієнток, які вживали мікронізований прогестерон, спостерігали на 25 хв швидше ($p<0,05$), ніж після традиційної терапії (85,2±7,4 хв у 1-й групі та 110,6±9,8 хв – у 2-й групі). Одночасно у пацієнток 1-ї групи рівень тривожності становив 16,1±1,8 бала, що відповідало її відсутності і, на нашу думку, відбулося за рахунок більш швидкого купірування больового синдрому, тоді як пацієнтки 2-ї групи продовжували перебувати у стані середньої тривожності (19,3±1,4 бала).

Ураховуючи обтяжений анамнез щодо запальних захворювань, усім пацієнткам було проведено визначення концентрації про- та протизапальних цитокінів (таблиця).

Як встановило наше дослідження, у вагітних із загрозою передчасних пологів, у яких в минулому був діагностований запальний процес будь-якої локалізації, має місце достовірне збільшення рівня прозапальних цитокінів (ІЛ-2, ІЛ-6, ФНП-α) та зниження рівня протизапальних цитокінів (ІЛ-4, ІЛ-10) у порівнянні з показниками здорових вагітних. Застосування мікронізованого прогестерону та традиційної терапії позитивно впливає на ці показники. Під впливом проведеного лікування із застосуванням 200 мг мікронізованого прогестерону у пацієнток 1-ї групи відзначали достовірне зниження рівнів ІЛ-2 (до 2,1±0,2 пг/мл), ІЛ-6 (до 6,6±0,5 пг/мл), ФНП-α (до 7,9±0,7 пг/мл), що достовірно не відрізнялися від аналогічних у вагітних контрольної групи. Слід відзначити,

що зниження рівнів прозапальних цитокінів (ІЛ-2, ІЛ-6, ФНП-α) відбулося і у пацієнток, які отримували традиційну терапію, проте їхні значення залишилися достовірно вищими, ніж у вагітних контрольної та основної груп.

У результаті проведеного лікування термінові пологи у жінок основної групи відбулися у 23 (85%) вагітних. При цьому у 2-й групі вагітність завершилася вчасно лише у 18 (60%) пацієнток ($p<0,05$). Передчасні пологи до 34 тиж відбулися лише у 2 (7%) вагітних 1-ї групи та у 5 (17%) – 2-ї групи, у терміні 34–36 тиж – у 2 (7%) та 7 (23%) жінок відповідно.

Отже, хронічна запальна імунологічна реакція є вагомим чинником та тригером початку передчасних пологів. Своєчасне призначення натурального мікронізованого прогестерону Лютеїна сублінгвально у дозі 200 мг є патогенетично обґрунтованим, оскільки приводить до зменшення рівня прозапальних та збільшення рівня протизапальних цитокінів, які, конкуруючи зв'язуючись з прогестероновими рецепторами, ініціюють передчасні пологи. Підвищення чутливості прогестеронових рецепторів гладком'язових волокон матки знижує її тонус і скоротливу активність та сприяє збереженню вагітності у жінок з хронічними запальними захворюваннями різного генезу.

ВИСНОВКИ

1. У вагітних групи високого ризику, як правило, наявний широкий спектр негативних соціально-медичних, інфекційно-запальних та інших факторів ризику, які є підґрунтям для ініціації передчасних пологів.

2. Наявність хронічного запального процесу запускає початкову імунологічну запальну реакцію, що супроводжується недостатньою секрецією ендогенного прогестерону та зумовлює розвиток передчасних пологів.

3. Застосування сублінгвальної форми мікронізованого прогестерону у препараті Лютеїна у дозі 200 мг на добу є патогенетично обґрунтованим та забезпечує швидке купірування проявів розвитку передчасних пологів у жінок із невиношуванням на тлі хронічного вогнища інфекції.

Патогенетические подходы к лечению преждевременных родов на фоне хронического очага инфекции

С.Н. Геряк, Н.В. Петренко, В.Ю. Добрянская, Е.А. Якимчук

Цель исследования: изучение эффективности применения сублингвальной формы микронизированного прогестерона для лечения и профилактики преждевременных родов у женщин с сопутствующими факторами риска на фоне инфекционно-воспалительного компонента в анамнезе.

Материалы и методы. Исследование проводили в два этапа. На первом этапе проведен анализ 100 историй беременных с преждевременными родами в сроке 22–36 нед, находившихся на стационарном лечении в Тернопольском областном клиническом перинатальном центре «Мать и дитя». Проведено комплексное оценивание факторов риска развития преждевременных родов и эффективности их менеджмента. На втором этапе исследования у 27 беременных (1-я группа), которые были госпитализированы в стационар с угрозой преждевременных родов и перенесенной инфекционной патологией в анамнезе, для лечения применяли натуральный микронизированный прогестерон Лютеина в дозе 100 мг сублингвально 2 раза в сутки. В группу сравнения (2-я группа) вошли 30 беременных, которым до госпитализации в стационар была начата традиционная токолитическая терапия блокаторами кальциевых каналов. В контрольную группу вошли 20 беременных с физиологическим течением беременности.

евых каналов. В контрольную группу вошли 20 беременных с физиологическим течением беременности.

Результаты. В результате применения предложенной терапии уменьшение интенсивности болевого синдрома у пациенток, принимавших микронизированный прогестерон, наблюдали на 25 мин быстрее ($p<0,05$), чем после традиционной терапии (85,2±7,4 мин в 1-й группе и 110,6±9,8 мин – во 2-й группе). Одновременно у пациенток 1-й группы уровень тревожности составил 16,1±1,8 балла, что соответствовало ее отсутствию, тогда как пациентки 2-й группы продолжали находиться в состоянии средней тревожности (19,3±1,4 балла). У беременных с угрозой преждевременных родов, у которых в прошлом был диагностирован воспалительный процесс любой локализации, имеет место достоверное увеличение уровня провоспалительных цитокинов (ИЛ-2, ИЛ-6, ФНО-α) и снижение уровня противовоспалительных цитокинов (ИЛ-4, ИЛ-10) по сравнению с показателями здоровых беременных. Применение микронизированного прогестерона и традиционной терапии положительно влияет на эти показатели.

Заключение. Применение сублингвальной формы микронизированного прогестерона в препарате Лютеина в дозе 200 мг в сутки является патогенетически обоснованным и обеспечивает быстрое купирование проявлений развития преждевременных родов у женщин с невынашиванием на фоне хронического очага инфекции.

Ключевые слова: преждевременные роды, воспалительный процесс, микронизированный прогестерон.

Pathogenetic approach of preterm labour treatment in the background of chronic infection source

S.N. Heryak, N.V. Petrenko, V.Yu. Dobryanska, O.A. Yakimchuk

The objective was to study the effectiveness of the application of the sublingual form of micronized progesterone for the treatment and prevention of premature birth in women with concomitant risk factors against the background of the infectious inflammatory component in the anamnesis.

Materials and methods. The study was conducted in two stages. At the first stage, 100 stories of pregnant women with preterm labor were analyzed at a period of 22-36 weeks, which were inpatient treatment in the Ternopil Regional Clinical Perinatal Center "Mother and Child". A comprehensive assessment of risk factors for the development of preterm labor and the effectiveness of their management was carried out. At the second stage of the study, 27 pregnant women (group 1) who were hospitalized with a threat of premature birth and had an anamnesis history, were treated with natural micronized progesterone Lutein in a dose of 100 mg sublingually twice a day. The comparison group (group 2) included 30 pregnant women, who before traditional hospitalization began traditional tocolytic therapy with calci-

um channel blockers. The control group included 20 pregnant women with a physiological pregnancy.

Results. As a result of the proposed therapy, a decrease in the intensity of the pain syndrome in patients taking micronized progesterone was observed at 25 min faster ($p < 0.05$) than after conventional therapy (85.2 ± 7.4 min in the 1st group and $110, 6 \pm 9,8$ min - in the second group). At the same time, anxiety level was 16.1 ± 1.8 points in patients of the 1st group, which corresponded to its absence, while the patients of the 2nd group continued to be in a state of moderate anxiety (19.3 ± 1.4 points). Pregnant women with a threat of preterm birth who had an inflammatory process of any localization in the past had a significant increase in the level of proinflammatory cytokines (IL-2, IL-6, TNF-?) and a decrease in the level of anti-inflammatory cytokines (IL-4, IL-10) in comparison with the indicators of healthy pregnant women. The use of micronized progesterone and conventional therapy positively affects these indicators.

Conclusion. The use of the sublingual form of micronized progesterone in the preparation of Lutein at a dose of 200 mg per day is pathogenetically grounded and provides a rapid arrest of the manifestations of premature birth in women with miscarriage in the background of chronic foci of infection.

Key words: premature birth, inflammation, micronized progesterone.

Сведения об авторах

Геряк С.Н. – Тернопольский государственный медицинский университет им. И.Я. Горбачевского, 46001, г. Тернополь, площадь Воли, 1; тел.: (0352) 52241-83

Петренко Н.В. – Тернопольский государственный медицинский университет им. И.Я. Горбачевского, 46001, г. Тернополь, площадь Воли, 1; тел.: (0352) 52241-83

Добрянская В.Ю. – Тернопольский государственный медицинский университет им. И.Я. Горбачевского, 46001, г. Тернополь, площадь Воли, 1; тел.: (0352) 52241-83

Якимчук Е.А. – Тернопольский государственный медицинский университет им. И.Я. Горбачевского, 46001, г. Тернополь, площадь Воли, 1; тел.: (0352) 52241-83

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Геряк С.М. Метаболічний синдром і вагітність : монографія / С.М. Геряк, А.В. Куценко, І.В. Куценко. – Тернопіль: Підручники і посібники, 2016. – 136 с., іл.
2. Лукаев А.А. Родоразрешение женщин с преждевременными родами / А.А. Лукаев, А.Ю. Пастернак, Н.В. Бубликов, А.А. Оразмурадов // Современные проблемы науки и образования. – 2014. – № 2. – С. 24-31.
3. Макаров О.В. Современные подходы к прогнозированию преждевременных родов / О.В. Макаров, И.В. Бахарева, П.А. Кузнецов, В.В. Романовская // Рос. вестник акушерства и гинекологии. – 2009. – № 2. – С. 10-15.
4. Heryak S. N. Complex approach to treatment of subchorionic hematoma in early threatened abortion / S. N. Heryak, N. V. Petrenko, I. Ya. Kuziv, O. Y. Stelmakh, N. I. Bagniy, I. V. Korda, V. Yu. Dobryanska, L. V. Bagniy // International Journal of Medicine and Medical Research. – 2016. – Volume 2, Issue 1. – P. 9-12.
5. Радзинский В.Е. Прогестеронобусловленные изменения провоспалительных цитокинов при привычном невынашивании беременности / В.Е. Радзинский, Е.Ю. Запелова // ПМЖ. – 2004. – №13. – С. 764.
6. Areia A. Progesterone use after successful treatment of threatened preterm delivery. / A. Areia, E. Fonseca, P. Moura // J Obstet Gynaecol. – 2013. – № 33. – P. 678-681.
7. Arıkan I. Effect of progesterone as a tocolytic and in maintenance therapy during preterm labor. / I. Arıkan, A. Barut, M. Harma, I.M. Harma // Gynecol Obstet Invest. – 2011. – № 72. – P. 269-273.
8. Choudhary M. Maintenance tocolysis with oral micronized progesterone for prevention of preterm birth after arrested preterm labor / M. Choudhary, A. Suneja, N.B. Vaid, K. Guleria, M.M. Faridi // Int J Gynaecol Obstet. – 2014. – № 126. – P. 60-63.
9. Goldenberg R.L. Epidemiology and causes of preterm birth / R.L. Goldenberg, J.F. Culhane, J.D. Iams, R. Romero // The Lancet. Preterm Birth. – January 5, 2008. – P. 188-195.
10. Haas D.M. Tocolytic therapy for preterm delivery: systematic review and network meta-analysis. / D.M. Haas, D.M. Caldwell, P. Kirkpatrick, J.J. McIntosh, N.J. Welton // BMJ. – 2012. – № 345. – P. 6226.
11. Iams J.D., Primary, secondary and tertiary interventions to reduce the morbidity and mortality of preterm birth / J.D. Iams, R. Romero, J.F. Culhane, R.L. Goldenberg // The Lancet. Preterm Birth. – January 5, 2008. – P. 134-143.
12. Kamat S. Comparison of nifedipine and progesterone for maintenance tocolysis after arrested preterm labour / S. Kamat, P. Veena, R. Rani // J Obstet Gynaecol. – 2014. – № 34. – P. 322-325.
13. Ming-Xia Ding Progesterone and nifedipine for maintenance tocolysis after arrested preterm labor: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trial / Ding Ming-Xia, Luo Xin, Zhang Xue-Mei, Bai Bing, Sun Ju-Xiang, Qi Hong-Bo // Taiwan J Obstet Gynecol. – 2016. – Jun;55(3). – P. 399-404.

Статья поступила в редакцию 20.04.17

К СВЕДЕНИЮ АВТОРОВ ЖУРНАЛА «ЗДОРОВЬЕ ЖЕНЩИНЫ»

Материалы исследования должны сопровождаться официальным направлением от учреждения, в котором оно было выполнено, с визой руководства (научного руководителя), заверенной круглой печатью учреждения, и экспертным заключением о возможности публикации в открытой печати.

На последней странице статьи должны быть собственноручные подписи всех авторов, фамилия, имя и отчество (полностью), почтовый адрес предприятия, номера телефонов (служебный), степень, звание, должность. Обязательно наличие контактного телефона автора/ов, с которым/и редакция может общаться по возникшим вопросам.

1. Статья подается на украинском или русском и английском языках в 2 экземплярах, которые подписаны всеми авторами.

2. Каждый автор должен указать свои данные на украинском или русском и английском языках (фамилию, имя, отчество, научное звание (должность), научную степень, отрасль специализации, место работы, служебный адрес, почтовый индекс, служебный телефон или адрес электронной почты).

3. УДК и фамилию автора необходимо указать на первой странице, далее должны следовать название статьи и название

организации, на базе которой были проведены исследования, наблюдения и т.д.

4. Текст статьи и материалы к ней должны быть отредактированы и проверены автором. Содержание статьи должно иметь практическую направленность. К статье должны быть приложены все используемые в работе таблицы, иллюстрации, список литературы и акт экспертизы.

- заглавия научных статей должны быть информативными.
- в заглавиях статей можно использовать только общепринятые сокращения.
- в переводе заглавий статей на английский язык не должно быть никаких транслитераций, кроме непереводаемых названий собственных имен, приборов и других объектов, имеющих собственные названия; также не используется непереводаемый сленг.
- в списке литературы должно быть не менее 7 ссылок. Авторы несут ответственность за точность ссылок. Список цитированной литературы подается в соответствии с общепринятыми правилами оформления.

Для регистрации статьи в наукометрических базах необходимо подготовить дополнительный список литературы на английском языке в виде отдельного файла в таком формате:

ФИО авторов. год. Название статьи. Источник. Том (если есть); номер: страницы.

Пример указан ниже.

Пример цитированной литературы в соответствии с общепринятыми правилами оформления	Пример цитированной литературы для регистрации в наукометрических базах
Astley S.J. Measuring the facial phenotype of individuals with prenatal alcohol exposure: correlations with brain dysfunction / S.J. Astley, S.K. Clarren // Alcohol Alcohol. – 2001. – V. 36. – P. 147–159.	Astley SJ, Clarren SK. 2001. Measuring the facial phenotype of individuals with prenatal alcohol exposure: correlations with brain dysfunction. Alcohol Alcohol. 36:147–159.
Maternal First-Trimester Enterovirus Infection and Future Risk of Type 1 Diabetes in the Exposed Fetus / H.R. Viskari, M. Roivainen, A. Reunanen [et al.] // Diabetes Care. 2012 Jun;35(6):1328–32.	Viskari HR, Roivainen M, Reunanen A et al. 2012, Jun. Maternal First-Trimester Enterovirus Infection and Future Risk of Type 1 Diabetes in the Exposed Fetus. Diabetes Care. 35(6):1328–32.

5. К статье следует приложить рефераты на украинском, русском и английском языках с обязательным указанием фамилий и инициалов авторов на этих языках. Объем резюме не должен превышать 200–250 слов. Обязательно указываются «ключевые слова» (от 3 до 8 слов) в порядке значимости, способствующие индексированию статьи в информационно-поисковых системах. Резюме является независимым от статьи источником информации. **Резюме к оригинальной статье должно быть структурированным: а) цель исследования; б) материал и методы; в) результаты; г) заключение.** Все разделы в резюме должны быть выделены в тексте жирным шрифтом.

Для остальных статей (обзор, лекции, обмен опытом и др.) резюме должно включать краткое изложение основной концепции статьи и ключевые слова.

6. Требования к иллюстративному материалу:

- Иллюстрация может быть подана в виде: фотографии, слайда, рентгенограммы, электронного файла.
- Иллюстрация должна быть подготовлена на высоком качественном уровне.
- Поданные иллюстрации должны соответствовать основному смыслу статьи.
- Иллюстрация должна быть максимально свободна от надписей, которые следует перенести в подпись к ней.

- Подписи к иллюстрациям подаются на листе бумаги в конце статьи.
- Каждая иллюстрация должна иметь общее название.
- Иллюстрации следует передавать в отдельном конверте с указанием названия статьи и Ф.И.О. автора.
- В статье следует указать место, где, по мнению автора, желательно было бы поместить иллюстрацию.
- Иллюстрация, поданная в электронном виде, должна иметь разрешение не менее 300 dpi (масштаб 1:1).
- 7. Таблицы должны быть компактными. Название столбцов и строк должны соответствовать их содержанию, текст подается без сокращений.

8. В статье не допускается сокращения слов, кроме общепринятых в научной литературе. Все измерения подаются в системе единиц СИ.

9. Статья должна содержать практические выводы и рекомендации для клиницистов.

10. Редакция оставляет за собой право редактировать статьи.

11. При несоблюдении указанных требований оформления статьи, редакция возвращает ее авторам без рассмотрения.

12. Статья должна быть записана в формате WORD-97, 98, 2000–2003; размер шрифта — 12 пунктов.

13. Материалы статей, принятых к печати (рукописи, иллюстрации, дискеты), не возвращаются.

Статьи просим присылать по адресу:

03039, Киев, а/я 36, Редакция журнала «Здоровье женщины»;
e-mail: office@zdr.kiev.ua. Тел./факс: (044) 220-15-41, 220-15-43.

Діагностика, профілактика та прогнозування перинатальної патології при аномаліях плацентації (ретрохоріальні гематоми та аномалії розташування плаценти)

С.А. Куріцина

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

Мета дослідження: зниження частоти перинатальної патології за різної патології плацентації (ретрохоріальні гематоми та аномалії розташування плаценти) на підставі удосконалення і впровадження алгоритму діагностичних, лікувально-профілактичних і прогностичних заходів.

Матеріали та методи. Дослідження були проведені у два етапи: на першому етапі був проведений ретроспективний аналіз клінічного перебігу вагітності та пологів у 100 жінок (ретроспективна група) з ретрохоріальною гематомою, а потім проспективно обстежено 150 вагітних, яких розподілено на три підгрупи. На другому етапі у дослідження були включені 250 вагітних віком понад 18 років – 2-а група, з яких 200 жінок – з аномальним розташуванням плаценти і 50 – з нормальним.

Результати. Використання удосконаленого нами алгоритму ведення жінок із ретрохоріальними гематомами дозволило знизити частоту ранніх репродуктивних втрат (з 25,0% до 10,0%), покращило перинатальні результати (відсутність випадків перинатальних втрат у проспективних дослідженнях і 40,0% – у ретроспективних, зменшення перинатальної захворюваності – з 30,0% до 15,6%), а також сприяло пролонгуванню вагітності. А в жінок з аномальним розташуванням плаценти використання даного алгоритму дозволило знизити частоту плацентарної дисфункції – з 42,0% до 28,0%; затримки розвитку плода – із 30,0% до 18,0%; передчасних пологів – із 18,0% до 8,0%; перинатальної смертності – із 30,0% до 10,0% і постнатальної захворюваності – із 28,0% до 16,0%.

Заключення. Результати проведених досліджень свідчать, що профілактика перинатальних порушень у вагітних із різними варіантами патології плацентації, до яких належали ретрохоріальні гематоми та аномальне розташування плаценти, повинна відбуватися комплексно та поетапно з урахуванням результатів клінічних та додаткових методів досліджень, а також на підставі впровадження удосконаленого нами алгоритму.

Ключові слова: ретрохоріальна гематома, аномальне розташування плаценти, перинатальна патологія, профілактика.

Незважаючи на прогрес сучасного акушерства, проблема перинатальної патології залишається далекою від свого вирішення. За даними різних авторів, частота плодових втрат та захворюваності є достатньо високою порівняно з іншими країнами Європи [1–3, 9].

Причини високого рівня перинатальної патології є різними [4, 5, 10], однак в умовах сьогодення вони вивчені недостатньо. У результаті дії різних пошкоджувальних чинників (гормональних, генетичних, імунологічних тощо) у ділянці трофобласта (або плаценти) розвиваються локальні гормональні порушення і імунологічні реакції, які призводять до цитотоксичного впливу на трофобласт, що і зумовлює відшарування хоріона (плаценти) [6, 7]. Унаслідок цього

розвиваються ретрохоріальні гематоми (РХГ) та аномальне розташування плаценти (АРП), взаємозв'язок яких широко дискутується в сучасній літературі [8, 11, 12]. Можливі наслідки цих ускладнень пов'язані з розвитком плацентарної дисфункції (ПД), затримкою розвитку плода (ЗРП), передчасними пологами (ПП) та перинатальною патологією.

До цього часу відсутній чіткий взаємозв'язок перебігу патологічного процесу між I, II та III триместрами. Завдяки впровадженню високоефективних методів дослідження з'явилася можливість комплексної діагностики порушень стану плода з ранніх термінів, визначення їхнього ступеня тяжкості і патогенетичних особливостей розвитку клінічних проявів ПД [3, 9, 10].

Усе викладене вище стало підставою до проведення даного наукового дослідження, що дозволяє вирішити важливу наукову проблему сучасного акушерства.

Мета дослідження: зниження частоти перинатальної патології за різної патології плацентації (РХГ та АРП) на підставі удосконалення і впровадження алгоритму діагностичних, лікувально-профілактичних і прогностичних заходів.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Для вирішення поставленої мети дослідження були проведені у два етапи.

На першому етапі було проведено ретроспективний аналіз клінічного перебігу вагітності та пологів у 100 жінок (ретроспективна група) з РХГ, а потім проспективно обстежено 150 вагітних (1-а група), яких було розподілено на три підгрупи:

- у підгрупу 1.1 (n=50) увійшли першовагітні жінки з виявленою клінікою загрози переривання вагітності і ультразвуковими ознаками РХГ;
- у підгрупу 1.2 (n=50) увійшли повторновагітні жінки з клінікою загрози переривання вагітності і ультразвуковими ознаками РХГ, як за даної вагітності, так і в анамнезі (дані про попередні вагітності, що ускладнилися загрозою переривання, передчасними пологами);
- у підгрупу 1.3 (n=50) увійшли вагітні без ознак загрози переривання вагітності, як за даної вагітності, так і в анамнезі, при цьому дану підгрупу розглядали як контрольну на першому етапі досліджень.

На другому етапі у дослідження увійшли 250 вагітних віком понад 18 років – 2-а група (з яких 200 жінок – з АРП і 50 – з нормальним), які дали письмову інформовану згоду. У дослідження входили лише стаціонарні пацієнтки і їхні новонароджені.

Усіх вагітних 2-ї групи було розподілено на три підгрупи:

- підгрупа 2.1 – 100 вагітних, в яких у I триместрі (у 10–12 тиж) виявлено АРП і яких проведено за вдосконаленим нами алгоритмом;
- підгрупа 2.2 – 100 вагітних, в яких у ранні терміни виявлено АРП і яких проведено згідно із загальноприйнятими діагностичними і лікувально-профілактичними заходами;

- підгрупа 2.3 – 50 здорових вагітних з фізіологічним перебігом вагітності та нормальним розташуванням плаценти (підгрупа контролю на другому етапі).

Критерієм включення вагітних у підгрупи 2.1 і 2.2 було виявлене при УЗД аномальне розташування хоріона і плаценти.

Критерієм включення у підгрупу 2.3 було нормальне розташування плаценти.

Критерії виключення з дослідження:

- субкомпенсовані і декомпенсовані захворювання внутрішніх органів;
- вагітні з діагнованим антифосфоліпідним синдромом (АФС);
- багатоплідна вагітність;
- використання допоміжних репродуктивних технологій.

Ми вважали за необхідне виділити два наведені вище етапи, оскільки одним із клінічних проявів АРП є загроза переривання вагітності в різні терміни, що часто зумовлено наявністю саме РХГ.

Загальноприйняті лікувально-профілактичні заходи проводили згідно із протоколами МОЗ України і локальними протоколами клінічного пологового будинку № 1 м. Києва і клінічного пологового будинку № 2 м. Чернівці щодо ведення пацієнток із загрозою переривання вагітності, АРП і високим ризиком розвитку ПД.

Вдосконалений нами алгоритм включав додаткове використання таких заходів:

- ранньої ехографічної діагностики РХГ;
- раннього доплерометричного обстеження пацієнток при встановленні діагнозів «РХГ» і «АРП»;
- визначення ранніх маркерів ПД – вміст у плацентарного протеїну, що асоціюється з вагітністю (РАРР-а), асоційованого з вагітністю α_2 -глікопротеїну (АВГ), трофобластичного β -глобуліну (ТБГ), β -субодиниць хоріонічного гонадотропіну людини (ХГЛ) та α -фетопропротеїну (АФП) з моменту встановлення діагнозів РХГ і АРП;
- використання кардіоінтервалографії (КІГ) з ранніх термінів вагітності і до розродження;
- диференційований підхід до використання медикаментозної і немедикаментозної терапії.

Диференційований підхід до використання різної терапії включав медикаментозні методи корекції гормональних (монотерапія гестагенами), дисметаболических (антиоксиданти) і нейровегетативних (седативні препарати, комплекси вітамінів і мікроелементів) порушень. При виявленні РГ до лікування додавали препарати транексамової кислоти та вено-тонічні препарати. З метою корекції вегетативної дисфункції використовували немедикаментозні методи корекції – консультацію перинатального психолога, фізіотерапевтичні методи лікування (електрофорез на комірцеву ділянку), фітотерапію.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Результати проведених досліджень свідчать, що основними причинами розвитку РХГ є:

- порушення гемостазу у формі ознак гіпокоагуляції (зниження протромбінового індексу, підвищення розчинних фібринмономерних комплексів, активованого частково тромбопластинового часу, подовження часу кровотечі і часу згортання крові) – у 46,0% спостережень;
- гормональні порушення: недостатність лютеїнової фази (НЛФ) в анамнезі та зниження рівня хоріонічного гонадотропіну людини (ХГЛ) та прогестерону у ранні терміни вагітності – у 42,0% спостережень;
- наявність інфекційного збудника у формі мікстинфекції – у 30,0% спостережень.

Частота клінічних проявів РХГ становила 88,0% (кров'янисті виділення – 65,0%; больовий синдром – 58,0%; їхнє поєднання –

35,0%), безсимптомно РХГ виникали тільки у 12,0% спостережень. У структурі кров'янистих виділень переважали незначні (84,0%) порівняно з помірними (14,0%) та явними (2,0%).

Ретрохоріальні гематоми найчастіше діагностували з 7 до 12 тиж вагітності (83,0%) порівняно з тими, що виявляли до 6 тиж (17,0%). За об'ємом переважали малі (об'єм 2–15 см³) – 58,0% та середні (об'єм 16–25 см³) – 32,0% гематоми на відміну від великих (об'єм 25–40 см³) – 10,0%. За місцем розташування частіше виявляли супрацервікальні (86,0%) порівняно з корпоральними, а також з тими, що були розташовані на передній стінці матки, – 67,0%.

При ехографічних дослідженнях слід виділяти такі форми:

- «свіжа», з чітко обмеженим анехогенним вмістом РХГ, із вираженим інтенсивним кровотоком навколо (24,0%);
- «організація з ділянками відшарування» – РХГ неправильної форми, інтенсивність кровотоку не змінена, кровотік інтенсивний (20,0%);
- «організація без ділянок відшарування» і з відсутністю локального кровотоку (стоншення анехогенного прошарку у діаметрі, місцями повністю відсутній, без ознак кровообігу) (30,0%);
- «повністю організована», визначалася як стандартне місце стику хоріона зі стінкою матки (26,0%).

Використання удосконаленого нами алгоритму ведення жінок із РХГ дозволило знизити частоту ранніх репродуктивних втрат (з 25,0% до 10,0%), покращило перинатальні результати (відсутність випадків перинатальних втрат у проспективних дослідженнях і 40,0% – у ретроспективних, зменшення перинатальної захворюваності – з 30,0% до 15,6%), а також сприяло пролонгуванню вагітності.

Серед різних варіантів аномального розташування плаценти частіше виявляли міграцію плаценти (42,5%) та низьке розташування (37,5%) порівняно з повним (14,5%) та неповним передлежанням (5,5%). Сумарна кількість РХГ у цих жінок у І триместрі вагітності становила 32,0% (64 випадки), при цьому за міграції плаценти – 32,3%; за низької плацентатії – 26,7%; при повному передлежанні – 31,0% та при неповному передлежанні – 45,5%, що підтверджує наявність взаємозв'язку між цими формами патології плацентатії.

Основним ускладненням вагітності у жінок з аномальною плацентатією є ПД (42,0%), яка характеризується:

- запізненим дозріванням плаценти – у 50,0%;
- порушеннями гемодинаміки в артеріях пуповини, аорті плода та його внутрішніх сонних артеріях – у 60,3%;
- змінами гормонального статусу – зниження рівня некон'югованого естріолу, трофобластичного глікопротеїну і асоційованого з вагітністю протеїну А – у 86,7%.

Стан вегетативної нервової системи у жінок з АРП характеризується високою частотою депресивних спектрів (86,7%) та змінням реактивності (60,3%). Під час порівняльного аналізу структури і частоти акушерських ускладнень виявлено, що у жінок зі зміненою реактивністю достовірно частіше діагностували такі ускладнення вагітності, як загроза її переривання, прееклампсія, ПД, розвиток дистресу та дистрес плода, а також частіше спостерігалися передчасні пологи, дотрокові індуковані пологи, аномалії пологової діяльності та екстрений кесарів розтин.

Для ефективного прогнозування АРП плаценти необхідно використовувати оцінювальні таблиці ризику виникнення акушерських і перинатальних ускладнень у вагітних – як перший етап системи їхньої профілактики, який рекомендується проводити з ранніх термінів спостереження у жіночій консультації.

Використання удосконаленого нами алгоритму ведення жінок з АРП дозволило знизити частоту: ПД з 42,0% до 28,0%; затримки розвитку плода (ЗРП) – із 30,0% до 18,0%; передчасних пологів – із 18,0% до 8,0%; перинатальної

смертности – із 30,0% до 10,0% і постнатальної захворюваності – із 28,0% до 16,0%.

ВИСНОВКИ

Отже, результати проведених досліджень свідчать, що профілактика перинатальних порушень у вагітних із

Диагностика, профилактика и прогнозирование перинатальной патологии при аномалиях плацентации (ретрохориальные гематомы и аномалии расположения плаценты)
С.А. Курицына

Цель исследования: снижение частоты перинатальной патологии при различной патологии плацентации (ретрохориальные гематомы и аномалии расположения плаценты) на основе усовершенствования и внедрения алгоритма диагностических, лечебно-профилактических и прогностических мероприятий.

Материалы и методы. Исследования были проведены в два этапа: на первом этапе был проведен ретроспективный анализ клинического течения беременности и родов у 100 женщин (ретроспективная группа) с ретрохориальной гематомой, а затем проспективно обследовано 150 беременных, которые были разделены на три подгруппы. На втором этапе в исследование были включены 250 беременных – 2-я группа, из которых 200 женщин – с аномальным расположением плаценты и 50 – с нормальным.

Результаты. Использование усовершенствованного нами алгоритма ведения женщин с ретрохориальными гематомами позволило снизить частоту ранних репродуктивных потерь (с 25,0% до 10,0%), улучшило перинатальные результаты (отсутствие случаев перинатальных потерь в проспективных исследованиях и 40,0% – в ретроспективных, уменьшение перинатальной заболеваемости – с 30,0% до 15,6%), а также способствовало пролонгированию беременности. А у женщин с аномальным расположением плаценты использование данного алгоритма позволило снизить частоту плацентарной дисфункции с 42,0% до 28,0%; задержки развития плода – с 30,0% до 18,0%; преждевременных родов – с 18,0% до 8,0%; перинатальной смертности – с 30,0% до 10,0% и постнатальной заболеваемости – с 28,0% до 16,0%.

Заключение. Результаты проведенных исследований свидетельствуют, что профилактика перинатальных нарушений у беременных с различными вариантами патологии плацентации, к которым относятся ретрохориальные гематомы и аномальное расположение плаценты, должна проводиться комплексно и поэтапно с учетом результатов клинических и дополнительных методов исследований, а также на основе внедрения усовершенствованного нами алгоритма.

Ключевые слова: ретрохориальная гематома, аномальное расположение плаценты, перинатальная патология, профилактика.

різними варіантами патології плацентації, до яких належали ретрохоріальні гематоми та аномальне розташування плаценти, повинна відбуватися комплексно поетапно з урахуванням результатів клінічних та додаткових методів досліджень, а також на підставі впровадження удосконаленого нами алгоритму.

Diagnostics, prophylaxis and forecasting of perinatal pathology at anomalies of placental location (retrochorial hematomas and anomalies of locating of placenta)
S.A. Kuritsyna

The objective: depression of frequency of perinatal pathology at various pathology of placental location (retrochorial hematomas and anomalies of locating of placenta) on the basis of improvement and introduction of algorithm of diagnostic, treatment-and-prophylactic and prognostic actions.

Patients and methods. Researches were conducted in two stages - on 1st at first the retrospective analysis of clinical course of pregnancy and labors at 100 women (retrospective group) with a retrochorial hematoma is carried out, and then 150 pregnant women who were divided into three subgroups prospective are surveyed. At the 2nd stage 250 women entered research - 2 group, from which 200 - with misplaced of placenta and 50 - with normal.

Results. Use of the algorithm of maintaining women improved by us with retrochorial hematomas allows to reduce the frequency of early gestational losses (from 25,0% to 10,0%), to improve perinatal results (lack of cases of perinatal losses in the prospective researches and 40,0% in retrospective, to reduce perinatal case rate (from 30,0% to 15,6%), and also promotes pregnancy prolongation. At women with misplaced of placenta allows to reduce the frequency of placental dysfunction from 42,0% to 28,0%; fetus arrests of development - from 30,0% to 18,0%; premature births - from 18,0% to 8,0%; perinatal mortality - from 30,0% to 10,0% and a post-natal case rate - from 28,0% to 16,0%.

Conclusion. Results of the conducted researches testify that prophylaxis of perinatal pathology at women with various options of pathology of placental location to which we referred existence of retrochorial hematomas and placenta misplaced, has to have complex stage-by-stage character taking into account results of clinical and additional methods of researches, and also on the basis of introduction improved by us to algorithm.

Key words: retrochorial hematoma, placenta misplaced, perinatal pathology, prophylaxis.

Сведения об авторе

Курицына Светлана Альбертовна – Кафедра акушерства, гинекологии и перинатологии Национальной медицинской академии последиplomного образования имени П.Л. Шупика, 04112, г. Киев, ул. Дорогожичская, 9. E-mail: prorre-first@nmapo.edu.ua

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

- Геник Н.І., 2012. Перебіг вагітності з відшаруванням хоріона та плаценти у різні терміни гестації / Н.І. Геник, Н.В. Литвин, Н.М. Кінаш // Тавричеський медико-біологічний вестник: 15:2 :1 (58): 48–50.
- Торчинов А.М., 2013. Беременность малого срока и ретрохориальная гематома: диагностика, лечение и прогнозы на современном этапе развития акушерства (обзор литературы) / А.М. Торчинов, М.М. Умаханова, Г.Л. Дорохин // Молодой ученый: 4:659–662.
- Сидельникова В.М., 2015. Особенности ведения беременности, наступившей после ЭКО и осложнившейся кровотечением в I триместре / В.М. Сидельникова, В.В. Гнипова // Проблемы репродукции: 4:39–43.
- Кирющенко А. П., 2010. Патогенетическое обоснование тактики ведения отслойки хориона и плаценты на ранних сроках беременности / А.П. Кирющенко, Д.М. Белоусов, О.С. Александрова // Гинекология: 12:1:12–15.
- Михайлин Е.С., 2015. Встречаемость некоторых наследственных тромбофилий при гестозе и преждевременной отслойке нормально расположенной плаценты / Е.С. Михайлин // Медицинская генетика: 4:5:230–234.
- Буранова Ф.Б., 2011. Актуальные аспекты этиологии, патогенеза, диагностики и лечения плацентарной недостаточности у беременных после ЭКО / Ф.Б. Буранова // Акушерство и гинекология: 6:9–16.
- Веропотвелян П.Н., 2011. Тромбофилии и беременность / П.Н. Веропотвелян, Н.П. Веропотвелян // Здоровье Украины: 9/10 (50): С. 30–34.
- Гейдарова К.А., 2015. Характерные морфофункциональные признаки плаценты при фетоплацентарной недостаточности / К.А. Гейдарова // Проблемы репродукции: 6:28–32.
- Schauberg C.W., 2015. Ultrasound assessment of first-trimester bleeding / C.W. Schauberg, M.A. Mathiason, B.L. Rooney // Obstet. Gynecol.: 105 (2): 333–338.
- Tower C.L., 2016. Intrauterine haematomas in a recurrent miscarriage population / C.L. Tower, L. Regan // Hum. Reprod.: 16: 2005–2007.
- Hung E.C., 2016. Detection of circulating fetal nucleic acids: a review of methods and applications / E.C. Hung, R.W. Chiu, Y.M. Lo // J. Clin. Pathol.: 62:4:308–313.
- Johns J., 2016. Threatened miscarriage as a predictor of obstetric outcome / J. Johns, E. Jauniaux // Obstet. Gynecol.: 107(4):845–850.

Статья поступила в редакцию 19.04.17

Флуомізин

деквалінію хлорид 10 мг

- доведена ефективність по відношенню до *Atorobium vaginae* та інших збудників бактеріального вагінозу*
- дозволений до застосування у всіх триместрах вагітності**



Флуомізин. Реєстраційне посвідчення № UA/1852/01/01 від 22.08.14. Реклама лікарського засобу, перед застосування ознайомтесь з інструкцією та проконсультуйтеся з лікарем.

* Susceptibility testing of *Atorobium vaginae* for dequalinium chloride. Guido Lopes dos Santos Santiago et al. 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

Клінічний випадок поєднання лейоміоми матки та вагітності

М.В. Макаренко, Д.О. Говсєєв, Л.І. Мартинова, К.В. Месропян

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

У статті наведено опис клінічного випадку поєднання фіброміоми матки та вагітності 11–12 тиж з діагностованою трисомією за 21-ю хромосомою у плода. Розглянуто історію вивчення фіброміоми матки, сучасні погляди на патогенез, етіологію та методи лікування. Підкреслено практичне значення наведеного опису, яке свідчить про необхідність проведення регулярних профілактичних медичних оглядів для жінок репродуктивного віку, про велике значення планування вагітності та вибору методу лікування при вадах розвитку плода та пухлинах матки.

Ключові слова: міома матки, вагітність, оперативне лікування.

Міоми (фіброміоми, лейоміоми) матки дуже часто діагностують у жінок репродуктивного віку. Різні типи фіброміом – підслизова, інтрамуральна, субсерозна – можуть стати причиною безплідності та невиношування вагітності. Міоми також можуть спричинити цілу низку ускладнень протягом всієї вагітності [1]. Описані випадки вагітностей, при яких міоми не змінювали своїх розмірів. Але є низка досліджень у вітчизняній та зарубіжній літературі, в яких встановлено, що наявність міоми матки пов'язана з підвищеною частотою мимовільних викиднів, передчасних пологів, відшарування плаценти, з неправильним положенням плода, дистocieєю і частішим виникненням післяпологових кровотеч. Рівень невиношування та недоношування вагітності значно знижується після міомектомії.

Міому зараховують до доброякісних гормонозалежних пухлин у м'язовому шарі матки, збільшення яких пов'язане з комплексом факторів, які впливають на процеси проліферації, апоптозу та ангиогенезу. Незважаючи на те що вони надзвичайно поширені – із загальною частотою від 20% до 50% у віці 25–35 років і від 70% до 80% у віці 35–50 років [1], точна етіологія фіброміоми матки залишається невідомою. Тільки 42% великих міом (>5 см) і 12,5% малих міом (3–5 см) може бути діагностовано під час об'єктивного огляду [3]. Також при ультразвуковому дослідженні (УЗД) міоми існують певні труднощі, це пов'язано у першу чергу з труднощами диференціації міоми від фізіологічного зростання міометрія.

Сучасні дослідження, в яких використовували дані ультразвукового обстеження з визначенням розмірів міоми під час вагітності, засвідчили, що більшість лейоміом (60–78%) несуттєво змінюються в обсязі під час вагітності. Дослідження встановило, що лише 22–32% лейоміом збільшувалися у розмірі під час вагітності. Зазвичай це збільшення було характерне для II і III триместрів вагітності і майже відсутнє у I триместрі, особливо у перші 10 тиж [2].

За статистикою приблизно від 1% до 4% вагітностей пов'язано з наявністю фіброміом [4]. Фіброміоми можуть спричинювати велику кількість ускладнень під час вагітності. Перш за все це викидень. Їхня частота значно збільшується, коли імплантація плодового яйця відбувається над підслизовим вузлом. Вузли, які знаходяться ближче до плаценти, більш асоційовані з кровотечами на

ранніх термінах вагітності і спонтанними викиднями. Розташування фіброміоми щодо плаценти має більш важливе клінічне значення, ніж розмір пухлини [3]. Аналізуючи дані клінічних досліджень, виявлено, що частота викиднів у I триместрі становить приблизно 40% і у II – 17% за наявності інтрамуральних і субсерозних міом [5].

Тактику хірургічного лікування обирають залежно від віку пацієнтки, фертильності, впливу пухлини на сусідні органи, супутні медичні, хірургічні або анестезіологічні ризики, які можуть ускладнити хірургічне лікування [7]. Якщо брати до уваги фертильність і наявність у пацієнтки основних симптомів, то в такому випадку міомектомія є процедурою вибору.

За наявності у жінки безплідності нез'ясованої етіології або звичних викиднів може бути проведена міомектомія перед вагітністю як один з етапів підготовки до вагітності. Дуже рідко міомектомію проводять у першій половині вагітності. Але якщо необхідно – її виконують, і вона може бути безпечною для жінки у I і II триместрах вагітності [5].

Існує декілька видів міомектомій – гістероскопічна, лапароскопічна і абдомінальна.

Neuwirth і Amin уперше запропонували гістероскопічну міомектомію як операцію вибору при субмукозних пухлинах (Neuwirth and Amin, 1976). Гістероскопія у порівнянні з лапароскопічною операцією пов'язана з меншим ризиком розриву рубця під час наступних вагітностей і вагінальних пологів [6]. Немає загрози утворення спайкового процесу у малому тазі.

Показаннями саме для такого виду операції є:

- 1) субмукозне розташування вузла;
- 2) лейоміома на ніжці;
- 3) мено- і метрорагії, що призводять до анемії;
- 4) невиношування вагітності та безплідність.

Гістероскопічна міомектомія – це безпечна, ефективна та доступна хірургічна процедура для відновлення фертильної функції жінки. Тим не менш, вузли розміром більше ніж 5 см не можна видалити за допомогою гістероскопії. Для пухлин таких розмірів використовують лапароскопію.

Лапароскопічно міомектомію зараз використовують для видалення субсерозних і інтрамуральних фіброміом. Раніше вважали, що лапароскопічно необхідно видалити субсерозні міоми на ніжці, але пізніше було доведено, що видалення безсимптомних міом на ніжці не є виправданим у такий спосіб, тому що вони не зумовлюють безплідності і викиднів [5]. Існує низка ускладнень, які можуть виникнути при проведенні лапароскопічних операцій. У літературі описані випадки видалень інтрамуральних або глибоко розташованих субсерозних пухлин, при яких було пошкоджено стінку матки і, як наслідок, утворення сечостатевого норища [6, 8]. Дане ускладнення розглядається у контексті наступних вагітностей, тому що після загоєння таких норищ утворюється сполучнотканинний рубець, який, у свою чергу, при наступних вагітностях може стоншуватись та розриватись.

Абдомінальна міомектомія (лапаротомія) має бути операцією вибору лише у тих випадках, коли наявна субсерозна



а



б

Мал. 1 а, б. УЗД під час госпіталізації.

Вагітність 11–12 тиж (а). Вузлова фіброміома тіла матки (б – по передній стінці матки субсерозний вузол 16 мм; по задній стінці субсерозний вузол 52 мм, по задній лівій поверхні шийки матки інтрамурально-субсерозний вузол 112×80 мм)

або інтрамуральна фіброміома (>7 см) і коли виявлено більше ніж 5 вузлів на матці. Частота настання вагітності при первинній чи вторинній безплідності після міомектомії у такий спосіб розглядалася у декількох дослідженнях і становила приблизно 50–80%, із них 6–40% зі спонтанним викиднем і народження живих доношених дітей 57–93% [9]. Метод розродження жінки обирали залежно від акушерської ситуації. Приблизно 50% жінок народжували через природні пологові шляхи (91/176) (Verkauf, 1992).

Такий вид операції має свої плюси – це можливість збереження органу при бажанні пацієнтки зберегти фертильність. Але також і мінуси – післяопераційний період триває близько 2 тиж; необхідна загальна анестезія; можливий розвиток спайкового процесу у малому тазі; рецидиви – повторне утворення міоматозних вузлів – від 10% до 27% [11].

Одним із найбільш сучасних методів видалення пухлин є білатеральна емболізація маткових артерій (ЕМА). Довгий час цей метод використовували в інтервенційній радіології для контролю післяпологових кровотеч. Останнім часом ЕМА стали використовувати для лікування пухлин великих розмірів, які проявляються клінічно у невагітних жінок та, що більш важливо, у жінок, які не бажають у майбутньому мати дитину [7]. Якщо розмір пухлини менш ніж 6–7 тиж, доцільність процедури зникає. Оскільки судини пухлин мають малий діаметр, то уведення катетера проблематично.

У 1990 р. у Франції Жак Равіна, застосовуючи ем-



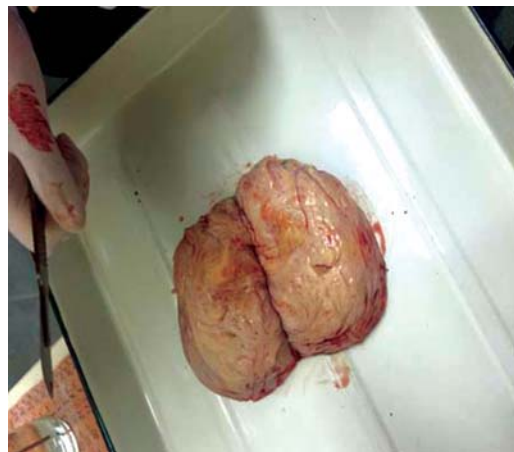
Мал. 2. Видалення міоматозного вузла

болізацію маткових артерій у пацієнок з міомою матки в як підготовчий етап перед гістеректомією, зазначив, що у деяких пацієнок після емболізації зникали симптоми, які їх турбували, і зникала сама необхідність операції. Пізніше він запропонував використовувати емболізацію маткових артерій як самостійний метод лікування.

Такий метод має низку переваг – наприклад, цей метод є малоінвазивним, результат лікування можна побачити одразу після операції, низька ймовірність ускладнень та збереження фертильної функції жінки. Але є також і недоліки такого виду операцій, а саме: висока вартість, неможливість у



а



б

Мал. 3 Лейоматозний вузол (а, б)

ході операції взяти біопсію (на відміну від лапаротомії), процес некрозу міоматозного вузла має тяжкий перебіг [10]. Температура тіла може підніматися до 39–40°C, загальний стан може бути тяжкий, і пацієнтка залишається на ліжковому режимі до повного зникнення симптомів.

Клінічний випадок

Пацієнтка М., 33 роки. Діагноз: Вагітність 2, 11 тижнів. Хромосомні вади розвитку плода. Міома тіла матки.

Звернулась у КМПБ № 5 м. Києва для переривання вагітності. При проведенні першого скринінгу були виявлені ознаки генетичної вади розвитку плода, які були підтверджені при інвазивній біопсії хоріона (трисомія 21-ї пари хромосом). Ураховуючи наявність генетичної патології та за бажанням жінки було прийнято рішення про переривання вагітності. Із анамнезу: інтрамурально-субсерозний вузол та переривання першої вагітності за бажанням жінки.

При первинному огляді загальний стан задовільний. АТ 120/80 мм рт.ст. Температура тіла 36,6°C. Живіт м'який, безболісний. Симптоми подразнення очеревини негативні. Симптом Пастернацького негативний з обох боків. Пацієнтка була обстежена у повному обсязі.

Ураховуючи анамнез, клінічні прояви захворювання, дані гінекологічного та клініко-лабораторного обстеження, було рекомендовано оперативне лікування у плановому порядку. Хвора своєчасно не з'явилася на планове оперативне лікування у зв'язку з настанням вагітності.

Під час госпіталізації пацієнтці було зроблено УЗД. За даними УЗД у порожнині матки візуалізувалося одне плодове яйце правильної форми. По задній стінці матки – міоматозні вузли (мал. 1 а, б). Ураховуючи молодий вік жінки та бажання зберегти фертильність, пацієнтка була підготовлена до оперативного втручання в обсязі консервативної міомектомії з видаленням плодового яйця та відновленням стінки матки. Протипоказань до оперативного втручання не зафіксовано.

Під час операції було виявлено множинні вузли матки, які деформували задню та ліву стінки і шийку матки. Під час видалення вузла виконано розріз матки, з утвореного дефек-

ту в стінці матки було видалено плодове яйце (мал. 2). Порожнина матки дренована силіконовим дренажем діаметром 10 мм. Вільний кінець дренажу виведений через канал шийки матки назовні. На дренованій порожнині матки проведено відновлення стінки пошарово окремими вікриловими швами. Додаткові субсерозно-фібротатозні вузли видалені типово. Проведено ретельний гемостаз та встановлено дренаж у черевну порожнину.

Видалений інтрамуральний лейоматозний вузол був відправлений у патолого-анатомічне відділення для гістологічного дослідження (мал. 3 а, б).

Після операції загальний стан пацієнтки задовільний. Відзначає помірний біль у ділянці післяопераційної рани. Стан швів задовільний. Шкірні покриви і слизові оболонки блідо-рожеві. Живіт м'який, доступний глибокій пальпації, перистальтика вислуховується. Матка щільна.

Післяопераційний період перебігав без ускладнень. На 5-у добу пацієнтка була виписана з позитивною динамікою.

Результати патогістологічного дослідження: вузол структури фіброміоми з наявністю великих судин артеріального типу, вогнищ кровотоку, дистрофічних змін та проліферації клітинних елементів.

Через 2 тиж пацієнтка з'явилася на контрольне УЗД. За даними УЗД матка знаходиться в Anteflexio, контур чіткий, рівний, структура неоднорідна. По передній стінці у ділянці перешийка – інтрамуральний вузол 15 мм. Задня ліва стінка матки неоднорідної структури.

Пацієнтка виписана додому у задовільному стані. Надані рекомендації щодо контрацепції та планової вагітності.

ВИСНОВКИ

Лейоміоми матки дуже часто діагностують у жінок репродуктивного віку як випадкову знахідку. Даний клінічний випадок свідчить про необхідність проведення регулярних профілактичних медичних оглядів для жінок репродуктивного віку, також про велике значення планування вагітності та вибір методу лікування у разі вад розвитку плода та наявності пухлин матки.

Клинический случай сочетания миомы матки и беременности

М.В. Макаренко, Д.А. Говсеев, Л.И. Мартынова, К.В. Месропян

В статье приведено описание клинического случая сочетания фибромиомы матки и беременности 11–12 нед с диагностированной трисомией по 21-й хромосоме у плода. Рассмотрена история изучения фибромиомы матки, современные взгляды на патогенез, этиологию и методы лечения. Подчеркнуто практическое значение приведенного описания, которое свидетельствует о необходимости проведения регулярных профилактических медицинских осмотров для женщин репродуктивного возраста, большом значении планирования беременности и выбора метода лечения при пороках развития плода и опухолях матки.

Ключевые слова: миома матки, беременность, оперативное лечение.

Clinical case the combination of uterine leiomyoma and pregnancy

M.V. Makarenko, D.O. Hovsieiev, L.I. Martynova, K.V. Mesropyan

This article describes the clinical case mix uterine fibroids and pregnancy 11–12 weeks diagnosed with trisomy 21 in the fetus hrosomi. The history of the study of uterine fibroids, current views on the pathogenesis, etiology and treatment. Highlighted describes the practical value that indicates the need for regular preventive medical examinations of women of reproductive age, the importance of planning pregnancy and choice of treatment for fetal malformations and tumors of the uterus.

Key words: uterine fibroids, pregnancy, surgery.

Сведения об авторах

Макаренко Михаил Васильевич – Кафедра акушерства и гинекологии последипломного образования Национального медицинского университета имени А.А. Богомольца, 01601, г. Киев, бульвар Тараса Шевченко, 13/7; тел.: (044) 275-80-77

Говсеев Дмитрий Александрович – Кафедра акушерства и гинекологии последипломного образования Национального медицинского университета имени А.А. Богомольца, 01601, г. Киев, бульвар Тараса Шевченко, 13/7; тел.: (044) 275-80-77

Мартынова Лилия Ивановна – Кафедра акушерства и гинекологии последипломного образования Национального медицинского университета имени А.А. Богомольца, 01601, г. Киев, бульвар Тараса Шевченко, 13/7; тел.: (050) 311-16-31. E-mail: lilya.martynova@gmail.com

Месропян Катерина Владимировна – Кафедра акушерства и гинекологии последипломного образования Национального медицинского университета имени А.А. Богомольца, 01601, г. Киев, бульвар Тараса Шевченко, 13/7; тел.: (044) 275-80-77

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Effect of myomectomy on the outcome of assisted reproductive technologies / ES Surrey, DA Minjarez, JM Stevens. [et al] // Fertil Steril. – 2015. – Vol. 83. – P. 1473–1479.
2. Effects of the position of fibroids on fertility / ML Casini, F Rossi, R Agostini. [et al] // Gynecol Endocrinol. – 2016. – Vol. 22. – P. 106–109.
3. Fibroids and reproductive outcomes: a systematic literature review from conception to delivery / PC Klatsky, ND Tran, AB Caughey. [et al] // Am J Obstet Gynecol. – 2008. – Vol. 198. – P. 357–366.
4. Jacques D. Uterine fibroid management: from the present to the future / D Jacques, MM Dolmans // Hum Reprod Update. – 2016. – Vol. 22, N 6. – P. 665–686.
5. Lieng M. Uterine rupture after laparoscopic myomectomy / M Lieng, O Istre, A Langebrekke. // J Am Assoc Gynecol Laparosc. – 2014. – Vol. 11. – P. 92–93.
6. Pregnancy after uterine artery embolization for leiomyomata: the Ontario multicenter trial / G Pron, E Mocarski, J Bennett. [et al] // Obstet Gynecol. – 2015. – Vol. 105. – P. 67–76.
7. Pregnancy outcomes after treatment for fibromyomata: uterine artery embolization versus laparoscopic myomectomy / J Goldberg, L Pereira, V Berghella, [et al] // Am J Obstet Gynecol. – 2014. – Vol. 191. – P. 18–21.
8. Spontaneous uterine rupture at 27 weeks of pregnancy after laparoscopic myomectomy / N Grande, GF Catalano, S Ferrari. [et al] // J Minim Invasive Gynecol. – 2015. – N 12. – P. 301.
9. Spontaneous uterine rupture at 35 weeks' gestation, 3 years after laparoscopic myomectomy, without signs of fetal distress / T Banas, M Klimek, A Fugiel. [et al] // J Obstet Gynaecol. Res. – 2015. – Vol. 31. – P. 527–530.
10. Uterine artery ligation for treatment of pregnant women with uterine leiomyomas who are undergoing cesarean section / WM Liu, PH Wang, WL Tang. [et al] // Fertil Steril. – 2011. – Vol. 86. – P. 423–428.
11. Walker WJ. Pregnancy after uterine artery embolization for leiomyomata: a series of 56 completed pregnancies / WJ Walker, SJ McDowell. // Am J Obstet Gynecol. – 2012. – Vol. 195. – P. 1266–1271.

