

Здоровье женщины

ISSN 1992-5921

№4 (120) '2017

ЖУРНАЛ ВЫХОДИТ
С ФЕВРАЛЯ 1998 ГОДА

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

ДИСТАНЦИОННОЕ ОБУЧЕНИЕ 11

ЭФФЕКТИВНОСТЬ
ПРЕНАТАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКИ
СИНДРОМА ДАУНА 20

МАНИФЕСТНЫЙ ДЕФИЦИТ
ЖЕЛЕЗА У БЕРЕМЕННЫХ 62

МАРКЕРЫ ДИСФУНКЦИИ
ЭНДОТЕЛИЯ У БЕРЕМЕННЫХ
С ВАРИКОЗНОЙ БОЛЕЗНЬЮ ВЕН
НИЖНИХ КОНЕЧНОСТЕЙ 75

АНТИФИБРИНОЛИТИЧЕСКАЯ
ТЕРАПИЯ В КЛИНИКЕ
НЕВЫНАШИВАНИЯ
БЕРЕМЕННОСТИ – АСПЕКТЫ
ЛЕЧЕБНОЙ ТАКТИКИ 78

МЕНЕДЖМЕНТ ТАЗОВЫХ
ПРЕДЛЕЖАНИЙ ПЛОДА 134

МЕНЕДЖМЕНТ БЕРЕМЕННОСТИ
С ИМПЛАНТАЦИЕЙ В ОБЛАСТИ
РУБЦА НА МАТКЕ: ОТЧЕТ
О СЛУЧАЕ 143

ТРАНЕКСАМ

Tranexamic acid

- Зменшує крововтрату на 59%¹
- Не підвищує ризик тромбозів²

КОЛИ
ВАЖЛИВИЙ
РЕЗУЛЬТАТ



1. Henri Lemin, Ritva Hurskainen - Tranexamic acid for the treatment of heavy menstrual bleeding: efficacy and safety. International Journal of Women's Health 2012;4:413-4212. Lindoff C, Rybo G, Astedt B. - Treatment with tranexamic acid during pregnancy, and the risk of thrombo-embolic complications. - Thromb. Haemost. - 1993 - Vol. 2:70(2) p. 238-240
2. Lindoff C, Rybo G, Astedt B. - Treatment with tranexamic acid during pregnancy, and the risk of thrombo-embolic complications. - Thromb. Haemost. - 1993 - Vol. 2:70(2) p. 238-240

Інформація про рецептурний лікарський засіб для професійної діяльності фахівців у галузі охорони здоров'я. Реєстраційне посвідчення NUA/7884/01/01 видане МОЗ України від 13.05.2013 №367.

STADA



9 771992 592002 >

ДЕКАСАН®

АНТИСЕПТИК для зовнішнього та внутрішньо- порожнинного застосування



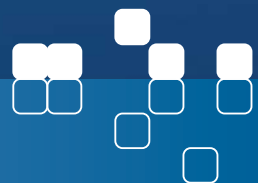
Висока ефективність при лікуванні:

- перитонітів;
- плевритів;
- гнійно-запальних захворювань м'яких тканин та черевної порожнини;
- інфекцій сечостатевої системи;
- бактеріальних та грибкових захворювань шкіри.

Скорочена інструкція для медичного застосування препарату ДЕКАСАН®. Склад лікарського засобу: дієча речовина: декаметоксин; 1 мл розчину містить 0,2 мг декаметоксину; допоміжні речовини: натрію хлорид, вода для ін'єкцій. Лікарська форма. Розчин. Прозорий безбарвний розчин. Назва і місцезнаходження виробника. ТОВ «Юрія-Фарм», Україна, 03680, м. Київ, вул. М. Амосова, 10. Фармакологічна група. Антисептичні та дезінфекційні засоби. Код АТХ D08A. Показання для застосування. Лікування гнійничкових бактеріальних та грибкових захворювань шкіри, мікробної екзми, гнійно-запальних уражень м'яких тканин (абсцеси, карбункули, флегмони, фурункули, гнійні рани, павариди), стоматологічні захворювання (стоматити, виразково-некротичний гінгівіт, деструктивно-запальна форма пародонтозу) 4 ступеня у стадії загострення. Також показаний при абсцесі легень, бронхопневмонії, кістковій гіпоплазії легень, ускладненій нагноюванню, хронічному бронхіті у фазі загострення, хронічному гоніориті, ангіні, носовій стафілококній та дифтерійній патології, виразковому коліті, паратифі. У некролітичній практиці — для лікування кардиоваскулярної обструкції, запальних захворювань гортаноглотки, передплечової синакти, пневмонії, лімфаденоїти, гнійно-запальних захворювань черевної та плевральної порожнини. Для гігієнічної дезінфекції шкіри рук медиків, під час обстеження хворих (виконання медичних маніпуляцій та малих хірургічних втручань, передстерилізаційної дезінфекції медичних інструментів та діагностичного обладнання), зметалі, улам, полімерних матеріалів та скла. Протипаразитарна. Немає імуногенності та гіперчутливості до компонентів препарату. Спосіб застосування та дози. При гнійних та грибкових ураженнях шкіри, гнійних ранах розчин застосовують у вигляді промивання, примочок. Для лікування проктиту у виразкового копіту розчин вводять у вигляді клізм по 50-100 мл 2 рази на добу до повного зникнення ознак гострого запалення. Нерідко при хронічному паратифі промивають ДЕКАСАН® шийку протоки 4-до. Для промивання сечового міхура у дорослих розчин декаметоксину застосовують після попереднього розведення 1:7 очисною водою у дозі 500-600 мл (на курс лікування 7-20 промивань). Ураження слизової оболонки порожнини рота лікують шляхом аспірації по 35-50 мл протягом 10-15 хв або полоскання 100-150 мл. Дистрофічно-запальну форму пародонтозу 4 ступеня у стадії загострення лікують шляхом триразової теплої розчином патологічних карманів всього (50-70 мл) або аспірації на ніс до затухання запаленої яви. Хворим з кандидозним ураженням слизової оболонки рота виразково-некротичним гінгівітом призначають полоскання порожнини рота 100-150 мл 4 рази на добу протягом 5-10 днів. Лікування кандидозу мигдаликів, хронічного тонзиліту проводять промиванням лакун піднебінних мигдаликів (50-75 мл на промивання). Снарядом носіть стафілокок, дифтерійної палички проводять шляхом полоскання розчином з'ява, промивання лакун, зрошування носоглотки, мигдаликів. Лакун промивають 3-5 разів через день. При абсцесі легень, бронхопневмонії, кістковій гіпоплазії легень, ускладненій нагноюванню, хронічному бронхіті у фазі загострення ДЕКАСАН® вводять ендобронхіально — через мікрокатетер по 25-50 мл 1-2 рази на день; через трансназальний катетер по 5-10 мл 1 раз на день — методом ультразвукової містачі по 2-10 мл 1-2 рази на день, — за допомогою лаважу трансобронального дерева в об'єм 100 мл. При лікуванні гнійно-запальних захворювань черевної та плевральної порожнини раціональну діюю допомагають до країв ДЕКАСАН® з експозицією не менше 10 хв. При необхідності, в тому числі при ушкодженні «капсулою» (без дренажу), проводять багаторазове заповнення операційної порожнини з подальшим видаленням розчину до чистих промивних вод. Протично-промивальне дренажування порожнини виконують за допомогою дренажів або пункційним методом. Тривалість лікування — 2-4 тижні. Для лікування мікробних та грибкових грибокостатичних уражень слизової оболонки півні ДЕКАСАН® використовують у вигляді зрошувань 50-100 мл підгіртого до 38° С розчину 3 рази на добу. У такий же спосіб проводять передпологову санацію пологових шляхів однократно. Лікування гістопатологічного ендометриту здійснюють шляхом промивання теплої передловою порожниною мати (100-200 мл) 2 рази на добу. Занебарування шкіри рук та ушкодження кінцівок проводять шляхом наведення 5-10 мл препарату на попередньо вимиті поверхню, що підлягає дезінфекції, протягом 5 хв. Ощечей медичні інструменти, за бубоні, труби обробляють дезінфектує шляхом занурення розчин на 30 хв. Побічні ефекти. У поодиноких випадках у деяких пацієнтів можлива підвищена індивідуальна чутливість. У таких осіб після застосування препарату можлива поява висипів на шкірі, печіння, сухості, свербіжу та інших місцевих алергічних реакцій, при ендобронхіальному введенні може з'явитися відчуття жару за грудничком, що минає через 20-30 хв після закінчення процедури. Категорія відпуску. Без рецепта. Дані матеріали призначені для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики. Інформація для професійної діяльності медичних та фармацевтичних працівників. РП МОЗ України ІМУ/5364/01/01 від 03.01.12. Перед застосуванням слід обов'язково ознайомитися з інструкцією для медичного застосування та загальними застереженнями.

ЮРІЯ·ФАРМ

03680, м. Київ, вул. М. Амосова, 10
тел./факс: 044-275-01-08; 275-92-42
www.uf.ua






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 місце знаходження виробника.** КУСУМ ХЕЛТХКЕР ПБТ. ЛТД. СП 289 (А), РІШО Індл. Ареа, Чопанкі, Бхіваді (Радж.), Індія. **Фармакотерапевтична група.** Інгібітори фібринолізу. Код АТХ B02A A02. **Показання для застосування.** Кровотеча або ризик кровотечі при посиленні фібринолізу як генералізованого (кровотеча під час операції на передміхуровій залозі і в післяопераційний період, геморагічні ускладнення фібринолітичної терапії), так і місцевого (маткова, шлунково-кишкова, носова кровотеча, посттравматична гіфема, кровотеча після простатектомії або втручання на сечовому міхурі, тонзилектомії, конізації шийки матки, екстракції зуба у хворих на гемофілію). Спадковий ангіоневротичний набряк. **Протипоказання.** Гіперчутливість до транексамової кислоти або до інших компонентів препарату. Ниркова недостатність тяжкого ступеня (через ризик кумуляції). Макроскопічна гематурія. Гострі тромбоемболічні захворювання. Гострий венозний або артеріальний тромбоз. Тромбофлебіт. Артеріальні чи венозні тромбози в анамнезі. Високий ризик тромбоутворення. Інфаркт міокарда. Субарахноїдальний крововилив. Судоми в анамнезі. Фібринолітичні стани внаслідок коагулопатії виснаження, за винятком надмірної активації фібринолітичної системи при гострій тяжкій кровотечі. **Порушення сприйняття кольорів.** **Побічні ефекти.** **З боку імунної системи:** реакції гіперчутливості, включаючи анафілаксію. **З боку травної системи:** нудота, блювання, печія, діарея, біль у животі, зниження апетиту. **З боку шкіри та підшкірної клітковини:** висип, свербіж, алергічні шкірні реакції. **З боку нервової системи:** сонливість, запаморочення, судоми. **З боку органів зору:** порушення зору, порушення кольоросприйняття, оклюзія артерії сітківки, застійна ретинопатія. **З боку судин:** тромбоемболічні ускладнення, артеріальний або венозний тромбоз будь-якої локалізації, артеріальна гіпотензія. **З боку шлук:** гострий некроз коркового шару шлук. **Фармакологічні властивості.** Антифібринолітичний засіб. Транексамова кислота специфічно інгібує активацію профібринолізину (плазміногену) та його перетворення на фібринолізин (плазмин). Чинить місцеву та системну гемостатичну дію при кровотечах, пов'язаних із підвищенням фібринолізу (патологія тромбозитів, менорагії). **Категорія відпуску.** За рецептом.

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

ЗДОРОВЬЕ ЖЕНЩИНЫ 4 (120)/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 № 5 от 17.05.2017 г.

Подписано к печати 31.05.2017 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 издатели не несут ответственности
за достоверность информации, опубликованной
в рекламных материалах.
Мнение редакции может не совпадать с мнением авторов
публикации.
Перепечатка материалов только с письменного разрешения
редакции. При перепечатке ссылка на журнал
«ЗДОРОВЬЕ ЖЕНЩИНЫ» обязательна.

Фотоувывод и печать

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

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

HEALTH OF WOMAN 4 (120)/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 (PIHII, Science index), Google Scholar,
and in the abstracts database «Ukrainika naukova»*

RECOMMENDED BY

Academic Council National Medical Academy of
Postgraduate Education Named after PL Shupyk
Protocol №5 from 17.05.2017.

Passed for printing 31.05.2017

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. Tsykun

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 №4 (120)/2017

DISTANCE LEARNING

- Single clinical observations pseudopapillary solid neoplasms of the pancreas in pregnant women
O.I. Dronov, V.L. Dronov, L.O. Roschyna,
O.M. Mokryk11

NEWS. EVENTS

- First International Congress «Reproductive health: multidisciplinary approach to continuous professional development of doctors»16
- Severe menstrual bleeding: modern approaches to diagnosis and treatment19

TOPICAL ISSUES

- Efficiency of Prenatal Down Syndrome Diagnosis in the six oblasts of the south-east and central regions of Ukraine
N.P. Veropotvelyan20
- Clinical experience with a variety of approaches to comprehensive and preventive treatment of functional ovarian cysts
O.M. Makarchuk, N.I. Matviyuk31

FOR PRACTICING PHYSICIANS

- Prevention of reproductive loss in placental dysfunction
T.V. Gerasimova, O.V. Morozova, Ye.N. Gopchuk40
- A retrospective analysis of gestational complications, perinatal outcomes in women with thyroid dysfunction
Yu.P. Vdovychenko, N.F. Alipova35
- Endometrium Hyperplastic Processes. Correction resources of naturopathic preparations
N.A. Tsubanova, A.V. Barskaya, T.D. Gubchenko41
- Role of clinical-anamnestic data in adenomyosis development at the present stage
P.M. Prudnikov54
- Features of metabolic and hormonal abnormalities in women with metabolic syndrome at the stage pregrada
O.A. Dyndar57

OBSTETRICS

- Manifest iron deficiency in pregnant women: estimation of Doppler blood flow parameters and ferrokinetic indicators during treatment
V.A. Burlev, Yu.V. Fedorova, T.N. Sokur,
N.A. Ilyasova67
- Peculiarities of the uterine contractile activity in pregnant with mild preeclampsia at labor
N.V. Abbasova, E.M. Aliyeva, V.A. Akhmed-zade,
A.Dj. Ismailova71
- Markers of endothelium dysfunction in pregnant women with varicose veins of the lower extremities
V.O. Benyuk, S.D. Koval, V.V. Kurochka,
T.V. Kovalyuk77
- Antifibrinolytic therapy in the clinic for miscarriage – aspects of medical tactics
V.I. Pyrohova, O.O. Oshurkevich82
- Features of the genesial and somatic anamnesis at pregnant women with an undifferentiated dysplasia of connecting tissue
A.L. Kostiuk84
- Hormonal contraception in minors and young women, the relationship with the outcomes of pregnancy and childbirth
P.N. Veropotvelyan, V.V. Radchenko, N.V. Pivneva,
E.G. Osadchuk91
- The course of pregnancy, labors and perinatal outcomes at the patients, the children who have traveled the normotrofical at monochorial two at birth
O.V. Melnik97
- Etiopathogenetical aspects of I trimester pregnancy course in women after assisted reproductive technology
L.M. Vygivska, T.R. Nykoniuk101
- ## **LABORATORY TESTS**
- Level of thyroid-stimulating hormone as basic diagnostic marker and criterion of treatment success of thyroid diseases
V.I. Pankiv106

TABLE OF CONTENTS №4 (120)/2017

GYNECOLOGY

- Use of mifepristone for preoperative preparation of reproductive age women with uterine leiomyoma
A. Kornatska, G. Chubei, M. Flakseberg110
- Features of expeditious treatment of gynecologic diseases laparotomic and laparoscopic accesses at women with extragenital pathology
V.V. Kostikov114
- Menstrual function in women with adenomiosis in combination with the hyperplastic processes of endometry on the background of hormonotherapy
V.A. Benyuk, V.V. Kurochka, S.V. Benyuk, D.M. Altibaeva117
- Clinical and psychological features of acne women with infertility
O.I. Zadnipyranaya122

INFERTILITY AND FAMILY PLANNING

- Optimization approaches accouchement women with pregnancy using medical assisted reproductive technologies
N.P. Goncharuk, N.R. Kovyda125

ONCOLOGY

- Possibility of clinical application of polymorphic variants of the genes ESR1 and CYP2D6*4 in patients with breast and endometrial cancer
O.V. Paliychuk, L.Z. Polishchuk, Z.I. Rossokha127

INTERNATIONAL PROTOCOLS

- Management of Breech Presentation
Green-top Guideline No. 20b134

CLINICAL CASE

- Management of a Viable Cesarean Scar Pregnancy: A Case Report
Mini Mammen Roy and Forough Radfar143

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 4 (120)/2017

ДИСТАНЦИОННОЕ ОБУЧЕНИЕ

- Редкие клинические наблюдения солидной псевдопапиллярной неоплазмы поджелудочной железы у беременных
А.И. Дронов, В.Л. Дронова, Л.А.Рощина,
А.Н.Мокрик11

НОВОСТИ И СОБЫТИЯ

- I Міжнародний конгрес «Репродуктивне здоров'я: мультидисциплінарний підхід у безперервному професійному розвитку лікарів»16
- Тяжелые менструальные кровотечения: современные подходы в диагностике и лечении19

АКТУАЛЬНЫЕ ТЕМЫ

- Эффективность пренатальной диагностики синдрома Дауна в шести областях Центрального и Юго-Восточного регионов Украины
Н.П. Веропотвелян20
- Клінічний досвід застосування різноманітних підходів до комплексної та превентивної терапії функціональних кіст яєчників
О.М. Макачук, Н.І. Матвійків31

В ПОМОЩЬ ПРАКТИЧЕСКОМУ ВРАЧУ

- Профілактика репродуктивних втрат при плацентарній дисфункції
Т.В. Герасімова, О.В. Морозова, О.М. Гопчук.....35
- Ретроспективный анализ гестационных осложнений и перинатальных исходов у женщин с дисфункцией щитовидной железы
Ю.П. Вдовиченко, Н.Ф. Алипова.....41
- Гиперпластические процессы эндометрия. Возможности коррекции натуропатическими препаратами
Н.А. Цубанова, А.В. Барская, Т.Д. Губченко47
- Роль клініко-анамнестичних даних у розвитку аденоміозу на сучасному етапі
П.М. Прудніков.....54
- Особенности метаболических и гормональных нарушений у жінок з метаболічним синдромом на прегравідарному етапі
О.А. Диндар57

АКУШЕРСТВО


- Манифестный дефицит железа у беременных: оценка доплерометрических параметров кровотока и феррокинетических показателей на фоне лечения
В.А. Бурлев, Ю.В. Федорова, Т.Н. Сокур,
Н.А. Ильясова62
- Особенности сократительной деятельности матки у рожениц с легкой преэклампсией
Н.В. Аббасова, Э.М. Алиева, В.А. Ахмед-заде,
А.Дж. Исмаилова69
- Маркеры дисфункції ендотелію у вагітних з варикозною хворобою вен нижніх кінцівок
В.О. Бенюк, С.Д. Коваль, В.В. Курочка,
Т.В. Ковалюк75
- Антифібринолітична терапія у клініці невиношування вагітності – аспекти лікувальної тактики
В.І. Пирогова, О.О. Ошуркевич78
- Особенности репродуктивного та соматического анамнезу вагітних з недиференційованою дисплазією сполучної тканини
А.Л. Костюк83
- Гормональная контрацепция у несовершеннолетних и женщин молодого возраста, взаимосвязь с исходами беременности и родов
П.Н. Веропотвелян, В.В. Радченко, Н.В. Пивнева,
Е.Г. Осадчук.....86
- Перебіг вагітності, пологів та перинатальні наслідки у пацієнток, що народили нормотрофних дітей з монохоріальною двійні
О.В. Мельник.....94
- Етіопатогенетичні аспекти перебігу I триместра вагітності у жінок після застосування допоміжних репродуктивних технологій
Л.М. Вигівська, Т.Р. Никонюк98
- ЛАБОРАТОРНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ**
- Вміст тиреотропного гормону в крові як основний діагностичний маркер і критерій успішності лікування захворювань щитоподібної залози
В.І. Паньків.....102

флебодіа

600 МГ діосмін

Дві проблеми – одне рішення!

Пролонгована дія



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

1 таблетка
на добу



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

3 таблетки
на добу



Флеботонік та ангіопротектор³

1. R. Barbe Etude de la durée d'action du Diovenor avec contrôle par pléthysmographie, Tribune médicale, 1988, n°270, p.49-50.
2. Cazaubon M. et al. Etude comparative d'acceptabilité, d'efficacité et de tolérance de deux formes galéniques de diosmine 600 mg, dans le traitement des symptômes de la maladie veineuse chronique. Angiologie, 2011, vol.63, n°2.
3. SmPC Phlebotonia 600 mg (diosmin). Im-coated tablet.
4. Chauvenet M., Libeskind M. Intérêt de la diosmine d'hémisynthèse dans la poussée hémorroïdaire aiguë. Essai multicentrique randomisé en double insu versus placebo. Rev Fr Gastro-Enterol 1994 ; 303 : 3-8.
5. Kermanovic D. et al - The use of Phlebotonia® in the management of bleeding non-prolapsed haemorrhoids. Acta Chirurgica Iugoslavica 2005, 52, 1, 115-116
6. Debien P., Denis J. Traitement des signes fonctionnels de la crise hémorroïdaire aiguë : Essai multicentrique, randomisé, diosmine d'hémisynthèse versus association extrait de Ginkgo biloba-heptaminol troxerutine. Med Chir Dig 1996 ; 25 (5) : 259-64.

Склад лікарського засобу: 1 таблетка містить діосмін, що відповідає діосміну безводного чистого 600 мг. Фармакотерапевтична група. Ангіопротектори. Капіляростабілізуючі засоби. Біофлавоноїди. Код АТС C05C A03. Показання для застосування: для полегшення симптомів, обумовлених лімфовенозною недостатністю, таких як відчуття тяжкості у нижніх кінцівках, біль, трофічні розлади; у комплексному лікуванні загострення геморою; як додатковий метод лікування підвищеної ламкості капілярів, порушення мікроциркуляції. Спосіб застосування та дози. Для перорального застосування. При хронічній лімфовенозній недостатності: 1 таблетка на день вранці перед сніданком. Тривалість курсу лікування визначає лікар залежно від перебігу захворювання. Тривалість лікування залежить від показань до застосування та від стадії захворювання. Середня тривалість лікування складає 2 місяці. При гострому геморої: 2-3 таблетки на день під час прийому їжі протягом 7 днів, у разі необхідності, лікування продовжують по 1 таблетці 1 раз на добу до 1 – 2 місяців. Якщо після лікування геморою залишилися симптоми захворювання, необхідно звернутися до проктолога для корекції лікування. Максимальна добова доза — 1800 мг (3 таблетки). Протипоказання. Підвищена чутливість до компонентів препарату, особливо у пацієнтів, схильних до алергічних реакцій на кошеніль червону А (Е 124). Препарат звичайно не рекомендується застосовувати у період годування груддю. Побічні ефекти. Можливі алергічні реакції, включаючи шкірні висипання, свербіж. Рідко можливі диспептичні розлади, головний біль. РП № UA/8590/01/01 Наказ МОЗ № 649 от 26.07.2013.

Матеріал для розповсюдження в рамках спеціалізованих семінарів, конференцій, симпозіумів з медичної тематики та у спеціалізованих виданнях, призначених для медичних та фармацевтичних працівників.

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



тотема Fe²⁺
Mn Cu



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

LABORATOIRE
Innotech
INTERNATIONAL

Представництво «Лабора́торія Іннотек Інтернасьйона́ль» 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. Залізоеритроцитна анемія. Анемія, пов'язана з недостатністю медулярного кровотворення. Гіперчутливість до компонентів препарату. Спадкова непереносимість тимчасова зміна кольору зубної емалі, яка не має ніяких наслідків для здоров'я і зникає після закінчення лікування. Для запобігання такому явищу достатньо розвести розчин препарату у відповідному напої та під час застосування не тримати його довго у ротовій порожнині. Можливі алергічні реакції (свербіж, висипання, кропив'янка, анафілактична реакція); біль у животі, блювання.

Спосіб застосування та дози. Вміст ампули слід розчинити у простій чи підсопідженій 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 4 (120)/2017

ГИНЕКОЛОГИЯ

Використання міфепристону з метою передопераційної підготовки жінок репродуктивного віку з лейоміомою матки

А.Г. Корнацька, Г.В. Чубей, М.А. Флаксемберг107

Особенности оперативного лечения гинекологических заболеваний лапаротомическим та лапароскопическим доступом у женщин с экстрагенитальной патологией

В.В. Костіков111

Менструальна функція у жінок з аденоміозом у поєднанні з гіперпластичними процесами ендометрія на тлі гормонотерапії

В.О. Бенюк, В.В. Курочка, С.В. Бенюк, Д.М. Алтібаєва115

Клинико-психологические особенности течения акне у женщин с бесплодием

О.И. Заднипрная118

БЕСПЛОДИЕ И ПЛАНИРОВАНИЕ СЕМЬИ

Оптимізація підходів до розродження жінок, які завагітніли після застосування лікувальних програм допоміжних репродуктивних технологій

Н.П. Гончарук, Н.Р. Ковида123

ОНКОЛОГИЯ

Possibility of clinical application of polymorphic variants of the genes ESR1 and CYP2D6*4 in patients with breast and endometrial cancer

O.V. Paliychuk, L.Z. Polishchuk, Z.I. Rossokha127

МЕЖДУНАРОДНЫЕ ПРОТОКОЛЫ

Менеджмент тазовых предлежаний плода

Green-top Guideline No. 20b, Март 2017134

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Менеджмент беременности с имплантацией в области рубца на матке: отчет о случае

Mini Mammen Roy and Forough Radfar143

Шановні читачі!

**Триває передплата 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 (збоєння безпліддя пов'язане з недостатністю жовтого тіла. **Застосування.** Препарат приймати по 1 таблетці 1 раз на день. Лікування триває протягом 3 місяців без перерви на час менструації. **Протипоказання.** Не можна застосовувати у випадку підвищеної чутливості до плодів прутняку звичайного або до будь-якого із допоміжних компонентів препарату. **Особливі застереження.** У випадку виникнення болю або набуття молочних залоз, а також при порушеннях менструального циклу рекомендується проконсультуватися з лікарем, оскільки ці симптоми можуть свідчити про захворювання, що потребує медичного дослідження. **Застосування у період вагітності або годування груддю.** Не можна застосовувати у період вагітності або годування груддю (може спричинити зменшення лактації). **Побічні реакції.** Після застосування лікарських засобів, які містять плоди прутняку звичайного, повідомлялося про такі симптоми, як головний біль, свербіж або шлунково-кишковий дискомфорт, який проявляється нудотою, болем у ділянці шлунка. Можливі прояви підвищеної чутливості у вигляді висипу, кропив'янки, набряку Квінке, утруднення дихання та кохання.

- В.П. Сметник, Л.Б. Бутарева Научный центр акушерства, гинекологии та перинатологии РАМН, Москва. Журнал «Проблемы репродукции», том 11, 5/2005, стр. 50-54
- W. Wuttke et al 1997, Geb fra 57, 569-574
- Інструкція для медичного застосування препарату

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

Розкриваючи силу рослин

Запалення нирок? Цистит?

Канефрон® Н

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



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

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

Джерело: 1 - Медведь В.И., Исламова Е.В. (2009) Безопасность Канефрона Н во время беременности: от клинического опыта к доказательствам. Мед. аспекты здоровья женщины, 3(20): 2-5. Кравченко Н.Ф., 2 - Мурашко Л.Е. (2008) Использование препарата Канефрон® Н для профилактики и лечения гестоза при патологии мочевыделительной системы. Репрод. здоровье женщины, 1 (35): 48-51. 3 - Каладзе Н.Н., Слободан Е.И. (2012) Патогенетически ориентированный метод оптимизации восстановительного лечения детей, больных хроническим пиелонефритом. Соврем. педиатрия, 2(42): 124-129. 4 - Дулар И.О., Лобода О.М., Крот В.Ф. та ін. (2009) 12-місячне порівняльне дослідження застосування препарату Канефрон® Н у лікуванні хворих із інфекцією сечової системи. Здоровье мужчины, 3(30): 85-90.

Виробник: Біонорика (Німеччина)

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

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

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

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

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

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

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

Эл. адрес: alexandra@zdr.kiev.ua

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

Необходимый минимум – 90% правильных ответов.

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

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

Фамилии докторов, получивших сертификаты

За правильные ответы на тесты к статье:

**«Психологічні аспекти роботи акушера-гінеколога
у випадку перинатальних втрат (Клінічна лекція)»**

(С.І. Жук, О.Д. Щуревська, А.О.Шляхтіна)

Савич Н.Б.

Солига Г.Н.

За правильные ответы на тесты к статье:

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

Артюх Л.П.

Козлов В.Л.

Кокотова Т.Ф.

Малова В.П.

Солига Г.

Солига Г.Н.

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

Редкие клинические наблюдения солидной псевдопапиллярной неоплазмы поджелудочной железы у беременных

А.И. Дронов^{1,2,3}, В.Л. Дронова¹, Л.А.Рощина^{1,2}, А.Н.Мокрик¹

¹ТУ "Институт педиатрии, акушерства и гинекологии Национальной академии медицинских наук Украины", г. Киев

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

³Центр хирургии печени, поджелудочной железы и желчных протоков имени В.С. Земскова, г. Киев

В статье приведены мировые данные относительно частоты встречаемости, клинической картины и диагностики солидной псевдопапиллярной неоплазмы как в целом, так и у беременных. Подробно описаны два клинических случая солидной псевдопапиллярной неоплазмы у беременных, которым оказывалась высокоспециализированная хирургическая и перинатальная помощь в стационарах Центра хирургии заболеваний печени, желчных протоков и поджелудочной железы имени В.С. Земскова (хирургическое отделение) и в отделении оперативной гинекологии Государственного учреждения «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии Национальной академии медицинских наук Украины». Продемонстрированы особенности диагностики, хирургического лечения больных с солидными псевдопапиллярными неоплазмами во время беременности.

Ключевые слова: солидная псевдопапиллярная неоплазма, хирургическое лечение, беременность, тактика ведения беременности и родов.

Опухоли различных локализаций, в том числе поджелудочной железы, сочетающиеся с беременностью, встречаются относительно редко. Практически все опухоли могут развиваться на фоне существующей беременности, равно как и беременность возможна при новообразованиях различной локализации. В таких ситуациях клинический принцип в акушерстве сохранить ребенку мать, а матери ребенка не всегда выполним, приходится выбирать между риском для жизни матери и будущего ребенка [1]. Беременные, неожиданно получившие информацию о наличии у них опухоли, которая может оказать негативное влияние на их организм и будущего ребенка, испытывают психоэмоциональное напряжение. Несмотря на это они нуждаются в информации о возможных вариантах развития и отдаленных результатах заболевания для принятия решения о сохранении беременности и дальнейшего лечения.

Врачи, решая вопрос о ведении беременности, родов, лечении беременной с опухолями, разрабатывая схему диагностических и лечебных мероприятий, не могут с полной уверенностью предсказать степень риска для жизни больной и ее будущего ребенка, но могут их минимизировать с учетом опыта, знаний и существующих стандартов. Решение этих задач затруднено, так как наличие специальной литературы, касающейся тактики лечения опухолей при беременности, недостаточно; отсутствуют рекомендации, протоколы по ведению беременных с опухолями. Из-за скудной объективной информации, связанной с казуистичностью клинического материала, порой принимаются ошибочные решения в тактике ведения таких пациенток, которые приводят к трагедии. Кроме того, в этих ситуациях необходимо тесное сотрудничество акушерско-гинекологической и хирургической служб.

Случаи сочетания солидной псевдопапиллярной неоплазмы поджелудочной железы и беременности большинству практических врачей неизвестны, так как это довольно редкое заболевание. В доступных источниках до 2015 года было описано 2744 пациента с солидной псевдопапиллярной неоплазмой поджелудочной железы и 25 случаев всех неоплазм поджелудочной железы при беременности [5, 15]. В структуре всех опухолей поджелудочной железы солидная псевдопапиллярная неоплазма составляет 2,5%, 5% – всех кистозных опухолей и 1–2% – экзокринных опухолей поджелудочной железы [3]. Впервые эта опухоль была описана в 1959 году Dr. Frantz [3, 9, 15]. В историческом аспекте интересны ранее существовавшие синонимы солидной псевдопапиллярной неоплазмы поджелудочной железы: солидная кистозная опухоль, папиллярная кистозная неоплазма, папиллярная кистозная опухоль, папиллярная эпителиальная неоплазма, солидная и папиллярная эпителиальная неоплазма, папиллярная эпителиальная опухоль, опухоль Frantz, опухоль Gruber–Frantz, опухоль Hamoudi, солидная и папиллярная опухоль, солидная кистозно-папиллярная эпителиальная неоплазма, доброкачественная или злокачественная папиллярная опухоль поджелудочной железы, аденокарцинома поджелудочной железы в детском возрасте [3, 15].

В 1996 г. Всемирная Организация Здравоохранения (ВОЗ) приняла название Solid pseudopapillary neoplasm (SPN), то есть солидная псевдопапиллярная неоплазма [3, 15]. Известно, что в 91,3% случаев она встречается у молодых женщин в возрасте 20–40 лет, преимущественно у азиаток [6–8, 14, 15]. Чаще всего солидная псевдопапиллярная неоплазма поджелудочной железы локализуется в хвосте, хотя может поражать любой ее отдел [3]. Это заболевание в большинстве случаев протекает бессимптомно [3]. Паранеопластические синдромы возникают редко. Солидная псевдопапиллярная опухоль может достигать больших размеров, что приводит к развитию симптомов сдавления соседних органов – желудка, двенадцатиперстной кишки, внепеченочных желчных протоков. В результате чего возникают такие симптомы, как быстрое насыщение, рвота, желтуха. Основная жалоба пациентов с солидной папиллярной неоплазмой поджелудочной железы – боль в эпигастриальной области, которая наблюдается у 84% пациентов [15].

Ультрасонографическое исследование, компьютерная томография, магнитно-резонансная томография позволяют выявить наличие опухолевого образования в брюшной полости или забрюшинном пространстве. Поэтому приходится проводить дифференциальную диагностику между опухолями почек, коры надпочечников, гепатобиллиарной зоны, используя специфические методы исследования, в том числе иммунологические тесты (онкофетальные антигены, ферменты, гормоны, рецепторы, другие соединения). В диагностике солидных псевдопапиллярных неоплазм поджелудоч-

ной железы широко используются иммуногистохимические исследования. При этом типе опухолей выявляют экспрессию белков Cytokeratin pan, Cytokeratin 7, Synaptophysin, Chromogranin A, S100. Индекс пролиферативной активности может колебаться от 2% до 80% (процент клеток, экспрессирующих белок Ki-67) [3].

При иммуногистохимическом типировании солидных псевдопапиллярных неоплазм поджелудочной железы используют альфа-1-антитрипсин, альфа-1-антихемотрипсин (позитивны в мелких кластерах клеток или отдельных клетках), нейронспецифическую энолазу (обычно отмечают диффузную окраску), виментин (диффузная окраска) и рецепторы прогестерона [13]. Как правило, солидная псевдопапиллярная неоплазма поджелудочной железы имеет благоприятное клиническое течение. Метастазы и рецидивы при данной опухоли отмечаются в 15% случаев [3, 12]. При этом наиболее часто метастазы выявляются в печени [3, 6]. Следует отметить, что критерии малигнизации солидной псевдопапиллярной неоплазмы четко не определены. Периневральная инвазия, инвазия сосудов, прорастание в окружающую ткань поджелудочной железы и соседние органы являются признаками злокачественного течения [2, 3, 15]. В этом случае опухоль расценивается как солидная псевдопапиллярная карцинома [2, 3, 15]. О малигнизации опухоли также свидетельствуют высокий митотический индекс и некробиотические изменения клеточных гнезд (клетки с пикнотическим ядром и эозинофильной цитоплазмой). Однако опухоли без указанных признаков злокачественности также могут метастазировать [3, 16]. Таким образом, солидные псевдопапиллярные образования могут рассматриваться как опухоли с неясным злокачественным потенциалом [3].

Радикальное удаление опухоли и ее метастазов (при их наличии) является правильной стратегией выбора лечения, что приводит к относительно благоприятному клиническому прогнозу [2-4, 13]. После полного удаления опухоли более 95% пациентов полностью излечиваются [3, 11]. Местное распространение или диссеминация по брюшине возможны в результате травмы брюшной полости или разрыва опухоли [3, 11]. Даже у пациентов с местным распространением опухоли, рецидивами или метастазами отмечается длительный безрецидивный период после проведенного лечения [16].

Учитывая единичные случаи сочетания беременности с солидной псевдопапиллярной неоплазмой поджелудочной железы, в акушерстве, гинекологии, хирургии, онкологии остается ряд нерешенных вопросов, касающихся ведения беременности, родов, методов выбора диагностики и лечения. Диагностический алгоритм солидной псевдопапиллярной неоплазмы поджелудочной железы во время беременности также базируется на лабораторных, инструментальных, цитологических, иммуногистохимических методах исследования. Однако врач во время беременности должен учитывать риск радиационного воздействия на плод при назначении и выполнении инструментальных методов. При первичной диагностике опухолей у беременных используются эндоскопическая и/или трансабдоминальная ультразвукография. Как показали исследования, однократное выполнение компьютерной томографии органов брюшной полости у беременных не приводит к увеличению риска развития мальформаций у плода. Однако компьютерная томография органов брюшной полости, выполняемая в I триместре беременности, приводит к увеличению частоты спонтанных аборт и повышает частоту развития рака у детей (при экспозиции 0,03 Гр 1 случай рака на 500–1000 новорожденных). Первый триместр беременности является абсолютным противопоказанием к выполнению магнитно-резонансной томографии и магнитно-резонансной панкреатохолангиографии из-за тератогенного воздействия на плод. При опухо-

лях гепатобилиарной зоны во время беременности выполняется эндоскопическая ретроградная панкреатохолангиография с целью диагностики и билиарной декомпрессии. Риск лучевой нагрузки на плод во время эндоскопической ретроградной панкреатохолангиографии (0,0031 Гр) значительно ниже, чем при компьютерной томографии (0,024–0,03 Гр). В настоящее время признана тератогенная доза лучевой нагрузки на плод 0,05–0,1 Гр [5].

После диагностирования солидной псевдопапиллярной неоплазмы поджелудочной железы у беременной возникает потребность в оперативном лечении. Согласно рекомендациям Американской коллегии акушеров и гинекологов любые хирургические вмешательства в течение I триместра беременности сопряжены с развитием спонтанных аборт и врожденных аномалий плода. Тем не менее, опухоли с очевидной злокачественностью или высоким злокачественным потенциалом, диагностированные в течение I триместра беременности, следует лечить так же, как и злокачественные, при первой возможности [5]. Отсрочка операции для эмбриональной зрелости должна быть сбалансирована с риском прогрессирования заболевания у матери. Второй триместр является предпочтительным временем для плановых хирургических вмешательств во время беременности [5]. В III триместре оперативное вмешательство повышает риск преждевременных родов [5]. К этому времени обычно достигается зрелость плода, поэтому выполняется родоразрешение (самостоятельные роды или кесарево сечение), а оперативное вмешательство по поводу опухолевого процесса проводится в послеродовой период [5]. В одном из клинических случаев родоразрешение (кесарево сечение) было выполнено одновременно с оперативным вмешательством по поводу солидной псевдопапиллярной неоплазмы головки поджелудочной железы (энуклеация опухоли поджелудочной железы). При возникновении таких грозных осложнений, как разрыв опухоли, кровотечение из опухоли, оперативное лечение проводится в любом сроке беременности. Кроме того, необходимо учитывать задержку внутриутробного развития плода, которая также может быть показанием к оперативному лечению во время беременности [5].

Представляем результаты диагностики, хирургического лечения, тактики ведения беременности, родов двух больных с солидными псевдопапиллярными неоплазмами поджелудочной железы, которые были оперированы на разных сроках гестации в период с 2009 по 2016 г.

Пациентка К., 39 лет, жительница Луганской области, госпитализирована в плановом порядке 19.01.2009 г. в хирургическое отделение Центра хирургии заболеваний печени, желчных протоков и поджелудочной железы имени В.С. Земскова по направлению государственного учреждения «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии Национальной академии медицинских наук Украины» с диагнозом: Беременность 20 нед. Цистаденома поджелудочной железы.

Давность заболевания составляла 6 нед. При плановом рутинном ультразвукографическом исследовании по месту жительства выявлено объемное образование больших размеров (125×116 мм) в проекции хвоста поджелудочной железы. Пациентка с 08.12.2008 г. по 15.12.2008 г. находилась на обследовании в гинекологическом отделении Луганской областной клинической больницы, где был установлен диагноз: Беременность 14–15 нед. Отягощенный акушерский анамнез. Киста поджелудочной железы.

При госпитализации в стационар состояние пациентки оценено как средней тяжести. Пульс 76 уд/мин, АД – 120/70 мм рт.ст. Живот принимает участие в акте дыхания, несколько увеличен в размерах, безболезненный при пальпации. В приемном отделении установлен диагноз: Киста хвоста поджелудочной железы. Беременность 20–21 нед.

При госпитализации 19.01.2009 г. общий анализ крови: эритроциты – $3,9 \times 10^{12}/л$, гемоглобин 118 г/л, лейкоциты $11,4 \times 10^9/л$, СОЭ – 20 мм/ч; глюкоза крови – 4,4 ммоль/л; биохимический анализ крови: билирубин – 15 мкмоль/л, мочевины – 5,3 ммоль/л, общий белок – 69,6 г/л. При УЗИ органов брюшной полости 19.01.2009 г. выявлено в эпигастриальной области гетерогенное образование 175×120 мм с гипогенными включениями 10–20 мм, исходящее из хвоста поджелудочной железы. По данным ЭКГ: ритм синусовый, регулярный. Онкофетальные антигены не повышены: СА19.9 – 0,8 ЕД/мл, раково-эмбриональный антиген – 0,48 нг/мл.

Под контролем ультразвукографии пациентке 20.01.2009 г. была выполнена тонкоигльная пункционная биопсия образования брюшной полости. По данным цитологического исследования: на фоне крови, кистозного содержимого, небольшого количества лейкоцитов определялись клетки с признаками выраженной пролиферации, частично – с вакуолярной дистрофией. Цитологические данные свидетельствовали о доброкачественности опухолевого процесса (нейроэндокринной опухоли поджелудочной железы). Исходя из того что большие размеры опухоли представляли угрозу развития тяжелых осложнений в форме внутриутробного ограничения роста плода (Intrauterine growth restriction), разрыва опухоли, принято решение о выполнении оперативного лечения во II триместре беременности несмотря на низкий потенциал ее злокачественности.

23.01.2009 г. выполнена дистальная резекция поджелудочной железы со спленэктомией (протокол операции № 133). Общее время операции составило 4 часа. Общее время анестезии – 4 ч 30 мин. Обезболивание – эндотрахеальный наркоз. Кровопотеря – 600 мл. Доступом по de Rio Branco с поворотом налево выполнена лапаротомия. При ревизии органов брюшной полости: печень не увеличена, поверхность гладкая, в проекции хвоста поджелудочной железы с распространением на левое подреберье определяется опухолевидное образование 250×350 мм. В опухолевый конгломерат вовлечены желудок, поперечная ободочная кишка с брыжейкой, сосуды селезенки. Селезенка – 180×150 мм. Регионарные лимфатические узлы не увеличены. Матка соответствовала 21-й неделе беременности. Выполнена дистальная резекция поджелудочной железы с опухолью, спленэктомия. Ткань поджелудочной железы пересечена на 2 см проксимальнее опухоли и ушита. Брюшная полость дренирована.

Макропрепарат: кистозная, неоднородная опухоль 250×350 мм. Стенка на разрезе 0,6 мм. Поверхность разреза дольчатая, бугристая. Содержимое кистозной опухоли геморрагическое. Все новообразование представлено в форме геморрагически-кистозных изменений.

Результаты патолого-гистологического исследования № 709-726 от 02.02.2009 г.: Сплошная псевдопапиллярная опухоль хвоста поджелудочной железы с низкой митотической активностью и низким злокачественным потенциалом. В регионарных лимфатических узлах отмечена реактивная гиперплазия. В селезенке – острые нарушения кровообращения.

Больная К. выписана из стационара на 22-е сутки (10.02.2009 г.) в удовлетворительном состоянии. В послеоперационный период беременность протекала без особых отклонений от нормы. Посредством кесарева сечения 25.05.2009 г. извлечена здоровая девочка с массой тела 3600 г, ростом 55 см, оценка по шкале Апгар – 9 баллов. Срок данного наблюдения составил 8 лет. Ребенок развивается соответственно возрасту. На сегодня пациентка жива, полностью излечена. В заместительной терапии эндокринной и эндокринной функции поджелудочной железы не нуждается.

Второй клинический случай диагностики и лечения беременной женщины с солидной псевдопапиллярной неоплазмой поджелудочной железы отличался от первого по принятой тактике оперативного лечения.

Пациентка Д., 32 года, жительница Хмельницкой области, госпитализирована в плановом порядке 13.04.2016 г. в хирургическое отделение Центра хирургии заболеваний печени, желчных протоков и поджелудочной железы имени В.С. Земскова с диагнозом: Новообразование поджелудочной железы. Беременность 25 нед. Двигательная дисфункция нижних конечностей.

Опухоль в проекции головки поджелудочной железы выявлена как случайная находка при обследовании во II триместре беременности по поводу двигательной дисфункции нижних конечностей, возникшей после перенесенной респираторной вирусной инфекции. При магнитно-резонансной компьютерной томографии органов брюшной полости 05.04.2016 г. в проекции головки поджелудочной железы визуализировано объемное образование размерами $102 \times 88 \times 93$ мм с бугристым контуром и кистозно-солидным компонентом. Другие органы брюшной полости и забрюшинного пространства без патологических изменений. Позвоночник с дегенеративно-дистрофическими изменениями.

Во время обследования пациентки в хирургическом отделении Центра хирургии заболеваний печени, желчных протоков и поджелудочной железы имени В.С. Земскова с 13.04.2016 г. по 19.04.2016 г. выполнен весь спектр лабораторно-инструментальных методов обследования. При ультразвуковой диагностике органов брюшной полости 13.04.2016 г. выявлено в проекции головки поджелудочной железы образование 102×96 мм с гипогенными включениями 52–37 мм. По данным ЭКГ ритм синусовый, регулярный. Онкофетальный антиген не повышен: СА19.9 – 2,7 ЕД/мл. Пациентке под контролем ультразвукографии была выполнена тонкоигльная пункционная биопсия образования 14.04.2016 г. По результатам цитологического исследования 19.04.2016 г.: фрагменты мелкоклеточной опухоли с участками солидной папиллярной структуры. Установлен диагноз: Сплошная псевдопапиллярная неоплазма поджелудочной железы. Учитывая небольшие размеры опухоли, низкий потенциал злокачественности опухоли поджелудочной железы и срок гестации, принято решение о динамическом наблюдении и совместном родоразрешении с оперативным вмешательством на поджелудочной железе в III триместре. Больная была госпитализирована в отделение оперативной гинекологии ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии Национальной академии медицинских наук Украины» 03.06.2016 г. в III триместре беременности. Кесарево сечение и энуклеация кисты головки поджелудочной железы выполнены 23.06.2016 г.

В состав хирургической бригады вошли врачи: акушер-гинеколог, неонатолог, хирург-онколог. В течение 10 мин было выполнено корпоральное кесарево сечение. Извлечена девочка с массой тела 2720 г, ростом 48 см, оценка по шкале Апгар – 5–6 баллов. На следующем этапе выполнена энуклеация опухоли поджелудочной железы (протокол операции № 125). Общее время операции составило 3 ч. Обезболивание – эпидуральная анестезия, нейролептаналгезия. Общая кровопотеря – 800 мл. При верхнесрединной лапаротомии и ревизии органов брюшной полости: печень не увеличена, поверхность гладкая. Хоledох 7 мм в диаметре. В проекции головки поджелудочной железы – опухолевидное образование $100 \times 100 \times 90$ мм. Регионарные лимфатические, парааортальные лимфатические узлы не увеличены. Выполнена энуклеация кистозного образования головки поджелудочной железы. Брюшная полость дренирована, ушита.

Макропрепарат: кистозная, неоднородная опухоль 100×100×90 мм. Содержимое опухоли геморрагическое.

Выполненное 27.04.2016 г. иммуногистохимическое исследование № 413-419 подтвердило природу солидной псевдопапиллярной опухоли поджелудочной железы с низкой митотической активностью и низким злокачественным потенциалом (CD 10, cyclin D1, vimentin, neuron specific enolase, СЕА-экспрессия положительная). В отделении оперативной гинекологии ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии Национальной академии медицинских наук Украины» пациентка находилась с 03.06.2016 г. по 27.06.2016 г. Затем был продолжен курс реабилитации в отделении хирургии Центра хирургии заболеваний печени, желчных протоков и поджелудочной железы имени В.С. Земскова, откуда в удовлетворительном состоянии выписана домой. Срок наблюдения за больной составил 10 мес. Ребенок развивается соответственно возрасту. Мама чувствует себя удовлетворительно. Через 2 мес после операций дисфункциональные нарушения двигательной активности нижних конечностей исчезли, пациентка самостоятельно передвигается, не прибегая к помощи посторонних.

ВЫВОДЫ

1. Существует необходимость обсуждения проблем ведения беременных с опухолями различных локализаций с позиций доказательной медицины. Однако определять оптимальную тактику ведения беременности, родов, обследования

и лечения пациенток с солидными папиллярными неоплазмами, диагностированными во время беременности, врачам приходится индивидуально, исходя из многих составляющих: срока беременности, в каком триместре беременности была впервые диагностирована данная патология; возраста пациентки; распространенности и размеров опухоли; возникших осложнений заболевания; акушерского анамнеза. Принятие решения о сохранении беременности и дальнейшей тактики лечения опухоли, по нашему мнению, все же остается за беременной с данной патологией. И оно во многом зависит от ее информированности.

2. Учитывая низкий потенциал злокачественности солидных псевдопапиллярных опухолей поджелудочной железы, беременные с этой патологией подлежат динамическому мониторингу и могут быть оперированы после родоразрешения или одномоментно. Экстренное оперативное лечение солидной псевдопапиллярной неоплазмы поджелудочной железы при беременности выполняется в любом сроке гестационного периода в случае развития разрыва опухоли и кровотечения. Опухоли с очевидной злокачественностью или высоким злокачественным потенциалом, диагностированные в течение беременности, следует лечить так же, как и злокачественные – при первой возможности. При развитии синдромов внутриутробного ограничения роста плода, сдавления окружающих органов и тканей необходимо выполнить оперативное лечение как можно раньше, с учетом зрелости плода.

Поодинокі клінічні спостереження солідної псевдопапілярної неоплазми підшлункової залози у вагітних

О.І. Дронов, В.Л. Дронова, Л.О. Рощина, О.М. Мокрик

У статті наведені світові дані щодо частоти виникнення, клінічної картини і діагностики солідної псевдопапілярної неоплазми як в цілому, так і у вагітних. Докладно описані два клінічних випадки солідної псевдопапілярної неоплазми у вагітних, яким надавалась високо-спеціалізована хірургічна і перинатальна допомога в стаціонарах Центру хірургії захворювань печінки, жовчних протоків і підшлункової залози імені В.С. Земскова (хірургічне відділення) і у відділенні оперативної гінекології Державної установи «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології Національної академії медичних наук України». Продемонстровані особливості діагностики, хірургічного лікування хворих із солідними псевдопапілярними неоплазмами під час вагітності.

Ключові слова: солідна псевдопапілярна неоплазма, хірургічне лікування, вагітність, тактика ведення вагітності і пологів.

Single clinical observations pseudopapillary solid neoplasms of the pancreas in pregnant women

O.I. Dronov, V.L. Dronov, L.O. Roschyna, O.M. Mokryk

The article presents the world data on the incidence, clinical picture and diagnosis of solid pseudopapillary neoplasm both in general and in pregnant women. Two clinical cases of solid pseudopapillary neoplasm in pregnant women were described in detail, with highly specialized surgical and perinatal care in the hospitals of the Center for Surgery of Liver, Biliary and Pancreatic Diseases n.V.S.Zemskov (surgical department) and in the department of surgical gynecology of the SI «Institute of pediatrics, obstetrics and gynecology National Academy of Medical Sciences of Ukraine». Demonstrate the features of diagnosis, surgical treatment of patients with solid pseudopapillary neoplasms during pregnancy.

Key words: solid pseudopapillary neoplasm, surgical treatment, pregnancy, management of pregnancy and childbirth.