Статья поступила в редакцию 17.03.17

25-27 травня 2017 року у м. Чернівці відбудеться Міжнародний симпозіум «Теорія і практика репродукції людини»

25-27 травня 2017
м. Чернівці



МІЖНАРОДНИЙ СИМПОЗІУМ
«Теорія і практика
репродукції
людини»

WWW.UARM.ORG.UA

З розвитком інноваційних технологій робота симпозіуму перш за все має на меті проінформувати про останні досягнення репродуктивної медицини лікарів всіх спеціальностей, наукових працівників, середній медичний персонал, студентів, аспірантів, магістрантів. Зі своїми доповідями вас ознайомлять провідні українські та закордонні вчені. У рамках заходу плануються урочистості, присвячені 20-річчю першої дитини на Буковині, народженої після застосування допоміжних репродуктивних технологій. У дні роботи симпозіуму відбудуться преєкони (школи), а також спеціалізована виставка медичного обладнання та інформаційних матеріалів.



Оцінка взаємозв'язку особистісної та ситуативної тривожності з типом темпераменту у вагітних

В.Г. Сюсюка

Запорізький державний медичний університет

Певний рівень тривожності необхідний для ефективного пристосування до дійсності, тривожність за шкалою «нейротизм – емоційна стабільність» є одним з вимірювальних параметрів особистості, які відображають індивідуальну реакцію на стрес.

Мета дослідження: оцінювання типів темпераменту вагітних та їхній взаємозв'язок з особистісною та ситуативною тривожністю.

Матеріали та методи. Обстежено 392 вагітні у II та III триместрах гестації. Індивідуально-психологічні особливості вагітних та їхній психоемоційний стан досліджували з використанням комплексу психодіагностичних методів: особистісного опитувальника Бехтеревського інституту, шкали Спілбергера–Ханіна та опитувальник EPQ Айзенка. Варіаційно-статистичне оброблення результатів здійснювали з використанням програм аналізу «STATISTICA 6.0».

Результати. Згідно з «колом Айзенка» серед основних типів темпераменту відповідність сангвініку фіксували з найбільшою частотою, він виявлений у 139 обстежених вагітних, що становило 35,46%. Холеричний темперамент виявлений у 94 (23,98%), меланхолічний – у 88 (22,45%) вагітних та у 71 (18,11%) вагітних – флегматичний. При оцінюванні результатів опитування за EPQ Айзенка з урахуванням рівня тривожності встановлено, що показник нейротизму статистично достовірно ($p < 0,05$) зростає відповідно до рівня як особистісної тривожності (ОТ), так і ситуативної тривожності (СТ). Зазначені вище результати підтверджуються наявністю позитивної кореляції нейротизму з рівнем СТ ($r = +0,347$; $p < 0,05$) та більш значущо – з рівнем ОТ ($r = +0,666$; $p < 0,05$).

Заключення. За результатами проведеного дослідження встановлена статистично достовірна ($p > 0,05$) різниця як за рівнем особистісної тривожності (ОТ), так і ситуативної тривожності між вагітними, тип темпераменту яких відповідав сангвініку, у порівнянні з холериком та меланхоліком, а також флегматику – у порівнянні з холериком та меланхоліком. Порівнюючи сангвініків з флегматиками та холериків з меланхоліками, статистично достовірна ($p > 0,05$) різниця встановлена тільки за рівнем ОТ.

Ключові слова: вагітність, психоемоційний стан, нейротизм, тип темпераменту, тривожність.

Під час вагітності спостерігається високий відсоток жінок з підвищеною тривожністю, емоційною нестабільністю, підозрілістю [11]. Тривожність, яку відзначають самі вагітні, є головним фактором, що відрізняє жінок з нормальною фізіологічною вагітністю від жінок з ускладненою [9]. Саме ті випадки, коли тривога та інші емоції сягають патологічного рівня, вони можуть стати пусковим механізмом і/або компонентом психопатологічного стану [10]. Стан тривоги може варіювати за інтенсивністю та змінюватись у часі як функція рівня стресу та має системну будову, займаючи проміжне положення між психічними процесами, з одного боку, і властивістю особистості – з іншого [12]. Певний рівень особистісної тривожності (ОТ) – природна та обов'язкова особливість діяль-

ності особистості, однак, не маючи проявів у поведінці [12], вона характеризує минулий досвід індивіда, тобто наскільки часто йому доводилося відчувати ситуативну тривожність (СТ) [8], та дає уявлення про індивідуальні відмінності у схильності до дії різних стресорів [3, 8]. Існують також добре підтверджені свідчення того, що патогенний вплив ОТ, що спричинює появу психічних симптомів, модерується повсякденними стресорами [1]. Хоча певний рівень тривожності необхідний для ефективного пристосування до дійсності, тривожність за шкалою «нейротизм–емоційна стабільність» є одним з вимірювальних параметрів особистості, які відображають індивідуальну реакцію на стрес [12]. Субклінічні рівні тривожності виступають при короткочасній презентації адаптивними факторами за рахунок психостимулювального та загальноактивуючого ефекту, що реалізується у результаті асоційованої симпатоадреналової активації. Пролонгація періоду перебування у стані субклінічної тривожності призводить до фіксації та виснаження нормативного модулю психовегетативної активації й зміни його на патологічний. Аналіз тривожності за шкалою «нейротизм–емоційна стабільність» дозволяє встановити індивідуальну ретенцію субклінічних рівнів тривожності при рутинному стресі. Оцінювання таких параметрів можливе завдяки опитувальнику EPQ Г.Ю. Айзенка. Він дозволяє оцінити такі психічні властивості, як нейропсихічна лабільність, екстраверсія та психотизм. Також можна визначити наявність рис особистості, таких, як емоційно-вольова стабільність, і належність до класичних типів темпераменту [4, 6, 8].

Мета дослідження: оцінювання типів темпераменту вагітних та їхній взаємозв'язок з ОТ та СТ.

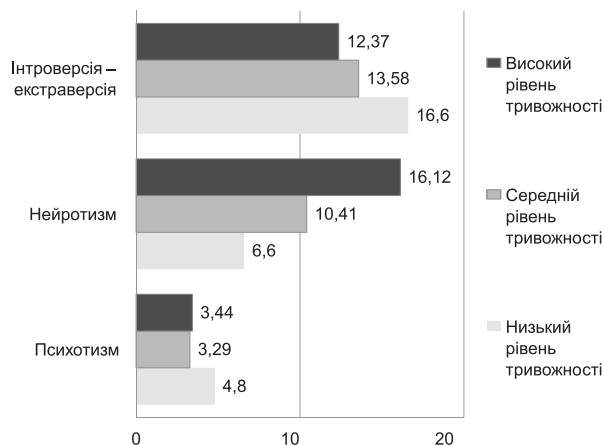
МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Обстежено 392 вагітні у II та III триместрах гестації ($26,04 \pm 0,51$ тиж). Середній вік у жінок в групі дослідження становив $27,70 \pm 0,42$ року та знаходився у межах 17–40 років.

Індивідуально-психологічні особливості вагітних та їхній психоемоційний стан досліджували з використанням комплексу психодіагностичних методів. Тестування проводили як на паперових носіях, так і з використанням діагностичного комплексу «ReoCom» Stress у режимі «Класичний тест», розробленого у лабораторії діагностичних систем Національного аерокосмічного університету «ХАІ-МЕДИКА» (м. Харків), яке включало: особистісний опитувальник Бехтеревського інституту (ООБІ), шкалу Ч.Д. Спілбергера, яка адаптована Ю.Л. Ханіним, та опитувальник EPQ Айзенка [4, 6–8]. Вагітних з дисгармонічним типом ставлення до соматичної хвороби в дослідження не включали.

З кожною вагітною було проведено бесіду про доцільність додаткових методів дослідження та отримана згода на їхнє проведення. Дослідження відповідає сучасним вимогам морально-етичних норм щодо правил ICH / GCP, Гельсінської декларації (1964), Конференції Ради Європи про права людини і біомедицини, а також положенням законодавчих актів України.

Обраний напрямок дослідження тісно пов'язаний з планом науково-дослідної роботи кафедри акушерства і гінеко-



Мал. 1. Показники опитування за EPQ Айзенка у вагітних групи дослідження з урахуванням рівня ОТ, бали

логії Запорізького державного медичного університету та є фрагментом докторської дисертації.

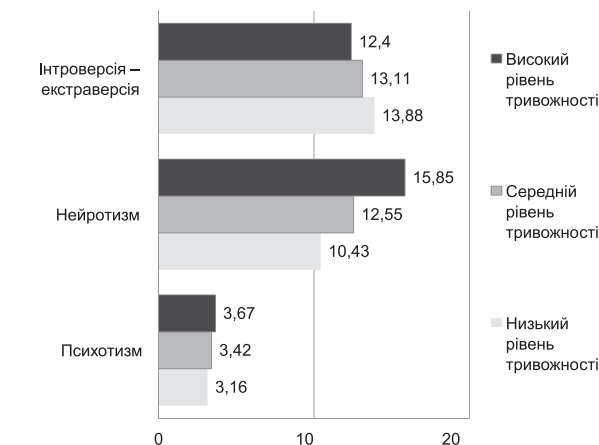
Варіаційно-статистичне оброблення результатів здійснювали з використанням ліцензованих стандартних пакетів прикладних програм багатовимірної статистичного аналізу «STATISTICA 6.0» (ліцензійний номер AXXR712D833214FAN5).

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Тестування за методикою Спілбергера, яка адаптована Ю.Л. Ханіним, дозволило встановити, що середній показник рівня ОТ становив $42,61 \pm 0,75$ бала, а СТ – $35,64 \pm 0,78$ бала. У 97,45% вагітних рівень ОТ та у 76,28% – рівень СТ виходили за межі низьких показників. Звісно, що у контексті дослідження важливим є визначення психофізіологічних і персоніфікаційних констант – пропорції сили збудження та гальмування нервових процесів, що денотовано у рамках класичних типів темпераменту, афективно-мотиваційних характеристик особистості (комунікативно-поведінкові шаблони – інтро- та екстраверсії) та схильності до презентації патологічних патернів психічного реагування, що у психодіагностичному дискурсі отримало номінацію «психотизм». Середні показники за шкалою «інтроверсія-екстраверсія» за методикою EPQ Айзенка становили $13,21 \pm 0,42$ бала, «нейротизм» – $12,45 \pm 0,49$ бала, «психотизм» – $3,39 \pm 0,20$ бала, а показник за шкалою брехні – $11,21 \pm 0,40$ бала. Слід зауважити, що оцінка за шкалою брехні не є показником особистісної характеристики, а свідчить про нещирість у відповідях. Припускається, що образ майбутньої матері у більшості з обстежених вагітних пов'язаний з позитивними відповідями та неусвідомлено підштовхує до деякого підлаштування [2]. Такі відповіді пояснюють можливу схильність вагітних відповідати соціальним нормам, а також впливом колових змін у фізіології та психології цих жінок [5].

Порівнюючи отримані результати за шкалою «інтроверсія-екстраверсія» й за шкалою «нейротизм» («емоційна стійкість – нестабільність»), є можливість оцінити темперамент вагітних як пропорцію психофізіологічних констант. Згідно з «колом Айзенка» серед 4 основних типів темпераменту відповідність сангвініку фіксували з найбільшою частотою, він виявлений у 139 обстежених вагітних, що становило 35,46%. Холеричний темперамент виявлений у 94 (23,98%), меланхолічний – у 88 (22,45%) вагітних та у 71 (18,11%) вагітної – флегматичний.

В обстежених вагітних превалювали екстраверти, що становило 59,44%, а 40,56% жінок відповідали критеріям інтроверсії. За шкалою «нейротизм» встановлено, що



Мал. 2. Показники опитування за EPQ Айзенка у вагітних групи дослідження з урахуванням рівня СТ, бали

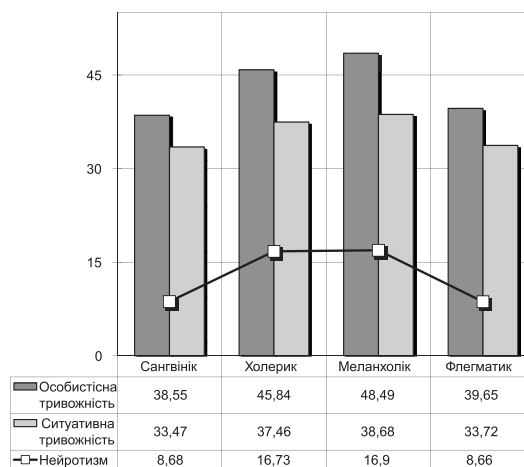
182 (46,43%) вагітні були емоційно нестабільними. За шкалою «психотизм» – у всіх вагітних результати знаходилися у межах середніх показників. Слід зазначити, що кореляційних взаємозв'язків між показниками за результатами опитувальника EPQ Айзенка встановлено не було.

При порівнянні результатів опитування за EPQ Айзенка (мал. 1) показник нейротизму статистично достовірно ($p < 0,05$) зростав відповідно до рівня ОТ (низький рівень ОТ > середній рівень ОТ > високий рівень ОТ), а показник за шкалою «інтроверсія – екстраверсія» навпаки – статистично достовірно ($p < 0,05$) знижувався зі збільшенням рівня ОТ (високий рівень ОТ > середній рівень ОТ > низький рівень ОТ).

Оцінюючи показники за EPQ Айзенка з урахуванням рівня СТ (мал. 2), статистично достовірно ($p < 0,05$) різницю фіксували за шкалою «інтроверсія – екстраверсія» тільки між вагітними з високим та низьким рівнем СТ, а показник рівня нейротизму, як і при оцінюванні показників ОТ, статистично достовірно ($p < 0,05$) зростав зі збільшенням рівня СТ (низький рівень СТ > середній рівень СТ > високий рівень ОТ).

Зазначені вище результати підтверджуються наявністю позитивної кореляції нейротизму з рівнем СТ ($r = +0,347$; $p < 0,05$) та більш значущу – з рівнем ОТ ($r = +0,666$; $p < 0,05$).

Ураховуючи такі дані, доцільно визначити наявність змін рівня тривожності залежно від типу темпераменту, адже при його оцінюванні має значення як відповідність інтроверсії чи екстраверсії, так і рівень нейротизму. На мал. 3 представлена взаємозалежність рівня тривожності та нейротизму.



Мал. 3. Рівень тривожності та нейротизму у вагітних групи дослідження залежно від типу темпераменту, бали

Порівнюючи сангвініків з флегматиками та холериків з меланхоліками, статистично достовірна ($p > 0,05$) різниця встановлена тільки за рівнем ОТ. Однак наявність статистично достовірної ($p > 0,05$) різниці як за рівнем ОТ, так і СТ встановлена між вагітними, тип темпераменту яких відповідав сангвініку, у порівнянні з холериком та меланхоліком, а також флегматику – у порівнянні з холериком та меланхоліком.

ВИСНОВКИ

Результати проведеного дослідження свідчать, що серед основних типів темпераменту відповідність сангвініку фіксували з найбільшою частотою, він виявлений у 35,46 % вагітних, а флегматичний – навпаки, найрідше (18,11%). Холеричний та меланхолічний типи темпераменту в обстежених вагітних виявляли майже з однаковою частотою, що становило 23,98% та 22,45% відповідно.

Під час оцінювання результатів опитування за ЕРQ Айзенка з урахуванням рівня тривожності встановлено, що по-

казник нейротизму статистично достовірно ($p < 0,05$) зростав відповідно до рівня як ОТ, так і СТ. Зазначені вище результати підтверджуються наявністю позитивної кореляції нейротизму з рівнем СТ ($r = +0,347$; $p < 0,05$) та більш значиму з рівнем ОТ ($r = +0,666$; $p < 0,05$).

Під час оцінювання типів темпераменту, а саме порівнюючи сангвініків з флегматиками та холериків з меланхоліками, статистично достовірна ($p > 0,05$) різниця встановлена тільки за рівнем ОТ. Проте наявність статистично достовірної ($p > 0,05$) різниці як за рівнем ОТ, так і СТ встановлена між вагітними, тип темпераменту яких відповідав сангвініку, у порівнянні з холериком та меланхоліком, а також флегматику – у порівнянні з холериком та меланхоліком.

Перспективи подальших досліджень. Результати проведеного дослідження свідчать про доцільність оцінювання впливу типів темпераменту на перебіг вагітності та пологів.

Оценка взаимосвязи личностной и ситуативной тревожности с типом темперамента у беременных В.Г. Сюсюка

Определенный уровень тревожности необходим для эффективного приспособления к действительности, тревожность по шкале «нейротизм – эмоциональная стабильность» является одним из измерительных параметров личности, которые отражают индивидуальную реакцию на стресс.

Цель исследования: оценка типов темперамента беременных и их взаимосвязь с личностной и ситуативной тревожностью.

Материалы и методы. Обследовано 392 беременные во II и III триместрах гестации. Индивидуально-психологические особенности беременных и их психоэмоциональное состояние исследовали с использованием комплекса психодиагностических методов: личностного опросника Бекхтеревского института, шкалы Spielbergera–Ханина и опросника ЕРQ Айзенка. Вариационно-статистическую обработку результатов осуществляли с использованием программ анализа «STATISTICA 6.0».

Результаты. Согласно «кругу Айзенка» среди основных типов темперамента соответствие сангвинику фиксировали с наибольшей частотой, он выявлен у 139 обследованных беременных, что составило 35,46%. Холерический темперамент выявлен у 94 (23,98%), меланхолический – у 88 (22,45%) беременных и у 71 (18,11%) беременной – флегматический. При оценке результатов опроса по ЕРQ Айзенка с учетом уровня тревожности установлено, что показатель нейротизма статистически достоверно ($p < 0,05$) возрастал в соответствии с уровнем как личностной тревожности (ЛТ), так и ситуативной тревожности (СТ). Приведенные выше результаты подтверждаются наличием положительной корреляции нейротизма с уровнем СТ ($r = +0,347$; $p < 0,05$) и более значимую – с уровнем ЛТ ($r = +0,666$; $p < 0,05$).

Заключение. По результатам проведенного исследования установлена статистически достоверная ($p > 0,05$) разница, как по уровню личностной тревожности (ЛТ), так и ситуативной тревожности между беременными, тип темперамента которых соответствовал сангвинику, по сравнению с холериком и меланхоликом, а также флегматику – по сравнению с холериком и меланхоликом. Сравнивая сангвиников с флегматиками и холериков с меланхоликами, статистически достоверная ($p > 0,05$) разница установлена только по уровню ЛТ.

Ключевые слова: беременность, психоэмоциональное состояние, нейротизм, тип темперамента, тревожность.

Estimation of connection of trait and state anxiety with temperament type of pregnant women. V.G. Syusyuka

Certain level of anxiety is required for effective adaptation to reality. According to the scale «neuroticism – emotional stability» anxiety is one of the measuring parameters of the person which reflect individual reaction on stress.

The objective: estimate temperament types of pregnant women and their connection with trait and state anxiety.

Patients and methods. Pregnant 392 women were examined in II and III trimesters. Individual and psychological features of pregnant women and their psychoemotional state were studied using the complex of psychodiagnostic methods: Personality Questionnaire of Bekhterev University, Spielberger-Hanin scale, Eysenck EPQ questionnaire. Variation and statistical processing of results was performed with STATISTICA 6.0 analysis programs.

Results. According to Eysenck Circle, among the main temperament types, conformity to sanguine type was found more frequently and was determined in 139 examined pregnant women: it made 35,46%. Choleric temperament was determined in 94 (23,98%), melancholic – in 88 (22,45%) pregnant women and phlegmatic type was determined in 71 (18,11%) pregnant women. During estimation of questioning results by means of Eysenck EPQ, taking into account anxiety level, there was found that index of neuroticism increased statistically and reliably ($p < 0,05$) to the level of both trait anxiety (TA) and state anxiety (SA). Above mentioned results are confirmed by available positive correlation of neuroticism with SA level ($r = +0,347$; $p < 0,05$) and more significant correlation with TA level ($r = +0,666$; $p < 0,05$).

Conclusions. According to results of performed research the statistically reliable ($p > 0,05$) difference was determined both under the TA level and SA level among pregnant women which temperament type corresponded to sanguine comparing to choleric and melancholic types; and also which corresponded to phlegmatic type comparing to choleric and melancholic. Comparing sanguine persons to phlegmatic ones and choleric persons to melancholic ones there was found statistically reliable ($p > 0,05$) difference only under TA level.

Key words: pregnancy, psychoemotional state, neuroticism, temperament type, anxiety.

Сведения об авторе

Сюсюка Владимир Григорьевич – Кафедра акушерства и гинекологии Запорожского государственного медицинского университета, 69035, г. Запорожье, пр. Маяковского, 26; тел.: (099) 098-82-55. E-mail: svg.zp@i.ua

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Абабков В.А. Адаптація к стрессу. Основы теории, диагностики, терапии / В.А. Абабков, М.Перре. – СПб.: Речь, 2004. – 166 с.
2. Галич С.Р. Прееклампсія як синдром психоемоційної та вегето-судинної дизадаптації: Дис. ... д-ра мед. наук: 14.01.01 / Галич Світлана Родіонівна. – Одеса, 2006. – 326 с.
3. Ефанова Т.С. Психические расстройства и качество жизни беременных с угрозой невынашивания: Дисс. ... канд. мед. наук: 14.01.06 / Ефанова Татьяна Сергеевна. – Томск, 2014. – 228 с.
4. Карелин А.А. Большая энциклопедия психологических тестов / А.А. Карелин. – М.: Эксмо, 2007. – 416 с.
5. Кушнир Е.А. Особенности восприятия времени и временной перспективы беременных женщин / Е.А. Кушнир // Вісник ОНУ ім. І.І. Мечникова. Психологія. – 2014. – Т. 19. – Вип. 3 (33). – С. 64–72.
6. Малкина-Пых И.Г. Психосоматика / Малкина-Пых И.Г. – М.: Эксмо, 2010. – 1024 с. (Новейший справочник психолога).
7. Менделевич В.Д. Клиническая и медицинская психология: учебное пособие / В.Д. Менделевич. – М.: МЕДпресс-информ, 2008. – 432 с.
8. Миронова Е.Е. Сборник психологических тестов. Часть I: Пособие / Е.Е. Миронова. – Мн.: Женский институт ЭНВИЛА, 2005. – 155 с.
9. Назаренко Л.Г. Роль стану психоемоційної сфери вагітної жінки при нормальному і ускладненому гестаційному процесі (огляд літератури) / Назаренко Л.Г. // Жіночий лікар. – 2013. – № 2. – С. 42–46.
10. Нуллер Ю.Л. Структура психических расстройств / Ю.Л. Нуллер. – К: Сфера, 2008. – 128 с.
11. Райгородский Д.Я. Психология и психоанализ беременности. Хрестоматия / Д.Я. Райгородский (редактор-составитель). – Самара: Издательский Дом БАХРАХ-М, 2013. – 784 с.
12. Субботина Л.Ю. Психологическая защита и стресс / Субботина Л.Ю. – Х.: «Гуманитарный Центр», 2013. – 300 с.

Статья поступила в редакцию 11.04.17

ПОЛІЖИНАКС

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

Фармакотерапевтична група. Протимікробні та антисептичні засоби для застосування у 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.

Профілактика венозного тромбоемболізму у вагітних груп ризику: клініко-інструментальне дослідження

В.І. Медведь, М.Є. Кирильчук, О.В. Ісламова, А.І. Автотеєнко, Т.Р. Савка

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

Мета дослідження: вивчення ефективності та безпечності застосування еноксапарину вітчизняного виробництва (Фленокс, ПАТ «Фармак», Україна) у вагітних та породіль з помірним та високим ризиком розвитку венозного тромбоемболізму (ВТЕ).

Матеріали та методи. Під наглядом перебували 32 вагітні з груп помірної та високої ризику розвитку ВТЕ (RCOG, 2009). Усім пацієнткам проведено визначення стану венозного кровотоку нижніх кінцівок (дуплексне сканування), загальноклінічні аналізи. Обстеження виконували до початку лікування або перед пологамі та на 5–7-й день після пологів. Під час вагітності тромбопрофілактику проводили 18 пацієнткам з групи високої ризику розвитку ВТЕ. У післяпологовий період усі 32 пацієнтки отримували препарат Фленокс: з групи помірної ризику ВТЕ – протягом 10 днів, з групи високої ризику – 6 тиж.

Результати. Серед обстежених у 31,25% вагітних діагностовано вроджені та набуті тромбофілії; 9,4% вагітних перебували на тривалому постільному режимі, 21,9% – проводили тромбопрофілактику через наявність важкої кардіальної патології. У 18,75% діагностовано системний червоний вовчак, у 15,6% – важку прееклампсію. У 5 пацієнток тромбози та емболії були діагностовані до вагітності, у 3 – під час даної вагітності, у 2 – як в анамнезі, так і за даної вагітності (через пізній початок тромбопрофілактики).

Соматичну патологію виявляли у всіх випадках, варикозну хворобу – у 12 (37,5%) вагітних. Обтяжений акушерсько-гінекологічний анамнез визначали у всіх жінок. Найчастіше вагітність ускладнювали: загроза мимовільного викидня (53,1%) та передчасних пологів (28,1%), передчасне дозрівання плаценти (43,75%), анемія (18,75%). Через природні пологові шляхи народили 62,5% пацієнток, шляхом кесарева розтину – 37,5%. Середня крововтрата у вагінальних пологах становила 186 ± 90 мл, під час кесарева розтину – 520 ± 50 мл. Більшість немовлят (68,75%) народилися у задовільному стані та не мали жодних проявів негативного впливу препарату, зокрема геморагічних ускладнень.

Проведене лікування не мало значущого впливу на показники загального клінічного аналізу крові, коагулограми та загального аналізу сечі. Відсутність тромбоутворення у жінок з середнім і високим ризиком розвитку ВТЕ є ознакою ефективності проведеного лікування.

Заключення. Еноксапарин (Фленокс) виробництва «Фармак» (Україна) є ефективним і безпечним засобом тромбопрофілактики у вагітних і породіль груп високого та середнього ризику розвитку ВТЕ.

Ключові слова: венозний тромбоемболізм, вагітність, пологи, профілактика, Фленокс.

Венозні тромбози та емболії (ВТЕ) залишаються однією з провідних причин материнської смертності в розвинених країнах, переважно за рахунок тромбоемболії легеневої артерії (ТЕЛА) – до 20% в структурі акушерських

ВТЕ [3, 4, 6, 8]. Венозні ускладнення у вагітних за 2015 рік в Україні становили 3,73%. Серед причин материнської смертності ТЕЛА посідає 3-є місце і становить 16,7%. Вагітність сама по собі є тим станом, при якому у 5–6 разів зростає ризик розвитку венозних тромбозів. Ризик ТЕЛА у вагітних до 5 разів вищий, ніж у загальній популяції одного віку. Післяпологовий період є найнебезпечнішим з погляду розвитку асоційованих з вагітністю та пологамі тромбозів, ризик виникнення яких досягає у середньому 2% [2, 7]. У разі проведення кесарева розтину частота ВТЕ зростає вдвічі при плановій операції та у чотири рази – при ургентному оперативному розродженні [5, 7].

Наявність факторів ризику зумовлює підвищення ризику розвитку ВТЕ під час вагітності і у післяпологовий період. У 79% жінок, які загинули від допологової легеневої емболії у Великій Британії, були визначені фактори ризику. Найбільш значущими факторами ризику розвитку ВТЕ під час вагітності є тромбоз глибоких вен (ТГВ) або легенева емболія і тромбофілія нез'ясованої етіології в анамнезі. У 15–25% випадків епізоди ВТЕ повторюються. Половина жінок, в яких розвиваються тромбоемболічні події під час вагітності, мають тромбофілію або ідіопатичні ВТЕ в анамнезі [1, 2, 7]. На основі типів і загальної кількості факторів ризику, виявлених в окремих пацієнток, можуть бути виділені три групи ризику (високий, середній і низький) і відповідні профілактичні заходи, які можна до них застосувати. Фактори ризику потрібно оцінювати на початку, протягом вагітності, а також після пологів. Проведення вчасної та адекватної тромбопрофілактики значно покращує результати вагітності як для матері, так і для плода.

Мета дослідження: вивчення ефективності та безпечності застосування еноксапарину вітчизняного виробництва (Фленокс, ПАТ «Фармак», Україна) у вагітних та породіль з помірним та високим ризиком розвитку ВТЕ.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Під наглядом перебували 32 вагітні, які за критеріями ризику розвитку ВТЕ RCOG (2009) належать до груп помірної та високої ризику. Усім пацієнткам проведено визначення стану венозного кровотоку на підставі результатів дуплексного сканування вен нижніх кінцівок, загальноклінічні аналізи (загальний аналіз крові, загальний аналіз сечі, коагулограма). Обстеження проведено до початку лікування або перед пологамі, через 10 днів після початку лікування або на 5–7-й день після пологів.

Кольорове дуплексне сканування (КДС) – основний метод неінвазивної діагностики. Він дозволяє оцінити анатомію поверхневої венозної системи, визначити прохідність і стан клапанного апарату різних сегментів глибоких вен, виявити неспроможність клапанів підшкірних і перфорантних вен, диференціювати венозні і артеріовенозні форми ангіодисплазії. Метод також має першорядне значення для оцінювання результатів ліку-

вання, виявлення рецидивів захворювання. Нами проведено оцінювання результатів дослідження морфометричних та гемодинамічних параметрів кровотоку у стегнових, підколінних та великих підшкірних венах. Дослідження проведено за допомогою ультразвукової системи IE033 BOMRHR Philips Ultrasound (США).

Тромбопрофілактику під час вагітності отримували 18 вагітних. З них 5 пацієнток протягом вагітності отримували антикоагулянти непрямой дії (у більшості випадків варфарин), а в терміні 36–37 тиж вагітності були переведені на прямий антикоагулянт Фленокс (еноксапарин), який отримували до пологів та через 5–7 днів після пологів з наступним переходом на вживання варфарину. Семи вагітним еноксапарин був призначений у І триместрі, 2 – у ІІ та 4 – у ІІІ триместрі. У післяпологовий період усі 32 пацієнтки отримували Фленокс. Починали введення через 6 год після вагінальних пологів та через 12 год після кесарева розтину. Післяпологову профілактику жінки з групи помірного ризику тромбоемболізму отримували протягом 10 днів, з групи високого ризику – 6 тиж у післяпологовий період. Дозу препарату розраховували залежно від маси тіла пацієнтки згідно з міжнародними рекомендаціями (RCOG, 2009).

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Серед обстежених у 10 (31,25%) діагностовано вроджені та набуті тромбофілії. Серед них первинний антифосфоліпідний синдром (АФС) було діагностовано у 4 пацієнток, вторинний – у 3 та у 3 – вроджену форму тромбофілії. Три (9,4%) вагітні перебували на тривалому постільному режимі, 7 (21,9%) – отримували тромбопрофілактику через наявність важкої кардіальної патології (вади серця, штучні серцеві клапани, інфаркт під час вагітності). У 6 (18,75%) жінок діагностовано системний червоний вовчак (СЧВ), у 5 (15,6%) вагітність була ускладнена важкою прееклампсією на тлі екстрагенітальних захворювань (артеріальна гіпертензія, ожиріння, СЧВ). У 5 пацієнток тромбози та емболії були діагностовані до вагітності (на тлі вживання комбінованих оральних контрацептивів або пов'язані з попередніми вагітностями), у 3 вагітних під час даної вагітності виявили гострий ілеофemorальний тромбоз і/або ТЕЛА: у 2 – як в анамнезі, так і при даній вагітності (через пізній початок тромбопрофілактики). У 2 пацієнток на тлі основного захворювання протягом вагітності діагностовано виражений тромбоцитоз. Отже, з усіх обстежених 18 (56,25%) пацієнток належали до групи високого ризику розвитку ВТЕ, 14 (43,75%) – до групи середнього ризику.

За віком вагітні розподілилися наступним чином: юних першороділей не зареєстровано, у віці до 27 років – 21, 28–34 роки – 9, 35 років і старші – 4 жінки. Першороділлі становили 43,75% (14 вагітних), повторнороділлі – 56,25% (18 вагітних), з першороділей 9,4% становили першовагітні (3 жінки).

Соматичну патологію виявили у всіх випадках, часто дві і більше нозологічні форми: захворювання нирок – в 11 (34,75%), захворювання сполучної тканини (у тому числі СЧВ) – у 5 (15,6%), патологію травного тракту (ТТ) – у 13 (40,6%), варикозну хворобу – у 12 (37,5%), артеріальну гіпертензію – у 7 (21,9%), ожиріння – у 3 (9,4%), захворювання щитоподібної залози – також у 3 (9,4%), міопію високого ступеня – у 2 (6,25%) вагітних.

Обтяжений за тромботичними (тромбоемболічними) подіями спадковий анамнез (інсульты та інфаркти) серед родичів відзначали у 6 вагітних, що становило 18,75%.

Обтяжений акушерсько-гінекологічний анамнез реєстрували у всіх вагітних: безплідність – у 4, завармерлі

вагітності – у 12, мимовільні аборти – у 23, інфекції, що передаються статевим шляхом, – у 12, atopічну вагітність – у 2, ендометріоз – в 1, лейоміому матки – у 2, гормональні порушення – в 1.

Усі повторнороділлі (18 жінок) у попередніх вагітностях у 100% випадків мали ускладнення: прееклампсію (38,9%), передчасне відшарування нормально розташованої плаценти (5,6%), післяпологові кровотечі (11,1%), синдром затримки росту плода – СЗРП (44,4%), антенатальну загибель плода (33,3%).

Раннє відвідування за даної вагітності становило 100%.

У І триместрі вагітності у 17 (53,1%) пацієнток діагностовано загрозу мимовільного викидня, у 5 (15,6%) – запальні захворювання сечостатевої системи, у 6 (18,75%) за даними УЗД діагностовано відшарування хоріона, у 2 (6,25%) жінок – тромбози і по 1 випадку – тромбоемболію дрібних гілок легеневої артерії та інфаркт міокарда.

У ІІ триместрі у 15 (46,9%) вагітних відзначені явища загрози мимовільного викидня і передчасних пологів, патологія плаценти у формі раннього її старіння та низької плацентации – у 6 (18,75%), анемія вагітних – у 5 (15,6%).

У ІІІ триместрі у 9 (28,1%) вагітних була виявлена загроза передчасних пологів, у 14 (43,75%) – передчасне старіння плаценти, у 9 (28,1%) – плацентарна дисфункція, у 3 (9,4%) – СЗРП, у 6 (18,75%) – анемія, в 1 (3,1%) – багатоводдя та у 2 (6,25%) – передчасне відшарування нормально розташованої плаценти.

Через природні пологові шляхи народили 20 (62,5%) пацієнток. Дванадцять (37,5%) жінкам проведений кесарів розтин, з них 9 (75,0%) – у плановому порядку, а 3 (25,0%) – в ургентному. У 60,0% випадків пологи були програмовані. Це дає змогу завчасно (не менше ніж за 8 год до пологів) відмінити введення Фленоксу. Передчасно народили 5 (15,6%) жінок: у 30–32 тиж одна, у 33–36 тиж – чотири пацієнтки.

Перебіг пологів у жінок з групи ризику розвитку ВТЕ відрізнявся значною частотою таких ускладнень, як передчасний вилив навколоплідної рідини (28,1%) та дистрес плода (15,6%). Середня крововтрата у вагінальних пологах становила 186 ± 90 мл, під час кесарева розтину – 520 ± 50 мл без достовірної різниці між пацієнтками, які отримували Фленокс під час вагітності, та тими, яким препарат призначали у післяпологовий період. У третій період пологів та післяпологовий період не було відзначено жодного випадку кровотеч.

У задовільному стані (8–10 балів за шкалою Апгар) народилося 68,75% немовлят, 5 (15,6%) новонароджених були оцінені у 6–7 балів за шкалою Апгар і стільки ж (15,6%) – у 4–5 балів. Серед новонароджених, матері яких отримували Фленокс під час вагітності, у ранній неонатальний період геморагічних ускладнень не діагностовано. У 3 з 5 передчасно народжених немовлят діагностовано субепідимальні крововиливи, що є характерним ускладненням для недоношених дітей.

Варикозні вени є підґрунтям для розвитку тромботичних ускладнень під час вагітності: модифіковані стінки судин, уповільнення кровотоку, зумовлені вагітністю конфігурації адгезивно-агрегаційних параметрів формених елементів крові і плазмової ланки гемостазу. Усім пацієнткам до початку лікування та на 5–7-у добу у післяпологовий період проведено КДС вен нижніх кінцівок. Варикозну хворобу виявлено у 12 (37,5%) вагітних, з них у 3 – ретикулярний варикоз. За класифікацією СЕАР (1994) у 5 (15,6%) жінок діагностовано 1–2-у стадію хвороби, у 4 (9,4%) – 3–4-у стадію, у 2 (6,25%) – з ознаками хронічної венозної недостатності. У 3 (9,4%) жінок з групи високого ризику діагностовано тромбози поверхневих (6,25%) та

глибоких (3,1%) вен нижніх кінцівок. Цим пацієнткам Фленокс призначали у лікувальній дозі.

У більшості пацієнток глибокі (96,9%) та поверхневі (93,7%) вени до призначення Фленоксу були прохідні. Пристінкового тромбоутворення у післяпологовий період не було виявлено у жодної вагітної. У всіх трьох пацієнток з тромбозами на 7-у добу після пологів за результатами КДС вен нижніх кінцівок діагностовано повну реканалізацію судин.

Діаметр поперечного перетину (ДПП) стегнової вени (СВ), великої підшкірної вени (ВПВ) та підколінної вени (ПВ) до призначення тромбопрофілактики та на 5–7-й день після пологів наведено у табл. 1. Різниця діаметра глибоких та поверхневих вен до лікування та після пологів не виявлено. Середня лінійна швидкість (СЛШ) антеградного кровотоку у СВ більшості (84,37%) пацієнток як до, так і після лікування була у межах норми ($>77,0$ см/с). У 12,5% хворих вона визначалась у межах 40–70 см/с, у 3,1% <40 см/с.

Кровотік у ВПВ до лікування був порушений у 37,5% вагітних, тоді як на 5–7-у добу лише у 25,0% жінок (табл. 2). Цей факт можна пояснити як зниженням тиску у вагітній матці, так і тривалим застосуванням компресійного трикотажу. СЛШ у ПВ переважно (71,9%) була у межах норми.

За допомогою КДС патологічний венозний рефлюкс діагностовано у 7 (21,9%) жінок, мінімальний рефлюкс під час проби Вальсальви – у 5 (15,6%).

Окрім призначення еноксапарину усім пацієнткам з варикозною хворобою було рекомендовано носіння компресійного трикотажу, у тому числі під час пологів та у післяпологовий період. Під час контрольного обстеження на 5–7-у добу у післяпологовий період за результатами дуплексного сканування вен нижніх кінцівок ознак їхнього тромбозу не виявлено у жодному випадку. Слід зазначити, що в одному випадку у пацієнтки з вираженим тромбозом (тромбоцити 750 тис. – 1,1 млн/мл) на тлі вродженої гемолітичної анемії під час проведення інфузійної терапії виник тромбофлебіт кубітальної вени. Після скасування інфузій, збільшення дози Фленоксу до лікувальної та місцевої терапії протягом кількох днів отримали позитивний результат лікування.

Проведене лікування значуще не впливало на показники загального клінічного аналізу крові, коагулограми та загального аналізу сечі. Клінічні обстеження крові проводили до лікування, на 10-у добу після початку лікування та на 5–7-й день після пологів (табл. 3).

Вагітність і, надто, післяпологовий період багаторазово підвищують ризик розвитку ВТЕ, а ТЕЛА залишається провідною причиною материнських втрат у розвинених

Таблиця 1

Розподіл вагітних та породіль залежно від діаметра поперечного перерізу вен нижніх кінцівок, абс. число (%)

Термін обстеження	ДПП, см	Кількість пацієнток		
		СВ	ВПВ	ПВ
До лікування	0,4-0,7	27 (84,37)	23 (71,9)	ПВ
	0,8-1,4	4 (12,5)	7 (21,9)	4 (12,5)
	$>1,4$	1 (3,1)	2 (6,25)	27 (84,37)
5-7-а доба після пологів	0,4-0,7	28 (87,5)	24 (75,0)	1 (3,1)
	0,8-1,4	3 (9,4)	6 (18,75)	3 (9,4)
	$>1,4$	1 (3,1)	2 (6,25)	28 (87,5)

Таблиця 2

Розподіл вагітних та породіль залежно від середньої лінійної швидкості у великій підшкірній вені, абс. число (%)

Середня лінійна швидкість, см /с	Кількість пацієнток	
	До лікування	5-7-а доба після пологів
$>77,0$	20 (62,5)	24 (75,0)
76,0-60,0	10 (31,25)	7 (21,9)
$<60,0$	2 (6,25)	1 (3,1)

країнах. Свідченням надзвичайної актуальності та великої медико-соціальної значущості проблеми ВТЕ є щорічна оновлюваність міжнародних і національних Рекомендацій (Гайдлайнів). Нерідко, навіть двічі на рік, з'являються документи найвищого рівня, присвячені цій проблемі. Частина з таких документів присвячена суто акушерським аспектам ВТЕ, інші, загального плану, містять спеціальні акушерські розділи.

Проаналізувавши усі великі сучасні Гайдлайни щодо ВТЕ, ТЕЛА і тромбопрофілактики, ми встановили, що усі з них без виключення рекомендують застосування у вагітних дальтепарину, еноксапарину і тинзапарину. Останній поки не зареєстровано в Україні, а з двох інших еноксапарин є преферентним засобом, оскільки має кращі фармакокінетичні показники (вище співвідношення анти-Ха/анти-Па, довший період напіввиведення, менша молекулярна маса, вищий ступінь фракціонування). До того ж еноксапарин має найбільшу і найпереконливішу доказову базу ефективності та безпечності в акушерстві. Проте не можна не зазначити, що усі дослідження, які склали доказову базу енаксапарину, проведено з оригінальним препаратом, а будь-який його біосиміляр

Таблиця 3

Основні показники клінічних досліджень крові

Показник	До лікування	10-а доба від початку лікування	5–7-а доба після пологів
НВ, г/л	118,1 \pm 11,0	120,2 \pm 9,2	112,4 \pm 9,9
Лейкоцити, $\times 10^9$ /л	7,4 \pm 0,6	7,9 \pm 0,5	8,9 \pm 0,7
Тромбоцити, $\times 10^9$ /л	289,9 \pm 17,4	230,1 \pm 23,0	250,3 \pm 18,9
Фібриноген, г/л	4,5 \pm 0,17	4,2 \pm 0,14	3,9 \pm 0,20
Фібриноген В+, %	18,75	9,4	6,25
МНО	1,0 \pm 0,3	1,2 \pm 0,2	1,3 \pm 0,1
АЧТЧ, с	20,37 \pm 0,75	27,13 \pm 0,43	26,29 \pm 0,61
Час згортання (Лі–Вайт), хв	5,3 \pm 0,2	5,8 \pm 0,4	4,7 \pm 0,5

має довести свою біоподібність щодо ефективності та безпечності.

Саме з такою метою – визначити тромбопрофілактичну ефективність і клінічну безпеку для матері та плода вітчизняного препарату Фленокс (еноксапарин) – проведено наше дослідження. Під ефективністю ми розуміли відсутність тромбоутворення під час вагітності у жінок високого ризику розвитку ВТЕ та після пологів у жінок середнього і високого ризику. Окрім оцінки клінічних симптомів, виконували дуплексне сканування вен нижніх кінцівок до початку введення Фленоксу та через 5–7 днів після пологів. У жодному випадку ані клінічно, ані інструментально ознак флеботромбозу не відзначено, отже, слід визнати високу тромбопрофілактичну ефективність препарату у вагітних і породіль.

Безпеку для матері ми оцінювали за відсутністю побічних реакцій, притаманних представникам групи низькомолекулярних гепаринів. У наших спостереженнях не відзначено випадків вираженої тромбоцитопенії, великих кровотеч, а дрібні крововиливи у місцях ін'єкцій спос-

терігались менш ніж у третини пацієнток. Жодного разу не виникло потреби скасувати введення Фленоксу. Отже, є усі підстави вважати препарат цілком безпечним, а його переносимість – доброю.

У тих випадках, коли Фленокс було призначено ще під час вагітності, діти, що народилися, не мали жодних проявів негативного впливу препарату, зокрема геморагічних ускладнень. Це є цілком очікуваним, природним явищем, оскільки еноксапарин через свою молекулярну масу не проникає крізь плаценту, отже – не може впливати на плід.

ВИСНОВКИ

Низькомолекулярні гепарини є препаратами вибору для попередження венозного тромбоемболізму в акушерській практиці.

Препарат Фленокс (виробництво ПАТ «Фармак», Україна) є ефективним і безпечним засобом тромбопрофілактики у вагітних і породіль груп високого та середнього ризику розвитку венозного тромбоемболізму.

Профілактика венозного тромбоемболізму у вагітних груп ризику:

клинико-инструментальное исследование
В.И. Медведь, М.Е. Кирильчук, Е.В. Исламова,
А.И. Автомеенко, Т.Р. Савка

Цель исследования: изучение эффективности и безопасности применения эноксапарина отечественного производства (Фленокс, ПАО «Фармак», Украина) у беременных и рожениц с умеренным и высоким риском развития венозного тромбоемболізма (ВТЕ).

Материалы и методы. Под наблюдением находились 32 беременные из групп умеренного и высокого риска развития ВТЕ (RCOG, 2009). Всем пациенткам проведены определение состояния венозного кровотока нижних конечностей (дуплексное сканирование), общеклинические анализы. Обследование выполнено до начала лечения или перед родами и на 5–7-й день после родов. Во время беременности тромбопрофилактику проводили 18 пациенткам из группы высокого риска развития ВТЕ. В послеродовой период все 32 пациентки получали Фленокс: из группы умеренного риска развития ВТЕ – в течение 10 дней, из группы высокого риска – 6 нед.

Результаты. Среди обследованных у 31,25% беременных диагностированы врожденные и приобретенные тромбофилии; 9,4% беременных находились на длительном постельном режиме, 21,9% – проводили тромбопрофилактику из-за наличия тяжелой кардиальной патологии. У 18,75% диагностирована системная красная волчанка, в 15,6% – тяжелая преэклампсия. У 5 пациенток тромбозы и эмболии были диагностированы до беременности, у 3 – во время данной беременности, у 2 – как в анамнезе, так и при данной беременности (из-за позднего начала тромбопрофилактики). Соматическую патологию выявлено во всех случаях, варикозную болезнь – у 12 (37,5%) беременных. Отягощенный акушерско-гинекологический анамнез был у всех женщин.

Чаще всего беременность осложняли: угроза самопроизвольного выкидыша (53,1%) и преждевременных родов (28,1%), преждевременное созревание плаценты (43,75%), анемия (18,75%). Через естественные родовые пути родили 62,5% пациенток, путем кесарева сечения – 37,5%. Средняя кровопотеря при вагинальных родах составила 186±90 мл, во время кесарева сечения – 520±50 мл. Большинство младенцев (68,75%) родились в удовлетворительном состоянии и не имели никаких проявлений негативного влияния препарата, в частности геморагических осложнений.

Проведенное лечение не имело значимого влияния на показатели общего клинического анализа крови, коагулограммы и общего анализа мочи. Отсутствие тромбообразования у женщин среднего и высокого риска развития ВТЕ является признаком эффективности проводимого лечения.

Заключение. Эноксапарин (Фленокс) производства «Фармак» (Украина) является эффективным и безопасным средством тромбопрофилактики у беременных и рожениц групп высокого и среднего риска развития ВТЕ.

Ключевые слова: венозный тромбоемболізм, беременность, роды, Фленокс.

Prevention of venous thromboembolism in pregnant, which included to risk groups: clinical and instrumental research

V. Medved, M. Kyrylchuk, O. Islamova,
A. Avtomieienko, T. Savka

The objective: of our research was to examine the efficiency and safety of enoxaparin domestic production (Flenox, JSC «Farmak», Ukraine) in women during pregnancy and puerperium which included moderate and high risk of venous thromboembolism (VTE).

Patients and methods. There were 32 pregnant women under observation, who belonged to the moderate and high risk of VTE (RCOG, 2009). At all patients was defined the condition of a venous blood flow of the lower extremities (duplex scanning) and clinical tests. The study was conducted before treatment or before delivery and 5–7 days after birth. During pregnancy, 18 patients with high risk of VTE received thromboprophylaxis. In the puerperium, all 32 patients received Flenox: a group of moderate risk of VTE within 10 days, with high risk – 6 weeks.

Results. Among the patients in 31,25% were diagnosed congenital and acquired thrombophilia. 9,4% of pregnant women had long bed rest, 21,9% received thromboprophylaxis because of severe cardiac disease. In 18,75% were diagnosed systemic lupus erythematosus in 15,6% severe preeclampsia. In 5 patients thrombosis and embolism diagnosed before pregnancy to 3 patients during this pregnancy, 2 as a history, and in this pregnancy (due to late start of thromboprophylaxis).

Somatic pathology occurred in all cases, varicose veins was in 12 (37,5%) pregnant. Burdened obstetric and gynecological history were at all women. The most common complications of pregnancy were: the risk of spontaneous miscarriage (53,1%) and preterm birth (28,1%), preterm aging of the placenta (43,75%), anemia (18,75%). Vaginal childbirth was in 62,5% and 37,5% of patients given birth by cesarean section. The average blood loss in vaginal deliveries was 186±90 ml, during cesarean section 520±50 ml. Most babies (68,75%) were born in a satisfactory condition and did not have any signs of negative effects of the drug, including bleeding complications. The treatment had not significant effect on the overall performance of complete blood count, urinalysis, coagulation. Lack of the thrombosis during pregnancy in women at high risk of VTE and postpartum women which had middle and high risk is a sign of the effectiveness of the treatment.

Conclusion. Enoxaparin (Flenox) production of «Farmak» (Ukraine) is effective and safe means of thromboprophylaxis at women during pregnancy and the puerperal period which have moderate and high risk of development of VTE.

Key words: venous thromboembolism, pregnancy, delivery, Flenox.

ФЛЕНОКС®

Enoxaparin sodium

Оптимальний НМГ за рахунок
ідеального поєднання
ефективності та безпеки



ПАТ «Фармак», вул. Фрунзе, 63, м. Київ,
04080, Україна; тел.: +38 (044) 496 87 87
e-mail: info@farmak.ua | www.farmak.ua

Коротка інструкція для медичного застосування препарату ФЛЕНОКС®

Фармакотерапевтична група. Антитромботичні засоби. Група гепарину. Еноксапарини. Код АТС B01A B05. **Клінічні характеристики. Показання.** Профілактика венозного тромбозу та емболії при ортопедичних або загальнохірургічних операціях; профілактика венозних тромбоемболічних ускладнень у терапевтичних хворих, які перебувають на ліжковому режимі у зв'язку з гострими захворюваннями (серцева недостатність III або IV класу за класифікацією NYHA, дихальна недостатність, тяжкий гострий інфекційний процес, ревматичні захворювання); попередження тромбоутворення в екстракорпоральній системі кровообігу при гемодіалізі; лікування діагностованого тромбозу глибоких вен, який супроводжується або не супроводжується тромбоемболією легеневої артерії, крім випадків, які потребують проведення тромболітичної терапії чи хірургічного втручання; лікування нестабільної стенокардії і гострої фази інфаркту міокарда без зубця Q у комбінації з ацетилсаліциловою кислотою; лікування гострого інфаркту міокарда з підйомом/елевациєю сегмента ST у комбінації з тромболітичним засобом у хворих, яким можливе подальше застосування коронарної ангіопластики, а також у хворих, яким цю процедуру не проводять. **Побічні реакції.** Геморагічні прояви викликані переважно: супутніми факторами ризику (органічні ураження, при яких існує ймовірність виникнення кровотечі, вік, ниркова недостатність, мала маса тіла та деякі комбінації лікарських засобів); невиконанням терапевтичних рекомендацій, а саме — тривалості лікування та корекції дози з урахуванням маси тіла пацієнта. Повідомлялося про поодинокі випадки виникнення гематоми спинного мозку під час спинномозкової анестезії, аналгезії або епідуральної анестезії, що проводилися після застосування низькомолекулярного гепарину. Повідомлялося про випадки виникнення тромбоцитопенії. Можливе також безсимптомне та зворотне підвищення кількості тромбоцитів. Повідомлялося про виникнення гіперкаліємії та транзиторне підвищення рівнів трансаміназ. **Регістраційне посвідчення** № UA/9353/01/01. Наказ МОЗ України № 711 від 10.09.2012.

Сведения об авторах

Медведь Владимир Исаакович – ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины», 04050, г. Киев, ул. Платона Майборода, 8; тел.: (044) 483-61-67. *E-mail: vladimirmedved@ukr.net*

Кирильчук Мила Евгеньевна – ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины», 04050, г. Киев, ул. Платона Майборода, 8; тел.: (044) 483-22-69. *E-mail: milae@ukr.net*

Исламова Елена Васильевна – ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины», 04050, г. Киев, ул. Платона Майборода, 8; тел.: (044) 483-22-69

Автомеев Алла Игоревна – ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины», 04050, г. Киев, ул. Платона Майборода, 8; тел.: (044) 483-22-69

Савка Тарас Романович – ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины», 04050, г. Киев, ул. Платона Майборода, 8; тел.: (044) 483-22-69

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Ус І.В. Прогнозування, профілактика та корекція порушень гемостазу у жінок із загрозою передчасних пологів: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – К., 2016. – 19 с.
2. Профилактика венозных тромбозов и осложнений в акушерстве и гинекологии: клинические рекомендации / Г.Т. Сухих, О.С. Филиппов, Т.Е.Белокриницкая [и др.]. // Акушерство и гинекология. – 2014. – № 10. – С. 1–18.
3. Кокрановское руководство: беременность и роды / Дж. Юстус Хофмейр и соавт. – М.: «Логосфера», 2010. – 394 с.
4. Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. Chest Am Coll Chest Phys. 2012; 141:2. doi: 10.1378/chest.11-2304.
5. Bates, S.M. et al. VTE, thrombophilia, antithrombotic therapy, and pregnancy: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. Chest, 2012. 141(2 Suppl): p. e691S-736S.
6. ESC Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism. European Heart Journal. 2014; August 29, 2014; 48. Advance Access published. doi: 10.1093/eurheartj/ehu283.
7. Reducing the Risk of Venous Thromboembolism during Pregnancy and the Puerperium / RCOG Green-top Guidelin // No. 37a, April 2015. - 40 p.
8. Sultan AA, West J, Tata LJ, Fleming KM, Nelson-Piercy C, Grainge MJ. Risk of first venous thromboembolism in and around pregnancy: a population-based cohort study. Br J Haematol. 2012 Feb;156(3):366-73.

Статья поступила в редакцию 20.04.17

Профілактика акушерської та перинатальної патології при використанні родинно орієнтованих технологій під час вагітності та пологів

С.Ю. Вдовиченко

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

Мета дослідження: зниження частоти акушерської та перинатальної патології на підставі використання родинно орієнтованих технологій під час вагітності та партнерських пологів.

Матеріали та методи. Відповідно до поставленої мети дослідження були проведені у три етапи: на першому етапі був проведений ретроспективний аналіз клінічного перебігу 26 291 вагітності і пологів за 2010–2014 рр.; на другому етапі був проведений проспективний аналіз розродження 300 жінок (основна, 1-а, група), яких було проведено за розробленим нами алгоритмом ведення жінок з використанням родинно орієнтованих технологій; як 2-а група, порівняння, було проаналізовано 300 пологів без участі партнера; на третьому етапі були вивчені медико-соціальні особливості у 100 жінок, у яких були використані родинно орієнтовані технології, та їхніх чоловіків, а також у 100 лікарів акушерів-гінекологів.

Результати. Клінічний перебіг вагітності та пологів при використанні родинно орієнтованих технологій та партнерських пологів характеризується зниженням частоти ускладнень під час гестації та пологів – анемії вагітних (на $4,3 \pm 0,4\%$); плацентарної дисфункції (на $9,6 \pm 0,9\%$); затримки розвитку плода (на $5,3 \pm 0,5\%$); аномалій пологової діяльності (на $9,7 \pm 0,9\%$); дистресу плода (на $1,0 \pm 0,1\%$); кесаревих розтинів (на $6,0 \pm 0,6\%$); порушень контрактильної активності матки після пологів (на $9,3 \pm 0,9\%$); ранової інфекції (на $1,7 \pm 0,1\%$), підвищенням частоти нормогалакції (на $11,0 \pm 1,0\%$) та зменшенням гіпогалакції різного ступеня (на $6,0 \pm 0,6\%$). Крім того, спостерігається підвищення частоти народження дітей з оцінкою за шкалою Апгар більше 7 балів (на $5,6 \pm 0,5\%$); зменшення порушень постнатальної адаптації новонароджених (на $6,7 \pm 0,6\%$) та відсутність плодових втрат. Розроблений алгоритм дозволяє підняти рівень позитивного відношення лікарів зі стажем до 10 років на $21,2 \pm 2,2\%$ та зі стажем більше 10 років – на $16,2 \pm 1,6\%$, а також знизити рівень агресивного ведення пологів на $21,2 \pm 2,1\%$.

Заключення. Результати проведених досліджень свідчать, що використання родинно орієнтованих технологій під час вагітності та пологів за розробленим нами алгоритмом дозволяє покращити акушерські та перинатальні результати розродження, що є підставою для широкого використання їх у практичній охороні здоров'я.

Ключові слова: родинно орієнтовані технології, вагітність, пологи, профілактика.

Демографічна ситуація в Україні продовжує залишатися несприятливою, вимагає наукового обґрунтування і розроблення нових підходів щодо зниження частоти акушерської і перинатальної патології, яка залишається досить високою у порівнянні з Європейськими країнами [4, 5, 7, 8]. За даними сучасної статистики [1–3] пологи, що перебігають фізіологічно, фіксують лише у 25–30% випадків, а патологічні відхилення у стані здоров'я жінок і новонароджених – у 40–50% випадків. Вони і є основною причиною материнської і дитячої смертності [4–6].

Акушерська агресія на сьогодні залишається однією з основних причин високого рівня оперативних втручань при розродженні, які не завжди медично обґрунтовані і можуть бути наслідком неадекватних економічних взаємин між лікарем і пацієнткою [5]. У сучасному суспільстві на тлі політичної і економічної кризи зростає незадоволення населення якістю акушерської і перинатальної допомоги, причому більше 50% жінок і їхніх сімей незадоволені якістю надання допомоги при розродженні [1–6].

Частота родинно орієнтованих технологій, у тому числі і партнерських пологів, зростає у родопомічних установах з року в рік, при цьому автори відзначають як позитивні, так і негативні сторони такої тенденції [4, 5]. Проте на сьогодні відсутнє наукове обґрунтування методології проведення і впровадження родинно орієнтованих технологій під час ведення пацієнток на прегравідарному етапі, у жіночій консультації і акушерському стаціонарі. Крім того, не розроблені критерії включення і виключення, не проведений порівняльний аналіз ефективності родинно орієнтованих технологій та партнерських пологів на різних рівнях охорони здоров'я: центральній районній лікарні, міського пологового будинку та ін.

Усе згадане вище є достатнім обґрунтуванням актуальності обраної наукової проблеми.

Мета дослідження: зниження частоти акушерської та перинатальної патології на підставі використання родинно орієнтованих технологій під час вагітності та партнерських пологів.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Відповідно до поставленої мети дослідження були проведені в три етапи.

На першому етапі був проведений ретроспективний аналіз клінічного перебігу 26 291 вагітностей і пологів за 2010–2014 рр. у жінок, яких було розроджено у пологових відділеннях типової центральній районній лікарні (Києво-Святошинський район Київської області) – 7557 пологів, з яких 1961 – партнерські пологи (ПП), і в типовому міському пологовому будинку (клінічний пологовий будинок № 1 м. Києва) – 18 734 пологів, з яких 2556 – ПП.

На другому етапі був проведений проспективний аналіз розродження 300 жінок (основна, 1-а, група), яких було проведено за розробленим нами алгоритмом ведення жінок з використанням родинно орієнтованих технологій, у пологовому будинку № 1 м. Києва у 2015 р. Як 2-а група, порівняння, було проведено у цій же лікувальній установі у 2015 р. Групи пацієнток були підібрані з дотриманням принципу рандомізації і були зібрані щодо чинників перинатального ризику.

На третьому етапі були вивчені медико-соціальні особливості у 100 жінок та їхніх чоловіків, у яких були використані родинно орієнтовані технології, а також у 100 лікарів акушерів-гінекологів, які проходили навчання у НМАПО імені П.Л. Шупика на передатестаційних циклах та циклах тематичного удосконалення.

Критерії включення у 1-й і 2-й групах були ідентичними:

- доношена вагітність (37–41 тиж);
- наявність одного плода;
- головне передлежання плода;
- відсутність важкої екстрагенітальної патології;
- відсутність показань до планового абдомінального розродження;
- компенсований стан плода;
- згода подружньої пари для 1-ї групи або лише жінки – для 2-ї групи;
- відсутність клінічно виражених запальних захворювань у партнерів на момент розродження (ГРВІ, гнійничкове ураження шкіри і ін.) – лише для 1-ї групи;

Критерії виключення:

- термін вагітності менше 37 і більше 41 тиж;
- тазове передлежання, косе і поперечне положення плода;
- багатоплідність;
- важка екстрагенітальна патологія;
- наявність показань до кесарева розтину;
- декомпенсований стан плода на момент початку пологів;
- клінічно виражені запальні захворювання у партнерів – лише для 1-ї групи;
- психологічна неготовність партнерів – лише для 1-ї групи.

Розроблений нами алгоритм ведення жінок основної групи з використанням родинно орієнтованих технологій включав наступні моменти:

- мотивація на ПП, починаючи з етапу жіночої консультації, що включає спільні відвідини лікаря з партнером протягом всієї вагітності;
- рання консультація перинатального психолога (з моменту ухвалення рішення про ПП) з розробленням індивідуального плану ведення вагітності і розродження;
- проведення клініко-функціонального обстеження (УЗД, КТГ, доплерометрія) за участі партнера і обговорення всіх виникаючих питань;
- відвідини акушерського стаціонару у 36 тиж вагітності для огляду родинних пологових залів і проведення індивідуальної підготовки до розродження;
- під час госпіталізації до акушерського стаціонару – спільне рішення з партнером про його роль на всіх етапах розродження (повна присутність; лише у перший період; відсутність під час другого періоду пологів; присутність у післяпологовий період тощо);
- використання різних способів знеболювання у перший і другий періоди пологів;
- варіант прикладання новонародженого до грудей матері і тіла батька;
- рання виписка зі стаціонару з урахуванням клінічного перебігу пологів.

Ведення жінок 2-ї групи проводили відповідно до наказів МОЗ України тією самою медичною бригадою з використанням всіх можливих методів знеболювання, раннє прикладання до грудей та інші моменти, за винятком присутності партнера.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Результати проведеного ретроспективного аналізу (2010–2014 рр.) свідчать про невелику кількість партнерських пологів як в умовах міського пологового будинку ($13,7 \pm 1,2\%$), так і центральної районної лікарні ($25,9 \pm 2,4\%$).

При зростанні частоти партнерських пологів в умовах акушерських стаціонарів будь-якого рівня (до 30,0%) відбуваються вірогідні зміни ($p < 0,05$) наступних показників:

- збільшення кількості фізіологічних пологів ($9,1 \pm 0,9\%$); народження дітей з оцінкою за шкалою Апгар більше 7 балів ($11,3 \pm 1,2\%$) та регіонарної анестезії ($12,1 \pm 1,2\%$);

- зниження частоти ускладнених пологів ($9,0 \pm 0,8\%$); народження дітей с оцінкою за шкалою Апгар менше 7 балів ($10,9 \pm 1,1\%$); дистресу плода ($4,8 \pm 0,4\%$); кесаревих розтинів ($4,3 \pm 0,4\%$); травматизації м'яких тканин пологових шляхів ($6,8 \pm 0,4\%$); аномалій пологової діяльності ($2,8 \pm 0,2\%$) та крововтрати більше 1% від маси тіла ($1,1 \pm 0,1\%$).

Незалежно від частоти використання партнерських пологів вірогідно не змінюється ($p > 0,05$) частота передчасного розриву плодових оболонок, тазового передлежання, клінічно вузького таза та передчасного відшарування нормально розташованої плаценти.

Використання родинно орієнтованих технологій під час вагітності дозволяє нормалізувати функціональний стан вегетативної нервової системи, а також знизити частоту основних порушень психологічного статусу жінок:

- погіршення пам'яті, кмітливості і уваги (на $20,0 \pm 2,0\%$);
- наявності фізичного і психічного дискомфорту (на $13,0 \pm 1,2\%$);
- занепокоєння за стан свого здоров'я (на $10,0 \pm 1,0\%$);
- побоювання за результат пологів, здоров'я майбутньої дитини і труднощів, пов'язаних з доглядом за новонародженим (на $10,0 \pm 1,0\%$);
- погіршення настрою і відчуття пригнічення (на $13,3 \pm 1,2\%$);
- проявів напруженості (на $8,0 \pm 0,6\%$);
- різних порушень сну (на $6,6 \pm 0,6\%$);
- відчуття паніки, страху і відчаю (на $6,6 \pm 0,6\%$).

Найбільш виражений позитивний вплив родинно орієнтованих технологій на функціональний стан фетоплацентарного комплексу відбувається у 32–36 тиж вагітності на тлі нормалізації психоемоційного стану. Він полягає у зниженні частоти ехографічних змін (на $8,4 \pm 0,8\%$); нормалізації гемодинаміки в артеріях пуповини та плода; корекції дисгормональних та дисметаболических порушень, а саме:

- підвищення рівня естріолу (на $10,2 \pm 1,1\%$); прогестерону (на $11,4 \pm 1,2\%$); плацентарного лактогену (на $12,3 \pm 1,2\%$); хоріонічного гонадотропіну (на $13,1 \pm 1,3\%$) та трофічного бета-глікопротеїну (на $14,4 \pm 1,4\%$);
- зниження вмісту альфа-фетопроїну (на $10,2 \pm 1,1\%$); плацентарного альфа-1-мікроглобуліну (на $12,0 \pm 1,1\%$); альфа-2-мікроглобуліну фертильності (на $13,6 \pm 1,4\%$) та тестостерон-естрадіолзв'язувального глобуліну (на $15,2 \pm 1,5\%$).

Клінічний перебіг вагітності та пологів при використанні родинно орієнтованих технологій та партнерських пологів характеризується зниженням частоти ускладнень під час гестації та пологів – анемії вагітних (на $4,3 \pm 0,4\%$); плацентарної дисфункції (на $9,6 \pm 0,9\%$); затримки розвитку плода (на $5,3 \pm 0,5\%$); аномалій пологової діяльності (на $9,7 \pm 0,9\%$); дистресу плода (на $1,0 \pm 0,1\%$); кесаревих розтинів (на $6,0 \pm 0,6\%$); порушень контрактильної активності матки після пологів (на $9,3 \pm 0,9\%$) та ранової інфекції (на $1,7 \pm 0,1\%$).

Перинатальні наслідки розродження жінок при використанні родинно орієнтованих технологій та партнерських пологів полягають у підвищенні частоти народження дітей з оцінкою за шкалою Апгар більше 7 балів (на $5,6 \pm 0,5\%$); зменшенні порушень постнатальної адаптації новонароджених (на $6,7 \pm 0,6\%$) та відсутності плодових втрат.

Ведення жінок під час вагітності з використанням родинно орієнтованих технологій та партнерські пологи позитивно впливають на стан лактації, який полягає у підвищенні частоти нормолактії (на $11,0 \pm 1,0\%$); зменшенні гіполактії різного ступеня (на $6,0 \pm 0,6\%$); відсутності алактії та покращанні якісних показників грудного молока: збільшення вмісту загального білка (на $15,2 \pm 1,5\%$); ліпідів (на $17,3 \pm 1,6\%$) та нормалізації концентрації імуноглобулінів А, М та G.

Упровадження розробленого алгоритму ведення вагітності та пологів з використанням родинно орієнтованих технологій у навчальний процес на етапах проведення навчально-практичних семінарів, передатестаційних циклів та циклів тематичного удосконалення дозволяє підняти рівень позитивного відношення лікарів зі стажем до 10 років на $21,2 \pm 2,2\%$ та зі стажем більше 10 років – на $16,2 \pm 1,6\%$, а також знизити рівень агресивного ведення пологів на $21,2 \pm 2,1\%$.

Профилактика акушерской и перинатальной патологии при применении семейно ориентированных технологий во время беременности и родов
С.Ю. Вдовиченко

Цель исследования: снижение частоты акушерской и перинатальной патологии на основе применения семейно ориентированных технологий во время беременности и партнерских родов.

Материалы и методы. В соответствии с поставленной целью исследования были проведены в три этапа: на первом этапе был проведен ретроспективный анализ клинического течения 26 291 беременности и родов за 2010–2014 гг.; на втором этапе был проведен проспективный анализ родоразрешения 300 женщин (1-я, основная, группа), которые были проведены по разработанному нами алгоритму с применением семейно ориентированных технологий; как 2-я группа, сравнения, было проанализировано 300 родов без участия партнера; на третьем этапе были изучены медико-социальные особенности у 100 женщин, у которых были использованы семейно ориентированные технологии, и их мужей, а также у 100 врачей акушеров-гинекологов.

Результаты. Клиническое течение беременности и родов при применении семейно ориентированных технологий и партнерских родов характеризуется снижением частоты осложнений во время гестации и родов – анемии беременных (на $4,3 \pm 0,4\%$); плацентарной дисфункции (на $9,6 \pm 0,9\%$); задержки развития плода (на $5,3 \pm 0,5\%$); аномалий родовой деятельности (на $9,7 \pm 0,9\%$); дистресса плода (на $1,0 \pm 0,1\%$); кесаревых сечений (на $6,0 \pm 0,6\%$); нарушений контрактности активности матки после родов (на $9,3 \pm 0,9\%$); раневой инфекции (на $1,7 \pm 0,1\%$); повышением частоты нормогалактии (на $11,0 \pm 1,0\%$) и уменьшением гипогалактии различной степени (на $6,0 \pm 0,6\%$). Кроме того, наблюдается повышение частоты рождения детей с оценкой по шкале Апгар больше 7 баллов (на $5,6 \pm 0,5\%$); уменьшение нарушений постнатальной адаптации новорожденных (на $6,7 \pm 0,6\%$) и отсутствие плодовых потерь. Разработанный алгоритм позволяет поднять уровень позитивного отношения врачей со стажем до 10 лет на $21,2 \pm 2,2\%$ и со стажем более 10 лет – на $16,2 \pm 1,6\%$, а также снизить уровень агрессивного ведения родов на $21,2 \pm 2,1\%$.

Заключение. Результаты проведенных исследований свидетельствуют, что применение семейно ориентированных технологий во время беременности и родов по разработанному нами алгоритму позволяет улучшить акушерские и перинатальные результаты родоразрешения, что является основой для широкого использования их в практическом здравоохранении.

Ключевые слова: семейно ориентированные технологии, беременность, роды, профилактика.

ВИСНОВКИ

Отже, результати проведених досліджень свідчать, що використання родинно орієнтованих технологій під час вагітності та пологів за розробленим нами алгоритмом дозволяє покращити акушерські та перинатальні результати розродження жінок, що є підставою для широкого використання їх у практичній охороні здоров'я.

Prophylaxis of obstetric and perinatal pathology at application of the family focused technologies during pregnancy and labors
S.Yu. Vdovichenko

The objective: depression of frequency of obstetric and perinatal pathology on the basis of application family focused technologies during pregnancy and partner labors at delivery.

Patients and methods. In compliance of a goal researches were conducted in three stages: at 1 stage we carried out the retrospective analysis of clinical course of 26 291 pregnancy and childbirth during 2010–2014; at the 2nd stage the prospective analysis of delivery of 300 women (1 group) who were carried out on the algorithm developed by us with application of the family focused technologies and as group of 2 comparisons 300 labors without participation of the partner were analysed was carried out; at the 3rd stage medico-social features at 100 women and their husbands at whom the family focused technologies, and also at 100 doctors of obstetricians-gynecologists were used were studied.

Results. The clinical course of pregnancy and labors at application family focused technologies and partner labors is characterized by depression of frequency of complications during gestation and delivery – anemia of pregnant women (for $4,3 \pm 0,4\%$); placental dysfunction (for $9,6 \pm 0,9\%$); fetus arrests of development (for $5,3 \pm 0,5\%$); anomalies of patrimonial activity (for $9,7 \pm 0,9\%$); a fetus distress (for $1,0 \pm 0,1\%$); the cesarean sections (for $6,0 \pm 0,6\%$); disturbances of contractive activity of uterus after the delivery (for $9,3 \pm 0,9\%$); a wound fever (for $1,7 \pm 0,1\%$); augmentation of frequency of normogalactiya (for $11,0 \pm 1,0\%$) and decreases of hypogalactia of various degree (for $6,0 \pm 0,6\%$). Besides, the augmentation of frequency of the birth of children with an assessment behind a scale Apgar more than 7 points (for $5,6 \pm 0,5\%$) takes place; decrease of disturbances of postanatalny adaptation of newborns (for $6,7 \pm 0,6\%$) and lack of born losses. The developed algorithm allows to lift level of the positive relation of doctors with an experience to 10 years for $21,2 \pm 2,2\%$ and with an experience more than 10 years – for $16,2 \pm 1,6\%$, and also to lower level of aggressive maintaining labors by $21,2 \pm 2,1\%$.

Conclusion. Results of the conducted researches testify that application of the family focused technologies during pregnancy and labors on the algorithm developed by us allows to improve obstetric and perinatal results of a delivery of women that is a basis for their wide use in practical health care.

Key words: the family focused technologies, pregnancy, labors, prophylaxis.

Сведения об авторе

Вдовиченко Сергей Юрьевич – Кафедра акушерства, гинекологии и перинатологии Национальной медицинской академии последипломного образования имени П.Л. Шупика, 01011, г. Киев, ул. Арсенальная, 5

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. Khilifi // J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris). – 2013. – P. 6–10.

Статья поступила в редакцию 18.04.17

Цитологическое заключение в соответствии с терминологической системой The Bethesda system 2014 года: что нового?

О.В. Рыкова, Т.П. Богомаз

Медицинская лаборатория «Синэво»

Продолжение. Начало в «Здоровье женщины» № 1, 2, 2017 г.

В статье представлены принципы формирования заключений по результатам ПАП-теста в соответствии с терминологической системой Бетесда 2014 года и корреляция их с заключениями по другим классификациям цитологических выводов.

Ключевые слова: рак шейки матки, цервикальный скрининг, традиционная цитология, жидкостная цитология, ПАП-тест, The Bethesda system.

В прошлом номере журнала мы подробно остановились на разборе цитологических заключений категории NILM, ASCUS и ASCH, LSIL и HSIL в соответствии с системой Бетесда 2014 года, которая отражает понимание биологии вируса папилломы человека (ВПЧ) в канцерогенезе. В настоящей статье мы остановимся на значении ВПЧ-тестирования в рамках цервикального скрининга.

Именно результаты данного теста позволяют расширить возможности персонализации ведения женщин, в первую очередь, в зависимости от возраста и данных ВПЧ-тестирования.

Сегодня этиологическая роль ВПЧ высокого канцерогенного риска (ВКР) в развитии рака шейки матки (РШМ) является доказанной [7]. Впервые серьезные предположения о возможной роли ВПЧ в развитии РШМ были сделаны еще в середине 70-х годов XX века. Биологическим доказательством этиологического фактора ВПЧ является обнаружение вирусного генома в ядрах клеток опухоли, продукции онкобелков E6/E7, которые, взаимодействуя с p53 и PRB, приводят к нарушению процессов апоптоза клетки и обеспечивают неконтролируемый рост опухоли. Это интегрированная стадия вируса, которая наступает после первичной стадии гиперпродукции вируса (эписомальной стадии). В среднем до развития РШМ проходит около 10 лет после инфицирования вирусом, поэтому прогностическая значимость отрицательных результатов ВПЧ-тестирования позволяет прогнозировать низкие риски развития РШМ на ближайшие 5–8 лет, что положено в основу увеличения интервалов повторных обследований для данной категории женщин в рамках цервикального скрининга.

Признание этиологической роли ВПЧ в развитии РШМ привело к разработке алгоритмов цервикального скрининга, включающего ВПЧ-тестирование. Результаты различных исследований показали, что ВПЧ-тестирование на 30% более чувствительно, чем цитология для выявления ЦИН-2 и на 22% – чем для ЦИН-3. Отрицательные результаты ВПЧ-тестирования обеспечивают лучшую прогностическую значимость в отношении прогноза развития РШМ по сравнению с нормальными результатами цитологии (традиционной/жидкостной). Однако включение ВПЧ-тестирования в цервикальный скрининг имеет и свои недостатки: в силу более низкой специфичности

(особенно в молодом возрасте) данного теста увеличивается количество необоснованных обследований и вмешательств. Для решения вопроса повышения специфичности сегодня рекомендовано использовать тесты, позволяющие выявлять не просто инфицирование вирусом, а наличие интегрированной стадии, стадии продукции онкобелков E6/E7. В мире проводят исследования эффективности использования маркеров пролиферации p16/Ki-67 (иммуноцитохимического окрашивания цитологических мазков), отражающих интегрированную стадию вируса, прямого определения экспрессии онкобелков E6/E7, определение мРНК-вируса [8]. Перспективным является внедрение тестов, определяющих мутации генов – супрессоров опухолевого роста (CADM и Mal) [10].

Лабораторная диагностика инфицирования ВПЛ

В настоящее время для идентификации вирусной ДНК используют различные методики гибридизации вирусной ДНК и молекулярной диагностики (в первую очередь метода ПЦР). В Украине наиболее распространенным лабораторным методом выявления ВПЧ является ПЦР-диагностика: данный метод позволяет в короткие сроки определить наличие вируса, провести генотипирование и оценить вирусную нагрузку. Клиницисту необходимо знать о различиях тех или иных тестов молекулярной диагностики для возможности выбрать наиболее оптимальный для решения той или иной клинической задачи.

Оценка наличия вирусной ДНК методом ПЦР может быть проведена в качественном или количественном формате. Качественный метод проведения ПЦР позволяет оценить наличие или отсутствие генетического материала возбудителя, и в бланке результата клиницист получает «обнаружен/не обнаружен». Необходимо учитывать, что данный метод ВПЧ-тестирования может быть в формате оценки наличия нескольких генотипов одновременно (без выявления конкретного генотипа) или оценки наличия конкретных генотипов, но в качественном формате (генотипирование). Выбор теста в данном случае будет зависеть от диагностических задач: для первичного скрининга достаточно провести тестирование в качественном формате наличия вируса (без генотипирования). Для оценки не просто наличия, но формирования конкретного алгоритма ведения пациента клиницисту необходимо определение конкретного генотипа, так как, например, наличие 16-го или 18-го генотипов определяет более высокие риски канцерогенеза и необходимость прицельного обследования. На сегодня большинство имеющихся ВПЧ-тестов генотипируют данные типы вируса, ответственные за 70% всех случаев возникновения РШМ. В от-

ношении ВПЧ данный вариант ПЦР-анализа позволяет определить с наличием инфицирования, выявить конкретный генотип и количество имеющихся генотипов, персистенцией (в том числе и конкретного генотипа), однако не позволяет оценить вирусную нагрузку, которая играет ключевую роль в реализации канцерогенного потенциала вируса. Эти параметры возможны при проведении ПЦР-анализа в количественном формате выдачи результата. Наличие вирусной нагрузки более 3 lg, динамика персистенции вируса с нарастанием количества будут свидетельствовать о высоком риске канцерогенеза.

Стратегии использования ВПЧ в рамках цервикального скрининга

Этиологическая роль ВПЧ в канцерогенезе и высокая диагностическая чувствительность (до 98%) ВПЧ-тестирования определили диагностическую значимость и стратегии использования данного метода в цервикальном скрининге и ведении пациенток с патологией шейки матки:

- тест для сортировки результатов цитологического исследования (традиционной или жидкостной цитологии);
- тест первичного скрининга вместе с цитологией (традиционной или жидкостной);
- тест первичного скрининга в рамках цервикального скрининга с дальнейшей цитологией;
- контроль эффективности лечения.

При направлении на ВПЧ-тестирование и при интерпретации результатов клиницисту необходимо учитывать следующие особенности данного исследования:

- на сегодня 15 генотипов ВПЧ ВКР признаны как этиологические причины развития РШМ;
- 16-й и 18-й генотипы являются наиболее распространенными генотипами, которые выявляют в 70% плоскоклеточного РШМ и приблизительно в 90% аденокарцином [1, 9];
- при направлении на ВПЧ-тестирование в рамках оценки прогноза развития РШМ (в том числе при отсутствии изменений по данным цитологического исследования) или наличия предраковых стадий необходимо определять только генотипы ВКР. При этом, несмотря на то что 16-й и 18-й генотипы составляют 70% всех злокачественных поражений шейки матки, для обеспечения эффективности скрининга оптимально направлять пациенток на тесты, позволяющие выявлять и другие генотипы ВПЧ ВКР. Это обеспечит выявление остальных 30% женщин с риском развития онкологического заболевания;
- при наличии изменений по данным визуальных методов обследования, цитологии и при отрицательных результатах ВПЧ-тестирования на генотипы ВКР требуется исключение генотипов низкого канцерогенного риска, в первую очередь 6-го и 11-го генотипов, которые могут вызывать изменения эпителия шейки матки без злокачественного перерождения;
- наиболее оптимальным тестом оценки риска канцерогенеза является тест, позволяющий определить конкретный генотип (один или сочетание нескольких), оценить вирусную нагрузку, выявить интегрированную стадию вируса (стадию продукции онкобелков E6/E7).

Инфицирование ВПЧ ВКР является необходимым, но не единственным условием канцерогенеза, поэтому при интерпретации результатов ВПЧ-тестирования в рамках цервикального скрининга необходимо учитывать возраст женщины, генотип вируса, количество выявляемых ге-

типов, вирусную нагрузку и ее динамику, персистенцию вируса более 12 мес. Все эти результаты сопоставляются с результатами других методов обследования и позволяют определить тактику ведения и лечения женщины.

Интерпретация результатов тестирования

Выявление инфицирования ВПЧ ВКР позволяет отнести женщину к группе высокого риска по возможному развитию РШМ, однако тактика ведения определяется возрастом и характером изменений, которые выявляют по данным других исследований (цитологии, кольпоскопии и диагностических проб).

В возрасте до 30 лет отмечается высокий процент инфицированных: 10–15% в возрасте 20–25 лет, 7% – в 30 лет и 3–5% – после 35 лет. В 80% случаев в молодом возрасте вирус самоэлиминируется в течение первого года, в 90% случаев это произойдет в течение двух лет. Поэтому данный тест в мировых протоколах используют в программах цервикального теста как дополнительный к цитологическому исследованию (тест сортировки) при выявлении аномальных мазков для определения тактики ведения женщины (целесообразность проведения кольпоскопии с проведением биопсии, сроков повторного обследования). В случае выявления 16-го и 18-го генотипов тактика ведения более агрессивная, учитывая высокий канцерогенный потенциал данных генотипов.

Для женщин старше 30 лет диагностическая значимость выявления положительных результатов возрастает, особенно в перименопаузе/менопаузе. Это определяет место ВПЧ-тестирования в цервикальном скрининге для данной категории женщин согласно современным мировым алгоритмам: ВПЧ-тестирование рассматривается как тест первоначального тестирования (самостоятельного) или в комплексе с цитологическим исследованием. При этом диагностическая значимость положительного результата на выявление ВПЧ имеет большую прогностическую значимость, чем цитология: положительный результат ВПЧ-теста определяет необходимость более углубленного обследования пациентки, особенно при определении 18-го типа, который ассоциируется с высокими рисками наличия аденокарциномы.

Положительный результат ВПЧ-тестирования при нормальных цитологических мазках или незначительных изменениях требует повторного обследования через 6–12 мес (в зависимости от данных цитологии и визуальных методов обследования). Персистенция вируса более года на фоне проводимого лечения говорит о высоких рисках развития или уже наличии тяжелой патологии шейки матки и определяет необходимость углубленного обследования: биопсия с последующим гистологическим исследованием. Особое внимание необходимо при таком сочетании лабораторных тестов у женщин старше 30 лет – это обусловлено, с одной стороны, изменениями в зоне трансформации, приводящими к возможности получения недостаточного количества материала из шейки матки для цитологического исследования, с другой – с возрастом процент инфицированных женщин значительно снижается, возможность персистенции увеличивается и диагностическая значимость положительного результата ВПЧ-теста значительно повышается. В случае выявления 18-го генотипа необходимо исключение аденокарциномы.

Отрицательные результаты ВПЧ-тестирования позволяют отнести женщину к низкому риску развития РШМ в ближайшие 5 лет, а при наличии патологических изменений со стороны цитологического исследования – провести дополнительное тестирование на поиск возможных других факторов развития цервикальной патологии.

Кроме того, учитывая высокую диагностическую чувствительность ВПЧ-тестирования, данный тест нашел свое место в алгоритме оценки эффективности после проведенного лечения по поводу имеющейся патологии шейки матки: мировые алгоритмы рекомендуют проводить ВПЧ-тестирование через 6 мес после лечения, либо как самостоятельный тест, либо в комплексе с

цитологическим исследованием [12]. При этом особое значение для прогноза имеет результат ВПЧ-теста: при положительных результатах даже на фоне нормальных показателей цитологического мазка женщина нуждается в углубленном обследовании, что говорит о высоких рисках прогрессирования патологического процесса в шейке матки.

Продолжение в следующем номере

Цитологічне заключення відповідно до термінологічної системи The Bethesda system 2014 року: що нового?
О.В. Рикова, Т.П. Богомаз

У статті представлені принципи формування цитологічних висновків за результатами ПАП-тесту відповідно до термінологічної системи Бетесда 2014 року і кореляція їх із заключеннями за іншими класифікаціями цитологічних висновків.

Ключові слова: рак шийки матки, цервікальний скринінг, традиційна цитологія, рідинна цитологія, ПАП-тест, The Bethesda system.

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

The paper presents the principles of the conclusions Pap test in accordance with the terminology system Bethesda, 2014, and their correlation with other classifications cytological findings.

Key words: cervical cancer, cervical screening, traditional cytology, liquid-based cytology, PAP-test, The Bethesda system.

Сведения об авторах

Рикова Ольга Васильевна – Медицинская лаборатория «Синэво», 03680, г. Киев, ул. Академика Палладина, 46/2, корпус 3
Богомаз Татьяна Петровна – Медицинская лаборатория «Синэво», 03680, г. Киев, ул. Академика Палладина, 46/2, корпус 3

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Wright TC, Stoler MH, Sharma A et al. Evaluation of HPV-16 and HPV-18 genotyping for the triage of women with high-risk HPV+ cytology-negative results. *Am J Clin Pathol* 2011;136:578-586.
2. FDA Approves First Human Papillomavirus Test for Primary Cervical Cancer Screening [News]. Silver Spring, Md: Food and Drug Administration, 2014. Available online. Last accessed September 18, 2014.
3. Cuzick J, Clavel C, Petry KU, Meijer CJ, Hoyer H, Ratnam S et al. Overview of the European and North American studies on HPV testing in primary cervical cancer screening. *Int J Cancer* 2006;119: 1095-101.
4. Li N, Franceschi S, Howell-Jones R, Snijders PJ, Clifford GM. Human papillomavirus type distribution in 30,848 invasive cervical cancers worldwide: Variation by geographical region, histological type and year of publication. *Int J Cancer* 2011; 128: 927-35.
5. Bulk S, Visser O, Rozendaal L, Verheijen RH, Meijer CJ. Incidence and

- survival rate of women with cervical cancer in the Greater Amsterdam area. *Br J Cancer* 2003; 89: 834-9.
6. Confortini M, Bergeron C, Desai M, Negri G, Dalla PP, Montanari G et al. Accuracy of liquid-based cytology: comparison of the results obtained within a randomized controlled trial (the New Technologies for Cervical Cancer Screening Study) and an external group of experts. *Cancer Cytopathol* 2010; 118: 203-8.
7. Walboomers JM, Jacobs MV, Manos MM, Bosch FX, Kummer JA, Shah KV et al. Human papillomavirus is a necessary cause of invasive cervical cancer worldwide. *J Pathol* 1999; 189: 12-9.
8. Petry KU, Schmidt D, Scherbring S, Luyten A, Reinecke-Luthge A, Bergeron C et al. Triaging Pap cytology negative, HPV positive cervical cancer screening results with p16/Ki-67 Dual-stain cytology. *Gynecol Oncol* 2011.
9. Munoz N, Bosch FX, Castellsague X, Diaz M, de Sanjose S, Hammouda D et al. Against which human papillomavirus

- types shall we vaccinate and screen? the international perspective. *Int J Cancer* 2004; 111: 278-85.
10. Overmeer RM, Henken FE, Bierkens M, Wilting SM, Timmerman I, Meijer CJ et al. Repression of MAL tumour suppressor activity by promoter methylation during cervical carcinogenesis. *J Pathol* 2009; 219: 327-36.
11. European Commission. European Guidelines for Quality Assurance in Cervical Cancer Screening. 2nd ed. Arbyn M, Anttila A, Jordan J, Ronco G, Schenck U, Segnan N, Wiener H, Herbert A, Daniel J, von Karsa L, European Commission, editors. Luxembourg: Office for Official Publications of the European Communities, 2008. pp. 1-291.
12. Arbyn M, Sasieni P, Meijer CJ, Clavel C, Koliopoulos G, Dillner J. Chapter 9: Clinical applications of HPV testing: a summary of meta-analyses. *Vaccine* 2006; 24 (SUPPL 3): S78-S89.
13. Herbert A., C. Bergeron, H. Wiener, U. Schenck, P. Klinkhamer, J. Bulten, M. Arby. European guidelines for quali-

- ty assurance in cervical cancer screening: recommendations for cervical cytology terminology. *Cytopathology* 2007, 18, 213–219.
14. Arbyn M., A. Anttila, J. Jordan, G. Ronco, U. Schenck, N. Segnan, H.G. Wiener, A. Herbert, J. Daniel (technical editor), L. von Karsa. European guidelines for quality assurance in cervical cancer screening Second Edition, 2008.
15. The Bethesda System for Reporting Cervical Cytology: Definitions, Criteria, and Explanatory Notes. Springer. 3rd Edition. Nayar, Ritu; Wilbur, David C. (Eds), 2015.
16. Solomon D: Foreword; in Nayar R, Wilbur DC (eds): The Bethesda System for Reporting Cervical Cytology: Definitions, Criteria, and Explanatory Notes, ed 3. New York, Springer 2015.
17. Nayar R, Wilbur DC. The Pap Test and Bethesda 2014. «The reports of my demise have been greatly exaggerated». *Acta Cytol.* 2015;59(2):121-32. doi: 10.1159/000381842. Epub 2015 May 19.

Статья поступила в редакцию 19.04.17

Все указанные в статье лабораторные исследования выполняются в Медицинской лаборатории Синэво



АНАЛІЗ —
НЕ ТІЛЬКИ В ШАХАХ
ЗРОБИ ХІД РАЗОМ
З «СІНЕВО»



ПАП-ТЕСТ РІДИННА ЦИТОЛОГІЯ BD SurePath™

**ВИКЛЮЧІТЬ РАК ШИЙКИ МАТКИ У СВОЄЇ
ПАЦІЄНТКИ! ПРИЗНАЧТЕ ПАП-ТЕСТ!**

Дослідження доступне у 186 центрах в Україні!

Оптимізація тактики ведення пацієнток з ускладненою ектопією шийки матки

В.І. Пирогова, Ю.Ю. Мазур, С.О. Шурпяк

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького

Збереження значної поширеності патології шийки матки, схильність до тривалого, рецидивного перебігу, можливість злоякісної трансформації зумовлюють актуальність пошуку ефективних методів лікування.

Мета дослідження: розроблення і оцінювання ефективності алгоритму ведення пацієнток з ускладненою формою ектопії шийки матки.

Матеріали та методи. Проведено комплексне обстеження та лікування 68 жінок у віці 18–35 років з ектопією шийки матки. Виконували УЗД органів малого таза, дослідження функції щитоподібної залози, D-статусу, гормонального балансу, просту та розширену кольпоскопію, цитологічне дослідження мазків з шийки матки, дослідження мікробіоти піхви. Сліпим методом залежно від методики лікування пацієнтки були розподілені на дві групи по 34 жінки. Пацієнткам основної групи проводили системну корекцію D-дефіциту, дисгормональних розладів курсовим застосуванням препаратів Епігалін по 1 капсулі тричі на добу, Аквадетрим у дозі 3000 МО/добу та місцевим застосуванням супозиторіїв Депантол (двічі на добу протягом 10 днів до і протягом 10 днів після втручання, починаючи з 5-ї доби). У групі порівняння обстеження і ведення проводили відповідно до чинних рекомендацій МОЗ України.

Результати. Після десятиденного курсу системної і місцевої терапії Депантолом в основній групі отримано зниження частоти ендокервіциту з 41,2% до 5,9%, підвищення частоти нормоценозу піхви з 8,8% до 88,2% з нормалізацією цитологічної картини – збільшення кількості I типу мазка за Папаніколау з 29,4% до 94,1%; візуально і кольпоскопічно діагностовано відсутність ектопії шийки матки (уперше виявленої) у 40,0% жінок основної групи при 25,0% у групі порівняння.

Заключення. Комплексна перед- і післяопераційна терапія з використанням місцевого застосування препарату Депантол у пацієнток з ектопією шийки матки дозволяє досягти стійкої корекції дисбіотичних порушень за рахунок зменшення бактеріального обсіменіння, змін якісного і кількісного складу мікрофлори, збільшення кількості ендогенних лактобактерій. Нормалізація гормонального гомеостазу, корекція D-статусу за рахунок синергічної дії Епігаліну, Аквадетриму дозволяє підвищити ефективність топічних терапевтичних заходів, скоротити терміни епітелізації шийки матки, знизити частоту ускладнень після деструкції і рецидивів ектопії шийки матки. Ведення пацієнток з ектопією шийки матки на підставі запропонованих діагностично-лікувальних заходів, спрямованих на корекцію мікрофлори вагінального біотопу, активацію імунітету, нормалізацію гормонального балансу, посилення репаративних процесів шийки матки, сприяє підвищенню ефективності лікування як неускладнених, так і ускладнених форм ектопії шийки матки з 84,0% до 95,5%, зменшує необхідність застосування деструкції вогнища ураження.

Ключові слова: ектопія шийки матки, радіохвильова деструкція, Депантол, Епігалін, дефіцит вітаміну D.

Питання ефективного лікування і реабілітації пацієнток з патологією шийки матки протягом тривалого часу залишаються актуальними для науки і практики, що зумовлено не тільки аспектами онкопrevenції, але й негативними наслідками для репродуктивного здоров'я жінки [2, 7].

Засади ведення хворих з фоновими процесами шийки матки неодноразово змінювалися з часом і отриманням нових даних щодо патологічного процесу. При цьому якщо доведені та/або передбачувані причини виникнення і персистенції патологічних станів шийки матки широко представлені у літературі, то дослідження стосовно чинників ризику рецидиву патології, причин порушення процесів відновлення шийки матки після попереднього лікування залишаються недостатніми і часто суперечливими [1, 4, 5]. Значної уваги, на думку багатьох авторів, заслуговує ектопія шийки матки, яку, з одного боку, найчастіше виявляють при профілактичних оглядах або як супутню патологію (до 70%), а з другого – її продовжують вважати варіантом нормального гістофізіологічного стану шийки матки [5, 6].

У клінічній практиці для лікування доброякісної патології шийки матки найбільш часто використовують радіохвильову хірургію, лазерну і кріодеструкцію, електрокоагуляцію, діатермоконізацію, однак ефективність лікування за використання різних методів коливається у широких межах, а частота рецидивів ектопії шийки матки назагал оцінюється у межах 40% [1]. Вважається, що однією з причин рецидивування фонових процесів шийки матки є ігнорування порушень мікробіоти піхви, а різноманітність мікробіологічних сценаріїв вагінальних дисбіозів може пояснювати невдачі лікування та рецидиви ектопії шийки матки [1, 7, 9, 12].

Особливого значення набуває проблема ведення хворих із симптоматикою хронічного цервіциту у поєднанні з ектопією циліндричного епітелію та цитологічно нормальною зоною трансформації. Хоча з позицій сучасних знань дана ситуація розглядається як варіант нормальних кольпоскопічних станів [4, 8, 9], однак, урахуовуючи зростання ймовірності ураження циліндричного епітелію патогенними мікроорганізмами, поширені ектопії навіть при нормальних результатах цитологічного дослідження без ознак дисплазії є сприятливим фоном для розвитку ендокервіцитів, що є значною клінічною проблемою [9]. За наявності ектопії циліндричний епітелій шийки матки з його криптами є основним і ідеальним місцем для ураження збудниками, що передаються статевим шляхом [5]. За деякими даними, активна метаплазія у перехідній зоні збільшує ризик інфікування ВПЛ 16-го типу навіть у здорових молодих жінок [10]. Ускладнений перебіг ектопії на тлі запального процесу, що спостерігається у двох третинах випадків, зумовлює порушення процесів проліферації/апоптозу клітин епітелію і може спричинити розвиток дисплазії [1, 2, 6].

Збереження значної поширеності патологічних станів шийки матки, схильність до тривалого, рецидивного перебігу, можливість злоякісної трансформації зумовлюють актуальність пошуку ефективних і безпечних методів лікування.

Мета дослідження: розроблення і оцінювання ефективності алгоритму ведення пацієнток з ускладненою формою ектопії шийки матки щодо зниження частоти рецидиву патології.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

У дослідження були включені 68 пацієнток віком від 18 до 35 років з ектопією шийки матки. У дане дослідження не включали хворих з верифікованими інфекціями, що передаються статевим шляхом (трихомоніаз, урогенітальний хламідіоз, рецидивний генітальний герпес), та наявністю мінімальних діагностичних критеріїв запальних захворювань органів малого таза (ЗЗОМТ).

Дослідження включало гінекологічне обстеження, ультрасонографію органів малого таза, дослідження функції щитоподібної залози (рівень ТТГ у сироватці крові), D-статусу організму (рівень 25(ОН)D₃ у крові) та гормонального балансу (рівні гонадотропних та стероїдних гормонів яєчників у сироватці крові), просту та розширену кольпоскопію («Colposcope model OCS-3», Olympus optical Co., LTD, Японія), рН-метрію піхвового вмісту, діагностику інфекцій, що передаються статевим шляхом (C. trachomatis, HSV-II, HPV з типуванням) методом ПЛР, цитологічне дослідження мазків з шийки матки. Дослідження мікробіоти піхви здійснювали методом ПЛР з детекцією результатів у режимі реального часу (Флороценоз). Нормоценоз піхви оцінювали за наступними критеріями: загальна бактеріальна маса – 10⁶–10⁸; Lactobacillus – 10⁶–10⁸, аеробні й анаеробні умовно-патогенні мікроорганізми в абсолютній кількості менше 10⁴ (0,1–1%), M. hominis, U. urealyticum і parvum, Candida spp. відсутні або їх менше за 10⁴. У разі перевищення наведених показників стан мікробіоти піхви розцінювали як аеробний, анаеробний або змішаний (часто – у поєднанні з дріжджовими грибами роду Candida) дисбіоз.

Для оцінювання кольпоскопічних ознак використовували класифікацію, запропоновану Номенклатурним комітетом Міжнародної Федерації з кольпоскопії та первікальної патології (IFCPC), схвалену на 14-у Всесвітньому конгресі IFCPC (2011, Ріо-де-Жанейро, Бразилія).

Дослідження мікробіоценозу піхви проводили двічі – до та після передопераційної підготовки Депантолом, кольпоскопію у динаміці – до завершення восьмижневого періоду спостереження.

Сліпим методом залежно від методики лікування пацієнтки були розподілені на клінічні групи. В основну групу увійшли 34 пацієнтки, ведення яких здійснювали згідно із запропонованим нами діагностично-лікувальним алгоритмом. У групу порівняння увійшли 34 жінки, обстеження і ведення яких проводили відповідно до чинних нормативних документів МОЗ України.

Наші попередні дослідження встановили, що переважна більшість методів лікування ектопії шийки матки спрямована здебільшого на локальне усунення зміненої ділянки. Відсутні, як правило, оцінка загального стану організму, системний вплив для корекції виявлених порушень, які можуть розглядатись як супутні та причинні чинники розвитку патологічних змін шийки матки. Сучасний підхід до лікування захворювань шийки матки передбачає декілька етапів: системна етіотропна і коригувальна терапія, корекція мікробіоценозу піхви, радикальне усунення зміненої ділянки, повторний курс місцевої регенераторної терапії.

На зазначених засадах для пацієнток основної групи розробляли індивідуальний план ведення, що включав два обов'язкових компонента: системну корекцію коморбідних порушень (дефіцит вітаміну D, дисфункція щитоподібної за-

лози, дисгормональні розлади) з курсовим (з початком за два тижні до деструкції ектопії шийки матки і протягом наступних трьох місяців) застосуванням препаратів Епігалін по 1 капсулі тричі на добу (активні компоненти 200 мг індол-3-карбінолу і 45 мг епігаллокاتهїн-3-галлату у кожній капсулі), який справляє антипроліферативну і проапоптичну дію, сприяє нормалізації гормонального балансу, виявляє опосередкований імунomodulatory вплив; водорозчинного вітаміну D₃ (Аквдетрим) у дозі 3000 МО/добу; корекцію субклінічного гіпотиреозу (за наявності) та місцеве застосування комбінованого препарату Депантол у формі вагінальних супозиторіїв (двічі на добу), які містять 100 мл декспантенолу і 16 мл хлоргексидину. Супозиторії застосовували двічі на добу протягом 10 днів до коагуляції ектопії шийки матки і протягом 10 днів після втручання у аналогічному режимі, починаючи з 5-ї доби від моменту втручання.

Депантол характеризується високоефективною ранозагоювальною дією, стимулювальним впливом на грануляційну тканину, прискоренням епітелізації, зниженням ризику вторинного інфікування [4, 8]. Депантол справляє антисептичну, метаболічну та регенеруючу дію на слизові оболонки нижніх відділів генітального тракту практично без системного впливу на організм, не впливає на функціональну активність лактобацил.

Антисептичний компонент забезпечує хлоргексидину біглюконат, активний відносно грампозитивних і особливо грампозитивних мікроорганізмів, факультативних анаеробів, аеробів та дріжджів. Хлоргексидин ефективний відносно штамів Trichomonas vaginalis, Neisseria gonorrhoeae, Chlamidia spp., Bacteroides fragilis, Treponema pallidum, Gardnerella vaginalis, Ureaplasma spp. і помірно активний щодо деяких штамів Proteus spp. і Pseudomonas spp. Солі хлоргексидину дисоціюють із вивільненням позитивно зарядженого катіона. Бактерицидний ефект є результатом зв'язування катіонної молекули із негативно зарядженою клітинною стінкою бактерій, що зумовлює руйнування цитоплазматичної мембрани бактерії і порушення її осмотичної рівноваги. Принциповою відмінністю Депантолу від інших вагінальних засобів є наявність в його складі декспантенолу, який активізує регенерацію слизових оболонок, стабілізує клітинний метаболізм, прискорює заживлення і збільшує міцність колагенових волокон.

У групі порівняння Депантол призначали на етапі доопераційної підготовки протягом 7 діб (вагінальний супозиторій двічі на добу) без проведення корекції системних порушень і післяопераційної відновлювальної терапії.

В обох групах для коагуляції ектопії шийки матки був застосований радіохвильовий метод з використанням апарату «Сургитрон ЕМС», що працює на частоті 3,8–4,0 МГц з максимальною вихідною потужністю 90 ватт. Вибір методу інтервенційного втручання базувався на перевагах радіохвильової хірургії: відсутність опіку і некрозу тканин, що оточують розріз; мінімальне руйнування прилеглих тканин; відсутність глибокого некрозу і некротичного ураження оточуючих тканин; мінімальний набряк тканин, що сприяє значному зменшенню виділень з рани; стерилізуючий ефект випромінюваних радіохвиль, що дозволяє використовувати втручання у пацієнток з ендocerвіцитом [3].

Статистичне оброблення результатів дослідження проводили з використанням пакета прикладних програм Statistica 6.0.

Таблиця 1

Питома вага пацієнток з рецидивом ектопії шийки матки у клінічних групах

Тип ектопії шийки матки	Основна група, n=34		Група порівняння, n=34	
	Абс. число	%	Абс. число	%
Рецидивна ектопія шийки матки	19	55,9	18	52,9
Уперше виявлена ектопія шийки матки	15	44,1	16	47,1

Оцінка чинників ризику виникнення рецидиву ектопії шийки матки

Чинник ризику	Група пацієнток			
	Рецидив ектопії шийки матки, n=37		Уперше виявлена ектопія шийки матки, n=31	
	Абс. число	%	Абс. число	%
Порушення менструального циклу	14	37,8*	7	22,5
Невпорядковане статеве життя	10	27,0*	6	19,4
Пологи (двоє і більше)	14	37,8*	9	29,0
Мимовільні викидні	11	29,7	8	25,8
Артифіційний аборт	10	27,0	8	25,8
Медикаментозний аборт	15	40,5	13	41,9
ЗЗОМТ	17	45,9*	9	29,0
Вагініти, БВ	14	37,8*	9	29,0
Дисфункція щитоподібної залози	11	29,7	8	25,8
Ожиріння	14	37,8	12	38,7
Цукровий діабет	5	13,5*	2	6,5
Дефіцит вітаміну D	28	75,7*	14	45,2

Примітка: * – $p < 0,05$ між пацієнтками з рецидивом ектопії шийки матки і вперше виявленою ектопією.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Вік пацієнток, включених у дослідження, становив у середньому $25,5 \pm 5,6$ року та вірогідно не різнився між сформованими групами ($p > 0,05$).

Пацієнток з рецидивною ектопією шийки матки достатньо рівномірно розподілили між сформованими групами (табл. 1).

Для визначення чинників, що можуть зумовлювати рецидив ектопії шийки матки, був проведений аналіз супутньої соматичної, ендокринної патології, менструальної, генеративної та сексуальної функції обстежених жінок (табл. 2).

У пацієнток з рецидивами ектопії шийки матки вірогідно частіше спостерігались порушення менструального циклу, більше двох пологів в анамнезі, невпорядковане статеве життя, вагініти і бактеріальний вагіноз (БВ), ЗЗОМТ, цукровий діабет ($p < 0,05$). Як для пацієнток з уперше виявленою ектопією, так і з рецидивами ектопії шийки матки значущими чинниками ризику були переривання вагітності (мимовільні викидні, артифіційні та медикаментозні аборти), дисфункція щитоподібної залози, ожиріння, дефіцит вітаміну D, хоча у пацієнток з рецидивною ектопією шийки матки дефіцит вітаміну D мав місце вірогідно частіше ($p < 0,05$).

Аналіз тактики ведення пацієнток з рецидивною ектопією шийки матки засвідчив, що частота використання різних методів лікування (у тому числі інтервенційних) до першої вагітності становила 54,1%, при цьому вік пацієнток на цей момент становив у середньому $20,2 \pm 1,6$ року, а тривалість ектопії шийки матки більше 3 років (з моменту встановлення діагнозу до втручання) фіксували лише у 5 спостереженнях (13,5%). Цікава тенденція простежена під час аналізу використання різних методів фізіохірургічної абляції (кріодеструкція, лазерна коагуляція, діатермокоагуляція) ектопії шийки матки у порівнянні з періодом виявлення рецидиву ектопії шийки матки (щодо 25 пацієнток, які регулярно проходили гінекологічне обстеження) – рецидив патології шийки матки через 6 міс після попереднього втручання виявлено у 6 хворих (24,0%), через рік – у 9 (36,0%), до 3 років – у 10 (40,0%). Привертало увагу, що санацію піхви, хоча і без попереднього адекватного дослідження мікробіоценозу, проводили тільки у третині випадків втручань на шийці матки, а післяопераційну регенеративну терапію не застосовували у половині спостережень. У жодному випадку

не проводили оцінювання фонові системної патології з метою корекції наявних порушень. Отже, відсутність попереднього визначення стану мікробіоти піхви і відповідно санації, адекватної до- та післяопераційної терапії зумовлює високу частоту рецидивів ектопії шийки матки протягом короткого періоду часу (до одного року) у 60,0% пацієнток.

Пацієнтки скаржилися на посилені виділення з піхви слизового або слизово-гнійного характеру, періодичні печіння, свербіж. Під час проведення первинного огляду у 14 (41,2%) пацієнток основної групи та 13 (38,2%) жінок групи порівняння виявлені ознаки ендцервіциту, а цитологічне дослідження мазків з шийки матки засвідчило наявність запальної реакції (II тип мазка за Папаніколау) у 24 (70,6%) хворих основної групи і 22 (64,7%) – групи порівняння. рН піхвового вмісту становив в основній групі $6,1 \pm 0,2$, у групі порівняння – $5,6 \pm 0,3$, що свідчило про відсутність захисної функції лактофлори у жінок з ектопією шийки матки.

Кольпоскопічно ускладнена ектопія шийки матки була представлена циліндричним епітелієм у різних поєднаннях із зоною трансформації у формі гроноподібних скупчень округлих або довгастих сосочків яскраво-червоного кольору, які різнилися за площею поширення на піхвовій частині шийки матки [11].

Нормоценоз був виявлений тільки у 3 (8,8%) хворих основної і 4 (11,8%) – групи порівняння, помірний дисбіоз з переважанням грампозитивної флори виявляли у 5 (14,7%) пацієнток основної групи і групи порівняння відповідно, тоді як для 9 (26,5%) пацієнток в основній групі і 10 (29,4%) – у групі порівняння був характерний змішаний дисбіоз або аеробний – у 10 (29,4%) в основній і 9 (26,5%) – у групі порівняння. БВ діагностовано у 7 (20,6%) і 6 (17,7%) хворих відповідно.

Корекція субклінічного гіпотиреозу (ТТГ 5,7 мМО/л) L-тироксином була призначена 7 (20,6%) жінкам основної групи.

Для пацієнток обох груп була характерна висока інтенсивність мікробної колонізації статевих шляхів (піхва і шийка матки): в діагностично значущих титрах переважали представники ентеробактерій (*Escherichia coli*, *Enterococcus* spp., *Klebsiella pneumoniae*), *Staphylococcus* spp., що характерно для аеробного та змішаного вагініту, рідше ідентифікували *Streptococcus* spp., *Gardnerella vaginalis*, *Peptostreptococcus* spp., *Proteus* spp.

Отримані нами дані узгоджуються з думкою багатьох дослідників, що порушення стану мікробіоти піхви є чинником

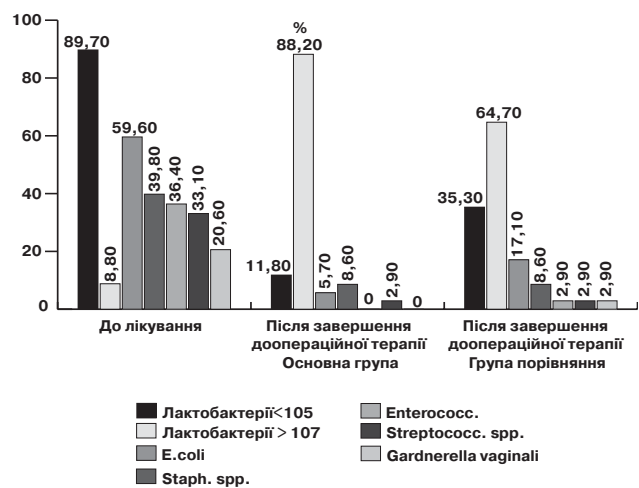
ризикі і прогресування патології шийки матки на тлі зміни рН піхвового середовища та тканинної гіпоксії внаслідок запального процесу і прямого патогенного впливу продуктів життєдіяльності надмірної мікробної маси, а відсутність належної санації перед різного роду втручаннями на шийці матки – причиною неефективності лікування та рецидивів патології [1, 6, 7].

Оцінка стану мікробіоти піхви після десятиденної передопераційної терапії Депантолом засвідчила ефективну деконтамінацію слизових оболонок статевих органів в обох групах, що проявлялось у зниженні частоти виявлення в діагностично значущих титрах ентеробактерій та інших умовно-патогенних мікроорганізмів (малюнок). Відзначено виражений позитивний ефект з збільшенням пулу ендогенних лактобактерій у 88,2% пацієток основної групи і 64,7% пацієток групи порівняння ($p<0,01$), що свідчить про покращання імунобіологічного стану організму як наслідку системної корекції гормональних розладів і дефіциту вітаміну D.