Сведения об авторах

Дронова Виктория Леонидовна – Отделение оперативной гинекологии ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины», 04050, г. Киев, ул. Платона Майборода, 8; тел.: (044) 489-53-63. orcid.org/0000-0002-3863-8910. E-mail: oog_ipag@ukr.net

Дронов Алексей Иванович – Кафедра общей хирургии № 1 Национального медицинского университета имени А.А. Богомольца, отделение оперативной гинекологии ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины». Центр хирургии заболеваний печени, желчных протоков и поджелудочной железы имени В.С. Земскова, 04050, г. Киев, ул. Платона Майборода, 8; тел.: (044) 489-53-63. orcid.org/0000-0003-4033-3195. E-mail: oog_ipag@ukr.net

Рощина Лариса Александровна – Кафедра общей хирургии № 1 Национального медицинского университета имени А.А. Богомольца, отделение оперативной гинекологии ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины»; тел.: (044) 489-53-63. E-mail: oog_ipag@ukr.net

Мокрик Александра Николаевна – Отделение оперативной гинекологии ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины», 04050, г. Киев, ул. Платона Майборода, 8; тел.: (044) 489-53-63. orcid.org/0000-0002-9587-0740. E-mail: oog_ipag@ukr.net

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Вишневская Е.Е. Рак и беременность. – Высшая школа, 2000.
2. Дронов А.И., Горлач А.И., Крючина Е.А. Кистозные неоплазмы поджелудочной железы // Украинский журнал хирургии. – 2008. – № 2. – С. 15-26.
3. Захарцева Л.М., Копчак В.М., Дятел М.В., Пекур Е.А., Копчак К.В., Перерва Л.А., Квасивка А.А. Онкология. Сolidно-псевдопапиллярная неоплазия поджелудочной железы. – 2015. – № 2. – С. 107-112.
4. Adkisson CD, Harris AS, Bridges MD, et al. Solid pseudopapillary tumor of the pancreas: report of five cases. Int J Hepatobil Pancr Dis 2012; 2 (1): 9-14.
5. Casey A, Boyd, Jaime Benarroch-Gampel, Gokhan Kilic and al. Pancreatic neoplasms in pregnancy: diagnostic, complications, and management. J. Gastrointest surg. 2012; 16(5):1064-1071.
6. Chang H, Gong Y, Xu J, et al. Clinical strategy for the management of solid pseudopapillary tumor of the pancreas: aggressive or less? Int J Med Sci 2010; 7 (5): 309-13.
7. Dan D, Rambally R, Cawich SO, et al. Solid pseudopapillary neoplasms of the pancreas: a report of two cases. Case Rep Med 2014; 2014. Article ID 356379. 5 p;
8. de Castro SMM, Singhal D, Aronson DC, et al. Management of solid-pseudopapillary neoplasms of the pancreas: a comparison with standard pancreatic neoplasms. World J Surg 2007;31 (5): 1130-5.
9. Feng JF, Chen W, Guo Y, Liu J. Solid pseudopapillary tumor of the pancreas in a pregnant woman. J Surg Rep 2015; 74(4):560-3.
10. Mac Donald F., Keough V., Huang W. Surgical Therapy of a large pancreatic solid pseudopapillary neoplasm during pregnancy. BMJ Rep 2014;10:1136.
11. Levy C, Pereira L, Dardarian T, Cardonick E. Solid pseudopapillary pancreatic tumor in pregnancy. A case report. J Reprod Med. 2004 Jan;49(1):61-4.
12. Salla C, Chatzipantelis P, Konstantinou P, et al. Endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration cytology diagnosis of solid pseudopapillary tumor of the pancreas: a case report and literature review. World J Gastroenterol 2007; 13 (38): 5158-63.
13. Shuja A, Alkimawi KA. Solid pseudopapillary tumor: a rare neoplasm of the pancreas. Gastroenterol Rep 2014; 2 (2): 145-9.
14. Vassos N, Agaimy A, Klein P, et al. Solid-pseudopapillary neoplasm (SPN) of the pancreas: case series and literature review on an enigmatic entity. Int J Clin Exp Pathol 2013; 6 (6): 1051-9.
15. Vikram Sharanappa, Ramesh M Tambat, Srinivas NM, Abdul Razack Sch J Med Case Rep Solid Pseudopapillary Tumour of Pancreas in Pregnancy: Case Report 2015; 3(1):40-460.
16. Vollmer CM Jr, Dixon E, Grant DR. Management of a solid pseudopapillary tumor of the pancreas with liver metastases. HPB (Oxford) 2003; 5 (4): 264-7.

Статья поступила в редакцию 23.05.17

ТЕСТОВІ ЗАПИТАННЯ

(один або декілька правильних варіантів відповідей на кожне запитання)

1. Частота встречаемости солидной псевдопапиллярной неоплазмы среди всех опухолей поджелудочной железы:

- ☐ 5%
- ☐ 2,5%
- ☐ 1–2%.

2. В каком году ВОЗ приняла название «солидная псевдопапиллярная неоплазма»?

- ☐ 1996
- ☐ 1959
- ☐ 1980.

3. Какова частота встречаемости солидной псевдопапиллярной неоплазмы у молодых азиатских женщин в возрасте 20-40 лет?

- ☐ 84%
- ☐ 91,3%
- ☐ 25,2%.

4. В каком отделе поджелудочной железы чаще всего локализуется солидная псевдопапиллярная неоплазма?

- ☐ В головке
- ☐ В теле
- ☐ В хвосте.

5. Как в большинстве случаев протекает это заболевание?

- ☐ С яркой клинической картиной
- ☐ Бессимптомно
- ☐ Фульминантно.

6. Основная жалоба у пациентов с солидной псевдопапиллярной неоплазмой:

- ☐ Быстрое насыщение
- ☐ Боль в эпигастральной области
- ☐ Снижение массы тела.

7. С какой частотой отмечаются метастазирование и рецидивирование данной опухоли?

- ☐ В 84% случаев
- ☐ В 53% случаев
- ☐ В 15% случаев.

8. В каком органе наиболее часто выявляют метастазы солидной псевдопапиллярной неоплазмы?

- ☐ В селезенке
- ☐ В сальнике
- ☐ В печени.

9. Если солидная псевдопапиллярная неоплазма приобретает злокачественное течение, то в этом случае она расценивается как:

- ☐ Аденокарцинома
- ☐ Карциносаркома
- ☐ Карцинома.

10. Какая доза лучевой нагрузки на плод при выполнении компьютерной томографии или магнитно-резонансной томографии считается тератогенной?

- ☐ 0,03 Гр
- ☐ 0,024 Гр
- ☐ 0,05–0,1 Гр.

11. Какой триместр считается наиболее благоприятным для выполнения оперативного вмешательства во время беременности?

- ☐ I
- ☐ II
- ☐ III.

12. При каких хирургических осложнениях оперативное лечение солидной псевдопапиллярной неоплазмы выполняется независимо от срока беременности?

- ☐ При разрыве опухоли и кровотечении
- ☐ При синдроме сдавления соседних органов
- ☐ При внутриутробном ограничении роста плода.

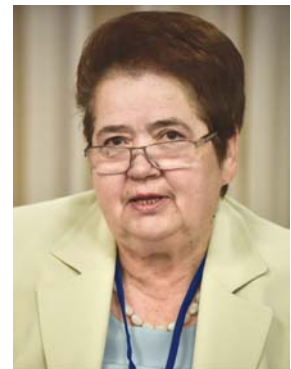
І Міжнародний конгрес «Репродуктивне здоров'я: мультидисциплінарний підхід у безперервному професійному розвитку лікарів»

27–28 квітня 2017 р. у м. Києві за підтримки Міністерства охорони здоров'я України, Національної медичної академії післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, ГО «Всеукраїнська асоціація безперервної професійної освіти лікарів та фармацевтів» та Асоціації перинатологів України відбувся І Міжнародний конгрес «Репродуктивне здоров'я: мультидисциплінарний підхід у безперервному професійному розвитку лікарів». Захід вирізнявся високим рівнем організації та атмосферою особливої гостинності. У рамках конгресу зустрілися висококваліфіковані фахівці зі Швеції, Литви, Чехії, Польщі та України. На секційних засіданнях розглянуто актуальні проблеми акушерсько-гінекологічного профілю, перинатальної медицини та неонатології, представлено нові світові тенденції у забезпеченні репродуктивного здоров'я жінок. В обговоренні найбільш актуальних питань протягом двох днів узяли участь близько 700 учасників конгресу, які мали змогу не тільки перейняти досвід експертів міжнародного рівня, а й висловити власну позицію.



Юрія Васильовича Вороненка вітаю всіх присутніх із початком роботи І Міжнародного конгресу. Співробітники НМАПО імені П.Л. Шупика спрямовують свою діяльність на збереження здоров'я нації та беруть безпосередню участь у реалізації національної політики стосовно зміцнення репродуктивного потенціалу держави. Цей напрям є пріоритетом не тільки для МОЗ України, а й для кожної медичної установи в нашій державі. Сьогоднішня подія – чудова нагода для вирішення багатьох проблем в акушерсько-гінекологічній сфері, адже їхня актуальність змушує науковців усього світу наполегливо працювати над вдосконаленням системи охорони здоров'я.

Індикаторами стану репродуктивного здоров'я населення є рівень і структура материнської та малюкової смертності. На превеликий жаль, за цими показниками протягом останнього десятиліття Україна лідирує серед інших європейських країн, а їхня стабільно негативна динаміка стала поштовхом для активізації державних програм, метою яких є поліпшення якості надання медичної допомоги. Результатом їхньої реалізації стало ухвалення нормативно-правових актів щодо планування сім'ї. В Україні існує законодавча база для збереження та підтримання репродуктивного здоров'я населення, яка відповідає міжнародним нормам. Важливим критерієм якості надання медичної допомоги населенню є відповідний кваліфікаційний рівень лікарів. Тому проведення таких заходів із залученням провідних зарубіжних науковців є необхідною умовою для зміцнення здоров'я нації, адже обмін знаннями та практичним досвідом дозволяє впроваджувати прогресивні підходи до ведення пацієнтів.



І Міжнародний конгрес проходив під гаслом необхідності безперервного професійного розвитку лікарів, адже здобуття нових теоретичних знань і вдосконалення професійних навиків є невід'ємною складовою успішної практики і запорукою довіри пацієнтів.

Конгрес розпочався з урочистого відкриття, під час якого провідні вітчизняні науковці акцентували увагу на актуальних проблемах надання кваліфікованої акушерсько-гінекологічної допомоги жіночому населенню України, необхідності реформування медичної освіти лікарів та шляхах досягнення поставлених цілей. Зарубіжні та вітчизняні фахівці у своїх доповідях поділилися власним досвідом впровадження інноваційних підходів у діагностиці та лікуванні захворювань жіночої репродуктивної системи та продемонстрували результати останніх досліджень з найбільш гострих питань сучасної репродуктології.

Із привітаннями у формі стислої доповіді звернулася до учасників професор кафедри управління охорони здоров'я Національної медичної академії післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, доктор медичних наук Ніна Григорівна Гойда.

— Від імені академіка Національної академії медичних наук України, вельмишановного ректора НМАПО імені П.Л. Шупика, доктора медичних наук, професора

До офіційного відкриття I Міжнародного конгресу долучився **член-кореспондент Національної академії медичних наук України, Президент Асоціації перинатологів України, Перший проректор НМАПО імені П.Л. Шупика, професор кафедри акушерства, гінекології та перинатології НМАПО імені П.Л. Шупика, доктор медичних наук Юрій Петрович Вдовиченко**, який висвітлює шляхи реформування післядипломної освіти та професійного розвитку лікарів на сучасному етапі.



— НМАПО імені П.Л. Шупика вже понад 15 років працює над створенням ефективних схем реформування медичної галузі України. Спільними зусиллями нам вдалося здійснити кілька кроків уперед у цьому напрямі, але попереду ще дуже багато роботи. Важливим критерієм розвитку медичної галузі в Україні є стандартизація освітнього процесу та підготовка кадрів відповідно до європейських норм, які включають три основні компоненти: додипломну та післядипломну освіту, а також безперервний професійний розвиток медичних працівників. Увагу науковців привертають дві останні складові. Окрім інтернатури як обов'язкової форми первинної спеціалізації у Законі України «Про вищу освіту» йдеться про новий для нашої держави напрям освіти лікарів — резидентуру, який передбачає роботу медичного працівника в університетській клініці. Цей підхід широко застосовується в багатьох прогресивних європейських державах і є ефективним методом отримання практичних знань та досвіду роботи для подальшої самостійної практичної діяльності лікаря. Розроблена нашою академією нова структура післядипломної освіти в Україні включає: навчання в інтернатурі за 16 лікарськими спеціальностями протягом 2–3 років (65–70% усіх посад), проходження резидентури за 47 лікарськими спеціальностями протягом двох років, наступну спеціалізацію (30–35% посад) та подальший безперервний професійний розвиток. Така схема навчання лікарів є прототипом європейської системи. Її впровадження в Україні — цільова мета реформування медичної галузі.

Представлені під час основної частини конгресу доповіді стосувалися менеджменту загрози переривання вагітності, гестозів вагітних, резус-конфлікту матері та плода, невідкладних станів в акушерстві та гінекології. Запрошені спікери обговорили проблеми, пов'язані з діагностикою та лікуванням екстрагенітальної патології вагітних, полікістозу яєчників, ендометріозу та онкологічних захворювань органів репродуктивної системи. Окрему секцію було присвячено ендоскопії, малоінвазивним та допоміжним репродуктивним технологіям, суперечливим питанням ультразвукової діагностики та медичної генетики. Для більш детального розгляду різних аспектів репродуктивного здоров'я жінки до участі в конгресі були запрошені не тільки акушери-гінекологи, а й анестезіологи, урологи, ендокринологи, спеціалісти ультразвукової діагностики та генетики, неонатологи та лікарі інших спеціальностей. З актуальними доповідями щодо міждисциплінарних проблем виступили такі корифеї медицини, як: **Дубров Сергій Олександрович**, доктор мед. наук, професор кафедри анестезіології та інтенсивної терапії Національного медичного університету імені О.О. Богомольця, президент Асоціації анестезіологів України, головний позаштатний спеціаліст МОЗ України зі спеціальності «Анестезіологія»; **Ткаченко Руслан Афанасійович**, доктор мед. наук, професор, професор кафедри акушерства, гінеко-

логії і репродуктології НМАПО імені П.Л. Шупика, головний спеціаліст з питань акушерської реанімації ДООЗ КМДА; **Серняк Юрій Петрович**, доктор мед. наук, професор, лікар-уролог; **Маньковський Борис Микитович**, доктор мед. наук, професор, член-кореспондент НАМН України, головний позаштатний спеціаліст МОЗ України зі спеціальності «Ендокринологія», президент Української діабетичної асоціації, завідувач кафедри діабетології НМАПО імені П.Л. Шупика; **Шунько Єлизавета Євгенівна** (доктор мед. наук, професор, член-кореспондент НАМН України, завідувач кафедри неонатології НМАПО імені П.Л. Шупика); **Резніков Олександр Григорович**, доктор мед. наук, професор, академік НАМН України, завідувач відділу ендокринології репродукції та адаптації ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України»; **Медведь Володимир Ісакович**, доктор мед. наук, професор, член-кореспондент НАМН України, керівник відділення внутрішньої патології вагітних ДУ «ІПАГ НАМН України»; **Анікусько Микола Федорович**, лікар хірург-онколог, завідувач хірургічним відділенням Київського міського клінічного онкологічного центру; **Поворознюк Владислав Володимирович**, доктор мед. наук, професор, президент Української асоціації остеопорозу, Української асоціації менопаузи, андропаузи та захворювань кістково-м'язової системи, керівник Українського відділення Європейської асоціації з проблем вітаміну D (EVIDAS).

З питань сучасного стану важких менструальних кровотеч на тлі міом та аденоміозу та новітнього методу неінвазивного оперативного їхнього лікування зі своїми доповідями виступили гостя зі Швеції, доктор медицини, доцент кафедри акушерства і гінекології Каролінського інституту, провідний консультант Каролінської університетської клініки **Міріам Мінтс** (Стокгольм, Швеція) та український фахівець з онкогінекології, кандидат медичних наук, завідувач відділенням онкогінекології Київського міського клінічного онкологічного центру, головний позаштатний спеціаліст зі спеціальності «Онкогінекологія» ДООЗ м. Києва **Манжура Олена Петрівна**.

Велику зацікавленість присутніх викликала доповідь почесної гості зі Швеції **доктора медицини та філософії, професора Інституту клінічних досліджень Департаменту акушерства і гінекології Каролінської університетської клініки та Каролінського інституту Соні Андерссон (м. Стокгольм, Швеція)**, яка поділилася з учасниками заходу власним досвідом впровадження скринінгової програми раку шийки матки у Швеції.



— Рак шийки матки характеризується високим рівнем поширеності серед жіночого населення світу і становить велику частку у структурі смертності від онкологічних захворювань. Тому профілактика цієї патології передбачає впровадження ефективної скринінгової програми. У Швеції протягом останніх десятиліть вдалося істотно знизити поширеність цього захворювання, що підтверджують дані статистичних досліджень. Кожна жінка повинна усвідомити, що рак шийки матки — це не захворювання «одного дня», а тривалий та багаторічний процес. Тому важливою умовою ефективності скринінгу є періодичне проведення профілактичних досліджень. Виявлення патологічних змін епітелію шийки матки на ранніх стадіях дозволяє запобігти прогресуванню дисплазії та подальшій малігнізації. Ще один не менш важливий критерій якості скринінгу — це діапазон охоплення жіно-

чого населення, який, відповідно до європейських стандартів, має становити на менше ніж 85%. Впровадження якісної скринінгової програми з метою виявлення преінвазивних захворювань шийки матки має бути пріоритетним напрямом надання кваліфікованої гінекологічної допомоги жіночому населенню у кожній країні.

Найактуальнішу сучасну тему дефіциту вітаміну D та пов'язані з нею проблеми ускладнень вагітності висвітлювали такі корифеї, як доктор медичних наук, професор, завідувач кафедри акушерства, гінекології і перинатології ФПДО Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького **Пирогова Віра Іванівна** та польський фахівець, доктор медицини, професор кафедри біохімії, радіоімуннології та експериментальної медицини, Президент Європейської асоціації вітаміну D (EVIDAS), старший доцент Дитячого меморіального інституту здоров'я **Павел Плутовські** (Варшава, Польща).

Доповідь професора Пирогової В.І. викликала цікаві питання у фахівців з Польщі, і він висловив велику подяку за цікаві матеріали, представлені Україною, тому що вони можуть бути використані на європейському рівні.

Використання мультидисциплінарного підходу до вирішення суперечливих питань акушерсько-гінекологічної сфери – це прогресивний метод поліпшення надання медичної допомоги жіночому населенню України. Залучення експертів суміжних вузьких спеціальностей до участі у таких заходах дозволяє розширити усталені уявлення та пізнати нові аспекти певної проблеми. І Міжна-



родний конгрес «Репродуктивне здоров'я: мультидисциплінарний підхід у безперервному професійному розвитку лікарів» став майданчиком для обміну безцінним досвідом між вітчизняними науковцями, лікарями-практиками та представниками європейської медичної спільноти. Новітні досягнення науково-технічного прогресу вимагають від медичних працівників відповідних знань та вмінь, тому безперервний професійний розвиток – це невід'ємна складова діяльності сучасного лікаря.

Із усіма тезами доповідей, представлених у рамках заходу, нашим читачам пропонуємо ознайомитися на сторінках цього та найближчих номерів.

За матеріалами «Здоров'я України» Люни Цюти



Тяжелые менструальные кровотечения: современные подходы в диагностике и лечении

27–28 апреля в Киеве состоялась конференция «Репродуктивное здоровье: мультидисциплинарный подход к непрерывному профессиональному развитию врачей», в рамках которой были представлены доклады, касающиеся репродуктивного здоровья женщины с точки зрения акушерства, перинатальной медицины и гинекологии, а также инноваций в малоинвазивной хирургии и ВРТ. Среди зарубежных гостей, принимавших участие в конференции в качестве докладчиков, была Мириам Минтс, доктор медицины, доцент кафедры акушерства и гинекологии Каролинского института, ведущий консультант Каролинской университетской клиники (Стокгольм, Швеция). Свой доклад она посвятила теме тяжелых менструальных кровотечений и современным подходам к их терапии.

В первой части доклада шла речь о необходимости определения терминов патологического и нормального кровотечения. Нормальным кровотечением, по современным стандартам, считается менструация длительностью до семи дней. Кровотечение длительностью более семи дней считается патологическим. Объем потерянной крови до 80 мл считается нормой, превышение кровопотери в 80 мл называют патологическим. Однако оценка объема кровотечений самой женщиной может быть субъективной: например, из-за активного образа жизни смена прокладки дважды в день кажется ей признаком того, что кровотечение слишком сильное; с другой стороны, в некоторых культурах (в частности в Средней Азии) сильное кровотечение может считаться признаком женственности, и такие пациентки поступают к врачу с выраженной анемией, при этом считая, что патологического кровотечения у них нет. При сборе анамнеза врачу необходимо учитывать эти факторы.

Перед назначением терапии важно выяснить причину патологических кровотечений. Доктор Мириам Минтс напомнила слушателям о диагностической системе PALM–COEIN, принятой в 2011 году Международной Ассоциацией Акушеров и Гинекологов. Буквы в этой аббревиатуре в переводе означают полип (P), аденомиоз (A), лейомиому (L), злокачественную опухоль и гиперплазию (M), коагулопатию (C), овulatoryную дисфункцию (O), эндометриальные причины (E), ятрогенные причины (I) и не классифицированные причины (N). Причины, объединенные в аббревиатуре PALM, составляют 30–35% при патологических кровотечениях, 50% принадлежат к группе причин COEIN. Во второй группе женщин результаты УЗИ и анализов могут быть близкими к идеальным, однако кровотечение все равно присутствует. По данным, представленным в докладе, у 13% женщин диагностируется коагулопатия, в частности дефицит фактора Виллебранда. При первой степени этого заболевания патологические менструальные кровотечения являются единственным симптомом, и именно акушер-гинеколог выявляет основное заболевание.

Однако, как уже было сказано, женщины могут оценивать кровотечения субъективно, и для того чтобы получить объективную оценку, доктор Мириам Минтс рекомендует использовать Pictorial Blood Assessment Chart (PBAC) – таблицу, в которой женщина должна отметить, сколько раз она меняет тампоны или прокладки во время одной менструации. Результаты оцениваются в баллах, количество баллов свыше 100 означает патологическое кро-

вотечение. Если оценка женщины не является субъективной, важно осмотреть щитовидную железу, провести УЗИ, выполнить биопсию эндометрия, гистероскопию, задать вопросы, которые помогут определить вероятность коагулопатии (были ли послеродовые кровотечения, «кровит» ли женщина при походе к стоматологу – при удалении зуба, легко ли образуются синяки на теле). Если ответы положительные, рекомендуется брать анализы для выявления нарушений коагуляции крови. Однако при отрицательных ответах на эти вопросы назначать дорогостоящие анализы нет необходимости.

Биопсию эндометрия для диагностики причины патологических кровотечений доктор Мириам Минтс рекомендует проводить женщинам не только старше 45 лет, но и более молодым, так как в 10% случаев рак эндометрия обнаруживают у женщин в возрасте до 40–45 лет. При этом у 10% женщин кровотечение является единственным симптомом рака эндометрия. От выскабливания тела матки докладчица рекомендует отказаться в пользу метода пайпель-биопсии, при котором тонкий зонд вводится в тело матки – им аспирируются клетки для дальнейшего анализа. Такой анализ можно провести во время первого приема пациентки. Для более точной диагностики, кроме ультразвукового исследования, докладчица рекомендует использовать также сонографию. При диагностике важно определить, какой именно группой причин из системы PALM–COEIN вызвано патологическое кровотечение.

Революцию в лечении патологических кровотечений в свое время произвела спираль с левоноргестрелом. Благодаря ей многие женщины, которые раньше были обречены на гистерэктомию, живут с маткой и без кровотечений. Контрацептивный эффект левоноргестрела является вторичным, но назначать спираль приходится женщинам старше 40 лет, так как у них кровотечения более частое явление, как и тромбоз, риск которого повышается с возрастом. Современный эффективный препарат для лечения меноррагии – транексамовая кислота (препарат Виданол, таблетки, 1 таблетка содержит 500 мг транексамовой кислоты). Виданол уменьшает кровотечения в 50–53% случаев. Для достижения желаемого эффекта важно, чтобы женщина начала прием препарата буквально с появлением первой капли крови в максимальной дозе (4–5 г в день в течение 5 дней), не дожидаясь сильного кровотечения. Виданол эффективен при кровотечениях как с наличием миомы, так и без нее. У женщин 40–55 лет транексамовую кислоту можно использовать в качестве первого этапа лечения, на втором этапе может быть назначена спираль с левоноргестрелом.

Назначение прогестагенов является эффективным при применении препарата в течение 21 дня, но если использовать прогестагены с 13-го по 25-й день цикла, то такое лечение неэффективно и может считаться напрасной тратой денег и времени пациентки. Среди эффективных препаратов для лечения миом и связанных с ними кровотечений доктор Мириам Минтс назвала также улипристала ацетат.

Завершая доклад, доктор Мириам Минтс отметила важность качественного лечения кровотечений, так как они негативно влияют не только на физическое, но и на психологическое состояние женщины.

Материал подготовила Юлия Когут

Эффективность пренатальной диагностики синдрома Дауна в шести областях Центрального и Юго-Восточного регионов Украины

Н.П. Веропотвелян

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

В структуре врожденной и наследственной патологии особое место занимают хромосомные анеуплоидии (ХА), частота которых составляет 6–8 на 1000 живорожденных. Среди распространенных ХА чаще всего диагностируют трисомии 21-й хромосомы (Т21), общепопуляционная частота которой составляет 1: 700–800 живорожденных.

Цель исследования: изучение эффективности пренатального скрининга ХА (синдрома Дауна – СД) в регионе деятельности центра за 2010–2015 гг.; установление реальной распространенности СД с учетом родившихся и пренатально диагностированных, элиминированных плодов с Т21; на основе ретроспективного анализа показаний к пренатальному кариотипированию во всех выявленных случаях СД у плода определение их структуры и рейтинга встречаемости; по данным литературы проведение сравнительного анализа с подобными исследованиями в других странах мира.

Материалы и методы. За 6 лет (2010–2015 гг.) было выполнено 3137 инвазивных пренатальных вмешательств, из них 720 – биопсий ворсин хориона, 929 – плацентоцентезов, 1488 – амниоцентезов беременным с высоким риском возникновения ХА у плода, обратившихся из шести областей региона деятельности центра.

Результаты. Из числа 3137 пренатально кариотипированных исследований выявлено всего 558 случаев ХА плода, в том числе 288 плодов с Т21.

Ретроспективный анализ структуры показаний к инвазивной пренатальной диагностике у 288 беременных с пренатально выявленными плодами с СД представлен следующим образом:

- отдельные: только возраст матери 40 лет и более – 4 (1,38%); ультразвуковые (УЗ) находки (аномалии и маркеры ХА) – 192 (69,5%); высокий биохимический риск ХА – 2 (0,7%);
- сочетанные: возраст матери 40 лет и более + УЗ-находки – 36 (13%); возраст матери 40 лет и более + УЗ- и биохимические (БХ) маркеры – 8 (2,8%); УЗ-находки + позитивный БХ-тест – 32 (11,5%). Рождение предыдущего ребенка с СД у беременной возрастом до 40 лет при отсутствии УЗ- и БХ-маркеров – 1 (0,34%)

В совокупности УЗ-находки (аномалии и маркеры ХА) выявляли в 97,5% случаев пренатально диагностированных плодов с СД. Показатель пренатальной выявляемости плодов с СД из числа всех зарегистрированных кариотипированных случаев Т21 (пре- и постнатально) в Днепропетровской области соответствует среднеевропейскому уровню – 65% (в регионе деятельности центра – 37,7%). С учетом 242 случаев СД у плодов, аборттированных до 22 нед гестации, реальная распространенность Т21 в случае их рождения составила бы 1:766 (13 на 10 000 новорожденных).

Заключение. Распространенность синдрома Дауна (СД) среди новорожденных Днепропетровской области в результате пренатальной диагностики хромосомных анома-

лий составила 1:1257, что в 1,8 раза ниже среднепопуляционной частоты (1:700); в других областях региона консультативно-диагностической деятельности центра этот показатель в 1,1–1,55 раза ниже популяционной. При отсутствии существующей системы пренатальной диагностики СД его распространенность в областях региона в среднем соответствовала бы общепопуляционной – 1:766 новорожденных.

Ключевые слова: хромосомные аномалии, синдром Дауна, стратегии пренатального скрининга, ультразвуковая диагностика, инвазивная пренатальная диагностика, ультразвуковые маркеры.

В структуре врожденной и наследственной патологии особое место занимают хромосомные анеуплоидии (ХА), частота которых составляет 6–8 на 1000 живорожденных и в 10 раз выше среди мертворожденных – 6%. Среди распространенных ХА чаще всего встречается трисомия 21-й хромосомы (Т21), общепопуляционная частота которой составляет 1:700–800 живорожденных. Она не имеет каких-либо временных, этнических или географических отличий у родителей одинакового возраста. Частота рождения детей с синдромом Дауна (СД) зависит от возраста матери и в меньшей мере от возраста отца [1]. Центр по контролю и профилактике болезней оценил ее как один на 701 живорожденного в США (6000 новых случаев за год) [2]. По данным популяционного регистра наследственных и врожденных аномалий 11 Европейских стран (за 2000–2006 гг.) суммарная частота ХА среди всех новорожденных, случаев антенатальной гибели плода начиная с 20 нед гестации и прерванных беременностей по результатам пренатальной диагностики составила 43,8:10 000, большая часть из которых (53%) представлена СД – 23,0:10 000 [3]. Около 95% из них обусловлены регулярной трисомией (тремя копиями) 21-й хромосомы. По мнению Т.Д. Hassold [4], Т21 встречается в 0,45% от всех распознанных беременностей, но только 23,8% из всех концепций с Т21 доживают до рождения. Последующие исследования показали, что высокая распространенность СД обусловлена довольно низким уровнем внутриутробной гибели плодов (около 30% плодов с СД спонтанно аборттируются в первой половине беременности, преимущественно в ранние сроки) и относительно высокой жизнеспособностью больных по сравнению с другими хромосомными синдромами, что объясняется аномалией самой маленькой аутосомы в кариотипе человека [5–7]. Частота СД среди новорожденных составляет 0,15%, среди мертворождений – 1,3%, среди аборттированных – 2,3%, среди умерших в перинатальный период – 1%. [4] Дети в основном погибают от пороков сердца и врожденного иммунодефицита (около 31% детей с Т21 умирают до конца 1-го года жизни, 40% – в конце 3-го года жизни), взрослые – из-за неврологических и злокачественных заболеваний, преждевременного старения организма. В то же время за минувшие 50 лет произошли драматические изменения в соци-

Эволюция скрининга синдрома Дауна

Метод	Компоненты	Временные рамки	Чувствительность, %	Ложноположительный результат, %
Возраст матери	День рождения	1960-е	35	15
Сывороточный АФП+ возраст	АФП	1980-е	50	~5
Двойной тест	АФП/ХГЧ	1990-е	55	~5
Тройной тест	АФП/ХГЧ/эстриол	1990-е	60	~5
Квадро-тест	АФП/ХГЧ/эстриол ингибин	1990-2000-е	65	~5
Воротниковое пространство	УЗИ (измерение)	1990-е по настоящее время	60	~5
Комбинированный скрининг	Св.β-ХГЧ/РАРР-А/NT	2000-е по настоящее время	85-90	~5
Свободная фетальная ДНК	Прицельное секвенирование	С 2011 г.	98	0,2-1

альной адаптации, улучшении качества и средней продолжительности жизни людей с СД, длительность которой возросла с 12 лет в 1949 г. до 60 лет, а возраст некоторых из них уже превысил 70 лет.

В большинстве цивилизованных стран мира одновременно развиваются два направления: с одной стороны – повышение медико-социальной адаптации и активной интеграции людей с СД в разные сферы профессиональной и общественной деятельности, с другой – интенсивно совершенствуются методы и программы пренатального выявления плодов с СД с целью предотвращения их рождения.

С начала 70-х годов прошлого века стали применяться различные подходы и модели пренатального скрининга ХА, в первую очередь СД, с целью снижения рождения детей с этой патологией. Как известно, исторически первой моделью скрининга ХА (большая часть СД) был скрининг, основывающийся на возрасте матери, который начал применяться с конца 1960-х годов и на протяжении почти 20 лет оставался единственным инструментом отбора на инвазивную пренатальную диагностику (ИПД) [9]. Чувствительность такого подхода оценивалась в пределах 30% с ложноположительным результатом (ЛПР) около 15% [10].

Скрининг – это совокупность медицинских мероприятий, исследований, тестов и процедур, направленных на выявление лиц, у которых вероятность наличия определенного заболевания выше, чем в целом в популяции. Это начальный, предварительный этап обследования пациентов в популяции. В дальнейшем лица с положительными результатами скрининга нуждаются в диагностике для установления или исключения факта наличия патологии. Говорить об эффективном скрининге можно, если он является массовым, то есть охватывает больше 80% обследуемой части населения. В противном случае он является выборочным (селективным) и не выполняет всех возложенных на него задач, не снижает существенно частоту встречаемости патологии и соответственно заболеваемости и смертности.

В 1980–90-х годах скрининг основывался на биохимических маркерах II триместра – альфа-фетопротеин (АФП), хорионический гонадотропин (ХГЧ) – и детальном ультразвуковом исследовании, при этом его чувствительность составляла 55–60% при ЛПР около 5% (табл. 1) [11, 12].

Применение четырех биохимических маркеров (АФП, ХГЧ, неконъюгированный эстриол и ингибин А) повысили чувствительность скрининга всего до 65 % [13]. В 1990-х годах акцент сместился на I триместр – помимо толщины воротникового пространства (ТВП) (nuchal translucency – NT) стали определять новые биохимические маркеры: ассоциированный с беременностью плазменный протеин – А (РАРР-А) и свободная бета-субъединица ХГЧ (св.β-ХГЧ)

[14, 15]. Продолжительное время отбор беременных для пренатального кариотипирования как в I, так и во II триместрах основывался на показателе отклонения полученного результата в МоМ(ах). Однако только с появлением компьютерных программ расчета индивидуального риска хромосомных аномалий (ХА) у плода реально возросла эффективность пренатального биохимического скрининга (ПБС). За последние 15 лет чувствительность комбинированного скрининга (в 11–14 нед) в детекции Т21 достигла 85–90% с ЛПР 5%. За этот период разработаны и предложены различные модели стратегий ПБС [16].

Практически до последних лет критерием отбора для проведения ИПД было пороговое значение риска возникновения ХА, приравнивающееся к материнскому возрасту 35 лет (1:250). При таком пороговом значении выявляемость Т21 составляла 0,4% и с учетом риска развития СД 0,5–1% приходилось 1–2 прерывания беременности с эуплоидными плодами после ИПД [17, 18].

Относительно недавно было предложено применение двухэтапного ранжированного скрининга (рисунок), когда на первой его стадии оценка риска осуществляется по результатам стандартного комбинированного скрининга (возраст матери, ТВП плода и сывороточные маркеры РАРР-А, св.β-ХГЧ). У пациенток с риском возникновения ХА 1:50 и более анализ считался положительным, а у тех, у кого риск менее 1:1000, – отрицательным. Пациентки с промежуточным риском ХА от 1:51 до 1: 999 проходят вторую стадию скрининга (с прицельной оценкой носовой кости, кровотока в венозном протоке и через трикуспидальный клапан или печеночную артерию), которая модифицирует риск, подсчитанный на первом этапе. Если скорректированный риск ХА составляет 1:100 и более, результат скрининга считается положительным, то есть предполагает последующее проведение инвазивной процедуры [19–20]. На X Всемирном конгрессе медицины плода (Мальта, 2011г.) было предложено пороговое значение 1:150. Чувствительность обнаружения ХА в этой модели скрининга составляет 96% при ЛПР 3%.

Тем не менее, в настоящее время в Украине сложилась неоднозначная ситуация с реализацией пренатального скрининга ХА. С одной стороны, это непонимание сути и преимуществ той или иной модели ПБС (комбинированный, интегрированный, секвенционный, контингентный, комплексный) многими врачами акушерами-гинекологами, семейными врачами и в меньшей степени специалистами по УЗИ, а также неумение правильной интерпретации результатов теста; с другой стороны, отсутствие унифицированного методологического подхода и аудита, что вызывает скрытые для большинства врачей серьезные проблемы, существенно влияющие на эффективность пренатального скрининга [21].

Логичным было бы предположить, что дальнейшее развитие в этой области должно отвечать следующим задачам: максимальное повышение чувствительности и снижение доли ЛПР и соответственно сокращения количества инвазивных процедур. Такая возможность появилась с внедрением неинвазивных пренатальных методов исследования – NIP-тестов [22–24]. Главной целью развития этого направления была попытка замещения пренатального комбинированного скрининга и ИПД.

Хотя неинвазивное пренатальное тестирование с использованием внеклеточной фетальной ДНК (cell-free fetal DNA, cffDNA) в крови матери уже зарекомендовала себя как наиболее эффективный метод скрининга T21 в I триместре и несмотря на стремительное развитие этой области медицинской генетической диагностики, разработка новых стратегий и тест-систем с учетом высокой конкуренции на фоне большого количества таких компаний в США, Китае, а в последние несколько лет – в Европейских странах, высокая стоимость NIP-тестов пока не позволяют заменить общепринятую модель пренатального скрининга, а тем более ИПД (уже полностью был закрыт вопрос о замещении ИПД на NIP-тест, поскольку уровень данного тестирования не соответствует пока критериям диагностической процедуры). К тому же в Украине NIP-тест пока не нашел широкого применения. В первую очередь по причине отсутствия полноценных секвенаторов («High-sec» или «Next-sec») в силу неоправданной низкой рентабельности их применения при существующих высоких ценах и недостаточном потоке пациентов. Предлагаемые отдельными коммерческими лабораториями («Синэво», «ДИЛА», «ИНВИТРО») и клиниками («Надія», ИГР) услуги в этом направлении носят сугубо посреднический характер (NIP-тест выполняются в зарубежных лабораториях), и, кроме того, эти исследования в Украине пока официально не регламентированы, а подобные услуги не стандартизованы и не утверждены в МЗ Украины.

Несмотря на применяемые во многих странах стратегии пренатального скрининга ХА и достигнутые за эти годы определенные успехи, ежегодно во всем мире рождается свыше 150 тыс. детей с СД: в США – свыше 5,5 тыс., в Украине – около 500, в России – более 2500. Исследования мониторинга рождаемости детей с СД в США с 1979 по 2003 год показали повышение частоты этой патологии на 31,1% [2]. Это свидетельствует о том, что проблема эффективности пренатальной диагностики СД по-прежнему остается актуальной.

Цель и задачи исследования:

1) изучение эффективности пренатального скрининга ХА (в частности СД) в регионе деятельности ОКУ «МЦМГ и ПД» (г. Кривой Рог) (2010–2015 гг.): определение фактической частоты рождаемости детей с СД среди новорожденных региона по зарегистрированным экстренным извещениям (Ф-149.0), впоследствии верифицированным при цитогенетическом исследовании; определение из числа всех зарегистрированных (постнатально/пренатально) случаев СД доли пренатально диагностированных плодов;

2) установление реальной распространенности СД с учетом родившихся и пренатально диагностированных, элиминированных плодов по желанию семьи;

3) на основе ретроспективного анализа показаний к пренатальному кариотипированию во всех выявленных случаях СД у плода определение их структуры и рейтинга встречаемости;

4) выяснение на основе анализа доступной медицинской документации (обменные карты беременных, генетические карты, протоколы УЗД) причины рождения детей с СД в Днепропетровской области за указанные 6 лет;

5) проведение по данным литературы сравнительного анализа эффективности различных стратегий пренатального скрининга СД в разных регионах мира.



Модель скрининга, разработанная на X Всемирном конгрессе FMF, Мальта (2011)

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

ОКУ «Межобластной центр медицинской генетики и пренатальной диагностики» (г. Кривой Рог) оказывает консультативно-диагностическую помощь населению 6 областей Центрального и Юго-Восточного регионов Украины (Днепропетровская, Запорожская, Кировоградская, Николаевская, Черкасская и Херсонская области) со среднегодовой рождаемостью около 100 тыс. детей, что составляет почти четвертую часть от числа всех рождений в Украине.

По результатам пренатального скрининга в 11–14 и 18–21 нед беременности в центр регулярно направляются беременные с повышенным риском рождения ребенка с ХА (в частности СД) с целью проведения ИПД. Каждая беременная проходила консультативно-экспертное УЗИ и консультацию генетика для оценки риска возникновения ХА.

Большая часть беременных из областей региона обратилась в центр с уже рассчитанным риском ХА, преимущественно по программе PRISCA на основе БХ-тестов, выполняемых в лабораториях «Синэво», «ИНВИТРО», «ДИЛА», «Диасервис», «МЕДЛАЙФ» и др.

Значительная часть жительниц города Кривого Рога проходила I и II этапы УЗ- и БХ-скрининга в центре, БХ-тесты проводились на автоматическом анализаторе «KRIP-TOR/BRAHMS» (Германия) с расчетом риска по программе «ASTRAYA» (Германия). При обращении беременной с отсутствием результатов или невозможности проведения БХ-тестов из-за упущенных сроков скрининга расчет риска T21 в I триместре проводился при помощи таблиц Netmann, в том числе ретроспективно по результатам первого УЗ-скрининга. Корректировка риска, полученного по результатам БХ-тестов II триместра, проводилась с учетом обнаруженных УЗ-маркеров с помощью доступных on-line-калькуляторов (<http://www.perinatology.com/calculators/Down%20Syndrome%20Revised%20Risk.htm>).

За 6 лет (2010–2015 гг.) было выполнено 3137 инвазивных пренатальных вмешательств, из них 720 – биопсий ворсин хориона (БВХ), 929 – плацентоцентезов (ПЦ), 1488 – амниоцентезов (АЦ) беременным с высоким риском возникновения ХА у плода, обратившихся из шести областей региона деятельности нашего центра.

ИПД выполнялась по общепринятым показаниям в операционном блоке под прямым УЗ-контролем (сканер «Medison R3», Корея), конвексный УЗ-датчик 3,5 МГц, с помощью техники «свободной руки» через переднюю брюшную стенку в выбранной точке, свободной от сосудов (доплеро-вский контроль в режиме ЦДК), прицельно вводилась одноразовая пункционная игла калибром 19 G×9 см или 20 G×9 см в

Таблица 2

Распространенность синдрома Дауна (СД) среди новорожденных в 6 областях Центрального и Юго-Восточного регионов Украины с учетом проведения пренатальной диагностики за 2010–2015 гг.

Область	Случаи СД			Количество новорожденных	Распространенность СД среди новорожденных	Распространенность СД с учетом родившихся, пренатально выявленных и абортированных плодов
	Пренатально выявленные	Элиминированные до 22 нед	Родившиеся			
Днепропетровская	169	142	170 /117*	213 798	1:1257 (*1:1827)	1: 686
Запорожская	53	49	89	109 426	1:1229	1: 793
Кировоградская	21	8	35	74 212	1:1091	1: 952
Николаевская	18	16	68	40 926	1:1169	1: 884
Херсонская	17	17	74	72 793	1: 983	1: 800
Черкасская	10	10	84	72 457	1: 862	1: 771
Всего по региону	288	242	520	583 612	1: 1122	1: 766

Примечание. * – Из 170 новорожденных с фенотипом СД кариотипировано 117 (по остальным областям все из представленных в таблице случаев – кариотипированы).

зависимости от выполняемого метода (БВХ – в 11–14 нед, ПЦ – с 16 нед, АЦ – с 18 нед гестации). Показания к ИПД у беременных распределились следующим образом: I группа – только возраст 40 лет и старше – 231 (7,4%); II группа – возраст 40 лет и старше + УЗ-находки у плода – 167 (5,3%); III группа – возраст 40 лет и старше + БХ-маркеры – 41 (1,3%); IV группа – возраст 40 лет + УЗ-находки + БХ-маркеры – 14 (0,5%); V группа – только УЗ-находки у беременных до 40 лет – 1943 (61,9%); VI группа – УЗ-находки + БХ-маркеры у женщин до 40 лет – 369 (11,8%); VII группа – только БХ-маркеры у женщин до 40 лет – 271 (8,6%); VIII группа – только отягощенный анамнез у женщин в возрасте до 40 лет (без УЗ-и БХ-маркеров) – 101 (3,2%) случаев.

При выявлении ХА беременность по желанию семьи прерывалась по месту жительства с проведением последующей аутопсии.

Новорожденные с ХА (в том числе СД) учитывались согласно извещению на хромосомную патологию, утвержденную приказом МЗ Украины от 31.12.2003 г. – форма 149, данные отражены в статформе 49 (отчет об оказании медико-генетической помощи).

Проведен анализ количества обнаруженных случаев ХА за 6 лет (2010–2015 гг.), количества прерванных беременностей и новорожденных с ХА в каждой из областей. Общее количество новорожденных детей по областям (необходимое при расчете показателей распространенности СД) было получено в статистическом отделе.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В результате ИПД, проведенной 3137 беременным с повышенным риском возникновения ХА плода, было обнаружено 558 случаев ХА плода, из них: 288 случаев – трисомия 21, 68 – трисомия 18, 29 – трисомия 13, 48 – моносомия X, 18 – триплоидии, 12 – тетраплоидии (8 из них мозаичные – при этом культуральный мозаицизм был исключен), 77 – другие ХА. Показатель выявления ХА от числа всех проведенных инвазивных пренатальных исследований составил 17,78%, а СД – 9,1%.

В I триместре беременности выявлено 212 случаев ХА, во II триместре беременности выявлено 334 случая ХА.

Согласно анализу наших данных, а также данных, предоставленных по запросу медико-генетическими центрами каждой из перечисленных областей:

– по **Днепропетровской области** всего выявлено 364

случая ХА, из них 169 случаев СД, прервано из которых – 142, родилось 170 детей с СД, имеющих фенотип СД, на которых были получены экстренные извещения по форме Ф 49.1 (цитогенетически Т21 подтверждена в 117 случаях, остальные семьи в центр не обращались);

– по **Запорожской области** всего выявлен 71 случай ХА, из них 53 случая с СД, прервано из которых – 49; родилось 89 детей с СД;

– по **Николаевской области** всего выявлено 36 случаев ХА, из них 18 случаев СД, прервано из которых – 16; родилось 68 детей с СД;

– по **Кировоградской области** всего выявлено 37 случаев ХА, из них 21 случай СД, прервано из которых – 8; родилось 35 детей с СД;

– по **Херсонской области** всего выявлено 23 случая ХА, из них 17 случаев СД, прервано из которых – 17; родилось 74 ребенка с СД;

– по **Черкасской области** всего выявлен 21 случай ХА, из них 10 случаев СД, прервано из которых – 10; родилось 84 ребенка с СД.

Всего по перечисленным выше областям за 6 лет (2010–2015 гг.) суммарно родилось 520 детей с СД, прервано из числа пренатально диагностированных – 242 беременности с СД плода. Таким образом, показатель пренатальной детекции плодов с Т21 (от числа всех зарегистрированных случаев СД) в регионе составил 37,7% (288/762), а в каждой из областей: Днепропетровской – 54,1% (169/312), а с учетом только цитогенетически верифицированных случаев – 65,2% (169/259); Запорожской – 38,4% (53/138); Кировоградской – 48,8% (21/43); Николаевской – 21,4% (18/84); Херсонской – 18,7% (17/91); Черкасской – 10,6% (10/94).

В результате распространенность СД среди новорожденных указанных 6 областей Центрального и Юго-Восточного регионов Украины составила 1:1122 ребенка (или 8,9 на 10 000 детей), что в 1,5–1,6 раза ниже общепопуляционной. С учетом 242 случаев СД у плодов, абортированных до 22 нед гестации, реальная частота Т21 в случае их рождения составила бы 1:766 (13 на 10 000 детей), а по каждой из перечисленных областей она представлена в табл. 2.

Таким образом, исходя из представленных данных наблюдается снижение распространенности СД среди новорожденных в 1,8 раза в Днепропетровской и в 1,55 раза в Запорожской областях и всего в 1,1–1,23 раза – в Черкасской, Херсонской, Кировоградской и Николаевской областях.

Были проанализированы как основные причины случаев

рождения детей с СД в Днепропетровской области, так и, с другой стороны, факторы, способствующие успешной пренатальной диагностике плодов с СД.

Согласно полученным экстренным извещениям, в период с 2010 по 2015 г. в Днепропетровской области родилось 170 детей с СД. Из них у 117 детей Т21 подтверждена кариотипированием в нашем центре и на них заведены генетические карты (ф.149.0). Остальные 53 по разным причинам не посещали врача-генетика, и на сегодня разосланы запросы для получения информации по этим детям в семейные амбулатории и ЦПМСП по месту жительства. При анализе информации 117 генетических карт указанных детей с СД было выделено 2 группы. В одну из них попали дети (31 человек), матери которых посещали наш центр во время беременности, во второй оказались в основном иногородние пациенты (86 человек), матери которых не были своевременно направлены и поэтому ни разу не посетившие наш центр до рождения ребенка с СД.

Из числа посетивших наш центр отказались от ИПД при наличии обнаруженных ультразвуковых или биохимических маркеров 16 беременных, при наличии пренатально установленного кариотипа Т21 отказались от прерывания беременности 5 женщин, поздняя явка (после 22 нед беременности) зарегистрирована в 10 случаях.

В рамках этого исследования не ставилось целью досконально изучить причины отказа беременных от прохождения пренатального скрининга, ИПД и прерывания беременности в случае пренатально кариотипированного плода с СД. Большинство из них объяснялось религиозными убеждениями родителей, в меньшей степени – появлением в последние годы в украинском обществе давно уже принятой в цивилизованных странах мира тенденции к социальной адаптации людей с СД и в отдельных случаях – неверием в результаты пренатального диагноза.

Таким образом, при своевременном обращении и прохождении в срок УЗ- и БХ-скрининга и абортирование пренатально обнаруженных плодов с Т21 могло бы предотвратить еще 88 случаев рождения детей с СД в Днепропетровской области.

Из числа ни разу не посетивших наш центр: не обследованных (то есть не прошедших пренатальный скрининг) оказалось 15 женщин, обследованных в неинформативные сроки – 9 беременных; отсутствие проведения БХ-тестов при нормальных результатах УЗИ отмечены в 35 случаях и у 27 пациенток отсутствовали БХ- и УЗ-маркеры ХА.

Был проведен сравнительный анализ возраста женщин, родивших детей с СД, и беременных, у которых пренатально был обнаружен плод с СД. Возраст женщин, родивших детей с СД, варьировал от 20 до 46 лет и в среднем составил 32,5 года, при этом женщины в возрасте 40 лет и старше составили 18,05%. Возраст беременных с пренатально диагностированным плодом с СД варьировал от 18 до 46 лет и в среднем составил 32,4 года, женщины в возрасте 40 лет и более составили 15,3% (различия не достоверны – $p > 0,05$).

Что касается анализа всех 588 случаев пренатальной диагностики ХА за 2010–2015 гг. в нашем центре, то в результате БВХ в сроке 11–14 нед беременности в каждом третьем случае была выявлена ХА (212/720), при этом в каждом седьмом – Т21 (99/720).

При проведении ИПД во II триместре беременности ХА была обнаружена в каждом седьмом случае (334/2417), а Т21 – почти в каждом пятнадцатом случае (167/2417). При этом в 19,7 % случаев обнаружения плодов с СД пренатальное кариотипирование во II триместре проводилось на основе показаний по результатам скрининга в I триместре беременности.

Ретроспективный анализ структуры показаний к ИПД у 288 беременных с пренатально выявленными плодами с СД представлен следующим образом:

Таблица 3

Ультразвуковые находки (аномалии и маркеры ХА), пренатально обнаруженные у 288 плодов с синдромом Дауна в I и II триместрах беременности (2010–2015 гг.)

Показатель	n (%)
Гипоплазия/аплазия носовой кости	145 (50,3)
Расширение воротникового пространства	116 (40,2)
Увеличение шейной складки	66 (23)
Гиперэхогенный фокус в желудках сердца	59 (20)
Атриовентрикулярный канал	57 (19,8)
Реверсный кровоток в венозном протоке	53 (18)
Дефект межжелудочковой перегородки	32 (11,1)
Пиелозктазия	32 (11)
Короткое бедро/плечо	29 (10,1)
Брахицефалия	28 (10)
Плоский профиль/утолщение преназальной складки	25 (8,7)
Задержка роста плода	24 (8,3)
Вентрикулодилатация	18 (6,2)
Кисты сосудистых сплетений	12 (4,2)
Шейная цистограмма	12 (4,2)
Бранхиогенные кисты	11 (3,8)
Эхогенный кишечник	10 (3,5)
Другие ВПС	10 (3,5)
Дилатация надшишковидного кармана III желудочка мозга	8 (2,7)
Обструкция двенадцатиперстной кишки	7 (2,9)

Примечание. Остальные аномалии и эхомаркеры выявляли в этой выборке плодов с Т21 от 1 до 6 раз.

– отдельные: только возраст матери 40 лет и более – 4 (1,38%); УЗ-находки (аномалии и маркеры ХА) – 192 (69,5%); высокий биохимический риск ХА – 2 (0,7%);

– сочетанные: возраст матери 40 лет и более + УЗ-находки – 36 (13%); возраст матери 40 лет и более + УЗ- и биохимические (БХ) маркеры – 8 (2,8%); УЗ-находки + позитивный БХ-тест – 32 (11,5%). Рождение предыдущего ребенка с СД у беременной возрастом до 40 лет при отсутствии УЗ- и БХ-маркеров – 1 (0,34%).

В совокупности УЗ-находки (аномалии и маркеры ХА) выявляли в 97,5% случаев пренатально диагностированных плодов с СД. Были изучены характер и частота встречаемости всего спектра УЗ-находок, обнаруженных у плодов с Т21 в I и II триместрах беременности. Среди 99 плодов с СД, выявленных в I триместре, было обнаружено 30 различных аномалий и маркеров, из них часто встречаемых (> 10 раз) – 8 (27%). У 167 плодов с СД, диагностированных во II триместре, было выявлено 75 различных аномалий и маркеров ХА, из них часто встречаемых (> 10 раз) – 18 (24%).

Суммарный рейтинг УЗ-маркеров и характерных аномалий, обнаруженных у 288 плодов с СД в I и II триместрах беременности, представлен в табл. 3.

Были также проанализированы ключевые составляющие эффективности пренатальной диагностики СД и других ХА, а именно – охват УЗ- и БХ-скринингом и ИПД в четырех областях региона.

Охват беременных двукратным УЗ-скринингом (11–14 нед; 18–22 нед) варьировал от 95,9% до 99,5% и в среднем составил 97,4%.