Обстеження пацієток основної групи після десятиденного курсу системної і місцевої терапії Депантолом виявило редукцію скарг у 100% жінок, зниження частоти ендопервіциду з 41,2% до 5,9% ($p<0,001$), підвищення частоти нормоценозу піхви з 8,8% до 88,2% ($p<0,001$) з нормалізацією цитологічної картини – збільшення кількості I типу мазка за Папаніколау з 29,4% до 94,1% ($p<0,001$). Заслуговує на особливу увагу динаміка стану шийки матки після передопераційної терапії. Так, в основній групі під час візуалізації відзначено відсутність ектопії шийки матки (вперше виявленої) у 6 (40,0%) з 15 жінок, що підтверджено даними кольпоскопічного обстеження. У той самий час аналогічну динаміку змін за відсутності ознак запального процесу у групі порівняння фіксували тільки у 4 (25,0%) з 16 жінок ($p<0,05$). Отримані результати першого етапу ведення жінок з ектопією шийки матки свідчать, що системні впливи (корекція дефіциту вітаміну D, нормалізація гормонального балансу і функції щитоподібної залози) посилюють ефективність топічної терапії ектопії шийки матки Депантолом і назагал дозволяють уникнути необґрунтованих інтервенційних втручань у третини (32,3%) жінок з уперше виявленою ектопією шийки матки.

Радіохвильова деструкція ектопії шийки матки виконана у 22 пацієток основної групи і 25 – групи порівняння. Бактеріоскопічне дослідження через 14 діб після деструкції встановило наявність у групі порівняння ознак неспецифічного вагініту у 76% хворих, лімфорею відзначали у 9 (36,0%) жінок, у 4 (16,0%) пацієток у середньому на $7,8\pm 0,8$ доби після втручання фіксували появу малих діагностичних критеріїв ЗЗОМТ, що вимагало призначення антибіотикотерапії і санаційної терапії нижніх відділів генітального тракту; при відторгненні струпу у 5 (20,0%) хворих спостерігались незначні кров'яністі виділення.

У той самий час в основній групі жінок, яким продовжували системну терапію у поєднанні із топічним застосуван-



Динаміка стану мікробіоти піхви в обстежених пацієток у динаміці лікування, %

ням Депантолу з 5-ї доби після втручання на шийці матки, в аналогічні терміни у 95,5% пацієток діагностували відсутність бактеріального обмінення і лейкоцитів у мазках з піхви, лімфорею, кров'яністі виділення при відторгненні струпу фіксували в 1 (4,5%) хворої.

Кольпоскопічне обстеження у динаміці після радіохвильової деструкції ектопії шийки матки засвідчило прискорення процесів епітелізації шийки матки у пацієток основної групи, які до і після проведення інтервенційного втручання на шийці матки отримували комплексну системну і топічну терапію Депантолом (табл. 3).

Отримані дані дозволяють припустити, що у певній частині жінок раннього репродуктивного віку вихідна фізіологічна ектопія шийки матки ускладнюється приєднанням запального процесу піхви і шийки матки, розвитком дисбіотичних процесів після початку статевого життя. І патогенетично обґрунтованим методом терапії у цих випадках є не тільки відновлення стану мікробіоти піхви з використанням препарату, який справляє антисептичну, метаболічну та регенерувальну дію на слизові оболонки статевих органів, але й усунення системних (у першу чергу дефіциту вітаміну D) і гормональних порушень, що посилює ефекти топічної терапії. Водночас не завжди обґрунтовані інтервенційні методи лікування неускладненої ектопії шийки матки зумовлюють неефективність зворотного розвитку процесу навіть при застосуванні ефективної системної і місцевої терапії, яка справляє виражений позитивний щодо усунення проявів вагініту, ендопервіциду ефект, однак не усуває змін, спричинених склерозуванням, рубцюванням та порушенням мікроциркуляції, у тканинах шийки матки.

Таблиця 3

Наслідки диференційованої діагностично-лікувальної тактики щодо ектопії шийки матки

Досліджувані показники	Основна група, n=34	Група порівняння, n=34
Повна епітелізація після комплексної системної та топічної терапії Депантолом вперше виявленої ектопії шийки матки, n (%)	6 (40,0)	4 (25,0)
Відторгнення струпу, доба	7,9±0,1	9,2±0,3*
Часткова епітелізація, доба	19,2±2,1	28,2±3,5*
Повна епітелізація, доба	30,5±1,9	42,4±3,1*
Повний лікувальний ефект, %	95,5	84,0*
Ускладнення після деструкції ектопії шийки матки, %	4,5	16,0*
Рецидив ектопії шийки матки протягом року, %	-	16,0*

Примітка: * – $p<0,05$ між групами.

Отриманий виражений клінічний ефект, зумовлений проведенням адекватної, комплексної передопераційної підготовки, спрямованої не тільки безпосередньо на вогнище ураження, але й відновлення імунного статусу та гормонального гомеостазу. Важливе значення має отримання додаткового регенерувального і метаболічного впливу на тканини шийки матки в післяопераційний період, що разом із антисептичним ефектом чинить Депантол.

ВИСНОВКИ

Комплексна перед- і післяопераційна терапія з використанням місцевого застосування препарату Депантол у пацієнток з ектопією шийки матки дозволяє досягти стійкої корекції дисбіотичних порушень нижніх відділів генітального тракту, як за рахунок зменшення бактеріального обсіменіння, так і змін якісного і кількісного складу мікрофлори, у тому числі збільшення кількості ендогенних лактобактерій.

Оптимизация тактики ведения пациенток с осложненной эктопией шейки матки В.И. Пирогова, Ю.Ю. Мазур, С.А. Шурпяк

Сохранение значительной частоты патологии шейки матки, склонность к длительному, рецидивирующему течению, возможность злокачественной трансформации обуславливают актуальность поиска эффективных методов лечения.

Цель исследования: разработка и оценка эффективности алгоритма ведения пациенток с осложненной формой эктопии шейки матки.

Материалы и методы. Проведено комплексное обследование и лечение 68 женщин в возрасте 18–35 лет с эктопией шейки матки. Выполняли УЗИ органов малого таза, простую и расширенную кольпоскопию, исследование функции щитовидной железы, D-статуса, гормонального баланса, микрофлоры влагалища, цитологическое исследование мазков из шейки матки. Слепым методом в зависимости от методики лечения пациентки были распределены на две группы по 34 женщины. Пациенткам основной группы проводили системную коррекцию D-дефицита, дисгормональных расстройств курсовым приемом препаратов Эпигалин по 1 капсуле трижды в сутки, Аквадетрим в дозе 3000 МО/сут и местным применением суппозитория Депантол (дважды в сутки в течение 10 дней до и на протяжении 10 дней после вмешательства, начиная с 5-х суток); в группе сравнения обследование и ведение пациенток проводили соответственно действующим рекомендациям МЗ Украины.

Результаты. После десятидневного курса системной и местной терапии Депантолом в основной группе получено снижение частоты эндоцервикита с 41,2% до 5,9%, увеличение частоты нормоценоза влагалища с 8,8% до 88,2% с нормализацией цитологической картины – увеличение количества I типа мазка по Папаниколу с 29,4% до 94,1%; визуально и при кольпоскопии установлено отсутствие эктопии шейки матки (впервые обнаруженной) у 40,0% женщин основной группы при 25,0% в группе сравнения.

Заключение. Комплексная пред- и послеоперационная терапия с топическим применением препарата Депантол у пациенток с эктопией шейки матки позволяет достичь стойкой коррекции дисбиотических нарушений за счет уменьшения бактериального обсеменения, качественного и количественного изменения микрофлоры, увеличения количества эндогенных лактобактерий. Нормализация гормонального гомеостазу, коррекция D-статуса за счет синергичного действия Эпигалина, Аквадетрима позволяют повысить эффективность топических терапевтических мероприятий, сократить сроки эпителизации шейки матки, снизить частоту осложнений после деструкции и рецидивов эктопии шейки матки. Ведение пациенток с эктопией шейки матки на основе предложенных диагностико-лечебных мероприятий, направленных на коррекцию микрофлоры влагалищного биотопа, активизацию иммунитета, нормализацию гормонального баланса, усиление репаративных процессов шейки матки, способствует повышению эффективности лечения как впервые выявленных, так и осложненных форм эктопии шейки матки с 84,0% до 95,5%, уменьшает необходимость применения деструкции очага поражения.

Ключевые слова: эктопия шейки матки, радиоволновая деструкция, Депантол, Эпигалин, дефицит витамина D.

Нормалізація гормонального гомеостазу, корекція D-статусу організму і дисфункції щитоподібної залози за рахунок синергічної дії препарату Епігалін, водорозчинної форми вітаміну D, левотироксину у більшості випадків дозволяє підвищити ефективність топічних терапевтичних заходів, скоротити терміни епітелізації, знизити частоту ускладнень після деструкції патологічного вогнища і рецидивів ектопії шийки матки.

Ведення пацієнток з ектопією шийки матки на підставі запропонованих діагностично-лікувальних заходів, спрямованих не тільки на корекцію мікрофлори вагінального біотопу, але і на активацію імунітету, нормалізацію гормонального балансу, посилення репаративних процесів шийки матки, сприяє підвищенню ефективності лікування як неускладнених, так і ускладнених форм ектопії шийки матки з 84,0% до 95,5%, зменшує необхідність застосування деструкції вогнища ураження.

Optimization of management tactics for patients with complicated cervical ectopy V.I. Pyrohova, Yu.Yu. Mazur, S.A. Shurpyak

Preservation of a significant frequency of cervical pathology and a tendency to long-term recurrent course, the possibility of malignant transformation predetermine the urgency of finding effective methods of treatment.

The objective: develop and evaluate the effectiveness of managing algorithm for patients with complicated form of cervical ectopy.

Patients and methods. Was carried comprehensive examination and treatment of 68 women aged 18–35 years with cervical ectopy. Were performed pelvic organs ultrasound, simple and advanced colposcopy, investigation of thyroid function, D-status, hormonal balance, vaginal microbiota, cytological examination of cervical smears. By blind method, depending on treatment method patients were divided into two groups of 34 women. Patients of the main group underwent systemic correction of D-deficiency, dysgormonal disorders by Epigalin 1 capsule three times a day, Aquadetrim at a dose of 3000 MO/day and topical application of Depantol suppositories (twice a day for 10 days before and 10 days after intervention, starting from 5 days), in the group of comparison, examination and management of patients were carried out according to the current recommendations of Ukraine Ministry of Health.

Results. After 10-day course of systemic and topical therapy by Depantol in the main group we observed a reduction in the frequency of endocervicitis from 41,2% to 5.9%, an increase of vagina normocenosis percentage from 8,8% to 88,2% with normalization of the cytological pattern – an increase in the percentage of I type of Pap smear from 29,4% to 94,1%; visually and with colposcopy, healing of cervical ectopia (first detected) was found in 40,0% of women at 25,0% in the comparison group.

Conclusion. Complex pre- and postoperative therapy with topical application of Depantol in patients with cervical ectopy allows to achieve a stable correction of dysbiotic disorders due to a decrease in bacterial contamination, qualitative and quantitative changes in microflora, and an increase in the number of endogenous lactobacilli. Normalization of hormonal homeostasis, correction of D-status due to the synergistic effect of Epigaline, Aquadetrim allows to increase the effectiveness of topical therapeutic measures, which allows reducing the time of cervix epithelization, to reduce frequency of complications after destruction and to reduce the frequency of recurrences of cervical ectopy. The management of patients with cervical ectopy based on the proposed diagnostic treatment measures aimed correction of the microflora of the vaginal biotope, activation of immunity, normalization of the hormonal balance, enhancement of the reparative processes of the cervix and helps to improve the effectiveness of treatment for both newly diagnosed and complicated forms of cervical ectopy from 84.0% to 95.5%, reduces need in lesion destruction.

Key words: cervical ectopy, radio wave destruction, Depantol, Epigaline, vitamin D deficiency.

Депантол®

супозиторії вагінальні

Декспантенол 100 мг Хлоргексидин 16 мг
Поліетиленоксидна основа



Депантол® – унікальне поєднання санації та покращення вагінальної трофіки

Інформація в цьому інформаційному матеріалі призначена виключно для спеціалістів охорони здоров'я.
Депантол, супозиторії вагінальні, розчин для зовнішнього застосування. Протимікробний та антисептичний засіб, що застосовується в гінекології.
Код АТС G01AX. Можливі алергічні реакції, свербіж.
Р.П. №UA/12910/01/01 від 13.05.2013, видане МОЗ України. Виробник: «Нижфарм», Росія.
Лікарський засіб має протипоказання. Більш повна інформація міститься в інструкції для медичного застосування. Зберігати в місцях, що недоступні дітям.



Сведения об авторах

Пирогова Вера Ивановна – Кафедра акушерства, гинекологии и перинатологии ФПДО «Львовский национальный медицинский университет имени Данила Галицкого», 79010, г. Львов, ул. Пекарская, 69. E-mail: pyroh@mail.lviv.ua

Шурпак Сергей Александрович – Кафедра акушерства, гинекологии и перинатологии ФПДО «Львовский национальный медицинский университет имени Данила Галицкого», 79010, г. Львов, ул. Пекарская, 69

Мазур Юлия Юрьевна – Кафедра акушерства, гинекологии и перинатологии ФПДО «Львовский национальный медицинский университет имени Данила Галицкого», 79010, г. Львов, ул. Пекарская, 69

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Анализ причин рецидивирования эктопии шейки матки после коагуляции / Н.Ф. Хворостухина, Ю.В. Михеева, Д.А. Новичков [и др.] // Фундаментальные исследования. – 2014. – 10 (3). – С. 562–566.
2. Бадретдинова Ф.Ф. Репродуктивная функция женщин после деструктивных операций на шейке матки / Ф.Ф. Бадретдинова, В.В. Картунова // Акушерство, гинекология и репродукция. – 2015. – № 1. – С. 54–58.
3. Буртушкина Н.К. Эффективность радиоволнового метода лечения доброкачественных заболеваний шейки матки / Н.К. Буртушкина, А.Ф. Куперт // Сибирский медицинский журнал. – 2011. – № 2. – С. 74–76.
4. Ваганова С.Е. Комбинированное лечение доброкачественных заболеваний шейки матки / С.Е. Ваганова // Акушерство и гинекология. – 2010. – № 5. – С. 116–120.
5. Кулаевский В.А., Насырова С.Ф. Псевдоэрозия шейки матки у нерожавших женщин (клиника, диагностика, лечение). – Уфа, 2000. – 153 с.
6. Михеева Ю.В. Современный подход к лечению осложненной эктопии шейки матки / Ю.В. Михеева, Н.Ф. Хворостухина, Д.А. Новичков // Акушерство, гинекология и репродукция. – 2016. – № 2. – С. 24–31.
7. Прилепская В.Н. Патология шейки матки и генитальные инфекции. – М.: МЕДпресс-информ, 2008. – 385 с.
8. Роговская С.И. Комплексная терапия заболеваний шейки матки с применением препаратов депантол и лавомакс / С.И. Роговская, Л.А. Теребнева, Н.М. Подзолкова // Акушерство и гинекология. – 2014. – № 10. – С. 95–103.
9. Роговская С.И. Микробиоценоз влагалища и цервикальная патология / С.И. Роговская // Consilium Medicum. – 2014. – 16 (6). – С. 51–55.
10. Active squamous metaplasia of the cervical epithelium associated with subsequent acquisition of human papillomavirus 16 infection among healthy young women / Hwang L.Y., Ma Y., Shiboski S.C. [et al.] // J. Infect. Dis. – 2012. – 206 (4). – P. 504–511.
11. International terminology of colposcopy: an updated report from the International Federation for cervical pathology and colposcopy / Walker P. [et al.] // Obstet. Gynecol. – 2003. – 101 (1). – P. 1775–1777.
12. Tempera G. Management of aerobic vaginitis / G. Tempera, P.M. Furneri // Gynecol. Obstet. Invest. – 2010. – Vol. 70, № 4. – P. 244–249.

Статья поступила в редакцию 20.04.17

Somatic status of the patients with different forms of endometrial pathology in late reproductive age and premenopausal period

S.M. Korniyenko

State Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynaecology, Kyiv, Ukraine

The objective: to study the relationship of extragenital pathology and pathology of the endometrium in women of late reproductive and premenopausal age.

Patients and methods. In an observational cross-sectional study by a solid sample included 325 women 35–55 years old, average age $41,1 \pm 0,27$ years old, suffering from various types of pathology of the endometrium. The survey included a study of complaints, anamnesis, complete physical and hysteroscopic examination.

Results. Based on these data, it can be concluded relatively high prevalence of somatic diseases among women with PE in the late reproductive and premenopausal age. Almost $\frac{3}{4}$ of cases examined in this study, there was at least one of extragenital diseases. In addition, the often observed multiple extragenital diseases: one-third of patients suffered two or three extragenital diseases, and every ninth observed four or more extragenital diseases. Moreover, multiple extragenital diseases associated with endometrial hyperplasia rather than with endometritis, endometrial polyps or synechiae, and hyperplasia with atypia, they met 2.2 times more often than in other forms of pathology of the endometrium. In the structure of genital comorbid factors associated with an increased incidence of somatic certainly dominated uterine fibroids and ovarian cysts. In our study, it is in respect of uterine fibroids showed the greatest number of significant relationships.

Conclusion. High associativity extragenital predictors and uterine pathology in late reproductive and premenopausal age indicates the need to change the treatment paradigm fragmented, focused on major diseases and easy to miss the sight of the significant impact of comorbidity on the overall health and quality of life of the patient.

Key words: endometrial pathology, late reproductive age, premenopausal, extragenital pathology.

Late reproductive age and premenopausal age are associated with endemic biological transformation of the female body, with decrease and consistent termination of ovarian function. With this background, there happens the rebuilding of the central autonomic nervous system, which before this had been functioning for several decades in the mode of cyclic synthesis of sex hormones; the vegetative-vascular and psycho-emotional disorders manifest, general state of health worsens, the risk of endometrial pathology development increases. [4, 6]. The progressive hunger of female sex hormones, the relative increase of androgenic influences, the increase in the activity of renin-angiotensin-aldosterone system lead to the development of insulin resistance, visceral adiposopathy, metabolic disorders, endothelium dysfunction and arterial hypertension. [6, 10].

The previous studies have shown that endometrial pathology being burdened with somatic diseases in late reproductive, premenopausal age impairs considerably women's life quality and it significantly restricts their social and everyday life activity [1].

Within endometrial pathological processes, extragenital diseases often serve as predictors of complex hyperplasia and

endometrial cancer [2, 3, 5, 7–10]. Moreover, comorbidity, in addition to creating condition for mutual overburdening, also restricts considerably the external validity of the results of research of a particular disease, thus complicating the development of new treatment regimens.

The objective: to study the interaction of extragenital pathology and endometrial pathology in women of late reproductive and premenopausal age.

PATIENTS AND METHODS

This observational cross-sectional study by continuous sampling method included 325 women of 35–55 y.o. (average age was $41,1 \pm 0,27$ y.o.) who suffer from different types of endometrial pathology. The inquiry included the studying of complaints, medical history data, full physical and hysteroscopic examination.

Based on the results of hysteroscopic examination and subsequent histological examination, endometrial polyp was detected in 192 (59,1%) women, endometrial hyperplasia was detected in 99 (30,5%), chronic endometritis – in 113 (34,8%), synechiae – in 20 (6,2%), simple hyperplasia with atypism – in 7 (2,2%) patients.

Crosstables of somatic and gynecological pathology of women surveyed were constructed. During the statistical data processing the Mann-Whitney U-test, the χ^2 -test and Fisher's exact test were used.

RESULTS AND DISCUSSION

Somatic diseases burdened the medical history of 232 (71,4%) women with endometrial pathology. Digestive system pathology was observed in 95 women (29,2%), including hepatic disorders in 71 women (21,8%). 33 patients (10,2%) suffered from tonsillitis, 24 (7,4%) suffered from cardiac disorders, 15 (4,6%) – from renal disease, 17 (5,2%) – from hypertensive disease, 57 women (17,5%) had hyperadiposis (obesity), 42 (12,9%) had thyroid body pathology, 39 (12,0%) had breast pathology, 19 women (5,8%) suffered from iron deficiency anemia, 10 (3,1%) – from varicose disease, 56 patients (17,2%) had allergic reactions. Nervous system diseases were diagnosed in 53 patients (16,3%), vegetative-vascular dystonia – in 34 patients (10,5%). 112 women (34,5%) survived various surgeries, 9 women (2,8%) – craniocerebral injuries.

On average, one patient with endometrial pathology was accounted for $1,5 \pm 0,08$ somatic diseases ($ME=1$; $IQR=2$). The studying of extragenital diseases in cases of various genital pathology showed (Table 1), that in groups with endometrial polyp and chronic endometritis their numbers was a little lower than in referential selections, but the difference was not considerable, $p>0,05$. The average number of extragenital diseases in cases of endometrial hyperplasia was 1,5 times bigger than the level of the referential selection, $p<0,001$; in cases of simple hyperplasia with atypism the number was 1,6 times bigger, $p<0,001$; and in patients with synechiae the number was 1,8 times smaller, $p<0,03$.

Table 1

Number of extragenital diseases depending on the type of uterine and adnexa pathology

Genital disease		M±m	Me (Q ₁ – Q ₃)
Endometrial polyp	absent, n=133	1,6±0,12	1 (1-2)
	present, n=192	1,4±0,10	1 (0-2)
Endometrial hyperplasia ***	absent, n=226	1,3±0,08	1 (0-2)
	present, n=99	2,0±0,15	2 (1-3)
Chronic endometritis	absent, n=212	1,5±0,10	1 (0-2)
	present, n=113	1,4±0,12	1 (0-2)
Synechiae *	absent, n=305	1,5±0,08	1 (0-2)
	present, n=20	0,9±0,22	1 (0-1)
Simple hyperplasia with atypism *	absent, n=318	1,4±0,08	1 (0-2)
	present, n=7	2,3±0,36	2 (2-3)
Uterine myoma ***	absent, n=215	1,3±0,09	1 (0-2)
	present, n=110	1,9±0,14	2 (1-3)
Endometrioid disease	absent, n=261	1,4±0,09	1 (0-2)
	present, n=64	1,7±0,17	2 (1-2)
Ovarian cyst **	absent, n=298	1,4±0,08	1 (0-2)
	present, n=27	2,2±0,28	2 (1-3)
Chronic two-sided adnexitis	absent, n=307	1,5±0,08	1 (0-2)
	present, n=18	0,9±0,20	1 (0-2)
Uterine cervix pathology	absent, n=285	1,5±0,08	1 (0-2)
	present, n=40	1,7±0,24	1,5 (0,3-2,8)
Concomitant intrauterine pathology***	absent, n=167	1,3±0,11	1 (0-2)
	present, n=158	1,7±0,11	2 (1-2)

Note: *, ** – significant distinction from the referential selection for p<0,05 and p<0,01 respectively (Mann-Whitney U-test was used).

In cases of uterine myoma the average number of extragenital diseases was 1,4 times bigger (p<0,001); in cases of concomitant intrauterine pathology – 1,3 times bigger (p<0,001); in cases of ovarian cysts – 1,5 times bigger (p<0,006) in comparison to the referential selections. The index in cases of endometriosis, two-sided chronic adnexitis, and uterine cervix pathology did not considerably differ from the reference groups' indexes, p>0,05

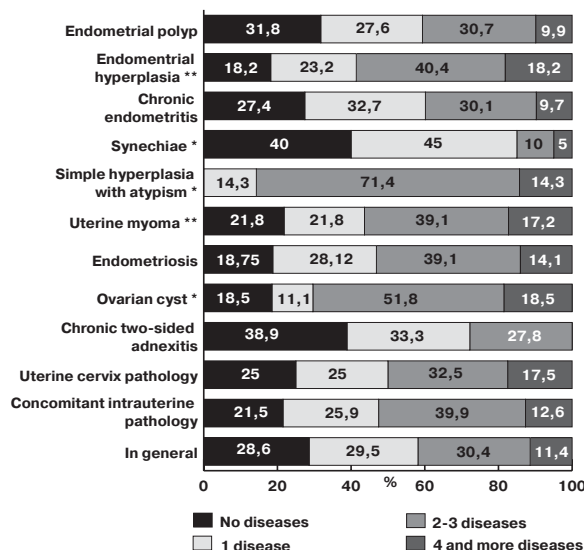
As the analysis of distribution showed (Picture), no more than 4 somatic diseases were diagnosed in 18,5% of women with ovarian cysts, in 18,2% of women with endometrial hyperplasia, in 17,5% of women with uterine cervix pathology, in 17,3% of women with uterine myoma. The biggest percent of patient without any somatic pathology was observed in the groups with synechiae and two-sided chronic adnexitis.

Towards excessive somatic morbidity there were significantly dislodged statistically the distributions in cases of endometrial hyperplasia (p<0,002), concomitant intrauterine pathology (p<0,002), uterine myomas (p<0,009), ovarian cysts (p<0,009) and simple hyperplasia with atypism (p<0,05), and towards reduced morbidity there were dislodged the distributions in cases of uterine synechiae (p<0,04).

The studying of the nosological specificity of comorbid conditions showed (Table 2), that the frequency of digestive system diseases in the selections with different types of endometrial pathology was comparable. Certainly, these diseases in cases of simple hyperplasia with atypism were observed 3,8 times more often, than in the group with synechiae, and 2,1 times more often than in cases of hyperplasia or endometritis. Though, considering the small number of selection with atypism, the significant difference was only obtained when it was compared to the selection of synechiae (p<0,03), because when it was compared to the groups of hyperplasia and endometritis, the difference has already been lower than the level of significance (p>0,05).

Naturally, though the index of the whole referential selection was twice lower of the index of the selection with atypism, but it did not achieve the considerable difference (p>0,05)

Similar tendencies were observed in the frequency of hepatic disorders. Despite the fact that in cases of simple hyperplasia with atypism it 2,9 times exceeded the index of the group with synechiae, and it 2,4 times exceeded the index of the group with



Note: *, ** – significant distinction from the referential selection in the observed pathology is respectively for p<0,05 and p<0,01 (χ²-test and Fisher's exact test were used).

Picture. Distribution of extragenital diseases depending on the type of genital pathology, %

Table 2

Crosstable of endometrial pathology and extragenital diseases, n (P %)

Extragenital diseases	Endometrial polyp		Endometrial hyperplasia		Chronic endometritis		Synechiae		Simple hyperplasia with atypism	
	absent, n=133	present, n=192	absent, n=226	present, n=99	absent, n=212	present, n=113	absent, n=305	present, n=20	absent, n=318	present, n=7
Digestive system pathology, including Hepatic disorders	35 (26,3) 27 (20,3)	60 (31,3) 44 (22,9)	68 (30,1) 53 (23,5)	27 (27,3) 18 (18,2)	64 (30,2) 48 (22,6)	31 (27,4) 23 (20,4)	92 (30,2) 68 (22,3)	3 (15,0) 3 (15,0)	91 (28,6) 68 (21,4)	4 (57,1) 3 (42,9)
Hyperadiposis	33 (24,8)	24 (12,5)**	34 (15,0)	23 (23,2)	29 (13,7)	28 (24,8)*	53 (17,4)	4 (20,0)	54 (17,0)	3 (42,9)
Hypertensive disease	8 (6,0)	9 (4,7)	7 (3,1)	10 (10,1)	12 (5,7)	5 (4,4)	17 (5,6)	0 (0,0)	17 (5,3)	0 (0,0)
Cardiac pathology	11 (8,3)	13 (6,8)	10 (4,4)	14 (14,1)**	17 (8,0)	7 (6,2)	24 (7,9)	0 (0,0)	24 (7,5)	0 (0,0)
Tonsillitis	17 (12,8)	16 (8,3)	17 (7,5)	16 (16,2)*	24 (11,3)	9 (8,0)	32 (10,5)	1 (5,0)	32 (10,1)	1 (14,3)
Renal system pathology	5 (3,8)	10 (5,2)	5 (2,2)	10 (10,1)**	12 (5,7)	3 (2,7)	15 (4,9)	0 (0,0)	15 (4,7)	0 (0,0)
Thyroid body pathology	18 (13,5)	24 (12,5)	29 (12,8)	13 (13,1)	30 (14,2)	12 (10,6)	40 (13,1)	2 (10,0)	40 (12,6)	2 (28,6)
Iron deficiency anemia	11 (8,3)	8 (4,2)	8 (3,5)	11 (11,1)	11 (5,2)	8 (7,1)	19 (6,2)	0 (0,0)	19 (6,0)	0 (0,0)
Varicose disease	5 (3,8)	5 (2,6)	6 (2,7)	4 (4,0)	7 (3,3)	3 (2,7)	10 (3,3)	0 (0,0)	9 (2,8)	1 (14,3)
Cranio-cerebral injury	2 (1,5)	7 (3,6)	5 (2,2)	4 (4,0)	7 (3,3)	2 (1,8)	9 (3,0)	0 (0,0)	9 (2,8)	0 (0,0)
Vegetative-vascular dystonia	12 (9,0)	22 (11,5)	20 (8,8)	14 (14,1)	23 (10,8)	11 (9,7)	34 (11,1)	0 (0,0)	33 (10,4)	1 (14,3)
Allergic reactions	20 (15,0)	36 (18,8)	37 (16,4)	19 (19,2)	41 (19,3)	15 (13,3)	52 (17,0)	4 (20,0)	55 (17,3)	1 (14,3)
Breast pathology	20 (15,0)	19 (9,9)	25 (11,1)	14 (14,1)	23 (10,8)	16 (14,2)	37 (12,1)	2 (10,0)	36 (11,3)	3 (42,9)*
Nervous system pathology	16 (12,0)	37 (19,3)	34 (15,0)	19 (19,2)	43 (20,3)	10 (8,8)**	51 (16,7)	2 (10,0)	51 (16,0)	2 (28,6)
Surgical interferences	46 (34,6)	66 (34,4)	73 (32,3)	39 (39,4)	74 (34,9)	38 (33,6)	110 (36,1)	2 (10,0)	108 (34,0)	4 (57,1)

Note: *, ** – significant distinction from the referential selection respectively for $p < 0,05$ and $p < 0,01$ (χ^2 -test and Fisher's exact test were used).

hyperplasia, the difference was statistically insignificant ($p > 0,05$).

In this part of the research, the most interesting statistics was demonstrated by the distribution of the frequency of hyperadiposis (obesity). In cases of chronic endometritis it was 1,8 times bigger than in other cases of endometrial pathology ($p < 0,02$), and in cases of polyps in was twice lower than in the referential selection ($p < 0,003$). The patients with atypism had obesity 3,4 times more often than in group with polyps ($p < 0,03$).

The density of hypertensive diseases in the selections with different types of endometrial pathology was approximately similar ($p > 0,05$).

Cardiac pathology, nephropathies and tonsillitis were the most closely associated with endometrial hyperplasia. Among the women with this endometrial pathology, the cardiac diseases were observed 3,2 times more often ($p < 0,003$), renal system pathology – 4,6 times more often ($p < 0,004$), and tonsillitis – 2,1 times more often ($p < 0,05$) than in reference groups.

The indexes of thyroid body diseases, iron deficiency anemia, varicose disease, cranio-cerebral injuries, vegetative-vascular dystonia and allergies had statistically homogeneous distributions in the analyzed selections.

The frequency of breast pathology in cases of simple hyperplasia with atypism was 3,8 times higher than the same index in cases of other types of endometrial pathology ($p < 0,04$). Breast diseases among the women with endometrial polyp occurred 4,3 times less frequently ($p < 0,007$), among the women with chronic endometritis – 3,0 times less frequently ($p < 0,05$), among the women with chronic endometritis – 3,0 times less frequently ($p < 0,05$).

Nervous system diseases in the group of chronic endometritis occurred 2,3 times less frequently ($p < 0,008$) than in the referential selection. In the group with endometrial polyps the index was 2,2 times higher ($p < 0,02$), in the group with endometrial hyperplasia was 2,2 times higher ($p < 0,03$).

Extragenital surgeries in groups with different types of endometrial pathology were observed with approximately the same frequency.

Subsequently, the cross-sectional data of somatic and genital pathology were studied (Table 3).

Any evident specificity concerning the frequency of digestive system diseases including hepatic disorders, was not detected ($p > 0,05$). Even at the level of pairwise comparison of the groups with genital pathology there were detected no significant differences. Thus, in the cases of chronic adnexitis, digestive system pathology occurred 2,4 times less frequently than in cases of ovarian cysts, but the level of significance was less than 0,09.

Obesity, hypertensive disease and cardiac pathology were common for the selection with uterine myoma. These women had obesity 1,9 times more often ($p < 0,007$), hypertensive disease – 2,8 times more frequently ($p < 0,03$), cardiac pathology – 2,7 times more frequently ($p < 0,009$), than in cases of any other genital pathology.

The frequency of tonsillitis, nephropathies, varicose diseases, cranio-cerebral injuries and allergies did not statistically significantly depend on the type of concomitant genital pathology ($P > 0,05$).

Thyroid body pathology was closely associated with ovarian cysts and uterine crvix pathology: it was observed respectively

Table 3

Crosstable of extragenital pathology and genital diseases, which are concomitant for the endometrial pathology, n (P %)

Extragenital diseases	Uterine myoma		Endometriosis		Ovarian cyst		Chronic two-sided adnexitis		Uterine cervix pathology		Concomitant intrauterine pathology	
	absent, n=215	present, n=110	absent, n=261	present, n=64	absent, n=298	present, n=27	absent, n=307	present, n=18	absent, n=285	present, n=40	absent, n=167	present, n=158
Digestive system pathology, including Hepatic disorders	59 (27,4) 44 (20,5)	36 (32,7) 27 (24,5)	75 (28,7) 58 (22,2)	20 (31,3) 13 (20,3)	84 (28,2) 67 (22,5)	11 (40,7) 4 (14,8)	92 (30,0) 69 (22,5)	3 (16,7) 2 (11,1)	81 (28,4) 63 (22,1)	14 (35,0) 8 (20,0)	45 (26,9) 37 (22,2)	50 (31,6) 34 (21,5)
Hyperadiposis	29 (13,5)	28 (25,5)**	46 (17,6)	11 (17,2)	52 (17,4)	5 (18,5)	53 (17,3)	4 (22,2)	52 (18,2)	5 (12,5)	26 (15,6)	31 (19,6)
Hypertensive disease	7 (3,3)	10 (9,1)*	14 (5,4)	3 (4,7)	15 (5,0)	2 (7,4)	17 (5,5)	0 (0,0)	15 (5,3)	2 (5,0)	5 (3,0)	12 (7,6)
Cardiac pathology	10 (4,7)	14 (12,7)**	20 (7,7)	4 (6,3)	22 (7,4)	2 (7,4)	24 (7,8)	0 (0,0)	22 (7,7)	2 (5,0)	11 (6,6)	13 (8,2)
Tonsillitis	20 (9,3)	13 (11,8)	24 (9,2)	9 (14,1)	28 (9,4)	5 (18,5)	32 (10,4)	1 (5,6)	29 (10,2)	4 (10,0)	18 (10,8)	15 (9,5)
Renal system pathology	8 (3,7)	7 (6,4)	13 (5,0)	2 (3,1)	14 (4,7)	1 (3,7)	14 (4,6)	1 (5,6)	13 (4,6)	2 (5,0)	7 (4,2)	8 (5,1)
Thyroid body pathology	26 (12,1)	16 (14,5)	32 (12,3)	10 (15,6)	34 (11,4)	8 (29,6)*	41 (13,4)	1 (5,6)	32 (11,2)	10 (25,0)*	20 (12,0)	22 (13,9)
Iron deficiency anemia	8 (3,7)	11 (10,0)*	14 (5,4)	5 (7,8)	13 (4,4)	6 (22,2)**	19 (6,2)	0 (0,0)	15 (5,3)	4 (10,0)	7 (4,2)	12 (7,6)
Varicose disease	5 (2,3)	5 (4,5)	8 (3,1)	2 (3,1)	9 (3,0)	1 (3,7)	10 (3,3)	0 (0,0)	8 (2,8)	2 (5,0)	3 (1,8)	7 (4,4)
Craniocerebral injury	5 (2,3)	4 (3,6)	6 (2,3)	3 (4,7)	8 (2,7)	1 (3,7)	9 (2,9)	0 (0,0)	7 (2,5)	2 (5,0)	2 (1,2)	7 (4,4)
Vegetative-vascular dystonia	17 (7,9)	17 (15,5)*	28 (10,7)	6 (9,4)	29 (9,7)	5 (18,5)	33 (10,7)	1 (5,6)	29 (10,2)	5 (12,5)	16 (9,6)	18 (11,4)
Allergic reactions	37 (17,2)	19 (17,3)	40 (15,3)	16 (25,0)	51 (17,1)	5 (18,5)	53 (17,3)	3 (16,7)	45 (15,8)	11 (27,5)	26 (15,6)	30 (19,0)
Breast pathology	25 (11,6)	14 (12,7)	27 (10,3)	12 (18,8)	33 (11,1)	6 (22,2)	38 (12,4)	1 (5,6)	36 (12,6)	3 (7,5)	14 (8,4)	25 (15,8)*
Nervous system pathology	27 (12,6)	26 (23,6)**	45 (17,2)	8 (12,5)	51 (17,1)	2 (7,4)	49 (16,0)	4 (22,2)	41 (14,4)	12 (30,0)*	18 (10,8)	35 (22,2)**
Surgical interferences	76 (35,3)	36 (32,7)	82 (31,4)	30 (46,9)*	101 (33,9)	11 (40,7)	106 (34,5)	6 (33,3)	97 (34)	15 (37,5)	51 (30,5)	61 (38,6)

Note. *, ** – significant distinction from the referential selection respectively for $p < 0,05$ and $p < 0,01$ (χ^2 -test and Fisher's exact test were used).

2,6 times ($p < 0,02$) and 2,2 times ($p < 0,02$) more often than in the referential selections.

Iron deficiency anemia occurred more frequently in patients with ovarian cysts (5,1 times higher than the morbidity of the reference group, $p < 0,003$) and with uterine myoma (2,7 times higher than the morbidity of the reference group, $p < 0,03$).

Among the women with uterine myoma, vegetative-vascular dystonia was observed twice more often than in cases of other concomitant genital pathology. ($p < 0,03$).

The frequency of breast diseases in cases of concomitant intrauterine pathology was 1,9 times higher than the index of the reference group ($p < 0,04$).

Nervous system diseases occurred more frequently in cases of concomitant intrauterine pathology (2,1 times more often than in the reference group, $p < 0,006$), uterine myoma (1,9 times more often than in the reference group, $p < 0,01$) and uterine cervix pathology (2,6 times more often than in the reference group, $p < 0,02$).

Various surgical interferences burdened quite more often the medical history of patients with endometriosis ($p < 0,02$).

Therefore, on the basis of the data obtained, we can make a conclusion about rather high prevalence of somatic diseases among the women with endometrial pathology in late reproductive age and premenopausal age. Almost in three fourth of cases, examined in this study, there was at least one extragenital disease. Besides that, numerous extragenital diseases were observed quite often: on third of patients suffered from 2-3 extragenital

diseases, and every ninth woman had four or more of them. Moreover, numerous extragenital diseases were associated more with endometrial hyperplasia, than with endometriosis, endometrial polyps or synechiae, and in cases of hyperplasia with atypism they occurred 2,2, time more often than in cases of other endometrial pathology.

In the structure of comorbid genital factors connected with excessive somatic morbidity, uterine myoma and ovarian cysts definitely dominated. In our research the biggest number of significant connections were detected in cases of uterine myoma.

As to the range of extragenital pathology, obesity, as a rule, was associated with chronic endometritis and uterine myoma, cardiopathies were associated with endometrial hyperplasia and uterine myoma, hypertensive disease – with uterine myoma. Tonsillitis and nephropathies were more often observed in cases of endometrial hyperplasia, thyroid body diseases – in cases of ovarian cysts and uterine cervix pathology, iron deficiency anemia – in cases of uterine myoma and ovarian cysts. Breast pathology directly correlated with atypical endometrial pathology, vegetative-vascular disorders – with uterine myoma, nervous system diseases – with uterine myoma, uterine cervix pathology and concomitant intrauterine pathology.

High associativity of extragenital predictors and uterine pathology in late reproductive and premenopausal age indicates the need to change the paradigm of fragmented treatment, which is focused on major diseases and easy leaves out of account the significant impact of comorbidity on the overall health and life

quality of the patient. The attention should be focuses on improving the adaptive physical resources; special attention should be paid not only to control extragenital diseases, but also to prevent potential health risks in this group of patients.

CONCLUSIONS

1. Extragenital diseases burden the medical history of the majority of women of late reproductive age and premenopausal

age with endometrial pathology. The most frequently observes are digestive system pathology, hyperadiposis, allergic reactions and nervous system diseases.

2. The worst indexes of physical health are common for the patients with atypical endometrial changes.

3. The key parameter, associated with various extragenital disease of women with endometrial pathology in late reproductive age and premenopausal period, is uterine myoma.

Соматический статус пациенток с разными формами патологии эндометрия в поздний репродуктивный период и период менопаузы С.М. Корниенко

Цель исследования: изучение взаимосвязи экстрагенитальной патологии и патологии эндометрия (ПЭ) у женщин в поздний репродуктивный и менопаузальный периоды.

Материалы и методы. В наблюдательное кросс-секционное исследование методом сплошной выборки были включены 325 женщин 35–55 лет, средний возраст – $41,1 \pm 0,27$ года, с различными видами ПЭ. Обследование включало изучение жалоб, данных анамнеза, полное физикальное и гистероскопическое обследования.

Результаты. На основании полученных данных сделан вывод о достаточно высокой распространенности соматических заболеваний у женщин с ПЭ в поздний репродуктивный и менопаузальный периоды. Почти в $3/4$ случаев, рассмотренных в данном исследовании, диагностировали, по крайней мере, одно из экстрагенитальных заболеваний. Кроме того, часто наблюдалась сочетанная патология: у трети пациенток выявляли два-три экстрагенитальных заболевания, а у каждой девятой – четыре или более экстрагенитальных заболеваний. Причем сочетание экстрагенитальных заболеваний ассоциировалось, скорее, с гиперплазией эндометрия, нежели с эндометритом, полипами эндометрия или синехиями, а при гиперплазии с атипией их диагностировали в 2,2 раза чаще, чем при других формах ПЭ. В структуре коморбидных генитальных факторов, связанных с повышенной соматической заболеваемостью, безусловно доминировали миома матки и кисты яичников. Именно в отношении миомы матки выявлено наибольшее количество значимых связей.

Заключение. Высокая ассоциативность экстрагенитальных предикторов и маточной патологии в поздний репродуктивный и менопаузальный периоды свидетельствует о необходимости смены парадигмы фрагментированного лечения, сосредоточенной на основном заболевании и легко упускающей из виду существенное влияние сопутствующей патологии на общее здоровье и качество жизни пациентки.

Ключевые слова: патология эндометрия, поздний репродуктивный период, менопауза, экстрагенитальные заболевания.

Соматичний статус пацієнок з різними формами патології ендометрія у пізній репродуктивний період і період менопаузи С.М. Корнієнко

Мета дослідження: вивчення взаємозв'язку екстрагенітальної патології та патології ендометрія (ПЕ) у жінок у пізній репродуктивний та менопаузальний періоди.

Матеріали та методи. У наглядове крос-секційне дослідження методом суцільної вибірки були включені 325 жінок 35–55 років, середній вік – $41,1 \pm 0,27$ року, з різними видами ПЕ. Обстеження включало вивчення скарг, даних анамнезу, повне фізикальне і гістероскопічне дослідження.

Результати. На підставі отриманих даних можна зробити висновок про досить високу поширеність соматичних захворювань у жінок з ПЕ у пізній репродуктивний і менопаузальний періоди. Майже у $3/4$ випадків, розглянутих у даному дослідженні, діагностували принаймні одне з екстрагенітальних захворювань. Крім того, часто спостерігалася поєднана патологія: у третини пацієнок виявляли два-три екстрагенітальних захворювання, а у кожної дев'ятої – чотири або більше екстрагенітальних захворювань. Причому множинні екстрагенітальні захворювання асоціювалися, скоріше, з гіперплазією ендометрія, ніж з ендометритом, поліпами ендометрія або синехією, а при гіперплазії з атіпією їх діагностували у 2,2 разу частіше, ніж при інших формах ПЕ. У структурі коморбідних генітальних факторів, пов'язаних з підвищеною соматичною захворюваністю безумовно домінували міома матки і кисті яєчників. Саме щодо міоми матки виявлено найбільшу кількість значущих зв'язків.

Висновок. Висока асоціативність екстрагенітальних предикторів і маткової патології у пізній репродуктивний і менопаузальний періоди свідчить про необхідність зміни парадигми фрагментарного лікування, зосередженої на основному захворюванні і легко випускає з уваги істотний вплив супутньої патології на загальне здоров'я і якість життя пацієнтки.

Ключові слова: патологія ендометрія, пізній репродуктивний період, менопауза, екстрагенітальні захворювання.

Сведения об авторе

Корниенко Светлана Михайловна – ГУ Институт педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины, 04050, г. Киев, ул. Майбороды, 8; тел.: (050) 311-22-53. E-mail: kornisv@rambler.ru

REFERENCES

- Kornienko S.M. The influence of extragenital diseases on the life quality of women of late reproductive age and premenopausal age with pathology / S.M. Kornienko, V.P. Kvashenko, I.K. Akimova // Zdorovye zhenshchiny [Woman's health]. – 2015. – № 2. – P. 120–123.
- Selskyi P.R. Clinical and epidemiological aspects of hyperplastic endometrial processes of women in premenopausal age / P.R. Selskyi, A.F. Slyva, V.V. Slyva // Aktualni problemy suchasnoi medytyny: Visnyk ukrainskoi medychnoi stomatologichnoi akademii [Challenging issues of the modern medicine: Annals of Ukrainian medical dental academy]. – 2015. – № 4 (52) – P. 201–204.
- Fetescu S.A. Comorbid conditions of patients with hyperplastic endometrial processes / S.A. Fetescu // Likarska sprava [Medical practice]. – 2015. – № 1/2. – P. 157–159.
- Khanina O.I. Epidemiological and clinical characteristics of endometrial hyperplasia following chronic endometritis in women of premenopausal age. / O.I. Khanina // Svit medytsyny i biologii [The world of medicine and biology]. – 2013. – № 3 (40) – P. 46–48.
- Anastasiadis P.G. Descriptive epidemiology of endometrial hyperplasia in patients with abnormal uterine bleeding / P.G. Anastasiadis, P.G. Skaphida, N.G. Koutlaki [et al.]. // Eur J Gynaecol Oncol. – 2000. – № 21 (2). – P. 131–134.
- Balbi G. The role of hypertension, body mass index, and serum leptin levels in patients with endometrial hyperplasia during premenopausal period / G. Balbi, A. Napolitano, E. Seguino [et al.] // Clin Exp Obstet Gynecol. – 2012. – № 39 (3). – P. 321–325.
- Kurmit K.C. Increased prevalence of comorbid conditions in women with uterine cancer / K.C. Kurmit, K.K. Ward, M.T. McHale [et al.] // Gynecol Oncol. – 2015. – Access mode: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26160712>
- Nieman K.M. Adipose tissue and adipocytes support tumorigenesis and metastasis / K.M. Nieman, I.L. Romero, B. Van Houten, E. Lengyel // Biochim Biophys Acta. – 2013. – № 1831 (10). – P. 1533–1541.
- Wang J.W. Comorbid chronic diseases and their associations with quality of life among gynecological cancer survivors / J.W. Wang, L. Sun, J. Li [et al.] // BMC Public Health. 2015 – Access mode: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4582736/>
- Wise M.R. Obesity and endometrial hyperplasia and cancer in premenopausal women: A systematic review / M.R. Wise, V. Jordan, A. Lagas [et al.] // Am J Obstet Gynecol. – 2016. – Access mode: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26829507>

Статья поступила в редакцию 06.03.17

Соматический статус пациенток с разными формами патологии эндометрия в поздний репродуктивный период и период пременопаузы

С.М. Корниенко

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

Цель исследования: изучение взаимосвязи экстрагенитальной патологии и патологии эндометрия (ПЭ) у женщин в поздний репродуктивный и пременопаузальный периоды. **Материалы и методы.** В наблюдательное кросс-секционное исследование методом сплошной выборки были включены 325 женщин 35–55 лет, средний возраст – $41,1 \pm 0,27$ года, с различными видами патологии эндометрия. Обследование включало изучение жалоб, данных анамнеза, полное физикальное и гистероскопическое исследования.

Результаты. На основании полученных данных сделан вывод о достаточно высокой распространенности соматических заболеваний у женщин с ПЭ в поздний репродуктивный и пременопаузальный периоды. Почти в $3/4$ случаев, рассмотренных в данном исследовании, диагностировали, по крайней мере, одно из экстрагенитальных заболеваний. Кроме того, часто наблюдалась сочетанная патология: у трети пациенток выявляли два-три экстрагенитальных заболевания, а у каждой девятой – четыре или более экстрагенитальных заболеваний. Причем сочетание экстрагенитальных заболеваний ассоциировалось, скорее, с гиперплазией эндометрия, нежели с эндометритом, полипами эндометрия или синехиями, а при гиперплазии с атипией их диагностировали в 2,2 раза чаще, чем при других формах ПЭ. В структуре коморбидных генитальных факторов, связанных с повышенной соматической заболеваемостью, безусловно, доминировали миома матки и кисты яичников. Именно в отношении миомы матки выявлено наибольшее количество значимых связей.

Заключение. Высокая ассоциативность экстрагенитальных предикторов и маточной патологии в поздний репродуктивный и пременопаузальный периоды свидетельствует о необходимости смены парадигмы фрагментированного лечения, сосредоточенной на основном заболевании и легко упускающей из виду существенное влияние сопутствующей патологии на общее здоровье и качество жизни пациентки.

Ключевые слова: патология эндометрия, поздний репродуктивный период, пременопауза, экстрагенитальные заболевания.

Поздний репродуктивный и пременопаузальный периоды ассоциируют с системной биологической трансформацией женского организма, снижением и последовательным исключением функций яичников. На этом фоне происходит переорганизация центральной вегетативной нервной системы, функционировавшей в течение нескольких десятков лет в режиме циклического синтеза половых гормонов, манифестируют вегетососудистые и психоэмоциональные нарушения, ухудшается общее состояние здоровья, повышается риск развития внутриматочной патологии [4, 6]. Нарастающий дефицит женских половых гормонов, относительное повышение андрогенных влияний, увеличение активности ренин-ангиотензин-альдостероновой системы приводит к развитию инсулинорезистентности, висцерального ожирения, метаболических нарушений, дисфункции эндотелия и артериальной гипертензии [6, 10].

Предыдущие исследования показали, что отягощенность патологии эндометрия (ПЭ) соматическими заболеваниями в поздний репродуктивный и пременопаузальный периоды значительно ухудшает качество жизни женщин, существенно ограничивает их социальную и повседневную жизнедеятельность [1].

При патологических процессах эндометрия экстрагенитальные заболевания (ЭЗ) зачастую служат предикторами комплексной гиперплазии и рака эндометрия [2, 3, 5, 7–10]. К тому же коморбидность помимо того, что создает условия для взаимного отягощения, еще и существенно ограничивает внешнюю валидность результатов исследований конкретного заболевания, затрудняя тем самым разработку новых схем лечения.

Цель исследования: изучить взаимосвязь экстрагенитальной патологии и ПЭ у женщин в поздний репродуктивный и пременопаузальный периоды.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В наблюдательное кросс-секционное исследование методом сплошной выборки были включены 325 женщин 35–55 лет, средний возраст – $41,1 \pm 0,27$ года, с различными видами ПЭ. Обследование включало изучение жалоб, данных анамнеза, полное физикальное и гистероскопическое исследования.

По результатам гистероскопического обследования и последующего гистологического исследования полип эндометрия был выявлен у 192 (59,1%), гиперплазия эндометрия – у 99 (30,5%), хронический эндометрит – у 113 (34,8%), синехии – у 20 (6,2%), простая гиперплазия с атипией – у 7 (2,2%) пациенток.

Были построены перекрестные таблицы соматической и гинекологической патологии обследованных женщин. При статистической обработке данных использовали критерий Манна–Уитни, χ^2 -тест и точный критерий Фишера.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Соматические заболевания отягощали анамнез 232 (71,4%) женщин с ПЭ. Патологию пищеварительного тракта отмечали у 95 (29,2%), в том числе заболевания печени – у 71 (21,8%). Тонзиллиты диагностировали у 33 (10,2%) пациенток, заболевания сердца – у 24 (7,4%), заболевания почек – у 15 (4,6%), гипертоническую болезнь – у 17 (5,2%), ожирение – у 57 (17,5%), патологию щитовидной железы – у 42 (12,9%), патологию грудной железы – у 39 (12,0%), железодефицитную анемию – у 19 (5,8%), варикозную болезнь – у 10 (3,1%), аллергические реакции – у 56 (17,2%). Заболевания нервной системы были диагностированы у 53 (16,3%) пациенток, вегетососудистая дистония – у 34 (10,5%). Различные соматические операции перенесли 112 (34,5%) женщин, черепно-мозговые травмы – 9 (2,8%).

В среднем на одну пациентку с ПЭ приходилось $1,5 \pm 0,08$ соматических заболеваний ($Me=1$; $IQR=2$). Изучение ЭЗ при различной генитальной патологии показало, что в группах с полипами эндометрия и хроническим эндометритом их число было несколько ниже, чем в референтных выборках,

Таблица 1

Количество экстрагенитальных заболеваний в зависимости от вида патологии матки и придатков

Генитальное заболевание		M±m	Me (Q ₁ – Q ₃)
Полип эндометрия	Нет, n=133	1,6±0,12	1 (1-2)
	Есть, n=192	1,4±0,10	1 (0-2)
Гиперплазия эндометрия ***	Нет, n=226	1,3±0,08	1 (0-2)
	Есть, n=99	2,0±0,15	2 (1-3)
Хронический эндометрит	Нет, n=212	1,5±0,10	1 (0-2)
	Есть, n=113	1,4±0,12	1 (0-2)
Синехии *	Нет, n=305	1,5±0,08	1 (0-2)
	Есть, n=20	0,9±0,22	1 (0-1)
Простая гиперплазия с атипией *	Нет, n=318	1,4±0,08	1 (0-2)
	Есть, n=7	2,3±0,36	2 (2-3)
Миома матки ***	Нет, n=215	1,3±0,09	1 (0-2)
	Есть, n=110	1,9±0,14	2 (1-3)
Эндометриозная болезнь	Нет, n=261	1,4±0,09	1 (0-2)
	Есть, n=64	1,7±0,17	2 (1-2)
Киста яичника **	Нет, n=298	1,4±0,08	1 (0-2)
	Есть, n=27	2,2±0,28	2 (1-3)
Хронический двухсторонний аднексит	Нет, n=307	1,5±0,08	1 (0-2)
	Есть, n=18	0,9±0,20	1 (0-2)
Патология шейки матки	Нет, n=285	1,5±0,08	1 (0-2)
	Есть, n=40	1,7±0,24	1,5 (0,3-2,8)
Сочетанная внутриматочная патология ***	Нет, n=167	1,3±0,11	1 (0-2)
	Есть, n=158	1,7±0,11	2 (1-2)

Примечание: *, **, *** – значимое отличие от референтной выборки для $p < 0,05$, $p < 0,01$ и $p < 0,001$ соответственно (использован критерий Манна-Уитни).

однако различие не было значимым ($p > 0,05$; табл. 1). Среднее число ЭЗ при гиперплазии эндометрия в 1,5 раза превосходило уровень референтной выборки ($p < 0,001$); при простой гиперплазии с атипией – в 1,6 раза ($p < 0,001$); а у пациенток с синехиями было ниже в 1,8 раза ($p < 0,03$).

При наличии миомы матки среднее количество экстрагенитальных заболеваний было выше в 1,4 раза ($p < 0,001$); при наличии сочетанной внутриматочной патологии – в 1,3 раза ($p < 0,001$); при наличии кист яичников – в 1,5 раза ($p < 0,006$) по сравнению с референтными выборками. Показатели при эндометриозе, двухстороннем хроническом аднексите и патологии шейки матки значимо не отличались от значений референтных групп ($p > 0,05$).

Как показал анализ распределений (рисунок), не менее четырех соматических заболеваний было диагностировано у 18,5% женщин при наличии кист яичников, у 18,2% – при наличии гиперплазии эндометрия, у 17,5% – при наличии патологии шейки матки, у 17,3% – при наличии миомы матки. Наибольший процент пациенток без соматической патологии наблюдался в группах с синехиями и двухсторонним хроническим аднекситом. В сторону повышенной соматической заболеваемости были статистически значимо смещены распределения при гиперплазии эндометрия ($p < 0,002$), сочетанной внутриматочной патологии ($p < 0,002$), миомах матки ($p < 0,009$), кистах яичников ($p < 0,009$) и простой гиперплазии с атипией ($p < 0,05$); в сторону пониженной заболеваемости – при синехиях матки ($p < 0,04$).

Изучение нозологической специфики коморбидных состояний показало, что частота заболеваний пищеварительной системы в выборках с различными видами ПЭ была сопоставимой (табл. 2). Конечно, эти заболевания при простой гиперплазии с атипией отмечались в 3,8 раза чаще, чем в группе с синехиями, и в 2,1 раза чаще, чем при гиперплазии или эндометрите. Однако ввиду малочисленности выборки с атипией значимое различие получено только при ее сопоставлении с выборкой синехий ($p < 0,03$), а при сравнении с группами ги-

перплазии и эндометрита отличие уже было ниже уровня значимости ($p > 0,05$). Естественно, что и показатель всей референтной выборки хотя и был вдвое ниже такового в выборке с атипией, но значимого отличия не достиг ($p > 0,05$).

Аналогичные тенденции отмечены в отношении частоты заболеваний печени. Несмотря на то что при простой гиперплазии с атипией она превышала значение в группе с синех-



Примечание: *, ** – Значимое отличие от референтной выборки при отмеченной патологии соответственно для $p < 0,05$ и $p < 0,001$ использован χ^2 -тест и точный критерий Фишера.

Распределение числа экстрагенитальных заболеваний в зависимости от вида генитальной патологии, %

Таблица 2

Перекрестная таблица ПЭ и экстрагенитальных заболеваний, n (%)

Экстрагенитальные заболевания	Полип эндометрия		Гиперплазия эндометрия		Хронический эндометрит		Синехии		Простая гиперплазия с атипией	
	Нет, n=133	Есть, n=192	Нет, n=226	Есть, n=99	Нет, n=212	Есть, n=113	Нет, n=305	Есть, n=20	Нет, n=318	Есть, n=7
Патология пищеварительной системы, в том числе заболевания печени	35 (26,3) 27 (20,3)	60 (31,3) 44 (22,9)	68 (30,1) 53 (23,5)	27 (27,3) 18 (18,2)	64 (30,2) 48 (22,6)	31 (27,4) 23 (20,4)	92 (30,2) 68 (22,3)	3 (15,0) 3 (15,0)	91 (28,6) 68 (21,4)	4 (57,1) 3 (42,9)
Ожирение	33 (24,8)	24 (12,5)**	34 (15,0)	23 (23,2)	29 (13,7)	28 (24,8)*	53 (17,4)	4 (20,0)	54 (17,0)	3 (42,9)
Гипертоническая болезнь	8 (6,0)	9 (4,7)	7 (3,1)	10 (10,1)	12 (5,7)	5 (4,4)	17 (5,6)	0 (0,0)	17 (5,3)	0 (0,0)
Кардиальная патология	11 (8,3)	13 (6,8)	10 (4,4)	14 (14,1)**	17 (8,0)	7 (6,2)	24 (7,9)	0 (0,0)	24 (7,5)	0 (0,0)
Тонзиллит	17 (12,8)	16 (8,3)	17 (7,5)	16 (16,2)*	24 (11,3)	9 (8,0)	32 (10,5)	1 (5,0)	32 (10,1)	1 (14,3)
Патология почек	5 (3,8)	10 (5,2)	5 (2,2)	10 (10,1)**	12 (5,7)	3 (2,7)	15 (4,9)	0 (0,0)	15 (4,7)	0 (0,0)
Патология щитовидной железы	18 (13,5)	24 (12,5)	29 (12,8)	13 (13,1)	30 (14,2)	12 (10,6)	40 (13,1)	2 (10,0)	40 (12,6)	2 (28,6)
Железодефицитная анемия	11 (8,3)	8 (4,2)	8 (3,5)	11 (11,1)	11 (5,2)	8 (7,1)	19 (6,2)	0 (0,0)	19 (6,0)	0 (0,0)
Варикозная болезнь	5 (3,8)	5 (2,6)	6 (2,7)	4 (4,0)	7 (3,3)	3 (2,7)	10 (3,3)	0 (0,0)	9 (2,8)	1 (14,3)
Черепно-мозговая травма	2 (1,5)	7 (3,6)	5 (2,2)	4 (4,0)	7 (3,3)	2 (1,8)	9 (3,0)	0 (0,0)	9 (2,8)	0 (0,0)
Вегетососудистая дистония	12 (9,0)	22 (11,5)	20 (8,8)	14 (14,1)	23 (10,8)	11 (9,7)	34 (11,1)	0 (0,0)	33 (10,4)	1 (14,3)
Аллергические реакции	20 (15,0)	36 (18,8)	37 (16,4)	19 (19,2)	41 (19,3)	15 (13,3)	52 (17,0)	4 (20,0)	55 (17,3)	1 (14,3)
Патология грудной железы	20 (15,0)	19 (9,9)	25 (11,1)	14 (14,1)	23 (10,8)	16 (14,2)	37 (12,1)	2 (10,0)	36 (11,3)	3 (42,9)*
Патология нервной системы	16 (12,0)	37 (19,3)	34 (15,0)	19 (19,2)	43 (20,3)	10 (8,8)**	51 (16,7)	2 (10,0)	51 (16,0)	2 (28,6)
Оперативные вмешательства	46 (34,6)	66 (34,4)	73 (32,3)	39 (39,4)	74 (34,9)	38 (33,6)	110 (36,1)	2 (10,0)	108 (34,0)	4 (57,1)

Примечание. *, ** – Значимое отличие от референтной выборки соответственно для $p < 0,05$ и $p < 0,01$ (использован χ^2 -тест и точный критерий Фишера).

хиями в 2,9 раза, а в группе с гиперплазией – в 2,4 раза, различие было статистически не значимым ($p > 0,05$).

В этой части исследования наиболее интересную специфику демонстрировало распределение частоты ожирения. При хроническом эндометрите его выявляли в 1,8 раза чаще, чем при прочих формах ПЭ ($p < 0,02$), а при полипах – вдвое реже, чем в референтной выборке ($p < 0,003$). У пациенток с атипией ожирение диагностировали в 3,4 раза чаще, чем в группе с полипами ($p < 0,03$).

Удельный вес гипертонической болезни в выборках с различными видами ПЭ был приблизительно одинаков ($p > 0,05$).

Кардиальная патология, нефропатии и тонзиллиты более всего ассоциировались с гиперплазией эндометрия. У женщин с данной ПЭ заболевания сердца диагностировали в 3,2 раза чаще ($p < 0,003$), патологию почек – в 4,6 раза чаще ($p < 0,004$), а тонзиллиты – в 2,1 раза чаще ($p < 0,05$), чем в референтных группах.

Показатели заболеваний щитовидной железы, железодефицитной анемии, варикоза, черепно-мозговых травм, вегетососудистой дистонии и аллергий имели статистически гомогенное распределение в анализируемых выборках.

Частота патологии грудной железы на фоне простой гиперплазии с атипией в 3,8 раза превосходила аналогичный показатель при прочих ПЭ ($p < 0,04$). Заболевания грудной железы у женщин с полипами эндометрия выявляли в 4,3 раза реже ($p < 0,007$), у женщин с гиперплазией – в 3,0 раза реже ($p < 0,05$), у женщин с хроническим эндометритом – в 3,0 раза реже ($p < 0,05$).

Заболевания нервной системы в группе хронического эндометрита отмечали в 2,3 раза реже ($p < 0,008$), чем в рефе-

рентной выборке. В группе с полипами эндометрия показатель был выше в 2,2 раза ($p < 0,02$), в группе с гиперплазией эндометрия – был выше в 2,2 раза ($p < 0,03$).

Экстрагенитальные операции в группах с различной ПЭ отмечали с приблизительно одинаковой частотой.

Далее были изучены перекрестные данные соматической и генитальной патологии (табл. 3).

Какой-либо выраженной специфики в отношении частоты заболеваний пищеварительного тракта и, в том числе, заболеваний печени выявлено не было ($p > 0,05$). И даже на уровне парных сравнений групп с генитальной патологией не было выявлено значимых различий. Так, на фоне хронического аднексита патология пищеварительной системы отмечалась в 2,4 раза реже, нежели при кистах яичников, однако уровень значимости был менее 0,09.

Ожирение, гипертоническая болезнь и патология сердца были более характерны для выборки с миомой матки. У этих женщин ожирение диагностировали в 1,9 раза чаще ($p < 0,007$), гипертоническую болезнь – в 2,8 раза чаще ($p < 0,03$), а кардиальную патологию – в 2,7 раза чаще ($p < 0,009$), чем при любой другой генитальной патологии.

Частота тонзиллитов, нефропатий, варикоза, черепно-мозговых травм и аллергии не имела статистически значимой зависимости от вида сопутствующей генитальной патологии ($p > 0,05$).

Патология щитовидной железы тесно ассоциировалась с кистами яичников и патологией шейки матки: ее выявляли соответственно в 2,6 раза ($p < 0,02$) и в 2,2 раза ($p < 0,02$) чаще, чем в референтных выборках.

Таблица 3

Перекрестная таблица экстрагенитальной патологии и генитальных заболеваний, сопутствующих ПЗ, n (%)

Экстрагенитальные заболевания	Миома матки		Эндометриоз		Киста яичника		Хронический двухсторонний аднексит		Патология шейки матки		Сочетанная внутриматочная патология	
	Нет, n=215	Есть, n=110	Нет, n=261	Есть, n=64	Нет, n=298	Есть, n=27	Нет, n=307	Есть, n=18	Нет, n=285	Есть, n=40	Нет, n=167	Есть, n=158
Патология пищеварительного тракта, в том числе печени	59 (27,4) 44 (20,5)	36 (32,7) 27 (24,5)	75 (28,7) 58 (22,2)	20 (31,3) 13 (20,3)	84 (28,2) 67 (22,5)	11 (40,7) 4 (14,8)	92 (30,0) 69 (22,5)	3 (16,7) 2 (11,1)	81 (28,4) 63 (22,1)	14 (35,0) 8 (20,0)	45 (26,9) 37 (22,2)	50 (31,6) 34 (21,5)
Ожирение	29 (13,5)	28 (25,5)**	46 (17,6)	11 (17,2)	52 (17,4)	5 (18,5)	53 (17,3)	4 (22,2)	52 (18,2)	5 (12,5)	26 (15,6)	31 (19,6)
Гипертоническая болезнь	7 (3,3)	10 (9,1)*	14 (5,4)	3 (4,7)	15 (5,0)	2 (7,4)	17 (5,5)	0 (0,0)	15 (5,3)	2 (5,0)	5 (3,0)	12 (7,6)
Кардиальная патология	10 (4,7)	14 (12,7)**	20 (7,7)	4 (6,3)	22 (7,4)	2 (7,4)	24 (7,8)	0 (0,0)	22 (7,7)	2 (5,0)	11 (6,6)	13 (8,2)
Тонзиллит	20 (9,3)	13 (11,8)	24 (9,2)	9 (14,1)	28 (9,4)	5 (18,5)	32 (10,4)	1 (5,6)	29 (10,2)	4 (10,0)	18 (10,8)	15 (9,5)
Патология почек	8 (3,7)	7 (6,4)	13 (5,0)	2 (3,1)	14 (4,7)	1 (3,7)	14 (4,6)	1 (5,6)	13 (4,6)	2 (5,0)	7 (4,2)	8 (5,1)
Патология щитовидной железы	26 (12,1)	16 (14,5)	32 (12,3)	10 (15,6)	34 (11,4)	8 (29,6)*	41 (13,4)	1 (5,6)	32 (11,2)	10 (25,0)*	20 (12,0)	22 (13,9)
Железодефицитная анемия	8 (3,7)	11 (10,0)*	14 (5,4)	5 (7,8)	13 (4,4)	6 (22,2)**	19 (6,2)	0 (0,0)	15 (5,3)	4 (10,0)	7 (4,2)	12 (7,6)
Варикоз	5 (2,3)	5 (4,5)	8 (3,1)	2 (3,1)	9 (3,0)	1 (3,7)	10 (3,3)	0 (0,0)	8 (2,8)	2 (5,0)	3 (1,8)	7 (4,4)
Черепно-мозговая травма	5 (2,3)	4 (3,6)	6 (2,3)	3 (4,7)	8 (2,7)	1 (3,7)	9 (2,9)	0 (0,0)	7 (2,5)	2 (5,0)	2 (1,2)	7 (4,4)
Вегетососудистая дистония	17 (7,9)	17 (15,5)*	28 (10,7)	6 (9,4)	29 (9,7)	5 (18,5)	33 (10,7)	1 (5,6)	29 (10,2)	5 (12,5)	16 (9,6)	18 (11,4)
Аллергические реакции	37 (17,2)	19 (17,3)	40 (15,3)	16 (25,0)	51 (17,1)	5 (18,5)	53 (17,3)	3 (16,7)	45 (15,8)	11 (27,5)	26 (15,6)	30 (19,0)
Патология грудной железы	25 (11,6)	14 (12,7)	27 (10,3)	12 (18,8)	33 (11,1)	6 (22,2)	38 (12,4)	1 (5,6)	36 (12,6)	3 (7,5)	14 (8,4)	25 (15,8)*
Патология нервной системы	27 (12,6)	26 (23,6)**	45 (17,2)	8 (12,5)	51 (17,1)	2 (7,4)	49 (16,0)	4 (22,2)	41 (14,4)	12 (30,0)*	18 (10,8)	35 (22,2)**
Оперативные вмешательства	76 (35,3)	36 (32,7)	82 (31,4)	30 (46,9)*	101 (33,9)	11 (40,7)	106 (34,5)	6 (33,3)	97 (34)	15 (37,5)	51 (30,5)	61 (38,6)

Примечание. *, ** – Значимое отличие от референтной выборки соответственно для $p < 0,05$ и $p < 0,01$ (использован χ^2 -тест и точный критерий Фишера).

Железодефицитную анемию чаще диагностировали у пациенток с кистами яичников (в 5,1 раза выше заболеваемости в референтной группе; $p < 0,003$) и миомой матки (в 2,7 раза выше заболеваемости в референтной группе; $p < 0,03$).

У женщин с миомой матки вдвое чаще, чем при другой сопутствующей генитальной патологии, выявляли вегетососудистую дистонию ($p < 0,03$).

Частота заболеваний грудной железы при сочетанной внутриматочной патологии в 1,9 раза превосходила показатель референтной группы ($p < 0,04$).

Заболевания нервной системы чаще выявляли на фоне сочетанной внутриматочной патологии (в 2,1 раза чаще, чем в референтной группе; $p < 0,006$), миомы матки (в 1,9 раза чаще, чем в референтной группе; $p < 0,01$) и патологии шейки матки (в 2,6 раза чаще, чем в референтной группе; $p < 0,02$).

Различные оперативные вмешательства существенно чаще отягощали соматический анамнез пациенток с эндометриозом ($p < 0,02$).

Итак, на основании полученных данных можно сделать вывод о достаточно высокой распространенности соматических заболеваний у женщин с ПЗ в поздний репродуктивный и пременопаузальный периоды. Почти в $3/4$ случаев, рассмотренных в данном исследовании, диагностировали по крайней мере, одно из ЭЗ. Кроме того, часто фиксировали множественные ЭЗ: у трети пациенток выявили два-три ЭЗ, а у каждой девятой – четыре или более ЭЗ. Причем множественные ЭЗ ассоциировались, скорее, с гиперплазией эндо-

метрия, нежели с эндометритом, полипами эндометрия или синехиями, а при гиперплазии с атипией их диагностировали в 2,2 раза чаще, чем при других формах ПЭ.

В структуре коморбидных генитальных факторов, связанных с повышенной соматической заболеваемостью, безусловно доминировали миома матки и кисты яичников. В нашем исследовании именно в отношении миомы матки выявлено наибольшее количество значимых связей.

Что касается спектра экстрагенитальной патологии, то ожирение, как правило, ассоциировалось с хроническим эндометритом и миомой матки, кардиопатии – с гиперплазией эндометрия и миомой матки, гипертоническая болезнь – с миомой матки. Тонзиллиты и нефропатии чаще фиксировали при гиперплазии эндометрия, заболевания щитовидной железы – при кистах яичников и патологии шейки матки, железодефицитную анемию – при миоме матки и кистах яичников. Патология грудной железы напрямую коррелировала с атипичными процессами эндометрия и сочетанной внутриматочной патологией, вегетососудистые расстройства – с миомой матки, болезни нервной системы – с миомой матки, патологией шейки матки и сочетанной внутриматочной патологией.

Высокая ассоциативность экстрагенитальных предикторов и маточной патологии у женщин в поздний репродуктивный и пременопаузальный периоды свидетельствует о необходимости смены парадигмы фрагментированного лечения, сосредоточенной на основном заболевании и легко упускающей из виду существенное влияние сопутствующей

патологии на общее здоровье и качество жизни пациентки. Необходимо сосредоточить свое внимание на улучшении адаптационных соматических ресурсов, уделять особое внимание не только контролю ЭЗ, но и профилактике потенциальных рисков для здоровья у такого контингента больных.

ВЫВОДЫ

1. Экстрагенитальные заболевания отягощают анамнез большинства женщин с патологией эндометрия (ПЭ) в позд-

Соматичний статус пацієнток з різними формами патології ендометрія у пізній репродуктивний період і період перменопаузи
С. М. Корнієнко

Мета дослідження: вивчення взаємозв'язку екстрагенітальної патології та патології ендометрія (ПЕ) у жінок у пізній репродуктивний та перменопаузальний періоди.

Матеріали та методи. У наглядове крос-секційне дослідження методом суцільної вибірки були включені 325 жінок 35–55 років, середній вік – $41,1 \pm 0,27$ року, з різними видами ПЕ. Обстеження включало вивчення скарг, даних анамнезу, повне фізикальне і гістероскопічне дослідження.

Результати. На підставі отриманих даних можна зробити висновок про досить високу поширеність соматичних захворювань у жінок з ПЕ у пізній репродуктивний та перменопаузальний періоди. Майже у $3/4$ випадків, розглянутих у даному дослідженні, діагностували принаймні одне з екстрагенітальних захворювань. Крім того, часто спостерігалася поєднана патологія: у третини пацієнток виявляли дві або більше екстрагенітальних захворювань. Причому множинні екстрагенітальні захворювання асоціювалися, скоріше, з гіперплазією ендометрія, ніж з ендометритом, поліпами ендометрія або синехією, а при гіперплазії з атипією їх діагностували у 2,2 рази частіше, ніж при інших формах ПЕ. У структурі коморбідних генітальних факторів, пов'язаних з підвищеною соматичною захворюваністю, безумовно домінували міома матки і кисти яєчників. Саме щодо міоми матки виявлено найбільшу кількість значущих зв'язків.

Заключення. Висока асоціативність екстрагенітальних предикторів і маткової патології у пізній репродуктивний та перменопаузальний періоди свідчить про необхідність зміни парадигми фрагментарного лікування, яка зосереджена на основному захворюванні і легко випускає з уваги істотний вплив супутньої патології на загальне здоров'я і якість життя пацієнтки.

Ключові слова: патологія ендометрія, пізній репродуктивний період, перменопауза, екстрагенітальні захворювання.

ний репродуктивний і перменопаузальний періоди. Частіше других виявляли патологію пищеварительного тракта, ожирение, аллергические реакции и заболевания нервной системы.

2. У пациенток с атипичными изменениями эндометрия показатели соматического здоровья были значительно хуже.

3. Ключевым параметром, ассоциированным с различными экстрагенитальными заболеваниями у женщин с ПЭ в поздний репродуктивный период и период перменопаузы, является миома матки.

Somatic status of patients with different forms of endometrial pathology in late reproductive age and premenopausal
S.M. Korniyenko

The objective: to study the relationship of extragenital pathology and pathology of the endometrium in women of late reproductive and premenopausal age.

Patients and methods. In an observational cross-sectional study by a solid sample included 325 women 35–55 years old, average age $41,1 \pm 0,27$ years old, suffering from various types of pathology of the endometrium. The survey included a study of complaints, anamnesis, complete physical and hysteroscopic examination.

Results. Based on these data, it can be concluded relatively high prevalence of somatic diseases among women with PE in the late reproductive and premenopausal age. Almost $3/4$ of cases examined in this study, there was at least one of extragenital diseases. In addition, the often observed multiple extragenital diseases: one-third of patients suffered two or three extragenital diseases, and every ninth observed four or more extragenital diseases. Moreover, multiple extragenital diseases associated with endometrial hyperplasia rather than with endometritis, endometrial polyps or synechiae, and hyperplasia with atypia, they met 2.2 times more often than in other forms of pathology of the endometrium. In the structure of genital comorbid factors associated with an increased incidence of somatic certainly dominated uterine fibroids and ovarian cysts. In our study, it is in respect of uterine fibroids showed the greatest number of significant relationships.

Conclusion. High associativity extragenital predictors and uterine pathology in late reproductive and premenopausal age indicates the need to change the treatment paradigm fragmented, focused on major diseases and easy to miss the sight of the significant impact of comorbidity on the overall health and quality of life of the patient.

Key words: endometrial pathology, late reproductive age, premenopausal, extragenital pathology.

Сведения об авторе

Корниенко Светлана Михайловна – ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины», 04050, г. Киев, ул. Майбороды, 8; тел.: (050) 311-22-53. E-mail: kornisv@rambler.ru

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Корниенко С.М. Влияние экстрагенитальных заболеваний на качество жизни женщин позднего репродуктивного возраста и периода перменопаузы с патологией / С.М. Корниенко, В.П. Квашенко, И.К. Акимов // Здоровье женщины. – 2015. – № 2. – С. 120–123.
2. Сельский П.Р. Клініко-епідеміологічні аспекти гіперпластичних процесів ендометрію жінок в перименопаузальному періоді / П.Р. Сельський, А.Ф. Слива, В.В. Слива // Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник української медичної стоматологічної академії. – 2015. – № 4 (52) – С. 201–204.
3. Фетеску С.А. Коморбідні стани у хворих на гіперпластичні процеси ендометрію / С.А. Фетеску // Лікарська справа. – 2015. – № 1/2. – С. 157–159.
4. Ханіна О.І. Епідеміологічна та клінічна характеристика гіперплазії ендометрія на тлі хронічного ендометриу в жінок перменопаузального віку / О.І. Ханіна // Світ медицини та біології. – 2013. – № 3 (40) – С. 46–48.
5. Anastasiadis P.G. Descriptive epidemiology of endometrial hyperplasia in patients with abnormal uterine bleeding / P.G. Anastasiadis, P.G. Skaphida, N.G. Koutlaki [et al.]. // Eur J Gynaecol Oncol. – 2000. – No 21 (2): – P. 131–134.
6. Balbi G. The role of hypertension, body mass index, and serum leptin levels in patients with endometrial hyperplasia during premenopausal period / G. Balbi, A. Napolitano, E. Seguino [et al.]. // Clin Exp Obstet Gynecol. – 2012. – No 39 (3). – P. 321–325.
7. Kurnit K.C. Increased prevalence of comorbid conditions in women with uterine cancer / K.C. Kurnit, K.K. Ward, M.T. McHale [et al.]. // Gynecol Oncol. – 2015. – Режим доступу: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26160712>
8. Nieman K.M. Adipose tissue and adipocytes support tumorigenesis and metastasis / K.M. Nieman, I.L. Romero, B. Van Houten, E. Lengyel // Biochim Biophys Acta. – 2013. – No 1831 (10). – P. 1533–1541.
9. Wang J.W. Comorbid chronic diseases and their associations with quality of life among gynecological cancer survivors / J.W. Wang, L. Sun, J. Li [et al.]. // BMC Public Health. 2015 – Режим доступу: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4582736/>
10. Wise M.R. Obesity and endometrial hyperplasia and cancer in premenopausal women: A systematic review / M.R. Wise, V. Jordan, A. Lagas [et al.]. // Am J Obstet Gynecol. – 2016. – Режим доступу: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26829507>.

Статья поступила в редакцию 06.03.17

Молекулярно-биологические и генетические индукторы изменения слизистой оболочки эндометрия при наружном генитальном эндометриозе

П.Н. Веропотвелян¹, И.С. Цехмистренко², А.А. Бондаренко¹, Е.Г. Осадчук³, С.А. Журавлева¹

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

²Перинатальный центр, г. Киев

³ Центр планирования семьи и репродукции человека, г. Кривой Рог

В статье описаны основные теории патогенеза эндометриоза. Изложен современный подход к механизмам развития эутопического эндометрия у пациенток с эндометриозом и эндометриоидных гетеротопий, включающих изменения в экспрессии индукторов адгезии, инвазии, ангиогенеза, гормональных индукторов, рецептивности и индукторов иммунитета.

Определены отличия здорового эндометрия, эндометрия пациенток с эндометриозом и эндометриоидных гетеротопий. Результаты исследований по этой теме способствуют расширению знаний о патогенезе эндометриоза, своевременному выявлению возможных лечебных мишеней и, кроме того, эффективности методов ранней диагностики и прогнозирования течения данной патологии.

Ключевые слова: эндометриоз, эктопический эндометрий, гормональные индукторы, эутопический эндометрий, рецептивность.

Эндометриоз – доброкачественное гормонозависимое заболевание, которое развивается на фоне гормонального и иммунного дисбаланса при наличии генетической предрасположенности и характеризуется появлением ткани, идентичной по структуре эндометрию.

Эндометриоз – одно из наиболее распространенных заболеваний, которое при эхографии обнаруживается в 10% случаев у молодых женщин репродуктивного возраста. Согласно данным зарубежной литературы [13], эндометриоз диагностируют почти у каждой второй пациентки с бесплодием и у 70–90% женщин с болевым синдром (дисменорея, диспареуния и/или хроническая тазовая боль).

По результатам исследований ряда авторов [12], проблема приобретает все большее медико-социальное значение, что связано с тяжелыми клиническими проявлениями, рецидивирующим течением заболевания и неблагоприятными последствиями для здоровья в целом, оказывающими негативное влияние на качество жизни и трудоспособность пациенток.

В 2012 г. S. Simoons и соавторы [14] провели крупное проспективное исследование реальных затрат при эндометриозе – EndoCost Study, которое показало, что потеря рабочей продуктивности, связанная с эндометриозом – ассоциирована с большой, в 2 раза превышает ежегодные прямые затраты на медицинское обслуживание. Данные затраты вдвое выше стоимости лечения наиболее частых хронических заболеваний, таких, как сахарный диабет 2-го типа и ревматоидный артрит. В структуре гинекологической заболеваемости эндометриоз занимает 3-е место после воспалительных заболеваний и миомы матки, приводя к значительным нару-

шениям репродуктивной функции, стойкому болевому синдрому у 71–87% и бесплодию у 24–47% пациенток [9, 10].

Исследования многих авторов – A. Augoulea, S. Sourial и соавторов, R. Burney и соавторов [15, 16, 26] – показывают, что эндометриоз характеризуется присутствием и ростом за пределы полости матки ткани, по морфологическому строению и функциям подобной маточному эндометрию и так же, как эндометрий, отвечающей на циклические изменения яичниковых гормонов. Очаги эктопического эндометрия обычно локализуются на брюшине малого таза и тазовых органах; значительно более редко они могут быть выявлены на других органах, таких, как плевра, перикард, почки, мочевой пузырь, легкие и даже головной мозг (таблица).

В литературе имеется множество различных публикаций, определяющих теории [10, 16–20], которые объясняют патогенез эндометриоза, как, например, теории ретроградной менструации, метаплазии мезотелия брюшины, влияния половых гормонов, оксидативного стресса и воспаления, иммунной дисфункции, супрессии апоптоза, изменения клеточной гибели в клетках эндометриоидных очагов из стволовых клеток. Ни одна из них окончательно не подтверждена.

По мнению S. Sourial и соавторов (2014) [16], различные теории патогенеза эндометриоза указывают на то, что механизм развития эндометриоза представляет собой сложный многофакторный процесс и включает гормональный, генетический, иммунный и экологический компоненты. В результатах ряда исследователей [10, 14, 21] показано, что ретроградная менструация может быть основным иницирующим индуктором в патогенезе поверхностного эндометриоза, а генетические и микроэкологические индукторы препятствуют элиминации эктопических очагов и способствуют ремоделированию брюшины.

Согласно метапластической теории, эндометриоз берет свое начало от метаплазии специализированных клеток, которые присутствуют в мезотелиальной висцеральной или абдоминальной тканях брюшины, а гормональные или иммунологические факторы способны стимулировать превращение нормальных перитонеальных клеток в клетки, подобные эндометрию [16].

Проведенные A. Takebayashi и соавторами (2014) исследования [22] предполагают, что эндометриоз связан с аномальной работой иммунной системы в эутопическом эндометрии. Следовательно, имеет место патологическое изменение функции иммунной системы не только в эндометриоидных очагах, но и в пределах эутопического эндометрия пациенток с эндометриозом, которое проявляется в изменении жизнеспособности и функции эутопического эндометрия. Благода-

ГИНЕКОЛОГИЯ

Классификация эндометриоза Американского общества фертильности (R-AFS), баллы

Органы		Эндометриоз	Менее 1 см	1-3 см	Более 3 см
Брюшина		Поверхностный	1	2	4
		Глубокий	2	4	6
Яичники	Правый	Поверхностный	1	2	4
		Глубокий	4	16	20
	Левый	Поверхностный	1	2	4
		Глубокий	4	16	20
Облитерация позадиматочного пространства		Частичная	4		
		Полная	40		
Спайки			Менее 1/3	1/3-2/3	Более 2/3
Яичники	Правый	Рыхлые	1	2	4
		Плотные	4	8	16
	Левый	Рыхлые	1	2	4
		Плотные	4	8	16
Маточные трубы	Правая	Рыхлые	1	2	4
		Плотные	4*	8*	16
	Левая	Рыхлые	1	2	4
		Плотные	4*	8*	16

Примечание. * – Если полностью запаян фимбриальный отдел трубы, то выставляется 16 баллов [63].

Стадия I (минимальные изменения)	1-5 баллов
Стадия II (незначительные изменения)	6-15 баллов
Стадия III (выраженные изменения)	6-40 баллов;
Стадия IV (очень выраженные изменения)	Более 40 баллов

ря данным исследования иммунного ответа аутопического эндометрия у пациенток с эндометриозом было обнаружено, что женщин с эндометриозом отличает от женщин, не имеющих данной патологии, распределение макрофагов в аутопическом эндометрии. Необходимо отметить, что огромную

роль в развитии эндометриоза, как полагают исследователи, играют и воспалительные изменения в эндометрии.

Хронический эндометрит – это постоянное воспаление слизистой оболочки тела матки с поражением как функционального, так и базального слоя. Известно, что для диагнос-

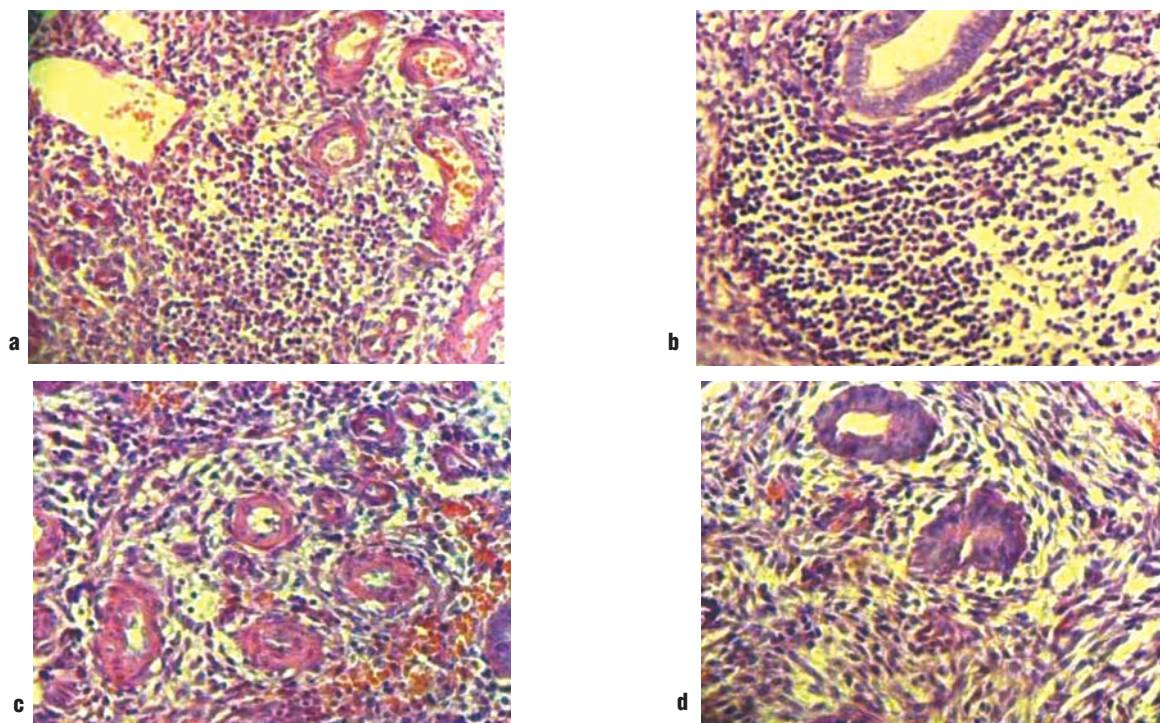


Рис. 1. Морфологические критерии диагностики хронического эндометрита: а – лимфоцитарная инфильтрация в функциональном и базальном слоях эндометрия; б – лимфоидная инфильтрация в форме «лимфоидного фолликула» в функциональном слое эндометрия; в – склероз базального слоя эндометрия и стенок спиральных артерий; д – склероз стромы эндометрия. Окраска гематоксилином и эозином. ×200 [61]

тики хронического эндометрита необходимо наличие плазматических клеток в строме эндометрия.

А также, как отмечают Е. Tikhonchuk, А. Asaturova, L. Adamyan [11], при хроническом эндометрите фиксируют следующие морфологические признаки: лимфоидные инфильтраты, фиброз стромы, склеротические изменения спиральных артерий (рис. 1). В эндометрии снижается количество рецепторов к половым гормонам, результатом чего становится неполноценность превращений слизистой оболочки матки в течение менструального цикла. Клиническое течение хронического эндометрита латентное. Проведенные в 2010 г. исследования [23] иллюстрируют, что хронический эндометрит связан с бесплодием и привычным невынашиванием беременности. Авторы [23] сообщают, что он был обнаружен у 12–46% пациенток, страдающих бесплодием, у 30% пациенток с повторными неудачными имплантациями в программах ЭКО, у 28% афертильных пациенток – неясного генеза и у 12% – при необъясненных повторяющихся самопроизвольных абортах.

Исследователи [22] информируют, что при сопоставлении заболеваемости хроническим эндометритом у пациенток с эндометриозом и без него было обнаружено существенное различие: воспаление слизистой оболочки тела матки диагностировали у 52,94% женщин с эндометриозом и всего у 27,02% – без эндометриоза. В 40% случаев был выявлен хронический эндометрит при первой стадии эндометриоза, в 50,0% – при второй стадии, в 70,0% – при третьей и в 46,7% – при четвертой. Вообще, не было обнаружено значительной разницы между ранними стадиями (первой и второй) и поздними стадиями (третьей и четвертой).

Группа специалистов, занимающихся данной проблемой [24], в другом исследовании установила, что в эутопическом эндометрии от пациенток с эндометриозом приблизительно в 19,9% (35 из 176) диагностировали полип эндометрия, включая 32 случая полипа эндометрия и 3 случая сочетания атипической гиперплазии эндометрия с полипом эндометрия; в 4,0% (7 из 176) случаев у женщин с эндометриозом выявлена атипическая гиперплазия эндометрия. Уровень патологических изменений в эутопическом эндометрии составил 22,2% (39 из 176) [19].

Авторы [24] сообщают, что среди женщин с бесплодием, ассоциированным с эндометриозом, уровень патологических изменений в эутопическом эндометрии составил 35,9%, что было значительно выше по сравнению с женщинами с ненарушенной репродуктивной функцией – 16,3% (рис. 2). А также у женщин с эндометриозом в эутопическом эндометрии изменена генная экспрессия и секреция протеинов. Исследование экспрессии генов выявило ряд кандидатных генов, которые по-разному экспрессируются при эндометриозе.

Генетические индукторы эндометриоза и бесплодия

Взаимосвязь между полиморфизмом генов и различными заболеваниями давно доказана. К примеру, еще в 50-х годах прошлого столетия [25] была установлена связь между группой крови и высоким риском онкологических заболеваний пищеварительного тракта.

В ряде исследований, посвященных изучению генетического полиморфизма при эндометриозе с позиций доказательной медицины, выявлены нарушения в системе генов второй фазы детоксикации.

Установлено повышение риска формирования эндометриоза на 29% у пациенток с полиморфизмом гена GSTT1 [27]. При этом исследователи С. Не и соавторы, В. Trabert и соавторы [28, 29] информируют, что, согласно данным мета-анализов и систематических обзоров, взаимосвязь между полиморфизмом генов при эндометриозе и биосинтезом половых стероидов и их рецепторов отсутствует. Также не выявлена взаимо-

связь между специфическим полиморфизмом генов, кодирующих воспалительные медиаторы, и протеинами, участвующими в метаболизме половых гормонов, функции сосудов микроциркуляторного русла и тканевом ремоделировании.

Н. Baranova и соавторы, G. Fakis и соавторы [30, 31] в конце 90-х годов прошлого столетия проиллюстрировали, что недостаточность системы детоксикации предопределена генетически и может стать индуктором риска развития эндометриоза. Доказано, что ген глутатион-S-трансфераз M1(GSTM1), связанный со второй фазой детоксикации, играет существенную роль в патогенезе данной патологии. Затем более современные исследования с использованием резус-макак также позволили установить роль полиморфизма гена ариламиин N-ацетилтрансферазы (NAT2) в развитии эндометриоза.

Исследования, посвященные изучению взаимосвязи между эндометриозом, миомой матки и генетическим полиморфизмом в системе ферментов детоксикации, включающих гены NAT2, GST и ген цитохрома P450, немногочисленны и противоречивы [32].

Так, исследователями [33, 34] не установлено взаимосвязи между полиморфизмом генов системы NAT2 и эндометриозом.

В то же время другие исследователи [35, 36] дают противоречивые данные о том, что наличие определенных генов системы NAT (при медленном фенотипе ацетилирования) ассоциировано с распространенными стадиями эндометриоза и экстрагенитальным эндометриозом.

Особого внимания заслуживают данные, посвященные изучению генетических aberrаций при распространенных формах эндометриоза и бесплодии. Доказано, что одной из возможных причин бесплодия при эндометриозе может быть повышенная экспрессия генов ?? рецепторов эстрогенов и прогестерона в гранулезных клетках [37]. В последнее время продолжается также активное изучение генов системы детоксикации у женщин с эндометриозом. Так, например, выявлена взаимосвязь между генетическим полиморфизмом генов PCBs и GSTM1 null (*0/*0) [38].

При изучении особенностей генетического полиморфизма гена ароматазы CYP19 (TTTA)n и 2 генов второй фазы детоксикации – глутатион-S-трансфераз (GSTM1 и GSTT1) была обнаружена ассоциация сочетания полиморфизма гена ароматазы (TTTA)7/(TTTA)11 и «нулевого» варианта гена GSTM1 с наружным эндометриозом, более тяжелыми стадиями и рецидивирующими формами заболевания [39].

Морфогенез и индукторы дифференцировки тканей эмбриона, оказывающие прямое действие на рецептивность эндометрия

Исследование S. Japa и соавторов [40] установило, что гены гомеобокса HOXA 10 и HOXA 11 считаются регуляторами морфогенеза и дифференцировки тканей эмбриона, влияют на рост и дифференцировку эндометриальных клеток, рецептивность, децидуализацию и восприимчивость к эмбриональной имплантации. В развитии эндометриоза и связанного с ним бесплодия, как известно, ген HOXA 10 играет важную роль, влияя на рецептивность эндометрия.

Также исследователи [40,41] информируют, что определена значительно более низкая экспрессия HOXA 10 и HOXA 11 у пациенток с эндометриозом по сравнению с женщинами без эндометриоза. Исследователи [40] предполагают, что отклонение в экспрессии генов HOXA 10 и HOXA 11 оказывает негативное влияние на реконструкцию и рецептивность эндометрия. Далее автор [40] сообщает, что более низкая экспрессия гена HOXA 10 в эутопической и эктопической эндометриальной ткани от пациенток с эндометриозом может быть связана с патогенезом эндометриоза и бесплодием, ассоциированным с эндометриозом.

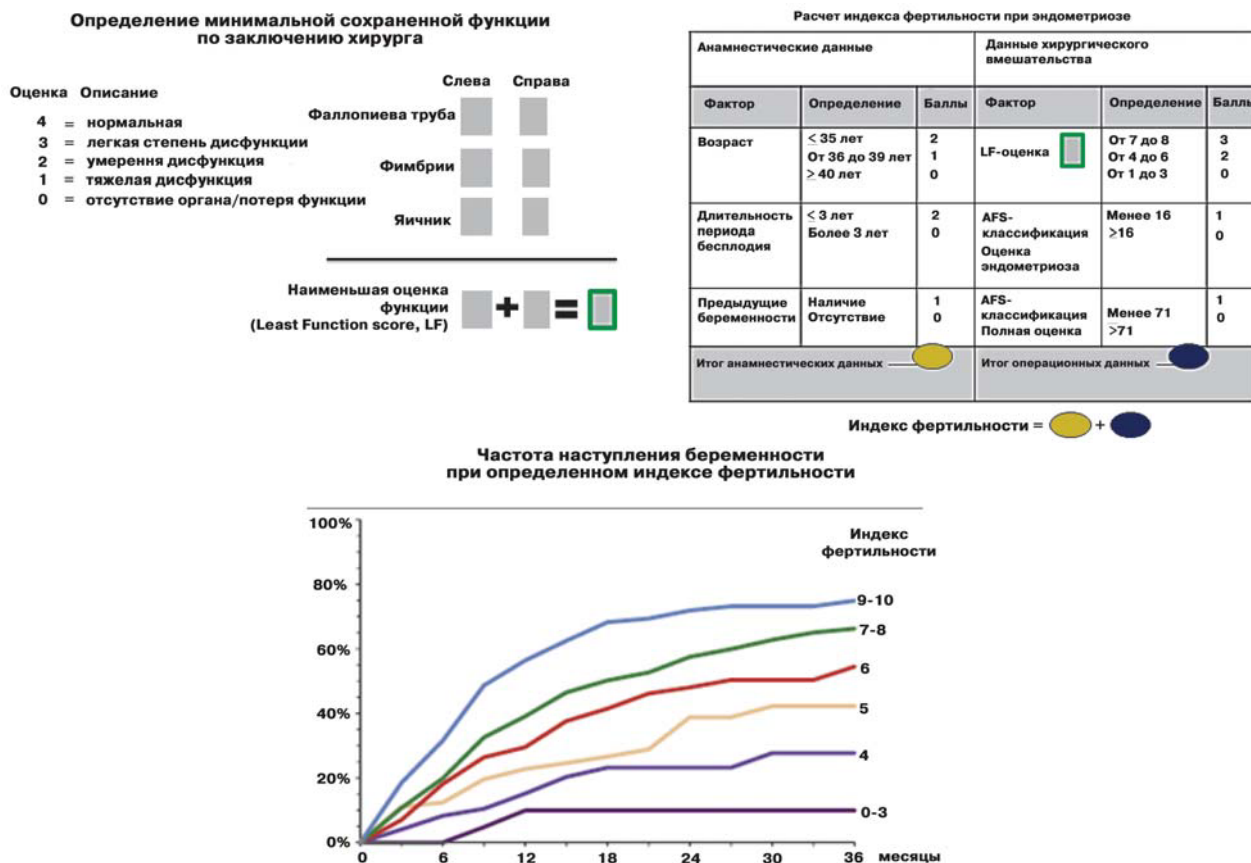


Рис. 2. Подсчет индекса фертильности у пациенток с эндометриозом [62]

Онкологические индукторы

Опираясь на многочисленные исследования, сегодня эндометриоз рассматривается как доброкачественное заболевание, связанное с возрастанием риска злокачественной трансформации приблизительно у 1,0% из всех заболевших женщин. Это иллюстрируют проведенные исследования А. Forte и соавторов [41], подтвержденные эпидемиологическими исследованиями о взаимосвязи между эндометриозом и раком яичников.

В своих исследованиях некоторые авторы [42] констатируют, что ген RhoC участвует в процессах реорганизации цитоскелета и клеточной адгезии и, кроме того, играет определенную канцерогенную и метастатическую роль в некоторых злокачественных опухолях. Было выявлено увеличение экспрессии RhoC в эндометриозных очагах и эутопическом эндометрии от пациенток с генитальным эндометриозом по сравнению с эндометрием от здоровых женщин во все фазы менструального цикла. Изменения экспрессии RhoC могут быть среди основных элементов, вовлеченных в происхождение и развитие эндометриоза.

F. Maфа и соавторы [43] сообщают, что в связи с вовлечением сложных клеточных и молекулярных механизмов в формирование и прогрессию эндометриоза и, кроме того, взаимосвязью эндометриоза и онкогенеза и метастазирования была выдвинута гипотеза о возможной связи между функцией теломеразы и развитием/прогрессией эндометриоза.

Е. Tikhonchuk, L. Adamyan и соавторы [11] в своей обзорной работе информируют, что фермент теломераза восстанавливает теломеры и их синтез, что ведет к приобретению клеткой неограниченного потенциала к делению. Теломеразная активность не обнаруживается в обычных соматических тканях. В здоровом организме теломераза образуется лишь в стволовых

эмбриональных клетках — клетках-предшественниках сперматоцитов и ооцитов, обладающих неограниченным числом делений. Как отмечают ученые [43], средняя экспрессия hTERT mRNA (теломераза) в эктопическом и эутопическом эндометрии от пациенток с эндометриозом оказалась намного выше по сравнению с эутопическим эндометрием пациенток без данной патологии, которая подтверждается связью между экспрессией теломеразы и развитием эндометриоза.

Индукторы адгезии

У пациенток с эндометриозом ретроградно менструальная кровь попадает в брюшную полость, может непрерывно экспрессировать молекулы, в частности ламинины, участвующие в инвазии и миграции, приводя к развитию эндометриоза. Ламинин, кроме того, способствует адгезии и миграции моноцитов, которые могут приводить к изменению функционирования иммунной системы у больных с эндометриозом.

Ламинин — семейство крупных адгезивных гликопротеинов, они являются ключевыми компонентами базальных мембран и выполняют множество функций. Зарегистрировано увеличение уровня mRNA LAMC2 в эутопическом и эктопическом эндометрии пациенток с эндометриозом по сравнению с женщинами без этого заболевания.

Аналогичные результаты были получены исследователями [44] при иммуногистохимическом анализе экспрессии гамма-2 цепи ламинина эутопического эндометрия пациенток с эндометриозом по сравнению с женщинами без данной патологии.

Группа исследователей [45, 6] сообщает, что также экспрессия mRNA LAMC1 оказалась снижена в эндометрии от больных с эндометриозом по сравнению с эндометрием женщин из контрольной группы в пролиферативную фазу цикла.

Авторы [45, 46] сообщают, что AroE был идентифицирован как маркер клеточного выживания и пролиферации, которые являются важными для выживаемости очагов эндометриоза. JAM-1 относится к семейству адгезивных молекул. На протяжении всего менструального цикла экспрессия генов AroE и JAM-1 была снижена в эндометрии пациенток с эндометриозом по сравнению с эндометрием пациенток из контрольной группы. Экспрессия белка ITGB2, кроме того, различалась в эпителиальных клетках эндометрия здоровых женщин и пациенток с эндометриозом в секреторную фазу.

А. Timologou и соавторы (2016) [47] информируют, что KAI-1 – трансмембранный белок, индуктор супрессии метастазов. KAI-1 связывается с протеинами, играющими роль в миграции клеток, такими, как молекулы клеточной адгезии, и подавляет их активность, уменьшая таким образом миграцию клеток. Экспрессия белка KAI-1 значительно снижена в эутопическом эндометрии от женщин с эндометриозом по сравнению с женщинами, не имеющими данной патологии.

Регулятор апоптоза Bcl-2, способствующий ингибированию апоптоза в эндометрии [54], значительно увеличен в эндометрии от пациенток с эндометриозом по сравнению с женщинами без данного заболевания.

Индукторы инвазии

Многие исследователи – Y. Huang и соавторы, A. Trovo de Marqui [48, 49] – отмечают, что инвазия в ткань происходит под действием матриксных металлопротеиназ (ММР) с последующей пролиферацией клеток и образованием эндометриодных гетеротопий и под действием индукторов роста и стероидных гормонов. Уровень экспрессии ММР-1, ММР-2 и ММР-9 в эутопическом эндометрии женщин с эндометриозом оказался намного выше по сравнению с женщинами, не имеющими данной патологии.

Индукторы ангиогенеза

Эндометриальные фрагменты, попадающие в брюшную полость при ретроградной менструации, как известно, первоначально не имеют собственного кровоснабжения. Дальнейшее формирование новых микроваскулярных участков приводит к быстрой васкуляризации.

Такое требование необходимо для длительного выживания и роста фрагментов эндометрия в эктопических очагах. По сравнению с эндометрием от женщин без эндометриоза была повышена при эндометриозе экспрессия белков сосудисто-эндотелиального индуктора роста VEGF-A, VEGF-B и VEGF-C в эутопическом и эктопическом эндометрии. Кроме того, было обнаружено, что mRNA VEGF-A в эктопическом эндометрии были значительно увеличены при сравнении с эндометрием от здоровых женщин контрольной группы.

Исследования ряда ученых [49–51] показывают, что, кроме того, было зарегистрировано изменение экспрессии VEGF-C и VEGF-D в эндометрии от пациенток с эндометриозом. Но в то же время имеется множество публикаций [52, 53], в которых связи между экспрессией VEGF и эндометриозом не обнаружено.

Как отмечают исследователи, среди изученных 84 генов, связанных с ангиогенезом, уровень экспрессии оказался намного выше у AKT1 (RAC-alpha serine/threonine-protein kinase, Protein kinase B alpha), TYMP (Thymidine Phosphorylase – тимидинфосфорилаза), JAG1 (Jaggedl), LAMA5 и TIMP1 в эутопическом эндометрии от пациенток с эндометриозом по сравнению с женщинами без эндометриоза. Белковая экспрессия оказалась значительно выраженной только для AKT1. В экспрессии отобранных генов изменения могли быть связаны с ранним дефектом в физиологической деятельности пролиферативного эндометрия и, в конечном счете, могли привести к его чрезмерно быстрому росту вне полости матки.

Гормональные индукторы

В патогенезе наружного генитального эндометриоза огромную роль играют изменения в биосинтезе стероидных гормонов. Основными ферментами [10, 16], участвующими в биосинтезе эстрогенов, являются ароматаза P450 и 17-β-гидроксистероиддегидрогеназа (17β-HSD) 1,2,3,5,7-го и 12-го типов и, кроме того, стероидная сульфатаза (STS), которая конвертирует сульфатированные эстрогены в биологически активные эстрогены [10,16].

Многие исследователи в своих работах [50, 55, 56] указывают, что стероидогенный индуктор-1 (SF-1) – это транскрипционный индуктор, важный для активации стероидогенных генов для эстрогенового биосинтеза в эндометриозоподобных стромальных клетках. Метилирование кодирующей последовательности экзон/интрон в гене SF-1 положительно влияет на его экспрессию при эндометриозе, тогда как его гипометилиция в нормальном эндометрии была связана со значительно более низким уровнем SF-1.

Ряд исследователей – S. Sourial и соавторы, J. Kitawaki [16, 57] – информируют, что эстрогеновый метаболизм, включающий ароматазу и 17β-HSD 2-го типа (фермент, который конвертирует эстрадиол в эстрон), изменен в эутопическом эндометрии пациенток с эндометриозом по сравнению с эутопическим эндометрием пациенток, не имеющих данной патологии.

А что касается [58] уровня экспрессии ферментов, синтезирующих эстрадиол (мРНК-ароматазы, мРНК 17β-HSD 1-го типа) в нормальном эндометрии, то он очень низкий.

Авторы [58] сообщают, что транскрипты мРНК 17β-HSD 1-го типа в эндометрии не были выявлены у здоровых женщин. Затем исследователи отмечают, что это можно объяснить тем, что транскрипты быстро разрушаются или синтезируются в небольшом количестве.

L. Margarit и соавторы, C. Jones и соавторы [1, 2] установили значительно более низкий уровень 17β-HSD 2-го типа в эндометрии пациенток с эндометриозом по сравнению с эндометрием женщин с нарушенной репродуктивной функцией без эндометриоза и, кроме того, в очагах эндометриоза по сравнению с эутопическим эндометрием и в эндометрии пациенток с другими доброкачественными эстрогензависимыми заболеваниями в секреторную фазу цикла.

Интересные данные показаны в работе S. Colette и соавторов (2013) [3] – уровень mRNA 17β-HSD 2-го типа оказался выше в секреторной фазе менструального цикла в эндометрии женщин без эндометриоза по сравнению с эутопическим эндометрием больных с эндометриозом, в то время как mRNA 17β-HSD 1-го типа была одинаково экспрессирована в различных исследованных тканях.

В 2016 г. исследователи X. Yu и соавторы [4] информируют, что простагландин Е-синтаза (PTGES) – фермент, вовлеченный в синтез простагландина Е₂, чрезмерно экспрессируется в эндометриодных очагах. Затем авторы [4] отмечают, что простагландин Е₂ является потенциальным фактором CYP19A1. В данном исследовании сообщается о чрезмерной экспрессии гена CYP19A1 в эндометриодных очагах, кроме того, о повышении в 34 раза экспрессии белка ароматазы P450 в эндометриодных очагах по сравнению с эндометрием здоровых женщин. Простагландин PTGS2 – изоформа эндопероксидсинтазы-2 (кроме того, известная как циклооксигеназа), участвующая в ферментативной конвертации арахидоновой кислоты в простаноиды. Как сообщают еще ученые [5], простаноиды обеспечивают важный гомеостатический контроль в нормальных тканях и регулируют воспаление.

Значительно увеличена в эутопическом и эктопическом эндометрии экспрессия PTGS2 по сравнению со здоровой тканью (9,6- и 6,3-кратное увеличение соответственно; p=0,001).

Иммунореактивность, сообщают исследователи [6], PTGS2 постепенно увеличивалась от нормального эндометрия к эутопическому и эктопическому эндометрию ($96,7 \pm 55,0$, $128,3 \pm 66,1$, и $226,7 \pm 62,6$ соответственно; $p < 0,001$). В продолжение изучения данной патологии исследователями [6] показано, что экспрессия рецепторов простагландина E_2 , E_3 и E_4 (PTGER2, PTGER3 и PTGER4) увеличивалась значительно и постепенно от нормального к эутопическому и эктопическому эндометрию, тогда как экспрессия рецептора простагландина E_1 (PTGER1) осталась неизменной.

В данном исследовании видно [6], что сильно дисрегулирован простагландинный путь в эутопическом и эктопическом эндометрии от пациенток с эндометриозом за счет увеличения экспрессии PTGS2.

М. Wölfler и соавторы (2016) [7] иллюстрируют изменение активности рецепторов эстрадиола ($ER-\beta$, $ER-\alpha$) и прогестерона, локальное снижение экспрессии индуктора роста и цитокинов вызывает пролиферацию клеток эндометрия, перитонеальную адгезию и воспаление очагов эндометриоза. Многими исследователями [7, 59, 60] демонстрируется, что увеличение экспрессии изоформ А и В прогестеронового рецептора (PR-A, PR-B) было обнаружено в течение пролиферативной и ранней секреторной фазы в эутопическом эндометрии от пациенток с эндометриозом, по сравнению с эндометрием от женщин без эндометриоза.

В продолжение данной темы указывается [4], что увеличенная экспрессия белков $ER-\beta$, $ER-\alpha$, TrkB (тирозинкиназный рецептор В) и SGPL1 (ефингозин-1 – фосфатная лиаза-1)

была определена в пролиферативную фазу в эутопическом эндометрии от пациенток с эндометриозом яичников.

Автор [4] отмечает, что экспрессию белков TrkB, BDNF (brain-derived neurotrophic factor) и SGPL1 в эндометрии от здоровых женщин вообще не регистрировали.