Охват беременных биохимическим скринингом во II триместре беременности (по данным, представленным област-

ными МПЦ) в среднем в 3–4 раза меньше по сравнению с охватом УЗ-скринингом и, кроме того, значительно варьировал в числе исследований по каждому из БХ-маркеров, что свидетельствует о его некорректном проведении в значительной части случаев. Что касается охвата биохимическим скринингом в I триместре беременности, то в утвержденных МЗ Украины статистических формах Ф.21 и Ф.49 такая отчетность не предусмотрена (!).

Кроме того, известно, что на результаты БХ-скрининга существенно влияют различные факторы: ятрогенные (ошибки и погрешности на различных этапах выполнения анализа, начиная от забора материала, его транспортировки, преаналитической, аналитической, постаналитической стадии исследования до выдачи результата и его трактовки), технологические и медико-технические (стабильность реагентов и медиан, точность выполнения анализа, воспроизводимость метода). У большинства производителей реагентов и оборудования для пренатального БХ-скрининга первоначально установленные медианы изменяются и их приходится ежегодно адаптировать. Это приводит к колебаниям точности расчета риска и зависит от того, производится расчет до ежегодной адаптации или после. По данным ведущего эксперта по БХ-скринингу британского фонда медицины плода (Fetal Medicine Foundation – FMF) Кевина Спенсера, до последнего времени только на автоматическом анализаторе «BRAHMS KRYPTOR» (Германия), в котором применяется уникальная технология TRACE (измерение двойной метки), удалось получить медианы, абсолютно стабильные в течение более 12 лет [25]. По мнению К. Спенсера, для расчета риска с целью сохранения порога отсечки 1: 250 с коэффициентом вариации расчета риска 10% аналитической точность определения каждого биохимического маркера должна быть такова, чтобы коэффициент вариации был 3,0% или менее [26]. Это те минимальные требования, которым должны соответствовать изготовители наборов реагентов и оборудования, а также лаборатория, выполняющая измерения, чтобы получить сертификацию FMF-качества биохимической аналитики. Чем меньше значения коэффициентов вариации для всех измеряемых биохимических показателей, тем выше воспроизводимость результатов, получаемых в данном тесте, тем более прецизионно будет рассчитан коэффициент МоМ и соответственно индивидуальный риск возникновения ХА. Даже при умеренном повышении коэффициента вариации БХ-измерения на 4% коэффициент вариации расчета индивидуального риска пациентки повысится на 15%, то есть становится недопустимым [27].

При межлабораторном контроле качества, по данным Национальной системы внешней оценки качества исследований Великобритании (UK NEQAS), в течение многих лет наиболее высокой точностью и воспроизводимостью определения биохимических маркеров пренатального скрининга отмечаются измерения с коэффициентом вариации менее 3%, проводимые на автоматическом анализаторе KRYPTOR с наборами реагентов для данной системы, которые производит немецкая компания BRAHMS AG.

Исследования, выполняемые с наборами реагентов на автоматических анализаторах Roshe Cobas (Швейцария) и Perkin Elmer, Auto Delfia (Финляндия), показали коэффициенты вариации от 3,3% до 4,2%, в то время как при использовании автоматических анализаторов и тест-систем Siemens Immulite (Германия) коэффициент вариации для PAPP-A составил 8,0%, а для св.β-ХГЧ – 10,5%, что по критериям FMF неприемлемо для проведения ПБС.

Как уже отмечено выше, большая часть беременных, направленных в наш центр на консультацию с целью решения вопроса о необходимости проведения ИПД, проходила исследование БХ-маркеров ХА в филиалах крупных коммер-

ческих лабораторий «Синэво», «ДИЛА» и региональных лабораториях «ИНВИТРО», «Диасервис» и др., использующих в своей практике лабораторное оборудование и диагностические наборы производителей Immulite/Siemens и программное обеспечение PRISCA I–II, не рекомендованных FMF для применения с диагностической целью при выполнении ПБС.

К тому же часть беременных обратилась только с определенными количественными показателями БХ-маркеров в сыворотке крови без пересчета в МоМ(ы) и без расчета индивидуального риска возникновения Т21 и других трисомий – 13-й и 18-й. Все перечисленное выше и объясняет тот факт, что среди показаний к пренатальному кариотипированию у выявленных нами плодов с СД доля БХ-скрининга оказалась крайне низкой.

Количество беременных, прошедших ИПД за 6 лет в указанных областях, варьировало от 0,06% до 0,97% и в среднем по региону составило 0,3%, что в 10 раз ниже минимального значения, принятого в ряде стран Евросоюза. Число беременных, которым проводится ИПД, существенно варьирует в разных странах. В государствах Евросоюза доля беременных, прошедших ИПД, до последнего времени составила от 3% до 7%, в США и Канаде – 8–10%, Израиле – 20%, в развивающихся странах – 1–2%. Этот показатель во многом зависит от удельного веса матерей старшего возраста среди всех беременных, модели пренатального скрининга и принятого порогового значения высокого риска возникновения ХА и этнических особенностей популяции (в Израиле столь высокий процент ИПД обусловлен не только кариотипированием, а и существенной долей пренатальных молекулярно-генетических исследований, что объясняется высокой частотой гетерозиготного носительства целого ряда моногенных наследственных болезней, характерных для национального состава населения этой страны).

По примерным подсчетам ежегодно в медико-генетических центрах и коммерческих медицинских клиниках Украины выполняется около 3000 инвазивных пренатальных исследований, что составляет менее 1% от числа всех беременных [21].

Мы сравнили эффективность разных стратегий проведения пренатальной диагностики в различных странах мира. Определенный резерв в повышении эффективности пренатальной диагностики СД лежит в иной плоскости. С одной стороны, это санитарно-просветительные и организационные мероприятия, направленные на своевременное прохождение беременными двухэтапного БХ- и УЗ-скрининга в установленные сроки гестации. Понимание этого в первую очередь должно быть у самих медиков – семейных врачей, акушеров-гинекологов, акушеров и медсестер. С другой стороны – повышение чувствительности пренатальной детекции СД в серой зоне со средними значениями риска, максимально используя технологические и методологические возможности УЗ- и БХ-скрининга. И если ультразвуковая детекция плодов с СД немало зависит от разрешающих возможностей сканера и в большей степени – от квалификации (знаний и опыта) специалиста по УЗИ, что при желании можно совершенствовать (хотя определенная доля плодов с СД остается не распознанной при УЗИ), то ситуация с ПБС не столь однозначна.

Исследователи M.F. Urban и соавторы (2011) [28], изучая эффективность пренатального скрининга в Кейптауне (ЮАР), отметили существенное снижение АЦ, выполненных по фактору возраста – с 786 в 1981–1985 гг. до 360 в 2001–2005 гг. и 123 – за 2008–2009 гг., при этом значение возрастного порога возросло с 37 до 39 лет. Одновременно с этим стала расти доля АЦ, выполненных в связи с обнаружением УЗ-находок у плода, с 66 за 1992–1994 гг. до 399 за 2008–2009 гг. За 15 лет произошло снижение доли АЦ, выпол-

ненных по фактору возраста, с 74% до 31,1% и увеличение доли АЦ, выполненных на основе УЗ-находок, с 14,1% до 34,1%. Возрастной порог 37 лет и более как изолированное показание для ИПД позволяет обнаружить 43,3% плодов с СД, а при пороговом значении 39 лет и более частота детекции СД у плода составила 52%. Частота детекции СД на основе УЗ-находок в этом исследовании составила 25,3%. Как отмечают авторы, в ЮАР с населением 55,4 млн человек с ежегодным количеством родов 830 тыс. (2008) только 27% от всех беременных получают антенатальную помощь до 20 нед гестации, при этом стратегия БХ-скрининга отсутствует; беременные старше 35 лет составляют 17,2% от всей популяции.

В исследовании, проведенном S.O. Larsen и соавторами [29] в конце прошлого века в Дании, установлено, что в связи с увеличением возраста матерей среди рождающих женщин количество новорожденных с СД за 18 лет возросло с 60 в 1980 г. до 110 в 1998 г. Несмотря на значительное увеличение числа выполненных инвазивных пренатальных исследований (около 11% от всей популяции беременных Дании), ежегодное количество случаев рождения детей с СД за этот период увеличилось с 45 до 65. И хотя благодаря ИПД за это время было предотвращено рождение около 300 детей с СД, число родившихся детей с СД оказалось в 3 раза больше.

По мнению автора, если вместо возраста матери как основного показателя к ИПД использовать результаты ПБС, число новорожденных с СД в Дании может снизиться с 65 до 15 в год. В начале третьего тысячелетия Национальный Совет Дании по охране здоровья проанализировал эффективность новой национальной политики пренатального скрининга СД на материале популяционных когортных исследований [30]. До ее реализации в период с 2000 по 2004 г. в стране численностью 5,4 млн населения и числом родов около 65 тыс в год отсутствовал массовый скрининг как системный подход – ИПД проводилась у менее 50% беременных старше 35 лет; УЗ-оценка ТВП в I триместре проводилась только 20% беременным, УЗИ во II триместре – 28% женщин, а тройной БХ-тест охватывал лишь 10% популяции. С 2004 по 2006 г. в большинстве кантонов Дании (в 13 из 15 – около 87% беременных) был внедрен комбинированный тест (возраст, УЗ-оценка ТВП; БХ-тест: PAPP-A, β -ХГЧ). УЗИ проводилось подготовленными врачами, акушерами и медсестрами, получившими сертификат соответствия (лицензию) в Фонде Медицины Плода (Лондон); для БХ-тестов применялись реагенты и лабораторное оборудование «Brahms/Kryptor» и «Delfia Xpress»; «Perkin Elmer», расчет риска ХА проводился с помощью программного обеспечения «Astraia». В 2005 г. комбинированный скрининг охватывал 70% беременных, а в 2006 г. – 85% (15% беременным он не был предложен или же они отказались от него). На фоне снижения количества родов с 2000 по 2006 г. отмечалось увеличение среднего возраста матери с 29,7 года до 30,3 года и предполагалось увеличение количества новорожденных с СД, число которых (при условии полного отсутствия пренатальной диагностики) возросло бы со 121 в 2000 г. до 135 в 2006 г. Благодаря внедрению модели комбинированного скрининга I триместра практически вдвое снизилось количество рождений детей с СД – с 55–65 в год в 2000–2004 гг. до 31–32 – в 2005–2006 гг. Одновременно с этим в 2,14 раза сократилось количество выполненных инвазивных пренатальных исследований – с 7524 (БВХ и АЦ) в 2000 г. до 3510 в 2006 г. Суммарное количество пренатально и постнатально диагностированных случаев СД в 2000–2003 гг. было стабильным и составляло 135–140 случаев в год, а в 2005–2006 гг. возросло до 161 и 149 случаев в год соответственно, при этом значительно возросла доля пренатально выявленных случаев СД – с 53% в 2000 г. до 81% в 2005 г. Вместе с тем 10–20% беременных с позитивным скрининг-

тестом по различным причинам не прошли ИПД. Таким образом, благодаря реализованной национальной стратегии число случаев рождения детей с СД в Дании снизилось, а количество пренатально диагностированных случаев СД возросло на 30%.

А.М. Jaques и соавторы [31] проанализировали эффективность пренатальной диагностики ХА в штате Виктория (5,35 млн жителей). В 2003–2004 гг. ПБС прошли 44,9% женщин из 126 305 беременных; 3,9% женщин из всей популяции беременных прошли ИПД (без БХ-скрининга) по другим показаниям (возраст старше 37 лет – 63,8%, аномальные УЗ-находки – 16,8%, ХА в семье – 9,4%, прочее – 10%). В совокупности ИПД была проведена у 7,1% беременных (8938/126 305). За этот период в штате Виктория было зарегистрировано 353 беременности с СД, 244 (69,1%) – были пренатально диагностированы, 95% из них были прерваны, 12 женщин сохранили беременность, 143 плода с СД были диагностированы у беременных, прошедших пренатальный скрининг в I триместре беременности (110/38 584) и во II триместре (33/19 051), а 125 плодов с СД были диагностированы в группе беременных с другими указанными выше показаниями (в I триместре 101/1833, во II триместре 24/1516). Из числа всех пренатально кариотипированных плодов СД был выявлен в 2,7% случаев. Обращает внимание выраженная диспропорция по числу случаев СД, диагностированных в I и II триместрах беременности. В результате БВХ в 23,7% (211/888) был выявлен СД, то есть почти у каждой четвертой беременной, а после АЦ – в 1,8% (57/3091) – почти у каждой пятидесятой. Это свидетельствует о низкой эффективности критериев отбора беременных для пренатального кариотипирования во II триместре и выявляемости плодов с СД, что существенно уступает нашим результатам.

Ф. Rebhi проанализировал собственный десятилетний опыт (2003–2013 гг.) пренатального скрининга СД в Тунисе, охватившего 46,5% беременных [32]. Т21 пренатально выявлена в 84,9% случаев (средний срок беременности составил 17 нед, а средний возраст матери – 36,1 года). Ультразвуковой скрининг в I триместре позволил обнаружить 54,5% случаев Т21, во II триместре – 33% случаев Т21, БХ-скрининг во II триместре гестации охватил 24,3% случаев и способствовал выявлению СД в 9,1%.

Как отмечают N.J. Wald и соавторы [13], около 80% беременных охвачено ПБС, по результатам которого 5–6% из них попадают в группу повышенного риска возникновения ХА у плода. В свою очередь, 80% беременных с позитивными БХ-тестами проходят ИПД, и в конечном итоге около 30% беременных из тех, у кого пренатально обнаружен плод с СД, принимают решение прервать беременность.

Y. Chen и соавторы [33] провели анализ эффективности ИПД (БВХ и АЦ) плодов с СД с учетом материальных затрат в зависимости от стратегии отбора беременных на пренатальное кариотипирование. Проведя когортное исследование 10 тыс. беременных, было установлено, что выполнение ИПД на основе материнского возраста 35 лет и старше позволяет выявить и предотвратить 0,67 рождений СД при стоимости затрат 13,091 долл. США, в то время как стратегия, основанная на ПБС сыворотки крови матери, позволила предотвратить 1,41 рождений СД при стоимости затрат 56,048 долл. США. Несмотря на доказанную эффективность второй стратегии, она не нашла широкого применения в Китае в связи с высокой стоимостью (показатель детекции СД был в 2,1 раза выше при использовании БХ-тестов, однако стоимость затрат оказалась в 4,3 раза больше).

А. Sipek проанализирована эффективность комбинированного пренатального скрининга СД в I триместре в популяции Чешской Республики с ежегодным количеством ро-

дов 100 тыс. [34]. С 1994 по 2013 г. число пренатально диагностированных и новорожденных с Т21 возросло с 13,14 до 27,64/10 000, при этом количество матерей возрастом старше 35 лет в этой популяции увеличилось с 4,3% до 22,8%. Количество новорожденных с СД за этот период снизилось на 49% – с 7,79 до 4,09 случаев на 10 000 новорожденных ($p < 0,005$), при этом количество выполненных инвазивных процедур снизилось на 14,4% – с 11 258 до 9674.

Основываясь на своем опыте, исследователи из Польши М. Wieches и соавторы [35] считают достаточно эффективным в выявлении плодов с СД применение только УЗИ в пренатальном скрининге I триместра беременности без применения БХ-тестов. При оценке только ТВП показатель детекции плодов с Т21 составил 73,8%, при включении в протокол УЗИ еще и оценки дополнительных эхомаркеров ХА показатель детекции Т21 составил 91,7%.

Как показал многолетний опыт разных стран, пренатальный скрининг СД (с проведением ИПД), основанный только на возрасте матери, оказался недостаточно эффективным, поскольку большинство детей с Т21 рождаются у матерей моложе 35 лет. Кроме того, ИПД выполняется менее чем у 50% беременных, имеющих высокий риск ХА у плода [16].

Что касается эффективности пренатального УЗ- и БХ-скрининга ХА в I и II триместрах беременности, то, как видно из представленного небольшого обзора, в разных странах мира в I триместре беременности наблюдается более высокая результативность детекции СД по сравнению со II триместром, при этом большая часть из них была выявлена с помощью УЗИ, что сходно с результатами нашего исследования.

Около 30% плодов с Т21 имеют грубые морфологические аномалии, врожденные пороки сердца диагностируют у 40% плодов с СД (преимущественно атриовентрикулярный канал и дефекты межжелудочковой перегородки), свыше десяти характерных фенотипических признаков СД детектируется с помощью эхографии, что позволяет при проведении рутинного УЗ-скрининга в I и II триместрах беременности отбирать плоды для пренатального кариотипирования [16].

В то же время, как показывает опыт национальной стратегии пренатального скрининга в Дании, наибольшая эффективность в детекции СД была реализована с помощью комбинированного скрининга в I триместре беременности. Что касается эффективности ИПД и ее влияния на распространенность СД при рождении, представляют интерес опубликованные данные Европейских стран и США.

По данным EUROCAT, за 2008–2012 гг. в 22 регионах 11 Европейских стран пренатально диагностировано 65,1% Т21 из числа всех зарегистрированных в базе данных случаев СД; за 2010–2014 гг. этот показатель возрос до 68,7% (3956/5758) [36].

Согласно подсчетам М. Bradford (2015) [37], в последнее время в США ежегодно рождается около 5300 детей с СД, что составляет 12,6 на 10 000 родившихся живыми. В результате пренатальной диагностики ежегодно абортруется около 3100 плодов с СД. Учитывая естественные потери вследствие СА, при отсутствии пренатальной диагностики в США ежегодно рождалось бы 7600 новорожденных с СД.

Ожидаемая распространенность СД среди живорожденных на 2010 г. составила бы 1:792, что чуть ниже показателя распространенности СД – 1: 691 (1447:10 000) новорожденного, опубликованного центром по контролю за болезнями за 2004–2006 гг. [38]. Интересно отметить, что общая распространенность случаев СД в США с учетом естественных потерь и элиминированных плодов с Т21 после ИПД оценивается как 1:365. Этот показатель коррелирует с распространенностью СД среди новорожденных в арабском мире, где аборт в случае СД не допускается. Среди арабского населения в Дубае распространенность СД при рождении состав-

ляет 1:449 (2,2 на 1000), а в Эмиратах – 1:319 (31,3 на 10 000), при этом среди населения не арабской национальности этот показатель составляет 1:602 (16,6 на 10 000) [39]. Расчетная распространенность СД среди новорожденных с учетом абортированных плодов с Т21 по результатам ИПД, полученная в нашем исследовании, практически совпадает с вышеупомянутыми данными [37, 38].

По мнению М. Bradford (2015) [37], аборт после ИПД сократил численность детей с СД, рождающихся в США, примерно на 30%. Автор [37] отметил региональные и расовые/этнические различия в распространенности абортов после пренатальной диагностики, проанализировав данные из 12 штатов: чаще всего прерывали беременность плодом с СД представители азиатской расы (выходцы с островов Тихого океана) – 61%, затем белые (не латиноамериканцы) – 39%, афроамериканцы – 27% и меньше всего латиноамериканцы – 18% и американские индейцы – 16%. На регионально-территориальном уровне больше всего абортов отмечено на Гавайях (62%) и в Северо-восточных штатах (46%) и меньше всего – в Южных штатах (23%).

Экономические аспекты пренатальной диагностики СД, как и во многих других отраслях человеческой деятельности, в медицине представляет четыре основных типа экономических оценок: анализ минимизации затрат; анализ эффективности затрат; анализ полезности затрат и анализ выгоды затрат [39]. Применительно к оценке пренатального скрининга СД обычно применяется анализ эффективности затрат (cost-effectiveness analysis).

А.О. Odibo и соавторы [40] провели оценку экономической эффективности девяти различных стратегий по СД:

- 1) отсутствие скрининга;
- 2) только УЗ-оценка воротникового пространства в I триместре беременности;
- 3) комбинированный (УЗ+БХ) скрининг в I триместре беременности;
- 4) только БХ-скрининг в I триместре беременности;
- 5) БХ-скрининг четырех маркеров во II триместре беременности;
- 6) интегрированный скрининг;
- 7) секвенционный (последовательный) скрининг;
- 8) интегрированный (но только) БХ-скрининг;
- 9) скрининг по фактору возраста матери.

Как отметили авторы, по количеству случаев детекции плодов с СД наиболее эффективным оказался секвенционный скрининг, однако он отличался более высоким процентом потерь плода после процедуры ИПД. Интегрированный БХ-скрининг был наиболее экономически эффективной стратегией. Однако добавление к комбинированному скринингу I триместра «генетического» УЗИ во II триместре оказалось наиболее экономически эффективной стратегией. По подсчетам авторов, если стоимость УЗ-оценки воротникового пространства менее 57 долл. США или когда «генетическое» УЗИ плода включено в модель скрининга II триместра, то комбинированный скрининг представляет наиболее экономически эффективную стратегию.

Мы не проводили сравнительного экономического анализа затрат на содержание пациентов с СД и стоимости всех затрат, направленных на пренатальную диагностику СД. В то же время следует отметить, что содержание одного ребенка с СД до 3 лет в Доме ребенка составляет порядка 102 200 грн/год (здесь и далее указана стоимость затрат на период до 2015 г.), в Доме инвалидов (в возрасте от 3 до 18 лет) – 66 795 грн/год, а в центре реабилитации детей-инвалидов (при условии, что ребенок с СД живет в семье) – 52 697 грн/год, при этом не считая затрат на социальные выплаты на детей-инвалидов: до 6 лет – 825 грн/мес, с 6 до 18 лет – 1028 грн/мес (с 2016 г. – 3302 грн/мес и 4115 грн/мес

соответственно) Исходя из этого, финансовые затраты государства на содержание одного ребенка с СД до 18 лет в целом составляют около 1 млн грн, а при средней продолжительности жизни около 55 лет и содержании одного пациента с СД в доме-интернате для инвалидов составляет еще около 2,5 млн грн – итого до 3,5 млн грн.

Однако подсчитать экономический эффект от 242 предотвращенных рождений плодов с СД можно весьма приблизительно. С одной стороны, необходимо учесть увеличивающиеся с возрастом затраты на медицинскую реабилитацию и социальную адаптацию людей с СД (задействованных специалистов: кинезиотерапевта, физиотерапевта, узкопрофильных специалистов, педагогов, психологов, учителей, мастеров-наставников по приобретению профессиональных навыков и др.). С другой стороны, необходимо учесть затраты на всю систему пренатальной детекции плодов с СД – подготовку и оплату труда задействованных медработников различных специальностей, оборудование, реактивы, медикаменты, расходный материал.

По подсчетам зарубежных экспертов, экономические затраты на выявление каждого нового случая – плода с СД составляют 257 евро при проведении комбинированного пренатального скрининга и 660,9 евро – при использовании NIPT. При этом прямые медико-санитарные и немедицинские расходы из одного пациента с СД составляют 250 тыс. евро, а учитывая косвенные издержки, связанные с заболеваемостью и смертностью, совокупная стоимость жизнеобеспечения пациентов с СД составляет приблизительно 715 тыс. евро [41]. В Украине подобный анализ не проводился.

Дальнейшие перспективы пренатального скрининга хромосомных аномалий плода и синдрома Дауна в Украине

По данным МЗ Украины (2014 г.), в стране зарегистрировано 4068 детей-инвалидов с СД до 17 лет, что свидетельствует об актуальности проблемы и возможности дальнейшего снижения частоты рождения детей с этой патологией.

В 2015 г. МЗ Украины издало Приказ № 685 от 20.10.2015 г. «Про затвердження та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги при синдромі Дауна» [42], согласно которому утвержден Унифицированный клинический протокол первичной, вторичной (специализированной) и третичной (высококвалифицированной) медицинской помощи «Синдром Дауна» и адаптированное клиническое руководство. В них представлены основные принципы и алгоритмы действий при медико-генетическом консультировании, пренатальном скрининге в I и II триместрах беременности, проведения ИПД, а также организации медицинской помощи пациентам с СД (в разные возрастные периоды жизни) и их семьям.

В последние годы FMF предлагает новую модель контингентного скрининга ХА [43]. На первом этапе осуществляется стандартный комбинированный скрининг ХА в 11–14 нед беременности, в результате чего при высоком риске СД с пороговым значением 1:10 и выше рекомендуется выполнение ИПД; при среднем значении риска (1:11 – 2500) в качестве второго этапа скрининга предлагается NIPT, по результатам которого можно определить необходимость проведения ИПД; при низком значении риска (менее 1:2500) рекомендуется только УЗИ во II триместре беременности.

В ряде стран предлагается подобная модель контингентного скрининга, но с более низким пороговым уровнем «отсечки» высокого риска ХА – 1:50 как показания к ИПД и порогового значения низкого риска – 1:1000. Однако результативность этой модели во многом будет зависеть от качества проведения комбинированного скрининга ХА. В 11–14 нед

гестации успешность реализации пренатального скрининга ХА в Украине в дальнейшем связана с устранением ряда серьезных недостатков и нерешенных проблем, таких, как:

- отсутствие единой национальной/региональной стратегии и протокола пренатального скрининга СД;
- разобщенность и неоднородность лабораторной базы, задействованной в пренатальном БХ-скрининге ХА (разнообразие лабораторного оборудования, программного обеспечения);
- отсутствие достоверной информации об охвате беременных комбинированным пренатальным скринингом в 11–14 нед гестации (не отражается в стат. формах Ф.21 и Ф.49);
- отсутствие национальной системы качества и аудита ПБХ-скрининга.

На эффективность пренатального скрининга СД и других ХА в определенной мере также способны влиять и такие факторы, как: несвоевременная постановка женщин на учет по беременности, особенно в I триместре; недостаточная осведомленность беременных на уровне женских консультаций и семейных амбулаторий о необходимости пренатального БХ-скрининга и своевременности его прохождения; порой недостаточное осознание/понимание и отсутствие направленной систематизированной деятельности со стороны врачей/медсестер первичного уровня (семейные амбулатории, ЦПМСД, ж/к) по формированию потока беременных на пренатальный скрининг в корректные сроки.

ВЫВОДЫ

1. Показатель пренатальной выявляемости плодов с синдромом Дауна (СД) из числа всех зарегистрированных кариотипированных случаев трисомии 21 – Т21 (пре- и постнатально) в Днепропетровской области соответствует средне-европейскому уровню – 65% (в регионе деятельности центра – 37,7%).
2. Анализ показаний к проведению неинвазивной пренатальной диагностики у беременных плодами с СД показал, что чаще всего Т21 выявлена на основе детекции характерных ультразвуковых аномалий и маркеров – 97,5% (в том числе только при обнаружении УЗ-проявлений у женщин моложе 40 лет и отсутствии биохимических маркеров – 69,5%), значительно реже СД был выявлен только по фактору материнского возраста – 1,4% или на основе высокого биохимического риска – 0,7%.
3. Распространенность СД среди новорожденных Днепропетровской области в результате пренатальной диагностики хромосомных аномалий составила 1:1257, что в 1,8 раза ниже среднепопуляционной частоты (1:700); в других областях региона деятельности центра этот показатель в 1,1–1,55 раза ниже популяционной.
4. При отсутствии существующей системы пренатальной диагностики СД его распространенность соответствовала бы общепопуляционной: в Днепропетровской области – 1:686, в Черкасской – 1:771, Запорожской области – 1:793 и Херсонской области – 1:803.
5. Совершенствование качества выполнения пренатального ультразвукового и биохимического скрининга, а также рост информированности и мотивации беременных к его своевременному прохождению способны повысить эффективность выявления плодов с СД.

Авторы выражают благодарность руководителям медико-генетической службы из областей региона деятельности ОКУ «МЦМГ и ПД» (г. Кривой Рог) за сведения о рождении детей с хромосомными аномалиями и об исходах беременности у женщин, прошедших инвазивную пренатальную диагностику.

Ефективність пренатальної діагностики синдрому Дауна у шести областях Центрального і Південно-Східного регіонів України

М.П. Веропотвелян

Efficiency of Prenatal Down Syndrome Diagnosis in the six oblasts of the south-east and central regions of Ukraine

N.P. Veropotvelyan

У структурі вродженої і спадкової патології особливе місце посідають хромосомні анеуплоїдії (ХА), частота яких становить 6–8 на 1000 живонароджених. Серед поширених ХА найчастіше діагностують трисомію 21-ї хромосоми (Т21), загальнопопуляційна частота якої становить 1: 700–800 живонароджених.

Мета дослідження: вивчення ефективності пренатального скринінгу ХА (синдрому Дауна – СД) у регіоні діяльності центру за 2010–2015 рр.; встановлення реальної поширеності СД з урахуванням народжених і пренатально діагностованих, елімінованих плодів з Т21; на підставі ретроспективного аналізу показань до пренатального каріотипування у всіх виявлених випадках СД у плода визначення їхньої структури та рейтингу зустрічальності; за даними літератури проведення порівняльного аналізу з подібними дослідженнями в інших країнах світу.

Матеріали та методи. За 6 років (2010–2015 рр.) було виконано 3137 інвазивних пренатальних втручань, з них 720 – біопсії ворсин хоріона, 929 – плацентентезів, 1488 – амніоцентезів вагітним з високим ризиком виникнення ХА у плода, які звернулися з шести областей регіону діяльності центру.

Результати. З числа 3137 пренатально каріотипованих досліджень виявлено усього 558 випадків ХА плода, у тому числі 288 плодів з Т21. Ретроспективний аналіз структури показань до інвазивної пренатальної діагностики у 288 вагітних з пренатально виявленими плодами з СД представлений таким чином:

– окремі: тільки вік матері 40 років і більше – 4 (1,38%); ультразвукові (УЗ) знахідки (аномалії і маркери ХА) – 192 (69,5%); високий біохімічний ризик ХА – 2 (0,7%);

– поєднані: вік матері 40 років і більше + УЗ-знахідки – 36 (13%); вік матері 40 років і більше + УЗ- і біохімічні (БХ) маркери – 8 (2,8%); УЗ знахідки + позитивний БХ-тест – 32 (11,5%). Народження попередньої дитини з СД у вагітної віком до 40 років за відсутності УЗ- і БХ-маркерів – 1 (0,34%).

У сукупності УЗ-знахідки (аномалії і маркери ХА) виявляли у 97,5% випадків пренатально діагностованих плодів з СД. Показник пренатального виявлення плодів з СД з числа всіх зареєстрованих каріотипованих випадків Т21 (пре- і постнатально) у Дніпропетровській області відповідає середньоєвропейському рівню – 65% (у регіоні діяльності центру – 37,7%). З урахуванням 242 випадків СД у плодів, абортів до 22 тиж гестації, реальна поширеність Т21 у разі їхнього народження становила б 1: 766 (13 на 10 000 новонароджених).

Заключення. Поширеність синдрому Дауна (СД) серед новонароджених Дніпропетровської області у результаті пренатальної діагностики хромосомних аномалій становила 1:1257, що в 1,8 разу нижче середньопопуляційної частоти (1:700); в інших областях регіону консультативно-діагностичної діяльності центру цей показник в 1,1–1,55 разу нижчий за популяційну. За відсутності існуючої системи пренатальної діагностики СД його поширеність в областях регіону в середньому відповідала б загальнопопуляційній – 1:766 новонароджених.

Ключові слова: хромосомні аномалії, синдром Дауна, стратегії пренатального скринінгу, ультразвукова діагностика, інвазивна пренатальна діагностика, ультразвукові маркери.

Chromosomal aneuploidy (CA), having an incidence rate of 6-8 per 1000 live births, holds a special place in the structure of congenital and hereditary pathology. Among the common CA, trisomy 21 chromosomes (T21) is the most frequently found (its incidence rate in the general population amounts to 1:700–800 live births).

The objective: to study the efficiency of prenatal screening of CA (Down's syndrome, DS) in the areas under the Center's operational activity in the period of 2010-2015; To estimate the actual prevalence of DS in terms of born and prenatally diagnosed, eliminated fetuses with T21; On the basis of retrospective analysis of indications for prenatal karyotyping, in all detected cases of DS, to specify their structure and incidence rate; Based on data from medical literature, to make a comparative analysis with similar studies in different countries around the world.

Patients and methods. Over the six years (2010–2015) we have performed 3,137 invasive prenatal interventions, among which are 720 chorionic villus biopsies, 929 placententesis, and 1,488 amniocentesis of pregnant women having a high risk of CA, who were seeking medical help from our center whose operational activity covers 6 provinces (oblasts).

Results. From 3,137 prenatally karyotyped studies, there have been found only 558 cases of fetal CA, including 288 fetuses with T21.

A retrospective analysis of the structure of indications for invasive prenatal diagnosis in 288 pregnant women, having fetuses with prenatally detected DS, is presented as follows:

– separate: only 40-aged and above mothers – 4 (1,38%); Ultrasound (US)-findings (anomalies and markers of CA) – 192 (69,5%); High biochemical risk of CA – 2 (0,7%);

– combined: the mother's age is 40 and above + US findings – 36 (13%); The mother's age is 40 and above + US and biochemical (BC) markers – 8 (2,8%); Ultrasound findings + positive BC test – 32 (11,5%). Delivery of the previous child with DS by a pregnant woman under 40 years with no ultrasound and BC markers – 1 (0,34%).

In total, ultrasound findings (anomalies and markers of CA) were found in 97.5% of cases of prenatally detected fetuses with DS. The index of prenatal detection of fetuses with Down syndrome of all registered karyotyped cases of T21 (pre- and postnatal) in the Dnepropetrovskaya oblast corresponds to the average European level – 65%, (in the areas of the center's operational activity – 37,7%). Taking into account 242 cases of DS in fetuses aborted prior 22 weeks of gestation, the actual prevalence of T21 in case of their birth would be 1:766 (13 per 10,000 infants).

Conclusions. Prevalence of Down syndrome among newborns in the Dnepropetrovskaya oblast as a result of prenatal diagnosis of chromosomal abnormalities makes 1: 1257, which is 1.8 times lower than the incidence in the average population (1:700); In other areas covered by the center's consulting and diagnostic activity this rate is 1,1–1,55 times lower than that of the population one. In the absence of the existing system of prenatal diagnosis of Down syndrome, its average prevalence in these provinces would correspond to that of the general population 1:766 newborns.

Key words: chromosomal abnormalities, Down syndrome, prenatal screening strategies, ultrasound diagnosis, invasive prenatal diagnosis, ultrasound markers.

Сведения об авторе

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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Penrose LS. 1933. The relative effects of paternal and maternal age in mongolism. J Genet. 27: 219-224.
2. See <https://www.cdc.gov/ncbddd/birthdefects/downsyndrome.html>
3. Wellesley D, Dolk H, Boyd PA, Greenlees R, Haeusler M et al. 2012. Rare chromosome abnormalities, prevalence and prenatal diagnosis rates from population-based congenital anomaly registers in Europe. Eur J Hum Genet. 20(5): 521–526.
4. Hassold TJ, Jacobs PA. 1984. Trisomy in Man. Annual Review of Genetics. 18: 69-97.
5. Morris JK, Wald NJ, Watt HC. 1999. Fetal loss in Down syndrome pregnancies. Prenat Diagn. 19(2): 142-145.
6. Cuckle H. 1999. Down syndrome fetal loss rate in early pregnancy. Prenat Diagn. 19: 1177-1179.
7. Benn PA, Egan JF. 2000. Survival of Down syndrome in utero. Prenat Diagn. 20(5):432-439.
8. Baird PA, Sadovnick AD.1987. Life expectancy in down syndrome. J.Pediatr. 110: 849-854
9. Snijders RJ, Sundberg K, Holzgreve W, Henry G, Nickolaides KH.1999. Maternal age and gestation -specific risk for trisomy 21. Ultrasound Obstet.Gynecol. 13:167-170.

10. Spencer K. 1999. Accuracy of Down's syndrome risks produced in a prenatal screening program. *Ann Clin Biochem.* 36:101-103.
11. Wald NJ, Kennard A, Hackshaw A, McGuire A. 1997. Antenatal screening for Down's syndrome. *J Med Screen.* 4(4):181-246.
12. Wald NJ, Cuckle HS, Densem JW, Kennard A, Smith D. 1992. Maternal serum screening for Down's syndrome: the effect of routine ultrasound scan determination of gestational age and adjustment for maternal weight. *Br J Obstet Gynaecol.* 99(2):144-149.
13. Wald NJ, Densem JW, Smith D, Klee GG. 1994. Four-marker serum screening for Down's syndrome. *Prenat Diagn.* 14(8):707-716.
14. Spencer K, Spencer CE, Power M, Dawson C, Nicolaides KH. 2003. Screening for chromosomal abnormalities in the first trimester using ultrasound and maternal serum biochemistry in a one-stop clinic: a review of three years prospective experience. *Br J Obstet Gynaecol.* 110:281-286.
15. Stenhouse EJ, Crossley JA, Aitken DA, Brogan K, Cameron AD, Connor JM. 2004. First-trimester combined ultrasound and biochemical screening for Down syndrome in routine clinical practice. *Prenat Diagn.* 24:774-780.
16. Khalil A, Pandya P. 2006. Screening for down syndrome. *Br J Obstet Gynaecol India.* 3; 56:205-211.
17. Kuppermann M, Nease RF, Learman LA, Gates E, Blumberg B, Washington AE. 2000. Procedure-related miscarriages and Down syndrome-affected births: implications for prenatal testing based on women's preferences. *Obstet Gynecol.* 96(4):511-516.
18. Alfrevic Z, Sundberg K, Brigham S. 2000. Amniocentesis and chorionic villus sampling for prenatal diagnosis. *Cochrane Database Syst Rev.* (3):CD003252.
19. Nicolaides KH, Spencer K, Avidou K, Faiola S, Falcon O. 2005. Multicenter study of first-trimester screening for trisomy 21 in 75 821 pregnancies: results and estimation of the potential impact of individual risk-orientated two-stage first-trimester screening. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 25(3):221-226.
20. Kagan KO, Staboulidou I, Cruz J, Wright D, Nicolaides KH. 2010. Two-stage first-trimester screening for trisomy 21 by ultrasound assessment and biochemical testing. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 36(5): 542-547.
21. Веропотвелян Н.П. 2016. Современные возможности пренатальной диагностики и медицины плода в Украине: становление, реалии, проблемы и перспективы. *Жіночий лікар*, 1:54.
22. Zimmermann B. 2012. Noninvasive prenatal aneuploidy testing of chromosomes 13, 18, 21, X, and Y, using targeted sequencing of polymorphic loci. *Prenatal Diagnosis.* 32:1233-1241.
23. Nicolaides KH et al. 2013. Validation study of maternal blood cell-free DNA testing by targeted sequencing of single-nucleotide polymorphisms at chromosomes 13, 18, 21, X and Y. *Prenatal Diagnosis.* 33:575-579.
24. Веропотвелян Н.П., Погуляй ЮС. 2015. Последние достижения в области неинвазивной пренатальной диагностики (NIPD/NIPT) и новые стратегии пренатального скрининга хромосомных аномалий. *Пренатальная диагностика.* 14(2):101-110.
25. Spencer K. 2005. First trimester maternal serum screening for Down's syndrome: evaluation of the DPC Immulite 2000 free β -hCG and pregnancy-associated plasma protein-A assays. *Ann Clin Biochem.* 42:30-40.
26. Spencer K. 2003. Risk, a QC parameter. *DSNEWS.* 10(1):30.
27. Cuckle H. 2007. Coefficient of variance. *DSNEWS.* 14(2):25.
28. Urban MF, Stewart C, Ruppelt T, Geerts L. 2011. Effectiveness of prenatal screening for Down syndrome on the basis of maternal age in Cape Town. *S Afr Med J.* 101(1):45-48.
29. Larsen SO, Hansen J, Christiansen M, Nurgard-Pedersen B. 2002. Prenatal diagnosis of Down syndrome in Denmark 1980-1998 and future progress perspectives. *Ugeskr Laeger.* 23;164(39):4532-4536.
30. Ekelund CK, Juergensen FS, Petersen OB, Sundberg K, Tabor A (Danish Fetal Medicine Research Group) 2008. Impact of a new national screening policy for Down's syndrome in Denmark: population based cohort study. *BMJ.* 27;337:2547.
31. Jaques AM, Collins VR, Muggli EE, Amor DJ, Francis I, Sheffield LJ, Halliday JL. 2010. Uptake of prenatal diagnostic testing and the effectiveness of prenatal screening for Down syndrome. *Prenat Diagn.* 30(6):522-530.
32. Rebhi F et al. 2014. Screening for Down syndrome. 13th World Congress in Fetal Medicine
33. Chen Y, Qian X, Li J, Zhang J, Chu A, Schweitzer SO. 2007. Cost-effectiveness analysis of prenatal diagnosis intervention for Down syndrome in China. *Int J Technol Assess Health Care.* 23(1):138-145.
34. Лырек А, Грегор V, Лырек А, Норбиев J, Calda P. First trimester combined test improved the performance of screening for trisomy 21; population data. *Dep. Obst&Gynaec., First Faculty of Medicine and General Teaching Hospital, Charles University, Prague, Czech.* 14th World Congress in Fetal Medicine
35. Wiechec M, Knafel A, Nocun A, Matyszkiewicz A, Juszczyk M, Wiercinska E, Lataja E. 2016. How Effective Is First-Trimester Screening for Trisomy 21 Based on Ultrasound Only?. *Fetal Diagn Ther.* 39(2):105-112.
36. See [http://www.eurocat-network.eu/prenatalscreeninganddiagnosis/prenataldetection\(pd\)rates](http://www.eurocat-network.eu/prenatalscreeninganddiagnosis/prenataldetection(pd)rates)
37. Bradford M. 2015. New Study: Abortion after Prenatal Diagnosis of Down Syndrome Reduces Down Syndrome Community by Thirty Percent 21.
38. See <http://www.cdc.gov/ncbddd/birthdefects/features/birthdefects-keyfindings.html>
39. Jefferson T, Demicheli V, Mugford M. 2000. Elementary economic evaluation in health care. *BMJ Books.*
40. Odobo AO, Stamilo DM et al. 2006. A cost-effectiveness analysis of prenatal screening strategies for Down syndrome. *Obstet Gynecol.* 107(1):209
41. Beulen L, Grutters JP, Faas BH, Feenstra I, van Vugt JM, Bekker MN. 2014. The consequences of implementing non-invasive prenatal testing in Dutch national health care: a cost-effectiveness analysis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 182:53-61.
42. Наказ МОЗ України від 20.10.2015 № 685 «Про затвердження та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги при синдромі Дауна».
43. Cuckle H. 2014. Screening for aneuploidies by cf DNA analysis of maternal blood-models for clinical implementation. *Abstracts 13-th World Congress in Fetal Medicine (France Nice, 2014).*

Статья поступила в редакцию 23.05.17

Клінічний досвід застосування різноманітних підходів до комплексної та превентивної терапії функціональних кіст яєчників

О.М. Макарчук, Н.І. Матвійків

Івано-Франківський національний медичний університет

Поширеність пухлин яєчників на сьогодні складає від 11% до 20% та має тенденцію до зростання. У дослідженні наведено аналіз результатів лікування чотирьох груп пацієток у віці від 18 до 39 років з функціональними кістами яєчників залежно від запропонованої програми лікування. Група I (n=30) склали жінки з неускладненим перебігом функціональних кістозних утворень яєчника, які отримували базову терапію. Група II (n=30) – жінки, які отримували гормонотерапію гестагенами або монофазні комбіновані оральні контрацептиви. Група III (n=30) – пацієнтки, які отримували корекцію порушень з використанням спеціального екстракту прутняка (*Agnus castus*) – BNO 1095. Група IV (n=30) – пацієнтки, які протягом трьох менструальних циклів отримували гормональну терапію, в подальшому доповнивши даний комплекс препаратом спеціального екстракту *Agnus castus* – BNO 1095 протягом 6 міс. Найбільш високу ефективність, що підтверджує доцільність застосування в практиці гінеколога рослинних засобів, слід відзначити у хворих IV групи, де апробована комплексна програма лікування та превентивної терапії (гормонотерапія + екстракт BNO 1095). У даній групі практично повне зникнення больового відчуття відзначено у 93,3% жінок, нормалізація оваріально-менструального циклу – у 83,3%, регресія кістозного утворення до розміру фолікула – у 76,6%. Рецидивів функціональних кіст яєчників протягом року не відзначено тільки у хворих цієї групи. Спеціальний екстракт *Agnus castus* – BNO 1095 ефективний в монотерапії та, особливо, в разі включення його в комплексну схему лікування та профілактики функціональних кіст яєчників.

Ключові слова: пухлини яєчників, функціональні кісти, екстракт прутняка, комбіновані оральні контрацептиви.

За останні роки у світі констатовано зростання частоти кістозних уражень яєчників, які негативно впливають на стан репродуктивного здоров'я жіночого населення, причому у структурі гінекологічних захворювань їхня питома вага коливається, за даними різних авторів, від 25% до 40%. Тенденція до росту в останні десятиліття пухлин яєчників, за даними різних літературних джерел, знаходиться в межах від 6–11% до 19–25%, причому їхня частка в підлітковому віці складає 5–10%, у репродуктивному віці – до 80%, причому тільки у 1/4 – з клінічними проявами, у перименопаузальному віці – від 3% до 18% [1, 3]. З них найбільш часто зустрічаються функціональні кісти яєчників, серед яких частка фолікулярних кіст складає від 22–31% до 90% і кісти жовтого тіла – від 5% до 15% [2–4].

Слід зазначити, що між істинними пухлинами та кістозними ураженнями існує тільки зовнішня схожість, тоді як їхня патоморфологічна суть глибоко відрізняється. Серед основних патогенетичних факторів відзначають патологічний перебіг вагітності матері, наявність пухлин яєчників у матері, пізній менархе, пізню менопаузу, хронічний стрес, хронічні запальні захворювання жіночих статевих органів, 0 чи II групу крові.

Лікування пухлинних утворень яєчників нерідко і помилково розпочинають з оперативного втручання, що виконують у не виправданому великому об'ємі і не тільки не веде до оздоровлення, не зменшує епізоди рецидиву, але й негативно впливає

на репродуктивну функцію, знижуючи оваріальний резерв яєчника та зумовлюючи неефективність корекції оваріально-менструального циклу та лікування безпліддя. Існуючі на сьогодні методи консервативного лікування кістозних утворень яєчників призводять до регресу кістозних утворень в 50–55% випадків, проте також не виключають рецидиву [2].

Одним із основних методів профілактики рецидиву функціональних утворень яєчників до сьогодні залишається використання монофазних комбінованих оральних контрацептивів (КОК) в циклічному режимі, що не завжди є раціональним для жінок, які планують вагітність, або пацієток з відносними протипоказаннями для застосування даних гормональних засобів (ожиріння, патологія печінки, судинна патологія тощо). Крім того, результати окремих досліджень останніх років свідчать про зростання частоти відсутності значущої різниці в елімінації кістозних утворень при терапії КОК в порівнянні з очікуваною тактикою [3, 4].

На сучасному етапі виправданим є використання протизапальної терапії у разі неускладненого перебігу кіст та явних клінічних ознак запального процесу, стандарти якої передбачають застосування антибіотиків, нестероїдних протизапальних засобів, циклічної вітамінотерапії, фізіотерапії, метаболічного та імунотимізуючого впливу [1–4].

Відсутність специфічної симптоматики, тенденція до росту, можливість малігізації доброякісних пухлин та кістозних уражень яєчників, низька ефективність консервативного лікування, необґрунтованість та недоцільність оперативних втручань, які призводять до зниження оваріального резерву та, як наслідок, репродуктивної функції жінки, диктують необхідність визначення факторів ризику їхнього виникнення, пошуку патогенетично обґрунтованих методів їхньої корекції, розроблення діагностичного алгоритму та диференційованого підходу до методів лікування, що і стало метою даного наукового пошуку.

У реальному житті у лікарській практиці при функціональних кістах яєчників найбільш часто використовують вичікувальну тактику: 2–3 цикли з використанням тільки спазмолітичної, розсмоктувальної та протизапальної терапії. За відсутності регресу та появи нових кіст часто вдаються до хірургічного лікування або застосування гормональної терапії. У період вичікувального спостереження реальну терапію, спрямовану на відновлення гормональної рівноваги, жінкам не проводять. На сьогодні є досить велика кількість наукових даних щодо застосування препарату спеціального екстракту прутняка BNO 1095 у складі препарату Циклодинон® для лікування порушення менструального циклу, зумовленого недостатністю жовтого тіла. Спеціальний екстракт *Vitex Agnus castus* – BNO 1095, стандартизований за вмістом циклічних дитерпенів (Клерододієнолу), сприяє зниженню продукції пролактину, нормалізує співвідношення гонадотропних гормонів, приводить до ліквідації дисбалансу між естрадіолом та прогестероном, стимулює власну продукцію прогестерону яєчником, має протизапальну та спазмолітичну дію, таким чином пролонгуючи неповноцінну другу фазу менструального циклу. За даними літератури, включення в комплексну терапію препарату Циклодинон® сприяє підвищенню ефективності лікування та дозволяє уникнути гормональної терапії

у 60% дівчаток з функціональними кістами яєчників. Також існують рекомендації щодо застосування даного засобу з профілактичною метою при порушенні менструальної функції після гормональної корекції [5]. У нашій практиці ми маємо позитивний досвід застосування даного рослинного лікарського засобу в терапії функціональних кіст яєчників, але він не був оформлений в науково обгрунтовану працю.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Основою роботи був порівняльний аналіз отриманих результатів дослідження чотирьох груп пацієнток у віці від 18 до 39 років з функціональними кістами яєчників залежно від запропонованої схеми лікування.

Критеріями виключення стали: гіпоталамічний синдром, патологія щитоподібної залози, гіперплазія кори надниркових залоз, супутня гінекологічна патологія, яка вимагала оперативного втручання, тяжка соматична патологія печінки, судин, нирок, індивідуальна непереносимість запропонованих засобів або протипоказання до їхнього використання.

Діагностичний алгоритм включав вивчення анамнезу, даних соматичного та гінекологічного статусу, стандартні лабораторні дослідження, мікробіологічні аналізи піхвового вмісту та цервікального слизу (бактеріоскопія, бактеріологія, ДНК-ПЛР), визначення вмісту гондотропних та статевих стероїдних гормонів (ФСГ, ЛГ, пролактин, естрадіол, прогестерон, тестостерон), а також інгібіну В, антимюллерова гормону (АМГ) та ультразвукове обстеження органів малого таза.

Залежно від клінічного перебігу та комплексу лікувальних заходів пацієнтки були розподілені на групи.

Першу (I) групу (n=30) склали жінки з неускладненим перебігом функціональних кістозних утворень яєчника, які отримували базову терапію: антибактеріальні засоби, нестероїдні протизапальні препарати, спазмолітики, розсмоктувальну терапію.

Другу (II) групу (n=30) – жінки, які отримували з метою корекції гормонотерапію гестагенами або монофазні КОК згідно з рекомендованими стандартами їхнього використання протягом 3 міс. При розмірах кістозного утворення до 6 см та діагностиці кісти після 12–14-го дня менструального циклу що, очевидно, підтверджує фолікулярну кісту, перевагу надавали прогестинам (гестагенам), які беручи участь в регуляції гіпоталамо-гіпофізарно-яєчничкової системи, нормалізують ритм секреції гонадотропіну і, як наслідок, функцію яєчників. Перевагу надавали природним гестагенам – прогестерону або його аналогу – дидрогестерону, які призначали в II фазу – з 12–14-го дня менструального циклу протягом 10–14 днів з обов'язковим ехографічним контролем на 5-й день менструального циклу.

Якщо розміри утворення не досягали 6 см, але кіста виявлялася до 10-го дня менструального циклу, або розміри утворення були більшими за 6 см, – перевагу надавали монофазним КОК традиційно за 21-денною схемою (у першому випадку) або коротким курсом за 10-денною схемою, якщо кіста виявлена після 12–14-го дня менструального циклу або на фоні олігоменореї.

Третю (III) групу (n=30) склали пацієнтки, які відмовилися від гормональної терапії або мали протипоказання до її використання і яким було запропоновано корекцію порушень шляхом мототерапії рослинним препаратом Циклодинон® із спеціального екстракту прутняка (BNO 1095) – протягом 6 міс, який є патогенетично зумовленим комплексним лікарським засобом у лікуванні функціональних кіст, що містить стандартизовані рослинні компоненти, має пригнічувальну дію на запальні цитокіни, сприяє усуненню гормонального дисбалансу.

Четверту (IV) групу (n=30) склали пацієнтки, які протягом трьох менструальних циклів отримували гормональну терапію з доповненням даного комплексу з превентивною та гормонмодулювальною метою препаратом Циклодинон® протягом 6 міс.

Цим групам жінок лікувально-профілактичні комплекси були запропоновані після періоду спостереження та ультразвукового

моніторингу за самостійним імовірним регресом кістозного утворення без позитивного результату. Контролем служила група здорових жінок (25 пацієнток) у віці 18–39 років, що не мали в анамнезі запальних процесів та оперативних втручань на яєчниках.

У комплексну терапію включали патогенетично обгрунтовану пофазову вітаміно- і фітотерапію, препарати, що регулюють функцію ЦНС і тканинний обмін, проводили корекцію психоемоційних розладів з обов'язковим щомісячним ехографічним контролем на 23–25-й день менструального циклу (3 менструальні цикли). Розміри кістозного утворення та епізоди ймовірного рецидиву ретроспективно моніторували протягом року.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Вік усіх обстежених жінок складав від 18 до 39 років, з них 96 жінок (85%) були молодого репродуктивного віку. Слід зазначити, що, за даними літератури, саме в цій віковій групі переважають функціональні кісти яєчників [1, 2].

Функціональні кісти яєчників були виявлені у пацієнток при зверненні до лікаря жіночої консультації у 59,2% випадків з приводу лікування патології шийки матки, у 42,5% випадків – з приводу порушень менструального циклу чи діагностики безпліддя, з них у 21,7% випадків їх виявляли в процесі профілактичного огляду.

Серед симптомів, які зазначали пацієнтки, виділяють больовий синдром різної інтенсивності практично у половини обстежених жінок. Дані літератури свідчать, що больовий синдром частіше відзначали при переважанні запального фактора в генезі утворення функціональних кіст яєчників, а також зумовлений особливостями формування та росту кісти [2, 4].

Скарги на порушення оваріально-менструального циклу надавали 57,5% пацієнток. Аномальні маткові кровотечі як результат гіперстимуляції ендометрія на фоні ановуляції та відносної гіперестрогенемії в результаті надлишкового рівня внутрішньофолікулярного естрадіолу відзначено у 18,3% випадків, частіше пацієнтки відзначали олігоменорею або часткову короткотривалу вторинну аменорею в результаті сповільненого зниження гормонів першої фази та формування монофазного менструального циклу в процесі зворотного розвитку фолікулярних кіст.

Безпліддя діагностовано у 48,3% пацієнток, причому у більшій частині – вторинного характеру. За даними різних авторів, безпліддя може бути єдиним симптомом у пацієнток з пухлинними утвореннями яєчників, тому більш ретельна діагностика і моніторинг оваріально-менструального циклу потребують власне жінки з неефективним комбінованим лікуванням безпліддя на тлі ізолюваних фолікулярних кіст та їх комбінації з іншою гінекологічною патологією [1].

У структурі гінекологічних захворювань, які відзначені у 78,3% пацієнток, переважають запальні захворювання жіночої статеві сфери, патологія шийки матки, причому у 17,5% – рецидив після комплексного лікування фонових чи передракових захворювань шийки матки, оперативні втручання на органах малого таза у кожній третій пацієнтки, в тому числі оперативне розродження у 19,1%. Третина пацієнток не мали пологів в анамнезі, половина тих жінок, які народжували, відзначала короткий період лактації, у 10,8% – в анамнезі було використано різні схеми індукції овуляції. Слід зазначити, що у 76,6% пацієнток констатовано інфекції, що передаються статевим шляхом, причому у більшій частині – поєднані з патологією шийки матки та резистентні до антибактеріальної терапії зі схильністю до рецидивування.

У проведеному дослідженні рецидивний перебіг кіст виявлено у 26,6% пацієнток, у 17,5% – було оперативне втручання в анамнезі з приводу гострого перебігу (об'єм операції – кістектомія або резекція яєчника).

Відомо, що перенесені гострі та хронічні захворювання можуть спричиняти дегенеративні зміни фолікулярного апарату яєчників, про що свідчить високий відсоток інфекційних захворювань дитинства в анамнезі у 61,6% жінок, що були включені в досліджувану групу, причому виявлені вони були в перший рік

менархе або до початку статевого життя, 71,6% пацієнток зазначали епізоди запальних захворювань органів малого таза, дві третини з них відзначають хронічний тазовий біль, кожна третя пацієнтка мала в анамнезі штучне переривання вагітності та післяабортні ускладнення.

Наслідком гострих та хронічних запальних процесів стали порушення функції гіпоталамо-гіпофізарної системи, стероїдогенезу, метаболічні зміни, що ініціювали менструально-генеративні порушення. Частота хронічних сальпінгоофоритів у структурі запальних захворювань в досліджуваних групах складала 69,2%. Як свідчать літературні джерела, при такому варіанті у більшості з них відзначена функціональна гіперпролактинемія, що пов'язано з залученням в патологічний процес адренергічних структур гіпоталамуса та зниженням в них вмісту дофаміну, у 35% жінок виникнення або загострення запального процесу пов'язане з абортми. При цьому існування стійкого вогнища запалення в малому тазі призводить до виникнення у 65,8% пацієнток порушень менструальної функції у вигляді метрорагій, олігоменореї, альгодисменореї та передменструального синдрому [1, 2].

Гормональні дослідження проводили на 2–3-й та 20–23-й день менструального циклу та виявили відмінності в концентрації гормонів залежно від гістотипу утворення.

Аналіз отриманих результатів дозволив встановити позитивну прогресуючу динаміку секреції естрадіолу з високими рівнями гормону у фолікулінову фазу циклу у жінок з кістами жовтого тіла та у лютетінову фазу – при фолікулярних кістах. Підвищений рівень ФСГ, естрадіолу та АМГ відзначено у жінок, в анамнезі яких є рецидиви кістозних утворень та оперативні втручання.

У пацієнток з фолікулярними кістами виявлено збільшення співвідношення ЛГ/ФСГ ($1,59 \pm 0,03$ ум.од.), у половини пацієнток – помірне підвищення концентрації тестостерону та зниження концентрації прогестерону в середині другої фази менструального циклу. У 47,5% пацієнток ЛГ та тестостерон були в референтних межах. У жінок з кістами жовтого тіла ЛГ та тестостерон були підвищеними без суттєвих відхилень ФСГ та естрадіолу.

Значні відхилення функції гіпоталамо-гіпофізарної системи, що супроводжують кістозні утворення яєчників, зумовлюють високі концентрації ФСГ у фолікулінову фазу циклу без вираженого овуляторного піку та формують лютетінову недостатність на фоні відносної гіперестрогенії.

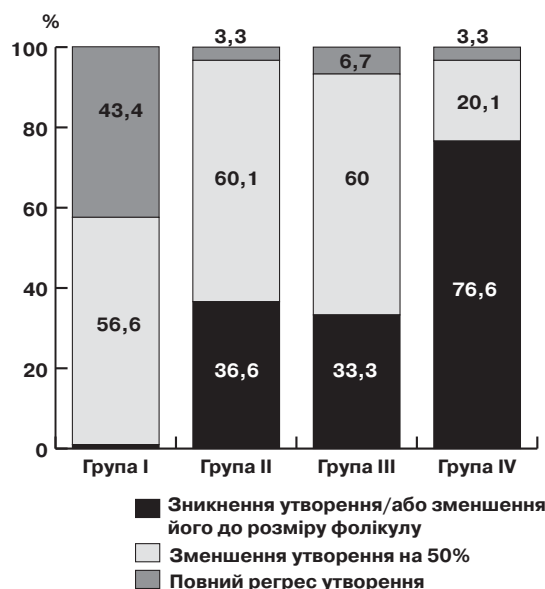
Таким чином, у всіх пацієнток з функціональними кістами відзначено естрогенове домінування (абсолютне чи відносне) на фоні недостатності прогестерону, що провокує проліферацію і формування кістозних уражень яєчників.

У процесі лікування динаміка стану пацієнток відрізнялась залежно від групи та лікувальної тактики.

У I групі у 53,3% пацієнток через 3 міс після початку лікування відзначено зменшення больового синдрому, суб'єктивне покращання самопочуття, причому повне зникнення відчуття тяжкості в нижніх відділах живота та ниючого локального болю відзначили 43,3% жінок, 36,6% відзначали нормалізацію оваріально-менструального циклу. При ультразвуковому дослідженні (УЗД) спостерігали зменшення розмірів утворення в 1,5 разу у 56,6%, у 43,4% жінок відсутній значущий регрес утворення (мал. 1). Рецидив кістозних утворень до року моніторингу відзначили 40% пацієнток, у яких біло зафіксовано позитивну динаміку наприкінці лікування (див. мал. 2).

При використанні КОК (**II група**) достовірно значущих результатів вдалося досягти вже через 3 міс терапії (див. мал. 1) у всіх пацієнток, проте слід зазначити рецидив функціональних кістозних утворень яєчників з епізодами порушення менструального циклу у 46,6% пацієнток через 2–3 міс після відміни препарату (мал. 2).

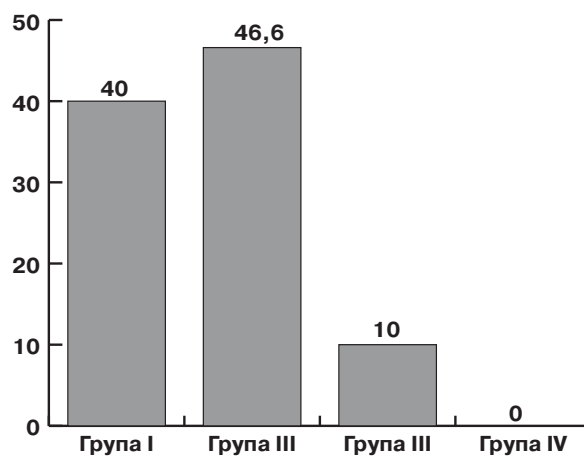
У III групі пацієнток, які отримували монотерапію рослинним засобом (Циклодинон®), через 6 міс після використання запропонованої програми у 86,6% пацієнток достовірно відзначено зменшення больового симптому, суб'єктивне покращання само-



Мал. 1. Динаміка розміру утворення наприкінці лікування в групах

почуття, нормалізацію менструального циклу. При УЗД через 3 міс зменшення розмірів утворення в 1,5 разу виявлено у 60%, до розмірів фолікула – у 33,3% і тільки 2 (6,6%) пацієнтки не відзначили значущого регресу утворення (див. мал. 1). Рецидив кістозних утворень після припинення терапії відзначили 10% пацієнток протягом року (див. мал. 2).

Найбільш висока ефективність, що підтверджує доцільність застосування даної схеми, встановлена у **IV групі**, де апробована комплексна програма лікування та превентивної терапії функціональних кіст у молодих жінок. У даній групі суттєве покращання суб'єктивних клінічних ознак з практично відсутнім больовим відчуттям відзначили 93,3% жінок, нормалізація оваріально-менструального циклу констатована у 83,3%, регресія кістозного утворення на 50% (в 1,5 разу) виявлена у 20,1%, до розміру фолікула – у 76,6% пацієнток. Тільки в 1 пацієнтки (3,3%) був відсутній значущий регрес утворення (див. мал. 1). Слід зазначити відсутність рецидиву функціональних кіст яєчників у даній категорії пацієнток протягом року ретроспективного моніторингу. Також за даними доплерометрії відзначено покращання кровообігу у малому тазі, що було додатковим фактором, який сприяв зниженню больової симптоматики у жінок.



Мал. 2. Частота рецидивів протягом року в групах, %

ВИСНОВКИ

Проведене порівняльне дослідження 4 різних підходів до лікування функціональних кіст яєчників дозволило встановити, що:

1. Використання терапії з включенням комплексу антибактеріальних засобів, нестероїдних протизапальних препаратів, спазмолітиків, розсмоктувальних засобів та вітамінів демонструє недостатню задовільну ефективність відносно регресу скарг та кістозних утворень яєчників та досить високий відсоток рецидивів.

2. Гормональна терапія демонструє вагомий ефективність відносно ліквідації скарг та регресу кістозних утворень, але не

задовольняє вимоги щодо запобігання рецидиву кістоутворення (рецидив відзначено майже у половині випадків у перші місяці після відміни гормональної терапії).

3. Використання препарату стандартизованого екстракту Vitex Agnus Castus BNO 1095 (Циклодинон®) в якості засобу базової терапії демонструє добру ефективність та відносно невеликий відсоток рецидивів протягом року спостереження.

4. Найбільш ефективною як стосовно регресу скарг та кістозних утворень, так і відносно запобігання рецидивам, є схема лікування з включенням гормональних препаратів та препарату Циклодинон®.

Клинический опыт применения разнообразных подходов к комплексной и превентивной терапии функциональных кист яичников О.М. Макачук, Н.И. Матвийкив

Распространенность опухолей яичников на данный момент составляет от 11% до 20% и имеет тенденцию к росту. В исследовании приведен анализ результатов лечения четырех групп пациенток в возрасте от 18 до 39 лет с функциональными кистами яичников в зависимости от предложенной схемы лечения. Группу I (n=30) составили женщины с неосложненным течением функциональных кистозных образований яичника, которые получали базовую терапию. Группа II (n=30) – женщины, которые получали гормональную терапию гестагенами или монофазные комбинированные оральные контрацептивы. Группа III (n=30) – пациентки, получавшие коррекцию нарушений с использованием специального экстракта прутняка (Agnus castus) – BNO 1095. Группа IV (n=30) – пациентки, которые в течение трех менструальных циклов получали гормональную терапию, в дальнейшем дополнив данный комплекс препаратом специального экстракта Agnus castus – BNO 1095 в течение 6 мес. Наиболее высокую эффективность, что подтверждает целесообразность применения в практике гинеколога растительных стимуляторов, следует отметить у больных IV группы, где апробирована комплексная программа лечения и превентивной терапии (гормональная терапия + экстракт BNO 1095). В данной группе практически полное исчезновение болевого ощущения отмечено у 93,3% женщин, нормализация овариально-менструального цикла – у 83,3%, регрессия кистозного образования до размера фолликула – у 76,6%. Рецидивы функциональных кист яичников в течение года не отмечены только в данной группе. Специальный экстракт Agnus castus – BNO 1095 эффективен в монотерапии и, особенно, при включении его в комплексную схему лечения и профилактики функциональных кист яичников.

Ключевые слова: опухоли яичников, функциональные кисты, экстракт прутняка, комбинированные оральные контрацептивы.

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

Prevalence of ovary tumors at the moment is from 11 to 20% and has tendency for growth. In Study shows the analysis of results of the observation of treatment of four groups of patients from the age of 18 to 39 years with functional ovarian cysts with program of treatment. Group I (n=30) Women with functional ovarian cysts who received basic treatment. Group II (n=30) hormonal monotherapy. Group III (n=30) – patients, received special extract of Vitex Agnus Castus – BNO 1095. Group IV (n=30) received hormonal therapy + special extract of Vitex Agnus Castus – BNO 1095 6 months. The most high efficiency, proving the feasibility of a plant gynecologist practice the means necessary to mention in the IV group, which approved a comprehensive program of treatment and preventive therapy (hormone + extract BNO 1095). In this group almost complete disappearance of pain sensation was noted in 93.3% of women, normalization of ovarian-menstrual cycle – at 83.3%, cystic lesion regression to the size of the follicle – at 76.6%. Functional ovarian cysts relapse during the year – not observed only in this group. Special extract of Agnus castus – BNO 1095 is effective in both monotherapy and especially when you turn it into a comprehensive scheme for the treatment and prevention of functional ovarian cysts.

Key words: ovarian tumors, functional cyst extract prutnyaka, combined oral contraceptives.

Сведения об авторах

Макачук Оксана Михайловна – Ивано-Франковский национальный медицинский университет, 76018, г. Ивано-Франковск, ул. Галицкая, 2; тел.: (050) 521-01-92. E-mail: O_makarchuk@ukr.net

Матвийкив Назар Игоревич – Ивано-Франковский национальный медицинский университет, 76018, г. Ивано-Франковск, ул. Галицкая, 2; тел.: (099) 758-57-76

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

- Булаченко О.В. Особливості гормонального гомеостазу у жінок з недостатністю лютеїнової фази менструального циклу в різні вікові періоди /О.В. Булаченко// Український журнал клінічної та лабораторної медицини. – 2008. – Т. 3, № 1. – С. 36–40.
- Герасимова Т.В. Оптимізація діагностики та лікування функціональних кіст яєчників /Т.В. Герасимова //Медицинские аспекты здоровья женщины. – № 5 (80). – 2014. – С. 65–73.
- Гінекологія дитячого та підліткового віку: підручник /За редакцією І.Б. Вовк, О.М. Юзько, Ю.П. Вдовиченко. – К.: Медицина, 2011. – 424 с.
- Серов В.Н. Гинекологическая эндокринология /В.Н. Серов, В.Н. Прилепская, Т.В. Овсянникова. – М.: МЕДпресс-информ, 2008. – 528 с.
- Ласачко С.А. Опыт применения Циклодинон в комплексном лечении нарушений менструального цикла и дисгормональных заболеваний молочных желез /С.А. Ласачко//Здоровье женщины. – № 4 (32). – 2007. – С. 146–147.

Статья поступила в редакцию 26.10.2015

Профілактика репродуктивних втрат при плацентарній дисфункції

Т.В. Герасімова, О.В. Морозова, О.М. Голчук

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

Представлена інформація стосується взаємозв'язку порушення функції ендотелію із виникненням акушерських та гінекологічних патологій. Розглянуто місце препаратів L-аргініну у лікуванні станів, спричинених ендотеліальною дисфункцією.

Ключові слова: Тівомакс, L-аргінін, ендотелій, акушерство і гінекологія, плацентарна дисфункція, прееклампсія.

Проблема плацентарної дисфункції у сучасному акушерстві не втрачає своєї актуальності протягом останніх десятиліть [1, 9].

В останні роки, незважаючи на зниження материнської і перинатальної захворюваності і смертності, відзначена стійка тенденція до збільшення числа захворювань, детермінованих морфофункціональними порушеннями у фетоплацентарній системі та ускладненим перебігом вагітності. Однією з важливих проблем, що зумовлюють високу частоту материнських і перинатальних ускладнень, є гестоз [9].

Передбачається залучення різних гормональних, механічних і фізіологічних факторів (гормональна теорія). Дослідження свідчать про прямий зв'язок між тяжкістю блювання вагітних та ступенем вираженості гіпертиреозу і рівнем хоріонічного гонадотропіну людини (ХГЛ). Рівень ХГЛ швидко підвищується у I триместрі вагітності і має максимальне значення на 10–12-у тижнях. Стани, при яких рівень ХГЛ підвищується особливо сильно (трофобластична хвороба, багатоплідна вагітність), асоційовані з тяжким раннім гестозом вагітних. У патогенезі блювання вагітних визначальною ланкою є порушення нейроендокринної регуляції всіх видів обміну внаслідок часткового (чи повного) голодування і зневоднення [1].

Загальновизнано, що в патогенезі раннього гестозу провідне місце посідає порушення функціонального стану центральної нервової системи. Величезну роль у виникненні раннього гестозу відіграють нейроендокринні та обмінні порушення, у зв'язку з чим при прогресуванні захворювання поступово розвиваються зміни водно-сольового, вуглеводного і жирового, а потім і білкового метаболізму на тлі наростаючого виснаження та зниження маси тіла. Порушення гормонального стану може спричинити патологічні рефлекторні реакції. При прогресуванні захворювання поступово порушуються водно-сольовий (гіпокаліємія), вуглеводний, жировий і білковий обміни в організмі матері. Зміни в органах вагітної спочатку мають функціональний характер, а потім у міру наростання зневоднення, катаболічних реакцій, інтоксикації недоокисненими продуктами переходять у дистрофічні процеси в печінці, нирках та інших органах. За даними досліджень, у 55,8% вагітних із блюванням спостерігаються виражені порушення функції печінки, що виявляються за даними низки лабораторних тестів (коагулограми, підвищення рівня залишкового азоту, печінкових ферментів), які в подальшому можуть призвести до серйозних ускладнень другої половини вагітності, у тому числі HELLP-синдрому. Спочатку порушуються синтез білка, антикоагуляція та інші

функції печінки, видільна функція нирок, надалі дистрофічні зміни спостерігаються у центральній нервовій системі, легенях, серці.

Пізніше у вагітних з раннім гестозом значно зростає ризик розвитку прееклампсії та плацентарної недостатності. Під час дослідження абортусів від жінок, що страждали на тяжкий ранній гестоз, виявлена виражена патологія хоріона, що характеризується зниженням інвазивної активності інтерстиціального цитотрофобласта, відсутністю внутрішньосудинного компонента першої хвилі інвазії і наявністю матково-плацентарних артерій з неповноцінною гестаційною перебудовою. Зазначені фактори пояснюють тяжкість пошкодження плаценти при ранньому гестозі у формі недосконалого ангиогенезу, вогнищевої атрофії синцитіотрофобласта, набряку і фіброзу строми ворсин. Слід підкреслити, що виявлені істотні зміни матково-плацентарного кровообігу є ініціальним етапом розвитку гестозів, який у більшості вагітних купірується, але, ймовірно, залишає «структурний слід» для подальшого виникнення гестозу у II чи III триместрі. Зазначені порушення інвазії трофобласта та становлення матково-плацентарного кровотоку, що поєднуються з ендотеліальною дисфункцією і виникненням дисбалансу між вазоактивними факторами у вагітної та метаболічними змінами в її організмі, підвищують ризик невиношування вагітності (ранніх і пізніх репродуктивних втрат) до 11–17,6% [10].

Отже, клінічно значущим є медикаментозна корекція порушень метаболізму методом адекватної інфузійної терапії у вагітних з раннім гестозом та корекції ендотеліальної дисфункції для профілактики плацентарних порушень, прееклампсії та репродуктивних втрат у жінок з раннім гестозом.

Ендотеліальна дисфункція є універсальним механізмом розвитку патологічного стану організму. В акушерській практиці ендотеліальна дисфункція є основним механізмом розвитку плацентарної недостатності, гестозу, передчасного відшарування нормально розташованої плаценти. Патофізіологічним підґрунтям гестозу є периферійний спазм судин, який на певному етапі перетворюється на генералізований спазм, але в основі всіх наведених процесів лежить все ж ураження ендотелію. Тобто ендотеліальна дисфункція – це головна причина генералізованого спазму судин з підвищенням периферійного опору, а також порушення судинного та внутрішньосудинного компонента коагуляції. Ключовою ланкою ендотеліальної дисфункції є дефіцит оксиду азоту (NO). Головні функції NO – регуляція судинного тонуусу і оксидативних процесів, пригнічення адгезії і агрегації тромбоцитів, проліферації та апоптозу, агрегації лімфоцитів. В акушерстві патологією, пов'язаною з порушенням синтезу та/або виділенням NO, є прееклампсія і пов'язаний з нею HELLP-синдром, а також синдром затримки росту плода і мимовільне переривання вагітності.

Функції ендотелію складаються як баланс факторів-антагоністів: посилення–ослаблення судинного тонуусу, агрегація–деагрегація клітин крові, збільшення–зменшення

числа судинних клітин. У кожному випадку результат визначається концентрацією синтезованих речовин, між якими існують суворі залежності і рівновага [3].

У разі дії різних пошкоджувальних факторів (механічних, інфекційних, обмінних, імунотоксичних тощо) здатність ендотеліальних клітин звільняти релаксативні фактори зменшується, тоді як утворення судинозвужувальних чинників зберігається або збільшується, тобто формується стан, зумовлений дисфункцією ендотелію. Іншими словами, ендотеліальна дисфункція – це неадекватне (збільшене або знижене) утворення в ендотелії різних біологічно активних речовин [13].

Установлено, що позитивну дію на функцію судинного ендотелію справляють поліненасичені жирні кислоти, антиоксидантні вітаміни, а також L-аргінін. Відомо, що NO в організмі людини синтезується з амінокислоти L-аргініну під впливом ферментів NO-синтаз (NOS). Отже, ця незамінна амінокислота є субстратом для синтезу NO. Установлено, що застосування L-аргініну справляє позитивний ефект на функцію судинного ендотелію, покращує ендотеліальну вазодилатацію як у пацієнтів з високим ризиком кардіоваскулярних захворювань, так і у здорових, без факторів ризику [11].

В Україні L-аргінін зареєстрований у формі 4,2% розчину для інфузій. Тівомакс – препарат, що забезпечує організм будівельним матеріалом (субстратом) для синтезу NO.

Мета дослідження: оцінювання ефективності застосування інфузійного розчину Тівомакс у комплексній терапії вагітних з метою лікування раннього гестозу та плацентарної недостатності за даної патології.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

У дослідження включено 88 жінок, яких було обстежено та розподілено на дві групи – основну групу (n=56) та групу порівняння (n=32). Усі вагітні у дослідження були включені за наявності ускладнення вагітності – раннього гестозу (блювання вагітних середнього ступеня тяжкості – 75,0% вагітних і надмірне – 25% вагітних) та ознак плацентарної дисфункції.

Середній вік обстежених жінок становив $27,45 \pm 1,75$ року з індивідуальними коливаннями від 19 до 34 років. Екстрагенітальні захворювання в анамнезі мали 80,0% вагітних. За час спостереження усім пацієнткам з ускладненим перебігом вагітності проводили комплексну патогенетичну терапію, засновану на сучасних принципах лікування виявленої патології. Усі вагітні основної групи отримували після купірування основного клінічного симптому раннього гестозу – блювання – профілактику плацентарних порушень, прееклампсії та репродуктивних втрат препаратом Тівомакс (у дозі 42 мг/мл, 100 мл 1 раз на добу курсом 10 днів). Вагітні у групі порівняння терапію Тівомаксом не отримували.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

В анамнезі у вагітних з раннім гестозом найчастіше відзначали наступні екстрагенітальні захворювання:

- травного тракту і гепатобіліарної системи (хронічний гастрит, хронічний дуоденіт, виразкова хвороба дванадцятипалої кишки, дискінезія жовчних шляхів, жовчнокам'яна хвороба) – 26 (34,21%) пацієнток;
- нирок і сечовивідних шляхів (хронічний пієлонефрит, хронічний цистит) – 17 (22,37%) пацієнток;
- ендокринної системи (порушення функції щитоподібної залози, адреногенітальний синдром, порушення жирового обміну, метаболічний синдром та ін.) – 14 (18,42%) пацієнток;
- серцево-судинної системи (вегетосудинна дистонія за гіпотонічним типом, варикозне розширення вен нижніх кінцівок) – 10 (13,16%) пацієнток.

Поєднання двох і більше екстрагенітальних захворювань виявлено більш ніж у 20% вагітних з раннім гестозом.

У цілому частка вагітних із екстрагенітальною патологією в основній групі і групі порівняння була практично однаковою і становила 35,53% і 34,4% відповідно. Під час збору гінекологічного анамнезу у 42 (55,26%) жінок основної групи гінекологічний анамнез був обтяжений дисфункцією яєчників за типом недостатності лютеїнової фази, двостороннім сальпінгоофоритом, функціональними кістами яєчників, патологією шийки матки. При цьому 28 (36,84%) жінкам раніше проводили лікування щодо наявності генітальних інфекцій: уреаплазмозу, хламідіозу, кандидозу та бактеріального вагінозу.

Акушерський анамнез у 17 (22,37%) пацієнток основної групи був обтяжений раннім гестозом, причому у 5 (29,41%) з них попередня вагітність була перервана з приводу надмірного блювання, що не піддається терапії. У 20 (26,32%) вагітних в анамнезі були ранні мимовільні викидні (від 1 до 3), у 7 (9,21%) – пізні, а у 6 (7,89%) – відбулися передчасні пологи в терміні від 29 до 35 тиж.

Під час УЗ-дослідження пацієнток основної групи у жодному спостереженні не було виявлено ознак відшарування хоріальної тканини і плодових оболонок.

Під час УЗ-дослідження пацієнток групи порівняння у 5 (15,65%) спостереженнях виявлено ретрохоріальну гематому об'ємом від 8 до 35 мл.

У цій самій групі під час аналізу результатів обстеження у I триместрі вагітності в однієї (3,13%) жінки діагностовано вагітність, що розвивається, у терміні 8–9 тиж, у 4 спостереженнях стався мимовільний викидень у терміні від 8 до 12 тиж, у 2 – у термін 16–18 тиж. У всіх вагітних основної групи репродуктивних втрат у I триместрі не зазначалося, у всіх 56 жінок вагітність прогресувала.

При динамічному спостереженні у 4 (12,5%) пацієнток групи порівняння у 34–36 тиж відбулися передчасні пологи. Маса тіла новонароджених становила від 1890 до 2560 г, що відповідало терміну гестації. У неонатальний період дві дитини були переведені у спеціалізоване відділення, де їм проводили інтенсивну терапію з позитивним ефектом.

У всіх 56 жінок основної групи народилися доношені діти. У 52 (94,74%) спостереженнях їхня маса тіла становила від 2850 до 4120 г з нормальним масо-ростовим індексом і оцінкою за шкалою Апгар 8–9 балів. У 4 новонароджених зі знизженими значеннями масо-ростового індексу і масою тіла від 2250 до 2760 г діагностована гіпотрофія 1–2-го ступеня.

У доношеному терміні 13 (17,1%) жінок були розроджені шляхом кесарева розтину. З них в 11 (84,62%) спостереженнях операцію проводили у плановому порядку у зв'язку з наявністю міопії високого ступеня, обтяженого акушерського анамнезу у першороділей віком понад 30 років, ускладненого перебігу вагітності, з передбачуваними великими розмірами плода у жінок з рівномірно звуженим тазом 1–2-го ступеня. Дві вагітні були розроджені в екстреному порядку хірургічно у зв'язку з клінічно вузьким тазом, розвитком слабкості пологової діяльності, що не піддається медикаментозній корекції.

Післяпологовий період у вагітних основної групи і групи порівняння були без ускладнень. Клінічна частина обстеження включала детальне вивчення анамнезу, об'єктивне дослідження, а також клініко-лабораторне обстеження в динаміці.

З метою оцінювання стану ембріона/плода у I триместрі вагітності проводили УЗ-дослідження на терміні 5–14 тиж з допомогою ультразвукових приладів Acuson 128 XP, Aloka SSD 2000 і Logic 400, що працюють в режимі імпульсного та кольорового доплерівського картування. За допомогою трансвагінального датчика частотою 4–7 МГц у I триместрі вагітності оцінювали розвиток

Таблиця 1

Ехографічні особливості ембріона і фетоплацентарної системи у вагітних досліджуваних груп, n (%)

Ехографічна ознака	Основна група, n=56	Група порівняння, n=32
Відставання КТР* ембріона від терміну >7 днів	–	2 (6,25)
Брадикардія	–	1 (3,13)
Тахікардія	3 (3,95)	–
Раннє маловоддя	–	4 (12,5)
Багатоводдя	3 (3,95)	3 (9,38)
Зміна структури хоріона	4 (5,26)	5 (15,63)
Відшарування хоріальної тканини	–	5 (15,63)
Гіпертонус міометрія	13 (17,11)	15 (46,88)
Зміна структури жовткового мішка	6 (7,89)	6 (18,75)
Порушення кровотоку у маткових артеріях	5 (6,58)	5 (15,63)
Порушення кровообігу у спіральних артеріях	7 (9,21)	10 (31,25)

Примітка. * – КТР – куприково-тім'яний розмір.

Таблиця 2

Показники судинного опору у маткових і спіральних артеріях у групі вагітних з виявленими порушеннями у терміні 16–19 тиж

Показник судинного опору	Маткові артерії	Спіральні артерії
СДО	2,55±0,14	1,90±0,14
ПІ	2,08±0,04	1,23±0,09
ІР	0,61±0,07	0,47±0,04

ембріона і позазародкових структур плідного яйця. У II–III триместрах вагітності ультразвукове обстеження включало фетометрію, ретельне оцінювання анатомії плода, пошук маркерів хромосомних аномалій і внутрішньоутробного інфікування, плацентографію, оцінювання якості і кількості навколоплідних вод, доплерометричне дослідження кровотоку у маткових артеріях, артеріях та венах пуповини, середній мозковій артерії, аорті, венозній протоці і нижній порожнистій вені плода.

Кардіотокографічне дослідження проводили усім жінкам за допомогою приладу Sonicaid-FM 7 з комп'ютерним обробленням даних з 32-го тижня вагітності.

При проведенні УЗ-дослідження у вагітних основної групи та групи порівняння були отримані дані, наведені у табл. 1.

Як видно з наведених у таблиці даних, маркери загрозливого (підвищення тонуусу міометрія) і початкових (наявність відшарування хоріальної тканини і плодкових оболонок) переривання вагітності, а також порушень розвитку ембріона (відставання КТР ембріона, бради- і тахікардія, мало- та багатоводдя) виявляли у вагітних, які отримували L-аргінін, у 2,4–3,9 разу рідше або не виявляли зовсім.

Під час вивчення кровотоку у маткових артеріях у 5 (6,58%) вагітних основної групи та у 15 (45,63%) – групи порівняння було встановлено підвищення судинного опору у терміні від 8 до 14 тиж. Під час оцінювання кровотоку у спіральних артеріях у зазначені терміни також відзначено підвищення судинного опору у 3 (6,21%) жінок основної групи та у 10 (31,25%) – групи порівняння. Слід підкреслити, що лише в одному випадку в основній групі спостерігався рецидив клініки середньотяжкого блювання вагітних.

При повторному ехографічному і доплерометричному дослідженні у 16–19 тиж вагітності нами було відзначено, що у жінок основної групи, які отримували L-аргінін (Тівомакс), біометричні параметри плода (біпаріетальний розмір, обвід головки, окружність живота, довжина стегна)

відповідали нормативним параметрам або навіть перевищували їх на 7–10 днів. У групі ж порівняння у вагітних, які не отримували L-аргініну, у всіх трьох спостереженнях з вихідним відставанням КТР ембріона від терміну вагітності зниження біометричних параметрів зберігалося і надалі.

Під час контрольного доплерометричного дослідження параметрів матково-плацентарного кровотоку було виявлено, що у спіральних артеріях підвищені індекси судинного опору зберігалися лише в 1 з 3 (33,3%) вагітних, які отримували L-аргінін, і у 8 (80,0%) з 10, які не отримували препарату. Аналогічні значення були виявлені під час вивчення кровотоку у маткових артеріях. Значення судинного опору у маткових і спіральних артеріях у вагітних групи порівняння представлені у табл. 2.

Разом з тим, збережені гемодинамічні порушення у маткових і спіральних артеріях потребували продовження комплексної терапії з використанням L-аргініну з повторним контрольним доплерометричним дослідженням у 20–22-й тижні вагітності. При цьому в 1 (32,86%) з 3 вагітних основної групи патологічні зміни мали однобічний характер. Подальший контроль за перебігом вагітності виявив розвиток у цієї пацієнтки клінічної картини преєклампсії. У 6 (5,0%) вагітних в терміні від 32 до 34 тиж діагностована субкомпенсована форма плацентарної недостатності з приєднанням порушень у плодово-плацентарній ланці системи мати–плацента–плід. У жінок групи порівняння остаточно нормалізація гемодинамічних параметрів матково-плацентарного кровотоку до 20–22-го тижня вагітності відбулася лише у 2 (20,0%) з 10 спостережень. Гемодинамічні порушення зберігалися у 6 (60,0%) жінок. Надалі у них були діагностовані плацентарна недостатність різного ступеня тяжкості і гестоз. Під час доплерометричного дослідження кровотоку в артерії пуповини у 16–19 тиж у 51 (93,52%) вагітної основної групи отримані результати, які відповідають неускладненому перебігу вагітності. Для них встановлено достовірне зменшення величин кутонезалежних

Таблиця 3

Ускладнення II і III триместрів вагітності у жінок з раннім гестозом, n (%)

Ускладнення	Основна група, n=56	Група порівняння, n=32
Загроза пізнього викидня	11 (14,5)	15 (46,9)
Загроза передчасних пологів	9 (11,8)	10 (31,3)
Анемія вагітних	3 (7,1)	10 (31,3)
Гестаційний пієлонефрит	2 (2,6)	3 (9,38)
Гестоз	1 (2,8)	6 (18,75)
Плацентарна недостатність	6 (9,2)	9 (28,1)
СЗРП	1 (1,8)	7 (21,9)
Гіпоксія плода	2 (2,63)	9 (28,1)

Таблиця 4

Динаміка показників материнсько-плодової гемодинаміки до и після лікування Тівомаксом

Досліджувані артерії		Кінцева швидкість діастолічного кровотоку, см/с	Систолю-діастолічне співвідношення	IP
Маткова артерія	До лікування	42,3±2,14	2,47±0,32	0,65±0,08
	Після лікування	60,9±2,46	1,54±0,34	0,35±0,21
Артерія пуповини	До лікування	62,3±4,3	3,67±0,32	0,79±0,25
	Після лікування	73,8±3,35	2,34±0,45	0,65±0,05

індексів протягом усього періоду спостереження. При цьому за доношеної вагітності відзначено максимальне зниження значень ПІ та ІР – до $0,75\pm0,09$ і $0,52\pm0,04$ відповідно. У той самий час у 4 (7,47%) спостереженнях в основній групі у терміні 16–19 тиж виявлено підвищення судинного опору в артерії пуповини.

У терміні 20–22 тиж під час контрольного доплерометричного дослідження у всіх вагітних основної групи нами виявлена нормалізація параметрів кровотоку. Проте у групі порівняння порушення зберігалися у 7 (63,6%) з 11 жінок.

У всіх зазначених спостереженнях у разі збереження порушень плодово-плацентарного кровотоку у строки 32–34 тиж діагностували синдром затримки росту плода (СЗРП) 1–2-го ступеня. При цьому у половини з них виявлено поєднання порушень кровотоку у матково-плацентарній і плодово-плацентарній ланках (2-й ступінь гемодинамічних порушень системи мати–плацента–плід), що дало підставу діагностувати субкомпенсовану плацентарну недостатність [10, 11].

Отримані нами дані свідчать, що на початкових етапах формування плацентарної недостатності велике значення мають порушення матково-плацентарного кровообігу із залученням у патологічний процес плодово-плацентарної ланки. Слід зазначити, що у даному дослідженні у всіх вагітних були виключені вади розвитку плода та хромосомні аномалії, позаяк для плацентарної недостатності за даної патології характерні інші патогенетичні механізми розвитку.

У процесі динамічного клініко-лабораторного й ультразвукового моніторингу за подальшим перебігом вагітності у II і III триместрах в основній групі і групі порівняння виявлено ускладнення, які представлені у табл. 3.

Після закінчення лікування препаратом Тівомакс клінічно відзначали поліпшення загального стану вагітних, а також стабілізацію артеріального тиску у 2 пацієнток з пре-еклампсією легкого ступеня. Повторне доплерометричне дослідження кровотоку у системі мати–плацента–плід довело високу клінічну ефективність Тівомаксу для корекції гемодинамічних порушень як у маткових артеріях, так і в судинному руслі плода. У 7 (70%) з 10 вагітних відзначали нормалізацію показників гемодинаміки у басейні маткових

артерій. Так, достовірно зросла кінцева швидкість діастолічного кровотоку – до $60,9\pm2,46$ см/с (табл. 4), ІР знизився до $0,35\pm0,21$ ($p<0,05$), і відзначено також зниження СДО до $1,54\pm0,34$ ($p<0,05$). У 4 з 6 (66,7%) пацієнток з порушеннями гемодинаміки в артерії пуповини відбулося достовірне зниження рівня СДО до нормальних показників (менше 3). У вагітних з порушенням кровотоку у маткових судинах і судинах плода відбулося достовірне зниження ІР як у маткових артеріях – $0,42\pm0,12$ ($p<0,05$), так і в артеріях пуповини – $0,65\pm0,05$ ($p<0,05$) [7, 8, 16].

ВИСНОВКИ

Жінок з раннім гестозом зараховують до групи ризику щодо невиношування і недоношування вагітності, плацентарної недостатності, гестозу, затримки внутрішньоутробного розвитку плода.

Порушення гемодинаміки у фетоплацентарному комплексі, як і порушення гемодинаміки в інших органах і системах людського організму, можна і необхідно коригувати. Випадки неефективної або малоефективної корекції не можуть бути підставою для відмови від лікування в цілому, як і випадки летальності при лікуванні серцевої недостатності не є підставою для відмови від її лікування.

Тівомакс як донатор оксиду азоту чинить виражений вплив на стан судинного тонуусу як маткових артерій, так і артерій пуповини, сприяючи нормалізації гемодинаміки у системі мати–плацента–плід. При призначенні Тівомаксу жінкам із середньотяжким і надмірним блюванням вагітних частота невиношування вагітності знижується більш ніж у 2,5 рази, плацентарної недостатності – в 3,1 рази, гестозу – у 6 разів. Позитивний ефект застосування Тівомаксу зумовлений корекцією ендотеліальної дисфункції, нормалізацією умов для формування системи мати–плацента–плід у I–II триместрах вагітності, параметрів матково-плацентарного кровотоку і швидкій нормалізації показників метаболізму вагітної. Тівомакс має перспективне майбутнє в акушерській практиці, будучи одним з небагатьох препаратів, сертифікованих для використання під час вагітності, але для повного розкриття його терапевтичних можливостей необхідні подальші дослідження.

Тівомакс

АРГІНІНУ
ГІДРОХЛОРИД

-Дарниця



Якість підтверджена
сертифікатом GMP

L-АРГІНІН для ЗМІЦНЕННЯ Й ОНОВЛЕННЯ СУДИН!

- ◆ відновлює функцію ендотелію¹
- ◆ запобігає утворенню атеросклеротичних бляшок¹
- ◆ сучасна технологія виробництва забезпечує високий профіль безпеки інфузійного розчину^{1,2,*}



*при виготовленні колапсуючого поліпропіленового флакону застосовується сучасна технологія BSF1,2
ІХС – ішемічна хвороба серця, ХСН – хронічна серцева недостатність, АГ – артеріальна гіпертензія

ТІВОМАКС-ДАРНИЦЯ (TIVOMAX-DARNITSA). Розчин для інфузій. 1 мл розчину містить аргініну гідрохлориду – 42 мг

Показання. Атеросклероз судин серця, головного мозку, периферичних судин. Діабетична ангіопатія, ІХС, Стани після перенесених гострого інфаркту міокарда та гострого порушення мозкового кровообігу. ХСН, АГ, Гіперхолестеринемія. Хронічні обструктивні захворювання легень. Інтерстиціальна пневмонія, Ідіопатична легенева гіпертензія. Хронічна постемболічна легенева гіпертензія. Глобальні стани. Гострі та хронічні гепатити різної етіології. Астенічні стани в процесі реконвалесценції. Затримка розвитку плода. Преeklampsія. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до препарату. Алергічні реакції в анамнезі. Тяжкі порушення функції нирок, гіпохлоремічний ацидоз. Застосування калійзберігаючих діуретиків, спіролактону. **Спосіб застосування та дози.** Препарат вводять внутрішньовенно. Добова доза препарату – 100 мл розчину. Дозу препарату можна збільшити до 200 мл на добу. Для дітей до 12 років доза препарату становить 5-10 мл на 1 кг маси тіла на добу. Препарат застосовують дітям віком від 3 років. **Побічні реакції.** Гіпертермія, відчуття жару, ломота в тілі, біль у суглобах, сухість у роті, нудота, коливання артеріального тиску, головний біль. Зміни в місці введення: гіперемія, свербіж, блідість шкіри, аж до ціанозу та інші. **Упаковка.** По 100 мл у флаконі; по 1 флакону в пачці; по 100 мл у флаконах. **Категорія відпуску.** За рецептом.

ІНФОРМАЦІЯ ВИКЛЮЧНО ДЛЯ РОЗМІЩЕННЯ У СПЕЦІАЛІЗОВАНИХ ВИДАННЯХ, ПРИЗНАЧЕНИХ ДЛЯ МЕДИЧНИХ УСТАНОВ ТА ЛІКАРІВ, А ТАКОЖ ВИКЛЮЧНО ДЛЯ РОЗПОВСЮДЖЕННЯ НА СЕМІНАРАХ, КОНФЕРЕНЦІЯХ, СИМПОЗІУМАХ З МЕДИЧНОЇ ТЕМАТИКИ.

З повною інформацією про препарат можна ознайомитися в інструкції для медичного застосування лікарського засобу Тівомакс-Дарниця, Р. П. МОЗ України № UA/13827/01/01. Наказ МОЗ України № 616 від 03.09.2014. 1. Березин А.Е. Роль ендотеліальної дисфункції в розвитку кардіоваскулярних захворювань: перспективи фармакологічної корекції донаторами оксида азота. – Укр. Мед. Часопис, 2015, 10 серпня (електронна публікація); www.umj.com.ua. 2. Чурсина Т.Я. и др. Самая мощнейшая аминокислота кардиологии: реалии и перспективы использования L-аргинина для регуляции микроциркуляторного кровотока. – Therapia, № 5 (109) 2016.

UA.TIW16.08.01

ПрАТ «Фармацевтична фірма «Дарниця», Україна, 02093, м. Київ, вул. Бориспільська, 13. www.darnitsa.ua

ФАРМАЦЕВТИЧНА ФІРМА
Дарниця

Профилактика репродуктивных потерь при плацентарной дисфункции

Т.В. Герасимова, О.В. Морозова, Е.Н. Гопчук

Представлена информация, касающаяся взаимосвязи нарушения функций эндотелия с возникновением акушерских и гинекологических патологий. Рассмотрено место препаратов L-аргинина в лечении состояний, вызванных эндотелиальной дисфункцией.

Ключевые слова: Тивомакс, L-аргинин, эндотелий, акушерство и гинекология, плацентарная дисфункция, преэклампсия.

Prevention of reproductive loss in placental dysfunction

T.V. Gerasimova, O.V. Morozova, Ye.N. Gopchuk

The data of endothelium dysfunction and its connection with pathology in sphere of obstetrics and gynecology is presented. Role of L-arginine donors in treatment of endothelium deficiency-caused diseases is observed

Key words: Tivomax, L-arginine, endothelium. Obstetrics and gynecology, placental deficiency, preeclampsia.

Сведения об авторах

Герасимова Талина Викторовна – Национальная медицинская академия последипломного образования имени П.Л.Шупика, 04112, г. Киев, ул. Дорогожицкая, 9. E-mail: geratalina@yandex.ru

Морозова Ольга Витальевна – Национальная медицинская академия последипломного образования имени П.Л. Шупика, 04112, г. Киев, ул. Дорогожицкая, 9

Гопчук Елена Николаевна – Национальная медицинская академия последипломного образования имени П.Л. Шупика, 04112, г. Киев, ул. Дорогожицкая, 9. E-mail: gopchuk@gmail.com

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Блощинская И.А. Функциональное состояние сосудистого эндотелия и нарушения микроциркуляции при беременности, осложненной гестозом и влияние на них нормобарической гипокситерапии: Автореф. дис. ... канд. мед. наук / И.А. Блощинская. – Томск, 2003. – 36 с.
- Горпинченко И.И. Эректильная дисфункция / И.И. Горпинченко, Я.О. Мирошников // Медицина світу. – 2009. – 85 с.
- Лечение эректильной дисфункции / Под редакцией профессора И.И. Горпинченко. – К.: Изд. дом «Профессионал», 2008. – 191 с.
- Бикметова Е.С. Задержка роста плода. Частота, факторы риска / Е.С. Бикметова, А.Г. Тришкин, Н.В. Артымук // Мать и дитя в Кузбассе. – 2012. – № 1. – С. 27–31.
- Слюсарь Т.И. Изменение показателей фетоплацентарного комплекса у пациенток с задержкой внутриутробного развития плода и антенатальными потерями в анамнезе / Т.И. Слюсарь, О.Н. Пилипенко, О.А. Джеломанова, И.И. Левченко // Здоровье женщины. – 2015. – № 3. – С. 156–158.
- Федорова М.В. Плацентарная недостаточность / М.В. Федорова // Акушерство и гинекология. – 1997. – № 6. – С. 40–43.
- Ковалев Е.В. Диагностическая значимость определения индуцибельной по-синтазы в диагностике задержки роста плода в третьем триместре беременности / Е.В. Ковалев, С.С. Лазуко, Ю.В. Занько // Охрана материнства и детства. – 2015. – № 1. – С. 36–40.
- Линде В.А. Роль аргининового дисбаланса в развитии плацентарной недостаточности / В.А. Линде, Т.Н. Погорелова, Н.А. Друккер [и др.] // Акушерство и гинекология. – 2011. – № 4. – С. 26–30.
- Guimarães M.F. Assessment of endothelial function in pregnant women / M.F. Guimarães, A.H. Brandão, C.A. Rezende // Arch Gynecol Obstet. – 2014. – Vol. 290. – P. 441–447.
- Bird I.M. Pregnancy, programming and preeclampsia: gap junctions at the nexus of pregnancy-induced adaptation of endothelial function and endothelial adaptive failure in PE / I.M. Bird, D.S. Boeldt, J. Krupp // Current Vascular Pharmacology. – 2013. – Vol. 11. – P. 712–729.
- Schroeder B.M. ACOG practice bulletin on diagnosing and managing preeclampsia and eclampsia. American College of Obstetricians and Gynecologists / B.M. Schroeder // Am Fam Physician. – 2012. – Vol. 66. – P. 330–331.
- Roberts J.M. Recent Insights into the pathogenesis of pre-eclampsia / J.M. Roberts, K.Y. Lain / Placenta. – 2012. – Vol. 23. – P. 359–372.
- Baschat A.A. Fetal growth restriction – from observation to intervention / A.A. Baschat // J. Perinat. Med. – 2010. – Vol. 38, № 3. – P. 239–246.
- Gornik H.L., Creager M.A. Arginine and endothelial and vascular health // J.Nutr. – 2004. – V. 134. – P. 2880S–2887S.
- Neri I. Effect of L-arginine on blood pressure in pregnancy induced hypertension: a randomized placebo-controlled trial / I. Neri, V.M. Jasonni, G.F. Gori // J. Matern. Fetal Neonatal. Med. – 2006. – V. 19 (5). – P. 277–281.
- Savidou M.D. Endothelial dysfunction and raised plasma concentrations of asymmetric dimethylarginine in pregnant women who subsequently develop pre-eclampsia / M.D. Savidou, A.D. Hingorani, D. Tsikas // Lancet. – 2003. – Vol. 361. – P. 1511–1517.

Статья поступила в редакцию 19.05.17

Ретроспективный анализ гестационных осложнений и перинатальных исходов у женщин с дисфункцией щитовидной железы

Ю.П. Вдовиченко, Н.Ф. Алипова

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

Цель исследования: изучение особенностей течения беременности и перинатальных исходов при тиреоидной дисфункции; анализ прогнозирования риска возникновения гестационных и перинатальных осложнений в зависимости от уровня антител к тиреоидной пероксидазе (АТ-ТПО).

Материалы и методы. Проведено ретроспективное исследование 526 историй болезни и историй родов женщин-носительниц АТ-ТПО и 489 историй их новорожденных. Группу сравнения составили 40 историй родов соматически здоровых женщин без повышенного уровня АТ-ТПО и 40 историй их новорожденных. Выполнены анализ течения беременности и перинатальных исходов, оценка прогнозирования риска гестационных и перинатальных осложнений в зависимости от уровня АТ-ТПО.

Результаты. Установлено, что женщины-носительницы АТ-ТПО относились к более старшей возрастной категории; из экстрагенитальных заболеваний у них наиболее часто выявляли заболевания ЛОР-органов и нейроциркуляторную дистонию. Акушерский анамнез отягощен невынашиванием беременности и перинатальными потерями. В структуре гестационных и перинатальных осложнений основные места занимали угроза прерывания беременности, преэклампсия, дистресс плода, асфиксия новорожденных. Выявлено влияние исходного порогового уровня АТ-ТПО на риск развития угрозы прерывания беременности (АТ-ТПО=315 МЕ/мл); на риск развития невынашивания беременности (АТ-ТПО=339,8 МЕ/мл); на риск дистресса плода (АТ-ТПО=247,5 МЕ/мл); на риск асфиксии новорожденных (АТ-ТПО=234,8 МЕ/мл). Не выявлено влияния исходного уровня АТ-ТПО на риск развития преэклампсии и патологических родов.

Заключение. Женщины-носительницы АТ-ТПО входят в группу высокого риска развития акушерской и перинатальной патологии. Установлено влияние исходного уровня АТ-ТПО на риск развития гестационных осложнений.

Ключевые слова: беременность, уровень антител к тиреоидной пероксидазе, невынашивание, гестационные и перинатальные осложнения.

Гестационные и перинатальные осложнения относятся к числу самых актуальных проблем современного акушерства, значительная роль в патогенезе которых принадлежит экстрагенитальным заболеваниям. Среди них ведущее место занимает патология щитовидной железы (ЩЖ) [3].

Дисфункциональные нарушения ЩЖ являются наиболее частой эндокринной патологией, при этом среди женщин их выявляют практически в 10 раз чаще, и они манифестируют в молодом, репродуктивном возрасте [1]. В последнее время на фоне ухудшения экологической обстановки резко возросла распространенность тиреоидной патологии, особенно аутоиммунных тиреопатий именно в период беременности [2]. По данным эпидемиологических исследований в

Европе, среди дисфункций ЩЖ наиболее распространенным является носительство антитиреоидных антител, которое в женской популяции достигает 26%, что в 2,8 раза больше, чем у мужчин [4]. Причем чаще всего выявляют антитела к тиреоидной пероксидазе (АТ-ТПО), которые манифестируют и прогрессируют именно во время беременности в связи с усилением физиологической тиреоидной стимуляции [5, 6]. Беременность с самых ранних сроков является состоянием, провоцирующим тиреоидную дисфункцию, что связано с влиянием совокупности специфических факторов, приводящих к значительной стимуляции ЩЖ [4, 7].

Данные ряда исследований доказали, что риск спонтанного прерывания беременности у женщин-носительниц АТ-ТПО без нарушения функции ЩЖ в 2–4 раза превышает данный риск у женщин, не имеющих АТ-ТПО. Наиболее велик этот риск в I триместре беременности [8]. В дальнейшем у женщин, которые имеют в анамнезе привычное невынашивание, этот риск повышается с увеличением срока беременности [9, 10].

Описание особенностей течения беременности и состояния внутриутробного плода у беременных-носительниц АТ-ТПО ограничены единичными публикациями. Нет четкого представления о взаимосвязи уровня АТ-ТПО с гестационными и перинатальными осложнениями. Все это выдвигает данную проблему на одно из ведущих мест при изучении патогенетических механизмов гестационных и перинатальных осложнений у женщин-носительниц АТ-ТПО.

Цель исследования: изучение особенностей акушерского анамнеза и экстрагенитальной патологии, анализ течения беременности, исходов родов и состояния новорожденных женщин-носительниц АТ-ТПО; анализ прогнозирования риска возникновения гестационных и перинатальных осложнений в зависимости от уровня АТ-ТПО.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведено ретроспективное исследование 526 историй болезни и историй родов женщин-носительниц АТ-ТПО и 489 историй их новорожденных (группа исследования – основная). Группу сравнения составили 40 историй родов женщин без повышенного уровня АТ-ТПО и соматической патологии и 40 историй их новорожденных.

Критерием включения в группу исследования было: наличие титра АТ-ТПО выше 100 МЕ/мл.

Критериями исключения из группы исследования были:

- заболевания щитовидной железы (диффузный, узловой зоб, гипотиреоз, тиреотоксикоз);
- наличие сопутствующей тяжелой соматической патологии;
- аутоиммунные заболевания;
- наличие вирусно-бактериальной инфекции;
- бесплодие в анамнезе.