Группа ученых Р. Carrarelli и соавторы [8] в 2016 г. установили участие суперсемейства трансформирующего индуктора роста- β (TGF- β) в клеточной пролиферации, иммунной функции и апоптозе при эндометриозе. В данном исследовании отмечается, что значительную роль в половой дифференцировке играет антимюллеров гормон (АМН), который является членом суперсемейства TGF- β . В эндометрии пациенток с эндометриозом была значительно выше экспрессия АМН и AMHR11 mRNA по сравнению с эндометрием пациенток из контрольной группы, не показывая существенных изменений в течение менструального цикла.

Таким образом, согласно данным обзора зарубежной литературы, установлено отличие клеток здорового эндометрия от эндометриодных гетеротопий, которые включают усиление экспрессии ароматазы в эндометриодных гетеротопиях, создающее условия для локальной гиперэстрогемии. При этом становится возможным усиление пролиферативного потенциала клеток, приводящее к бесплодию.

Результаты этих исследований способствуют расширению знаний о патогенезе эндометриоза, своевременному обнаружению возможных лечебных мишеней и, кроме того, эффективности методов ранней диагностики и прогнозирования течения данной патологии.

Молекулярно-біологічні генетичні індуктори зміни слизової оболонки ендометрія при зовнішньому генітальному ендометріозі

П.Н. Веропотвелян, И.С. Цехмистренко, А.А. Бондаренко, Е.Г. Осадчук, С.А. Журавлева

Описано основні теорії патогенезу ендометріозу. Викладено сучасний підхід до механізмів розвитку еутопічного ендометрія у пацієнток з ендометріозом і ендометріодних гетеротопій, що включають зміни в експресії індукторів адгезії, інвазії, ангіогенезу, гормональних індукторів, рецептивності і індукторів імунітету. Визначено відмінності здорового ендометрія, ендометрія пацієнток з ендометріозом і ендометріодних гетеротопій. Результати досліджень з цієї теми сприяють розширенню знань про патогенез ендометріозу, своєчасному виявленню можливих лікувальних мішеней і, крім того, ефективності методів ранньої діагностики і прогнозування перебігу даної патології.

Ключові слова: ендометріоз, ектопічний ендометрій, гормональні індуктори, еутопічний ендометрій, рецептивність.

Molecular and biological genetic inducers of change mucous endometrium at external genital endometriosis

[P.N. Veropotvelyan], I.S. Tsehmistrenko, A.A. Bondarenko, E.G. Osadchuk, S.A. Zhuravleva

The main theories of the pathogenesis of endometriosis are described. A modern approach is presented concerning the eutopic endometrium of patients with endometriosis and endometrioid heterotopia, including changes in the expression of inducers of adhesion, invasion, angiogenesis, hormonal inducers, receptivity and inducers of immunity. Differences in healthy endometrium, endometrium of patients with endometriosis and endometrioid heterotopia have been determined. These studies contribute to increasing knowledge of the pathogenesis of endometriosis, the timely identification of possible therapeutic targets and, in addition, realize the effectiveness of methods for early diagnosis and prediction of the course of this pathology.

Key words: endometriosis, ectopic endometrium, hormonal inducers, eutopic endometrium, receptivity.

Сведения об авторах

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

Бондаренко Алла Алексеевна – ОКУ «Межобластной центр медицинской генетики и пренатальной диагностики», 50000, г. Кривой Рог, пл. Освобождения, 3а; тел.: (0564) 92-38-37. E-mail: genetika@ukrpost.ua

Осадчук Елена Григорьевна – Центр планирования семьи и репродукции человека, 50000, г. Кривой Рог, пл. Освобождения, 11; тел.: (0564) 92-37-66

Журавлева Светлана Александровна – ОКУ «Межобластной центр медицинской генетики и пренатальной диагностики», 50000, г. Кривой Рог, пл. Освобождения, 3а; тел.: (0564) 92-36-09. E-mail: genetika7@gmail.com

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Margarit L, Taylor A, Roberts MH, Hopkins L, Davies C, Brenton AG et al. 2010. MUC1 as a discriminator between endometrium from fertile and infertile patients with PCOS and endometriosis. J. Clin. Endocrinol. Metab. 95(12): 5320-9.
- Jones CJ, Nardo LG, Litta P, Fazleabas AT. 2009. Peritoneal ectopic lesions from women with endometriosis show abnormalities in progesterone-dependent glycan expression. Fertil. Steril. 91(4, Suppl.): 1608-10.
- Colette S, Defrere S, Van Kerk O, Van Langendonck A, Dolmans MM, Donnez J. 2013. Differential expression of steroidogenic enzymes according to endometriosis type. Fertil. Steril. 100(6): 1642-9.
- Yu X, Ren H, Liu T, Yong M, Zhong H. 2016. Expression and significance of ER α and TrkB in endometriosis. Clin. Exp. Obstet. Gynecol. 43(1): 75-81.
- Chishima F, Hayakawa S, Yamamoto T, Sugitani M, Karasaki-Suzuki M, Sugita K, Nemoto N. 2007. Expression of inducible microsomal prostaglandin E synthase in local lesions of endometriosis patients. Am. J. Reprod. Immunol. 57(3): 218-26.
- Santulli P, Borghese B, Noni JC, Fayt I, Anaf V, de Ziegler D et al. 2014. Hormonal therapy deregulates prostaglandin-endoperoxidase synthase 2 (PTGS2) expression in endometriotic tissues. J. Clin. Endocrinol. Metab. 99(3): 881-90.

7. Wöfler MM, Küppers M, Rath W, Buck VU, Meinhold-Heerlein I, Classen-Linke I. 2016. Altered expression of progesterone receptor isoforms A and B in human endometrium in endometriosis patients. *Ann. Anat.* 206: 1-6.
8. Carrarelli P, Rocha AL, Belmonte G, Zupi E, Abro MS, Arcuri F et al. 2014. Increased expression of antimüllerian hormone and its receptor in endometriosis. *Fertil. Steril.* 101(5): 1353-8.
9. Adamyan LV, Spitsyn V A, Andreyeva E N. 2008. Genetic aspects of gynecologic diseases. M.: GEOTAR-media; 215.
10. Adamyan LV, Aznaurova Ya B. 2015. Molecular aspects of pathogenesis of endometriosis. *Reproduction problems.* 21(2): 67-77.
11. Tikhonchuk EYu, Asaturova AV, Adamyan LV. 2016. Molecular and biological changes of endometrium at women with external genital endometriosis. *Obstetrics and gynecology.* 11: 42-48.
12. Gao X, Yeh YC, Outley J, Simon J, Botteman M, Spalding J. 2006. Health-related quality of life burden of women with endometriosis: a literature review. *Curr. Med. Res. Opin.* 22(9): 1787-97.
13. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Treatment of pelvic pain associated with endometriosis: a committee opinion. 2014. The Practice Committee. *Fertil. Steril.* 101(4): 927-35.
14. Simoens S, Dunselman G, Dirksen C, Hummelshoj L, Bokor A, Brandes . et al. 2012. The burden of endometriosis: costs and quality of life of women with endometriosis and treated in referral centres. *Hum. Reprod.* 27(5): 1292-9.
15. Augoulea A, Alexandrou A, Creatsa M, Vrachnis N, Lambrinoudaki I. 2012. Pathogenesis of endometriosis: the role of genetics, inflammation and oxidative stress. *Arch. Gynecol. Obstet.* 286(1): 99-103.
16. Sourial S, Tempest N, Hapangama D. 2014. Theories on the pathogenesis of endometriosis. *Int. J. Reprod. Med.* 2014: 179515.
17. Osuga Y, Koga K, Hirota Y, Hirata T, Yoshino O, Taketani Y. 2011. Lymphocytes in endometriosis. *Am. J. Reprod. Immunol.* 65(1): 1-10.
18. Laschke MW, Giebels C, Menger MD. 2011. Vasculogenesis: a new piece of the endometriosis puzzle. *Hum. Reprod. Update.* 17(5): 628-36.
19. Taniguchi F, Kaponis A, Izawa M, Kiyama T, Deura I, Ito M et al. 2011. Apoptosis and endometriosis. *Front. Biosci. (Elite Ed).* 3: 648-62.
20. Albertsen HM, Chettier R, Farrington P, Ward K. 2013. Genome-wide association study link novel loci to endometriosis. *PLoS One.* 8(3): e58257.
21. Nasu K, Yuge A, Tsuno A, Nishida M, Narahara H. 2009. Involvement of resistance to apoptosis in the pathogenesis of endometriosis. *Histol. Histopathol.* 24(9): 1181-92.
22. Takebayashi A, Kimura F, Kishi Y, Ishida M, Takahashi A, Yamanaka A et al. 2014. The association between endometriosis and chronic endometritis. *PLoS One.* 9(2): e88354.
23. Johnston-MacAnanny EB, Hartnett J, Engmann LL, Nulsen JC, Sanders MM, Benadiva CA. 2010. Chronic endometritis is a frequent finding in women with recurrent implantation failure after in vitro fertilization. *Fertil. Steril.* 93(2): 437-41.
24. Tong JL, Lang JH, Zhu L, Feng RE, Cui QC. 2012. Study on pathological characteristics of eutopic endometrium in endometriosis. *Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi.* 47(11): 829-32.
25. Billington BP. 1956. Gastric cancer; relationships between ABO blood-groups, site, and epidemiology. *Lancet.* 271: 859-862.
26. Burney RO, Giudice LC. 2012. Pathogenesis and pathophysiology of endometriosis. *Fertil. Steril.* 98(3): 511-9.
27. Escobar-Morreale HF, Luque-Ramirez M, San Millan JL. 2005. The molecular-genetic basis of functional hyperandrogenism and the polycystic ovary syndrome. *Endocr. Rev.* 26: 251-282.
28. He C, Song Y, He X, Zhang W, Liao L. 2006. No association of endometriosis with galactose-1-phosphate uridylyl transferase mutations in a Chinese population. *Environ. Mol. Mutagen.* 47: 307-309.
29. Trabert B, Schwartz SM, Peters U et al. 2011. Genetic variation in the sex hormone metabolic pathway and endometriosis risk: an evaluation of candidate genes. *Fertil. Steril.* 96(6): 1401-1406.
30. Baranova H, Canis M, Ivaschenko T et al. 1999. Possible involvement of arylamine N-acetyltransferase 2, glutathione S-transferases M1 and T1 genes in the development of endometriosis. *Mol. Hum. Reprod.* 5(7): 636-641.
31. Fakis G, Boukouvala S, Kawamura A. 2007. Description of a novel polymorphic gene encoding for arylamine N-acetyltransferase in the rhesus macaque (*Macaca mulatta*), a model animal for endometriosis. *Pharmacogenet. Genomics.* 17(3): 181-188.
32. Huang PC, Tsai EM, Li WF. 2010. Association between phthalate exposure and glutathione S-transferase M1 polymorphism in adenomyosis, leiomyoma and endometriosis. *Hum. Reprod.* 25(4): 986-994.
33. Guo SW. 2006. The association of endometriosis risk and genetic polymorphisms involving dioxin detoxification enzymes: a systematic review. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* 124(2): 134-143.
34. Matsuzaka Y, Kikuti YY, Goya K et al. 2012. Lack of an association human dioxin detoxification gene polymorphisms with endometriosis in Japanese women: results of a pilot study. *Environ. Health Prev. Med.* 17(6): 512-517.
35. Babu KA, Rao KL, Reddy NG et al. 2004. N-acetyl transferase 2 polymorphism and advanced stages of endometriosis in South Indian women. *Reprod. Biomed. Online.* 9(5): 533-540.
36. Ivaschenko TE, Shved Nlu, Kramareva NA et al. 2003. Analysis of the polymorphic alleles of genes encoding phase 1 and phase 2 detoxication enzymes in patients with endometriosis. *Genetika.* 39(4): 525-529.
37. Boyarskii KYu, Gaidukov SN, Chinchladze AS. 2009. Zhurnal akusherstva i zhenskikh boleznei - Journal of obstetrics and women's diseases. 58(2): 65-71.
38. Roya R, Baludu GS, Reddy S. 2009. Possible aggravating impact of gene polymorphism in women with endometriosis. *Indian J. Med. Res.* 129: 395-400.
39. Sonova MM. 2009. Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologii - Journal of new medical technologies 16(1): 79-80.
40. Jana SK, Banerjee P, Mukherjee R, Chakravarty B, Chaudhury K. 2013. HOXA-11 mediated dysregulation of matrix remodeling during implantation window in women with endometriosis. *J. Assist. Reprod. Genet.* 30(11): 1505-12.
41. Forte A, Cipollaro M, Galderisi U. 2014. Genetic, epigenetic and stem cell alterations in endometriosis: new insights and potential therapeutic perspectives. *Clin. Sci. (London).* 126(2): 123-38.
42. Meola J, Dentillo DB, Rosa e Silva JC, Hidalgo Gdos S, Paz CC, Ferriani RA. 2013. RHOC: a key gene for endometriosis. *Reprod. Sci.* 20(8): 998-1002.
43. Mafra FA, Christofolini DM, Cavalcanti V, Vilarino FL, Andri GM, Kato P. et al. 2014. Aberrant telomerase expression in the endometrium of infertile women with deep endometriosis. *Arch. Med. Res.* 45(1): 31-5.
44. Locci R, Nisolle M, Angioni S, Foidart JM, Munaut C. 2013. Expression of the gamma 2 chain of laminin-332 in eutopic and ectopic endometrium of patients with endometriosis. *Reprod. Biol. Endocrinol.* 11: 94.
45. Sundqvist J, Andersson KL, Scarselli G, Gemzell-Danielsson K, Lalitkumar PG. 2012. Expression of adhesion, attachment and invasion markers in eutopic and ectopic endometrium: a link to the aetiology of endometriosis. *Hum. Reprod.* 27(9): 2737-46.
46. Li X, Zhang Y, Zhao L, Wang L, Wu Z, Mei Q et al. 2014. Whole-exome sequencing of endometriosis identifies frequent alterations in genes involved in cell adhesion and chromatin-remodeling complexes. *Hum. Mol. Genet.* 23(22): 6008-21.
47. Timolou A, Zafrakas M, Grimbizis G, Miliaras D, Kotronis K, Stamatopoulos P, Tarlatzis BC. 2016. Immunohistochemical expression pattern of metastasis suppressors KAI1 and KISS1 in endometriosis and normal endometrium. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* 199: 110-5.
48. Huang Y, Shen L, Cai A, Xiao J. 2015. Effect of warming Yang and removing blood stasis method on matrix metalloproteinases / tissue inhibitor metalloproteinases levels secreted by cultured endometrial cells from patients with endometriosis. *J. Tradit. Chin. Med.* 35(5): 571-6.
49. Trov de Marqui AB. 2012. Genetic polymorphisms and endometriosis: contribution of genes that regulate vascular function and tissue remodeling. *Rev. Assoc. Med. Bras.* 58(5): 620-32.
50. Noni JC, Borghese B, Vaiman D, Fayt I, Anaf V, Chapron C. 2010. Steroidogenic factor-1 expression in ovarian endometriosis. *Appl. Immunohistochem. Mol. Morphol.* 18(3): 258-61.
51. Cho S, Choi YS, Jeon YE, Im KJ, Choi YM, Yim SY et al. 2012. Expression of vascular endothelial growth factor (VEGF) and its soluble receptor-1 in endometriosis. *Microvasc. Res.* 83(2): 237-42.
52. Saliminejad K, Memariani T, Ardekani AM, Kamali K, Edalatkhah H, Pahlevanzadeh Z, Khorram Khorshid HR. 2013. Association study of the TNF- α -1031T/C and VEGF+450G/C polymorphisms with susceptibility to endometriosis. *Gynecol. Endocrinol.* 29(11): 974-7.
53. Laudanski P, Charkiewicz R, Kuzmicki M, Szamatowicz J, HwiNieteka J, Mroczko B, Niklinski J. 2014. Profiling of selected angiogenesis-related genes in proliferative eutopic endometrium of women with endometriosis. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* 172: 85-92.
54. Harada T, Taniguchi F, Izawa M, Ohama Y, Takenaka Y, Tagashira Y et al. 2007. Apoptosis and endometriosis. *Front. Biosci.* 12: 3140-51.
55. Xue Q, Zhou YF, Zhu SN, Bulun SE. 2011. Hypermethylation of the CpG island spanning from exon II to intron III is associated with steroidogenic factor 1 expression in stromal cells of endometriosis. *Reprod. Sci.* 18(11): 1080-4.
56. Xue Q, Xu Y, Yang H, Zhang L, Shang J, Zeng C et al. 2014. Methylation of a novel CpG island of intron 1 is associated with steroidogenic factor 1 expression in endometriotic stromal cells. *Reprod. Sci.* 21(3): 395-400.
57. Kitawaki J, Kado N, Ishihara H, Koshiba H, Kitaoka Y, Honjo H. 2002. Endometriosis: the pathophysiology as an estrogen dependent disease. *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* 83: 149-55.
58. Dassen H, Punyadeera C, Kamps R, Delvaux B, Van Langendonck A, Donnez J et al. 2007. Estrogen metabolizing enzymes in endometrium and endometriosis. *Hum. Reprod.* 22(12): 3148-58.
59. Kogan EA, Kalina EA, Kolotvina AV, Fayzulina NM, Adamyan LV. 2014. Morfologicheskoy i molekulyarny substratum of violation of a receptivity of endometrium at infertile patients with external and genital endometriosis. *Obstetrics and gynecology.* 8: 71-5.
60. Zayratyants OV, Adamyan LV, Somova MM, Borzenkova IP, Opalenov KV, Barsanova TG, Movtaye XP. 2008. An expression of an aromatase of R-450 cytochrome in ektopicheskoy i eutopicheskoy endometrium at endometriosis. *Archive of pathology* 70(5): 16-20.
61. Akhmetov JB. 2012. Morphological criteria of the diagnosis of chronic endometriosis. *Scientific-Practical Journal of Medicine, «Vestnik KazNMU».*
62. Johnson NP et al. 2017. World Endometriosis Society consensus on the classification of endometriosis. *Hum Reprod.* 32(2): 315-324.
63. Management to a practical training on gynecology: The education guidance 2007. / Under the editorship of V. E. Radzinsky. 600 pages: silt.

Статья поступила в редакцию 21.03.17

Профілактика невдалих спроб застосування допоміжних репродуктивних технологій

І.Є. Палига

Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, м.Київ
Клініка допоміжних репродуктивних технологій «Альтернатива» м. Львів

Мета дослідження: зниження частоти невдалих спроб застосування допоміжних репродуктивних технологій (ДРТ) на підставі вивчення нових аспектів патогенезу жіночої безплідності, а також удосконалення та впровадження алгоритму прогностичних та лікувально-профілактичних заходів. **Матеріали та методи.** На першому етапі (прогнозування результатів застосування ДРТ) було обстежено 97 подружніх пар (1-а група), які проходили лікування безплідності. На другому етапі (профілактика невдалих спроб застосування ДРТ) було обстежено 108 пацієнток репродуктивного віку, що мали в анамнезі дві і більше невдалих спроб застосування ДРТ.

Результати. Невдалі спроби застосування ДРТ виникають за різних причин безплідності: трубно-перитонеальний фактор – 48,5%; ендокринні порушення – 44,3%; чоловічий фактор – 29,9%; зовнішній генітальний ендометріоз I–II ст. – 21,7%, а також поєднання наведених вище причин безплідності – 60,8%. Основними причинами невдалих спроб застосування ДРТ при жіночих факторах безплідності є зниження оваріального резерву та неготовність функціонального стану ендометрія, які виявляють як самостійно, так і у поєднанні.

Заключення. Для підвищення ефективності допоміжних репродуктивних технологій необхідно, у першу чергу, використовувати ефективне прогнозування з урахуванням функціональних, лабораторних і морфологічних методів досліджень. Надалі слід розробити індивідуальну програму специфічної підготовки з урахуванням всіх отриманих попередніх результатів.

Ключові слова: допоміжні репродуктивні технології, невдалі спроби, профілактика.

через залучення безлічі пептидних ростових чинників, серед яких особливу роль відводять цитокінам. Разом з регуляцією оваріальної функції клітини імунної системи і продуковані ними цитокіни виконують важливу роль у підготовці ендометрія до імплантації ембріона, а згодом – у збереженні вагітності [5, 6].

У зв'язку з викладеним вище представляє значний інтерес вивчення особливостей застосування ДРТ у пацієнток з раніше невдалими спробами з урахуванням аналізу всіх несприятливих чинників.

Мета дослідження: зниження частоти невдалих спроб застосування ДРТ на підставі вивчення нових аспектів патогенезу жіночої безплідності, а також удосконалення та впровадження алгоритму прогностичних та лікувально-профілактичних заходів.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Відповідно до поставленої мети і завдань дослідження були проведені у два етапи.

Так, на першому етапі (прогнозування результатів застосування ДРТ) було обстежено 97 подружніх пар (1-а група), які проходили лікування безплідності із проведенням екстракорпорального запліднення (ЕКЗ) або ЕКЗ/ICSI на базі клініки ДРТ «Альтернатива» м. Львів за період з 2011 до 2016 року.

Залежно від результату лікування ретроспективно були сформовані дві підгрупи. До 1.1 підгрупи увійшли 50 жінок з ехографічно підтвердженою вагітністю; у 1.2 підгрупу увійшли 47 жінок, в яких вагітність у результаті застосування ДРТ не настала.

Критеріями включення пацієнток у дослідження були:

- вік жінок від 21 до 35 років;
- рівень фолікулоstimулювального гормону (ФСГ) у крові не більше 11 МО/л, антимюллерова гормону (АМГ) у межах 1–2,5 нг/л, визначеного на 2–5-й день МЦ у всіх обстежених жінок;
- наявність при ультразвуковому дослідженні на 2–4-й день МЦ від 6 до 12 антральних фолікулів у максимальному ехографічному зрізі яєчників;
- перенесення лише морфологічно якісних ембріонів.

Критерії виключення:

- гінекологічні і екстрагенітальні захворювання, за яких проведення базової програми ДРТ протипоказане;
- гіпо- і гіпергонадотропна недостатність функції яєчників;
- гіперандрогенемія будь-якого походження;
- синдром полікістозних яєчників і зовнішній генітальний ендометріоз III–IV ступенів поширеності;
- ожиріння у пацієнток з індексом маси тіла (ІМТ) більше 35 кг/м².

На другому етапі (профілактика невдалих спроб застосування ДРТ) було обстежено 108 пацієнток репродуктивного

Частота безплідного шлюбу, за даними вітчизняних і зарубіжних дослідників, становить від 10% до 20% [1, 2]. Незважаючи на значне число методів консервативного і оперативного лікування безплідності методи допоміжних репродуктивних технологій (ДРТ) є найбільш ефективними [3, 4]. У той самий час попри всі досягнення ДРТ частота настання вагітності все ще залишається порівняно низькою і становить 25–30% на цикл лікування, причому за останніх 10 років цей показник суттєво не змінився [5, 6].

На думку низки авторів [1, 2], це пов'язано з великою кількістю всьляких чинників, що впливають на репродуктивний процес. При цьому автори, розділяючи думку про вплив чоловічого і жіночого чинників на зачаття і розвиток ембріона, звертають увагу, що поєднання цих складових може коливатися від 40% до 80%.

Функціонування репродуктивної системи як чоловіків, так і жінок здійснюється при взаємодії імунної і ендокринної систем [3, 4], але єдиного розуміння цих механізмів поки немає. У жінок зміни, що відбуваються під час менструального циклу (МЦ) і вагітності, контролюються гіпоталамо-гіпофізарною системою і є прямим результатом дії індукованого гормону ремоделювання тканин яєчника і слизової оболонки матки. Дія гормонів на клітинному рівні реалізується

віку з трубно-перитонеальним фактором безплідності (зумовлений відсутністю маткових труб після оперативних втручань з приводу позаматкових вагітностей, запальних процесів або з повною непрохідністю маткових труб унаслідок хронічних запальних захворювань органів малого таза, а також пластичних операцій на маткових трубах), які мали в анамнезі 2 і більше невдалих спроб ЕКЗ і перенесення ембріону (ПЕ).

Критеріями включення пацієнток у дослідження на другому етапі були:

- вік жінок від 20 до 35 років;
- регулярний МЦ;
- трубно-перитонеальний фактор безплідності;
- відсутність патології ендометрія за даними УЗ-дослідження і гістероскопії в анамнезі;
- відсутність важких соматичних захворювань;
- відсутність чоловічого фактора безплідності;
- наявність в анамнезі 2 і більше невдалих спроб ЕКЗ і ПЕ.

Надалі 11 пацієнток було виключено з дослідження, оскільки за результатами гістології у них була виявлена патологія ендометрія (хронічний ендометрит або гіперплазія ендометрія), і 97 пацієнток, що залишились, увійшли у 2-у групу. Усім проводили ЕКЗ зі стимуляцією суперовуляції за коротким протоколом з препаратами а-ГнРГ та р-ФСГ, тригер – ХГЛ.

Спочатку проводили вивчення морфологічних і імуногістохімічних особливостей ендометрія у 62 пацієнток з попередніми невдалими спробами ЕКЗ і ПЕ в анамнезі. Аспіраційну пайпель-біопсію ендометрія виконували у попередньому циклі, до стимуляції суперовуляції, на 7–8-й день після овуляції (день овуляції встановлювали при динамічному ультразвуковому контролі протягом циклу, що вивчався, і визначенні пікового рівня лютеїнізуючого гормону (ЛГ) за допомогою імунохемилюмінесцентного методу).

У групу контролю увійшли 15 фертильних жінок без гінекологічної патології, в яких досліджували структуру ендометрія. Матеріал був отриманий на 7–10-й день після овуляції і при гістологічному дослідженні розцінений як нормальний (фаза секретії).

У подальшому 62 пацієнтки було розподілено на дві підгрупи залежно від ефективності реалізації у них попередніх програм ЕКЗ: підгрупа 2.1 (n=15) – пацієнтки, в яких настанала вагітність після проведення програми ЕКЗ, і підгрупа 2.2 (n=47) – пацієнтки з негативним результатом після проведення програми ЕКЗ. Проведений порівняльний аналіз морфофункціонального стану ендометрія між даними підгрупами.

Надалі відповідно до результатів гістологічного і імуногістохімічного досліджень ендометрія була сформована підгрупа 2.3 (n=35), у яку увійшли пацієнтки, що отримали гормональну терапію як підготовку до наступної програми ЕКЗ і ПЕ. Пацієнткам підгрупи 2.3 протягом двох МЦ перед програмою ЕКЗ і ПЕ проводили вдосконалену гормональну підготовку препаратами трансдермального та перорального застосування (з 5-го до 25-го дня МЦ) і натурального мікронізованого прогестерону (з 16-го до 25-го дня МЦ).

Виконували аналіз динаміки морфологічних і імуногістохімічних змін ендометрія на тлі терапії, що проводилася, і оцінювання результатів лікування. Контрольну аспіраційну біопсію ендометрія виконували на 21–24-й день МЦ на тлі гормональної терапії перед циклом ЕКЗ. Далі при нормалізації морфологічних і імуногістохімічних показників ендометрія проводили програму ЕКЗ.

Усім подружнім парам у рамках підготовки до програми ЕКЗ проводили стандартне обстеження відповідно до наказу МОЗ України (Наказ № 787 від 09.09.2013 р.).

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Результати проведених досліджень свідчать, що невдалі спроби застосування ДРТ виникають за різних причин безплідності: трубно-перитонеальний фактор – 48,5%; ендокринні порушення – 44,3%; чоловічий фактор – 29,9%; зовнішній генітальний ендометріоз I–II ст. – 21,7%, а також поєднання наведених вище причин безплідності – 60,8%.

Основними причинами невдалих спроб застосування ДРТ за жіночих факторів безплідності є зниження оваріального резерву та неготовність функціонального стану ендометрія, що виявляють як самостійно, так і у поєднанні.

Результати кореляційного аналізу свідчать, що найбільш значущими ознаками, пов'язаними з подальшим настанням вагітності у циклі ЕКЗ, є:

- відносна площа і оптична щільність експресії LIF у поверхневому і залозистому епітелії, а також у стромі ендометрія;
- оптична щільність експресії VEGF-а у стромі ендометрія, отриманого в період передбачуваного «вікна імплантації»;
- систоло-діастолічне відношення (S/D), індекс резистентності (IR) і пульсаційний індекс базальних і спіральних артерій у день введення тригера овуляції і в день ПЕ у порожнину матки;
- уміст VEGF і GM-CSF у цервікальному слизі в день проведення пункції фолікулів і в день ПЕ у порожнину матки.

Для прогнозування невдалих спроб ДРТ необхідно використовувати побудовану математичну модель, яка включає 4 найбільш значущі змінні (у порядку зниження рівня значущості): оптична щільність експресії LIF у поверхневому і залозистому епітелії ендометрія, отриманого в період передбачуваного «вікна імплантації» у циклі перед проведенням ЕКЗ, вміст VEGF у цервікальному слизі в день трансвагінальної пункції, S/D та IR спіральних артерій у день введення тригера овуляції, за наступною формулою:

$$Z = (LIF \times 44,832) + (VEGF \times 0,006) + (S/D \times 40,379) - (IR \times 152,351) \quad 15,799,$$

де LIF – оптична щільність експресії лейкемії інгібуючого фактора у поверхневому і залозистому епітелії ендометрія у період передбачуваного «вікна імплантації» (у.о.);

VEGF – вміст судинного ендотеліального фактора росту у цервікальному слизі в день трансвагінальної пункції фолікулів (пг/мг);

S/D – систоло-діастолічне відношення спіральних артерій у день введення тригера овуляції;

IR – індекс резистентності спіральних артерій у день введення тригера овуляції.

При $Z > 0$ – ендометрій рецептивний, а при $Z < 0$ – ендометрій нерецептивний.

Чутливість прогнозування вагітності за допомогою запропонованої моделі і встановленої регресійної функції становить 82%, а специфічність – 89,4%. Цінність позитивного передбачуваного результату – 89,1%, цінність негативного передбачуваного результату – 82,3%, загальна точність передбачення – 85,6%.

Проведення направленої гормональної підготовки забезпечує нормалізацію структурно-функціонального стану ендометрія, формування повноцінніших морфологічних реакцій поверхневого епітелію, залозистого і стромального компонентів оболонки матки:

- збільшується стероїдна рецепція у всіх клітинах ендометрія на тлі суттєвого підвищення рівнів естрадіолу і прогестерону у сироватці крові;
- у поверхневому епітелії, залозах і стромі показники рецепції прогестерону збільшуються більш ніж у 2 рази;

– рівень експресії естрадіолу підвищується в 1,6 разу у поверхневому епітелії і залозах і більш ніж у 2 рази – в клітинах строми;

– співвідношення рецепторів прогестерону / естрадіолу >2 у всіх клітинах ендометрія спостерігається у 80% пацієнток;

– підвищується частота розвитку піноподій до 58,9–3,7%.

Упровадження запропонованого алгоритму профілактики невдалих спроб застосування ДРТ дозволяє забезпечити позитивний результат у 74,3% пацієнток.

Профилактика неудачных попыток применения вспомогательных репродуктивных технологий И.Е. Палыга

Цель исследования: снижение частоты неудачных попыток применения вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) на основе изучения новых аспектов патогенеза женского бесплодия, а также усовершенствование и внедрение алгоритма прогностических и лечебно-профилактических мероприятий.

Материалы и методы. На первом этапе (прогнозирование результатов ВРТ) было обследовано 97 супружеских пар (1-я группа), которые проходили лечение бесплодия. На втором этапе (профилактика неудачных попыток применения ВРТ) было обследовано 108 пациенток репродуктивного возраста, которые имели в анамнезе две и больше неудачных попыток применения ВРТ.

Результаты. Неудачные попытки применения ВРТ возникают при различных причинах бесплодия: трубно-перитонеальный фактор – 48,5%; эндокринные нарушения – 44,3%; мужской фактор – 29,9%; наружный генитальный эндометриоз I–II ст. – 21,7%, а также сочетание перечисленных выше причин бесплодия – 60,8%. Основными причинами неудачных попыток применения ВРТ при женских факторах бесплодия являются снижение овариального резерва и неготовность функционального состояния эндометрия, которые выявляют как самостоятельно, так и в сочетании.

Заключение. Для повышения эффективности применения вспомогательных репродуктивных технологий необходимо, в первую очередь, использовать эффективное прогнозирование с учетом функциональных, лабораторных и морфологических методов исследований. В дальнейшем необходимо разработать индивидуальную программу специфической подготовки с учетом всех предварительных результатов.

Ключевые слова: вспомогательные репродуктивные технологии, неудачные попытки, профилактика.

ВИСНОВКИ

Результати проведених досліджень свідчать, що для підвищення ефективності допоміжних репродуктивних технологій (ДРТ) необхідно, у першу чергу, використовувати ефективне прогнозування з урахуванням функціональних, лабораторних і морфологічних методів досліджень. Надалі слід розробити індивідуальну програму специфічної підготовки з урахуванням всіх отриманих попередніх результатів. Такий підхід дозволяє, на нашу думку, знизити частоту невдалих спроб застосування ДРТ і підвищити ефективність лікування безплідності у подружніх пар.

Prophylaxis of unsuccessful attempts of auxiliary genesial technologies I.E. Paluga

The objective: depression of frequency of unsuccessful attempts of auxiliary genesial technologies on the basis of studying of new aspects of pathogenesis of female sterility, and also improvement and introduction of algorithm of prognostic and treatment-and-prophylactic actions.

Patients and methods. At 1 stage (forecasting of results of ART) 97 married couples (1 group) which passed sterility treatment were surveyed. At the 2nd stage (prophylaxis of unsuccessful attempts of ART) 108 patients of genesial age who had in the anamnesis of 2 and more attempts of ART were surveyed.

Results. Unsuccessful attempts ART arise at various reasons of sterility: a tubal and peritoneal factor – 48,5%; endocrine disturbances – 44,3%; a man's factor – 29,9%; an external genital endometriosis of the I–II st – 21,7%, and also a combination of above-mentioned reasons of sterility – 60,8%. At female factors of sterility depression of an ovarial reserve and unavailability of functional state an endometrium which take place are the main reasons of unsuccessful attempts of auxiliary genesial technologies as is independent, and in a combination.

Conclusion. For rising of efficiency of ART it is necessary to use, first of all, effective forecasting taking into account functional, laboratory and morphological methods of researches. Further, it is necessary to develop the individual program of specific preparation taking into account all preliminary results.

Key words: auxiliary genesial technologies, unsuccessful attempts, prophylaxis.

Сведения об авторе

Палыга Игорь Евгеньевич – Клиника ДРТ «Альтернатива», 79015, г. Львов, ул. Героев УПА, 73.
E-mail: prora-first@nmapo.edu.ua

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Суслікова Л.В. Сучасні допоміжні репродуктивні технології в Україні / Л.В. Суслікова. // Мистецтво лікування. Журнал сучасного лікаря. – 2013. – № 4. – С. 13–15.
2. Булаченко О.В. Роль вітаміну D у репродуктивній функції жінки / О.В. Булаченко, О.В. Фурман // Матеріали IV міжнародної науково-практичної конференції молодих вчених. – 2013. – № 4. – С. 35–38.
3. Яремчук Т.П. Репродуктивні втрати імунного генезу (Діагностика та лікування хворих з репродуктивними втратами імунного генезу. Частина II) / Т.П. Яремчук // Педіатрія, акушерство та гінекологія. – 2011. – Т. 73, № 6. – С. 112–117.

4. Трохимович О.В. Оцінка ендокринного статусу пацієнток з порушеною репродуктивною функцією і штучним перериванням вагітності в анамнезі / О.В. Трохимович // Педіатрія, акушерство та гінекологія. – 2011. – Т. 73, № 5. – С. 75–78.
5. Чермак І.І. Тактика лікування безплідності у жінок пізнього репродуктивного віку з лейоміомою матки / І.І. Чермак. // Педіатрія, акушерство та гінекологія. – 2011. – Т. 73, № 5. – С. 75–78.

6. Юзько О.М. Роль та місце вагінального дисбіозу в репродуктивній медицині / О.М. Юзько, Т.А. Юзько // Клінічна та експериментальна патологія. – 2011. – Т. 10, № 4. – С. 198–199.

Статья поступила в редакцию 06.03.17

Невиношування вагітності: сучасні погляди на проблему (Огляд літератури)

І.І. Воробйова, А.А. Живецька-Денисова, В.Б. Ткаченко, Н.В. Рудакова, С.М. Толчак

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

В останні роки увагу вчених приваблюють молекулярно-генетичні дослідження для поглибленого розуміння етіології та патогенезу невиношування вагітності. Вивчення генетичних факторів, що можуть виконувати роль передумов невиношування вагітності, є перспективним напрямком попередження репродуктивних втрат.

Ключові слова: невиношування вагітності, алельний поліморфізм, цитокіни, прогестероніндукований блокувальний фактор, трансформівний ростовий фактор бета, Toll-подібні рецептори, спадкові тромбофілії, глутатіон-S-трансфераза, ангіотензинперетворювальний фермент.

Проблема невиношування вагітності посідає в акушерстві одне з головних місць. Частота цієї патології коливається від 10% до 30% і не має тенденції до зниження. У структурі невиношування частка звичного викидня складає від 5% до 20%. За даними літератури, 75–80% втрат відбуваються у I триместрі вагітності [7, 13, 18].

У процесі спостереження за варіантами розвитку вагітностей у клініцистів та науковців обґрунтовано виникло питання: «Чому на фоні впливу аналогічних екзогенних факторів або патологічних станів в організмі в одних жінок відбувається припинення гестації, а інших – ні?» Досягнення молекулярної генетики останніх років дозволили зробити висновок, що невиношування вагітності є не лише поліетіологічною, але й мультифакторіальною патологією [7, 23]. Мультифакторіальні захворювання – це велика, нозологічно різноманітна група захворювань, розвиток яких визначається взаємодією певних спадкових факторів (мутацій чи алельних поліморфізмів) та факторів навколишнього середовища [3, 7, 13, 21, 23, 27, 32].

Останнім часом при вивченні етіології та патогенезу невиношування вагітності все більше уваги приділяють ролі алельного поліморфізму. На відміну від мутацій, що призводять до патологічних змін та зниження життєздатності, генетичні поліморфізми проявляються у фенотипі менш виражено. Вони частіше призводять до появи білкових продуктів зі зміненими фізико-хімічними властивостями і нетиповими параметрами функціональної активності. Функціонально ослаблені алелі цих генів є сумісними з народженням та життям у постнатальний період, але у шкідливих умовах зумовлюють розвиток того чи іншого захворювання.

Нормальне виконання репродуктивної функції у жінок відбувається завдяки гармонійному функціонуванню імунологічних механізмів. Само запліднення є реакцією антиген–антитіло, бо плід – це алотрансплантат, який має 50% чужорідних антигенів батьківського походження. Фізіологічний перебіг вагітності забезпечують багато факторів, пов'язаних з особливостями імунних реакцій материнського організму, які, з одного боку, зберігають толерантність до алогенного плода, а з іншого – готові запустити усі необхідні ланцюги захисту проти ймовірних чужорідних агентів [3, 7, 21].

Основним механізмом збереження вагітності є імуносупресія, яка реалізується за допомогою цитокінів. Цитокіни

– це низькомолекулярні білки, що забезпечують інформаційний взаємозв'язок в імунній системі між специфічним імунитетом та неспецифічною захисною реакцією організму, між гуморальним (лімфоцитами) та клітинним (фагоцитами) імунитетом, а також між різними за своєю функцією лімфоцитами. Основна маса цитокінів синтезується лімфоцитами. Цитокіни – диригенти імунних реакцій. За допомогою цитокінів Т-хелпери (лімфоцити, що «упізнають» чужорідні білки) передають команду Т-кілерам (клітинам, що знищують чужорідний білок). Аналогічно Т-супресори контролюють функцію Т-кілерів і передають їм інформацію щодо припинення знищення клітин. Коли такий зв'язок порушується, то загибель клітин (вже власних, а не чужорідних) буде продовжуватися. Клітинно-опосередкований імунний відгук буде надто активним. Коли місцеві захисні реакції виявляються неспроможними, то цитокіни діють на системному рівні, а саме – впливають на всі органи та системи, які беруть участь у підтриманні гомеостазу. Під їхнім впливом на центральну нервову систему змінюється увесь комплекс поведінкових реакцій, відбуваються зміни у продукуванні більшості гормонів, синтезі білків і складі плазми. Усі ці процеси не випадкові – вони або необхідні для підвищення захисних реакцій, або налаштовані на боротьбу всього організму з патогеном. Цитокіни здійснюють зв'язок між ендокринною, нервовою, кровоносною та імунною системами, залучають ці системи до формування комплексної захисної реакції організму [3, 5, 32].

Цитокіни регулюють практично всі етапи гестаційного процесу: імплантацію бластоцисти, формування плаценти, розвиток плода, продукцію гормонів плацентою, апоптоз клітин, «дозрівання» шийки матки та механізм пологів. Фізіологічна вагітність залежить від переваги Th2-цитокінів (інтерлейкінів: IL-4, -5, -10, -15), які є протизапальними, не цитотоксичними. Вони сприяють розвитку трофобласта, контролюють ангиогенез, підвищують продукцію хоріонічного гонадотропіну людини (ХГЛ), здійснюють імуносупресію.

Th1-цитокіни (фактор некрозу пухлини альфа – TNF- α ; IL-2, -6, -8, -12) – прозапальні, цитотоксичні, ембріотоксичні, здатні руйнувати клітини трофобласта, стимулювати діяльність натуральних кілерів (NK) і активувати каскад коагуляції. Надмірна кількість прозапальних цитокінів призводить до активації протромбінази, що зумовлює тромбози, інфаркти трофобласта, його відшарування і, насамкінець, – викидень у I триместрі. За умови збереження вагітності в подальшому формується первинна плацентарна недостатність.

Протягом вагітності співвідношення прозапальних/протизапальних цитокінів динамічно змінюється. Прозапальні цитокіни, зокрема IL-1 α , переважають на етапі імплантації бластоцисти, що зумовлено локальною активацією медіаторів запалення у відповідь на її проникнення. Для подальшого перебігу вагітності притаманна перевага протизапальних (Th2), а для розвитку пологів – прозапальних (Th1) цитокінів. Відміна супресивного впливу Т-клітин

розпочинається з 37-го тижня вагітності; водночас відбувається підвищення їхнього хелперного ефекту – провісника пологів.

Інфекційні агенти стимулюють продукцію прозапальних цитокінів, гальмуючи Th2-відповідь. З інфекцією під час вагітності асоціюють такі ускладнення, як мимовільне переривання та замирання вагітності, передчасні пологи, плацентарна недостатність (ПН), синдром затримки росту плода (СЗРП). Найнебезпечнішими серед інфекцій щодо дострокового переривання вагітності є уrogenітальні (хламідіоз, мікоплазмоз, уреаплазмоз) і TORCH-інфекції.

Передчасні пологи пов'язані з підвищенням продукції таких прозапальних цитокінів, як TNF- α , IL-1 β , IL-6. Ці цитокіни індукують синтез у плаценті простагландинів – тригерів передчасних пологів [5, 7, 22, 26].

Інвазія трофобласта в децидуальну оболонку матки та внутрішню третину міометрія є найважливішим моментом в успішному формуванні плаценти. Одним з відповідальних за цей процес є саме IL-8, який впливає на індукцію ангіогенезу в місці прикріплення зародка. Підвищення секреції IL-8 у системі мати–плацента–плід свідчить про його роль у підтримці імунологічної толерантності під час вагітності [1, 7, 18]. Здатність цитокіну зумовлювати міграцію клітин та посилювати їхні адгезивні властивості визначає його як посередника у формуванні гострої запальної реакції. IL-8, який продукують клітини плаценти, потенціює імунну компетентність плацентарних клітин проти бактерій, що атакують фетоплацентарний комплекс.

На сьогодні доведена роль ендогенного прогестерону в попередженні реакції відторгнення плода, а саме: ендогенний прогестерон може пригнічувати продукцію Th1-цитокінів і зміцнювати баланс Th1/Th2 у бік переваги Th2 [22]. Ще до запліднення прогестерон зумовлює секреторну трансформацію ендометрія, готує його до імплантації, сприяє росту, розвитку і васкуляризації міометрія, нейтралізує дію окситоцину, знижує синтез простагландинів. Опосередковано, за допомогою T-лімфоцитів, прогестерон гальмує реакцію відторгнення плода. Під час взаємодії прогестерону з рецепторами T-клітин продукують прогестероніндукований блокувальний фактор (PIBF), який впливає на NK, а саме – спрямовує імунну реакцію матері на ембріон у бік менш активних NK. Імунна відповідь матері реалізується за рахунок Th2, які синтезують регуляторні цитокіни (IL-4, -10, -13). За недостатньої концентрації прогестерону у сироватці крові або за пошкодження його рецепторів буде недостатньо вироблятися PIBF. У цих умовах імунна відповідь матері на трофобласт пов'язана з Th1, які продукують прозапальні цитокіни (TNF- α , IL-1,6). Ендогенний прогестерон також стимулює місцеву продукцію протеїнів, які зв'язують NK-клітини, спричиняючи їхній апоптоз.

Отже, механізм переривання вагітності пов'язаний не тільки з рівнем прогестерону, але й з тими змінами, що відбуваються в ендометрії у результаті порушення процесів секреторної трансформації, зумовленої недостатністю продукції або неадекватністю реакції органа-мішені на прогестерон. В ендометрії спостерігається недорозвинення залоз, стромі, судин, недостатнє накопичення глікогену, білків, факторів росту, надмірна кількість прозапальних цитокінів, що призводить до неадекватної реакції плодового яйця, і в результаті відбувається викидень [1, 18, 22].

Трансформуваний ростовий фактор бета (TGF- β) – це білок, який контролює проліферацію, клітинну диференціацію, міжклітинну кооперацію, ембріональний розвиток, гемопоєз, ангіогенез, імунологічну толерантність. Фактори росту в розвитку вагітності (а саме – у розвитку системи мати–плацента–плід) представлені добре скоординованою системою клітинних реакцій, які регулюються ци-

токінами та стероїдними гормонами. Зниження у крові рівня фактора росту асоціюють з невиношуванням вагітності, розвитком плацентарної недостатності, гестозу [1, 22].

Стероїдні гормони та плацентарний лактоген, які синтезуються фетоплацентарним комплексом, сприяють створенню супресорної домінантності у терміни 8–32 тиж вагітності.

При фізіологічному перебігу вагітності, починаючи з ранніх термінів, відбувається збільшення продукції цитокінів, яке визначає розвиток імунної відповіді Th2-опосередкованим шляхом, а саме – блокуючи реакції клітинного імунітету, сприяє інвазії трофобласта та подальшому розвитку вагітності.

Деякі поліморфізми генів цитокінів впливають на рівень їхньої продукції і пов'язані зі схильністю до формування різних патологічних станів під час вагітності, зокрема невиношування. Спектр генетичних варіантів, що відповідає за запалення та тромбофілії більшою мірою, ніж одиночні поліморфізми, формують кумулятивний ризик звичного невиношування вагітності [7].

Сьогодні особлива увага приділяється системі Toll-подібних рецепторів (TLR) – рецепторів вродженого імунітету в генезі передчасного переривання вагітності. TLR є ланкою, що зв'язує вроджену та адаптивну імунні системи [10, 19, 30]. Висока експресія TLR під час вагітності виявлена у каналі шийки матки, трофобласті, плаценті, навколоплідних оболонках, міометрії, де вони є високоспеціалізованим бар'єром, який захищає плід, що розвивається, від інфекції. TLR відповідають за розпізнавання компонентів клітинної стінки бактерій, активацію каскаду прозапальних цитокінів, формування колонізаційної резистентності. Кожний конкретний TLR відіграє важливу роль у швидкому розпізнаванні специфічних мікробних компонентів, включаючи бактерії, гриби, віруси. TLR2 ідентифікує пептидоглікан грамнегативних бактерій, ліпотьейхоєву кислоту грампозитивних бактерій, компоненти грибів, *Nisseria*. TLR4 визначає ліпополісахариди грамнегативних бактерій, білкову оболонку вірусів, ліпополісахариди *Chlamydia trachomatis*. Дослідження [7] свідчать про те, що TLR4 є важливим посередником прозапальних імунних реакцій у шийці матки у I триместрі вагітності, а також при бактеріальному вагінозі. TLR9 розпізнає ДНК бактерій та одноланцюгові рибонуклеїнові кислоти деяких вірусів, у тому числі вірусу простого герпесу [7, 12, 19, 31].

При проникненні крізь канал шийки матки інфекційний агент призводить до активації TLR – молекул, які входять до складу клітинної мембрани лейкоцитів. У результаті відбувається активація усіх функцій, пов'язаних з розвитком фагоцитозу, синтезом низькомолекулярних медіаторів запалення і групи прозапальних цитокінів. Водночас відбувається викид матриксних металопротеїназ, здатних літично впливати як на мікроорганізми, так і на сполучну тканину. Результатом цих процесів на органному рівні може бути розм'якшення, вкорочення шийки матки, передчасний вилів навколоплідних вод. Крім того, бактерії продукують фосфоліпази, що сприяють звільненню з ліпідів клітинних мембран арахідонової кислоти, яка під впливом циклооксигенази послідовно перетворюється у простагландин, тромбоксан A₂, простагландини (F_{2a}, E₂). Останні, в свою чергу, впливають на гладком'язові клітини шийки і тіла матки, зумовлюють дозрівання шийки матки, посилюють скоротливу активність матки, спричиняють спазм судин і локальну ішемію тканин, що зумовлює загрозу та ймовірний розвиток передчасних пологів [7, 12, 19, 31].

Поліморфізм TLR передбачає, що з одного гена може скопіюватися декілька структурно відмінних копій одного й того самого білка, – це може порушити ідентифікацію інфекційних агентів, розбалансувати функціонування систе-

ми вродженого імунітету і, як результат, підвищити чутливість до інфекцій та спричинювати розвиток хронічних запальних процесів [7, 30].

На сьогодні добре відомим поліморфізмом TLR є поліморфізм TLR2 G753A, який асоціюють з розвитком стафілококового сепсису, сепсису, зумовленого грамозитивними бактеріями; з розвитком передчасних пологів, з внутрішньоутробним інфікуванням плода, з підвищеною чутливістю до мікоплазми, грибів рода *Albicans*, цитомегаловірусу, вірусу простого герпесу [7].

Поліморфізм гена TLR9 G2848A асоціюють з розвитком інфекції, що спричинена вірусом герпесу 1-го типу. Аallel A і генотип AA поліморфного маркера G2848A гена TLR9 є протективними у випадку передчасних пологів інфекційного генезу [7].

У носіїв мутації гена TLR4 зростає чутливість до інфекцій, спричинених грамнегативними бактеріями [7].

Причиною розвитку акушерської патології у 70–75% випадків є спадкові і набуті аномалії гемостазу [2, 9, 11, 14, 16, 17, 20]. В останнє десятиріччя виникло нове наукове направлення – спадкові тромбофілії, які виділені в окрему самостійну групу причин, що призводять до невиношування вагітності. Їхня частота при синдромі звичної втрати плода сягає 30% [9, 14]. Спадкова тромбофілія – це генетично зумовлена схильність до утворення венозних тромбозів, що спостерігається в осіб, молодших за 45 років, з сімейною історією тромбозів і нетиповою локалізацією тромбоутворення. За даними літератури, вроджені дефекти гемостазу спостерігаються в 0,1–0,5% популяції.

У нормі система гемостазу знаходиться у стані рівноваги, яку забезпечує слабка активація коагуляційного каскаду і природна активність антикоагулянтної і фібринолітичної систем, що запобігає розвитку спонтанних тромбозів. Вагітність сама по собі є станом, що у 5–6 разів збільшує ризик венозних тромбозів. Навіть за фізіологічного перебігу вагітності, особливо у III триместрі, настає гіперкоагуляція, яка пов'язана зі збільшенням майже на 200 % I, II, VIII, IX, X чинників згортання крові у поєднанні зі зниженням фібринолітичної активності і природної антикоагулянтної активності (антитромбіну, протеїну S). Крім того, у III триместрі вагітності швидкість кровотоку у венах нижніх кінцівок зменшується наполовину, що частково пов'язано з механічною обструкцією вагітної маткою венозного відтоку, частково – зі зниженням тону венозної стінки через гормональну перебудову організму під час вагітності. Тенденція до стазу крові у поєднанні з гіперкоагуляцією за несприятливих умов може призводити до розвитку тромбозів і тромбоемболій [4, 6, 8, 25].

За наявності тромбофілії (генетичної або набутої) ризик тромбоемболічних та акушерських ускладнень під час вагітності підвищується у десятки і сотні разів [4, 6, 8, 25, 28]. Відбувається це тому, що при тромбофілії створюються умови для порушення процесів імплантації, плацентарної, росту плода, розвивається системна ендотеліальна дисфункція. Крім того, компоненти системи гемостазу беруть участь не тільки в регуляції згортання крові, але і є медіаторами запалення. Отже, генетично зумовлені і набуті зміни гемостазу активують прозапальну відповідь і формують прокоагуляційний потенціал, який є етіопатогенетичним фактором, що зумовлює безплідність, невдалі спроби екстракорпорального запліднення (ЕКЗ), ранні преємбріональні втрати та призводить до пізніх акушерських ускладнень. Наявність додаткових факторів ризику тромбозів може потенціювати ефекти тромбофілії у вагітних.

До найпоширеніших тромболітичних станів, які призводять до репродуктивних втрат, належать: антифосфоліпідний синдром (АФС), дефіцит антитромбіну III,

дефіцит протеїну С, дефіцит протеїну S, мутація V фактора G1691A (FV Leiden), мутація гена протромбіну G20210A (II фактор) і метилентетрагідрофолатредуктази (MTHFR C677T) [2, 9, 11, 14, 16, 17, 20, 24, 25].

З антифосфоліпідним синдромом пов'язують такі акушерські ускладнення, як звичне невиношування вагітності – рецидивні спонтанні викидні, передчасні пологи, внутрішньоутробну загибель плода, затримку утробного розвитку плода, прееклампсію тощо. За наявності АФС репродуктивні втрати значно частіше відбуваються у I триместрі вагітності [14, 24]. Частота АФС у загальній популяції становить 5–6%; при невиношуванні вагітності – 50–75% [14].

Дефіцит антитромбіну III – природного антикоагулянта. На його долю припадає 75% усієї антикоагулянтної активності плазми. Він блокує протромбіназу – інактивує фактори XIIa, XIa, Xa, IXa, VIIIa, калікреїн та тромбін. Проявами дефіциту антитромбіну III є звичне невиношування вагітності, антенатальна загибель плода, ілеофеморальні тромбози.

Дефіцит протеїну С – природного антикоагулянта, що залежить від вітаміну К і синтезується у печінці. Його функція націлена на інактивацію факторів Va, VIIIa та регуляцію активності тромбіну на поверхні ендотелію. Наслідки дефіциту – звична втрата вагітності, мертвонароджуваність (плодові втрати до 27,9%), тромбоемболія.

Дефіцит протеїну S – природного антикоагулянта, що залежить від вітаміну К і синтезується у печінці. Частота звичного невиношування вагітності за дефіциту протеїну S становить 16,5%. Частіше фіксують мертвонароджуваність (антенатальна загибель плода), ніж ранню втрату вагітності.

Мутація V фактора (мутація Leiden G1691A) – найбільш частий генетичний чинник тромбофілії. Клінічні наслідки – безплідність, гестози, невиношування вагітності, передчасне відшарування нормально розташованої плаценти, плацентарна недостатність (інфаркти плаценти, порушення матково-плацентарного кровообігу) і, як слідство, – утробна загибель плода, затримка росту плода, HELLP-синдром, тромбоемболія, ішемічні інсульти.

Мутацію гена протромбіну (G20210A) виявляють у поєднанні з лейденською мутацією. Це є фактором ризику виникнення невиношування вагітності, плацентарної дисфункції, утробної загибелі плода, гестозів, затримки росту плода, передчасного відшарування плаценти.

MTHFR-мутація гена C677T (гіпергомоцистеїнемія) призводить до системної ендотеліальної дисфункції, окислятивного стресу; активації агрегації тромбоцитів; гіперкоагуляції внаслідок зниження активності гепарину, тромбомодуліну та підвищення активності тромбосану A₂. В акушерстві з гіпергомоцистеїнемією пов'язані такі ускладнення, як звичні ранні репродуктивні втрати, ранній розвиток гестозу, плацентарна недостатність з хронічним дистресом плода та його гіпотрофією, передчасне відшарування плаценти, вад розвитку ембріона та плода (дефекти спинного мозку трубки, ваді серця, порушення формування нижніх кінцівок, ваді обличчя).