Все полученные результаты были внесены в специально разработанную электронную базу данных. Статистическая об-

Особенности течения беременности у обследованных женщин

Показатели	n/N	Группа исследования, N=526	n/N	Группа сравнения, N=40	p
		P, %		P, %	
Рвота беременных	31/526	5,9	2/40	5,0	>0,9
Угроза аборта	171/526	32,5	4/40	10,0	0,002
Угроза позднего аборта	59/526	11,2	3/40	7,5	0,61
Истмико-цервикальная недостаточность	33/526	6,3	0/40	0,0	0,16
Замершая беременность	21/526	4,0	0/40	0,0	0,39
Самопроизвольный аборт в I триместре	15/526	2,9	0/40	0,0	0,62
Самопроизвольный аборт во II триместре	7/526	1,3	0/40	0,0	>0,9
Дистресс плода	75/489	15,3	0/40	0,0	0,003
Угроза преждевременных родов	48/489	9,8	1/40	2,5	0,16
Преэклампсия:	153/489	31,3	2/40	5,0	<0,001
- легкой степени	91/489	18,6	2/40	5,0	
- средней степени	44/489	9,0	0/40	0,0	
- тяжелой степени	18/489	3,7	0/40	0,0	

Примечание. Анализ двуходовых таблиц, точный критерий Фишера.

работка данных, математический анализ были выполнены с использованием пакета прикладных программ STATISTICA 6.2 фирмы StatSoft Inc. (США). Нулевые гипотезы отвергались при достигнутом уровне значимости соответствующего статистического критерия $p < 0,05$. Стандартная обработка вариационных рядов включала подсчет медиан (Me), квартильного размаха (25%; 75%), стандартного отклонения (SD). Сравнение качественных переменных осуществляли путем анализа таблиц сопряженности с использованием точного критерия Фишера и, где было уместно, критерия Пирсона хи-квадрат с поправкой Йетса (2x2 Tables Xi/Vi/Phi, Fisher exact).

Для оценки влияния уровня АТ-ТПО на риск возникновения гестационных и перинатальных осложнений был проведен регрессионный анализ ретроспективных данных течения беременности, родов и их исходов у женщин с повышенным уровнем АТ-ТПО. В качестве фактора риска рассматривали исходный уровень АТ-ТПО у пациенток-носительниц данного вида антител. Для проведения анализа использовали метод построения логистической модели регрессии прогнозирования риска возникновения патологии. Для оптимизации порога высокого риска использовался метод анализа кривых операционных характеристик теста (ROC-кривых), при оптимизации использовали метод максимизации Youden Index-теста (максимизации специфичности при условии достаточно высокой чувствительности теста). Для оценки прогностических характеристик модели рассчитывали площадь под ROC-кривой модели (AUC), чувствительность и специфичность модели при выбранном пороге и их 95% доверительный интервал (95% ДИ), степень влияния факторного признака оценивали показателем отношения шансов (ОШ).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Возраст пациенток варьировал от 17 до 43 лет. Среднее значение возраста у женщин-носительниц АТ-ТПО составило 27,0 (22; 33) года, у пациенток группы сравнения – 25,5 (19; 27,5) года (в группе женщин-носительниц АТ-ТПО было больше женщин старше 30 лет; $p < 0,001$). Оценка социального статуса показала, что среди женщин-носительниц АТ-ТПО преобладали женщины рабочих профессий – 51,3%, а в группе сравнения наибольший фрагмент заняли домохозяйки – 55,0%.

В результате исследования акушерского анамнеза выяв-

лено, что первородящие пациентки преобладали в обеих группах, но больший удельный вес предстоящих первых родов был в группе сравнения – 75,0%, что при статистическом анализе значимо отличалось от женщин с повышенным уровнем АТ-ТПО, где такие пациентки составили 55,5% ($p = 0,02$). Установлен высокий удельный вес привычного невынашивания беременности (26,4%), перинатальных потерь (15,8%), преждевременных родов (20,5%) в анамнезе у женщин-носительниц АТ-ТПО. Неразвивающаяся беременность и самопроизвольные аборт во II триместре наблюдались в обеих группах ($p > 0,05$).

При изучении структуры экстрагенитальной патологии выявлено, что практически у трети пациенток с повышенным уровнем АТ-ТПО диагностировали заболевания ЛОР-органов и нейроциркуляторную дистонию.

Наиболее частым осложнением беременности в обеих исследуемых группах была угроза прерывания в I триместре, причем данная патология была выявлена практически у каждой третьей пациентки с повышенным уровнем АТ-ТПО (32,5%). В группе сравнения данное осложнение выявлено у 10,0% ($p = 0,002$; табл. 1).

Угроза позднего аборта была выявлена у 11,2% женщин основной группы и у 7,5% группы сравнения, что не имело статистически значимых отличий ($p = 0,61$).

Угроза преждевременных родов была выявлена у 9,8% женщин группы исследования и у 2,5% пациенток группы сравнения, что не имело достоверного отличия ($p = 0,16$).

По степени тяжести гестозы распределились аналогичным образом: преэклампсия легкой степени была диагностирована у 18,6% женщин-носительниц АТ-ТПО и у 5,0% пациенток группы сравнения ($p = 0,03$). Преэклампсия средней (9%) и тяжелой степени (3,7%) определяли только у пациенток группы исследования.

Диагнозы синдрома задержки внутриутробного развития и/или дистресса плода были зафиксированы только у женщин основной группы.

Таким образом, установлено, что пациентки-носительницы АТ-ТПО имеют высокий процент гестационных осложнений.

При анализе родов у обследованных женщин выявлено, что наибольший удельный вес из общего количества родов заняли своевременные физиологические роды (табл. 2).

Таблица 2

Исходы беременности у обследованных женщин

Показатель	n	Группа исследования, N=489	n	Группа сравнения, N=40	p
		P, %		P, %	
Своевременные роды	395	80,8	40	100,00	0,004
Преждевременные роды	94	19,2	0	0,00	
Физиологические роды	326	66,7	33	82,5	0,05
Патологические роды	163	33,3	7	17,5	
Кесарево сечение	81	16,6	3	7,50	
Вакуум-экстракция плода	17	3,5	0	0,00	
Ручная ревизия полости матки	39	8,0	2	5,00	
Ручное отделение последа	25	5,1	1	2,50	

Примечание. Анализ двуходовых таблиц, точный критерий Фишера.

Таблица 3

Массо-ростовые параметры новорожденных

Показатели	Подгруппы новорожденных, Me (25%, 75%)		
	Группа исследования, N=489	Группа сравнения, N=40	p
Масса тела, г	3200 (2900; 3450)	3400,0 (3100; 3625)	0,001
Длина, см	51 (50; 53)	53 (51; 54)	<0,001

Примечание. Сравнение для независимых выборок, W-критерий Вилкоксона.

Таблица 4

Показатели состояния новорожденных

Состояние при рождении	Подгруппы новорожденных				p
	n	Группа исследования, N=489	n	Группа сравнения, N=40	
		P, %		P, %	
Удовлетворительное	387	79,1	37	92,5	0,04
Асфиксия при рождении:	102	20,9	3	7,5	
– легкой степени	78	16,0	3	7,5	
– средней степени	15	3,1	0	0,0	
– тяжелой степени	9	1,8	0	0,0	

Примечание. Анализ двуходовых таблиц, точный критерий Фишера.

Преждевременные роды произошли только у пациенток группы исследования.

Показатель патологических родов статистически значимо различался в группах. Высокий удельный вес патологических родов наблюдался у родильниц-носительниц АТ-ТПО по сравнению с группой условно здоровых женщин ($p<0,05$). Кесарево сечение было выполнено у 16,6% пациенток группы исследования и у 7,5% женщин группы сравнения. Основными показаниями для кесарева сечения были аномалии родовой деятельности, дистресс плода и преэклампсия средней либо тяжелой степени.

Осложнений послеродового периода ни у одной пациентки выявлено не было.

При проведении статистического анализа состояния новорожденных от обследованных женщин выявлено, что медианный показатель массы тела новорожденных от женщин-носительниц АТ-ТПО составил 3200 г (2900; 3450), что статистически значимо меньше, чем в группе сравнения – 3400,0 г (3100; 3625) ($p=0,001$; табл. 3). Асфиксия легкой степени диагностирована у 16,00% новорожденных в группе исследования и у 7,50% новорожденных в группе сравнения ($p=0,04$; табл. 4). Асфиксия средней и тяжелой степени была зафиксирована только у новорожденных от матерей-носи-

тельниц АТ-ТПО. Полученные результаты объясняются высоким удельным весом недоношенных новорожденных и новорожденных с синдромом задержки внутриутробного развития плода.

В результате выполненного ретроспективного исследования было выявлено, что у женщин-носительниц АТ-ТПО наблюдался высокий процент развития таких гестационных и перинатальных осложнений, как угроза прерывания, невынашивание беременности, преэклампсия, патологические роды, дистресс плода и асфиксия новорожденных, что достоверно больше по сравнению с пациентками с нормальным уровнем АТ-ТПО ($p=0,04$).

Для оценки влияния уровня АТ-ТПО на риск возникновения данных гестационных и перинатальных осложнений был проведен регрессионный анализ ретроспективных данных течения беременности, родов и их исходов у женщин с повышенным уровнем АТ-ТПО.

При проведении анализа в качестве показателей риска осложнений оценивали следующие показатели:

- 1) угрозу прерывания беременности в динамике гестационного периода, куда были включены: угроза абортa, кровомазание, угроза позднего абортa, истмико-цервикальная недостаточность;
- 2) невынашивание беременности, которое включало: за-

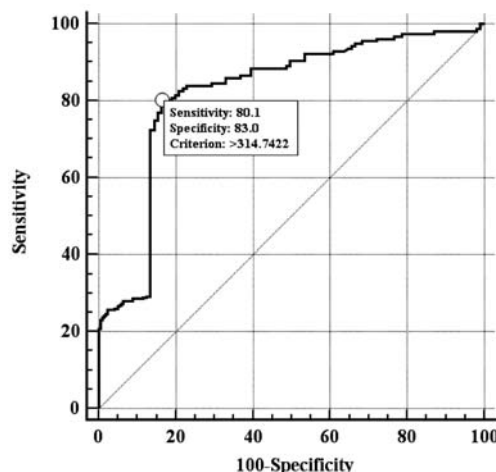


Рис. 1. Кривая операционных характеристик логистической модели регрессии прогнозирования угрозы прерывания беременности в динамике гестационного периода (указан оптимальный порог принятия решения, чувствительность и специфичность теста)

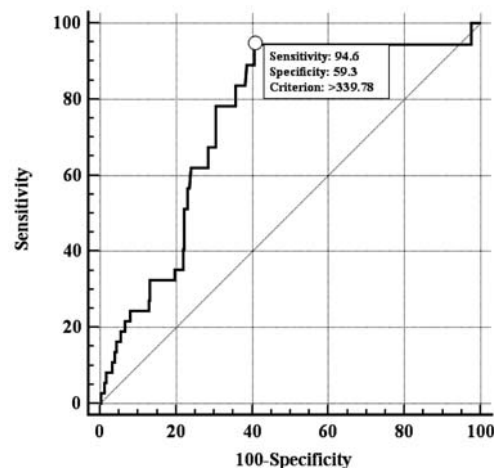


Рис. 2. Кривая операционных характеристик логистической модели регрессии прогнозирования риска невынашивания беременности (указан оптимальный порог принятия решения, чувствительность и специфичность теста)

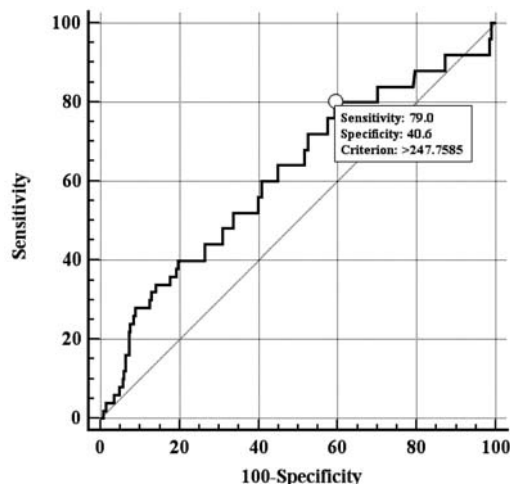


Рис. 3. Кривая операционных характеристик логистической модели регрессии прогнозирования риска дистресса плода (указан оптимальный порог принятия решения, чувствительность и специфичность теста)

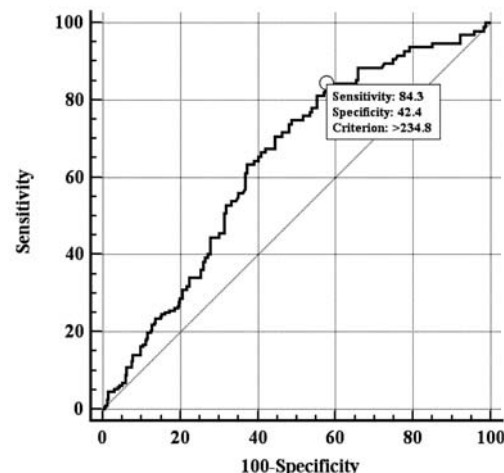


Рис. 4. Кривая операционных характеристик логистической модели регрессии прогнозирования риска асфиксии новорожденного (указан оптимальный порог принятия решения, чувствительность и специфичность теста)

мершую беременность, самопроизвольный аборт до 12 нед, поздний самопроизвольный аборт до 22 нед;

3) дистресс плода;

4) асфиксию новорожденных;

5) возникновение преэклампсии: преэклампсия легкой степени, преэклампсия средней степени, тяжелая преэклампсия;

6) патологические роды.

В качестве фактора риска рассматривали исходный уровень АТ-ТПО у пациенток-носительниц данного вида антител.

При оценке риска угрозы прерывания в течение беременности построена логистическая модель регрессии связи угрозы прерывания беременности с уровнем АТ-ТПО у паци-

енток-носительниц АТ-ТПО. Модель адекватна (выявлена связь, $p < 0,001$ по критерию $\chi^2 = 151,8$).

На рис. 1 представлена кривая операционных характеристик теста, $AUC = 0,83 \pm 0,02$ (выше 0,5 при уровне значимости $p < 0,001$).

В табл. 5 приведены коэффициенты модели.

Установлено, что при повышении исходного уровня АТ-ТПО риск угрозы прерывания беременности возрастает ($p < 0,001$), ОШ = 1,10 (1,08–1,13) на каждые 10 единиц увеличения исходного уровня АТ-ТПО. При анализе ROC-кривой установлено критическое значение исходного уровня АТ-ТПО = 315 МЕ/мл, выше которого прогнозируется высокий риск возникновения данной патологии. При выбранном

Таблица 5

Коэффициенты однофакторной логистической модели регрессии прогнозирования риска угрозы прерывания беременности

Факторный признак	Значения коэффициентов модели, $b \pm m$	Уровень значимости отклонения коэффициента от 0	Отношение шансов (95% ДИ)
АТ-ТПО (исходный уровень)	$0,098 \pm 0,012$	$< 0,001$	1,10 (1,08–1,13)
Constant	$-2,70 \pm 0,36$	$< 0,001$	-

Таблица 6

Коэффициенты однофакторной логистической модели регрессии прогнозирования риска невынашивания беременности

Факторный признак	Значения коэффициентов модели, $b \pm m$	Уровень значимости отличия коэффициента от 0	Отношение шансов (95% ДИ)
АТ-ТПО (исходный уровень)	0,019 \pm 0,006	0,001	1,02 (1,01-1,03)
Constant	-3,39 \pm 0,33	<0,001	-

Таблица 7

Коэффициенты однофакторной логистической модели регрессии прогнозирования риска дистресса плода

Факторный признак	Значения коэффициентов модели, $b \pm m$	Уровень значимости отличия коэффициента от 0	Отношение шансов (95% ДИ)
АТ-ТПО (исходный уровень)	0,017 \pm 0,005	0,002	1,02 (1,01-1,03)
Constant	-2,86 \pm 0,28	<0,001	-

Таблица 8

Коэффициенты однофакторной логистической модели регрессии прогнозирования риска асфиксии новорожденного

Факторный признак	Значения коэффициентов модели, $b \pm m$	Уровень значимости отличия коэффициента от 0	Отношение шансов (95% ДИ)
АТ-ТПО (исходный уровень)	0,014 \pm 0,004	<0,001	1,01 (1,01-1,02)
Constant	-1,07 \pm 0,18	<0,001	-

пороге принятия решения чувствительность модели составила 80,1% (95% ДИ: 75,2–84,4%), специфичность модели – 83,7% (95% ДИ: 78,1–88,4%).

При оценке связи риска невынашивания беременности с уровнем АТ-ТПО модель адекватна ($p=0,002$ по критерию хи-квадрат – $\chi^2=9,6$).

На рис. 2 представлена кривая операционных характеристик теста, $AUC=0,75 \pm 0,04$ (выше 0,5 при уровне значимости $p<0,001$).

В табл. 6 приведены коэффициенты модели.

При повышении исходного уровня АТ-ТПО риск неблагоприятного исхода беременности возрастает, ОШ=1,02 (1,01–1,03) на каждые 10 единиц увеличения уровня АТ-ТПО. При анализе ROC-кривой критическое значение исходного уровня АТ-ТПО=339,8 МЕ/мл, выше которого прогнозируется высокий риск невынашивания. Чувствительность модели составила 94,6% (95% ДИ: 81,8–91,3%), специфичность модели – 59,3% (95% ДИ: 54,8–63,7%).

При построении логистической модели регрессии связи риска дистресса плода с уровнем АТ-ТПО выявлена связь ($p=0,003$ по критерию $\chi^2=9,1$).

На рис. 3 представлена кривая операционных характеристик теста, $AUC=0,62 \pm 0,04$ (выше 0,5 при уровне значимости $p=0,009$).

В табл. 7 приведены коэффициенты модели.

Установлено, что при повышении исходного уровня АТ-ТПО риск возникновения дистресса плода возрастает ($p=0,002$), ОШ= 1,02 (1,01–1,03) на каждые 10 единиц увеличения уровня АТ-ТПО. Критическое значение исходного уровня АТ-ТПО, выше которого прогнозируется высокий риск патологии, составило 247,5 МЕ/мл. Чувствительность модели – 80,0% (95% ДИ: 66,3–90,0%), специфичность модели – 40,6% (95% ДИ: 36,0–45,4%).

Также в качестве фактора риска рассматривали риск асфиксии новорожденного. Логистическая модель регрессии связи риска асфиксии новорожденного с уровнем АТ-ТПО адекватна (выявлена связь, $p<0,001$ по критерию $\chi^2=12,0$).

На рис. 4 представлена кривая операционных характеристик теста, $AUC=0,64 \pm 0,02$ (выше 0,5 при уровне значимости $p<0,001$).

В табл. 8 приведены коэффициенты модели.

При повышении исходного уровня АТ-ТПО риск асфиксии новорожденного возрастает ($p<0,001$), ОШ= 1,01 (1,01–1,02) на

каждые 10 единиц увеличения уровня АТ-ТПО. При анализе ROC-кривой высокий риск асфиксии новорожденного прогнозируется выше исходного уровня АТ-ТПО = 234,8 МЕ/мл. Чувствительность модели – 84,3% (95% ДИ: 78,3–89,1%), специфичность модели – 42,4% (95% ДИ: 37,0–47,9%).

Следующими были оценены такие факторы риска, как возникновение преэклампсии и патологических родов. При построении логистической модели регрессии связи риска возникновения преэклампсии с исходным уровнем АТ-ТПО выявлено не было ($p=0,08$ по критерию $\chi^2=3,0$). Также не было выявлено связи с риском патологических родов ($p=0,11$ по критерию $\chi^2=2,5$). Отсутствие влияния исходного уровня АТ-ТПО на риск развития преэклампсии и патологических родов может быть связано со снижением функции ЩЖ на фоне аутоиммунного процесса.

ВЫВОДЫ

В результате проведенного ретроспективного анализа выявлено, что женщины–носительницы антител к тиреоидной пероксидазе (АТ-ТПО) относятся к более старшей возрастной категории; из экстрагенитальных заболеваний наиболее часто выявляли заболевания ЛОР-органов и нейродисциркуляторную дистонию. Акушерский анамнез отягощен невынашиванием беременности и перинатальными потерями. В структуре гестационных и перинатальных осложнений основные места занимали угроза прерывания беременности, преэклампсия, дистресс плода, асфиксия новорожденных.

Выявлено влияние исходного порогового уровня АТ-ТПО на риск развития угрозы прерывания беременности в динамике гестационного периода (АТ-ТПО=315 МЕ/мл); на риск развития невынашивания беременности – замершая беременность, самопроизвольный аборт до 12 нед, поздний самопроизвольный аборт до 22 нед (АТ-ТПО=339,8 МЕ/мл); на риск дистресса плода (АТ-ТПО=247,5 МЕ/мл); на риск асфиксии новорожденных (АТ-ТПО=234,8 МЕ/мл). Не выявлено влияния исходного уровня АТ-ТПО на риск развития преэклампсии и патологических родов, что может быть связано со снижением функции щитовидной железы.

В связи с этим женщины–носительницы АТ-ТПО составляют группу высокого риска развития акушерской и перинатальной патологии. Установлено пороговое значение исходного уровня АТ-ТПО, при котором возникает высокий риск развития гестационных осложнений.

Ретроспективний аналіз гестаційних ускладнень і перинатальних наслідків у жінок з дисфункцією щитоподібної залози
Ю.П. Вдовиченко, Н.Ф. Аліпова

A retrospective analysis of gestational complications, perinatal outcomes in women with thyroid dysfunction
Yu.P. Vdovychenko, N.F. Alipova

Мета дослідження: вивчення особливостей перебігу вагітності та перинатальних наслідків при тиреоїдній дисфункції; аналіз прогнозування ризику виникнення гестаційних і перинатальних ускладнень залежно від рівня антитіл до тиреоїдної пероксидази (АТ-ТПО).

Матеріали та методи. Проведено ретроспективне дослідження 526 історій хвороби та історій пологів жінок-носіїв АТ-ТПО і 489 історій їхніх новонароджених. Групу порівняння склали 40 історій пологів соматично здорових жінок без підвищеного рівня АТ-ТПО і 40 історій їхніх новонароджених. Виконано аналіз перебігу вагітності та перинатальних наслідків, оцінювання прогнозування ризику виникнення гестаційних і перинатальних ускладнень залежно від рівня АТ-ТПО.

Результати. Установлено, що жінки-носії АТ-ТПО належали до більш старшої вікової категорії; з екстрагенітальних захворювань у них найчастіше виявляли захворювання ЛОР-органів і нейроциркуляторну дистонію. Акушерський анамнез обтяжений невиношуванням вагітності та перинатальними втратами. У структурі гестаційних і перинатальних ускладнень основні місця посідали загроза переривання вагітності, преєклампсія, дистрес плода, асфіксія новонароджених.

Виявлено вплив початкового порогового рівня АТ-ТПО на ризик розвитку загрози переривання вагітності (АТ-ТПО=315 МО/мл); на ризик розвитку невиношування вагітності (АТ-ТПО=339,8 МО/мл); на ризик дистресу плода (АТ-ТПО=247,5 МО/мл); на ризик асфіксії новонароджених (АТ-ТПО=234,8 МО/мл). Не виявлено впливу початкового рівня АТ-ТПО на ризик розвитку преєклампсії та патологічних пологів.

Заключення. Жінки-носії АТ-ТПО входять у групу високого ризику розвитку акушерської та перинатальної патології. Установлено вплив вихідного рівня АТ-ТПО на ризик розвитку гестаційних ускладнень.

Ключові слова: вагітність, рівень антитіл до тиреоїдної пероксидази, невиношування, гестаційні і перинатальні ускладнення.

The objective: A study of features of the course of pregnancy and perinatal outcomes in women with thyroid dysfunction. Analysis of the risk prediction of gestational and perinatal complications, depending on the level of antibodies to thyroid peroxidase (AB-TPO).

Patients and methods. A retrospective study of 526 histories and stories birth of generations of women-carriers of antibodies to thyroid peroxidase and 489 of their newborns. The group of comparison was formed of 40 stories birth somatically healthy women without the elevated levels of AB-TPO and 40 stories of their newborns. The analysis of the course of pregnancy and perinatal outcomes, evaluation of risk prediction of gestational and perinatal complications, depending on the level of AB-TPO.

Results. Established that women carriers of AB-TPO age has the older category; among extragenital diseases most often identified diseases of otolaryngology and neurocirculatory dystonia. Obstetric anamnesis burdened by the pregnancy miscarriage and perinatal losses. In the structure of gestational and perinatal complications, the principal place is the threatened miscarriage, preeclampsia, fetal distress, asphyxia of newborns.

Discovered the effect of the starting threshold level of AB-TPO on the risk of occurrence independence interruption of pregnancy (AB-TPO=315 IU/ml); the risk of miscarriage (AB-TPO=339,8 IU/ml); the risk of fetal distress (AB-TPO = of 247,5 IU/ml); the risk of neonatal asphyxia (AB-TPO=234,8 IU/ml). Didn't discover influence of starting threshold level of AB-TPO on the risk of preeclampsia and pathological birth.

Conclusion. Women carriers of the AB-TPO constitute a group of high risk of obstetric and perinatal pathology. Discovered the influence of the starting threshold level of AB-TPO on the risk of gestational complications.

Key words: pregnancy, level of antibodies to thyroid peroxidase, miscarriage, gestational and perinatal complications.

Сведения об авторах

Вдовиченко Юрий Петрович – Национальная медицинская академия последипломного образования имени П.Л. Шупи-ка, 04112, г. Киев, ул. Дорогожицкая, 9. E-mail: prore-first@nmapo.edu.ua

Аліпова Наталя Федорівна – Национальная медицинская академия последипломного образования имени П.Л. Шупи-ка, 04112, г. Киев, ул. Дорогожицкая, 9. E-mail: alipov_e@ukr.net

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Глазнова Т.В. Продукция некоторых цитокинов у больных с аутоиммунными заболеваниями щитовидной железы / Т.В. Глазнова, Л.Н. Бубнова, Е.М. Трунин // Пробл. эндокринологии. – 2004. – № 3. – С. 29–32.
2. Перминова С.Г. Бесплодие у женщин с патологией щитовидной железы: принципы диагностики, тактика ведения. Автореф. дисс. ... д-ра мед. наук. – М., 2010. – 49 с.
3. Заболевания щитовидной железы и репродуктивная функция женщины: пособие для врачей / [В.В. Фадеев, С.Г. Перминова, Т.А. Назаренко, И.Е. Корнеева, Г.А. Мельниченко, И.И. Дедов]. – М.: МАИ-ПРИНТ, 2009. – 52 с.
4. Фадеев В.В. По материалам клинических рекомендаций по диагностике и лечению заболеваний щитовидной железы во время беременности и в послеродовом периоде Американской тиреоидной ассоциации / Фадеев В.В. // Клиническая и экспериментальная тиреоидология. – 2012. – Т. 8, № 1. – С. 7–18.
5. Boogaard E. Significance of (sub)clinical thyroid dysfunction and thyroid autoimmunity before conception and in early pregnancy: a systematic review / Boogaard E., Vissenberg R., Land J.A. et al. // HumReprod Update. – 2011. – V. 17, № 5. – P. 605–619.
6. Krassas G.E. Thyroid Function and Human Reproductive Health / Krassas G.E., Poppe K., Glinier D. // Endocrine Reviews. – October 2010. – 31. – 5. – P. 702–755.
7. Monteleone P. Female infertility related to thyroid autoimmunity: the ovarian follicle hypothesis / Monteleone P., Parrini D., Faviana P. et al. // American Journal of Reproductive Immunology. – 2011 – 66. – 108–114.
8. Poppe K. Thyroid autoimmunity and female infertility / Poppe K., Velkeniers B., Glinier D. // Thyroid International. – 2008. – Vol. 4, № 1. – 11.
9. Prummel M.F. Thyroid autoimmunity and miscarriage / Prummel M.F., Wiersinga W.M. // Eur. J. Endocrinol. – 2004. – Vol. 150. – P. 751–755.
10. Stagnaro Green A. Guidelines of the American thyroid association the diagnosis and management of thyroid disease during pregnancy and postpartum / Stagnaro Green A., Abalovich M., Alexander E. et al. // Thyroid. – 2011. – 21. – P. 1081–1125.

Статья поступила в редакцию 09.05.17

Гиперпластические процессы эндометрия. Возможности коррекции натуропатическими препаратами

Н.А. Цубанова, А.В. Барская, Т.Д. Губченко

Национальный фармацевтический университет, г. Харьков

В статье приведены современные аспекты этиопатогенетических факторов гиперпластических процессов эндометрия. Проанализированы современные данные по классификации, диагностике и терапии гиперплазии эндометрия. Теоретически обоснована возможность применения в терапии гиперпластических процессов эндометрия современных натуропатических препаратов Нормоменс на основе экстрактов *Vitex agnus castus*, *Zingiber officinale*, *Trigonella foenum graecum*, *Pyrus malus* и Нормоцикл, содержащего экстракты *Symplocos racemosa*, *Asparagus racemosus*, *Glycyrrhiza glabra*, *Curcuma longa*.

Ключевые слова: гиперпластические процессы эндометрия, Нормоменс, Нормоцикл.

На сегодня гиперпластические процессы эндометрия (ГПЭ) по распространенности относятся к одной из лидирующих форм пролиферативных заболеваний эндометрия. ГПЭ представляют собой морфофункциональное патологическое состояние слизистой оболочки матки, характеризующееся диффузным или очаговым разрастанием (пролиферацией) железистых и/или стромальных структур с преимущественным поражением железистого компонента в функциональном (поверхностном) или базальном слое эндометрия [21].

Для практической гинекологии ГПЭ остается многогранной и сложной проблемой, связанной с отсутствием специфической, ярко выраженной симптоматики, что затрудняет своевременную диагностику и соответственно назначение адекватной терапии. При этом следует отметить склонность ГПЭ к хронизации, прогрессированию и рецидивирующему

течению. Частота патологии, по данным исследователей разных стран, колеблется в значительных пределах – от 6% до 50% и зависит преимущественно от возраста женщины. Так, например, железистую гиперплазию эндометрия диагностируют у 6–17% женщин в возрасте до 35 лет, а в возрастной группе 35–55 лет ее выявляют уже у 50 % пациенток [4].

В последние годы отмечается неуклонный рост числа ГПЭ, что может быть связано с увеличением среднего возраста жизни женщин, проблемами экологического характера, увеличением числа сопутствующих хронических заболеваний, которые, в свою очередь, в той или иной степени связаны с гормональной системой или оказывают на нее влияние. При этом установлена прямая корреляционная связь между увеличением случаев ГПЭ и ростом числа злокачественных новообразований половых органов [7].

Схематически основные этиологические факторы риска возникновения ГПЭ представлены на рис. 1. Как видно, любой из приведенных факторов способен в той или иной степени индуцировать развитие гормонального дисбаланса в организме женщины, что и является причиной нарушения дифференцировки и роста клеток эндометрия и соответственно приводит к их избыточной пролиферации.

Установлено, что в период полового созревания к развитию ГПЭ приводят преимущественно циклы ановуляции, которые тесно связаны с дисфункцией гипоталамо-гипофизарной системы. Последнее состояние сопровождается сохраняющимися длительное время нестабильной частотой и ампли-

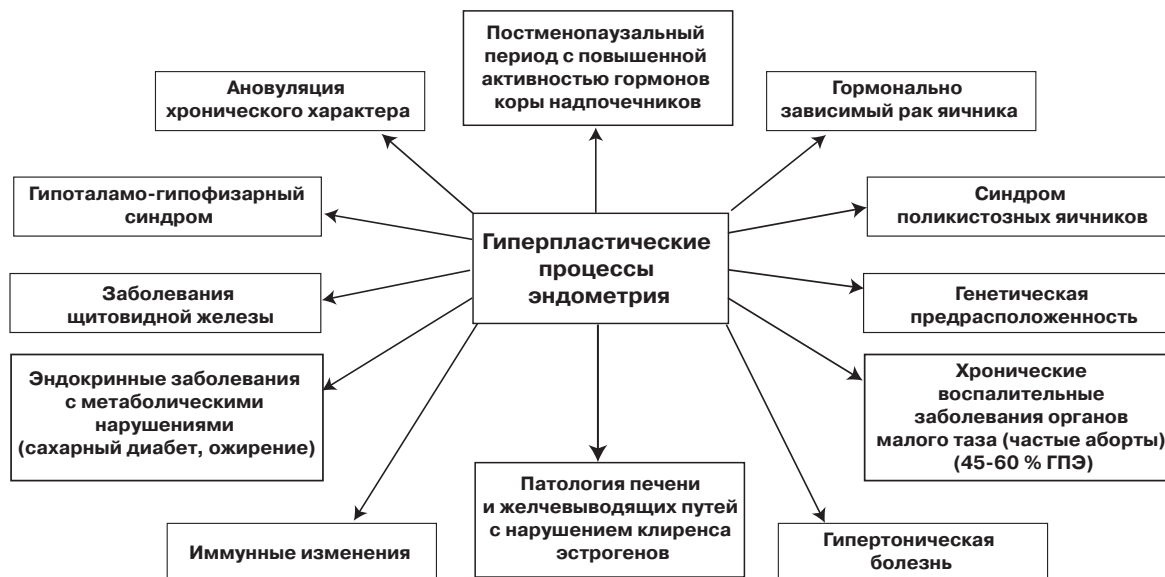


Рис. 1. Основные факторы риска возникновения ГПЭ

Соотношение кодов различных вариантов ГПЭ в МКБ-9 и в МКБ-10

МКБ-9		МКБ-10	
Код	Название	Код	Название
68.12	Гистероскопия	N85.0	Железистая гиперплазия эндометрия
68.16	Гистероскопия с биопсией (закрытая биопсия матки)	N85.1	Аденоматозная гиперплазия эндометрия
69.52	Выскабливание матки		
68.19	Другие диагностические манипуляции на матке и поддерживающих ее структурах		
68.39	Другие и неопределенные абдоминальные гистерэктомии		
68.51	Лапароскопическая вагинальная гистерэктомия		
68.61	Лапароскопические абдоминальные гистерэктомии		

тудой выбросов гонадотропин-рилизинг-гормона (ГнРГ). Это провоцирует в свою очередь неполноценную секрецию гипофизом фолликулостимулирующего гормона (ФСГ). При этом возникает атрезия фолликулов во многих менструальных циклах, на фоне относительного избытка эстрогенов и гипопрогестеронемии, что и обуславливает неполноценное разрастание железистого эпителия эндометрия при отставании в росте стромального компонента.

У пациенток в репродуктивный период гиперэстрогения, приводящая к развитию ГПЭ, обычно развивается как следствие гипоталамических нарушений, частых стрессов, изнуряющих диет, хронических соматических заболеваний, которые и приводят к нарушениям в системе гипоталамус–гипофиз–яичники. Результатом этого может быть снижение активности лютеинизирующего гормона (ЛГ) и соответственно отсутствие овуляции. Также частым этиологическим фактором у данной возрастной когорты пациенток может быть диагностированный синдром поликистозных яичников.

В периоды пременопаузы и менопаузы возникновение ГПЭ связано непосредственно со снижением функционирования гипоталамо-гипофизарной системы, в результате чего изменяются интенсивность и частота выброса ГнРГ и ФСГ. Низкий уровень эстрогена в середине менструального цикла связан со значительным снижением активности ЛГ, истощением фолликулярного аппарата и ановуляцией. Исследования последних лет свидетельствуют о наличии связи между метаболическими нарушениями и развитием ГПЭ. Повышенная концентрация инсулина при снижении чувствительности к нему тканей, воздействуя на соответствующие ре-

цепторы яичников и факторы роста, стимулирует множественные фолликулы, вызывая развитие поликистоза, избыточную продукцию в кистах андрогенов, трансформирующихся в эстрогены, избыток которых запускает ГПЭ.

Интересным представляется рассмотренные соотношения кодов различных вариантов ГПЭ в МКБ-9 и МКБ-10 (табл. 1).

В некоторых протоколах к ГПЭ относят также «Полип тела матки» (МКБ-10, код N84.0) [1].

Ведущее место в патогенезе ГПЭ занимает гормональный дисбаланс, который проявляется в первую очередь эндогенной гиперэстрогенией, возникающей на фоне отсутствия или недостаточного антиэстрогенного влияния прогестерона.

Значительный вклад в повышение уровня эстрогенов и генез пролиферативных процессов эндометрия вносят сопутствующие нейрогуморальные расстройства и нарушения обмена веществ, возникающие в результате сопутствующих экстрагенитальных нарушений.

Эндокринообменные нарушения, такие, как метаболический синдром, сахарный диабет, ожирение, связанные с нарушением жирового и углеводного обменов, характеризуются хронической гиперэстрогенией.

Прогноз терапии ГПЭ ухудшается при наличии заболеваний гепатобилиарной системы, что усугубляет развитие хронической гиперэстрогении вследствие замедленной утилизации эстрогенов в печени. При этом у 30–35% пациенток с ГПЭ диагностируют хронические холециститы, гепатиты, дискинезию желчевыводящих путей [23].

Некоторые исследователи связывают развитие пролиферативных процессов эндометрия с дисфункцией коры



Рис. 2. Основные патогенетические звенья ГПЭ

надпочечников. В постменопаузальный период повышается активность коры надпочечников, синтезируемые надпочечниковые андрогены способны оказывать влияние на гормончувствительные ткани как в результате прямого контакта со стероидными рецепторами эндометрия, так и путем периферической конверсии в эстрон, с развитием хронической гиперэстрогении [3].

Особую роль в патогенезе ГПЭ занимает дисфункция иммунной системы. Развитие возрастных иммунодефицитных состояний характеризуется снижением общей резистентности организма в результате действия различных ксенобиотиков, в том числе и инфекционных агентов. Это способствует формированию хронического воспалительного процесса, который ведет к возникновению диффузной гиперплазии эпителия, а затем и к появлению очаговых пролифератов. Функциональное состояние Т- и В-систем иммунитета у пациенток с ГПЭ проявляется значительным повышением активности Т-клеток и снижением количества В-клеток. Следует отметить, что степень выраженности пролиферации железистого эпителия тесно связана с показателями клеточного и гуморального иммунитета: чем более выражена дисфункция иммунной системы, тем более сильно проявляется ГПЭ.

Помимо этого одним из звеньев патогенеза ГПЭ является нарушение баланса в системе перекисное окисление липидов–антиоксидантная система (ПОЛ–АОС) с неконтролируемой активацией процессов ПОЛ, развитием оксидативного стресса, который не только усиливает процессы клеточной пролиферации эндометрия, но и приводит к нарушению регуляции клеточной гибели, а именно – к дисфункции апоптотических процессов.

Таким образом, патогенез ГПЭ – это сложное взаимодействие общих системных нарушений (нейроэндокринных, метаболических, иммунных), локальных изменений (рецепторного и генетического аппарата эндометриальных клеток), а также дисбаланс ряда биологически активных соединений – факторов роста и апоптоза, цитокинов, простагландинов и метаболитов арахидоновой кислоты (в схематическом виде представлен на рис. 2).

Фармакотерапия, прописанная в современных протоколах ведения пациенток с ГПЭ, не охватывает, к сожалению, все звенья патогенеза, а направлена преимущественно на ликвидацию дисбаланса эстрогена и прогестерона [21].

Так, медикаментозная терапия первой линии на амбулаторном уровне включает:

- внутриматочные системы с левоноргестрелом (ЛНГ) (уровень доказательности: А) – более высокие показатели регрессии заболевания с более благоприятным профилем кровотечения, и оно связано с меньшим количеством побочных эффектов, длительность – не меньше 6 мес. ВМС–ЛНГ, 52 мг;
- непрерывное применение пероральных прогестагенов (уровень доказательности: В), длительность не меньше 6 мес. Препараты: гидрогестерон, таблетки, 10–20 мг в сутки; микронизированный прогестерон, драже, 200 мг в сутки; норэтистерон, таблетки, 10–15 мг в сутки; ДМПА 150 мг внутримышечно 1 раз в 90 дней.

Перечень дополнительных лекарственных средств:

- антифибринолитическая терапия с целью уменьшения кровопотери (Тренакса 3–4 мг в сутки);
- препараты железа – при анемии, не меньше 3 мес.

В соответствии с последним клиническим протоколом по ведению пациенток с ГПЭ без атипии (Великобритания, 2016) [21] применение внутриматочных систем с ЛНГ имеет более высокий коэффициент регрессии заболевания и более благоприятный профиль с меньшим количеством побочных эффектов, чем применение пероральных прогестагенов.

Что касается сравнительного анализа эффективности

пероральных прогестагенов, приведенного в одном рандомизированном контролируемом исследовании, то их использовали в течение 3 мес для лечения гиперплазии эндометрия без атипии. В конце исследования установлена следующая эффективность прогестагенов: для медроксипрогестерона (10 мг/день) – 60% (18/30); для линестренола (15 мг/день) – 44% (11/25); для норэтистерона (15 мг/день) – 59% (16/27) [12], то есть эффективность гормональной терапии не превысила 60%.

Мета-анализ 11 неконтролируемых исследований с клиническим наблюдением также подтвердил клиническую эффективность пероральных прогестагенов на уровне 50–64%. При этом все исследователи отмечают возможность рецидива, персистирования или прогрессирования заболевания, даже у тех пациенток, которые первоначально попали в группу с хорошим клиническим ответом на пероральные прогестагены [8,16,20,24].

Следует отметить, что при наличии обширной доказательной базы по применению внутриматочной системы с ЛНГ она тоже не полностью отвечает предъявляемым требованиям к терапии. Так, в исследовании W.D. Baker и соавторов (2017) [22] проведен анализ клинического ответа у пациенток, которым была установлена внутриматочная система с ЛНГ. Полный ответ был зарегистрирован у 18 (50%) из 36 женщин, отсутствие ответа у 8 (22%) пациенток, частичный ответ у 3 (8%) женщин и прогрессирование заболевания у 7 (19%) пациенток. У 4 (22%) из 18 пациенток с полным ответом позже был зафиксирован рецидив гиперплазии или рака. То есть даже при первичной 50% эффективности частота рецидивов составила 22%.

Резюмируя изложенное выше, можно сделать выводы, что применяемая в настоящее время гормонотерапия, рекомендованная в мировых клинических протоколах по ведению пациенток с ГПЭ, не является «золотым стандартом». Более того, ни один гормональный препарат не обеспечивает стойкого клинического эффекта и не дает гарантии предотвращения рецидива или предотвращения развития онкологии.

Одним из альтернативных методов оптимизации фармакотерапии может быть введение в схему лечения натуропатических композиций, оказывающих полимодальное фармакологическое действие, которое направлено на основные звенья патогенеза ГПЭ.

Перспективным в данном аспекте может быть применение натуропатических препаратов Нормоменс и Нормоцикл производства Organosyn.

Основными действующими компонентами Нормоменса являются экстракты витекса обычного (*Vitex agnus castus*) – 100 мг; имбиря садового (*Zingiber officinale*) – 25 мг; пажитника сенного (*Trigonella foetum graecum*) – 50 мг; яблони лесной (*Malus sylvestre*) – 7,5 мг.

Особый интерес с точки зрения терапии ГПЭ представляют экстракты витекса священного и пажитника сенного, способные нормализовать гормональный дисбаланс.

Vitex agnus castus (прутняк, монаший перец, Авраамово дерево) принадлежит к семейству вербеновых (*Verbenaceae*). Еще врачи Древней Греции использовали *Agnus castus* для лечения заболеваний матки. Листья и плоды этого лекарственного растения издавна применяли при лечении заболеваний матки и воспалениях женских половых органов. В последнее время по фармакологической эффективности экстракта витекса священного нарабатана полномасштабная база доклинических и клинических исследований. Этот экстракт является одним из самых исследованных и апробированных на сегодня. Следует отметить, что в одной капсуле Нормоменса содержится 100 мг экстракта витекса – доза, которая изучена в большинстве фармакологических исследований, в то время как другие препараты с экстрактом витек-

са содержат более низкие его дозы (Циклодинон – 4 мг; Префемин – 20 мг и т.д.).

Установлено, что экстракт витекса свяженного воздействует на допаминовые D₂-рецепторы гипоталамуса, снижая секрецию пролактина. Ритмичная выработка и нормализация соотношения гонадотропных гормонов при нормальных уровнях пролактина упорядочивают вторую фазу менструального цикла. Ликвидируется дисбаланс между эстрадиолом и прогестероном. Основной фармакологический эффект экстракта витекса – это его способность нормализовать нарушенный гормональный баланс в вертикали гипофиз–гипоталамус–яичники, что особенно важно в терапии ГПЭ [2].

Интересным фармакологическим объектом является экстракт семян пажитника сеного (*Trigonella foetum graecum*). Семена пажитника (бобы) содержат стероидные сапонины, стеролы, флавоноиды (диосгенин, тигогенин, ямогенин, фитостерин), являющиеся природными фитогормонами, а также богаты калием, фосфором, магнием, железом, кальцием, витаминами (С, В₁, В₂, РР, фолиевая кислота). На протяжении веков в этномедицине стран Востока экстракт семян пажитника сеного используют как средство при заболеваниях репродуктивной сферы у женщин. Ряд фармакологических исследований подтверждает его эффективность [17]. Антидиабетическая активность экстракта пажитника сеного установлена на фоне стрептозотоцинового и алloxанового диабета. Экстракт пажитника сеного снижает уровень глюкозы в крови, нормализует морфологическое состояние ацинусов и цитозоля в островках Лангерганса в поджелудочной железе [11].

Доказана антирадикальная активность пажитника в условиях оксидантного стресса, также следует отметить его способность восстанавливать ферментативное и неферментативное звено эндогенной антиоксидантной системы [19].

Химические компоненты (фитопрогестероны и сапонины) пажитника обладают противораковой активностью. Сапонины селективно ингибируют деление опухолевых клеток, а также могут активировать апоптотические программы, которые могут привести к запрограммированной клеточной гибели. Как сам экстракт пажитника, так и выделенный из него диосгенин способны ингибировать образование аберрантных очагов крипт (ACF), которые можно расценивать как предраковое образование. Экспериментально подтверждено, что диосгенин ингибирует пролиферацию клеток наряду с индукцией апоптоза, подавляет экспрессию белка проапоптотической BCL-2 и приводит к увеличению экспрессии антиапоптотического белка каспазы-3. Диосгенин показал высокую противоопухолевую активность при раке грудной железы [13].

Экстракт пажитника на фоне выраженной воспалительной реакции достоверно ингибирует фактор некроза опухоли (TNF- α) и провоспалительные цитокины IL-1 и IL-6 [17].

Особенно важным в терапии гормонально зависимых заболеваний репродуктивной сферы у женщин является тот факт, что диосгенин пажитника сеного – предшественник прогестерона и способен купировать прогестерондефицитные состояния, что актуально в терапии прогестерондефицитных состояний, таких, как ГПЭ, фиброзно-кистозная мастопатия, эндометриоз и т.д.

Натуропатический препарат Нормоцикл содержит экстракты симплокоса кистевидного (*Symplocos racemosa*) – 125 мг; спаржи кистевидной (*Asparagus racemosus*) – 100 мг; солодки голой (*Glycyrrhiza glabra*) – 50 мг; куркумы длинной (*Curcuma longa*) – 7,5 мг.

Представляет интерес более детально остановиться на двух компонентах – экстракте симплокоса кистевидного и экстракте спаржи кистевидной.

Symplocos racemosa – традиционный компонент в аюрве-

дических и травяных препаратах Индии для лечения заболеваний женских репродуктивных органов. Большинство современных фитотерапевтических сообщений подтверждают нормализующее влияние симплокоса на гипоталамо-гипофизарно-яичниковую систему женщины, а также его антибластомное, антиоксидантное, антиандрогенное, противовоспалительное и антидиабетическое действие. Фитохимические исследования экстракта *Symplocos racemosa* показали присутствие большого количества фенольных гликозидов, таких, как симплокозид, тритерпеноиды (бетулиновая кислота, ацетилолеановая кислота, олеаноловая кислота), и флавоноидов, подобных кверцетину, которые и отвечают за реализацию его фармакологических свойств [6].

В исследовании М. Jung и соавторов (2014) [15] установлено, что новый выделенный изофлавоновый гликозид псидобатигенин-7-О-[β -D-апиофуранозил, а именно – симпраэмезозид, скорее всего, и отвечает за основное фармакологическое действие экстракта симплокоса кистевидного – нормализацию гормональной активности гипоталамо-гипофизарной системы, что, в свою очередь, восстанавливает яичниковый цикл гормонов эстрогена и прогестерона.

Интересные данные приведены в работе А.М. Durkar и соавторов (2014) [14]. Были изучены профили гиполипидемической и антиоксидантной активности этанольных экстрактов *Symplocos racemosa* в условиях экспериментальной гиперлипидемии. Установлено, что пероральное введение экстрактов симплокоса в дозах 200 и 400 мг/кг способствовало восстановлению уровня липопротеидов высокой плотности (ЛПВП) и значительно улучшало антиатерогенный индекс. Также изучаемые экстракты предотвращали повышенное образование малонового диальдегида (MDA) в печени и масштабно восстанавливали истощенные ферментативные и неферментативные антиоксидантные системы печени, а именно – увеличивали активность глутатиона, супероксиддисмутазы, каталазы до уровня физиологической нормы. Введение экстрактов *Symplocos racemosa* в условиях выраженной гиперлипидемии снижало патологически повышенный уровень холестерина в печени, нормализовало активность CoA-редуктазы и снижало избыточную массу тела, характерную для метаболического синдрома. Наряду с выраженным антиоксидантным и гиполипидемическим действием экстракты симплокоса улучшали гистоархитектуру гепатоцитов. Авторы отмечают, что фармакологическая активность экстрактов симплокоса превышает эффективность препарата по сравнению с симвастатином (10 мг/кг) и реализуется за счет флавоноидов, фенольных гликозидов и стероидов.

Не менее интересным фармакологическим профилем обладает еще один компонент натуропатического препарата Нормоцикл – экстракт спаржи кистевидной.

Выделенные из *Asparagus racemosus* сапониновые гликозиды шатаварин-I и шатаварин-IV обладают антиоксидантным действием и способны снижать активность процессов ПОЛ [18].

В исследовании N. Tiwari и соавторов (2017) [9] богатые сапонином фракции из спаржи кистевидной испытывали на иммуноадаптивную способность у мышей, иммунизированных овальбумином. Для оценки гуморального ответа определяли количественно титры антител в течение 56 дней эксперимента. По уровню провоспалительных цитокинов (IL-6 и TNF) оценивали клеточный иммунный ответ в стимулированных макрофагах. Оценка безопасности с точки зрения цитотоксичности и аллергической реакции учитывали в тестах *in vitro* и *in vivo*. Установлено, что экстракт спаржи значительно ингибирует провоспалительные цитокины в стимулированных макрофагах, не вызывая при этом цитотоксичности. Значительное увеличение продукции IgG дает

Патогенетические аспекты ГПЭ и основные фармакологические эффекты натуропатических препаратов Нормоменс и Нормоцикл

Звено патогенеза ГПЭ	Компонент	Препарат
Нарушение вертикали «гипофиз-гипоталамус-яичники»	Экстракт витекса священного	Нормоменс
	Экстракт симплокоса кистевидного	Нормоцикл
Гормональный дисбаланс женских половых гормонов (гиперэстрогения, гипопрогестеронемия)	Экстракт пажитника сеного – восстановление уровня прогестерона. Повышение прогестерон-опосредованного контроля	Нормоменс
	Экстракт спаржи кистевидной – снижение уровня эстрадиола за счет стимуляции превращения эстрадиола в малоактивный эстрон + активация синтеза прогестерона	Нормоцикл
Оксидативный стресс	Экстракт пажитника сеного – снижение процессов ПОЛ, активация АОС	Нормоменс
	Экстракт яблони лесной – актиоксидантное действие	Нормоменс
	Экстракт симплокоса кистевидного – повышение активности глутатиона, каталазы, супероксиддисмутазы до уровня физиологической нормы	Нормоцикл
	Экстракт спаржи кистевидной – антирадикальная активность, антиоксидантная активность	Нормоцикл
Нарушения углеводного и липидного обменов	Экстракт имбиря садового – нормализация метаболизма углеводов и жиров	Нормоменс
	Экстракт куркумы длинной – нормализация метаболизма углеводов и жиров	Нормоцикл
	Экстракт симплокоса кистевидного – гиполлипидемическая активность	Нормоцикл
Иммуномодуляторная активность	Экстракт пажитника сеного – снижение уровня TNF- α , IL-1 и IL-6	Нормоменс
	Экстракт спаржи кистевидной – стимуляция клеточного иммунного ответа в дополнение к генерированию устойчивой адаптивной реакции без развития неблагоприятных эффектов (цитотоксичность, аллергические реакции); снижение уровня TNF- α , IL-1 и IL-6	Нормоцикл

возможность рекомендовать экстракты спаржи для получения длительного гуморального ответа. Кроме того, антиген-специфический ответ IL-12 на ранней стадии и титры IgE при введении спаржи также свидетельствуют о формировании клеточного иммунного ответа и низкой аллергической реакции соответственно по сравнению с обычными адьювантами. Флуктуации IL-6 и TNF в стимулированных и нестимулированных макрофагах вместе с IgG и IL-12 также подтвердили Th1/Th2-модулирующий эффект экстрактов спаржи кистевидной. Таким образом, применение экстракта спаржи кистевидной в качестве адьюванта позволяет добиться стимуляции клеточного иммунного ответа в дополнение к генерированию устойчивой адаптивной реакции без каких-либо неблагоприятных эффектов (цитотоксичность, аллергические реакции).

Противовоспалительная активность экстрактов спаржи кистевидной, оцененная с точки зрения процента ингибирования TNF- α , составляла 52% в концентрации 1 мкг/мл, что является выраженным противовоспалительным эффектом, характерным для эталонных противовоспалительных препаратов [10].

В обзоре R. Singh (2016) [25] приведено, что сапонины и флавоноиды, выделенные из спаржи кистевидной и идентифицированные, обладают рядом фармакологических эффектов, направленных на нормализацию функций женской репродуктивной системы. Биологически активные соединения *Asparagus racemosus* восстанавливают соотношение ФСГ – ЛГ, позитивно влияют на процессы фолликулогенеза и овуляции; нормализуют метаболизм эстрогенов, ускоряя превращение эстрадиола в малоактивный эстрон; оказывают выраженное прогестагенное действие, стимулируя синтез прогестерона в яичниках.

Анализируя доказанную фармакологическую активность основных компонентов натуропатических препаратов Нормоменс и Нормоцикл, можно рассматривать их как пер-

спективные средства в терапии ГПЭ, так как разнонаправленные виды их активности воздействуют на основные патогенетические звенья (табл. 2).

Таким образом, натуропатические препараты Нормоменс и Нормоцикл могут рассматриваться как эффективный вариант альтернативной схемы терапии ГПЭ. В клинических наблюдениях профессора В.А. Потапова (2014) [15] по применению этих препаратов в терапии ГПЭ применялись две приведенные ниже схемы:

1 схема. Применение препарата Нормоцикл – 1–2 капсулы в день в первую фазу менструального цикла. Применение препарата Нормоменс – 1–2 капсулы в день во вторую фазу менструального цикла.

II схема. Применение препарата Нормоцикл – 1–2 капсулы ежедневно на протяжении всего менструального цикла. Применение препарата Нормоменс – 1–2 капсулы в день во вторую фазу менструального цикла.

Продолжительность терапии составляет от 3 до 6 мес в зависимости от клинической симптоматики.

ВЫВОДЫ

Гиперпластические процессы эндометрия занимают значительное место среди неинфекционных патологий органов малого таза.

Гормональные препараты (в первую очередь системы с левоноргестрелом и пероральные прогестагены), рекомендованные в клинических протоколах по ведению пациенток с гиперпластическими процессами эндометрия, не всегда позволяют добиться ожидаемого эффекта и характеризуются развитием нежелательных реакций.

Альтернативным методом терапии можно рассматривать применение натуропатических препаратов Нормоменс и Нормоцикл, которые обладают полимодальным фармакологическим действием и хорошей переносимостью.

Гіперпластичні процеси ендометрія. Можливості корекції натуропатичними препаратами**Н.А. Цубанова, О.В. Барська, Т.Д. Губченко**

У статті наведені сучасні аспекти етіопатогенетичних факторів гіперпластичних процесів ендометрія. Проаналізовано сучасні дані щодо класифікації, діагностики та терапії гіперплазії ендометрія. Теоретично обґрунтовано можливість застосування в терапії гіперпластичних процесів ендометрія сучасних натуропатичних препаратів Нормоменс на основі екстрактів *Vitex agnus castus*, *Zingiber officinale*, *Trigonella foenum graecum*, *Pyrus malus* і Нормоцикл, що містить екстракти *Symplocos racemosa*, *Asparagus racemosus*, *Glycyrrhiza glabra*, *Curcuma longa*.

Ключові слова: гіперпластичні процеси ендометрія, Нормоменс, Нормоцикл.

Endometrium Hyperplastic Processes. Correction resources of naturopathic preparations**N.A. Tsubanova, A.V. Barskaya, T.D. Gubchenko**

The article presents modern aspects of etiopathogenetic factors of endometrium hyperplastic processes. Modern data on the classification, diagnosis and therapy of endometrial hyperplasia was analyzed. The possibility of using modern naturopathic drugs «Normomens» on the basis of extracts of *Vitex agnus castus*, *Zingiber officinale*, *Trigonella foenum graecum*, *Pyrus malus* and «Normocycle» containing extracts of *Symplocos racemosa*, *Asparagus racemosus*, *Glycyrrhiza glabra*, *Curcuma longa* was theoretically substantiated in the therapy of endometrium hyperplastic processes.

Key words: endometrium hyperplastic processes, Normomens, Normocycle.

Сведения об авторах

Цубанова Наталья Анатольевна – Кафедра общей фармации и безопасности лекарств, Институт повышения квалификации специалистов фармации Национального фармацевтического университета, 61002, г. Харьков, ул. Пушкинская, 53. E-mail: tsubanova19@gmail.com

Барская Александра Вадимовна – Национальный фармацевтический университет, 61002, г. Харьков, ул. Пушкинская, 53. E-mail: barskaya13@gmail.com

Губченко Татьяна Дмитриевна – Кафедра общей фармации и безопасности лекарств, Институт повышения квалификации специалистов фармации Национального фармацевтического университета, 61002, г. Харьков, ул. Пушкинская, 53. E-mail: gubchenko@gmail.com

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Гинекология: национальное руководство / под. ред. В.И. Кулакова, И.Б. Манухина, Г.М. Савельевой. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007. – С. 761–783.
2. Значение прутняка обыкновенного в гинекологической эндокринологии // Здоров'я України. – 2012. – № 9. – С. 3–4.
3. Киселев В.И., Сидорова И.С., Унанян А.Л., Муйжнек Е.Л. Гиперпластические процессы органов женской репродуктивной системы. – М.: МЕДПРАКТИКА-М, 2010. – С. 467.
4. Кузнецова И.В. Возможности терапии гиперпластических процессов эндометрия / Кузнецова И.В. // Трудный пациент. – 2010. – № 1. – С. 12–16.
5. Потапов В.А. Нормоменс – оптимальная натуропатическая рецептура лечения предменструального синдрома / В.А. Потапов // Здоровье женщины. – 2014. – № 6. – С. 137–142.
6. A comprehensive analysis on *Symplocos racemosa* Roxb.: Traditional uses, botany, phytochemistry and pharmacological activities / Acharya N, Acharya S, Shah U et al // J Ethnopharmacol. – 2016. – Vol. 181. – P. 236–251.
7. Absolute risk of endometrial carcinoma during 20-year follow-up among women with endometrial hyperplasia / J.V. Lacey, M.E. Sherman, B.B. Rush et al. // J Clin Oncol. – 2010. – Vol. 28. – P. 788–792.
8. Abu Hashim H. Levonorgestrel-releasing intrauterine system vs oral progestins for non-atypical endometrial hyperplasia: a systematic review and metaanalysis of randomized trials/ Abu Hashim H, Ghayaty E, El Rakhawy M. // Am J Obstet Gynecol. – 2015. – Vol. 213. – P. 469–478.
9. Adjuvant effect of *Asparagus racemosus* Willd. derived saponins in antibody production, allergic response and pro-inflammatory cytokine modulation / Tiwari N, Gupta VK, Pandey P, et al. // Biomed Pharmacother. – 2017. – Vol. 86. – P. 555–561.
10. Anti-inflammatory activity of liposomes of *Asparagus racemosus* root extracts prepared by various methods / Plangsombat N, Rungsardthong K, Kongkanermit L. et al. // Exp Ther Med. – 2016. – Vol. 12 (4). – P. 2790–2796.
11. Antidiabetic and histopathological analysis of fenugreek extract on alloxan induced diabetic rats / Ramesh B.K., Raghavendra H.L., Kantikar S.M., et al. // International Journal of Drug Development and Research. – 2010. – Vol. 2 (2). – P. 356–364.
12. Comparison of the efficacy of three progestins in the treatment of simple endometrial hyperplasia without atypia / Ozdegirmenci O, Kayikcioglu F, Bozkurt U, et al. // Gynecol Obstet Invest. – 2011. – Vol. 72. – P. 10–14.
13. Diosgenin, a steroid saponin of *Trigonella foenum graecum* (Fenugreek), inhibits azoxymethane-induced aberrant crypt foci formation in F344 rats and induces apoptosis in HT-29 human colon cancer cells / Raju J., Patilola M.R., Swamy M.V., et al. // Cancer Epidemiology Biomarkers and Prevention. – 2004. – Vol. 13 (8). – P. 1392–1398.
14. Durkar A.M. Hypolipidemic and antioxidant activity of ethanolic extract of *Symplocos racemosa* Roxb. in hyperlipidemic rats: an evidence of participation of oxidative stress in hyperlipidemia / Durkar AM, Patil RR, Naik SR. // Indian J Exp Biol. – 2014. – Vol. 52 (1). – P. 36–45.
15. Flavonoids from *Symplocos racemosa* / Jung M, Choi J, Chae S et al // Molecules. – 2014. – Vol. 20 (1). – P. 358–365.
16. Gallos I.D. Prediction of regression and relapse of endometrial hyperplasia with conservative therapy / Gallos ID, Ganesan R, Gupta JK. // Obstet Gynecol. – 2013. – Vol. 121. – P. 1165–1171.
17. Goyal S. Investigating Therapeutic Potential of *Trigonella foenum-graecum* L. as Our Defense Mechanism against Several Human Diseases / S. Goyal, N. Gupta, S. Chatterjee // J Toxicol. – 2016. – Vol. 1. – P. 236–248.
18. Immunoaffinity knockout of saponin glycosides from *Asparagus racemosus* to assess anti-lipid peroxidation / Onlom C, Phrompittayarat W, Putalun W, et al. // Phytochem Anal. – 2017. – Vol. 15. – P. 267–268.
19. In vitro studies on antiradical and antioxidant activity of (*Trigonella foenum graecum*) fenugreek seeds / Kaviarasan S., Naik G.H., Gangabhairathi R. et al. // Food Chemistry. 2007. – Vol. 103. – P. 31–37.
20. Levonorgestrel-releasing intrauterine system (LNG-IUS) as an effective treatment option for endometrial hyperplasia: a 15-year follow-up study / Scarselli G, Bargelli G, Taddei GL, et al. // Fertil Steril. – 2011. – Vol. 95. – P. 420–422.
21. Management of Endometrial Hyperplasia / Green-top Guideline RCOG BSOG Joint Guideline. – 2016. – Febr. – 30 p.
22. Nonoperative management of atypical endometrial hyperplasia and grade 1 endometrial cancer with the levonorgestrel intrauterine device in medically ill post-menopausal women / Baker WD, Pierce SR, Mills AM et al. // Gynecol Oncol. – 2017. – Vol. 18. – P. 82–85.
23. Referring survivors of endometrial cancer and complex atypical hyperplasia to bariatric specialists: a prospective cohort study / Jernigan AM, Maurer KA, Cooper K, et al. // Am J Obstet Gynecol. – 2015; Vol. 213 (350). – P. 1–10.
24. Relapse of endometrial hyperplasia after conservative treatment: a cohort study with long-term follow-up / Gallos ID, Krishan P, Shehmar M, et al. // Hum Reprod. – 2013. – Vol. 28. – P. 1231–1236.
25. Singh R. *Asparagus racemosus*: a review on its phytochemical and therapeutic potential / Singh R. // Nat Prod Res. – 2016. – Vol. 30 (17). – P. 1896–1908.

Статья поступила в редакцию 11.05.17

Нормоменс = фітопрогестерон, баланс гормонів і настрою.

- **Порушення менструального циклу, викликані гіперпролактинемією¹**
- **Недостатність другої фази МЦ⁵**
- **Фіброзно-кістозна мастопатія, мастодинія²**
- **Передменструальний синдром, дисменорея^{3,5}**
- **Гіперпластичні процеси¹**
- **Ендометріоз⁴**
- **Припинення лактації¹**
- **Перименопауза та рання менопауза²**



1. Інформаційний лист МОЗ №368 - 2015
2. І. Т. Кишакевич, Р. С. Конон «Корекція дисметаболических проявів у жінок в перименопаузі на фоні фіброзно-кістозних змін», «Репродуктивна ендокринологія» №4 2016.
3. В.А. Потапов «Нормоменс – оптимальная натуропатическая рецептура лечения предменструального синдрома», Здоровье женщины №6 (92) 2014
4. Н. А. Цубанова, В.Ф. Остащенко «Возможности применения фитопрогестерона в терапии эндометриоза», «Здоровье женщины» №7 (113), 2016г.
5. Запорожан В.М., Подольский В.В. «Репродуктивное здоровье женщины», 2016



Нормоцикл®

**природна протизапальна дія^{6,7}.
Цикл в нормі**

- **Стрес-індуковані порушення МЦ⁸**
- **ЗЗОМТ і порушення циклу внаслідок ЗЗОМТ⁷**
- **Фолікулярні кісти, СПКЯ⁹**
- **Гіперандрогенія⁹**
- **Вугрова хвороба⁹**
- **Дисбаланс ЛГ \ ФСГ⁵**
- **Відновлення гормонального фону після аборт⁵**



6. Під впливанням слів «природна» мають на увазі дії натуральних фітоекстрактів, що входять до складу Нормоменс.
7. Прохорова В.М., «ЗЗОМТ, порушення циклу, пов'язані з ЗЗОМТ».
8. Репродуктивна ендокринологія №6(26), 2015. «Возможности фитотерапии в коррекции функциональных стресс – индуцированных нарушений менструального цикла» Н.В. КОСЕЙ
9. Репродуктивна ендокринологія №5(25), 2015 «Особенности терапии синдрома поликистозных яичников на тлі надлишкової маси тіла» І.М.Кашук

ІНФОРМАЦІЯ ДЛЯ РОЗПОВСЮДЖЕННЯ СЕРЕД МЕДИЧНИХ ТА ФАРМАЦЕВТИЧНИХ ПРАЦІВНИКІВ НА СЕМІНАРАХ, КОНФЕРЕНЦІЯХ, СИМПОЗІУМАХ З МЕДИЧНОЇ ТЕМАТИКИ ТА ДЛЯ РОЗМІЩЕННЯ У СПЕЦІАЛІЗОВАНИХ ВИДАННЯХ, ПРИЗНАЧЕНИХ ДЛЯ МЕДИЧНИХ УСТАНОВ ТА ЛІКАРІВ.



Роль клініко-анамнестичних даних у розвитку аденоміозу на сучасному етапі

П.М. Прудніков

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

Мета дослідження: вивчення ролі клініко-анамнестичних даних у розвитку та перебігу аденоміозу на сучасному етапі. **Матеріали та методи.** Було проведено обстеження 110 пацієнток. В основну групу увійшли 60 пацієнток, хворих на аденоміоз різного ступеня активності та поширеності. Залежно від ступеня вираженості основних клінічних проявів, характерних для аденоміозу, всі обстежені пацієнтки з аденоміозом ($n=60$) умовно були розподілені на дві клінічні підгрупи: 1.1 – 38 пацієнток з клінічно активним аденоміозом; 1.2 – 22 пацієнтки з клінічно неактивним аденоміозом. У контрольну групу увійшли 50 пацієнток репродуктивного та перименопаузального віку без аденоміозу.

Результати. У результаті аналізу попередніх діагнозів на догоспітальному етапі у хворих на аденоміоз була виявлена значна різноманітність встановлених діагнозів. Так, з 60 хворих у 30 (50%) жінок цей діагноз був встановлений правильно, в 11 (18,3%) жінок аденоміоз помилково був прийнятий за міому матки, у 7 (11,7%) – за гіперплазію та поліпі ендометрія, у 4 (6,7%) – за дисфункціональні маткові кровотечі, у 2 (3,3%) – за цистаденому яєчника. Шість (9%) жінок тривалий час проходили обстеження та лікування у невропатолога, гастроентеролога, терапевта з підозрою на грижу диска, остеохондроз, коліт, спайковий процес тощо. **Заключення.** На підставі клініко-анамнестичних даних та результатів гінекологічного обстеження аденоміоз було запідозрено у 48 хворих, з них підтверджено – у 28. Частка хибнопозитивних результатів становила 41%. Проте з 60 пацієнток з підтвердженим аденоміозом у клінічний діагноз дана патологія була винесена у 31. Отже, частка хибно-негативних результатів становила 48%. Чутливість методу – 51,7%, специфічність – 59%. Отримані результати необхідно враховувати під час проведення ранньої діагностики та прогнозування аденоміозу.

Ключові слова: аденоміоз, клініка, анамнез, діагностика.

Останнім часом генітальний внутрішній ендометріоз тіла матки (аденоміоз) прийнято розглядати як особливе захворювання, що істотно відрізняється від зовнішнього ендометріозу за патогенезом, епідеміологією та клінічною картиною [1, 2].

Питома частка аденоміозу в структурі генітального ендометріозу сягає 70–90%. На підставі клінічних проявів діагноз «Аденоміоз» може бути встановлений принаймні в 50% спостережень, у 75% випадків діагноз не встановлюється, у 35% – спостерігається гіпердіагностика [3, 4]. Це пов'язано з тим, що етіологія та патогенетичні механізми, що відповідають за розвиток аденоміозу, досі недостатньо детально вивчені, а після видалення матки для коректної діагностики необхідна наявність гістопатологічного висновку.

Незважаючи на велику кількість досліджень, присвячених різним аспектам аденоміозу, досі нез'ясована роль клініко-анамнестичних даних у розвитку та перебігу аденоміозу.

Мета дослідження: вивчення ролі клініко-анамнестичних даних у розвитку та перебігу аденоміозу на сучасному етапі.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Для досягнення поставленої мети дослідження було проведено обстеження 110 пацієнток. В основну групу увійшли 60 пацієнток, хворих на аденоміоз різного ступеня активності та поширеності. У контрольну групу увійшли 50 пацієнток репродуктивного та перименопаузального віку без аденоміозу.

Залежно від ступеня вираженості основних клінічних проявів, характерних для аденоміозу, всіх обстежених пацієнток з аденоміозом ($n=60$) умовно було розподілено на дві клінічні підгрупи: 1.1 – 38 пацієнток з клінічно активним аденоміозом, 1.2 – 22 пацієнтки з клінічно неактивним аденоміозом.

Для визначення форм клінічної активності проводили оцінювання найбільш поширених клінічних проявів аденоміозу: вираженості болювого синдрому та гіперполіменореї.

До підгрупи 1.1, в яку були включені хворі з клінічно активним проявом захворювання, зараховували пацієнток з помірно вираженим та сильним болем, а також пацієнток з гіперполіменореєю у поєднанні з анемією середнього та тяжкого ступеня. До підгрупи 1.2, в яку були включені пацієнтки з клінічно неактивним перебігом аденоміозу, зараховували хворих зі слабким болем, відсутністю анемії або гіперполіменореї у поєднанні з анемією легкого ступеня.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

У даних спостережень вік пацієнток з аденоміозом варіював у широких межах – 26–50 років (у середньому – $39,5 \pm 5,7$ року). У підгрупі пацієнток з клінічно активним аденоміозом середній вік становив $40,8 \pm 5,2$ року, у підгрупі пацієнток з клінічно неактивним аденоміозом – $38,2 \pm 4,7$ року без достовірних відмінностей між групами. Це підтверджує дані про те, що останніми роками аденоміоз частіше діагностують у жінок більш молодшого віку [5–7].

На думку низки авторів, вік настання менархе не є визначальним при аденоміозі [3, 5]. У даному дослідженні вік настання менархе становив $11,7 \pm 1,4$ року (достовірного взаємозв'язку між віком настання менархе та активністю перебігу аденоміозу виявлено не було), що істотно не відрізняється від популяційних даних ($12,2 \pm 1,54$ року). Далеко не всі дослідники погоджуються із такою точкою зору, вважаючи більш пізнє настання менархе фактором ризику розвитку аденоміозу. У той самий час, за іншими даними [1, 2], настання раннього менархе зі скороченим циклом, тривалими й рясними менструаціями і, отже, більшою експозицією порожнини матки та малого таза ретроградною менструальною кров'ю є фактором ризику виникнення ендометріозу будь-якої локалізації.

У даному дослідженні порушення менструального циклу спостерігалось у 92,5% хворих. Так, дисменорея (100%), гіперполіменорея (73,7%) та перименструальні кров'яністі виділення (93,4%) достовірно частіше фіксували у групі хворих з клінічно активним аденоміозом ($p < 0,05$). Гіперменорея практично з однаковою частотою спостерігалась в обох групах (26,3% та 22,7% відповідно). Ці дані свідчать про неповноцінність механізмів регуляції менструального циклу, перш за все системи гіпоталамус–гіпофіз–яєчники.

Наша думка збігається з даними низки авторів про те, що обсяг і тривалість менструації може бути фактором імплантації ендометріюїдних клітин, проте такі фактори, як спадкова схильність та порушення загального й локального імунітету, мають пріоритетне значення у розвитку аденоміозу [3, 7]. Слід зазначити високий ступінь обтяженості репродуктивного анамнезу у хворих на аденоміоз, особливо в групі з клінічно активним аденоміозом ($p < 0,05$). Більшість пацієнток з аденоміозом мали в анамнезі від 2 до 8 штучних абортів (55%), ускладнених процесами запалення (23,3%), а також лікувально-діагностичні вишкрібання (59,2%).

В обстежених хворих відзначено високу частоту виникнення хронічних сальпінгофоритів та ендометритів в анамнезі – 51,6%; у популяції в середньому частота цих захворювань становить 37,2%. Виявлені дані підтверджують думку, згідно з якою внутрішньоматкові втручання є факторами ризику розвитку аденоміозу. Низка авторів вважає, що сприятливі умови для інвазії та зростання ендометріальних клітин в міометрії спричиняють нейродистрофічні зміни у зоні гістобіологічного бар'єра, що виникають внаслідок гемолітичних та десмопластичних процесів у слизовій оболонці, сполучній та м'язовій тканинах й нерідко – внаслідок запалення [1, 3, 7].

Частота виникнення безплідності у хворих на ендометріоз коливається від 25% до 60%.

Серед факторів виникнення безплідності ендометріоз посідає друге місце після запальних захворювань органів малого таза [2, 5]. За нашими даними, безплідність була виявлена у 47,5% хворих з аденоміозом. Причому достовірно частіше вона виникала при клінічно активному аденоміозі ($p < 0,05$): у 23,3% – первинна, а у 24,2% – вторинна безплідність і, як правило, після значної кількості абортів.

Під час вивчення сімейного анамнезу встановлено, що 45% пацієнток мали обтяжену спадковість щодо захворювань статевих органів, фіброзно-кістозної мастопатії (30,8%), пухлин екстрагенітальної локалізації (18,3%), ендокринопатій – захворювання щитоподібної залози, цукровий діабет, ожиріння (28,3%).

Вивчення преморбідного фону з концентрацією особливої уваги на захворюваність у дитинстві, перенесені в минулому та наявні в даний час захворювання виявило, що індекс здоров'я обстежених хворих на аденоміоз був достовірно низьким.

Під час вивчення даних анамнезу було встановлено, що хворі на аденоміоз перенесли низку інфекційних захворювань у дитинстві – 74,2% проти 28,0% випадків у контрольній групі ($p < 0,05$). Кількість хворих на аденоміоз, які перенесли дитячі інфекційні захворювання, становила 55,8%, часті гострі респіраторні захворювання – 60,0%.

Велике значення у генезі аденоміозу мають і хронічні соматичні захворювання. Як свідчить аналіз клініко-анамнестичних даних, у пацієнток з аденоміозом відзначено високу частоту виникнення хронічних захворювань. Так, обмінно-ендокринні порушення у хворих на аденоміоз виявляли найчастіше – у 23,3% випадків, на другому місці були захворювання травного тракту – 20%, далі – хронічні хвороби органів дихання (17,5%), серцево-судинні захворювання (12,5%), патологія сечовидільної системи (9,2%). Алергії реакції до лікарських препаратів та різних побутових факторів мали 22,5% пацієнток, що може побічно свідчити про порушення імунного гомеостазу.

У частини хворих фіксували декілька з наведених вище захворювань. Залежно від ступеня активності перебігу аденоміозу кількість пацієнток з виявленою екстрагенітальною патологією зростала, складаючи 34,1% випадків при клінічно неактивному аденоміозі та 51,3% – при клінічно активному аденоміозі.

Аналіз власних результатів клінічного перебігу аденоміозу у пацієнток не підтвердив достовірних відмінностей за віком, часом настання менархе, кількістю пологів та спадковістю залежно від ступеня активності перебігу аденоміозу ($p > 0,05$).

Достовірною відмінністю у двох групах хворих з клінічно активним та неактивним аденоміозом був обтяжений гінекологічний та соматичний анамнез, що проявлялося більш низьким індексом здоров'я у хворих з клінічно активним аденоміозом.

Отже, процеси запалення статевих органів та оперативні втручання на матці мають велике значення в патогенезі аденоміозу. Підтвердженням цьому є дослідження, які доводять, що вагітність часто справляє інгібуючу дію на ендометріюїдні вогнища, а аборти та пологи з ускладненнями погіршують перебіг аденоміозу [3, 7].

Крім того, високий інфекційний індекс та супутні екстрагенітальні захворювання також є характерними рисами аденоміозу. Можливо, дані захворювання безпосередньо не впливають на розвиток аденоміозу, але зниження стійкості організму до факторів зовнішнього середовища є фоном до формування стійких метаболічних порушень та ослаблення імунної системи. Ці зміни не мають специфічного характеру, оскільки, за даними низки авторів, аналогічні особливості захворюваності та наявність інфекційного індексу виявляють й у хворих на міому матки, гіперплазію ендометрія тощо [1, 2].

Запропонована сучасна концепція патогенезу гормонозалежних захворювань репродуктивної системи жінок висвітлює подібні процеси як місцеві і загальні морфофункціональні та ендокринні порушення із появою «порочного кола» у системі гіпоталамус–гіпофіз–яєчники на фоні імунodefіциту [5, 6].

Аналіз тривалості захворювання на аденоміоз залежно від моменту початкових клінічних проявів до першої госпіталізації дозволив виявити, що при клінічно активному аденоміозі тривалість даного періоду більше ніж у 50% хворих становила 1–3 роки, а при клінічно неактивному аденоміозі – 4–8 років, тобто для клінічно активного аденоміозу характерна менша тривалість захворювання з моменту перших симптомів до госпіталізації та відповідно швидке прогресування цього процесу.

Наші результати, засновані на зіставленні клінічної картини аденоміозу з даними патоморфологічного дослідження, узгоджуються з даними інших авторів та підтверджують, що патогномонічні прояви аденоміозу характерні для II–IV і стадії дифузної форми, а також для вузлової форми. Для дифузного аденоміозу I-ї стадії не характерна наявність типових клінічних проявів (дисменорея, гіперполіменорея тощо), проте він може поєднуватися з безплідністю I або II стадії і, можливо, бути його причиною [3, 4, 7].

За даними низки авторів, клінічний діагноз «Аденоміоз» збігається з гістологічним тільки у 25–65% випадків; має місце як гіпер-, так і гіподіагностика аденоміозу, що визначає помилкову тактику ведення та прогноз [1, 2].

У результаті аналізу попередніх діагнозів на догоспітальному етапі у хворих на аденоміоз була виявлена значна різноманітність встановлених діагнозів. Так, з 60 хворих у 30 (50%) жінок цей діагноз був встановлений правильно, в 11 (18,3%) жінок аденоміоз помилково був прийнятий за міому матки, у 7 (11,7%) – за гіперплазію та поліпи ендометрія, у 4 (6,7%) – за дисфункціональні маткові кровотечі, у 2 (3,3%) – за цистаденому яєчника. Шість (9%) жінок тривалий час проходили обстеження та лікування у невропатолога, гастроентеролога, терапевта та підозрою на грижу диска, остеохондроз, коліт, спайковий процес тощо.

ВИСНОВКИ

Отже, на підставі клініко-анамнестичних даних та результатів гінекологічного обстеження аденоміоз було запідозрено у 48 хворих, з них підтверджено – у 28 пацієнток. Частка хибно-позитивних результатів становила 41%. Проте з 60 пацієнток з підтвердженим аденоміозом у клінічний діагноз дана патологія була винесена у 31. Отже, частка хибнонегативних результатів становила 48%. Чутливість методу – 51,7%, специфічність – 59%. Отримані результати необхідно враховувати під час ранньої діагностики та прогнозування аденоміозу.

Роль клинико-анамнестических данных в развитии аденомиоза на современном этапе П.М. Прудников

Цель исследования: изучение роли клинико-анамнестических данных в развитии и течении аденомиоза на современном этапе.

Материалы и методы. Было проведено обследование 110 пациенток. В основную группу вошли 60 пациенток с аденомиозом разной степени активности и распространенности. В зависимости от степени выраженности основных клинических проявлений, характерных для аденомиоза, все обследованные пациентки с аденомиозом (n=60) условно были разделены на две клинические подгруппы: 1.1 – 38 пациенток с клинически активным аденомиозом; 1.2 – 22 пациентки с клинически неактивным аденомиозом. В контрольную группу вошли 50 пациенток репродуктивного и перименопаузального возраста без аденомиоза.

Результаты. В результате анализа предварительных диагнозов на догоспитальном этапе у больных аденомиозом была выявлена значительная разнородность установленных диагнозов. Так, из 60 больных у 30 (50,0%) женщин этот диагноз был установлен правильно, у 11 (18,3%) – аденомиоз ошибочно был принят за миому матки, у 7 (11,7%) – за гиперплазию и полипы эндометрия, у 4 (6,7%) – за дисфункциональные маточные кровотечения, у 2 (3,3%) – за кистаденому яичника. Шесть (10,0%) женщин длительное время проходили обследование и лечение у невропатолога, гастроэнтеролога, терапевта с подозрением на грыжу диска, остеохондроз, колит, спаечный процесс и прочее.

Заключение. На основании клинико-анамнестических данных и результатов гинекологического обследования аденомиоз был заподозрен у 48 больных, из них подтвержден – у 28. Доля ложноположительных результатов составила 41%. В то же время из 60 пациенток с подтвержденным аденомиозом в клинический диагноз данная патология была вынесена у 31. Таким образом, доля ложноотрицательных результатов составила 48%. Чувствительность метода – 51,7%, специфичность – 59%. Полученные результаты необходимо учитывать при проведении ранней диагностики и прогнозировании аденомиоза.

Ключевые слова: аденомиоз, клиника, анамнез, диагностика.

Role of clinical-anamnestic data in adenomyosis development at the present stage P.M. Prudnikov

The objective: to study a role of clinical-anamnestic data in development and an adenomyosis current at the present stage.

Patients and methods. Examination of 110 patients, from which 60 – patients with an adenomyosis of different degree of activity and prevalence – the main group was conducted. Depending on degree of expression of the main clinical implications, characteristic for the adenomyosis, all studied patients with an adenomyosis (n=60) conditionally were divided into 2 clinical subgroups: 1.1 – the subgroup was made by 38 patients with clinically "active" adenomyosis; 1.2 a subgroup – 22 patients with clinically "inactive" adenomyosis. The control group was made by 50 patients of genesial and premenopausa age without adenomyosis

Results. As a result of the analysis of preliminary diagnoses at pre-hospital stage at patients with an adenomyosis their appreciable heterogeneity was taped. So, from 60 patients at 50% this diagnosis was made correctly, at 18,7% the adenomyosis was mistakenly taken for a hysteromyoma, at 11,7% – for hyperplasia and polyps an endometrium, at 6,7% – for dysfunctional uterine bleedings; at 3,3% – for cystoadenoma an ovary. 10,0% of patients a long time were surveyed and treated at the neuropathologist, the gastroenterologist, the therapist with suspicion on disk hernia, osteochondrosis, colitis, adherent process and so forth

Conclusin. On the basis of clinical-anamnestic yielded and results of gynecologic inspection the adenomyosis was suspected at 48 patients, from them is confirmed – in 28 cases. The share of false positive results made 41%. At the same time from 60 patients with the confirmed adenomyosis, in the clinical diagnosis this pathology was taken out at 31. Thus, the share of false-negative results made 48%. Sensitivity of a method – 51.7%, specificity – 59%. The received results need to be considered at early diagnostics and adenomyosis forecasting.

Key words: adenomyosis, clinic, anamnesis, diagnostics.

Сведения об авторе

Прудников Павел Михайлович – Кафедра акушерства, гинекологии и перинатологии Национальной медицинской академии последипломного образования имени П.Л. Шупика, 01011, г. Киев, ул. Арсенальная, 5. E-mail: pror-first@nmapo.edu.ua

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Адамьян Л.В. Эндометриозы: Руководство для врачей / Л.В. Адамьян, В.И. Кулаков – М.: Медицина, 2008. – 317 с.
2. Айламазян Э.К. Генитальный эндометриоз: новые подходы к терапии: Руководство для врачей / Э.К. Айламазян, С.А. Сельков, М.И. Ярмолинская. – СПб., 2013. – 25 с.
3. Актуальные вопросы гинекологии / Под. ред. Е. В. Коханевич. – К.: ООО «Книга-плюс», 2008. – 161 с.
4. Баскаков В.П. Эндометриозная болезнь / В.П. Баскаков, Ю.В. Цвелев, Е.Ф. Кира. – Санкт-Петербург: ООО «Издательство Н-Л», 2012. – 452 с.
5. Беженарь В.Ф., Повзун С.А., Фридман Д.Б. Анализ эффективности способов получения биоптатов для гистологической верификации аденомиоза // Журнал акушерства и женских болезней. – 2012. – Т. LV. – Вып. 4. – С. 37–39.
6. Сорокина А.В., Тотчиев Г.Ф., Токтар Л.Р. Современные подходы к генетической диагностике аденомиоза // Вестник РУДН, Серия «Медицина», 2010. – № 5. – С. 181–191.
7. Радзинский В.Е., Сорокина А.В., Жилина Н.В. Иммунологические и генетические детерминанты аденомиоза с позиции доказательной медицины // Вестник РУДН, Серия «Медицина», Акушерство и гинекология. – 2010. – № 6. – С. 138–145.

Статья поступила в редакцию 22.05.17

Особливості метаболічних і гормональних порушень у жінок з метаболічним синдромом на прегравідарному етапі

О.А. Диндар

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

Проблема ожиріння і метаболічного синдрому серед жіночого населення України, ураховуючи сучасні тенденції до збільшення віку реалізації репродуктивної функції, є надзвичайно актуальною. Поширеність метаболічного синдрому у жінок репродуктивного віку становить 6–35%, порушення репродуктивної функції діагностують у 30–35% жінок.

Мета дослідження: вивчення особливостей метаболічних порушень та гормонального стану репродуктивної системи жінок з ожирінням і метаболічним синдромом на прегравідарному етапі залежно від індексу маси тіла та вираженості метаболічного синдрому.

Матеріали та методи. Було обстежено 124 жінки з ожирінням і метаболічним синдромом, що звернулись по допомогу на прегравідарному етапі, та 53 жінки, що не мали в анамнезі соматичної і гінекологічної патології. Проведено антропометричне дослідження, визначення рівня артеріального тиску, вивчення вуглеводного і ліпідного обмінів, оцінювання ендокринного статусу репродуктивної системи, ультразвукове дослідження органів малого тазу.

Результати. У жінок репродуктивного віку виявлено підвищення рівнів загального холестерину, тригліцеридів, ліпопротеїдів низької щільності та зниження – ліпопротеїдів високої щільності з переважанням ІІb і ІV типів дисліпідемії. Інсулінорезистентність виявлена у 28,3% жінок з І, у 47,4% – з ІІ і у 69,7% – з ІІІ ступенем ожиріння. Метаболічний синдром виявлено у 79,2% пацієнток з ожирінням І, у 94,7% – ІІ і у 100% – ІІІ ступеня. Кількість компонентів метаболічного синдрому прямо пропорційно корелює зі ступенем тяжкості ожиріння. Індекс фертильності при ІІІ ступені ожиріння зріс до 2,7, гіпоестрогенію відзначено при І ступені, гіперестрогенію – у 50,7% жінок – при ІІ і ІІІ ступенях ожиріння, прогестеронова недостатність виявлена у 66,9%, гіперандрогенія – у 58,8%, зниження рівня секс-зв'язувального глобуліну – у 83,0% спостережень.

Заключення. Патологічні зміни гормонального статусу репродуктивної системи жінок на прегравідарному етапі прямо пропорційно залежать від індексу маси тіла, кількості компонентів метаболічного синдрому та дисметаболічних порушень.

Ключові слова: ожиріння, метаболічний синдром, планування вагітності.

На сьогодні у структурі генітальної і екстрагенітальної патології особливе місце посідають ендокринопатії, основним варіантом яких є ожиріння і метаболічний синдром (МС), що характеризується поєднанням гіперінсулінемії (ГІ), первинної артеріальної гіпертензії (АГ), дисліпідемії, ожиріння і полікістозних яєчників, які часто взаємопов'язані і доповнюють одне одного [5, 7, 10].

У близько 30% населення планети діагностують ожиріння, з них 16,8% – жінки. Поширеність МС серед жінок репродуктивного віку становить від 6% до 35%, а в найближчі 25 років очікується збільшення темпів його зростання на 50%. Частота порушень репродуктивної функції при даній патології становить приблизно 30–35%, а у 70% жінок виникають рецидивні гіперпластичні процеси репродуктивних органів, частота ранніх втрат вагітності зростає до 40–50% [2–4, 6].

У структурі захворювань репродуктивної системи переважають порушення менструальної функції, вторинний полікістоз яєчників, безплідність, гіперандрогенні порушення, гіперпластичні процеси ендометрія. Найбільш несприятливий вплив на репродуктивну систему чинить розвиток ожиріння у дитячому і підлітковому віці [1, 9].

Зважаючи на високу частоту МС і його поширеність серед жіночого населення, а також ураховуючи сучасні тенденції до збільшення віку реалізації репродуктивної функції, набувають особливої актуальності дослідження стану ендокринно-метаболічних і гормональних порушень у жінок репродуктивного віку з ожирінням і МС.

Мета дослідження: вивчення особливостей метаболічних порушень та гормонального стану репродуктивної системи жінок з ожирінням і МС на прегравідарному етапі залежно від індексу маси тіла та вираженості МС.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Для виконання даного дослідження було проведено комплексне клініко-лабораторне обстеження 124 жінок, що знаходились на диспансерному обліку у Київському міському клінічному ендокринологічному центрі з приводу порушення жирового обміну і МС, які звернулись по допомогу на етапі планування вагітності (основна група). У контрольну групу увійшли 53 жінки, що не мали в анамнезі соматичної і гінекологічної патології.

Відповідно до ступеня ожиріння жінок із МС основної групи спостереження було розподілено на три підгрупи: у І підгрупу увійшли 53 жінки з індексом маси тіла (ІМТ) від 30,0 до 34,9; у ІІ підгрупу – 38 жінок з ІМТ від 35,0 до 39,9; у ІІІ підгрупу – 33 жінки з ІМТ >40.

Критеріями виявлення компонентів МС були: ожиріння при ІМТ >30 кг/м², АГ – систолічний артеріальний тиск (АТ) >140 мм рт.ст. і/або діастолічний АТ >90 мм рт.ст., гіпер-, дисліпідемія – рівень у сироватці крові тригліцеридів (ТГ) більше 2 ммоль/л, загального холестерину (ЗХ) – більше 5 ммоль/л, ліпопротеїдів низької щільності (ЛПНЩ) – більше 55 ОД/л, ліпопротеїдів високої щільності (ЛПВЩ) – нижче 1 ммоль/л, інсулінорезистентність (ІР) – показник індексу Саго <0,33.

Для проведення досліджень було розроблено карту, до якої вносили дані клінічних, функціональних і лабораторних методів: антропометричне дослідження з визначенням

Таблиця 1

Характеристика ліпідного спектра крові обстежених жінок, М±m

Показник	I підгрупа, n=53	II підгрупа, n=38	III підгрупа, n=33	Контрольна група, n=53
ЗХ, ммоль/л	5,96±0,18	6,45±0,24*	6,79±0,29*	4,12±0,13
ТГ, ммоль/л	2,71±0,13	3,19±0,16*	3,46±0,21*	2,19±0,12
ХС ЛПНЩ, ОД/л	65,51±1,54	69,10±1,72	74,23±1,74*	58,39±1,56
ХСЛПВЩ, ммоль/л	1,19 ±0,04	1,07±0,03*	1,03±0,06*	1,33 ±0,06

Примітка: у порівнянні з контрольною групою: * – $p<0,05$; ** – $p<0,01$.

Таблиця 2

Типи дисліпідемії у жінок обстежуваних груп, абс. число (%)

Тип	I підгрупа, n=53	II підгрупа, n=38	III підгрупа, n=33
IIa	6 (11,3)	4 (10,5)	1 (3,0)
IIb	35 (66,1)	29 (76,3)	29 (87,9)
IV	12 (22,6)	5 (13,2)	3 (9,1)

Таблиця 3

Характеристика вуглеводного обміну обстежених жінок, М±m

Показник	I підгрупа, n=53	II підгрупа, n=38	III підгрупа, n=33	Контрольна група, n=53
Глюкоза, ммоль/л	4,09±0,08	4,74±0,07*	5,69±0,11*	3,86±0,09
ІРІ, мкОД/ммоль	11,76±0,35*	14,54±0,67*	19,61±0,83**	8,9±0,38
Індекс Саго	0,35±0,03*	0,33±0,02*	0,29±0,01*	0,46±0,02

Примітка: * – $p<0,05$; ** – $p<0,01$ – у порівнянні з контрольною групою.

Таблиця 4

Показники артеріального тиску обстежених жінок, М±m

Показник	I підгрупа, n=53	II підгрупа, n=38	III підгрупа, n=33	Контрольна група, n=53
Систолічний артеріальний тиск, мм рт.ст.	144,4±0,6*	149,2±1,7*	157,1±1,5*	112,8±0,9
Діастолічний артеріальний тиск, мм рт.ст.	83,6±0,8	92,3±0,5*	96,1±0,5*	74,2±0,7

Примітка: * – $p<0,05$ – у порівнянні з контрольною групою.

ІМТ, рівня АТ, вуглеводного обміну (рівень глюкози й імунореактивного інсуліну (ІРІ), індекс Саго), ліпідного обміну (рівень ЗХ, ТГ, ЛПВЩ, ЛПНЩ).

Вивчення вуглеводного статусу проводили вранці натще. Визначали рівень глюкози у капілярній крові до та після глюкозного навантаження та вміст ІРІ у плазмі крові за стандартними методиками. Для виявлення ІР розраховували індекс Саго – відношення концентрації глюкози у крові до рівня ІРІ, при цьому достовірним критерієм ІР вважали значення даного індексу нижче 0,33. Рівень ліпідів визначали у плазмі крові натще за стандартними методиками [8].

Для оцінювання ендокринного статусу репродуктивної системи досліджували вміст гонадотропінів: лютеїнізуючого гормону (LH), фолікулостимулювального гормону (FSH), пролактину (PRL), яєчникових стероїдів: естрадіолу (E_2), прогестерону (P), вільного тестостерону (FT); глобуліну, що зв'язує статеві гормони (SHBG) у плазмі крові імунофлуоресцентним методом [8].

Ультразвукове дослідження органів малого таза виконували на ультразвуковому апараті «Toshiba Xario 100» трансвагінально.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ
ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Вік обстежених жінок основної і контрольної груп коливався від 18 до 45 років. Середній вік становив $32,1\pm1,3$

року. Під час збору анамнезу увагу приділяли спадковості пацієнток, особливо наявності в одного або обох батьків супутнього ожиріння, цукрового діабету і тиреоїдної патології. У жінок контрольної групи обтяжену спадковість виявляли в поодиноких випадках, а у 115 (61,8%) пацієнток основної групи спостереження ожиріння діагностували в одного з батьків, а у 39 (20,9%) жінок – в обох батьків. Крім того, в анамнезі у 52 (27,9%) пацієнток фіксували цукровий діабет в одного, а у 19 (10,2%) – в обох батьків. Тиреоїдну патологію виявляли в одного у 48 (25,8%) жінок або обох батьків – у 15 (8,1%) жінок основної групи. Отримані результати свідчать про наявність обтяженої спадковості у пацієнток з ожирінням і МС.

Період виникнення ожиріння у 136 (73,1%) жінок припадав на відрізок часу від 12 до 20 років, зокрема починався у пубертатний період, що дозволяє віднести надмірну масу тіла дівчат у період статевого дозрівання до фактора ризику розвитку ожиріння і МС у репродуктивному віці.

Проведений аналіз ліпідограм засвідчив (табл. 1), що на етапі планування вагітності у даного контингенту жінок наявні патологічні зміни ліпідного спектра крові, що виражається у підвищенні рівня ЗХ, ТГ, ЛПНЩ і у достовірному зниженні ЛПВЩ при ожирінні II і III ступеня і МС ($p<0,05$).

Атерогенність ліпідного профілю визначається не тільки абсолютними значеннями концентрації окремих

Таблиця 5

Частота компонентів метаболічного синдрому, абс. число (%)

Компонент	I підгрупа, n=53	II підгрупа, n=38	III підгрупа, n=33
Ожиріння	11 (20,8)	2 (5,3)	-
Ожиріння, АГ	9 (17,0)	4 (10,5)	3 (9,1)
Ожиріння, АГ, дисліпідемія	19 (35,8)	14 (36,8)	7 (21,2)
Ожиріння, АГ, дисліпідемія, ІР	14 (26,4)	18 (47,4)	23 (69,7)

Таблиця 6

Гормональні параметри обстежених жінок, М±m

Показник	Контрольна група, n=53	I підгрупа, n=53	II підгрупа, n=38	III підгрупа, n=33
PRL, мМО/л	226,0±11,4	287,2±10,1	464,4±14,2**	603,9±18,5**
FSH, МО/л	5,1±0,30	5,3±0,15	4,1±0,90*	3,4±0,5*
LH, МО/л	5,8±0,18	6,3±0,18	8,1±0,32*	9,2±0,46**
E2, пмоль/л	510±18,2	438±14,5	607±17,3*	612±15,2*
FT, пг/мл	1,64±0,12	2,85±0,16*	3,96±0,11**	4,32±0,14**
P, нмоль/л	28,2±2,9	21,1±2,2*	17,4±2,4*	15,8±1,3*
SHBG, нмоль/л	42,9±10,2	32,9±5,7	26,3±4,1*	21,8±3,9*

Примітка. Достовірна різниця відносно контрольної групи: * – $p<0,05$; ** – $p<0,001$.

ліпідів у крові, але й характером сполучень складу ліпідів і ліпопротеїдів у конкретної людини – фенотипом дисліпідемії. Найбільше значення у клінічній практиці мають II і IV типи дисліпідемії з погляду виникнення судинних і тромботичних ускладнень. Отже, визначаючи переважний тип дисліпідемії в обстежуваних групах, було виявлено, що у жінок із ожирінням і МС переважає ІІ тип гіперліпідемії у 76,7% випадків, IV тип – у 15,0% пацієнток, а у 8,3% жінок – ІІа тип (табл. 2).

Під час визначення стану вуглеводного обміну було встановлено, що у жінок основної групи рівень глікемії натще і рівня ІРІ у всіх трьох підгрупах був достовірно вищий, ніж у контрольній (табл. 3). Причому при збільшенні ступеня ожиріння рівень глікемії і ІРІ підвищувався і прямо пропорційно корелював з ІМТ. ІР як головний пусковий механізм розвитку метаболічних порушень в організмі виявляли майже у половини (45,2%) обстежених жінок основної групи спостереження.

Зокрема, ІР виявлена у 15 (28,3%) жінок з I підгрупи спостереження, у 18 (47,4%) – з II підгрупи і у 23 жінок – з III підгрупи, що становило 69,7%. У контрольній групі випадків ІР виявлено не було. Отже, зміни вуглеводного обміну також прямо пропорційно залежать від ступеня ожиріння і наявності МС.

Особливості проявів й перебігу АГ при МС визначаються складними взаємодіями ГІ, індукованої ІР, чутливістю клітинних мембран ендотелію судин, активністю симпатичної нервової системи. Аналіз рівня АТ засвідчив (табл. 4), що у 36 (67,9%) жінок I підгрупи наявний 1-й ступінь АГ, у II і III підгрупах спостереження у 44 (61,9%) жінок наявний 2-й ступінь АГ ($p<0,05$).

Представлені дані дозволили визначити частоту комбінацій компонентів МС залежно від ступеня ожиріння (табл. 5). Серед підгруп обстежених пацієнток повний МС (сполучення усіх чотирьох його компонентів) фіксували у 14 (26,4%) жінок I підгрупи та у 18 (47,4%) – II підгрупи. Найвища частота повного МС спостерігалась у III підгрупі – 23 (69,7%) жінки, що в 2,6 разу перевищує аналогічний показник пацієнток з I ступенем ожиріння. Три компоненти МС (ожиріння, АГ й дисліпідемія) реєстрували у 35,8% жінок I підгрупи, у 36,8% і 21,1%

пацієнток II і III підгруп відповідно. Наявність двох компонентів МС (ожиріння й АГ) фіксували у 17,0% випадків у I підгрупі та у 10,5% і 9,1% випадків у II і III підгрупах відповідно.

Аналізуючи представлені дані, можна зробити висновок, що МС мали 79,2% жінок I підгрупи та 94,7% – II підгрупи. У III підгрупі наявність МС встановлено у 100% випадків. Отримані результати свідчать про те, що кількість компонентів МС корелює зі ступенем важкості ожиріння.

Проведений кореляційний аналіз виявив позитивний кореляційний зв'язок між ступенем ожиріння і рівнями глюкози, ІРІ, ІР, ЛПНЩ, ТГ, ЗХ, АТ та негативну кореляцію між ступенем ожиріння і рівнем ЛПВЩ. Це свідчить про те, що ожиріння є найважливішим механізмом або каталізатором, який запускає розвиток ІР і досить часто поєднується з атерогенною дисліпідемією і АГ.

Під час вивчення менструальної функції обстежених 53 жінок контрольної групи встановлено, що овуляторний менструальний цикл наявний у 47 (88,7%), ановуляторний – у 6 (11,3%). Серед 53 пацієнток з ожирінням I ступеня овуляторний цикл фіксували у 31 (58,5%) жінки, ановуляторний – у 22 (41,5%), при ожирінні II ступеня із 38 пацієнток овуляторні цикли були у 17 (44,7%), ановуляторні – у 21 (55,3%) жінок; при ожирінні III ступеня з 33 жінок овуляторні цикли відзначено в 11 (33,3%), ановуляторні – у 22 (66,7%).

За результатами гормонального дослідження (табл. 6) вміст пролактину у жінок контрольної групи становив 226,0 мМО/л. У той самий час простежується тенденція до підвищення даного показника на 27,1% при ожирінні I ступеня і МС ($p>0,05$). Дана тенденція з більшою експресією спостерігається при II і особливо при III ступені ожиріння. Так, при II ступені ожиріння рівень пролактину в 2,1 разу, а при III – в 2,7 разу вищий, ніж у жінок групи контролю ($p<0,001$).

Необхідно констатувати, що у жінок із ожирінням і МС на концентрацію PRL у плазмі крові суттєвий вплив чинить ступінь ожиріння. Даний факт свідчить про зацікавленість гіпофізарної системи у даному процесі, що відбу-

вається під дією кортикостероїдів, інсуліну, соматотропіну та естрогенів. Взаємозв'язок тяжкого ступеня ожиріння з рівнем PRL має позитивний вектор, що може мати різноспрямоване пояснення: з одного боку, посилення синтезу, а з другого – зменшення утилізації даного гормону в умовах ожиріння II і III ступеня також є логічним і обґрунтованим. У той самий час висока концентрація PRL пригнічує синтез гормонів у яєчниках, а також продукцію і секрецію гонадотропних гормонів гіпофіза.

Одним із важливих гормонів гіпофіза, що забезпечує формування і реалізацію першої фази менструального циклу, є FSH. Як свідчать представлені дані, FSH у плазмі крові при ожирінні I ступеня і MC був ідентичний показнику жінок контрольної групи ($p > 0,05$). При II і особливо III ступені ожиріння відбувається зниження вмісту FSH у плазмі крові в 1,2 і 1,5 разу відповідно по відношенню до показників контрольної групи жінок ($p < 0,05$).

Отже, кінетика вмісту FSH при ожирінні II і III ступеня характеризує патологічні зміни гіпофізарно-яєчникових взаємовідносин, чинить негативний вплив на репродуктивну активність даного контингенту жінок, призводячи до формування вторинних полікістозних яєчників. Виходячи з отриманих даних динаміки фолікулостимулювального гормону, можна констатувати, що гіпофізарно-яєчникова система знаходиться у стані депресії, що є характерним для пролонгованого стресу, такого, як ожиріння і MC.

Концентрація лютеїнізуючого гормону у плазмі крові жінок із ожирінням I ступеня і MC практично не відрізнялась від показників пацієнток контрольної групи ($p > 0,05$). У той самий час при II ступені ожиріння рівень LH зростає в 1,3 разу, а кінетика концентрації LH при ожирінні III ступеня чітко синхронізована і прямо пропорційно корелює зі змінами PRL і FSH, зростаючи в 1,5 разу відносно показників контрольної групи ($p < 0,05$).

Наведене положення щодо гормональної дисфункції і регуляції менструального циклу у жінок із ожирінням і MC знаходить своє підтвердження при визначенні індексу фертильності (LH/FSH), який у жінок із ожирінням II ступеня і MC становив 1,9, а при ожирінні III ступеня і MC – 2,7, виходячи за межі референтних значень.

Унаслідок порушення продукції гонадотропнів у бік підвищення рівня LH і відносного зниження синтезу FSH у яєчниках порушується процес овуляції: відбувається спочатку персистенція фолікулів, потім – їхня атрезія. В атретичних фолікулах продукується надлишок андрогенів. Так, аналіз вмісту у крові вільного тестостерону у жінок із MC залежно від ступеня ожиріння засвідчив, що спостерігається тенденція до підвищення рівня даного гормону відносно показників контрольної групи. Як свідчать отримані дані, динаміка збільшення цього показника диференційовано залежить від ступеня ожиріння. Так, при ожирінні I ступеня і MC вміст тестостерону у сироватці крові перевищує показник жінок контрольної групи в 1,7 разу ($p < 0,05$), а при ожирінні II ступеня – в 2,4 разу, хоча і не виходить за межі референтних значень ($p < 0,001$). При III ступені ожиріння і MC рівень вільного тестостерону зростає до 4,32 пг/мл, що перевищує показник жінок контрольної групи в 2,6 разу ($p < 0,001$). Отже, узагальнюючи отримані дані, можна констатувати, що феномен ожиріння, в основі якого лежать нейроендокринні розлади вуглеводного і ліпідного обміну, характеризується у жінок підвищенням рівня ще одного з факторів гормонального фону – тестостерону.