З кожним роком з'являється все більше даних щодо впливу поліморфних варіантів генів детоксикації, зокрема глутатіон-S-трансферази (GST), на процеси репродукції [33]. Існує декілька типів GST (GSTM, GSTT, GSTP) і відповідно типів поліморфізму генів цього ферменту. Багатофункціональна родина GST відіграє важливу роль як у метаболізмі ліпідів, продуктів вільнорадикального окиснення, так і в обміні катехолестрогенів. GST виконують роль детоксикувального агента через забезпечення кон'югації генотоксичних метаболітів з глутатіоном, що спричинює їхню інактивацію. Система глутатіону бере участь в реалізації цілої

низки важливих фізіологічних процесів – детоксикації та антиоксидантного захисту, у біохімічних перетвореннях вітаміну С, Е, ліпоевої кислоти та убіхінону, регуляції тиол-дисульфідної рівноваги, процесі транспорту амінокислот, підтримці відновлювального потенціалу клітин, регуляції вуглеводного, білкового та нуклеїнового обмінів, підтримці гемоглобіну еритроцитів у відновленому стані, у підтримці оптимального стану функцій біологічних мембран, регуляції клітинної проліферації, обміні простагландинів та лейкотрієнів, у якості резерву цистеїну в клітинах, у регуляції функціональної активності лімфоцитів та у механізмах апоптозу. Усе це дозволяє розглядати обмін глутатіону як механізм забезпечення неспецифічної резистентності організму, а також оцінювати його роль у механізмах розвитку невиношування вагітності та формуванні ускладнень вагітності у різні терміни. Генетичний поліморфізм GSTM1 визначає частоту пошкодження хромосомного апарату під впливом генотоксичних агентів, тобто є генетичним маркером схильності до вроджених вад розвитку [33].

Ген ACE визначає синтез ангіотензинперетворювального ферменту (ACE) – ключового фактора ренін-ангіотензинової системи, важливої ланки у підтримці рівноваги між факторами вазоконстрикції і вазодилатації і відповідно у регуляції судинного тону. Даний фермент контролює перетворення ангіотензину-1 в ангіотензин-2, який є одним з найсильніших вазоконстрикторів [29]. Зміни концентрації судинних метаболітів відіграють важливу роль у становленні та розвитку фетоплацентарного комплексу, у регуляції кровообігу в плаценті. У дослідженнях встановлена асоціація поліморфізму гена ACE з невиношуванням вагітності, з деякими формами пізнього гестозу та затримкою утробного росту плода [29].

Ендотеліальна NO-синтаза (eNos) – внутрішньоклітинний фермент, який конвертує L-аргінін в L-цитрулін та оксид азоту (NO). Для забезпечення нормального перебігу вагітності конче необхідне нормальне функціонування системи L-аргінін/NO. За сучасною уявою [18], NO відіграє

роль універсального регулятора багатьох фізіологічних процесів, до складу яких входить підтримка серцево-судинного гомеостазу, імунного статусу, цитотоксичної активності макрофагів.

NO значною мірою підтримує інтенсивність кровообігу між судинами матки і плаценти. Основна роль NO пов'язана з вазодилатацією і гальмуванням процесу агрегації і адгезії тромбоцитів. Тим самим він є речовиною, що позитивно впливає на мікроциркуляцію за рахунок розслаблення гладком'язових тканин судин і покращання реологічних властивостей крові. Нестача NO призводить до порушення мікроциркуляції, зумовлює розвиток гіпоксичного синдрому і плацентарної недостатності. Деадаптація механізмів регуляції тону міоцитів призводить до підвищення контрактильної активності міометрія. Постійний гіпертонус матки передуює розвитку вазоконстрикції матково-плацентарних судин і порушенню мікроциркуляції. У свою чергу вазоконстрикція судин матково-плацентарного комплексу зумовлює пригнічення продукції NO і виникнення гіпертонусу міометрія. Усе це потребує включення донаторів NO до комплексної терапії невиношування вагітності.

ВИСНОВКИ

Отже, огляд літератури свідчить на користь мультифакторіальної природи невиношування вагітності. Відомо, що найефективнішим методом попередження ранніх втрат вагітності є прегравідарна та прекоцепційна підготовка. На етапі планування вагітності жінки з обтяженим гінекологічним, репродуктивним та соматичним анамнезом потребують комплексного обстеження, включаючи гормональні, бактеріальні, імунологічні та генетичні дослідження. Проведення генетичного скринінгу дозволить виявити генетичні маркери, які можуть бути задіяні у патогенезі розвитку передчасного переривання вагітності, та своєчасно призначити комплекс лікувально-профілактичних заходів, спрямованих на попередження репродуктивних втрат та пізніх акушерських ускладнень.

Невынашивание беременности: современные взгляды на проблему (Обзор литературы)
И.И. Воробьева, А.А. Живецкая-Денисова, В.Б. Ткаченко, Н.В. Рудакова, С.Н. Толкач

В последние годы внимание ученых привлекают молекулярно-генетические исследования для более глубокого понимания этиологии и патогенеза невынашивания беременности. Изучение генетических факторов, которые могут лежать в основе невынашивания беременности, является перспективным направлением предупреждения репродуктивных потерь.

Ключевые слова: невынашивание беременности, аллельный полиморфизм, цитокины, прогестерониндуцированный блокирующий фактор, трансформирующий ростовой фактор бета, Toll-подобные рецепторы, наследственные тромбофилии, глутатион-S-трансфераза, ангиотензинпреобразующий фермент.

Miscarriage of pregnancy: current views on the problem (literature review)
I.I. Vorobyova, A.A. Zhivetskaya-Denisova, V.B. Tkachenko, N.V. Rudakova, S.M. Tolkach

The attention of scientists has been attracted to the molecular-genetic studies related to a deeper understanding of the etiology and pathogenesis of miscarriage during recent years. The study of genetic factors that may underlie miscarriage is the promising avenue for preventing reproductive loss.

Key words: miscarriage, genetic polymorphisms, cytokines, progesterone-induced blocking factor, transforming growth factor beta, toll-like receptors, congenital thrombophilia, glutathione S-transferases, angiotensin-converting-enzyme.

Сведения об авторах

Воробьева Ирина Ивановна – ДУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины», 04050, г. Киев, ул. Платона Майбороды, 8; тел.: (050) 311-42-51

Живецкая-Денисова Алла Антоновна – ДУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины», 04050, г. Киев, ул. Платона Майбороды, 8; тел.: (050) 351-43-72. E-mail: denisov@kinr.kiev.ua

Ткаченко Виктория Борисовна – ДУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины», 04050, г. Киев, ул. Платона Майбороды, 8; тел.: (050) 637-14-93

Рудакова Надежда Валериевна – ДУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины», 04050, г. Киев, ул. Платона Майбороды, 8; тел.: (050) 330-98-89

Толкач Сергей Николаевич – ДУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины», 04050, г. Киев, ул. Платона Майбороды, 8; тел.: (067) 742-22-90

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Аганезов С.С. Возможности снижения риска преждевременных родов с позиции доказательной медицины / С.С. Аганезов, Н.В. Аганезова // Акушерство и гинекология. — 2015. — № 4. — С. 62–68.
- Айламазян Э.К. Роль тромбофилии в развитии акушерской патологии / Э.К. Айламазян, М.С. Зайнулина, Н.Н. Петрищев // Акушерство и гинекология. — 2007. — № 5. — С. 38–72.
- Батрак Н.В. Иммунологические аспекты привычного невынашивания беременности / Н.В. Батрак, А.И. Малышкина, Н.В. Крошкина // Акушерство и гинекология. — 2014. — № 12. — С. 10–14.
- Башмакова Н.В. Рациональная противотромботическая терапия у пациенток с различными формами тромбофилий в прегравидарный период и во время беременности / Н.В. Башмакова, Н.В. Путилова // Российский вестник акушера-гинеколога. — 2011. — № 5. — С. 49–53.
- Вовк І.Б. Загроза переривання вагітності в ранні терміни: сучасні погляди на етіологію, патогенез, діагностику та лікування / І.Б. Вовк, В.К. Кондратюк, О.В. Трохимович, А.І. Коваленко // Здоровье женщины. — 2012. — № 5. — С. 50–56.
- Громова О.А. Магний и тромбофилия беременных: молекулярные механизмы и доказательная медицина / О.А. Громова, И.Ю. Торшин, Н.К. Тетрашвили // Российский вестник акушера-гинеколога. — 2009. — № 6. — С. 75–80.
- Доброхотова Ю.Э. Роль иммунных механизмов в патогенезе невынашивания беременности / Ю.Э. Доброхотова, Л.В. Ганковская, И.В. Бахарева, О.А. Свитич, С.В. Малушенко, А.М. Магомедова // Акушерство и гинекология. — 2016. — № 7. — С. 5–10.
- Тромботические состояния в акушерской практике / пособие под ред. Ю.Э. Доброхотовой, А.А. Щеголева. — М.: ГЭОТАР, 2010. — 128 с.
- Долгушина В.Ф. Генетические и приобретенные факторы риска тромбозов у женщин с акушерской патологией в анамнезе / В.Ф. Долгушина, Н.К. Вербина // Акушерство и гинекология. — 2011. — № 3. — С. 27–31.
- Коган Е.А. Роль Toll-like рецепторов 2, 4, 9-го типов в эндометрии при хроническом эндометрите / Е.А. Коган, Н.А. Гомболевская, Т.А. Демура, Л.А. Марченко, О.В. Бурменская, Н.М. Файзуллина, В.В. Муравьева // Акушерство и гинекология. — 2015. — № 12. — С. 81–88.
- Корнюшина Е.А. Нарушения системы гемостаза, методы их коррекции и исходы беременности у больных с невынашиванием и тромбофилией / Е.А. Корнюшина, М.С. Зайнулина // Журнал акушерства и женских болезней. — 2008. — Т. LVII — № 4. — С. 89–95.
- Крыжановская М.В. Роль инфекционного фактора в развитии преждевременных родов // Медико-соціальні проблеми сім'ї. — 2011. — Т. 16, № 1. — С. 104–107.
- Лебедева О.П. Сигнальные рецепторы врожденного иммунитета в индукции апоптоза при невынашивании беременности ранних сроков / О.П. Лебедева, С.П. Пахомов, О.Н. Ивашова, Н.Ю. Старцева, М.И. Чурносков // Акушерство и гинекология. — 2015. — № 2. — С. 39–43.
- Макацария А.Д. Антифосфолипидный синдром, генетические тромбофилии в патогенезе основных форм акушерской патологии / А.Д. Макацария, В.О. Бицадзе // Русский медицинский журнал. — 2006. — Спец. выпуск. — С. 2–10.
- Макацария А.Д. Тромбозы и тромбоземболии в акушерско-гинекологической практике / А.Д. Макацария, В.О. Бицадзе. — М.: МИА, 2007. — 1059 с.
- Озюлина Л.А. Профилактика венозных тромбозов и тромбоземболий в акушерстве и гинекологии // Российский вестник акушера-гинеколога. — 2011. — № 5. — С. 98–101.
- Путилова Н.В. Тромбофилии и беременность: прогнозирование перинатальных осложнений и оптимизация тактики ведения // Акушерство и гинекология. — 2011. — № 4. — С. 31–35.
- Сидельникова В.М. Невынашивание беременности: Руководство для практикующих врачей / В.М. Сидельникова, Г.Т. Сухих. — М.: ООО «Медицинское информационное агентство», 2010. — 536 с.
- Стрижаков А.Н. Клиническое значение Toll-подобных рецепторов в патогенезе преждевременных родов / А.Н. Стрижаков, В.С. Белоусова, О.А. Свитич // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. — 2016. — Т. 15, № 1. — С. 35–40.
- Трифонов Е.А. Гомоцистеин, полиморфизмы гена MTHFR и осложнения беременности // Акушерство и гинекология. — 2011. — № 3. — С. 8–15.
- Хачатрян Н.А. Аллоиммунные механизмы привычного выкидыша / Н.А. Хачатрян, Л.В. Кречетова, Н.К. Тетрашвили // Акушерство и гинекология. — 2014. — № 5. — С. 3–8.
- Чернобай Л.В. Роль нарушения цитокинового профиля в снижении фертильности / Л.В. Чернобай, А.Н. Тищенко, В.В. Лазуренко, И.Ю. Мурызина, О.В. Юркова // Міжнародний медичний журнал. — 2016. — № 2. — С. 38–43.
- Чечуга С.Б. Патогенетическая терапия невынашивания беременности у женщин с гипергомоцистеинемией и гестагенной недостаточностью / С.Б. Чечуга, Е.А. Ночвина, Абдалла Сали Гамарелдин // Здоровье женщины. — 2012. — № 5. — С. 80–85.
- Barbui T. 2005. Antiphospholipid syndrome: clinical and diagnostic utility of laboratory tests. Semin. Thromb. Haemost. 31 (1): 17–24.
- Bick R.L. 2002. Disorders of thrombosis and haemostasis. Clinical and laboratory practice. Third edition. Lippincott Williams and Wilkins: 400 p.
- Chatterjee P., Chiasson V.L., Bounds K.R., Mitchell B.M. 2014. Regulation of the anti-inflammatory cytokines interleukin-4 and interleukin-10 during pregnancy. Front. Immunol. 27 (5): 253.
- Daher S., Mattar R., Gueuvoghlian-Silva B., Torloni M. 2012. Genetic polymorphisms and recurrent spontaneous abortions: an overview of current knowledge. American Journal of Reproductive Immunology. 67 (4): 341–347.
- Gallus A.S. 2005. Management options for thrombophilias. Semin. Thromb. Haemost. 31 (1): 118–126.
- Galao A.O., de Souza L.H., da Costa B.E. 2004. Angiotensin-converting enzyme gene polymorphism in preeclampsia and normal pregnancy. Am. J. Obstet. Gynec. 191 (3): 821–824.
- Jones N.M., Holzman C., Friderici K.H., Jernigan K., Chung H., Wirth J. et al. 2010. Interplay of cytokine polymorphisms and bacterial vaginosis in the etiology of preterm delivery. American Journal of Reproductive Immunology. 87 (1-2): 82–89.
- Krediet T.G., Wiertsema S.P., Vossers M.J., Hoeks S.B., Fleer A., Ruven H.J. et al. 2007. Toll-like receptor 2 polymorphism is associated with preterm birth. Pediatr. 62 (4): 474–476.
- Prigoshin N., Tambutti M., Larriba J. et al. 2004. Cytokine Gene Polymorphisms in Recurrent Pregnancy Loss of Unknown Cause. American Journal of Reproductive Immunology. 52 (1): 36–41.
- Suha Young Ju., Eun-Hee Hab, Hyesook Parkb, et al. 2008. GSTM1 polymorphism along with PM10 exposure contributes to the risk of preterm delivery. Mutation Research. 656: 62–67.

Статья поступила в редакцию 03.04.17

Опыт применения набуметона у онкогинекологических больных

С.М. Карташов, Е.М. Олешко

Харьковская медицинская академия последипломного образования

Цель исследования: изучение действия набуметона у онкогинекологических больных в послеоперационный период.

Материалы и методы. Обследовано 98 пациенток 40–78 лет, которые были распределены на две группы: основная группа – 58 пациенток, из которых 37 – больные раком эндометрия I–III ст. и 21 – раком яичников II–IV ст. (FIGO); группа сравнения – 40 больных (17 и 23 пациентки соответственно). Всем больным было проведено хирургическое лечение. В послеоперационный период применяли НПВП – набуметон. До операции и на 10-е сутки послеоперационного периода изучены такие показатели: клинический анализ крови, ФНО- α , церулоплазмин, диеновые конъюгаты (ДК), малоновый диальдегид (МДА), антиоксидантная активность (АОА). Содержание ФНО- α в сыворотке крови определяли радиоиммунологическим, а ДК, МДА, АОА – биохимическим методом.

Результаты. Установлено: содержание лейкоцитарной формулы до начала лечения в сравниваемых группах не выявило достоверных отличий. После хирургического вмешательства в обеих группах отмечалось увеличение абсолютных показателей всех фракций лейкоцитов. Уровень церулоплазмينا у больных группы сравнения в послеоперационный период достоверно повысился, а в основной группе показатели церулоплазмينا существенно не отличались. Уровень ФНО- α в до- и послеоперационный период в сравниваемых группах не различался. На 10-е сутки послеоперационного периода достоверно он возрос в группе сравнения, а при применении набуметона в послеоперационный период уровень ФНО- α не повышался. Исходные показатели, характеризующие процессы ПОЛ и АОА, в обеих группах не имели существенных отличий. Оценивая динамику показателей до и после операции, отмечено, что у больных в крови уровень ДК как в основной, так и в группе сравнения увеличился. Применение набуметона привело к незначительному росту ДК. Содержание МДА в послеоперационный период увеличилось в обеих группах, однако достоверно в сравнении с показателями до хирургического вмешательства. В группе сравнения после проведенного лечения антиоксидантная защита была достоверно снижена. В основной группе применение набуметона способствовало меньшему снижению АОА. Использование набуметона позволило отказаться от наркотических анальгетиков в более ранние сроки послеоперационного периода.

Заключение. Использование в послеоперационный период набуметона позволяет уменьшить болевой синдром, количество воспалительных осложнений; способствует нормализации процессов ПОЛ, препятствует угнетению антиоксидантной системы, что способствует снижению эндогенной интоксикации и улучшает результаты лечения онкогинекологических больных.

Ключевые слова: набуметон, онкогинекологические больные, противовоспалительное действие, фактор некроза опухоли, церулоплазмин, диеновые конъюгаты, малоновый диальдегид, антиоксидантная активность.

Анализ медицинской литературы свидетельствует о значительном числе гинекологической и экстрагенитальной патологии, при которой абдоминальная и тазовая боль является ведущим симптомом, в том числе и у онкогинекологических больных. Боль – одно из самых первых и древних ощущений, испытываемых человеком. Отношение к боли противоречиво. С одной стороны, это защитная реакция организма человека на повреждающий агент, с другой – мучение, отравляющее сознание и приносящее физическое страдание, которому человек всецело подчинен [1–3].

Особое место занимает проблема хронической боли, послеоперационного болевого синдрома у онкогинекологических пациентов, а также послеоперационные воспалительные осложнения [3].

Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) широко применяют в терапии состояний, сопровождающихся воспалением и болевым синдромом. Хотя на сегодня известно уже около ста НПВП различных классов, поиск новых препаратов этой группы продолжается. Это связано с потребностью в препаратах, имеющих как оптимальное соотношение обезболивающего и противовоспалительного действия, так и высокую степень безопасности. НПВП занимают одно из первых мест по частоте клинического использования. Это объясняется их воздействием на боль, воспаление и повышенную температуру тела, то есть симптомы, сопровождающие многие онкогинекологические заболевания [4, 5]. Одним из таких действующих НПВП является препарат набуметон, который оказывает выраженное противовоспалительное, анальгетическое и антипиретическое действие, а также имеет лучший профиль гастроинтестинальной переносимости и меньшую метаболическую нагрузку на организм за счет возможности использования более низких терапевтических доз.

В основе анальгетического и противовоспалительного действия набуметона лежит подавление активности фермента ЦОГ-2 (индукция активности этого фермента осуществляется под воздействием липосахаридов, провоспалительных цитокинов – интерлейкинов (ИЛ)-1, фактора роста, фактора некроза опухоли (ФНО- α); а угнетение – с помощью ИЛ-10, ИЛ-4, ИЛ-13, глюкокортикоидов). За счет влияния на активность фермента циклооксигеназы набуметон замедляет метаболизм арахидоновой кислоты и снижает продукцию простагландинов.

После всасывания из кишечника набуметон попадает в печень, где образуется основной активный метаболит – 6-метокси-2-нафтилуксусная кислота (6-MNA), значительно превосходящий по антициклооксигеназной активности исходное вещество. Таким образом, набуметон можно рассматривать как пролекарство. Данный НПВП широко применяется в онкогинекологии, травматологии, неврологии, отоларингологии и др. Препарат хорошо переносится пациентами, что доказано в исследованиях [6, 7].

Исследования показывают низкий уровень гастроинтестинальных осложнений. Это объясняется тем, что набуметон не имеет кислых химических свойств и угнетает пре-

Таблица 1

Абсолютное и относительное содержание лейкоцитов, уровень церулоплазмينا и ФНО- α , в крови у больных с онкогинекологическими опухолями в зависимости от использования набуметона в послеоперационный период

Лейкоцитарная формула	Группа сравнения				Основная группа			
	До лечения (1)		На 10-й день после операции (2)		До лечения (3)		На 10-й день после операции (4)	
	Абс. число, $\times 10^9/\text{л}$	%	Абс. число, $\times 10^9/\text{л}$	%	Абс. число, $\times 10^9/\text{л}$	%	Абс. число, $\times 10^9/\text{л}$	%
Лейкоциты	6,6 \pm 1,8	100,0	9,2 \pm 1,2	100,0	5,4 \pm 0,4	100,0	7,8 \pm 0,3	100,0
Нейтрофильные гранулоциты палочкоядерные	0,12 \pm 0,04	1,9 \pm 0,71	0,22 \pm 0,03	2,4 \pm 0,8	0,14 \pm 0,01	2,5 \pm 0,22	0,22 \pm 0,02	2,7 \pm 0,25
Нейтрофильные гранулоциты сегментоядерные	4,11 \pm 1,90	62,2 \pm 18,9	5,9 \pm 0,90	63,5 \pm 18,7	3,82 \pm 0,4	70,7 \pm 6,3	5,54 \pm 0,14	70,8 \pm 6,7
Эозинофилы	0,14 \pm 0,05	2,1 \pm 0,74	0,30 \pm 0,03	3,1 \pm 1,12	0,16 \pm 0,02	3,0 \pm 0,27	0,34 \pm 0,02	4,2 \pm 0,41
Базофильные гранулоциты	0,04 \pm 0,02	0,6 \pm 0,22	0,05 \pm 0,01	0,7 \pm 0,24	0,04 \pm 0,01	0,8 \pm 0,06	0,08 \pm 0,01	1,0 \pm 0,11
Моноциты	0,52 \pm 0,19	7,9 \pm 2,21	0,68 \pm 0,08	7,9 \pm 2,3	0,24 \pm 0,02	4,5 \pm 0,47	0,39 \pm 0,01	5,1 \pm 0,50
Лимфоциты	1,67 \pm 0,83	25,3 \pm 8,36	2,10 \pm 0,23	22,4 \pm 7,2	1,0 \pm 0,12	18,5 \pm 2,0	1,25 \pm 0,06	16,2 \pm 1,50
Церулоплазмин	0,31 \pm 0,03		0,40 \pm 0,04 ^{*1}		0,32 \pm 0,03		0,35 \pm 0,03	
ФНО- α , пкг /мл	13,1 \pm 1,2		19,2 \pm 1,8 ^{*1}		12,2 \pm 1,1		13,7 \pm 1,2 ^{*2}	

Примечание. * – р 0,05 – различие статистически достоверно.

имущественно ЦОГ-2, а не ЦОГ-1. Набуметон влияет на агрегацию тромбоцитов, но не влияет на время кровотечения в клинических исследованиях. Кроме того, в нескольких исследованиях установлено, что препарат практически не влияет на функцию почек [8].

Цель исследования: действия набуметона у онкогинекологических больных в послеоперационный период.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Обследовано 98 пациенток в возрасте от 40 до 78 лет, которые находились на стационарном лечении в отделении онкологической гинекологии Харьковского областного клинического онкологического центра в период с 2015 по 2016 год. Все больные были распределены на две группы: основная группа – 58 пациенток, из которых 37 – больные раком эндометрия I–III ст. и 21 – раком яичников II–IV ст. (FIGO), средний возраст составил 61,7 года; группа сравнения – 40 больных (17 и 23 пациентки соответственно), средний возраст – 62,2 года.

На первом этапе комбинированной и комплексной терапии всем больным было проведено радикальное хирургическое лечение. В послеоперационный период в основной группе применяли НПВП – набуметон. До операции и на 10-е сутки послеоперационного периода у больных были изучены следующие показатели: клинический анализ крови (лейкоцитарная формула), ФНО- α , церулоплазмин, диеновые конъюгаты (ДК), малоновый диальдегид (МДА), антиоксидантная активность (АОА).

Исследование содержания ФНО- α в сыворотке крови проводили радиоиммунологическим методом с использованием набора реагентов ProCon TNF. Уровни ДК и МДА определяли с помощью биохимического метода, а общую АОА – биохимическим методом с использованием спектрофотометрии.

Результаты проведенного исследования обработаны общепринятыми методами статистики с помощью критерия Стьюдента.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Проведенные исследования установили, что в содержании лейкоцитарной формулы до начала лечения в сравнивае-

мых группах больных не выявлено достоверных отличий как в абсолютных, так и в относительных показателях. Это указывает на сопоставимость обеих групп пациенток (табл. 1).

После проведения хирургического вмешательства в обеих группах отмечается увеличение абсолютных показателей практически всех фракций лейкоцитов. Однако это увеличение имело выраженную тенденцию в связи с отсутствием статистически достоверных различий в показателях.

Уровень церулоплазмينا как показателя острой фазы воспаления у больных группы сравнения в послеоперационный период достоверно повысился.

В то же время в основной группе показатели церулоплазмينا существенно не отличались, что можно объяснить применением набуметона.

Таким образом, использование набуметона в послеоперационный период у больных не привело к достоверным изменениям уровня содержания лейкоцитов и их фракций не только по отношению к группе сравнения, но и исходным показателям. Полученные данные указывают на то, что используемые сегодня стандартные схемы терапии у абсолютного большинства больных позволяют добиться существенных успехов в лечении и не приводят к возникновению послеоперационных инфекционно-воспалительных изменений. В то же время уровень в крови церулоплазмينا указывает на то, что не все показатели, характеризующие течение воспалительных процессов, не выходят за рамки нарушения гомеостаза. Так, уровень церулоплазмينا как показателя острой фазы воспаления после хирургического лечения к 10-м суткам послеоперационного периода нормализовался только у больных основной группы, что обусловлено, с нашей точки зрения, применением набуметона.

Анализируя уровень ФНО- α , было выявлено, что в до- и послеоперационный периоды в сравниваемых группах данные показатели не различались. На 10-е сутки послеоперационного периода уровень цитокина достоверно возрос в группе сравнения. При применении набуметона в послеоперационный период уровень ФНО- α практически не повышался.

Как известно, активация свободнорадикального окисления и снижение общей АОА признается одним из механизмов повреждающего воздействия на клетку. Причем актив-

Таблица 2

Содержание диеновых конъюгатов, малонового диальдегида и антиоксидантная активность в сыворотке крови больных с онкогинекологическими опухолями в зависимости от использования набуметона в послеоперационный период

Исследуемые показатели	Группа сравнения		Основная группа	
	До лечения	На 10-й день после операции	До лечения	На 10-й день после операции
Диеновые конъюгаты, нмоль/мл	1,46±0,10	1,85±0,12*	1,51±0,12	1,70±0,14
Малоновый диальдегид, нмоль/мг	3,86±0,22	4,67±0,32	4,03±0,23	4,39±0,32
Антиоксидантная активность, %	46,3±3,0	37,7±2,8**	44,5±3,3	42,1±3,2

Примечание. * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$ – различие статистически достоверно.

ция перекисного окисления липидов (ПОЛ) является специфическим процессом и происходит в результате воздействия различных факторов, в частности воспалительных изменений. В этой связи были изучены показатели ПОЛ и АОА в крови больных групп исследования (табл. 2).

Как видно из приведенных в табл. 2 данных, исходные показатели, характеризующие процессы ПОЛ и АОА, в обеих группах не имели существенных отличий. Оценивая динамику показателей до и после операции, отмечено, что у больных в крови уровень ДК как в основной, так и в группе сравнения повысился. Причем показатели группы сравнения имели достоверное отличие. В то же время применение набуметона привело к тому, что уровень ДК повысился незначительно.

Содержание в крови МДА, так же, как и ДК, в послеоперационный период повысилось в обеих группах. Однако, в отличие от уровня ДК, содержание МДА увеличилось недостоверно в сравнении с показателями до хирургического вмешательства. Следует отметить, что показатели группы сравнения имели более четкую тенденцию к увеличению в сравнении с показателями группы больных, получавших набуметон.

Анализируя показатель суммарной АОА, установлено, что в группе сравнения после проведенного лечения антиоксидантная защита была достоверно снижена. В основной группе больных применение набуметона способствовало меньшему снижению АОА.

Полученные данные свидетельствуют, что использование в послеоперационный период у больных с онкогинекологическими опухолями набуметона приводит к снижению процесса липоперокисления, уровня цитокинов и практически не угнетает антиоксидантную систему. Эти данные позволяют предположить, что набуметон оказывает опосредованное действие на процессы ПОЛ и комплексное противовоспалительное действие. Набуметон, нормализуя процессы ПОЛ, усиливает АОА.

Помимо лабораторных методов исследования, нами были оценены и клинические параметры. В частности, мы провели сравнительный анализ частоты возникновения воспалительных осложнений. Установлено, что наиболее частым воспалительным осложнением было возникновение перитонита, которое диагностировано у 3 (7,5%) больных группы сравнения и у 1 (1,7%) больной основной группы.

Использование набуметона позволило отказаться от наркотических анальгетиков со 2-х суток послеоперационного периода у 87,9% больных. В основной группе пациентки получали наркотические анальгетики в течение 3 сут, а 7,5% больных – до 6 сут.

ВЫВОДЫ

1. Использование в послеоперационный период НПВП набуметона в комбинации со стандартными схемами антибактериальной терапии позволяет повысить ее эффективность и уменьшить количество воспалительных осложнений.

2. Применение набуметона способствует нормализации процессов ПОЛ, препятствует угнетению антиоксидантной системы, что способствует снижению эндогенной интоксикации и улучшает результаты лечения онкогинекологических больных.

3. Набуметон оказывает выраженный анальгезирующий эффект, что позволяет снижать дозу наркотических анальгетиков у больных со злокачественными опухолями женской репродуктивной системы в послеоперационный период.

Досвід застосування набуметону в онкогінекологічних хворих С.М. Карташов, К.М. Олешко

Мета дослідження: вивчення дії набуметону в онкогінекологічних хворих у післяопераційний період.

Матеріали та методи. Обстежено 98 пацієнток 40–78 років, яких було розподілено на дві групи: основна група – 58 пацієнток, з яких 37 – хворі на рак ендометрія I–III ст. і 21 – на рак яєчників II–IV ст. (FIGO); група порівняння – 40 хворих (17 і 23 пацієнтки відповідно). Усім хворим було проведено хірургічне лікування. У післяопераційний період застосовували НПЗП – набуметон. До операції і на 10-у добу післяопераційного періоду вивчені такі показники: клінічний аналіз крові, ФНП-α, церулоплазмін, дієнові кон'югати (ДК), малоновий діальдегід (МДА), антиоксидантна активність (АОА). Уміст ФНО-α у сироватці крові проводили радіоімунологічним, а ДК, МДА, АОА – біохімічним методом.

Результати. Установлено: вміст лейкоцитарної формули до початку лікування у порівнюваних групах не виявив вірогідних відмінностей. Після хірургічного втручання в обох групах відзначали збільшення абсолютних показників усіх фракцій лейкоцитів. Рівень церулоплазміну у хворих групи порівняння у післяопераційний період достовірно підвищився, а в основній групі показники церулоплазміну істотно не відрізнялися. Рівень ФНП-α у до- і післяопераційний періоди у порівнюваних групах не відрізнявся. На 10-у добу післяопераційного періоду він вірогідно зростав у групі порівняння, а при застосуванні набуметону у післяопераційний період рівень ФНО-α не підвищувався. Вихідні показники, що характеризують процеси ПОЛ та АОА, в обох групах не мали суттєвих відмінностей. Оцінюючи динаміку показників до і після операції, відзначено, що у хворих у крові рівень ДК як в основній, так і в групі порівняння зріс. Застосування набуметону привело до незначного зростання ДК. Уміст МДА у післяопераційний період збільшився в обох групах, однак недостоєрно у порівнянні з показниками до хірургічного втручання. У групі порівняння після проведенного лікування антиоксидантний захист був вірогідно знижений. В основній групі застосування набуметону сприяло меншому зниженню АОА. Використання набуметону дозволило відмовитися від наркотичних анальгетиків у більш ранні терміни післяопераційного періоду.

Заключення. Використання у післяопераційний період набуметону дозволяє зменшити больовий синдром, кількість запальних ускладнень; сприяє нормалізації процесів ПОЛ, перешкоджає пригніченню антиоксидантної системи, що знижує ендогенну інтоксикацію і покращує результати лікування онкогінекологічних хворих.

Ключові слова: набуметон, онкогінекологічні хворі, протизапальна дія, фактор некрозу пухлини, церулоплазмін, дієнові кон'югати, малоновий діальдегід, антиоксидантна активність.

СИНМЕТОН

НАБУМЕТОН 500 мг, 750 мг

*Свобода от боли
и воспаления!*



Некислотный НПВС*
Длительный курс терапии*
Селективный ингибитор ЦОГ2*

Показания:

- Анкилозирующий спондилит
- Хронический остеоартрит
- Ревматоидный артрит
- Ревматизм мягких тканей
- Острый остеоартрит



* Инструкция по применению препарата Синметон

ООО «Органосин ЛТД», г. Киев, ул. Сикорского 8, Украина, тел. / Факс, +38 044 456 99 33, официальный сайт www.organosyn.com.ua. РС № UA / 10667/01/01 UA / 10667/01/02. Приказ МЗ: №268 от 08.05.2015

ІНФОРМАЦІЯ ДЛЯ РОЗПОВСЮДЖЕННЯ СЕРЕД МЕДИЧНИХ ПРАЦІВНИКІВ НА СЕМІНАРАХ, КОНФЕРЕНЦІЯХ,
СИМПОЗІУМАХ З МЕДИЧНОЇ ТЕМАТИКИ ТА ДЛЯ РОЗМІЩЕННЯ У СПЕЦІАЛІЗОВАНИХ ВИДАННЯХ, ПРИЗНАЧЕНИХ ДЛЯ МЕДИЧНИХ УСТАНОВ ТА ЛІКАРІВ

 **Organosyn**

Experience of the usage of nabumetone in oncogynecologic patients

S.M. Kartashov, E.M. Oleshko

Objective: to study the effect of nabumetone in oncogynecologic patients in the postoperative period.

Materials and methods. There were examined 98 patients of 40-78 years old, who were divided into two groups: the main group - 58 patients, of which 37 - patients with endometrial cancer I-III and 21 - with ovarian cancer of II-IV stage (FIGO); The comparison group included 40 patients (17 and 23 patients respectively). All patients underwent surgical treatment. In the postoperative period, were used NSAIDs - nabumetone. Before the operation and on the 10th day of the postoperative period, the following parameters were studied: a clinical blood test, TNF- α , ceruloplasmin, diene conjugates (DC), malonic dialdehyde (MDA), antioxidant activity (AOA). The content of TNF- α , in the blood serum was determined by radioimmunological, and DC, MDA, AOA by biochemical method.

Results. Established: the content of the leukocyte formula before the start of treatment in the compared groups did not reveal any significant differences. After surgical intervention, both groups showed an increase in the absolute values of all leukocyte fractions. The level of ceruloplasmin in the patients of the comparison group increased significantly in the postoperative period, and in the main group the parameters of ceruloplasmin did not differ significantly. The level of

TNF- α in the pre- and postoperative period in the compared groups did not differ. On the 10th day of the postoperative period, it significantly increased in the comparison group, and when nabumetone was used during the postoperative period, the level of TNF- α did not increase. The initial indicators characterizing the processes of LPO and AOA in both groups did not differ significantly. Assessing the dynamics of indicators before and after the operation, it was noted that in patients in the blood, the level of DC in both the baseline and in the comparison group increased. The use of nabumetone led to a slight increase in DC. The maintenance MDA in the postoperative period has increased in both groups, however it is unreliable in comparison with parameters before surgical intervention. In the comparison group, after the treatment, the antioxidant defense was reliably reduced. In the main group, the use of nabumetone contributed to a smaller decrease in AOA. The use of nabumetone allowed abandoning of narcotic analgesics in earlier periods of the postoperative period.

Conclusion. Use of nabumetone in the postoperative period allows to reduce the pain syndrome, the number of inflammatory complications; contributes to the normalization of LPO processes, inhibits the inhibition of the antioxidant system, which contributes to the reduction of endogenous intoxication and improves the results of treatment of oncogynecologic patients.

Key words: nabumetone, oncogynecologic patients, anti-inflammatory action, tumor necrosis factor, ceruloplasmin, diene conjugates, malonaldehyde, antioxidant activity.

Сведения об авторах

Карташов Сергей Михайлович – Кафедра онкогинекологии Харьковской медицинской академии последипломного образования, 61176, г. Харьков, ул. Амосова, 58; тел.: (099) 678-38-90. E-mail: ksm-63@mail.ru

Олешко Екатерина Михайловна – Кафедра онкогинекологии Харьковской медицинской академии последипломного образования, 61176, г. Харьков, ул. Амосова, 58; тел.: (050) 709-20-20. E-mail: katerina_doc@ukr.net

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Осипова Н.А. Новые тенденции в тактике фармакотерапии хронической раковой боли / Н.А. Осипова // Боль. – 2006. – № 2 (11). – С. 38–44.
- Решетняк В.К., Кукушкин М.Л. Боль: физиологические и патофизиологические аспекты. В Кн.: Актуальные проблемы патофизиологии (избранные лекции) / Под ред. Б.Б. Мороза. – М.: Медицина, 2001. – С. 354–389.
- Осипова Н.А., Абузарова Г.Р. Нейропатическая боль в онкологии: современная фармакотерапия. – М., 2006. – 22 с.
- Насонов Е.Л. Применение нестероидных противовоспалительных препаратов в медицине в начале 21 века / Е.Л. Насонов // Русский медицинский журнал. – 2003. – № 11 (7). – С. 375–378.
- Нестероидные противовоспалительные средства: методическое пособие / под ред. Л.С. Страчунский, С.Н. Козлов. – Смоленск, 2006.
- Hypersensitivity to nabumetone: cross reactivity with naproxen / P.R. Perez-Ezquerro, L. Sanchez-Morillas, J.J. Laguna Martinez [et al.] // Ann Allergy Asthma Immunol. 2013 Jul; 111 (1):74–5.
- A diclofenac suppository-nabumetone combination therapy for arthritic pain relief and a monitoring method for the diclofenac binding capacity of HSA site II in rheumatoid arthritis / N. Setoguchi, N. Takamura, K. Fujita [et al.] // Biopharmaceutics & Drug Disposition. 2013 Mar; 34 (2):125–36.
- Nabumetone use and risk of acute pancreatitis in a case-control study / S.C. Hung, K.F. Liao, H.C. Hung [et al.] // Pancreatol. 2016 May-Jun; 16 (3):353–7.

Статья поступила в редакцию 20.04.17

Наружный акушерский поворот и снижение частоты тазовых предлежаний плода

Green-top Guideline No. 20a, Март 2017

Сокращенный вариант. Адаптировано – С.А. Шурпак

Это второе издание руководства, первое опубликовано в 2006 году.

<https://www.rcog.org.uk/en/guidelines-research-services/guidelines/gtg20a/>

1. Цель и сфера применения

Наружный акушерский поворот (НАП) – это манипуляция, в ходе которой врач снаружи через стенку матки переворачивает плод из тазового предлежания в головное. Цель этого руководства состоит в том, чтобы описать и обобщить лучшие данные о методах предотвращения тазовых предлежаний во время родов и, следовательно, кесарева сечения и его последствий. Доказательства, касающиеся способа и техники родов при тазовом предлежании, изложены в Руководстве Green-top Guideline No. 20b «Менеджмент тазового предлежания» Королевского колледжа акушеров и гинекологов (RCOG).

2. Введение и справочная эпидемиология

Ягодичное предлежание осложняет 3–4% срочных родов и чаще встречается у нерожавших женщин или при преждевременных родах. После публикации «Term Breech Trial» [2] значительно снизилось количество женщин с вагинальными родами в тазовом предлежании [3]. Во многих странах, включая Великобританию, запланированные роды в тазовом предлежании очень редки, и попытки предотвратить тазовое предлежание плода в родах остаются важными.

3. Идентификация и оценка доказательств

Эти рекомендации были разработаны в соответствии со стандартной методологией для RCOG Green-top-рекомендаций. Были проанализированы базы данных Cochrane Library, EMBASE, MEDLINE и Trip. Поиск включал все соответствующие статьи, опубликованные в период с августа 2005 года по апрель 2016 года. Базы данных анализировались при помощи соответствующих медицинских предметных рубрик (MeSH), включая все подзаголовки в сочетании с поиском по ключевым словам. Ключевые слова включали «таз», «тазовое предлежание», «тазовое предлежание перед родами», «роды в тазовом предлежании», «тазовое предлежание и роды», «экстракция за тазовый конец», «прием Mauriceau-Smellie-Veit», «прием Burns-Marshall», «рождение головы» и «наружный акушерский поворот». Поиск был ограничен исследованиями, проводимыми с участием людей, и статьями на английском языке. Также были проанализированы руководства Национального информационно-координационного центра, Национального научно-исследовательского института по изучению качества медицинских услуг и ухода за пациентами (NICE).

Там, где это возможно, рекомендации основаны на имеющихся фактических данных. При отсутствии опубликованных данных они были аннотированы как «Рекомендации по улучшению клинической практики, основанные на клиническом опыте группы разработчиков руководства». Более подробную информацию об оценке доказательств и классификации рекомендаций можно найти в Приложении I.

4. Наружный акушерский поворот (НАП)

4.1 Насколько эффективен НАП в предотвращении родов в неголовном предлежании?

Женщины должны быть проинформированы о том, что показатель успеха НАП составляет приблизительно 50%. **[А]**

Женщинам следует сообщить, что после неудачной попытки НАП на 36⁺⁰ неделе гестации или позже только несколько плодов могут спонтанно повернуться в головное предлежание. **[В]**

Женщины должны быть проинформированы о том, что после успешного НАП только очень небольшой процент плодов возвращается в тазовое предлежание. **[В]**

Женщинам следует сообщить, что успешное НАП уменьшает вероятность кесарева сечения. **[А]**

Уровень доказательств 1++

Систематический обзор восьми исследований, включавших 1308 женщин, показал, что НАП снижает тазовое предлежание в родах (ОР 0,42; 95% ДИ 0,29–0,61) [4].

Уровень доказательств 2+

Показатели успешности НАП варьируют, но в большинстве наблюдений 47% женщин после попытки НАП имели головное предлежание при рождении [5]. Общий уровень успеха выше у рожавших женщин (60%), чем у нерожавших (40%) [6].

Самопроизвольный поворот из тазового в головное предлежание при доношенной беременности встречается крайне редко [7], приблизительно у 8% первородящих после 36 недель гестации [8]. Две большие серии наблюдений [9,10] показали, что если НАП был неудачным, то только 3–7% плодов спонтанно повернутся в головное предлежание. Самопроизвольное возвращение к тазовому предлежанию после успешного НАП встречается редко, всего лишь в 3% случаев в самой большой серии наблюдений [10].

Уровень доказательств 1++

Систематический обзор показал, что попытка НАП снижает вероятность кесарева сечения (ОР 0,57; 95% ДИ 0,40–0,82) [4].

4.2 Влияет ли НАП на исходы беременности?

Женщины должны быть проинформированы о том, что роды после НАП связаны с несколько повышенной частотой кесарева сечения и инструментального родоразрешения по сравнению с родами при спонтанном головном предлежании. **[В]**

Уровень доказательств 2++

В систематическом обзоре трех когортных исследований и восьми исследований случай–контроль, проведенном de Hundtetal и соавторами [11], отмечено, что даже после успешного НАП остается повышенный риск кесарева сечения (по сравнению с пациентками, которые имели спонтанное головное предлежание) как со стороны женщины (ОР 2,2; 95% ДИ 1,6–3,0), так и со стороны плода (ОР 2,2; 95% ДИ 1,6–2,9). Существует также повышенный риск инструментальных родов (ОР 1,4; 95% ДИ 1,1–1,7). Риск кесарева сечения может быть выше при более коротком временном интервале между НАП и родами [12].

4.3 Можно ли спрогнозировать успех попытки НАП?

До некоторой степени успех НАП может быть спрогнозирован, но использование моделей для прогнозирования успеха не должно быть рутинным методом для определения возможности проведения НАП. **[В]**

Показатели успеха зависят от нескольких переменных, и, вероятно, уровень успеха значительно зависит от клинической ситуации.

Уровень доказательств 2++

В мета-анализе Кок и соавторов [13] было показано, что мультипаритет (ОР 2,5; 95% ДИ 2,3–2,8), отсутствие вставления предлежащей части (ОР 9,4; 95% ДИ 6,3–14), использование токолиза (ОР 18; 95% ДИ 12–29), пальпируемая голова плода (ОР 6,3; 95% ДИ 4,3–9,2) и материнская масса менее 65 кг (ОР 1,8; 95% ДИ 1,2–2,6) были предикторами успешного НАП. Другие факторы, такие, как заднее расположение плаценты (ОР 1,9; 95% ДИ 1,5–2,4), полное тазовое предлежание (ОР 2,3; 95% ДИ 1,9–2,8) и индекс околоплодных вод больше 10 (ОР 1,8; 95% ДИ 1,5–2,1) также являлись предикторами успешного НАП [14]. Имеются ограниченные данные, позволяющие предположить, что предполагаемая масса плода влияет на показатели успеха.

Разрабатывались модели [15, 16] для предсказания успеха НАП; разные стратегии были суммированы Leung и Lau [17]. Эти модели имеют недостаточную прогностическую ценность для внедрения в практику, и, учитывая преимущества и безопасность НАП, низкая вероятность успеха не должна препятствовать попытке манипуляции.

4.4 Какие методы могут быть использованы для увеличения успеха НАП?

Использование токолиза с бета-миметиками улучшает показатели успеха НАП. **[А]**

Рутинное использование регионарной анестезии или нейроаксиальной блокады не рекомендуется, но может быть рассмотрено при повторной попытке или для женщин, которые не могут переносить НАП без обезболивания. **[В]**

Уровень доказательств 1-

В Кокрановском обзоре 2015 года [18] сделан вывод, что бета-миметики среди всех токолитиков лучше других влияют на частоту головных предлежаний в родах (ОР 1,68; 95% ДИ 1,14–2,48) и снижение числа кесаревых сечений (ОР 0,77; 95% ДИ 0,67–0,88). Этот эффект отмечен как для первобеременных, так и для повторнобеременных.

Существует неадекватная информация, сравнивающая различные бета-миметические препараты с показателями успешности НАП. Wilcox и соавторы [19] в систематическом обзоре трех исследований (n=176) не нашли доказательств, подтверждающих эффект использования нифедипина в качестве токолитического средства. Недостаточно данных для поддержки применения нифедипина или атозибана по сравнению с бета-миметиками [18]. В рандомизированном контролируемом исследовании с участием 59 женщин внутривенный глицерилтринитрат уступал подкожному тербуталину для токолиза при проведении НАП [20].

Уровень доказательств 1+

Бета-миметические препараты могут использоваться рутинно, для случаев, когда наблюдается повышенный тонус матки или когда предыдущая попытка НАП без использования токолиза была безуспешной. Было продемонстрировано значительное снижение частоты кесарева сечения (ОР 0,33; 95% ДИ 0,14–0,80) при введении бета-миметических препаратов, когда предыдущая попытка без токолиза была безуспешной [21].

Уровень доказательств 3

Бета-миметики не следует применять у женщин с заболеваниями сердца или гипертензией, также они не будут эффективными при применении бета-блокаторов. Могут наблюдаться учащенное сердцебиение, [20] тахикардия, тремор и иногда тошнота.

фактивными при применении бета-блокаторов. Могут наблюдаться учащенное сердцебиение, [20] тахикардия, тремор и иногда тошнота.

Уровень доказательств 2+

Региональная анестезия требует применения меньшей силы [22] и может снизить частоту неудач [23–25], особенно в сочетании с токолизом (ОР 0,61; 95% ДИ 0,43–0,86). Однако влияние региональной анестезии на дальнейшую частоту кесарева сечения менее ясно. Тем не менее, в предыдущих исследованиях сообщалось о широких различиях в технике и чувствительности пациентов при нейроаксиальной блокаде; [27] анестезирующие дозы могли быть более эффективными, чем анальгетические дозы. Нет никаких доказательств того, что частота осложнений НАП выше при использовании региональной анестезии [25]. Региональная блокада при НАП не должна использоваться рутинно, но может быть рассмотрена для женщин, не способных перенести процедуру без анестезии. Некоторым женщинам может помочь клинический гипноз до проведения НАП [28].

4.5 Когда следует предлагать НАП?

НАП следует предлагать в сроке от 37⁺⁰ недель беременности. **[В]**

У нерожавших женщин НАП может быть предложен с 36⁺⁰ недель гестации. **[✓]**

Уровень доказательств 2+

Срок беременности после указанного термина, по-видимому, не влияет на показатели успеха [13]. Нет верхнего предела срока беременности, когда НАП может быть предложен, но могут быть другие противопоказания.

Уровень доказательств 1+

Hutton и соавторы [29] при исследовании результатов проведения НАП на 34–35⁺⁶ неделях гестации по сравнению с 37-й неделей гестации или после обнаружили сниженную частоту тазовых предлежаний при рождении (ОР 0,81; 95% ДИ 0,74–0,90) и отсутствие значимого влияния на частоту кесарева сечения (ОР 0,92; 95% ДИ 0,85–1,00). Тем не менее, систематический обзор подтвердил значительное увеличение количества преждевременных родов (ОР 1,51; 95% ДИ 1,03–2,21) [30].

Нет явной пользы проведения НАП до 36 недель гестации.

Уровень доказательств 2+

У нерожавших женщин, у которых низкий шанс спонтанного поворота, НАП с 36⁺⁰ недель беременности кажется оправданным; спонтанный поворот у повторно беременных женщин более распространен [7].

Уровень доказательств 3

Существует небольшое количество данных о НАП в процессе родов, однако есть сообщения об успешных манипуляциях [31,32]. НАП в процессе родов может быть рассмотрен, если получено информированное согласие, при условии, что целостность плодного пузыря не нарушена и нет противопоказаний (см. Раздел 4.6).

4.6 Каковы противопоказания к НАП?

Нет единого мнения о приемлемости или противопоказаниях к НАП. **[С]**

Женщины должны быть проинформированы о том, что НАП после одного родоразрешения методом кесарева сечения в анамнезе, по-видимому, не сопряжен с большим риском, чем у женщин без рубца на матке. **[С]**

Имеются ограниченные доказательства относительно противопоказаний для НАП: отслойка плаценты, тяжелая преэклампсия и аномальная фетальная доплерография или кардиотокография (КТТ) [33].

Уровень доказательств 4

НАП противопоказан, когда есть абсолютные показания для кесарева сечения (например, предлежание плаценты). Обычно считается противопоказанием многоплодная беременность (за исключением случаев после родов первого близнеца), резус-изоиммунизация, текущее или недавнее (менее 1 недели) вагинальное кровотечение, аномальный электронный фетальный мониторинг (ЭФМ), разрыв плодного пузыря или отказ пациентки или невозможность дать информированное согласие. НАП следует выполнять с дополнительной осторожностью, когда есть олигогидрамнион или гипертензия [33].

Уровень доказательств 2+

Роль НАП при кесаревом сечении в анамнезе достаточно контрверсионна. Наибольший анализ сравнивал 70 НАП, выполненных у женщин с предыдущим кесаревым сечением, с 387 НАП, выполненных у повторнородящих женщин [34]. Был сделан вывод, что НАП безопасен и успешен у женщин с одним предыдущим родоразрешением методом кесарева сечения, как и у других повторнородящих женщин. В этой серии наблюдений, а также в другой проспективной серии, не сообщалось о каких-либо осложнениях и случаях разрыва матки в когорте с кесаревым сечением в анамнезе [10]. Однако существует недостаточно данных для определения низкого риска разрыва матки.

4.7 Каковы риски НАП?

Женщины должны быть проинформированы, что при надлежащем проведении с учетом факторов риска НАП имеет очень низкую частоту осложнений. **[B]**

Уровень доказательств 2+

Хотя имеются сообщения о случаях отслойки плаценты и серьезных кровотечениях, осложнения, связанные с НАП, очень редки. В систематическом обзоре Cochrane в 2015 г. Hofmeur и соавторы [4] не сообщали о значительных различиях в показателях по шкале Апгар менее 7 на 1-й и 5-й минутах, или о низких уровнях рН в пупочной вене при рождении, или случаях перинатальной смертности у пациенток, которым выполнялся НАП. Ряд крупных последовательных серий наблюдений [5, 6, 9, 10, 35] не сообщали о гибели плода, вызванной этой процедурой. Мета-анализы и систематические обзоры [36–38] хотя и подвержены отчетной предвзятости, также показывают, что осложнения встречаются редко.

Описанный риск необходимости экстренного кесарева сечения в течение 24 часов составляет приблизительно 0,5%, причем более 90% случаев вследствие развития вагинального кровотечения или аномального КТГ после процедуры [6,10].

Уровень доказательств 2+

Тем не менее, популяционное когортное исследование [39], в котором сравнивали роды в тазовом предлежании с неудачной попыткой НАП с теми, где не было попыток НАП, показало небольшое увеличение краткосрочных неблагоприятных исходов (скорректированное значение ОР для госпитализации в неонатальное отделение 1,48; 95% ДИ 1,20–1,82) после неудачной попытки НАП. Долгосрочные результаты не анализировались и сравнение с успешными НАП не проводилось.

Boucher и соавторы [40] выполняли тестирование Клейхауэра вскоре после попытки НАП. Из 1244 женщин с отрицательным тестом Клейхауэра до НАП была обнаружена фето-материнская трансфузия у 2,4% женщин, треть из которых была более 1 мл. У одной женщины предполагаемая фето-материнская трансфузия составляла более 30 мл.

4.8 Какие меры необходимы для обеспечения безопасности плода?

НАП следует проводить там, где имеются средства для мониторинга и оперативного родоразрешения. **[✓]**

Стандартная предоперационная подготовка к операции кесарева сечения не рекомендуется для женщин, подвергающихся НАП. **[✓]**

После НАП рекомендуется проведение ЭФМ. **[✓]**

Женщины, подвергающиеся НАП и являющиеся D-отрицательными, должны пройти тестирование на фето-материнскую трансфузию, и им должно быть предложено введение анти-D-иммуноглобулина. **[D]**

Уровень доказательств 3

Имеются ограниченные данные относительно практического проведения манипуляции. Рекомендуется проведение не более четырех попыток для предполагаемого максимума в 10 минут [10]. Рекомендуется проведение ЭФМ до попытки НАП. НАП следует проводить в учреждении, где имеются возможности для ультразвукового исследования, ЭФМ и оперативного родоразрешения.

Тем не менее голодание, назначение анестетической премедикации или введение внутривенного катетера (исключение для токолиза) не рекомендуются, так как потребность в кесаревом сечении менее вероятна [10], чем у женщин при нормальных родах.

Ультразвуковое исследование следует использовать во время и после НАП, чтобы подтвердить нормальный сердечный ритм плода. Переходная (менее 3 минут) эмбриональная брадикардия после НАП является обычной [10], однако это показание к непрерывному мониторингу состояния плода в положении женщины на левом боку. Если наблюдается стойкая брадикардия без улучшения через 6 минут, следует начать подготовку к кесареву сечению I категории ургентности.

Уровень доказательств 4

Анти-D-иммуноглобулин рекомендуется для резус-отрицательных женщин, подвергающихся НАП, только если известно, что плод также не является резус-отрицательным. Рекомендуется минимум 500 мкг анти-D-иммуноглобулина в течение 72 часов. Британский комитет по стандартам в гематологии рекомендует проводить рутинный скрининг на фето-материнскую трансфузию [41] для оценки того, какие женщины с D-негативным статусом могут получить пользу от дополнительного введения анти-D-иммуноглобулина. Резко положительный (например более 30 мл) тест Kleihauer должен побуждать к немедленной оценке состояния плода.

4.9 Кто должен выполнять НАП?

НАП должно выполняться только обученным практикующим врачом или обучаемым, который находится под прямым наблюдением тренера. **[✓]**

Уровень доказательств 4

Бьюкенс и соавторы [5] обучали акушеров теории и практике НАП и сообщали о низкой частоте осложнений среди 2546 попыток. Модуль RCOG Advanced Training Skills Module в Advanced Work Ward Practice Curriculum требует знания НАП среди стажеров. Учебные модели могут помочь [42], но они не доступны широко.