Результати досліджень вмісту естрадіолу свідчать про незначне зниження (14,1%) даного показника у жінок із ожирінням I ступеня та MC. Унаслідок атрезії фолікулів і дефіциту естрадіолу за механізмами негативного зворот-

ного зв'язку відбувається стимуляція надмірної продукції LH, що призводить до гіперандрогенії і, як наслідок, – розвитку вторинних полікістозних яєчників. Виникнення полікістозних яєчників призводить до зростання синтезу естрадіолу, що у жінок із ожирінням II і III ступеня та MC проявилось збільшенням даного показника в 1,2 разу ($p < 0,05$). Свій вклад у даний патологічний процес вносить екстрагональний синтез естрогенів, зокрема жировою тканиною, що чітко корелює з ІМТ. Виявлена відносна гіперестрогенія також спостерігалась унаслідок прогестеронової недостатності, що встановлена у жінок із I, II і III ступенем ожиріння та MC. Так, рівень прогестерону був нижче значень жінок контрольної групи в 1,3 разу при I ступені ожиріння і MC, в 1,6 та 1,7 разу – при II та III ступенях ожиріння відповідно.

Результати дослідження рівня глобуліну, що зв'язує статеві стероїди (SHBG), засвідчили його зниження в 1,6 і 1,9 разу у жінок із ожирінням II і III ступеня і MC. Ця ситуація зумовлена тим, що інсулін пригнічує продукцію в печінці даного білка плазми, тим самим підвищуючи у крові біологічно активні вільні фракції тестостерону. На нашу думку, визначення рівня даного показника може істотно доповнити картину метаболічного дисбалансу.

Проведена трансвагінальна ехографія виявила у жінок з I ступенем ожиріння і MC мультифолікулярну структуру яєчників, що мали нормальний об'єм стромы з великою кількістю фолікулів розміром від 10 до 12 мм у діаметрі. У той самий час у жінок із II і III ступенем ожиріння і MC відзначали зміни, що характерні для вторинних полікістозних яєчників: збільшення розмірів яєчників у 2–4 рази, з потовщеною гіперехогенною капсулою, які містять більше 10 фолікулів діаметром до 10 мм, що розташовані по периферії по відношенню до збільшеної в об'ємі гіперехогенної стромы.

Можна припустити, що дана трансформація структури яєчників відбувається на тлі погіршення метаболічних показників і зміненого гормонального фону при підвищенні у жінок з MC ступеня ожиріння.

ВИСНОВКИ

1. Порушення ліпідного спектра крові у формі підвищення рівня загального холестерину, тригліцеридів, ліпопротеїдів низької щільності та зниження ліпопротеїдів високої щільності на прегравідарному етапі виявлено у 67,8% жінок з I ступенем, у 87,8% – з II ступенем і у 93,3% – з III ступенем ожиріння. При цьому у жінок репродуктивного віку превалював IIb і IV типи дисліпідемії.
2. Інсулінорезистентність виявлена на етапі планування вагітності у 28,3% жінок з I ступенем, у 47,4% – з II ступенем і у 69,7% – з III ступенем ожиріння.
3. Метаболічний синдром на прегравідарному етапі спостереження встановлено у 79,2% жінок з ожирінням I ступеня, у 94,7% – з II ступенем і у 100% при ожирінні III ступеня. Кількість компонентів MC прямо пропорційно корелює зі ступенем тяжкості ожиріння.
4. У жінок репродуктивного віку з метаболічним синдромом визначена тенденція до зростання показника фізіологічного співвідношення гонадотропнів при III ступені ожиріння до 2,7, зниження концентрації естрадіолу на 14,1% при I ступені і гіперестрогенія у 50,7% жінок – при II і III ступенях ожиріння, прогестеронова недостатність – у 66,9% випадків, гіперандрогенія – у 58,8%, зниження рівня секс-зв'язувального глобуліну – у 83,0% спостережень.
5. Патологічні зміни гормонального статусу репродуктивної системи жінок на прегравідарному етапі прямо пропорційно залежать від індексу маси тіла, кількості компонентів метаболічного синдрому, дисметаболічних порушень.

Особенности метаболических и гормональных нарушений у женщин с метаболическим синдромом на прегравидарном этапе

Е.А. Дындарь

Features of metabolic and hormonal abnormalities in women with metabolic syndrome at the stage pregrada

O.A. Dyndar

Проблема ожирения и метаболического синдрома среди женского населения Украины, учитывая современные тенденции к увеличению возраста реализации репродуктивной функции, является чрезвычайно актуальной. Распространенность метаболического синдрома среди женщин репродуктивного возраста составляет 6–35%, нарушения репродуктивной функции диагностируют у 30–35% женщин.

Цель исследования: изучение особенностей метаболических нарушений и гормонального состояния репродуктивной системы женщин с ожирением и метаболическим синдромом на прегравидарном этапе в зависимости от индекса массы тела и выраженности метаболического синдрома.

Материалы и методы. Было обследовано 124 женщины с ожирением и метаболическим синдромом, которые обратились за помощью на прегравидарном этапе, и 53 женщины, не имеющие в анамнезе соматической и гинекологической патологии. Проведены антропометрическое исследование, определение уровня артериального давления, изучения углеводного и липидного обменов, оценка эндокринного статуса репродуктивной системы, ультразвуковое обследование органов малого таза.

Результаты. У женщин репродуктивного возраста выявлено повышение уровня общего холестерина, триглицеридов, липопротеидов низкой плотности и снижение липопротеидов высокой плотности с превалированием IIb и IV типов дислипидемии. Инсулинорезистентность выявлена у 28,3% женщин с I, у 47,4% – со II и у 69,7% – с III степенью ожирения. Метаболический синдром выявлен у 79,2% пациенток с ожирением I, у 94,7% – II и у 100% – III степени. Количество компонентов метаболического синдрома прямо пропорционально коррелирует со степенью тяжести ожирения. Индекс фертильности при III степени ожирения возрос до 2,7, гипострогенения отмечена при I и гиперэстрогенения у 50,7% женщин – при II и III степени ожирения, прогестероновая недостаточность выявлена в 66,9%, гиперандрогения – в 58,8% случаев, снижение уровня секс-связывающего глобулина – в 83,0% наблюдений.

Заключение. Патологические изменения гормонального статуса репродуктивной системы женщин на прегравидарном этапе прямо пропорционально зависят от индекса массы тела, количества компонентов метаболического синдрома и дисметаболических нарушений.

Ключевые слова: ожирение, метаболический синдром, планирование беременности.

The problem of obesity and metabolic syndrome among the female population of Ukraine is extremely important, given the current trend toward increasing age of realization of reproductive function. The prevalence of metabolic syndrome among women of reproductive age is 6–35%, fertility problems are found in 30–35% of women.

The objective: to study the characteristics of metabolic disorders and hormonal condition of the reproductive system in women with obesity and the metabolic syndrome on pregravidity stage depending on the body mass index and severity of metabolic syndrome.

Patients and methods. We examined a total of 124 women with obesity and metabolic syndrome that appealed on pregravidar stage and 53 women who had no history of somatic and gynecological pathology. Anthropometric studies, determination of blood pressure, examination of carbohydrate and lipid metabolism, evaluation of the endocrine status of the reproductive system, ultrasound examination of small pelvis organs were done.

Results. In women of reproductive age, we observed increase of total cholesterol, triglycerides, low-density lipoproteins and decrease high-density lipoproteins, with a predominance of IIb and IV types of dyslipidemia. Insulin resistance was diagnosed in 28,3% of women. And 47,4% – II and in 69,7% with III degree of obesity. Metabolic syndrome was diagnosed in 79,2% of patients with obesity of I, in 94,7% – II 100% III. The number of components of metabolic syndrome correlate directly proportional to the severity of obesity. The index of fertility with III degree of obesity increased to 2,7, hypoestrogenia marked with And hyperestrogenia from 50,7% of women in II and III degree of obesity, progesterone failure identified at 66,9%, hyperandrogenism in 58,8%, reduced sex-binding globulin in 83,0% of the observations.

Conclusion. Pathological changes of the hormonal status of the female reproductive system on prepregnancy stage is directly proportional to depend on the body mass index number of components of metabolic syndrome and dysmetabolic disorders.

Key words: obesity, metabolic syndrome, pregnancy planning.

Сведения об авторе

Дындарь Елена Анатольевна – Кафедра акушерства и гинекологии № 3 Национального медицинского университета имени А.А. Богомольца, 03148, г. Киев, ул. В. Кучера, 7; тел.: (044) 405-60-33. E-mail: dyndar@ukr.net

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Андрієць О.А. Взаємозалежність ожиріння та розладів менструальної функції у дівчаток препубертатного віку / О.А. Андрієць, Н.М. Олексина, А.В. Андрієць // Педіатрія, акушерство та гінекологія. – 2013. – № 4. – С. 18–21.
2. Астахов В.М. Перинатальні ускладнення у жінок з аліментарно-конституціональним ожирінням / В.М. Астахов, Л.П. Шелестова // Збірник наукових праць асоціації акушерів-гінекологів України. – 2012. – С. 191–193.
3. Бенюк В.О. Гістоморфологічний стан плаценти при передчасних пологах / В.О. Бенюк, О.А. Диндар, О.М. Грабовий // Педіатрія, акушерство та гінекологія. – 2012. – № 2. – С. 67–69.
4. Венцківський Б.М. Новий підхід до профілактики плацентарної недостатності у жінок з ожирінням / Б.М. Венцківський, М.Є. Яроцький, В.О. Товстановська // Зб. наук. праць Асоціації акушерів-гінекологів України. – К.: Інтермед, 2013. – С. 87–88.
5. Вороненко Н.Ю. Метаболічний синдром та дисфункція жирової тканини у жінок / Н.Ю. Вороненко // Здоров'я жінчини. – 2013. – № 5. – С. 65–71.
6. Гнатко О.П. Розвиток прееклампсії у жінок з порушенням репродуктивного здоров'я на тлі метаболічного синдрому / О.П. Гнатко, Ю.Л. Марущенко // Здоров'я жінчини. – 2013. – № 5. – С. 117.
7. Корчинська О.О. Роль адипокінів у виникненні інсулінорезистентності та порушенні репродуктивної функції у жінок з ожирінням / О.О. Корчинська, О.В. Онисько, М.І. Тюшко // Проблеми клінічної педіатрії. – 2012. – № 1–2 (15–16) – С. 50–55.
8. Марри Р., Греннер Д., Мейес П. Биохимия человека в 2 т. – М.: «Мир», 2003. – I т. – 540 с.; II т. – 525 с.
9. Despres J.P. Role of deep abdominal fat in the association between regional adipose tissue distribution and glucose tolerance in obese women / Despres J.P., Nadeau A., Temblay A. et al. // Diabetes. – 2013. – Vol. 38, № 3. – P. 304–309.
10. Fendri S. Insulin sensitivity, insulin action, and fibrinolysis activity in nondiabetic and diabetic obese subjects. Metabolism / S. Fendri, B. Roussel, B. Lormeau / Clinical & Experimental. – 2013. – Vol. 47, № 11. – P. 1372–1375.

Статья поступила в редакцию 25.05.17

Манифестный дефицит железа у беременных: оценка доплерометрических параметров кровотока и феррокинетических показателей на фоне лечения

В.А. Бурлев, Ю.В. Федорова, Т.Н. Сокур, Н.А. Ильясова

Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И. Кулакова, г. Москва

«Российский вестник акушера-гинеколога» 6, 2011

Изучены феррокинетические показатели и доплерометрические параметры маточно-плацентарного (МПК) и фетоплацентарного кровотока у 36 беременных с манифестным дефицитом железа (МДЖ) легкой степени тяжести без исходного нарушения МПК и 20 беременных с МДЖ той же степени тяжести и исходным нарушением МПК. Все беременные были разделены на 2 подгруппы в зависимости от вида терапии МДЖ: железосодержащим препаратом или железосодержащим препаратом и флавоноидом. Комбинированное лечение с использованием железосодержащего препарата и флавоноида способствует статистически достоверному увеличению гематологических и феррокинетических показателей, исчезновению симптомов анемического и сидеропенического синдрома, положительным изменениям показателей скоростей кровотока в системе мать–плацента–плод, увеличению показателей массы и длины тела у новорожденных.

Ключевые слова: беременность, манифестный дефицит железа, комплексная терапия.

Несмотря на достижения в диагностике, профилактике и лечении железодефицитных состояний (ЖДС) у беременных, они остаются наиболее распространенной экстрагенитальной патологией. С прогрессированием беременности частота дефицита железа (ДЖ) возрастает не менее чем в 3–3,5 раза [3–5].

В связи с разработкой и получением нами разрешения на применение с 2010 г. медицинских технологий «Профилактика манифестного дефицита железа у беременных и родильниц» и «Лечение манифестного дефицита железа у беременных и родильниц» возникли принципиально новые возможности повышения эффективности профилактики и лечения этого осложнения гестационного периода [11, 12].

Различают 3 стадии ДЖ в соответствии с предложением В.А. Бурлевым и соавт. [5] классификацией: предлатентный (ПДЖ), латентный (ЛДЖ) и манифестный (МДЖ). МДЖ – это заключительный этап железодефицитных состояний, возникающий при уменьшении гемоглобинового фонда железа [10]. Наши исследования и данные литературы указывают на то, что ЛДЖ способствует развитию различных осложнений при беременности.

К ним относятся нарушение функции плаценты и увеличение частоты развития плацентарной недостаточности, угрозы прерывания беременности, преэклампсии, патология сократительной деятельности матки [13, 15, 19–21, 23].

В 2007 г. нами описан синдром неадекватной продукции эритропоэтина у беременных с МДЖ и гестозом [6].

Известно, что кроме железа для организма матери и плода важны и другие незаменимые микроэлементы, такие, как йод, медь, марганец, цинк, кобальт, молибден, селен, хром, фтор [2]. Они входят в состав ферментов, витаминов, гормонов и других биологически активных ве-

ществ. Некоторые из них (медь, цинк, марганец, магний) участвуют в поддержании активности эритрона [4]. Медь входит в состав церулоплазмينا, являющегося мощным антиоксидантом, участвует в окислении двухвалентного железа в трехвалентное и обеспечивает его поступление в митохондрии. Недостаток меди оказывает влияние на продолжительность жизни эритроцитов. Марганец способствует мобилизации железа плазмы и связан с синтезом функционально активных молекул гемоглобина.

«Золотым стандартом» лечения МДЖ является назначение препаратов железа (ПЖ). Однако в настоящее время возрос интерес к проблеме поиска новых методов лечения МДЖ, оказывающих многостороннее действие на организм беременной, в частности, на состояние эритрона, фетоплацентарного комплекса (ФПК) и плода.

Современные функциональные методы исследования ФПК проводятся в динамике и позволяют диагностировать патологию плода, которая может развиваться в том числе при ДЖ у матери. Пренатальная оценка состояния плода осуществляется на основании данных эхографии и фетометрии плаценты, кардиотокографии (КТГ), доплерометрии флюометрии в сосудах системы мать–плацента–плод.

Метод ультразвуковой доплерометрии позволяет осуществлять прямые измерения кровотока в различных сосудистых зонах системы мать–плацента–плод в динамике, оценивать состояние маточно-плацентарного кровотока (МПК), что имеет большое диагностическое и прогностическое значение. Окончательный диагноз устанавливается с учетом взаимодополняющих данных комплексного обследования: эхографии, КТГ и доплерометрии.

В литературе имеются данные, свидетельствующие о высокой диагностической ценности доплерометрии при исследовании кривых скоростей кровотока (КСК) в средней мозговой артерии (СМА) плода, маточных артериях левой и правой (МАЛ, МАП) и артериях пуповины (АП) (М.В. Медведева, 1991). Допплерометрическая оценка состояния ФПК дает возможность не только констатировать изменения кровотока у плода, но и определить тяжесть гемодинамических нарушений, а также стадию процесса.

Нами в 1996 г. после многолетних и всесторонних исследований опубликованы данные о применении троксерутина у женщин с привычным невынашиванием беременности при подготовке к беременности и в период гестации [8]. Было показано снижение частоты развития церебральных нарушений у новорожденных при хронической гипоксии плода после включения в терапию троксерутина. Данное исследование отражает первую успешную попытку использования флавоноида у беременных. В настоящее время этот препарат широко используется в акушерстве и гинекологии. Он является производным рутина, обладает Р-витаминной активностью; оказывает венотонизирую-

щее, ангиопротекторное, противоотечное, антиоксидантное и противовоспалительное действие; участвует в окислительно-восстановительных процессах, блокирует гиалуронидазу, стабилизирует гиалуроновую кислоту клеточных оболочек и уменьшает проницаемость и ломкость капилляров, повышает их тонус; увеличивает плотность сосудистой стенки, уменьшает экссудацию жидкой части плазмы и диapedез клеток крови; снижает воспаление в сосудистой стенке, ограничивая прилипание к ее поверхности тромбоцитов.

В настоящее время проводится интенсивное изучение биологических свойств флавоноидов – растительных пигментов, входящих в группу ОН-содержащих полифенолов.

Флавоноиды оказывают разнонаправленное действие, но ключевыми их свойствами являются антиоксидантные, антирадикальные и способность устранять гипоксию. В связи с этим препараты, содержащие флавоноиды, могут быть включены в комплекс мероприятий, направленных на профилактику и лечение целого ряда патологических состояний в акушерстве и гинекологии [7].

Данная работа является продолжением наших многолетних исследований по патогенетическому обоснованию и практическому применению флавоноидов в акушерстве и гинекологии.

Цель исследования: сравнительная характеристика фетоплацентарного и маточного кровотока, феррокинетики показателей при МДЖ у беременных для патогенетического обоснования и оценки эффективности комплексного применения флавоноида и железосодержащего препарата.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Под наблюдением находились 56 беременных в возрасте от 19 до 38 лет ($28,7 \pm 1,5$ года) с МДЖ легкой степени тяжести. В зависимости от исходного состояния МПК и/или фетоплацентарного кровотока по данным доплерометрического исследования все 56 беременных были разделены на 2 группы. В 1-ю группу включены 36 беременных с МДЖ без исходного нарушения МПК, 2-ю группу составили 20 беременных с МДЖ и исходным нарушением МПК. Кроме того, в зависимости от вида терапии все беременные были разделены на подгруппы А и Б. В подгруппу А вошла 31 беременная (19 беременных 1-й группы и 12 беременных 2-й группы). Подгруппу Б составили 25 беременных (17 беременных 1-й группы и 8 беременных 2-й группы). Пациентки подгруппы А получали препарат железа Тотема по 1 ампуле *per os* 2 раза в день и Флебодиа 600 по 1 таблетке 1 раз в день. В подгруппу Б включены 25 беременных с МДЖ, получавших препарат Тотема по 1 ампуле *per os* 2 раза в день. Степень тяжести анемии оценивали по А.А. Митереву (1992), стадию дефицита железа – по В.А. Бурлеву и соавт. [5]. Набор больных в исследуемые группы осуществлялся методом подбора пар.

Критерии отбора беременных с МДЖ легкой степени тяжести соответствовали тому, как это описано в медицинской технологии «Лечение МДЖ у беременных и родильниц» [12]: концентрация гемоглобина (Hb) < 110 г/л, сывороточного железа (СЖ) $< 12,5$ мкмоль/л, ферритина (СФ) < 20 мкг/л, гестационный срок 22–24 нед. Критерии ис-

ключения: наличие в анамнезе заболеваний крови (гемоглобинопатия, лейкоз острый и хронический, лимфогранулематоз, тромбоцитопеническая пурпура и др.), острые и хронические воспалительные заболевания почек и других органов. Симптоматическая терапия в обследованных группах больных в течение беременности не различалась.

Для коррекции феррокинетики показателей использовали препарат Тотема (Лаборатория Иннотек Интернациональ, произведено Иннотера Шузи, Франция). Лекарство представляет собой раствор для приема внутрь, ампулы по 10 мл, 1 ампула содержит железа глюконат, соответствующий 50 мг элементарного железа, марганца глюконат, соответствующий 1,33 мг элементарного марганца, меди глюконат в количестве, равном 0,70 мг элементарной меди.

Данное сочетание органической соли железа и двух микроэлементов в синергичной композиции позволяет быстро абсорбировать энтероцитами соль двухвалентного железа и микроэлементов, добиться быстрого положительного эффекта в лечении, восстановления гемограммы и запасов железа в организме. Медь и марганец в синергизме с железом участвуют в процессах гемопоэза и эритропоэза, а также являются важной составной частью ферментативных систем, участвующих в основных окислительно-восстановительных процессах в организме.

Для коррекции антиоксидантного, антирадикального, антигипоксического и ангиопротекторного состояний у наблюдаемых больных использовали флавоноидный препарат Флебодиа 600 (Лаборатория Иннотек Интернациональ, произведено Иннотера Шузи, Франция). Высокоочищенный диосмин, входящий в препарат Флебодиа 600, обладает высокой тропностью к сосудистой стенке. Одна таблетка содержит 600 мг диосмина безводного очищенного. Препарат обладает ангиопротекторным свойством, улучшает микроциркуляцию, повышает резистентность капилляров, улучшает диффузию кислорода к тканям. В инструкции на препарат отсутствует описание или запрет на совместное использование Флебодиа 600 с Тотема или другими железосодержащими лекарствами.

Допплерометрическое исследование кровотока в системе мать–плацента–плод проводилось на аппарате Aloka 3500 с использованием трансабдоминальных датчиков частотой 3,5 и 5,0 МГц в режиме пульсовой доплеровской волны. МПК оценивался с помощью цветового доплеровского картирования (ЦДК) в D-режиме. В наших исследованиях проводилась регистрация кривых скоростей кровотока (КСК) в левой и правой МА. Учитывая, что завершение морфологических изменений спиральных артерий и окончательное формирование кровотока в бассейне МА происходят в 20–24 нед беременности, исследование проводилось в указанные сроки, в положении беременной на спине. Нормативные значения доплерометрических показателей [1] приведены в табл. 1.

Нарушения гемодинамики в системе мать–плацента–плод оценивали согласно классификации, предложенной в 1988 г. М.В. Медведевым, выделяя 3 степени тяжести гемодинамических нарушений: 1А, 1Б, 2-я и 3-я степени.

1-я степень: А – нарушения КСК в МА при нормальных КСК в артериях пуповины. Б – нарушения КСК в артериях пуповины при нормальных КСК в МА;

Таблица 1

Нормативные значения доплерометрических показателей кровотока в системе мать–плацента–плод при беременности [1]

Срок беременности	АП, см/с	МА, см/с	ПИ СМА		ИР СМА	
			10%	90%	10%	90%
21–25 нед	$3,68 \pm 0,18$	$1,93 \pm 0,02$	$1,57 \pm 0,06$	$2,28 \pm 0,26$	$0,78 \pm 0,01$	$0,89 \pm 0,03$
32–37 нед	$2,49 \pm 0,06$	$1,71 \pm 0,025$	$1,39 \pm 0,14$	$2,25 \pm 0,2$	$0,75 \pm 0,03$	$0,89 \pm 0,02$

2-я степень: одновременные нарушения КСК в МА и артериях пуповины, не достигающие критических изменений;

3-я степень: критические нарушения КСК в артериях пуповины при сохраненном или нарушенном МПК.

Определение гематологических и феррокинетических показателей

У каждой пациентки при сроке беременности 22–24 нед до начала приема Тотема и Флебодиа 600 и через 3 мес после начала лечения при сроке 34–36 нед определяли состояние эритронов – гематологических и феррокинетических параметров: гемоглобина, гематокрита, эритроцитов (RBC), СЖ, СФ, коэффициента насыщения железом трансферрина (КНТ). Определение Hb, Ht, RBC проводилось в стандартных условиях, измерение концентрации СЖ (мкмоль/л), СФ (мкг/л), КНТ (%) осуществлялось на биохимическом анализаторе с использованием стандартных реактивов.

Статистический анализ

Анализ полученных данных производился с использованием компьютерной программы SPSS (версия 10.0.7) и Statistica (версия 6.0) for Windows с применением непараметрических методов. Результаты исследования представлены как средние (стандартное отклонение ($M \pm SD$)). В зависимости от конкретных условий применялся парный критерий Вилкоксона при сравнении показателей в динамике, U-критерий Манна–Уитни для независимых групп, сравнение показателей с помощью критерия Крускала–Уоллиса, попарное сравнение – по критерию Манна–Уитни. Различия между группами считались достоверными при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Анализ менструальной функции, перенесенных гинекологических и детских инфекционных заболеваний не выявил достоверных различий между пациентками обеих групп.

Различий между группами по числу случаев сердечно-сосудистых заболеваний не было: 2 (6,5%) и 3 (14,3%) пациентки соответственно в 1-й и во 2-й группах. Заболевания желудочно-кишечного тракта наблюдались у 1 (3,2%) в 1-й и у 3 (14,3%) – во 2-й группе. Хронической рецидивирующей герпесвирусной инфекцией (ВПГ, ЦМВ) страдали 6 (19,4%) и 5 (23,8%) беременных в 1-й и 2-й группах соответственно. У одной (3,2%) беременной 1-й группы был аутоиммунный тиреоидит. Хроническим бронхитом

страдали 2 (6,5%) беременные 1-й и 1 (4,7%) – 2-й группы. Урогенитальная инфекция (хламидиоз, трихомониаз, уреоплазмоз) в анамнезе имела у 3 (9,7%) в 1-й и у 7 (33,3%) – во 2-й группе. Вирусный гепатит в анамнезе был у 2 (6,5%) беременных в 1-й и у 2 (9,5%) – во 2-й группе. МДЖ в анамнезе, во время предыдущей беременности, выявлялся у 6 (19,3%) женщин 1-й группы и у 5 (23,8%) – во 2-й. Накануне беременности гематологические показатели (гемоглобин, гематокрит и эритроциты) были в пределах нормы у всех пациенток.

Первобеременных было 11 (35,5%) и 10 (47,6%), соответственно в 1-й и во 2-й группах. У 2 (9,5%) беременных 2-й группы беременность наступила после консервативного лечения бесплодия.

По частоте развития осложнений беременности у пациенток 1-й и 2-й групп достоверной разницы не выявлено.

Так, угроза прерывания беременности наблюдалась у 2 (5,5%) и 1 (5%) беременных в 1-й и 2-й группах соответственно; угрозы преждевременных родов не было у женщин 1-й группы, а во 2-й была только у 1 (5%) беременной. Ранний токсикоз одинаково часто выявлялся в обеих группах: у 5 (13,9%) и 3 (15%) соответственно в 1-й и 2-й группах. Число наблюдений преэклампсии составило 6,5 и 9,5%, многоводия – 6,5 и 19% соответственно в 1-й и 2-й группах.

Распространенность признаков анемического и сидеропенического синдрома (общая слабость, быстрая утомляемость, одышка при легкой физической нагрузке, мелькание «мушек» перед глазами, головокружение) до начала лечения у пациенток с МДЖ в изучаемых группах не различалась.

Следовательно, достоверной разницы между группами по основным параметрам клинко-лабораторной характеристики до начала лечения не было, и группы были сопоставимы.

Признаками нарушения кровотока в МА считалось снижение диастолического компонента и превышение 95-го перцентиля нормативных значений индекса резистентности (ИР) при исследовании кровотока в средней мозговой артерии плода. Индекс резистентности СМА плода оставался без изменений. Патологические КСК в средней мозговой артерии плода характеризовались повышением диастолической скорости кровотока. При неосложненной беременности КСК в МАП и МАЛ различались незначительно. Проводилось также исследование кровотока и в АП.

В соответствии с тем, что существует зависимость нормативных значений доплерометрических показателей от срока гестации, анализ полученных данных проведен с

Таблица 2

Динамика показателей фетоплацентарного и маточно-плацентарного кровотока у беременных с МДЖ и без начальных нарушений МПК ($M \pm SD$)

Показатель	Норма	До лечения		Норма	После лечения	
		Подгруппа А, n=19 (Тотема + Флебодиа)	Подгруппа Б, n=17 (Тотема)		Подгруппа А, n=19 (Тотема + Флебодиа)	Подгруппа Б, n=17 (Тотема)
Срок беременности, нед	21-25	22,9 \pm 1,5	22,7 \pm 0,6	32-37	34,7 \pm 0,8	35,1 \pm 0,6
СК АП, см/с	3,68 \pm 0,18	3,5 \pm 0,09	3,36 \pm 0,08	2,49 \pm 0,06	2,51 \pm 0,03	2,36 \pm 0,02*, **
ПИ СМА	1,51 \pm 2,54	2,1 \pm 0,07	2,08 \pm 0,06	1,25-2,45	2,16 \pm 0,03**	2,01 \pm 0,04
ИР СМА	0,77 \pm 0,92	0,92 \pm 0,05	0,86 \pm 0,01	0,72-0,91	0,86 \pm 0,01**	0,80 \pm 0,01
СК МАП, см/с	1,93 \pm 0,02	1,90 \pm 0,02	1,89 \pm 0,01	1,71 \pm 0,025	1,7 \pm 0,01	1,69 \pm 0,01
СК МАЛ, см/с	1,93 \pm 0,02	1,91 \pm 0,02	1,91 \pm 0,01	1,71 \pm 0,025	1,7 \pm 0,01	1,72 \pm 0,02

Примечание. * – различие показателя по сравнению с его значением в норме достоверно ($p < 0,05$); ** – различие показателей в подгруппе А и подгруппе Б достоверно ($p < 0,05$).

Таблица 3

Динамика показателей фетоплацентарного и маточно-плацентарного кровотока у беременных 2-й группы (M±SD)

Показатель	Норма	До лечения		Норма	После лечения	
		Подгруппа А, n=12 (Тотема + Флебодиа)	Подгруппа Б, n=8 (Тотема)		Подгруппа А, n=12 (Тотема + Флебодиа)	Подгруппа Б, n=8 (Тотема)
Срок беременности, нед	21-25	22,9±1,5	22,7±0,6	32-37	34,7±0,8	35,1±0,6
СК АП, см/с	3,68±0,18	3,76±0,04	3,89±0,03	2,49±0,06	2,46±0,01	2,25±0,04*
СМА	1,51±2,54	1,69±0,10	1,73±0,09	1,25-2,45	2,04±0,02	1,67±0,12*
ИР СМА	0,77±0,92	0,8±0,03	0,79±0,02	0,72-0,91	0,83±0,01	0,79±0,01*
СК МАП, см/с	1,93±0,02	1,80±0,06	1,83±0,05	1,71±0,025	1,69±0,01	1,73±0,03
СК МАЛ, см/с	1,93±0,02	1,81±0,06	1,83±0,05	1,71±0,025	1,68±0,01	1,71±0,03

Таблица 4

Динамика гематологических и феррокинетических показателей у беременных 1-й группы (M±SD)

Показатель	До лечения		После лечения	
	Подгруппа А, n=19 (Тотема + Флебодиа)	Подгруппа Б, n=17 (Тотема)	Подгруппа А, n=19 (Тотема + Флебодиа)	Подгруппа Б, n=17 (Тотема)
Hb, г/л	104,8±0,7	107±0,7	113,7±0,8*	116±1,3*
RBC, *10 ¹² /л	3,3±0,06	3,48±0,05	3,6±0,07*	3,82±0,07*
Ht, %	31,6±0,5	32,4±0,5	34,5±0,5*	35,1±0,48*
СЖ, ммоль/л	10,8±0,3	11,7±0,3	15,4±0,6*	14,9±0,5*
СФ, мкг/л	12,7±3,1	13,1±2,4	28,5±5,7*	29,2±2,7*
КНТ, %	16,2±1,7	15,3±2,7	19,5±2,6*	19,6±2,1*

Примечание. * – Здесь и в табл. 5 различие показателей до лечения и после него достоверно (p<0,05).

учетом срока беременности. Нарушения МПК и/или фетоплацентарного кровотока по данным доплерометрического исследования в сроки 21–25 нед обнаружены у 12 (38,7%) и у 8 (38,1%) беременных соответственно в А и Б подгруппах 2-й группы. В том числе нарушения 1А степени выявлены у 5 (41,7%) и 5 (62,5%); 1Б степени – у 5 (41,7%) и 2 (25%) соответственно к общему числу нарушений в А и Б подгруппах. По 1 случаю нарушений 2-й степени выявлено в каждой подгруппе беременных. После лечения при доплерометрическом исследовании кровотока в системе мать–плацента–плод у беременных в подгруппе А нарушений не было выявлено ни в одном случае, а в подгруппе Б нарушения кровотока сохранились у одной беременной.

Динамика доплерометрических показателей состояния кровотока в артериях пуповины, средней мозговой артерии, МА в сроки 21–25 и 35–37 нед на фоне лечения у беременных 1-й группы (без нарушения кровотока) представлена в табл. 2, а 2-й группы (с нарушением кровотока) – в табл. 3.

Исходные значения скоростей кровотока (СК) в артерии пуповины, правой и левой маточных артериях, пульсационный индекс (ПИ) и индекс резистентности (ИР) в СМА плода у беременных подгрупп А и Б 1-й группы достоверно не различались (см. табл. 2).

По мере прогрессирования беременности на фоне терапии различия между подгруппами по доплерометрическим показателям также отсутствовали.

После лечения скорость кровотока в АП (СКАП) в подгруппе А соответствовала нормативным значениям [1], а в подгруппе Б достоверно отличалась от нормативного значения для данного срока беременности и от показателя в подгруппе А (см. табл. 2).

Высокой диагностической ценностью обладает исследование КСК в средней мозговой артерии плода. Не только снижение, но и повышение сосудистого сопротивления выше нормативных значений является патологическим признаком. ИР МА увеличивается с 20 до 28–30 нед, а затем снижается. С увеличением срока беременности отмечается выраженное увеличение диаметра средних мозговых артерий с повышением средней и максимальной скоростей кровотока (М.В. Медведев, 1991).

В 1-й группе (см. табл. 2) исходные показатели ПИ и ИР в СМА у беременных подгрупп А и Б достоверно не различались и соответствовали нормативным (p>0,05).

После лечения данные показатели были достоверно выше в подгруппе А по сравнению с таковыми в подгруппе Б (p<0,05).

При сравнительном анализе исходных значений СК АП, ПИ, СМА ИР СМА, СК МАП, СК МАЛ в подгруппах беременных с нарушением кровотока в МА (см. табл. 3) достоверных различий между подгруппами А и Б не было выявлено (p>0,05). После лечения показатели кровотока в МАП и МАЛ нормализовались в соответствии с гестационной нормой и достоверно не различались (p>0,05). В то же время после лечения выявлена достоверная разница между подгруппами по значению доплерометрических показателей. В результате лечения показатели кровотока СК АП, ПИ СМА, ИР СМА у пациенток подгруппы А, получавших комбинированное лечение (Тотема + Флебодиа 600), достигли нормативных значений, а у беременных подгруппы Б, принимавших только Тотему, соответствовали нижней границе нормы (p<0,05), что характерно для повышенного сосудистого сопротивления.

На фоне лечения исчезли жалобы на слабость, одышку, быструю утомляемость у 88 и 78% беременных соответ-

Динамика гематологических и феррокинетических показателей у беременных 2-й группы (M±SD)

Показатель	До лечения		После лечения	
	Подгруппа А, n=12 (Тотема + Флебодиа)	Подгруппа Б, n=8 (Тотема)	Подгруппа А, n=12 (Тотема + Флебодиа)	Подгруппа Б, n=8 (Тотема)
Hb, г/л	104,9±0,7	105±0,7	112,9±0,8*	116±1,3*
RBC, *10 ¹² /л	3,4±0,06	3,52±0,05	3,7±0,07*	3,82±0,07*
Ht, %	31,5±0,5	34,2±0,5	35±0,5*	35,1±0,48
СЖ, ммоль/л	10,9±0,3	12±0,3	15,8±0,6*	14,9±0,5*
СФ, мкг/л	11,3±1,8	11,6±2,5	27,5±2,7*	29,6±5,7
КНТ, %	16,1±2,7	17,8±3,1	19,9±1,8	19,8±1,3

ственно в 1-й и 2-й группах. Через 3 мес после лечения в обеих группах беременных с МДЖ отмечен достоверный рост гематологических показателей ($p<0,001$), СЖ ($p<0,01$), СФ ($p<0,05$), КНТ ($p<0,05$) по отношению к исходному уровню (табл. 4, 5).

У 56 беременных обеих групп родились 56 живых, в том числе 55 доношенных детей. Кесарево сечение по акушерским показаниям было выполнено в срок у 4 (11%) и 3 (15%), а срочные самопроизвольные роды произошли у 31 (86,1%) и 17 (85%) пациенток соответственно 1-й и 2-й групп. Новорожденные, родившиеся у женщин обеих групп (с нарушением МПК и без его нарушения), при рождении достоверно различались ($p<0,05$) по массе и длине тела (табл. 6).

В подгруппе А 1-й группы на фоне комбинированного лечения (Тотема + Флебодиа 600) масса плодов была максимальной и составила 3728±75 г. В подгруппе А 2-й группы на фоне того же лечения масса тела новорожденных составила 3617±163 г и не отличалась от таковой в аналогичной подгруппе 1-й группы ($p>0,05$).

Установлены достоверные различия показателей массы и длины тела у новорожденных, родившихся у матерей подгруппы Б как 1-й, так и 2-й групп (т.е. у женщин, получавших только Тотема).

Наименьшая длина новорожденных отмечена в подгруппе Б 2-й группы, т.е. после лечения только препаратом Тотема. Случаев перинатальной смерти не было. Достоверных изменений оценки состояния новорожденных по шкале Апгар на 1-й и 5-й минутах и между группами не установлено.

Анализ особенностей течения и осложнений родов у обследованных беременных не выявил достоверной разницы между группами. Средний объем кровопотери в родах через естественные родовые пути был достоверно ниже ($p<0,05$) у женщин 1-й группы по сравнению с таковым у пациенток 2-й группы: 157,0±3,64 и 214,0±12,6 мл соответственно.

Взаимосвязь между доплерометрической оценкой фетоплацентарного и маточного кровотока и состоянием плода на фоне МДЖ, при котором наблюдается состояние гипоксии тканей и органов, обуславливает патологическое состояние новорожденного. Перфузия крови и ее оценка невозможна без современного представления об ангиогенезе. Известно, что ангиогенез является фундаментальным процессом развития, дифференцировки эндометрия, необходимым для имплантации зародыша и прогрессирования беременности. Координация многоступенчатого пути развития эндометрия, трофобласта, плаценты регулируется локально и системно действующими ангиогенными факторами роста [17].

Изменения маточно-плацентарной неоваскуляризации вследствие патологической экспрессии факторов роста и процессов ангиогенеза приводят к нарушению дифференцировки эндометрия, трофобласта, эндovasкулярных структур, интерстициальных и хориальных ворсин.

Это имеет значение в патогенезе таких внутриматочных повреждений, как расстройства менструального цикла и возникновение внезапных кровотечений [24], нарушение процессов имплантации и прерывание беременности в ранние сроки [22]. Повреждения эндovasкулярных структур в процессе дифференцировки трофобласта, интерстициальной инвазии спиральных артериол приводят к изменениям базальной пластины и как к ранним нарушениям течения беременности, так и к преэклампсии [14], а также внутриутробной задержке развития плода [20], плотному приращению плаценты, значительной кровопотере в родах и другим акушерским осложнениям [27].

Антиоксидантное действие различных субстратов, включая флавоноиды, в настоящее время рассматривается с точки зрения ангиогенеза. Снижение оксидантного стресса полифенолами приводит к блокаде формации реактивных оксигенных субстанций и изменению клеточно-

Таблица 6

Показатели физического развития и состояние новорожденных у женщин обследованных групп (M±SD)

Показатель	1-я группа		2-я группа с нарушением кровотока	
	Подгруппа А, n=19 (Тотема + Флебодиа)	Подгруппа Б, n=17 (Тотема)	Подгруппа А, n=12 (Тотема + Флебодиа)	Подгруппа Б, n=8 (Тотема)
Масса тела, г	3728±75	3402±49*	3617±163	3055±106*
Длина, см	53±0,4	51±0,2*	53±0,7	50±0,3*
Оценка по шкале Апгар:				
на 1-й минуте	8,1±0,05	8±0,05	8,1±0,04	8±0,05
на 5-й минуте	9,4±0,09	9±0,07	9,3±0,09	9±0,07
P	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05

Примечание. * – Различия показателей в подгруппе А и подгруппе Б 1-й и 2-й групп достоверно ($p<0,05$).

го баланса, что, в свою очередь, вызывает активацию таких факторов транскрипции, как AP-1, p53 и факторов некроза опухолей, регулирующих экспрессию уровня сосудистого эндотелиального фактора роста [26].

Флавоноиды способны ингибировать рост и миграцию клеток эндотелия, подавлять пролиферацию клеток (флаволигнаны) [9, 16]. На молекулярном уровне полифенольные ингибиторы подавляют активацию рецепторов триггеров фактора роста, протеинкиназу C (лютеолин, ресвератрол, кверцетин), тирозинкиназу (гинестеин), фосфоинозитид-3-киназу (лютеолин, кверцетин) и рецептор S6-киназного эпидермального фактора роста (гинестеин, кэмпферол) [25]. Они также блокируют функцию такого регулятора клеточного цикла, как циклинзависимая киназа, и таким образом сдерживают рост опухолей и удерживают эндотелиальные клетки в неповрежденном состоянии [16]. Другой механизм действия флавоноидов заключается в ингибировании митоген-активированной протеинкиназы и увеличении контроля над регуляцией клеточного цикла. Их способность подавлять ангиогенез может создавать противовоспалительный эффект и способствовать ингибированию таких протеаз, как матриксные металлопротеиназы, которые ассоциируются с антиангиогенезом [18].

Проведенное исследование показало, что как сочетанное применение железосодержащего Тотема в комплексе с Флебодиа 600, так и изолированное применение Тотема у беременных с МДЖ легкой степени тяжести приводят к достоверному повышению гематологических (Hb, Ht, RBC) и феррокинетических (СЖ) показателей, исчезновению клинических признаков анемического и сидеропенического синдрома. Эффективность коррекции нарушенного кровотока в системе мать–плацента–плод при лечении Тотема в сочетании с Флебодиа 600 выше, чем при лечении только Тотема, о чем свидетельствуют данные о достоверной нормализации кровотока в среднемозговой артерии плода.

Так, согласно полученным результатам, на фоне сочетанной терапии Тотема + Флебодиа 600 исходно более тяжелые нарушения МПК и фетоплацентарного кровотока по сравнению с таковыми в группе пациенток, получавших только Тотема, к концу лечения нормализовались.

Улучшение кровотока в системе мать–плацента–плод отразилось на функционировании плаценты, что подтверждается конечным результатом беременности – масса и длина тела новорожденных, родившихся у матерей, получавших сочетанное лечение, были достоверно выше таковых в группе матерей, получавших только препарат железа.

Действие ангиопротектора Флебодиа 600 не ограничивается улучшением микроциркуляции и гемодинамики в системе мать–плацента–плод и связано с функционированием других сосудов и состоянием ангиогенеза у беременной. Это было подтверждено в улучшении сократительной способности матки и отсутствии слабости родовой деятельности у наблюдаемых пациенток при средней продол-

жительности родов $7,7 \pm 1,5$ ч, уменьшении среднего объема кровопотери в родах.

Таким образом, применение препарата органической соли железа с микроэлементами медью и марганцем (Тотема) у беременных с железodefицитным состоянием обеспечивает сохранение запасов железа, что было подтверждено ростом гематологических и феррокинетических показателей у матери, увеличением депонированного и транспортного железа, гематологических показателей, а также исчезновением клинических симптомов анемии. Комбинированное лечение с флавоноидным препаратом – ангиопротектором (Флебодиа 600) способствовало более быстрому росту указанных гематологических показателей у матери и увеличению массы тела плода по сравнению с традиционной терапией только препаратом железа. Ангиопротектор улучшает МПК и тем самым потенцирует действие препарата железа, воздействуя на патогенетические механизмы нормального роста и развития плода в условиях гипоксии, обусловленной железodefицитным состоянием, что повышает его адаптационные возможности к росту и развитию. Дальнейшие исследования по изучению воздействия флавоноидов на беременных с акушерской патологией позволят разработать дополнительные патогенетические показания к их применению и, несомненно, будут способствовать улучшению качества лечения.

ВЫВОДЫ

1. У беременных с манифестным дефицитом железа легкой степени тяжести достоверно значимо в 35,7% случаев выявляются нарушения маточно-плацентарного и/или фетоплацентарного кровотока.

2. Комбинированное лечение беременных с манифестным дефицитом железа легкой степени тяжести препаратами железа (**Тотема**) и флавоноидом – ангиопротектором (**Флебодиа 600**) способствует достоверному увеличению гематологических и феррокинетических показателей, исчезновению симптомов анемического и сидеропенического синдрома, положительным изменениям показателей скоростей кровотока в системе мать–плацента–плод и может рассматриваться как терапия, направленная на нормализацию кровотока в системе мать–плацента–плод.

3. Монотерапия препаратами железа у беременных с манифестным дефицитом железа легкой степени тяжести достоверно влияет на увеличение феррокинетических показателей, но достоверно не изменяет показателей скоростей кровотока в системе мать–плацента–плод и достоверно не оказывает влияния на изменение массо-ростовых показателей у новорожденных.

4. Комбинированная терапия беременных с МДЖ препаратом железа (**Тотема**) и флавоноидом (**Флебодиа 600**), обладающим ангиопротекторным свойством, приводит к достоверному повышению массо-ростовых показателей у новорожденных за счет нормализации кровотока в системе мать–плацента–плод и восстановления состояния эритронов.

Manifest iron deficiency in pregnant women: estimation of Doppler blood flow parameters and ferrokinetic indicators during treatment V.A. Burlev, Yu.V. Fedorova, T.N. Sokur, N.A. Ilyasova

Ferrokinetic indicators and Doppler maternal-placental (MP) and fetoplacental blood flow parameters were studied in 36 pregnant women with mild manifest iron deficiency (MID) without baseline MP

impairment and in 20 pregnant women with MID of the same degree and without baseline MP impairment. All the pregnant women were divided into 2 subgroups according to the therapy option for MID: those receiving an iron-containing drug and those taking this drug and a flavonoid. Combination therapy with an iron-containing agent and a flavonoid contributed to a statistically significant increase in hematology and ferrokinetic indicators, to the disappearance of the symptoms of anemic or sideropenic syndrome, to positive changes in MP blood flow velocities, and to increases in neonatal weight and height.

Key words: pregnancy, manifest iron deficiency, combination therapy.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Агеева М.И. Допплерометрические исследования в акушерской практике. М: Видар-М 2000; 112.
2. Аркадьева Г.В. Диагностика и лечение железодефицитных анемий: Учебно-методическое пособие. М 1999; 58.
3. Бурлев В.А., Мурашко Л.Е., Карибжанов О.К. Клиническое значение коррекции дефицита железа у беременных с анемией. Матер. 3-го Рос. форума «Мать и дитя». М 2001; 204–205.
4. Бурлев В.А., Павлович С.В. Железодефицит у беременных. Пробл репрод 2002; 4: 29–33.
5. Бурлев В.А., Орджоникидзе Н.В., Соколова М.Ю. и др. Возмещение дефицита железа у беременных с бактериально-вирусной инфекцией. Журн. Рос. общества акуш.-гин. 2006; 3: 11–14.
6. Бурлев В.А., Коноводова Е.Н. Синдром неадекватной продукции эритропоэтина у беременных с гестозом. Вопр. гин. и перинатол. 2007; 6: 16–21.
7. Бурлев В.А., Ледина А.В., Ильясова Н.А. Флавоноиды: значение антиоксидантных и антиангиогенных свойств в акушерстве и гинекологии. Пробл репрод 2010; 1: 7–17.
8. Водолаская Т.И., Бурлев В.А., Буркова А.С. Антенатальные критерии риска развития церебральных нарушений у новорожденных при хронической гипоксии плода у женщин с привычным невынашиванием. Акуш. и гин. 1996; 4: 31–34.
9. Дигтярь А.В., Луценко Е.В., Луценко С.В., Фельдман Н.Б. Применение флаволигнанов для подавления избыточной и патологической пролиферации эндотелия сосудов. Бюллетень патентов 2007; патент № 2291706 от 20.01.2007 г.
10. Коноводова Е.Н., Бурлев В.А., Кравченко Н.Ф. и др. Коэффициент насыщения трансферрина железом у беременных. Пробл. репрод. 2002; 6: 45–47.
11. Серов В.Н., Бурлев В.А., Коноводова Е.Н. и др. Профилактика манифестного дефицита железа у беременных и родильниц: Медицинская технология. М: МедЭкспертПресс 2010; 16.
12. Серов В.Н., Бурлев В.А., Коноводова Е.Н. и др. Лечение манифестного дефицита железа у беременных и родильниц: Медицинская технология. М: МедЭкспертПресс 2010; 28.
13. Allen L.H. Anemia and iron deficiency: effects on pregnancy outcome. Am J Clin Nutr 2000; 71: 5 Suppl: 1280–1284.
14. Chaddha V., Viero S., Huppertz B., Kingdom J. Developmental biology of the placenta and the origins of placental insufficiency. Semin Fetal Neonatal Med 2004; 9: 5: 357–369.
15. De Andraca L., Castillo M., Walker T. Psychomotor development and behavior in iron deficient anemic infants. Nutr Rev 1997; 55: 125–132.
16. Fotsis T., Pepper M.S., Aktas E. et al. Flavonoids, dietary-derived inhibitors of cell proliferation and in vitro angiogenesis. Cancer Res 1997; 57: 2916–2921.
17. Gale N.W., Yancopoulos G.D. Growth factors acting via endothelial cell-specific receptor tyrosine kinases: VEGFs, angiopoietins, and ephrins in vascular development. Genes and Developm 1999; 13: 1055–1066.
18. Garbisa S., Biggin S., Gavallarin N. et al. Tumor invasion: molecular shears blunted by green tea. Nat Med 1999; 5: 1216.
19. Gordon N. Iron deficiency and the intellect. Brain Dev 2003; 25: 1: 3–8.
20. Kingdom J.C., Kaufmann P. Oxygen and placental vascular development. Adv Exp Med Biol 1999; 474: 259–275.
21. Kilbride J., Baker T.G., Parapia L.A. et al. Anemia during pregnancy as a risk factor for iron-deficiency anemia in infancy: a case-control study in Jordan. Epidemiology 1999; 28: 3: 461–468.
22. Nardo L.G. Vascular endothelial growth factor expression in the endometrium during the menstrual cycle, implantation window and early pregnancy. Curr Opin Obstet Gynec 2005; 17: 4: 419–423.
23. Scholl T.O., Reitty T. Anemia, iron and pregnancy outcome. J Nutr 2000; 130: 2 Suppl: 443–447.
24. Sharkey A.M., Day K., McPherson A. et al. Vascular endothelial growth factor expression in human endometrium is regulated by hypoxia. J Clin Endocrinol Metab 2000; 85: 1: 402–409.
25. Stewart J.R., Ward N.E., Ioannides, O'Brain C.A. Resveratrol preferentially inhibits protein kinase C-catalyzed phosphorylation of a cofactor-independent, arginine-rich protein substrate by a novel mechanism. Biochemistry 1999; 38: 13244–13251.
26. Tosetti F., Ferrari N., De Flora S., Albini A. Angioprevention: angiogenesis is a common and key target for cancer chemopreventive agents. FASEB J 2002; 16: 2–14.
27. Treng J.J., Chou M.M., Hsien Y.T. et al. Differential expression of vascular endothelial growth factor and their receptors in placenta from pregnancies complicated by placenta accreta. Placenta 2006; 27: 1: 70–78.

Особенности сократительной деятельности матки у рожениц с легкой преэклампсией

Н.В. Аббасова, Э.М. Алиева, В.А. Ахмед-заде, А.Дж. Исмаилова

Азербайджанский Медицинский Университет, г. Баку

Цель исследования: изучение особенностей сократительной деятельности матки у рожениц с легкой преэклампсией.

Материалы и методы. Изучена сократительная деятельность матки у 97 рожениц с легкой преэклампсией. Возраст рожениц составил $25,24 \pm 0,42$ года (17–37 лет). Длительность клинических проявлений легкой преэклампсии была в пределах $3,2 \pm 0,1$ недели. Сократительная деятельность матки оценивалась методом наружной интранатальной кардиотокографии.

Результаты. Установлено, что у рожениц с легкой преэклампсией отмечаются высокие показатели сократительной деятельности матки в латентную фазу, включая интенсивность схватки – $43,78 \pm 2,32$ мм рт.ст., длительность сокращений – $28,32 \pm 1,1$ с, длительность расслабления – $43,44 \pm 1,46$ с, общую продолжительность схваток – $71,76 \pm 1,27$ с, продолжительность маточного цикла – $66,55 \pm 11$ ч и соответственно общую продолжительность родов – $9,18 \pm 0,22$ ч.

Заключение. У рожениц с легкой преэклампсией отмечаются высокие показатели сократительной деятельности матки в латентной фазе, что достоверно снижает продолжительность родов как в данной фазе, так и общую продолжительность родов.

Ключевые слова: легкая преэклампсия, сократительная деятельность матки, латентная фаза родов, активная фаза родов, интранатальная кардиотокография.

Одним из тяжелых осложнений беременности являются гипертензивные состояния беременности, наиболее часто проявляющиеся преэклампсией.

Установлено, что частота преэклампсии у беременных составляет 5–10% [4, 6, 8]. Частота материнской смертности при данной акушерской патологии колеблется в пределах 12–15%. В развивающихся странах данный показатель достигает 30% [9, 10, 12].