4.10 Насколько приемлем НАП для женщин?

Хотя большинство женщин переносят НАП, их следует информировать о том, что НАП может быть болезненной процедурой. **[C]**

НАП не является общеприемлемым для женщин. Hemelaar и соавторы [43] сообщили, что 9% женщин отказались от НАП. Основные барьеры включают страх боли и ва-

гинальных родов, а также рассказы об опыте других женщин [44, 45].

Материнский опыт НАП варьирует в огромной степени. Rijnders и соавторы [46] сообщили, что одна треть женщин испытывала сильную боль, в то время как Bogner и соавторы [47] сообщали об общей удовлетворенности, если НАП был успешным. Fok и соавторы [48] сообщали о средних значениях боли [5,7]. В одном исследовании [21] три четверти женщин описали процедуру как некомфортную или хуже и 5% женщин сообщили о высоких показателях боли.

4.11 Каким образом можно повысить частоту проведения НАП?

Оптимальное понимание и использование НАП лучше всего достигается благодаря своевременному выявлению ягодичных предлежаний и предоставлению доказательной информации пациентам.

Уровень доказательств 2+

НАП не практикуется во многих странах мира [49]. В Великобритании мнения акушеров относительно НАП в целом позитивны, но есть некоторые негативные представления среди женщин [44]. Восприятие пациенток может улучшить-

ся при предоставлении точной информации о преимуществах и рисках [43].

Наибольшим препятствием для использования НАП является нераспознавание ягодичного предлежания. Доля недиагностированных ягодичных предлежаний достигает 20,0–32,5% от всех ягодичных предлежаний [43, 50], и они имеют худшие исходы [51]. Возможность ягодичного предлежания всегда должна учитываться при клиническом обследовании, хотя пальпация брюшной полости чувствительна только в 70% [52]. При отсутствии рутинного ультразвукового исследования в третьем триместре особое внимание следует уделять группам высокого риска, например, ягодичное предлежание при предыдущей беременности. Частота повторных ягодичных предлежаний составляет 9,9% (ОР скорректирована 3,2; 95% ДИ 2,8–3,6) [53]. Возможность оценки предлежания плода после 36⁺⁰ недели беременности имеет важное значение.

4.12 Каким образом может быть разработана модель проведения или аудита НАП?

Нет никаких доказательств, подтверждающих какую-либо конкретную модель обслуживания, хотя более крупные учреждения могут рассматривать как специализированные клиники в отношении НАП.

Классификация уровней доказательств	Класс рекомендаций
1++ Высококачественные мета-анализы, систематические обзоры рандомизированных контролируемых исследований или рандомизированных контролируемых исследований с очень низким риском систематической ошибки	[A] По крайней мере, один мета-анализ, систематический обзор или рандомизированное контролируемое исследование, которое оценивается как 1++, и непосредственно применимое к целевой популяции. Систематический обзор рандомизированных контролируемых исследований или совокупность доказательств, состоящая главным образом из исследований, оцениваемых как 1+, непосредственно применимых к целевой группе населения и демонстрирующих общую согласованность результатов
1+ Хорошо проведенные мета-анализы, систематические обзоры рандомизированных контролируемых исследований или рандомизированные контролируемые исследования с низким риском систематической ошибки	[B] Совокупность доказательств, в том числе исследования, оцененные как 2++, непосредственно применимые к целевой популяции и демонстрирующие однородность результатов; или Экстраполированные данные исследований, оцененных как 1++ или 1+
1- Мета-анализы, систематические обзоры рандомизированных контролируемых исследований или рандомизированные контролируемые исследования с высоким риском систематической ошибки	[C] Совокупность доказательств, в том числе исследований, оцененных как 2+, непосредственно применимых к целевой группе населения и демонстрирующих общую согласованность результатов; или Экстраполированные данные исследований, оцененных как 2++
2++ Высококачественные систематические обзоры исследований случай-контроль или когортных исследований, или исследования случай-контроль или когортные исследования высокого качества с очень низким риском ошибочных выводов, предвзятости или случайности и высокой вероятностью причинно-следственных отношений	[D] Уровень доказательств 3 или 4; или Экстраполированные данные исследований, оцениваемых как 2+
2+ Правильно проведенные исследования случай-контроль или когортные исследования с низким риском ошибочных выводов или случайности и средней вероятностью причинно-следственных отношений	<input checked="" type="checkbox"/> Рекомендации по улучшению клинической практики, основаны на клиническом опыте группы разработчиков руководства
2- Исследования случай-контроль или когортные исследования с высоким риском влияния случайности и значительным риском отсутствия причинно-следственных отношений	
3 Неаналитические исследования, например сообщения о случае, серии случаев	
4 Мнение эксперта	

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. Management of Breech Presentation. Green-top Guideline No. 20b. London: RCOG; 2017.
- Hannah ME, Hannah WJ, Hewson SA, Hodnett ED, Saigal S, Willan AR. Planned caesarean section versus planned vaginal birth for breech presentation at term: a randomised multicentre trial. Term Breech Trial Collaborative Group. *Lancet* 2000; 356: 1375–83.
- Rietberg CC, Elferink-Stinkens PM, Visser GH. The effect of the Term Breech Trial on medical intervention behaviour and neonatal outcome in The Netherlands: an analysis of 35,453 term breech infants. *BJOG* 2005; 112:205–9.
- Hofmeyr GJ, Kulier R, West HM. External cephalic version for breech presentation at term. *Cochrane Database Syst Rev* 2015;(4): CD000083.
- Beuckens A, Rijnders M, Verbugt-Doeleman GH, Rijninks-van Driel GC, Thorpe J, Hutton EK. An observational study of the success and complications of 2546 external cephalic versions in low-risk pregnant women performed by trained midwives. *BJOG* 2015; 123:415–23.
- Tong Leung VK, Suen SS, Singh Sahota D, Lau TK, Yeung Leung T. External cephalic version does not increase the risk of intra-uterine death: a 17-year experience and literature review. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2012; 25:1774–8.
- Ferreira JC, Borowski D, Czuba B, Cnota W, Wloch A, Sadowski K, et al. The evolution of fetal presentation during pregnancy: a retrospective, descriptive cross-sectional study. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2015; 94: 660–3.
- Westgren M, Edvall H, Nordstrom L, Svalenius E, Ranstam J. Spontaneous cephalic version of breech presentation in the last trimester. *Br J Obstet Gynaecol* 1985; 92:19–22.
- Ben-Meir A, Elram T, Tsafir A, Elchalal U, Ezra Y. The incidence of spontaneous version after failed external cephalic version. *Am J Obstet Gynecol* 2007; 196:157.e1–3.
- Collins S, Ellaway P, Harrington D, Pandit M, Impey LW. The complications of external cephalic version: results from 805 consecutive attempts. *BJOG* 2007; 114: 636–8.
- de Hundt M, Velzel J, de Groot CJ, Mol BW, Kok M. Mode of delivery after successful external cephalic version: a systematic review and meta-analysis. *ObstetGynecol* 2014; 123: 1327–34.
- Kabiri D, Elram T, Abo-Dia M, Elami-Suzin M, Elchalal U, Ezra Y. Timing of delivery after external cephalic version and the risk for caesarean delivery. *Obstet Gynecol* 2011; 118: 209–13.
- Kok M, Cnossen J, Gravendeel L, van der Post J, Opremeer B, Mol BW. Clinical factors to predict the outcome of external cephalic version: a meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol* 2008; 199: 630.e1–7; discussion e1–5.
- Kok M, Cnossen J, Gravendeel L, Van Der Post JA, Mol BW. Ultrasound factors to predict the outcome of external cephalic version: a meta-analysis. *Ultrasound ObstetGynecol* 2009; 33:76–84.
- Kok M, van der Steeg JW, van der Post JA, Mol BW. Prediction of success of external cephalic version after 36 weeks. *Am J Perinatol* 2011; 28:103–10.
- Velzel J, de Hundt M, Mulder FM, Molkenboer JF, Van der Post JA, Mol BW, et al. Prediction models for successful external cephalic version: a systematic review. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2015; 195:160–7.
- Leung TY, Lau TK. Prediction of outcome of external cephalic version for breech presentation at term. *Fetal Matern Med Rev* 2005; 16: 245–62.
- Cluver C, Gyte GM, Sinclair M, Dowswell T, Hofmeyr GJ. Interventions for helping to turn term breech babies to head first presentation when using external cephalic version. *Cochrane Database Syst Rev* 2015;(2):CD000184.
- Wilcox CB, Nassar N, Roberts CL. Effectiveness of nifedipine tocolysis to facilitate external cephalic version: a systematic review. *BJOG* 2011; 118:423–8.
- El-Sayed YY, Pullen K, Riley ET, Lyell D, Druzin ML, Cohen SE, et al. Randomized comparison of intravenous nitroglycerin and subcutaneous terbutaline for external cephalic version under tocolysis. *Am J ObstetGynecol* 2004; 191:2051–5.
- Impey L, Pandit M. Tocolysis for repeat external cephalic version in breech presentation at term: a randomised, double-blinded, placebo-controlled trial. *BJOG* 2005; 112: 627–31.
- Suen SS, Khaw KS, Law LW, Sahota DS, Lee SW, Lau TK, et al. The force applied to successfully turn a foetus during reattempts of external cephalic version is substantially reduced when performed under spinal analgesia. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2012; 25: 719–22.
- Weiniger CF, Ginosar Y, Elchalal U, Sela HY, Weissman C, Ezra Y. Randomized controlled trial of external cephalic version in term multiparae with or without spinal analgesia. *Br J Anaesth* 2010; 104:613–8.
- Khaw KS, Lee SW, Ngan Kee WD, Law LW, Lau TK, Ng FF, et al. Randomized trial of anaesthetic interventions in external cephalic version for breech presentation. *Br J Anaesth* 2015; 114:944–50.
- Sultan P, Carvalho B. Neuraxial blockade for external cephalic version: a systematic review. *Int J Obstet Anesth* 2011; 20: 299–306.
- Goetzing KR, Harper LM, Tuuli MG, Macones GA, Colditz GA. Effect of regional anesthesia on the success rate of external cephalic version: a systematic review and meta-analysis. *ObstetGynecol* 2011; 118: 1137–44.
- Lavoie A, Guay J. Anesthetic dose neuraxial blockade increases the success rate of external fetal version: a meta-analysis. *Can J Anaesth* 2010; 57:408–14.
- Reinhard J, Heinrich TM, Reitter A, Hermann E, Smart W, Louwen F. Clinical hypnosis before external cephalic version. *Am J ClinHypn* 2012; 55:184–92.
- Hutton EK, Hannah ME, Ross SJ, Delisle MF, Carson GD, Windrim R, et al.; Early ECV2 Trial Collaborative Group. The Early External Cephalic Version (ECV) 2 Trial: an international multicenter randomised controlled trial of timing of ECV for breech pregnancies. *BJOG* 2011; 118:564–77.
- Hutton EK, Hofmeyr GJ, Dowswell T. External cephalic version for breech presentation before term. *Cochrane Database Syst Rev* 2015;(7):CD000084.
- Ferguson JE 2nd, Dyson DC. Intrapartum external cephalic version. *Am J ObstetGynecol* 1985; 152:297–8.
- Kaneti H, Rosen D, Markov S, Beyth Y, Feigin MD. Intrapartum external cephalic version of footling-breech presentation. *ActaObstetGynecolScand* 2000; 79:1083–5.
- Rosman AN, Guitj A, Viemmix F, Rijnders M, Mol BW, Kok M. Contraindications for external cephalic version in breech position at term: a systematic review. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2013; 92: 137–42.
- Burgos J, Cobos P, Rodriguez L, Osuna C, Centeno MM, Martinez-Astorquiza T, et al. Is external cephalic version at term contraindicated in previous caesarean section? A prospective comparative cohort study. *BJOG* 2014; 121:230–5; discussion 235.
- Rijnders M, Herschderfer K, Prins M, van Baaren R, van Veelen AJ, Schoonbeek Y, et al. A retrospective study of the success, safety and effectiveness of external cephalic version without tocolysis in a specialised midwifery centre in the Netherlands. *Midwifery* 2008; 24:38–45.
- Grootholten K, Kok M, Oei SG, Mol BW, van der Post JA. External cephalic version-related risks: a meta-analysis. *ObstetGynecol* 2008; 112:1143–51.
- Nassar N, Roberts CL, Barratt A, Bell JC, Olive EC, Peat B. Systematic review of adverse outcomes of external cephalic version and persisting breech presentation at term. *Paediatr Perinat Epidemiol* 2006; 20: 163–71.
- Collaris RJ, Oei SG. External cephalic version: a safe procedure? A systematic review of version-related risks. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2004; 83:511–8.
- Balayla J, Dahdouh EM, Villeneuve S, Boucher M, Gauthier RJ, Audibert F, et al. Obstetrical and neonatal outcomes following unsuccessful external cephalic version: a stratified analysis amongst failures, successes, and controls. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2015; 28:605–10.
- Boucher M, Marquette GP, Varin J, Champagne J, Bujold E. Fetomaternal hemorrhage during external cephalic version. *ObstetGynecol* 2008; 112:79–84.
- Qureshi H, Massey E, Kirwan D, Davies T, Robson S, White J, et al.; British Society for Haematology. BCSH guideline for the use of anti-D immunoglobulin for the prevention of haemolytic disease of the fetus and newborn. *Transfus Med* 2014; 24:8–20.
- Burr R, Helyer P, Robson SC. A training model for external cephalic version. *Eur J ObstetGynecolReprodBiol* 2001; 99:199–200.
- Hemelaar J, Lim LN, Impey LW. The impact of an ECV service is limited by antenatal breech detection: a retrospective cohort study. *Birth* 2015; 42:165–72.
- Say R, Thomson R, Robson S, Exley C. A qualitative interview study exploring pregnant women's and health professionals' attitudes to external cephalic version. *BMC Pregnancy Childbirth* 2013; 13:4.
- Rosman AN, Viemmix F, Fleuren MA, Rijnders ME, Beuckens A, Opremeer BC, et al. Patients' and professionals' barriers and facilitators to external cephalic version for breech presentation at term, a qualitative analysis in the Netherlands. *Midwifery* 2014; 30:324–30.
- Rijnders M, Offerhaus P, van Dommelen P, Wieggers T, Buitendijk S. Prevalence, outcome, and women's experiences of external cephalic version in a low-risk population. *Birth* 2010; 37:124–33.
- Bogner G, Hammer BE, Schausberger C, Fischer T, Reisenberger K, Jacobs V. Patient satisfaction with childbirth after external cephalic version. *Arch Gynecol Obstet* 2014; 289:523–31.
- Fok WY, Chan LW, Leung TY, Lau TK. Maternal experience of pain during external cephalic version at term. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2005; 84:748–51.
- Mukando AM, Wanyonyi SZ, Stones WR. External cephalic version in East, Central, and Southern Africa. *Int J GynaecolObstet* 2012; 116:228–31.
- Nassar N, Roberts CL, Cameron CA, Peat B. Outcomes of external cephalic version and breech presentation at term, an audit of deliveries at a Sydney tertiary obstetric hospital, 1997–2004. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2006; 85:1231–8.
- Su M, McLeod L, Ross S, Willan A, Hannah WJ, Hutton E, et al.; Term Breech Trial Collaborative Group. Factors associated with adverse perinatal outcome in the Term Breech Trial. *Am J Obstet Gynecol* 2003; 189: 740–5.
- Nassar N, Roberts CL, Cameron CA, Olive EC. Diagnostic accuracy of clinical examination for detection of non-cephalic presentation in late pregnancy: cross sectional analytic study. *BMJ* 2006; 333: 578–80.
- Ford JB, Roberts CL, Nassar N, Giles W, Morris JM. Recurrence of breech presentation in consecutive pregnancies. *BJOG* 2010; 117:830–6.
- Coyle ME, Smith CA, Peat B. Cephalic version by moxibustion for breech presentation. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;(5): CD003928.
- Vas J, Aranda-Regules JM, Modesto M, Ramos-Monserat M, Baro n M, Aguilar I, et al. Using moxibustion in primary healthcare to correct non-vertex presentation: a multicenter randomised controlled trial. *Acupunct Med* 2013; 31:31–8.
- Hofmeyr GJ, Kulier R. Cephalic version by postural management for breech presentation. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;(10): CD000051.

Продолжительность родов и риск массивного послеродового кровотечения: исследование «случай–контроль»

Lill Trine Nyfløt^{1,2*}, Babill Stray-Pedersen², Lisa Forsen^{3,4}, Siri Vangen^{2,4}

¹Division of Gynecology and Obstetrics, Oslo University Hospital, Oslo, Norway

²Institute of Clinical Medicine, Faculty of Medicine, University of Oslo, Oslo, Norway

³Norwegian Institute of Public Health, Oslo, Norway

⁴Norwegian National Advisory Unit on Women's Health, Oslo University Hospital, Oslo, Norway

Сокращенный вариант. Адаптировано – С.А. Шурпяк

Массивные послеродовые кровотечения (МПК) в значительной степени влияют на материнскую заболеваемость в странах с высоким доходом, обуславливая более 50% всех тяжелых материнских заболеваний [1]. Недавние исследования показали растущую тенденцию увеличения частоты МПК, но причины этого все еще неясны [2–4]. Акушерские вмешательства, такие, как индукция родов и применение окситоцина во время родов, становятся все более распространенными и, как полагают, влияют как на продолжительность родов, так и на риск развития массивных послеродовых кровотечений [5–10]. Сравнение модели родов в 1960-х годах с современной моделью, проведенное Laughon и соавторами [11], показало увеличение продолжительности первого периода родов, более широкое использование акушерских вмешательств, таких, как введение окситоцина, эпидуральная анестезия и индукция родов в дополнение к увеличению возраста женщин и более высокому индексу массы тела (ИМТ). Увеличение продолжительности родов сохранялось после корректировки на характеристики матери и беременности и свидетельствовало, что основной причиной может быть изменение в акушерской практике. Нормальные роды определяются как рождение ребенка в течение 12 часов активной фазы родов [12]. Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) определяет затянувшуюся активную фазу родов как регулярные болезненные сокращения матки, длящиеся более 12 часов после открытия шейки матки на 4 см и более [13].

В нескольких исследованиях изучалась связь между общей продолжительностью активной фазы родов и МПК. Несколько авторов сообщили, что пролонгированный второй период родов связан с МПК [14–16], однако в преды-

дущих исследованиях приводились противоречивые данные о взаимосвязи общей продолжительности активной фазы родов и риска МПК. В одном исследовании, изучавшем первый период у женщин с индуцированными родами, был отмечен повышенный риск МПК [17], тогда как в другом исследовании, посвященном изучению первого и второго периодов родов у первородящих женщин с низким уровнем риска, сообщалось об ассоциации риска МПК только со вторым периодом родов [18]. Международная экспертная группа по послеродовым кровотечениям [19] рекомендует рассматривать затяжные роды как один из потенциальных факторов риска МПК, который необходимо изучить в будущих исследованиях.

В этом исследовании наша цель состояла в оценке связи между продолжительностью активной фазы родов и тяжелыми послеродовыми кровотечениями при предполагаемых вагинальных родах.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исходной группой были все женщины, госпитализированные для родов после 23-й гестационной недели в двух университетских больницах Осло (Ullevaal и Rikshospitalet) и больнице Драммен в муниципалитете Бускеруд в период с 1 января 2008 года по 31 декабря 2011 года. После исключения женщин с плановым кесаревым сечением, мы получили исследуемую популяцию, которая включала все случаи тяжелых послеродовых кровотечений (n=859) и случайную выборку контроля без тяжелых послеродовых кровотечений (n=1755).

Анализ достоверности де-факто показал, что нам потребовалось, по меньшей мере, 646 случаев и 1292 контроля с уче-

Таблица 1

Сравнение средней продолжительности родов в случаях массивных послеродовых кровотечений по сравнению с контролем, n=2614

Показатель	Случаи (n=859)	Контроль (n=1755)	Значение P ^a
	Часы (МД)	Часы (МД)	
Общая активная фаза родов	5,4 (2,9-9,0)	3,8 (2,0-6,7)	<0,001
Активная первая фаза	3,9 (1,9-6,7)	2,8 (1,3-5,0)	<0,001
	Минуты (МД)	Минуты (МД)	
Пассивная фаза второго периода родов	15 (0-60) мин	10 (0-35) мин	<0,001
Активная фаза второго периода родов	32 (15-58) мин	22 (10-45) мин	<0,001

Примечания: ^a – U-тест Манна–Уитни;

МД – межквартильный диапазон (25–75 перцентилей);

Общая активная фаза родов – от раскрытия шейки матки на 3–4 см при регулярных схватках до рождения младенца. Активная первая фаза – от 3–4 см до 10 см.

Пассивная фаза второго периода родов – от полного раскрытия шейки матки до начала потуг.

Активная фаза второго периода родов – от начала потуг до рождения младенца.

Таблица 2

Клинический профиль исследуемой популяции, n=2614

Фактор риска	Случаи (n=859), n (%)	Контроль (n=1755), n (%)	ОШ (95% ДИ)	Значение Р
Первородящие	519 (60,4)	876 (49,9)	1,53 (1,30-1,81)	<0,001
Кесарево сечение в анамнезе	69 (8,0)	114 (6,5)	1,26 (0,92-1,72)	0,149
Массивные послеродовые кровотечения в анамнезе	48 (5,6)	13 (0,7)	7,93 (4,27-14,72)	<0,001
Фибромиома	23 (2,7)	19 (1,1)	2,51 (1,36-4,64)	0,003
ЭКО/ИКСИ	78 (9,1)	62 (3,5)	2,72 (1,93-3,85)	<0,001
Многоплодная беременность	57 (6,6)	27 (1,5)	4,55 (2,86-7,25)	<0,001
Анемия в начале беременности	56 (7,1)	35 (2,1)	3,56 (2,32-5,49)	<0,001
Индукция родов	336 (39,1)	381 (21,7)	2,32 (1,94-2,77)	<0,001
Усиление родовой деятельности окситоцином	583 (67,9)	796 (45,3)	2,55 (2,14-3,02)	<0,001
Лихорадка (> 38°C в родах)	72 (8,4)	56 (3,2)	2,76 (1,94-3,98)	<0,001
Продолжительность родов > 12 часов	89 (10,4)	53 (3,0)	3,71 (2,61-5,27)	<0,001
Возраст > 35 лет	208	375	1,76 (0,96-1,43)	0,101
ИМТ >30 кг/м ²	132	216	1,29 (1,02-1,63)	0,031
Масса тела при рождении больше или равна 4500 г	46	53	1,82 (1,21-2,71)	0,004
	Медиана (МД)	Медиана (МД)		
Возраст (лет)	32 (29-35)	32 (28-35)	1,52 (0,93-2,51)	0,098
ИМТ (кг/м ²)	23 (21-26)	23 (21-26)	1,46 (0,88-2,41)	0,140
Масса тела при рождении (в граммах)	3626 (3246-3980)	3498 (3170-3850)	1,86 (1,21-2,86)	0,005

Примечания: ИМТ = индекс массы тела; МД = межквартильный диапазон (25–75 перцентилей); ЭКО/ИКСИ – экстракорпоральное оплодотворение / внутривитроплазматическая инъекция сперматозоидов.

Таблица 3

Многофакторный анализ взаимосвязи между продолжительностью родов >12 часов и массивными послеродовыми кровотечениями, n=2614

Фактор риска*	Нескорректированное ОШ (95% ДИ)	Скорректированное ОШ** (95% ДИ)	Значение Р
Продолжительность родов >12 часов	3,71 (2,61-5,27)	2,44 (1,69-3,53)	<0,001
Усиление родовой деятельности окситоцином	2,55 (2,14-3,02)	1,89 (1,56-2,29)	<0,001
Индукция	2,32 (1,94-2,77)	1,95 (1,62-2,36)	<0,001
Первородящие	1,53 (1,30-1,81)	1,14 (0,92-1,34)	0,248
Лихорадка во время родов	2,76 (1,94-3,98)	1,88 (1,29-2,74)	<0,001

Примечания: * – Все факторы риска дихотомизированы да / нет. ** – Скорректировано для всех переменных в таблице.

том двух контролей в каждом случае, ошибка I типа 5%, мощность 80%, частота затяжных родов у контрольных субъектов 3% и случаи, которые в два раза чаще имели затяжные роды по сравнению с контролем (отношение шансов (ОШ) = 2,00).

Мы определяли массивное ПРК как потерю крови более 1500 мл в течение 24 часов после рождения ребенка или необходимость переливания крови ввиду чрезмерного кровотечения во время родов. Лечащий врач или акушерка оценивали потерю крови визуально во всех трех больницах. Переливание крови при чрезмерном кровотечении определялось как переливание крови, проводимое вследствие вероятного ПРК более 1500 мл из-за клинических симптомов и признаков анемии или гемодинамической декомпенсации после родов. В Норвегии Национальное руководство по акушерству [20] рекомендует переливание крови, когда кровопотеря превышает 1500 мл в чрезвычайной ситуации с продолжающимся послеродовым кровотечением или если гемоглобин меньше 70 г/л после родов.

Мы исключили женщин, которым проводилось переливание крови из-за послеродовой анемии, без признаков чрезмерного кровотечения.

Кроме того, мы определили общую продолжительность активной фазы родов как время от раскрытия шейки матки на 3–4 см при регулярных схватках до рождения младенца. Активную первую фазу первого периода родов определяли с начала активных родов (открытие шейки матки на 3–4 см при регулярных схватках) до полного открытия шейки матки до 10 см. Пассивная фаза второго периода родов определялась как время от полного раскрытия шейки матки до начала потуг; активная фаза второго периода родов – от начала потуг до рождения младенца. Затяжные роды оценивались согласно определению ВОЗ как роды с продолжительностью активной фазы более 12 часов [13].

Мы рассмотрели информацию об основных факторах риска для массивных ПРК и селективных потенциальных факторах, влияющих на взаимосвязь затяжных родов и

массивных ПРК. Выбранными переменными были возраст матери, индекс массы тела (ИМТ), масса тела ребенка при рождении, паритет, предыдущее кесарево сечение, предыдущее массивное ПРК, фиброма матки, вспомогательные репродуктивные технологии (ЭКО/ИКСИ), многоплодная беременность, анемия ($Hb < 90$ г/л) в начале беременности, индукция родов, применение окситоцина во время родов и лихорадка ($> 38^\circ C$) во время родов. Непрерывные переменные, такие, как материнский возраст, ИМТ и масса плода при рождении, также были дихотомизированы (разделены на две части); ИМТ более 30 кг/м^2 в соответствии с определением ожирения, масса плода при рождении ≥ 4500 г согласно определению макросомии плода и распределение по материнскому возрасту более 35 лет по верхнему квартилю.

Регистрация данных о пациентах основывалась на информации из:

- 1) медицинских записей больниц;
- 2) баз данных по беременности и родам (Obstetrix1 и Partus1);

3) протоколов родов. Два опытных гинеколога рассмотрели все медицинские записи, и все данные были внесены в базу данных, построенную в EpiDataVersion 3.1 (EpiDataAssociation, Оденсе, Дания) первым автором. После того как регистрация была завершена мы проверили базу данных, а отклонения и ошибки категоризации были проверены в медицинских документах.

Мы исследовали связь между продолжительностью активного периода родов и наличием массивного ПРК. Другие переменные представляли интерес как потенциальные факторы, поддерживающие связь между продолжительностью родов и массивным ПРК. Мы использовали отношение шансов (ОШ) и его 95% доверительные интервалы (ДИ) для количественной оценки этой ассоциации. Мы провели одномерный анализ, чтобы выявить какую-либо связь между потенциальными факторами риска и массивным ПРК, а затем двухмерный анализ для изучения влияния каждой переменной на связь между затяжными родами и массивным ПРК. Для контроля за множественными погрешностями мы использовали модель многомерной логистической регрессии [21]. В многофакторном анализе мы контролировали все переменные, вызывающие более 10% изменение ОШ ассоциации между затяжными родами и массивным ПРК в двухмерном анализе. Путем деления продолжительности родов на 4 категории: менее 4 часов, 4–7 часов, 7–12 часов и более 12 часов мы использовали тест линейного тренда Мантеля–Хензеля для исследования эффекта доза-эффект при различной продолжительности родов [22]. Затем мы провели еще одну многовариантную логистическую регрессию, где заменили переменную пролонгированных родов на категоризованную переменную и контролировали те же самые потенциальные факторы, что и в первой регрессионной модели. Наконец, чтобы сравнить среднюю продолжительность на каждом этапе активных родов между случаями и контрольной группой, мы использовали U-критерий Манна–Уитни. Мы выполнили статистический анализ с помощью STATA 13.0 (StataCorp LP, CollegeStation, TX, USA) и R версии 3.2.2 (www.r-statistics.com). В отчете о нашем исследовании «случай–контроль» мы использовали руководство «Утверждение рекомендаций по наблюдению в эпидемиологии» (STROBE) [23]. Региональный комитет здравоохранения по этике в Юго-восточной части Норвегии одобрил исследование (номер ссылки 2010 / 109a).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В этом исследовании мы обнаружили, что длительность активной фазы родов более 12 часов была связана с

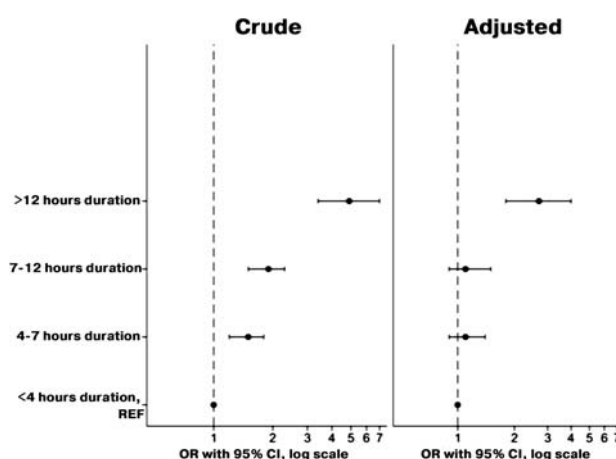


Рис. 1. Градиентный эффект продолжительности родов на массивное ПРК, $n=2614$. Скорректирован для усиления родовой деятельности окситоцином, индукции родов, первородящих и лихорадки во время родов. OR – отношение шансов; CI – доверительный интервал

массивным ПРК. Продолжительность родов была значительно выше на всех стадиях у женщин, страдающих массивным ПРК, по сравнению с контролем (табл. 1).

Среди пациенток с массивным ПРК 507 женщин (59,0%) имели спонтанное начало вагинальных родов против 1358 женщин (77,3%) в контрольной группе, 214 женщин (24,9%) против 252 (14,4%) имели инструментальные вагинальные роды (щипцы / вакуум-экстракция) и у 138 женщин (16,1%) против 145 (8,3%) было проведено кесарево сечение во время родов. Наиболее распространенной причиной массивных ПРК была атония матки (62,3%), а затем – задержка плаценты (24,6%). Более того, хирургическая травма при кесаревом сечении была зарегистрирована в 6,5% случаев массивного ПРК.

Характеристики исследуемой популяции представлены в табл. 2.

Клинически значимых различий в медианном возрасте, ИМТ или массе при рождении между случаями и контрольной группой не наблюдалось. Тем не менее, случаи ПРК чаще наблюдались у первородящих или у пациенток с анемией в начале беременности, а также при беременности вследствие вспомогательных репродуктивных технологий (ЭКО / ИКСИ) по сравнению с контролем. Более того, у них чаще были массивные ПРК в анамнезе, многоплодные беременности, индукция родов, применение окситоцина и лихорадка во время родов.

Женщины с массивными ПРК почти в 4 раза чаще имели затяжные роды по сравнению с контролем без массивного ПРК (нескорректированное ОШ = 3,71, 95% ДИ 2,61–5,27). После корректировки относительно индукции родов, применения окситоцина, паритета и лихорадки во время родов в анализе с множественной регрессией женщины с массивными ПРК имели 2,4-кратный увеличенный риск затяжных родов по сравнению с контролем (скорректированное ОШ = 2,44; 95% ДИ 1,69–3,53) (табл. 3).

Кроме того, значимый критерий хи-квадрат Мантеля–Хензеля для линейного тренда ($\chi^2 = 84,235$; $p < 0,001$) указывал на линейную зависимость доза-эффект между продолжительностью родов и массивными ПРК: продолжительность родов менее 4 часов и 4–7 часов: нескорректированное ОШ = 1,5 (95% ДИ 1,22–1,85), 7–12 часов: нескорректированное ОШ = 1,9 (95% ДИ 1,50–2,28) и более 12 часов: нескорректированное ОШ = 4,9 (95% ДИ

3,4–7,0). Однако после корректировки относительно индукции родов, применения окситоцина, паритета и лихорадки во время родов ассоциация изменилась с линейной зависимости доза–реакция на пороговую ассоциацию: продолжительность родов менее 4 часов и 4–7 часов: $\text{сОШ} = 1,11$ (95% ДИ 0,88–1,40), 7–12 часов: $\text{сОШ} = 1,11$ (95% ДИ 0,85–1,45) и более 12 часов: $\text{сОШ} = 2,66$ (95% ДИ 1,76–4,02) (рис. 1).

В этом исследовании мы обнаружили, что продолжительность активной фазы родов более 12 часов была связана с повышенным риском массивного ПРК. По сравнению с контрольной группой женщины с массивным ПРК чаще имели затяжные роды более 12 часов ($\text{сОШ} = 2,44$; 95% ДИ 1,69–3,53). Как первый, так и второй периоды родов были более продолжительными в случаях с массивным ПРК по сравнению с контрольной группой – 3,9 часа против 2,8 часа и 47 минут против 32 минут соответственно. Кроме того, влияние продолжительности родов на массивное ПРК после корректировки на возможные смещающие факторы изменилось с линейной зависимости доза–реакция на пороговую ассоциацию.

Сильные стороны исследования включали достаточную статистическую мощность для проверки нашей основной гипотезы. Тщательное изучение медицинских карт пациентов позволило нам предоставить более полные данные по сравнению с исследованиями реестра. Потенциал для смещения был минимален, поскольку случаи и случайные меры контроля были получены из одной и той же исходной популяции в течение того же периода времени, а критерии приемлемости одинаково применимы к обеим группам.

Существует вероятность того, что некоторые случаи были неправильно классифицированы. Визуальная оценка была обычной практикой для оценки потери крови в нашем исследовании, и, возможно, иногда происходила недооценка. Однако у нас были дополнительные данные в медицинских документах для оценки массивных ПРК в связи с необходимостью переливания крови. Мы полагаем, что возможность неточности информации была минимальной, поскольку информация об экспозиции была получена из медицинских карт пациентов, а акушерка/акушер-гинеколог-резидент не знали о наших исследовательских вопросах. В этой ситуации ошибочная классификация экспозиции или статуса болезни была более вероятной, недифференцированной, что могло создать уклон в сторону нулевого эффекта [21].

Что касается погрешностей, мы стремились включить основные факторы риска для массивных ПРК в протокол, но всегда есть возможность неизмеримой погрешности в наблюдательных исследованиях. Наши результаты не могут быть обобщены для более широкой популяции, поскольку наша исходная популяция была ограничена городскими условиями – тремя больницами в Осло или рядом с ним.

Наше исследование показывает связь между продолжительностью родов на всех стадиях и массивным ПРК. В исследовании, основанном на реестре факторов риска для ПРК более 1000 мл, Stones и соавторы [24] сообщали о повышенном риске развития массивного ПРК, если роды длились более 12 часов ($\text{сОШ} = 2,0$; 95% ДИ 1,4–2,9). Другое крупное исследование факторов риска для ПРК, проведенное в реестре [25], показало только незначительную связь продолжительности родов более 12 часов и ПРК, равном или менее 1500 мл ($\text{сОШ} = 1,9$; 95% ДИ 0,7–5,6). LeRay и соавторы [18] сообщили о значительно более длительной активной фазе второго периода родов у женщин, которые страдали серьезным ПРК, в то время как повышенный риск ПРК не был обнаружен при длительной активной фазе пер-

вого периода родов. Тем не менее, их исследование включало только 69 первородящих женщин с низким уровнем риска. Наше исследование включало 859 женщин всех вариантов паритета с высоким и низким уровнем риска, которые имели массивное ПРК. В исследовании, посвященном первому этапу родов, Cheng и соавторы [17] обнаружили повышенный риск ПРК при длительном первом периоде родов, однако в это исследование были включены только женщины с индуцированными родами.

В то время как предыдущие результаты исследования относительно связи между длительным первым периодом родов и ПРК противоречивы, в нескольких исследованиях сообщалось о повышенном риске ПРК при пролонгированном втором периоде родов [14–16]. Тем не менее, разумно предположить, что общая продолжительность активных родов, а не только второго периода, влияет на риск массивных ПРК. Затяжные роды, включая длительный первый период, могут увеличить риск ПРК, вызвав атонию матки после рождения младенца. Атония матки возникает, когда расслабленный миометрий не сжимает кровеносные сосуды матки. Регулярные сокращения в течение нескольких часов родов истощают мышцы матки и тем самым уменьшают их сократительную способность с течением времени, вызывая дисфункцию.

Причины дисфункции матки до начала активных родов, такие, как фиброма матки, перерастянутая матка, рубец на матке и инфекции, могут привести к задержке на всех стадиях родов и, следовательно, вызвать ПРК. Тем не менее, повышенный риск при длительной активной фазе родов не объяснялся этими факторами риска в нашем исследовании. Сосредоточение внимания на втором периоде родов для снижения риска развития ПРК имеет важное значение, но, по-видимому, также необходимо повысить бдительность, когда дело касается общей продолжительности активных родов.

Окситоцин широко используется для усиления родовой деятельности и был связан с ПРК в предыдущих исследованиях [10, 26]. Однако действие окситоцина может быть защитным, сокращая время родов и, следовательно, риск массивного ПРК. Тем не менее, препарат может увеличить риск ПРК при длительном воздействии путем десенсибилизации рецепторов окситоцина матки [27–29], что приводит к потере сократительной функции и атонии матки. Показано также, что индукция родов ассоциирована с ПРК в предыдущих исследованиях [5, 25]. Сообщалось о повышении частоты индукции родов [30], а индукции часто делают по запросу и, следовательно, без каких-либо строгих медицинских показаний [31, 32]. Снижение риска развития ПРК может быть достигнуто путем перехода на протоколы лечения, основанные на доказательствах, включающие как индукцию, так и усиление родовой деятельности. Сообщалось, что инфекция во время родов увеличивает риск развития ПРК [24, 33, 34] и может предрасполагать к атонии матки, внося вклад в дисфункцию матки [35].

Поскольку в исследованиях сообщалось о росте продолжительности родов среди беременных женщин в последние десятилетия [11], затяжные роды могут быть частью объяснения наблюдаемой тенденции увеличения ПРК в странах с высоким уровнем дохода.

ВЫВОДЫ

В заключение, результаты этого исследования подчеркивают важность осознания того, что длительность активного периода родов более 12 часов связана с повышенным риском массивных ПРК. Все вмешательства, которые продлевают роды, повышают риск массивных ПРК и должны использоваться с осторожностью.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Zwart JJ, Richters JM, Ory F, de Vries JI, Bloemenkamp KW, van Roosmalen J. Severe maternal morbidity during pregnancy, delivery and puerperium in the Netherlands: a nationwide population-based study of 371,000 pregnancies. *BJOG*. 2008; 115:842–50. <https://doi.org/10.1111/j.1471-0528.2008.01713.x> PMID: 18485162
2. Callaghan WM, Kuklina EV, Berg CJ. Trends in postpartum hemorrhage: United States, 1994–2006. *Am J Obstet Gynecol*. 2010; 202:353 e1–6.
3. Ford JB, Roberts CL, Simpson JM, Vaughan J, Cameron CA. Increased postpartum hemorrhage rates in Australia. *Int J Gynaecol Obstet*. 2007; 98:237–43. <https://doi.org/10.1016/j.ijgo.2007.03.011> PMID: 17482190
4. Joseph KS, Rouleau J, Kramer MS, Young DC, Liston RM, Baskett TF, et al. Investigation of an increase in postpartum haemorrhage in Canada. *BJOG*. 2007; 114: 751–9. <https://doi.org/10.1111/j.1471-0528.2007.01316.x> PMID: 17516968
5. Al-Zirqi I, Vangen S, Forsen L, Stray-Pedersen B. Prevalence and risk factors of severe obstetric haemorrhage. *BJOG*. 2008; 115:1265–72. <https://doi.org/10.1111/j.1471-0528.2008.01859.x> PMID: 18715412
6. Kramer MS, Berg C, Abenhaim H, Dahhou M, Rouleau J, Mehrabadi A, et al. Incidence, risk factors, and temporal trends in severe postpartum hemorrhage. *Am J Obstet Gynecol*. 2013; 209:449 e1–7.
7. Harper LM, Caughey AB, Odibo AO, Roehl KA, Zhao Q, Cahill AG. Normal progress of induced labor. *Obstet Gynecol*. 2012 Jun; 119:1113–8. <https://doi.org/10.1097/AOG.0b013e318253d7aa> PMID: 22569121
8. Hoffman MK, Vahratian A, Sciscione AC, Troendle JF, Zhang J. Comparison of labor progression between induced and noninduced multiparous women. *Obstet Gynecol*. 2006; 107:1029–34. <https://doi.org/10.1097/01.AOG.0000210528.32940.c6> PMID: 16648407
9. Vahratian A, Zhang J, Troendle JF, Sciscione AC, Hoffman MK. Labor progression and risk of cesarean delivery in electively induced nulliparas. *Obstet Gynecol*. 2005; 105: 698–704. <https://doi.org/10.1097/01.AOG.0000157436.68847.3b> PMID: 15802393
10. Belghiti J, Kayem G, Dupont C, Rudigoz RC, Bouvier-Colle MH, Deneux-Tharaux C. Oxytocin during labour and risk of severe postpartum haemorrhage: a population-based, cohort-nested case-control study. *BMJ*. 2011; 1:e000514.
11. Laughon SK, Branch DW, Beaver J, Zhang J. Changes in labor patterns over 50 years. *Am J Obstet Gynecol*. 2012; 206:419 e1–9.
12. O'Driscoll K, Meagher D. The active management of labour. London: WB Saunders; 1980.
13. World Health Organization. Managing prolonged and obstructed labour. Geneva: Department of making pregnancy safer, family and community health, WHO; 2006.
14. Cheng YW, Hopkins LM, Laros RK Jr., Caughey AB. Duration of the second stage of labor in multiparous women: maternal and neonatal outcomes. *Am J Obstet Gynecol*. 2007; 196:585 e1–6.
15. Altman MR, Lydon-Rochelle MT. Prolonged second stage of labor and risk of adverse maternal and perinatal outcomes: a systematic review. *Birth*. 2006; 33:315–22. <https://doi.org/10.1111/j.1523-536X.2006.00129.x> PMID: 17150071
16. Janni W, Schiessl B, Peschers U, Huber S, Strobl B, Hantschmann P, et al. The prognostic impact of a prolonged second stage of labor on maternal and fetal outcome. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2002; 81:214–21. PMID: 11966477
17. Cheng YW, Delaney SS, Hopkins LM, Caughey AB. The association between the length of first stage of labor, mode of delivery, and perinatal outcomes in women undergoing induction of labor. *Am J Obstet Gynecol*. 2009; 201:477 e1–7.
18. Le Ray C, Fraser W, Rozenberg P, Langer B, Subtil D, Goffinet F, et al. Duration of passive and active phases of the second stage of labour and risk of severe postpartum haemorrhage in low-risk nulliparous women. *EJOG*. 2011; 158:167–72.
19. Knight M, Callaghan WM, Berg C, Alexander S, Bouvier-Colle MH, Ford JB, et al. Trends in postpartum hemorrhage in high resource countries: a review and recommendations from the International Postpartum Hemorrhage Collaborative Group. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2009; 9:55. <https://doi.org/10.1186/1471-2393-9-55> PMID: 19943928
20. The Norwegian Gynecological Society. [National Guidelines in Obstetrics]. Available from: <http://legeforeningen.no/Fagmed/Norsk-gynekologisk-forening/Veiledere>.
21. Kleinbaum DG, Kupper LL, Morgenstern H. Principles and quantitative methods. Epidemiologic research. New York: John Wiley & Sons Inc.; 1982.
22. Mantel N. Chi-square tests with one degree of freedom; extensions of the mantel-Haenszel procedure. *J Am Stat Assoc*. 1963; 58:690–700.
23. von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gotsche PC, Vandenbroucke JP, et al. The Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. *PLoS Med*. 2007; 4:e296. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.0040296> PMID: 17941714
24. Stones RW, Paterson CM, Saunders NJ. Risk factors for major obstetric haemorrhage. *EJOG*. 1993 Jan; 48:15–8.
25. Kramer MS, Dahhou M, Vallerand D, Liston R, Joseph KS. Risk factors for postpartum hemorrhage: can we explain the recent temporal increase? *J Obstet Gynaecol Can*. 2011; 33:810–9. PMID: 21846436
26. Waterstone M, Bewley S, Wolfe C. Incidence and predictors of severe obstetric morbidity: case-control study. *BMJ*. 2001; 322:1089–93. PMID: 11337436
27. Phaneuf S, Asboth G, Carrasco MP, Europe-Finner GN, Saji F, Kimura T, et al. The desensitization of oxytocin receptors in human myometrial cells is accompanied by down-regulation of oxytocin receptor messenger RNA. *Journal Endocrinol*. 1997; 154:7–18.
28. Magalhaes JK, Carvalho JC, Parkes RK, Kingdom J, Li Y, Balki M. Oxytocin pretreatment decreases oxytocin-induced myometrial contractions in pregnant rats in a concentration-dependent but not time-dependent manner. *Reprod Sci*. 2009; 16:501–8. <https://doi.org/10.1177/1933719108329954> PMID: 19164477
29. Phaneuf S, Rodriguez Linares B, TambyRaja RL, MacKenzie IZ, Lopez Bernal A. Loss of myometrial oxytocin receptors during oxytocin-induced and oxytocin-augmented labour. *J Reprod Fertil*. 2000; 120:91–7. PMID: 11006150
30. Mozurkewich E, Chilimigras J, Koepke E, Keeton K, King VJ. Indications for induction of labour: a best-evidence review. *BJOG*. 2009; 116:626–36. <https://doi.org/10.1111/j.1471-0528.2008.02065.x> PMID: 19191776
31. Moore LE, Rayburn WF. Elective induction of labor. *Clin Obstet Gynecol*. 2006; 49:698–704. PMID: 16885673
32. Moore J, Low LK. Factors that influence the practice of elective induction of labor: what does the evidence tell us? *J Perin Neonat Nursing*. 2012; 26:242–50.
33. Magann EF, Evans S, Hutchinson M, Collins R, Howard BC, Morrison JC. Postpartum hemorrhage after vaginal birth: an analysis of risk factors. *South Med J*. 2005; 98:419–22. <https://doi.org/10.1097/01.SMJ.0000152760.34443.86> PMID: 15898516
34. Combs CA, Murphy EL, Laros RK Jr. Factors associated with postpartum hemorrhage with vaginal birth. *Obstet Gynecol*. 1991; 77:69–76. PMID: 1984230
35. Bergstrom S. Infection-related morbidities in the mother, fetus and neonate. *Journal Nutrit*. 2003; 133 5 Suppl 2:1656S–60S.



ЗА ПІДТРИМКИ



ВСЕУКРАЇНЬСЬКА АСОЦІАЦІЯ
БЕЗПЕРЕРВНОЇ
ПРОФЕСІЙНОЇ ОСВІТИ
ЛІКАРІВ
ТА ФАРМАЦЕВТІВ



I МІЖНАРОДНИЙ КОНГРЕС

«РЕПРОДУКТИВНЕ ЗДОРОВ'Я:

МУЛЬТИДИСЦИПЛІНАРНИЙ ПІДХІД В БЕЗПЕРЕРВНОМУ ПРОФЕСІЙНОМУ РОЗВИТКУ ЛІКАРІВ»

**27-28 квітня 2017 р. в м. Київ,
вул. Госпітальна, 4, готель «Русь».**

Телефон для довідок: +38 (096) 548-80-64, +38 (044) 360-45-50

**Конгрес внесено до Реєстру з'їздів, конгресів, симпозіумів
та науково-практичних конференцій на 2017 рік МОЗ України**



Всі учасники Конгресу отримують
сертифікати від Каролінського інституту (Швеція)
та Національної медичної академії
післядипломної освіти імені П.Л. Шупика (10 балів)



Інформація на сайті

<http://asprofosvit.org>

**Пленарні та секційні засідання
з доповідями для акушерів-гінекологів
від всесвітньо визнаних спікерів з України,
Швеції, Литви, Чехії, Польщі, Білорусії, Італії, Німеччини**

Диклоберл®

diclofenac sodium



93,9%*

**„Золотий” стандарт
протизапальної терапії!**

**Збалансований
інгібітор ЦОГ^{2*}**

**Більша
ефективність, ніж у
селективного
інгібітора ЦОГ-2
мелоксикама³**

**Показує однакову
переносимість в
порівнянні з
селективним
інгібітором ЦОГ-2
мелоксикамом⁴**



**Не впливає на
метаболізм
хряща^{5**}**

**Наявність
ін'єкційної форми,
таблеток,
ретардних капсул
та ректальних
свічок⁶**

**Можливість
індивідуального
підбору дози⁶**

**В комбінації з кардіопротекторними дозами АСК диклофенак показує
низький ризик гастроінтестинальних ускладнень у порівнянні з іншими
НПЗП (в тому числі селективними інгібіторами ЦОГ-2)⁷**

*** інгібування простагландину E₂⁸**

Інформація про рецептурний лікарський засіб для професійної діяльності спеціалістів в галузі охорони здоров'я.
Фармакотерапевтична група. Нестероїдні протизапальні та протиревматичні засоби. Код АТХ M01A B05.

Склад:
Сулозиторії: 1 супозиторій містить диклофенаку натрію 100 мг або 50 мг;
Таблетки: 1 таблетка, вкрита плівковою оболонкою, кишковорозчинна, містить диклофенаку натрію 50 мг;
Ампули: 1 мл розчину для ін'єкцій містить 25 мг (1 ампула містить 3 мл розчину для ін'єкцій, що дорівнює 75 мг диклофенаку натрію);
Капсули: 1 капсула тверда пролонгованої дії містить диклофенаку натрію 100 мг.

Показання. Запальні і дегенеративні форми ревматизму: ревматоїдний артрит, анкілозуючий спонділіт, остеоартрит, включаючи спонділоартрит. Больові синдроми з боку хребта. Ревматичні захворювання позасуглобових м'язів і тканин. Посттравматичні і післяопераційні больові синдроми, що супроводжуються запаленням і набряком, зокрема після стоматологічних та ортопедичних операцій. Гінекологічні захворювання, які супроводжуються больовим синдромом і запаленням, наприклад, первинна дисменорея та аднексит (супозиторії 100, 50 мг та пігулки 50 мг). Напади мігрені (крім Диклоберлу ретард). Гострі напади подагри. Як допоміжний засіб при тяжких запальних захворюваннях ЛОР-органів, які супроводжуються болісним відчуттям, наприклад, при фарингітонзиліті, отиті (крім Диклоберлу ретард та Диклоберлу N75). Ниркова та біліарна колики, біль та набряк після травм і операцій (Диклоберл® N 75).

Протипоказання. Кровотеча або перфорація шлунково-кишкового тракту в анамнезі, пов'язана з попереднім лікуванням нестероїдними протизапальними засобами (НПЗП). Активна форма виразкової хвороби/кровотечі або рецидивна виразкова хвороба/кровотеча в анамнезі (два або більше окремих епізоди встановленої виразки або кровотечі). Гостра печінкова виразка, а також загострення виразкової хвороби або шлунково-кишкової кровотечі в анамнезі. Гіперчутливість до діючої речовини або до будь-якого іншого компонента препарату. Високий ризик розвитку післяопераційних кровотеч, незгортання крові, порушення гемостазу, гемопоетичних порушень чи цереброваскулярних кровотеч. Печінкова недостатність. Ниркова недостатність. Застійна серцева недостатність (NYHA II-IV). Ішемічна хвороба серця у пацієнтів, які мають стенокардію, перенесений інфаркт міокарда. Проктит (для форми Диклоберл® супозиторії 50 та 100 мг).

Спосіб застосування та дози. Початкова доза зазвичай становить 100-150 мг на добу. При невиражених симптомах, а також при тривалій терапії достатньо дози 75-100 мг/добу (Диклоберл® пігулки, супозиторії та ретард). Добову дозу розподіляти на 2-3 прийоми (таблетки, супозиторії). Препарат Диклоберл® N 75, розчин для ін'єкцій, не застосовують більше ніж 2 дні. У разі необхідності лікування можна продовжити таблетками або супозиторіями Диклоберл®. У тяжких випадках (наприклад, колики) дозову можна збільшити до двох ін'єкцій по 75 мг, між якими дотримуються інтервалу у кілька годин (по одній ін'єкції в кожну сідницю). Як альтернативу 75 мг розчину для ін'єкцій можна комбінувати з іншими лікарськими формами препарату Диклоберл® (наприклад, таблетками або супозиторіями) до максимальної сумарної добової дози 150 мг диклофенаку натрію. В умовах нападу мігрені загальна добова доза диклофенаку не має перевищувати 175 мг для Диклоберлу N75 та 200 мг для Диклоберлу супозиторії. Для лікування первинної дисменореї сумарна добова доза для Диклоберлу супозиторії не має перевищувати 200 мг/добу.

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

За повною детальною інформацією звертайтеся до інструкції для медичного застосування, затвердженої наказом МОЗ (Диклоберл® N75 від 10.07.2014 № 483, Диклоберл® супозиторії 100 мг від 18.02.2015 № 76 та 50 мг від 18.02.2015 № 76, Диклоберл® 50 таблетки від 18.02.2015 № 76, Диклоберл® ретард 100 мг від 03.03.2015 № 105). Перед призначенням обов'язково уважно прочитайте цю інструкцію.

Виробник Диклоберл® супозиторії 50 мг та 100 мг, таблетки 50 мг, Диклоберл® ретард 100 мг: Берлін-Хемі АГ, Глінікер Берг 125, 12499 Берлін, Німеччина.

Виробник Диклоберл® N 75: А.Терапія Мануфактурінг Логістік енд Сервісес С.р.Л., Біа Сете Санті 3, 50131 Флоренція (ФІ), Італія.

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

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

³ Hawkey C, Kahan A, Steinbruck K, Alegre C, Baumelou E, Begaud B, Dequeker J, Isomaki H, Littlejohn G, Mau J, Papazoglou S. Gastrointestinal tolerability of meloxicam compared to diclofenac in osteoarthritis patients. International ME-LISSA Study Group. Meloxicam Large-scale International Study Safety Assessment. Br J Rheumatol 1998 Oct;37(10):1142.

⁴ Dreiser RL, Le Parc JM, Velicitat P and Lieu PK. Oral meloxicam is effective in acute sciatica: two randomised, double-blind trials versus placebo or diclofenac. Inflamm. res. 50, Supplement 1 (2001), S17-S23.

⁵ Blot L, Marcellis A, Devogelaer J-P, Manicourt D-H. Effects of diclofenac, aceclofenac and meloxicam on the metabolism of proteoglycans and hyaluronan in osteoarthritic human cartilage. British Journal of Pharmacology (2000) 131, 1413-1421.

⁶ Інструкції для медичного застосування препарату (Диклоберл® N75 від 10.07.2014 № 483, Диклоберл® супозиторії 100 мг від 18.02.2015 № 76 та 50 мг від 18.02.2015 № 76, Диклоберл® 50 таблетки від 18.02.2015 № 76, Диклоберл® ретард 100 мг від 03.03.2015 № 105).

⁷ Lanasa A, Garcia-Rodriguez LA, Arroyo MT, Gomollon F, Feu F, Gonzalez-Perez A, Zapata E, Bastida G, Rodrigo L, Santolaria S, Guell M, de Argila CM, Quintero E, Borda F, Pique JM and on behalf of the Investigators of the Asociacion Espanola de Gastroenterologia (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.

⁸ A Van Hecken, JI Schwartz, M Depre, U de Lepelleire, A Dallob, W Tanaka, K Wynants, A Buntinx, J Arnout, PH Wong, DL Ebel, BJ Gertz and RJ de Schepper J. Comparative inhibitory activity of rofecoxib, meloxicam, diclofenac, ibuprofen, and naproxen on COX-2 versus COX-1 in healthy volunteers. Clin. Pharmacol. 2000; 40: 1109

** Дослідження "in-vitro".

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



**BERLIN-CHEMIE
MENARINI**