По данным различных авторов, частота преждевременных родов у рожениц с преэклампсией составляет 20–30%, перинатальной заболеваемости – 560%, перинатальной смертности – 12% [10, 11]. В динамике беременности преэклампсия наиболее часто проявляется артериальной гипертензией и протеинурией.

В Москве преэклампсия занимает одно из ведущих мест в структуре материнской смертности. В последние годы отмечается существенный рост частоты встречаемости преэклампсии, достигая 17–28%.

По данным министерства здравоохранения России, частота преэклампсии в 1998 году составила 8–15%, в 2006 году – 21,6%, в 2009 году данный показатель был в пределах 22,2% [3].

Установлено, что частота перинатальной смертности при преэклампсии составляет 10–30%, перинатальной заболеваемости – 463–780%, фетоплацентарной недостаточности – 26,8–37,2% [2, 3].

В последние годы частота легкой преэклампсии колеблется в пределах 3%, частота тяжелых проявлений преэклампсии достигает 2%. При этом отмечается системное пора-

жение органов, существенно влияющих на состояние здоровья матери, плода и новорожденного и определяющих показатели материнской, перинатальной заболеваемости и смертности [4, 7].

По данным научных исследований, у 6,3% женщин с различной тяжестью преэклампсии роды происходят через естественные родовые пути, у 87,5% – путем кесарева сечения. Выбор метода родоразрешения у женщин с различной степенью тяжести преэклампсии зависит от сложившейся акушерской ситуации, от состояния матери и плода, от уровня родовспомогательного учреждения, от практической подготовленности бригады врачей, от желания больной [3, 6, 10].

Следует отметить, что имеются ограниченные сведения об особенностях родового процесса и состоянии сократительной активности матки у рожениц с легкой преэклампсией.

Исходя из актуальности проблемы, определена **цель исследования:** изучение особенностей сократительной деятельности матки у рожениц с легкой преэклампсией.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Было исследовано состояние сократительной активности матки у 97 рожениц с легкой преэклампсией. Средний возраст рожениц составил $25,24 \pm 0,42$ года (17–37 лет). Длительность преэклампсии у рожениц во время беременности была в пределах $3,2 \pm 0,1$ нед. При этом уровень систолического давления составлял $142,2 \pm 0,69$ (130–155) мм рт.ст., диастолического давления – $96,13 \pm 0,6$ (85–110) мм рт.ст. Показатель протеинурии составил $0,33 \pm 0,03$ г/л. У рожениц с легким проявлением преэклампсии отмечались: гипопроteinемия – $59,3 \pm 0,35$ г/л, анемия – $107,24 \pm 1,3$ г/л.

Ультразвуковое исследование рожениц с легкой преэклампсией выявило у 9,3% (9 женщин) маловодие, у 3,1% (3 женщины) – многоводие.

Кардиотокографическое исследование состояния плода до родовой деятельности позволило определить, что у 35% (34 пациентки) беременных состояние плода было нормальным. У 53,6% (52 пациентки) отмечались легкие проявления хронической внутриутробной гипоксии плода, у 11,3% (11 пациенток) – выраженные кардиотокографические проявления хронической внутриутробной гипоксии плода.

Оценка зрелости шейки матки по шкале M.S. Burnhill в модификации Е.А. Чернухи позволила установить у 79,4% (77 пациенток) наличие зрелой, у 22,7% (22 пациентки) – недостаточно зрелой шейки матки.

В динамике родового процесса исследование сократительной активности матки проводили методом наружной интранатальной кардиотокографии. При этом оценивали следующие показатели: интенсивность схваток, длительность сокращения матки, длительность расслабления матки, общая продолжительность схваток, длительность интервала между схватками, частота схваток в течение 10 мин.

В данном исследовании были рассчитаны интегрированные показатели: отношение сокращения матки к расслаблению матки (K_1) и отношение сокращения матки к общей продолжительности схватки (K_2).

Показатели сократительной деятельности матки у рожениц с легкой преэклампсией (M+Se)

Показатели	I период родов			II период родов	P
	Раскрытие маточного зева, см				
	2-4	5-7	8-10		
	P ₁	P ₂	P ₃	P ₄	
Интенсивность схваток, мм рт ст	43,78±2,32 (20-98)	71,9±2,96 (35,0-100,0)	83,85±2,27 (40,0-100,0)	93,6±1,54 (70,0-100,0)	P<0,05
Длительность сокращения матки, с	28,32±1,1 (10,2-50)	37,81±1,38 (20,4-65,0)	31,59±1,57 (20,4-60,0)	38,21±2,46 (20,4-55,0)	P ₁₋₂ <0,05 P ₂₋₃ <0,05 P ₃₋₄ >0,05
Длительность расслабления матки, с	43,44±1,46 (20,4-90)	52,75±1,48 (30,0-90,0)	49,8±1,31 (20,6-120,0)	48,88±2,64 (31,86-60,0)	P ₁₋₂ <0,05 P ₂₋₃ >0,05 P ₃₋₄ >0,05
Общая продолжительность схваток, с	71,76±1,27 (30,6-102,4)	90,56±1,12 (51,0-80,0)	81,39±2,11 (20,4-120,0)	87,19±2,42 (20,4-60,0)	P ₁₋₂ <0,05 P ₂₋₃ <0,05 P ₃₋₄ >0,05
Длительность интервалов между схватками, с	94,79±9,38 (20,4-306,0)	55,37±6,76 (30,6-200,0)	54,45±4,32 (20,4-120,0)	55,58±3,56 (30,6-81,6)	P ₁₋₂ <0,05 P ₂₋₃ >0,05 P ₃₋₄ >0,05
Количество сокращений в течение 10 мин	2,72±0,3 (1-5)	4,0±0,27 (3-7)	4,89±0,48 (3-8)	4,5±0,29 (4-5)	P ₁₋₂ <0,05 P ₂₋₃ >0,05 P ₃₋₄ >0,05
Продолжительность маточного цикла, с	166,55±0,28	162,9±0,42	135,84±0,21	142,8±0,33	P<0,05
Показатель соотношения сокращений матки к расслаблению, (K ₁)	0,65±0,03	0,72±0,06	0,63±0,01	0,78±0,02	P>0,05
Показатель соотношения сокращения матки к общей продолжительности схваток, (K ₂)	0,39±0,01	0,42±0,03	0,39±0,02	0,44±0,03	P>0,05
Активность матки в единице Монтевидео	119,1±23,4	287,6±21,1	410,0±28,3	421,2±18,5	P ₁₋₂ <0,05 P ₂₋₃ <0,05 P ₃₋₄ >0,05
Активность матки в Александрийской единице	3372,9±82,2	10874,2±123,1	12951,9±120,6	16094,1±128,1	P<0,05

Примечание: P – показатель достоверности.

Для определения сократительной активности матки рассчитывали показатели единицы Монтевидео и Александрийской единицы.

Единицу Монтевидео рассчитывали по формуле:

$$EM = IC \times CM,$$

где EM – единица Монтевидео;

IC – интенсивное сокращение;

CM – сокращение матки.

Александрийскую единицу рассчитывали по формуле:

$$AE = EM \times CM,$$

где AE – Александрийская единица;

EM – единица Монтевидео;

CM – сокращение матки.

Сократительную активность матки определяли в динамике родового процесса в первый период при раскрытии шейки матки 2–4 см и раскрытии маточного зева 5–7, 8–10 см – во второй период родов.

Полученные результаты сравнивали с аналогичными показателями, полученными при спонтанных неосложненных родах [1].

Результаты подвергали статистической обработке с использованием вариационно-корреляционного дисперсного анализа. При этом использовали программу «Statgraph», предназначенную для параметрических и непараметрических методов расчета средних значений. Определяли среднее значение полученных результатов, среднеквадратических отклонений, стандартных ошибок (Se) с определением минимальных (min) и максимальных (max) значений. Полученные результаты сравнивали с табличным значением Т-критерия Уилкоксона и определяли статистическую достоверность различий между сравниваемыми показателями.

ределяли среднее значение полученных результатов, среднеквадратических отклонений, стандартных ошибок (Se) с определением минимальных (min) и максимальных (max) значений. Полученные результаты сравнивали с табличным значением Т-критерия Уилкоксона и определяли статистическую достоверность различий между сравниваемыми показателями.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Показатели сократительной активности матки в динамике родового процесса у рожениц с легкой преэклампсией представлены в табл. 1.

Как видно из табл. 1, в динамике родового процесса отмечается статистически достоверное увеличение интенсивности схваток (P<0,05).

В результате проведенного исследования установлено, что показатель сокращения матки достоверно увеличивается в первый период родов до раскрытия маточного зева 8–10 см (P<0,05).

В конце первого и во второй период родов отмечается некоторое увеличение данного показателя (P>0,05).

По данным интранатальной кардиотокографии установлено достоверное увеличение показателей расслабления матки до раскрытия маточного зева 5–7 см (P<0,05). В дальнейшем в первый и во второй периоды показатели расслабления матки были аналогичными.

Показатели продолжительности родов у женщин с легкой преэклампсией, $M \pm Se$

Период родов	У рожениц с легкой преэклампсией	При спонтанных родах без аномалии родовой деятельности	P
Первый период, ч:	8,33±0,24 (1-14,3)	10,41±0,34 (1,4-13)	<0,05
- латентная фаза,	1,24±0,11 (1-3)	3,18±0,31 (3-7)	<0,05
- активная фаза	7,09±0,22 (3-10)	7,23±0,36 (3-11)	>0,05
Второй период родов, мин	32,21±1,76 (1-50)	27,95±0,84 (10,0-50,0)	>0,05
Третий период родов, мин	7,22±0,34 (5-15)	6,0±0,29 (3-10)	>0,05
Общая продолжительность родов, ч	9,12±0,22 (5,4-14,5)	11,24±0,21	<0,05

Примечание. P – показатель достоверности.

Одним из показателей, отражающих сократительную активность матки, был показатель общей продолжительности схватки. В динамике родового процесса до второго периода родов отмечали достоверность увеличения продолжительности схваток ($P < 0,05$). Во второй период родов она практически не менялась.

Изучение особенностей изменения интервала позволило установить достоверное уменьшение схваток до раскрытия шейки матки 5–7 см ($P < 0,05$). В дальнейшем интервал между схватками практически не менялся. Аналогичные изменения отмечались в частоте схваток в течение 10 мин. В активную фазу родового процесса определяли достоверное увеличение частоты схваток ($P < 0,05$).

В активную фазу родов и во второй период родов частота схваток не изменялась ($P > 0,05$).

Изучение длительности маточного цикла позволило выявить достоверное снижение длительности маточного цикла в динамике родового процесса ($P < 0,05$).

Исследование интегрированных показателей сократительной активности матки (K_1 и K_2) позволило выявить отсутствие статистически достоверных различий показателей в динамике родового процесса ($P > 0,05$).

Изменение сократительной активности матки в единице Монтевидео выявили увеличение данного показателя до

второго периода родов ($P < 0,05$). Во второй период родов данный показатель не изменялся.

Особенность сократительной деятельности матки в Александрийской единице позволило определить достоверное увеличение его в динамике родового процесса ($P < 0,05$).

Особенности сократительной активности матки у рожениц с легкой преэклампсией отразились на длительности родового процесса у данного контингента женщин. Длительность родового процесса у рожениц с легкой преэклампсией представлена в табл. 2.

Как видно из табл. 2, у рожениц с легкой преэклампсией отмечается достоверное снижение длительности латентной фазы и соответственно общей продолжительности родов ($P < 0,05$), что является результатом координированной сократительной активности матки с началом родовой деятельности, проявляющейся высоким уровнем интенсивности схваток, длительности сокращений, расслабления, общей продолжительности схваток.

ВЫВОДЫ

Таким образом, у рожениц с легкой преэклампсией отмечаются высокие показатели сократительной деятельности матки в латентной фазе, что достоверно снижает продолжительность родов как в данной фазе, так и общую продолжительность родов.

Особливості скоротливої діяльності матки у роділь з легкою преєклампсією

Н.В. Аббасова, Е.М. Алієва, В.А. Ахмед-заде, А.Дж. Ісмаїлова

Мета дослідження: вивчення особливостей скорочувальної діяльності матки у роділь з легкою преєклампсією.

Матеріали та методи. Вивчено скорочувальну діяльність матки у 97 роділь з легкою преєклампсією. Вік роділь становив $25,24 \pm 0,42$ року (17–37 років). Тривалість клінічних проявів легкої преєклампсії була в межах $3,2 \pm 0,1$ тижня. Скорочувальну діяльність матки оцінювали методом зовнішньої інтранатальної кардіотокографії.

Результати. Встановлено, що у роділь з легкою преєклампсією фіксують високі показники скорочувальної діяльності матки у латентну фазу, включаючи інтенсивність переймів – $43,78 \pm 2,32$ мм рт ст, тривалість скорочень – $28,32 \pm 1,1$ с, тривалість релаксації – $43,44 \pm 1,46$ с, загальну тривалість переймів – $71,76 \pm 1,27$ с, тривалість маточного циклу – $66,55 \pm 11$ год і відповідно загальну тривалість пологів – $9,18 \pm 0,22$ год.

Заключення. У роділь з легкою преєклампсією виявляють високі показники скорочувальної діяльності матки у латентній фазі, що достовірно знижує тривалість пологів як у цій фазі, так і загальну тривалість пологів.

Ключові слова: легка преєклампсія, скорочувальна діяльність матки, латентна фаза пологів, активна фаза пологів, інтранатальна кардіотокографія.

Peculiarities of the uterine contractile activity in pregnant with mild preeclampsia at labor

N.V. Abbasova, E.M. Aliyeva, V.A. Akhmed-zade, A.Dj. Ismailova

The objective: to study the contractile activity of the uterus in pregnant with mild preeclampsia at labor.

Patients and methods. Was studied contractile activity of the uterus during the labor in 93 pregnant with mild preeclampsia. The average age of women was $25,24 \pm 0,42$ (17–37 years). The duration of the clinical manifestation of mild preeclampsia was $3,2 \pm 0,1$ (1 week). The contractile activity of the uterus was evaluated by the method of external cardiotocography.

Results. There was confirmed, that pregnant with mild preeclampsia had high indicators of uterine contractile activity at the latent phase, including intense of the cramps $43,78 \pm 2,32$ mm Hg, duration of the cramps – $28,32 \pm 1,1$ s, duration of relaxation – $43,44 \pm 1,46$ s, total duration of the cramps – $71,76 \pm 1,27$ s, duration of the uterine cycle – $66,55 \pm 11$ s. And this leads to significant decreasing of the duration of the latent phase $1,24 \pm 0,11$ hour, and decreasing of the total labor time ($9,18 \pm 0,22$ hours) appropriately.

Conclusion. In parturient women with mild preeclampsia, high rates of contractile activity of the uterus in the latent phase, what significantly reduce the duration of the latent phase, and the total duration of labor as well.

Key words: mild preeclampsia, contractile activity of the uterus, latent phase of the labor, active phase of the labor, intranatal cardiotocography.

Сведения об авторах

Аббасова Нигяр Валех – Кафедра Акушерства и гинекологии 1 Азербайджанского Медицинского Университета, AZ1022, Азербайджан, г. Баку, ул. Бакиханова, 23; тел.: (99412) 495-35-66

Алиева Эльмира Микаил – Кафедра Акушерства и гинекологии 1 Азербайджанского Медицинского Университета, AZ1022, Азербайджан, г. Баку, ул. Бакиханова, 23; тел.: (99412) 495-35-66

Ахмед-заде Вусалья Ахмед – Кафедра Акушерства и гинекологии 1 Азербайджанского Медицинского Университета, AZ1022, Азербайджан, г. Баку, ул. Бакиханова, 23; тел.: (99412) 495-35-66

Исмаилова Арзу Джамал – Кафедра Акушерства и гинекологии 1 Азербайджанского Медицинского Университета, AZ1022, Азербайджан, г. Баку, ул. Бакиханова, 23; тел.: (99412) 495-35-66

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Агакишиева Л.Г., Алиева Э.М. Особенности сократительной деятельности матки при спонтанных родах без аномалий родовой деятельности // Ж. Медицинские новости. – 2015. – № 5. – С. 64–67.
2. Гребник Т.К., Павлович С.В. Возможности прогнозирования преэклампсии // Акуш. и гинеко. – 2011. – № 6. – С. 17–21.
3. Запорожец Э.Е., Шувалова М.П., Цымлякова Л.М., Фролова О.Г. Основные показатели деятельности службы охраны здоровья матери и ребенка в Российской Федерации // Российское общество акушеров-гинекологов. ФГБУ «НЦАГИП им. В.И. Кулакова» Минздрава России. – 2013. – С. 48–61.
4. Иванов И.И., Черипко М.В., Косолапова Н.В., Прочан Е.Н. Преэклампсия беременных: особенности патогенеза, тактики ведения // Таврический медико-биологический вестник. – 2012. – Т. 15, № 2, ч. 2. – С. 273–286.
5. Каюмова Л.Х. Особенности состояния системы гемостаза после родов у женщин, беременность которых осложнилась преэклампсией // Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. – Казань, 2011. – 19 с.
6. Мурашко Л.Е., Ванько Л.В., Милованов А.П. Преэклампсия: руководство / под ред. Г.Т. Сухих, Л.Е. Мурашко. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. – 566 с.
7. Сидорова И.С., Никитина Н.А. Современный взгляд на проблему преэклампсии: аргументы и факты // Ж. акушер. и гинеко. – 2013. – Т. 112, № 5. – С. 10–16.
8. Carty D.M., Delles C., Dominiczak A.F. Preeclampsia and future maternal health // J.Hypertens. – 2010. – № 28. – P. 1349–1355.
9. Hernandez-Diaz S., Toh S., Cnattingius S. Risk of pre-eclampsia in first and subsequent pregnancies: prospective cohort study // Br. Med. J. – 2009. – Vol. 338, № 18. – P. 2255–2260.
10. Pennington K.A., Schitt J.M., Jackson D.L. Preeclampsia: multiple approaches for a multifactorial disease // Dis.Model.Mech. – 2012. – Vol. 5, № 1. – P. 9–18.
11. Shenoy V., Kanasaki K., Kalluri R. Preeclampsia: connecting angiogenic and metabolic pathways // Trends in Endocrinology and Metabolism. – 2010. – Vol. 21. – P. 529–536.
12. Turner J.A. Diagnosis and management of preeclampsia: an update // Int. J. Women's Health 2010. – № 2. – P. 327–337.

Статья поступила в редакцию 25.05.17



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., 2012 BMC Research Notes 2012, 3:151 (<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!**



Маркери дисфункції ендотелію у вагітних з варикозною хворобою вен нижніх кінцівок

В.О. Бенюк¹, С.Д. Коваль², В.В. Курочка¹, Т.В. Ковалюк¹

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

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

Мета дослідження: оцінювання впливу комплексної терапії на показники дисфункції ендотелію гомоцистеїну (ГЦ) та фібронектину (ФН) у вагітних з варикозною хворобою вен нижніх кінцівок (ВХВНК).

Матеріали та методи. Проведено визначення показників ГЦ та ФН у 80 вагітних з ВХВНК у III триместрі вагітності до та після лікування. Основна група – 42 вагітні з ВХВНК, які отримували комплексну терапію у терміні 30–36 тиж (препарат з ангіопротекторною дією, прямий антикоагулянт; градуйована еластична компресія; флавоноїд з імуноотропною дією); група порівняння – 38 жінок з ВХВНК, які отримували місцево гепариновмісний мазевий препарат. У групу контролю увійшли 50 вагітних без ВХВНК.

Результати. Під час аналізу концентрації ГЦ у плазмі крові у вагітних з ВХВНК підвищення його рівня виявляли у 38% пацієнток основної групи і 28,9% – групи порівняння; у групі контролю – лише у 2%. В основній групі вміст ФН був підвищений у 69%; у групі порівняння – у 71% пацієнток; у групі контролю – лише у 6%. Проведене оцінювання маркерів дисфункції ендотелію у досліджуваних груп після лікування. Уміст ГЦ знизився в 1,7 разу в основній групі та лише в 0,8 разу – у групі порівняння. Середній рівень ФН в основній групі знизився на 31,2 % у порівнянні з вихідними даними; у групі порівняння його рівень зменшився лише на 12,2%.

Заключення. Отже, було виявлено у III триместрі у вагітних з ВХВНК статистично достовірно високі показники рівнів гомоцистеїну (ГЦ) та фібронектину (ФН) у порівнянні з групою контролю. Зниження рівня ГЦ в 1,7 разу та вмісту ФН у плазмі крові у 1,5 разу свідчить про позитивний стабілізуючий вплив на ендотелій судин запропонованої нами комплексної терапії.

Ключові слова: варикозна хвороба вен нижніх кінцівок, гомоцистеїн, фібронектин, комплексна терапія.

Одним з найпоширеніших захворювань судинної системи людини є варикозне розширення вен (ВРВ), яке у жінок діагностують у 4 рази частіше, ніж у чоловіків. Варикозна хвороба часто прогресує в другій половині вагітності [5]. У виникненні захворювання істотна роль належить гормональним змінам у жіночому організмі під час вагітності, підвищеному тиску в судинах нижніх кінцівок, уповільненню швидкості кровотоку та пошкодженням судинної стінки. Ці зміни призводять до локальних розладів метаболізму і активації системи згортання крові. Захворювання вен у жінок часто ускладнює перебіг вагітності, пологів та післяпологового періоду [2, 4, 6].

Ураховуючи велике медичне та соціальне значення проблеми варикозної хвороби у вагітних, останнім часом проводяться інтенсивні пошуки своєчасної діагностики та лікування даної патології. Виявлення маркерів варикозної трансформації вен є одним зі шляхів ранньої діагностики захворювання [7]. Ключовою ланкою виявлення ланцюга реакцій перебудови венозних стінок є ендотеліальні кліти-

ни, що здійснюють контроль за судинною системою. До факторів, що беруть участь в ендотеліальному ураженні, належать атерогенні стимули (гомоцистеїн та фібронектин) та хронічна ендотеліальна агресія унаслідок запального процесу [1, 3].

Провідну роль у розвитку хронічної венозної недостатності відіграє дисфункція ендотелію і зміни гемостазу, зокрема гіперкоагуляція. Дисфункція ендотелію призводить до зміни судинної реактивності, активації каскаду внутрішньосудинного згортання і порушення цілісності судини та спостерігається здебільшого у вагітних з варикозною хворобою вен нижніх кінцівок (ВХВНК). Основними маркерами дисфункції ендотелію є гомоцистеїн (ГЦ) та фібронектин (ФН). Лікування цієї категорії хворих представляє значні труднощі, тому що може призвести до найбільш тяжких ускладнень в акушерстві, тромбозів і тромбоемболій легеневої артерії [8].

Мета дослідження: оцінювання впливу комплексної терапії на показники дисфункції ендотелію ГЦ та ФН у вагітних з ВХВНК.

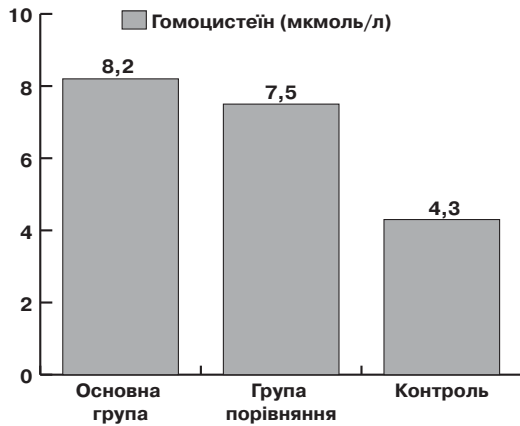
МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Для досягнення мети дослідження було проведено визначення показників ГЦ та ФН у 80 жінок з ВХВНК у III триместрі вагітності до та після проведеного лікування. Основна група – 42 вагітні з ВХВНК, які отримували запропоновану комплексну терапію у терміні 30–36 тиж (препарат з ангіопротекторною та венотонічною дією – по 1 капсулі 2 рази на добу, прямий антикоагулянт – по 250 ліпасемічних одиниць 2 рази на добу через 2 год після споживання їжі; градуйована еластична компресія; флавоноїд з прямою протівірусною та імуноотропною дією – по 8 крапель 3 рази на добу); група порівняння – 38 жінок з ВХВНК, які отримували традиційну терапію (місцево гепариновмісний мазевий препарат). У групу контролю увійшли 50 вагітних без ВХВНК.

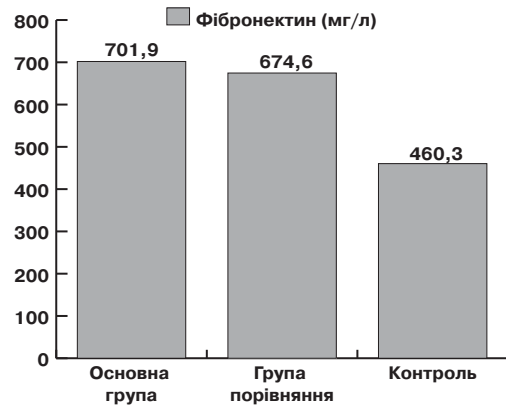
Визначення рівнів ГЦ та ФН у плазмі крові пацієнток проведено з використанням статистично достовірних наборів та поляризаційного флуоресцентного імуноаналізатора.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

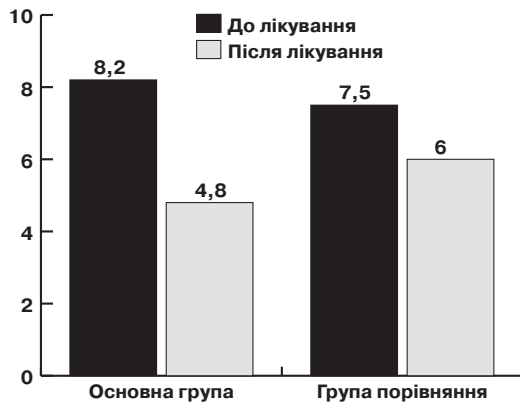
Під час аналізу концентрації ГЦ у плазмі венозної крові у вагітних з варикозною хворобою підвищення його рівня виявляли у 16 (38%) і 11 (28,9%) пацієнток основної групи та групи порівняння відповідно. У вагітних контрольної групи підвищення рівня ГЦ виявлено лише в 1 (2%) випадку, при цьому воно мало незначний характер. Під час дослідження середнього рівня ГЦ у групах виявлено, що рівень ГЦ підвищувався на статистично достовірні величини у вагітних з ВХВНК у порівнянні з контрольною групою ($p < 0,05$), однак при цьому підвищення не досягало критичних значень і в цілому не перевищувало позначки у 10 мкмоль/л. Середній рівень ГЦ у жінок основної групи становив $8,2 \pm 0,61$ мкмоль/л, у групі порівняння – $7,5 \pm 0,45$ мкмоль/л, що достовірно перевищувало показники



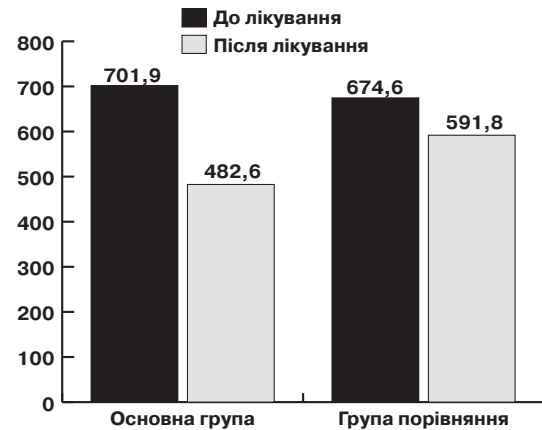
Мал. 1. Концентрація ГЦ у групах дослідження



Мал. 2. Концентрація ФН у групах дослідження



Мал. 3. Концентрація ГЦ у групах дослідження до та після лікування, мкмоль/л



Мал. 4. Концентрація ФН у групах дослідження до та після лікування, мг/л

вагітних групи контролю з інтактними судинами ($4,3 \pm 0,37$ мкмоль/л). Ці дані представлені на мал. 1.

У вагітних з варикозною хворобою було виявлено достовірно більш високий вміст ФН у плазмі крові у порівнянні з групою контролю, хоча це підвищення в цілому мало виражений характер (мал. 2). Так, в основній групі вміст ФН був підвищений у 29 (69%) випадках і становив у середньому $701,9 \pm 47$ мг/л. У вагітних з варикозною хворобою групи порівняння концентрація ФН була підвищена у 27 (71%) пацієнток і становила у середньому по групі $674,59 \pm 38$ мг/л. Тоді як у групі контролю дані показники становили $460,28 \pm 25$ мг/л, і підвищення відзначали лише у 3 (6%) вагітних ($p < 0,05$).

Грунтуючись на отриманих даних, можна констатувати вплив ВХВНК на розвиток системної дисфункції ендотелію, яка на молекулярному рівні впливає на плаценту незалежно від наявності у пацієнток клінічних проявів плацентарної недостатності.

Під час аналізу показників системи гемостазу було виявлено підвищення активності у плазмовій ланці гемостазу і так само у тромбоцитарній ланці. Зміни мали клінічно значущий характер і піддавалися корекції. Це узгоджується з даними інших дослідників про пряму залежність ступеня тромбофілії від рівнів ФН і ГЦ.

Було проведено оцінювання маркерів дисфункції ендотелію

ГЦ та ФН у плазмі венозної крові у вагітних з ВХВНК обох досліджуваних груп після проведеного лікування. Середній вміст ГЦ знизився у 1,7 разу і становив $4,8 \pm 0,44$ мкмоль/л в основній групі та лише у 0,8 разу у групі порівняння і становив $6,0 \pm 0,51$ мкмоль/л відповідно. Дані представлені на мал. 3.

При проведенні оцінювання впливу терапії на рівень ФН в плазмі крові у жінок з ВХВНК спостерігали достовірне зниження цього показника, про що свідчать дані, представлені на мал. 4.

Як видно із представлених даних, середній рівень ФН у жінок з ВХВНК після проведеної запропонованої нами комплексної терапії знизився на 31,2% у порівнянні з вихідними даними і становив $482,6 \pm 35$ мг/л. Уміст ФН у плазмі крові жінок, що отримували традиційне лікування, також мав тенденцію до зниження, проте його рівень зменшився лише на 12,2% та становив $591,8 \pm 42$ мг/л.

ВИСНОВКИ

Отже, було виявлено у III триместрі у вагітних з варикозною хворобою вен нижніх кінцівок (ВХВНК) статистично достовірно високі показники гомоцистеїну (ГЦ) та фібринектину (ФН) у порівнянні з групою контролю. Зниження рівня ГЦ в 1,7 разу та вмісту ФН в плазмі крові у 1,5 разу свідчить про позитивний стабілізуючий вплив на ендотелій судин запропонованої нами комплексної терапії.

Маркеры дисфункции эндотелия у беременных с варикозной болезнью вен нижних конечностей В.А. Бенюк, С.Д. Коваль, В.В. Курочка, Т.В. Ковалюк

Markers of endothelium dysfunction in pregnant women with varicose veins of the lower extremities V.O. Benyuk, S.D. Koval, V.V. Kurochka, T.V. Kovalyuk

Цель исследования: оценка влияния комплексной терапии на показатели дисфункции эндотелия гомоцистеина (ГЦ) и фибронектина (ФН) у беременных с варикозной болезнью вен нижних конечностей (ВБВНК).

Материалы и методы. Проведено определение показателей ГЦ и ФН у 80 беременных с ВБВНК в III триместре беременности до и после лечения. Основная группа – 42 беременные с ВБВНК, которые получали комплексную терапию в сроке 30–36 нед (препарат с ангиопротекторным действием, прямой антикоагулянт, градуированная эластичная компрессия; флавоноид с иммуномодулирующим действием); группа сравнения – 38 женщин с ВБВНК, которые получали местно гепариносодержащий мазевой препарат. В группу контроля вошли 50 беременных без ВБВНК.

Результаты. При анализе концентрации ГЦ в плазме крови у беременных с ВБВНК повышение его уровня выявляли у 38% и 28,9% пациенток основной группы и группы сравнения соответственно; в группе контроля – только у 2%. В основной группе содержание ФН было повышено у 69%; в группе сравнения – у 71% пациенток; в группе контроля – только у 6%. Проведена оценка маркеров дисфункции эндотелия в исследуемых группах после лечения. Содержание ГЦ снизилось в 1,7 раза в основной группе и только в 0,8 раза в группе сравнения. Средний уровень ФН в основной группе снизился на 31,2% по сравнению с исходными данными; в группе сравнения его уровень уменьшился только на 12,2%.

Заключение. Таким образом, было выявлено в III триместре у беременных с ВБВНК статистически достоверно высокие показатели гомоцистеина (ГЦ) и фибронектина (ФН) по сравнению с группой контроля. Снижение уровня ГЦ в 1,7 раза и содержания ФН в плазме крови в 1,5 раза свидетельствует о положительном стабилизирующем влиянии на эндотелий сосудов предложенной нами комплексной терапии.

Ключевые слова: варикозная болезнь вен нижних конечностей, гомоцистеин, фибронектин, комплексная терапия.

The objective: evaluation of the impact of the complex therapy on indexes of dysfunction of endothelium homocysteine and fibronectin in pregnant women with varicose veins of lower extremities.

Patients and methods. 80 pregnant women with varicose veins of the lower extremities before and after treatment underwent the determination of the indexes of homocysteine and fibronectin. The main group – 42 pregnant women with varicose veins of the lower extremities received complex therapy within 30–36 weeks (medication with angioprotective effect, direct anticoagulant; graduated elastic compression; flavonoid with immunotropic effect); comparison group – 38 women with varicose veins of the lower extremities, received local heparin-containing medication. The control group included 50 pregnant women without VVLE.

Results. In analysis of the concentration of the homocysteine in blood plasma in pregnant women with varicose veins of the lower extremities the increase of the level was detected in 38% and 28,9% of the patients of the main group and comparison group accordingly; in control group – only in 2%. In main group the content of fibronectin was elevated in 69%; in comparison group in 71% of the patients, in control group – only in 6%. After treatment, the assessment of the markers of the endothelium dysfunction in examined groups was performed. The content of homocysteine decreased in 1,7 times in main group and only in 0,8 times in comparison group. The average level of fibronectin in main group decreased on 31,2% in comparison with benchmark; in comparison group its level decreased only on 12,2%.

Conclusions. Thereby, we detected in third trimester in pregnant women with varicose veins of the lower extremities statistically credibly high indexes of homocysteine and fibronectin compared to the control group. Decrease of the level of homocysteine in 1,7 times and content of fibronectin in blood plasma in 1,5 times can be a sign of positive stabilizing effect on endothelium of blood vessels in suggested therapy.

Key words: varicose veins of lower extremities, homocysteine, fibronectin, complex therapy.

Сведения об авторах

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

Коваль София Дмитриевна – ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины», 04050, г. Киев, ул. Платона Майбороды, 8. E-mail: SdKoval@ukr.net

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

Ковалюк Татьяна Владимировна – Кафедра акушерства и гинекологии № 3 Национального медицинского университета имени А.А. Богомольца, 03148, г. Киев, ул. В. Кучера, 7

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Агеева М.И. Допплерометрические исследования в акушерской практике. – М.: Видар, 2008. – 112 с.
2. Демидов Б.С. Клиническое значение доплерометрии в диагностике и прогнозировании плацентарной недостаточности во втором и третьем триместрах беременности: Автореф. дис.... канд. мед. наук. – М., 2000. – 18 с.
3. Неймарк А.И. Дифференцированный подход к лечению варикозного расширения вен малого таза у женщин / А.И. Неймарк, А.А. Карпенко, Н.В. Шелковникова, Т.С. Таранина // Ангиология и сосуд. хирург. – 2007. – Т. 13, № 3. – С. 79–84.
4. Зубарев А.Р. Ультразвуковая диагностика заболеваний вен нижних конечностей / Зубарев А.Р., Богачев И.Ю., Митьков В.В. – М., 2009. – 104 с.
5. Маркин Л.Б. Кардиотокографические исследования при плацентарной дисфункции // Здоровье женщины. – 2009. – № 2. – С. 16–18.
6. Проскуракова О.В. Допплерография в гинекологии / Под ред. Зыкина Б.И., Медведева М.В. – М., 2009. – 133–144 с.
7. Медведь В.И. Топічна терапія варикозної хвороби та хронічної венозної недостатності у вагітних / В.І. Медведь, О.О. Данилків // Репродуктивне здоров'я жінки. – 2007. – № 5. – С. 62–64.
8. Scuitetus A.H. The pelvic venous syndromes: analysis of our experience with 57 patients / A.H. Scuitetus, J.L. Villavicencio, D.L. Gillespie // J.Vasc. Surg. – V. 36, № 5. – 2002. – P. 881–888.

Статья поступила в редакцию 25.05.17

Антифібринолітична терапія у клініці невиношування вагітності – аспекти лікувальної тактики

В.І. Пирогова, О.О. Ошуркевич

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького

Мета дослідження: оцінювання ефективності застосування транексамової кислоти (препарат Транексам) при частковому відшаруванні нормально розташованої плаценти у II триместрі вагітності у жінок з обтяженим акушерсько-гінекологічним анамнезом.

Матеріали та методи. Під спостереженням перебували 75 пацієнок з ускладненим ретрохоріальною гематомою I триместром вагітності, які повторно госпіталізовані у терміни 18–21 тиж з ознаками передчасного відшарування плаценти. Сліпим методом пацієнтки були рандомізовані на дві групи (основну та порівняння), що різнилися за типом гемостатичної терапії. Сформовані клінічні групи за віком ($26,5 \pm 0,8$ і $27,4 \pm 1,1$ року відповідно), паритетом, термінами гестації, соматичним і акушерсько-гінекологічним анамнезом, локалізацією і орієнтовними розмірами ретроплацентарних гематом були зіставними. Пацієнтки обох груп отримували сублінгвальний мікронізований прогестерон у добовій дозі 200 мг, антианемічну та симптоматичну терапію за показаннями.

В основній групі (45 вагітних) пацієнтки отримували як гемостатичну терапію препарат Транексам (Stada): стартово одномоментно 750 мг з добовою дозою 1500 мг протягом 5–7 днів до зупинки кровотечі. У групу порівняння увійшли 30 пацієнок, яким в комплексі лікувальних заходів проводили гемостатичну терапію препаратом етамзілат натрію. Оцінювали тривалість кровотечі зі статевих шляхів, регрес ретроплацентарної гематоми, тривалість перебування в стаціонарі, пролонгування і наслідки вагітності.

Результати. Клінічно зменшення інтенсивності кровотечі при використанні Транексаму спостерігалось через $24,6 \pm 2,1$ год від вживання стартової дози, тривалість кровотечі у середньому становила $3,5 \pm 0,3$ дні, тоді як у групі, у якій застосовували етамзілат натрію, тривалість кровотечі була достовірно більшою – $4,9 \pm 0,2$ дні ($p < 0,05$). Ці дані корелювали з даними ультразвукового контролю, які підтвердили відсутність прогресування ретрохоріальних гематом з другої доби при використанні препарату Транексам у 34 (75,6%) жінок основної групи, тоді як у групі порівняння зміни в аналогічні терміни спостерігалися лише у 10 (33,3%) пацієнок ($p < 0,05$). Більш швидке спинення кровотечі і, як наслідок, організація і розсмоктування гематом у ділянці відшарування плаценти у коротші терміни відбилися на результатах вагітності (передчасні пологи у групі порівняння відбувалися у 2,2 рази частіше, ніж в основній групі).

Заключення. Урахування особливостей фізіологічних механізмів функціонування фібринолітичної системи в період гестації та значення їх порушень у генезі ранніх і пізніх гестаційних кровотеч дозволяє обирати найбільш дієву лікувальну тактику. Транексам в ефективних добових дозах за тривалості курсу лікування 5–7 днів справляє виражену гемостатичну дію, не спричинює побічних ефектів, що дозволяє успішно пролонгувати вагітність і знизити частоту пізніх гестаційних ускладнень. Включення у комплекс терапії пацієнок з рецидивом ретроплацентарних гематом і формуванням часткового відшарування плаценти у II триместрі

гестації препарату антифібринолітичної дії Транексам є ефективним засобом не тільки щодо зупинки кровотечі, але й збереження вагітності, попередження формування плацентарної недостатності і забезпечення сприятливих наслідків вагітності. Накопичений досвід дозволяє зарахувати Транексам до препаратів першого вибору у клініці невиношування вагітності і рекомендувати його для широкого використання у медичній практиці.

Ключові слова: ретроплацентарна гематома, вагітність, антифібринолітична терапія, Транексам.

Пріоритетним завданням сучасної медицини є охорона здоров'я матері, забезпечення народження здорової дитини. У той самий час однією з нагальних проблем є збереження вагітності при звичному невиношуванні, яке є поліетіологічним синдромом. Даний синдром у разі перебігу з утворенням ретрохоріальних гематом і маткових кровотеч є предиктором не тільки втрати вагітності, але й розвитку пізніх ускладнень гестаційного процесу – відшарування нормально розташованої плаценти, плацентарної недостатності, затримки росту плода та акушерських кровотеч у пологах [6, 7]. Незважаючи на зусилля клініцистів, частота переривання вагітності в різні терміни, знизившись до певного рівня, протягом тривалого часу залишається сталою і, згідно з даними ВООЗ, у різних країнах світу становить від 10% до 25% всіх вагітностей. Передчасне відшарування нормально розташованої плаценти (ПВНРП) продовжує залишатися одним з найбільш грізних ускладнень вагітності та пологів, яке призводить до тяжких наслідків для матері та плода [7, 10, 14]. До сьогодні ПВНРП є однією з причин материнської смертності від кровотеч під час вагітності. За даними світової статистики частота ПВНРП коливається у досить широких межах – від 0,3–0,6 до 1,2–1,4% [10].

Незважаючи на тривалу наукову історію вивчення, проблема ПВНРП остаточно не вирішена. Існує реальний патогенез самого процесу ПВНРП, основу якого становлять чинники, які безпосередньо реалізують відшарування плаценти або її частини від ложа. При цьому один фактор є домінуючим, без участі якого ПВНРП неможлива. Серед «фонових станів», патологічних процесів патоморфологічного і патофізіологічного характеру, розвиток яких створює умови для реалізації ефекту домінуючого фактора ПВНРП, на особливу увагу заслуговує загроза переривання вагітності з утворенням ретрохоріальної гематоми на різних термінах гестації [7, 15]. Також заслуговує на увагу той факт, що до 30% передчасного відшарування нормально розташованої плаценти розвиваються у вагітних без проявів прееклампсії та екстрагенітальної патології, однак з ознаками на ускладненого перебігу ранніх термінів гестації. Відсутність сьогодні чітких уявлень про патогенетичні механізми передчасного відшарування плаценти на клітинному і тканинному рівнях, особливо в подібних клінічних ситуаціях, не дозволяє прогнозувати ризик ПВНРП і водночас зумовлює неопрацьованість адекватних профілактичних заходів [4, 10, 12, 13].

Згідно з гемостазіологічною концепцією, у патогенезі ПВНРП задіяні два основних фактори: прогресуюча облітерація просвіту матково-плацентарних артерій, яка призводить до гіперперфузії інтервельзієвого простору; гіперкоагуляція материнської крові та порушення функціонування антикоагуляційної «плодової» ланки гемостазу. Зрив механізмів місцевого гемостазу та виникнення умов для наростаючого тромбозу в міжворсинчастому просторі реалізується утворенням ретроплацентарної гематоми [15]. Саме при плацентарній недостатності частіше формуються мікротромби в судинах плаценти, що відображає потенційну «системну готовність» до профілактики кровотеч у матково-плацентарно-плодовому комплексі.

За нормального перебігу вагітності підвищується активність згортання крові в цілому, що є природним процесом, який пов'язаний не тільки з появою додаткового матково-плацентарного кола кровообігу, але й з підготовкою до можливої крововтрати під час пологів. Зміни в системі гемостазу під час вагітності включають активацію прокоагулянтних механізмів, збільшення факторів згортання, розвиток резистентності до активованого протеїну С, зниження активності протеїну С та активності інгібітору тканинного фактора. Основна функціональна спрямованість системи згортання крові орієнтована на підтримку оптимального рівня трансплацентарного обміну та профілактику можливих кровотеч під час вагітності та пологів, що досягається посиленням активності коагуляційної ланки гемостазу [3, 8]. Плацента і децидуальна тканина містять надлишок тромбoplastичних речовин (тканинних факторів), що створюють оптимальні умови для локального тромбоутворення. Ретроплацентарна кров згортається у 12 разів швидше, ніж капілярна кров, взята з пальця. У процесі забезпечення надійності і довготривалості фібринових згорток важливу роль відіграє фібринолітична система. Фібриноліз відображає складну реакцію між компонентами плазмінової системи організму (плазміногену, плазміну, активаторів і інгібіторів проферментів фібринолізу) і фібринолу.

З метою попередження відстрочених кровотеч активність цієї ланки гемостатичного балансу у вагітних пригнічена, що має фізіологічний сенс. Тканини матки (ендометрій, міометрій) у невагітної жінки відрізняються високою плазміногенактивуючою здатністю і істотно перевершують у цьому інші тканини організму. Доцільність активації фібринолізу в порожнині матки (як під час менструації, так і у першій фазі циклу) незаперечна з точки зору запобігання утворенню тромбів і розвитку внутрішньоматкової адгезії.

Важливо прогнозування ускладнень вагітності щодо розвитку маткових кровотеч у ранні терміни гестації, рецидивних ретрохоріальних гематом як предикторів ПВНРП, що надмірною активацією локальної фібринолітичної активності супроводжуються різноманітні патологічні процеси у репродуктивних органах (запальні захворювання органів малого таза, маткові кровотечі різного генезу, дисгормональні процеси, міома матки, ендометріоз).

Отже, оскільки філогенетично матка схильна реагувати протеолітичними подіями у відповідь на різні подразники, то пригнічення її фібринолітичної активності у процесі гестації є протективною передумовою виношування вагітності. Однак локальна активація фібринолізу спостерігається при хронічному ДВС-синдромі, що зумовлює потрапляння у зону ризику пацієнток з запальними процесами ендометрія в анамнезі, гормональними порушеннями до вагітності, ендометріозом, міомою матки, анормальними матковими кровотечами до вагітності, вродженими і набутими порушеннями гемостазу коагулопатичного характеру [8, 11].

Для діагностики стану системи згортання крові у моніторингу фізіологічної вагітності прийнято використовувати вимірювання активованого часткового тромбопластинового часу, протромбінового часу, фібриногену, розчинних фібрин-мономерних комплексів, міжнародного нормалізованого відношення, протромбінового індексу, числа тромбоцитів, часу згортання, рівня D-димеру. У вагітних та породіль з передчасним відшаруванням нормально розташованої плаценти спостерігається зниження вмісту в крові природного антикоагулянту антитромбіну і підвищення рівня маркера внутрішньосудинного згортання крові D-димеру [11]. Згідно з даними літератури, D-димер представляє продукт розпаду фібрину, невеликий фрагмент білка, присутній в крові після руйнування тромбу, і складається з двох D-фрагментів фібриногену, що з'єднуються, рівень якого поступово зростає і до моменту пологів може перевищувати вихідний у 3–4 рази. При фізіологічному перебігу вагітності в системі гемостазу відбуваються компенсаторно-приспосувальні зміни, у зв'язку з чим рівень D-димеру поступово зростає і до моменту пологів може перевищувати вихідний у 3–4 рази. D-димер під час вагітності у I триместрі збільшується приблизно в 1,5 разу, у II – до 2 разів, у III – майже у 3 рази. Значне (у 5–10 разів) підвищення рівня D-димеру спостерігається у жінок з патологічним перебігом вагітності, особливо за утворення ретрохоріальних гематом при загрозі невиношування.

Дані низки авторів свідчать про діагностичне і прогностичне значення визначення вмісту в крові вагітних антитромбіну і D-димеру для оцінювання ступеня вираженості гіперкоагуляційного синдрому та наявності внутрішньосудинного згортання крові. Визначення рівня D-димеру у венозній крові вважається на сьогодні одним з найбільш валідних методів діагностики ускладнень вагітності [2, 8]. Тривалий період життя D-димеру (близько 6 год) дозволяє проводити діагностику зі значною точністю.

Останнім часом підкреслюється особлива важливість балансу між інтенсивністю згортання крові та активністю фібринолізу при ДВЗ-синдромі: перший механізм може зумовлювати виникнення ішемічних і тромботичних явищ, а другий – призводити до маніфестації геморагічного синдрому.

Гострі та підгострі форми ДВЗ-синдрому можуть переходити у хронічні після купірування коагулопатій споживання, при яких ризик повторного прогресування ДВЗ-синдрому зберігається, що особливо важливо для вагітних з не прогресуючим відшаруванням нормально розташованої плаценти.

У 10–15% хворих клінічні ознаки ДВЗ-синдрому можуть бути відсутні. Це так звані латентні варіанти перебігу ДВС-синдрому. Діагностика здійснюється виключно на підставі спеціальних методів дослідження. Для підгострої форми ДВЗ-синдрому характерний більш сприятливий перебіг. На перший план виступають ознаки кровоточивості, які варіюють від помірно виражених до мінімальних. Такий стан може тривати досить довго – дні, тижні, однак приєднання якогось екзогенного стимулу переводить синдром з підгострої у гостру генералізовану форму. Необхідно також урахувати приховані форми ДВЗ-синдрому, більш характерні для хронічного його перебігу, що спостерігаються у 10% випадків [3, 8].

Будь-яка форма ДВС-синдрому має фазний перебіг, при цьому відмінність між ними якраз і полягає у переважанні тієї чи іншої фази. До особливостей першої фази ДВЗ-синдрому (компенсована активація гемостатичної системи) належать відсутність клінічних симптомів і ознак споживання компонентів системи гемостазу. Показники АЧТЧ, кількості тромбоцитів – у межах норми, однак відзначається невелике

зниження рівнів антитромбіну III. Особливостями другої фази ДВС (фаза декомпенсованої активації системи гемостазу, відповідає підгострій формі клінічного перебігу ДВС-синдрому) є початкові прояви коагулопатії і тромбоцитопатії споживання. Для неї характерною є нестабільність гемостазу і можливість провокування геморагічних ускладнень, наприклад, хірургічним втручанням без відповідної підготовки системи гемостазу. Відзначається постійне зниження кількості тромбоцитів та факторів коагуляції, постійне підвищення маркерів активації гемостазу і тромбофілії, у тому числі і ензим-інгібіторних комплексів, пролонгування АЧТЧ, постійне зниження концентрації антитромбіну III, підвищуються рівні ПДФ, D-димеру [2, 3, 5].

Розгорнутий ДВЗ-синдром відповідає гострій формі ДВС-синдрому, для якого характерна декомпенсація (зрив) системи гемостазу, що супроводжується масивними множинними геморагіями різної локалізації нарівні з мультиорганною недостатністю. Дуже важливо, що спонтанний розвиток гострої фази ДВЗ-синдрому (при невизначених першій і другій фазах) можливий при передчасному відшаруванні плаценти [7, 10, 11, 14]. Значно пролонгується АЧТЧ, кількість тромбоцитів зменшується до 40% від початкового рівня, рівні фібриногену, антитромбіну III знижуються до 50% від вихідних показників, відзначається різко виражене підвищення рівнів ПДФ та D-димеру.

Препарат для гемостатичної терапії, який використовується під час вагітності, повинен відповідати низці вимог: відсутність тератогенних ефектів, ембріо- та фетотоксичності; швидка і ефективна дія; відсутність кумулятивного ефекту; незначний системний вплив на гемостаз. Останній фактор є особливо важливим, оскільки активація внутрішньосудинного згортання, з одного боку, може призвести до мікротромбозу, що порушує плацентацию, особливо в умовах фізіологічної гіперкоагуляції під час вагітності, а з іншого боку – небезпечна для організму матері у зв'язку з ризиком розвитку тромбозу [3, 4, 9].

Транексамова кислота (Транексам), будучи антифібринолітиком, специфічно інгібує активацію профібринолізину (плазміногену) і його перетворення у фібринолізин (плазмін). Це дозволяє препарату справляти гемостатичну дію без системного і вираженого впливу на гемостаз [1, 9]. Важливою є здатність Транексаму пригнічувати продукцію кінинів та інших активних пептидів, задіяних у розвитку запальних реакцій, що дозволяє впливати ще на одну патогенетичну ланку процесу невиношування і сприяти пролонгуванню вагітності [4, 9, 12, 15].

У дослідженнях, проведених у Скандинавії за 19-річний період спостереження за участі 238 000 жінок, не було відзначено підвищення частоти тромботичних ускладнень у порівнянні зі звичайним рівнем тромбозів серед пацієнток аналогічного віку. Було доведено, що при застосуванні транексамової кислоти коагуляційний потенціал крові у вагітних не підвищується, отже, ймовірність розвитку тромбозу залишається на популяційному рівні [5, 9].

Ефективність препарату Транексам безпосередньо пов'язана з вибором адекватної дози [1]. Достатня для досягнення мети концентрація транексамової кислоти у плазмі становить 30–50 мкг/мл. Для отримання даної концентрації препарату рекомендується дотримуватися певних схем його призначення: початкова доза за наявності кровотечі, що маніфестує при розвитку загрози переривання вагітності, має становити 20–25 мг/кг (750 мг per os), оскільки використання більш низьких доз недоцільно з погляду фармакодинаміки препарату. У середньому у I триместрі вагітності добова доза транексамової кислоти при кровотечі становить до 1000 мг, у II і III триместрах вагітності – від 1000 до 2000 мг на добу [9, 12].

Мета дослідження: оцінювання ефективності застосування транексамової кислоти (препарат Транексам) при частковому відшаруванні нормально розташованої плаценти у II триместрі вагітності у жінок з обтяженим акушерсько-гінекологічним анамнезом.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Під спостереженням перебували 75 пацієнток з ускладненим ретрохоріальною гематомою I триместром вагітності, які повторно госпіталізовані у терміни 18–21 тиж з ознаками передчасного відшарування плаценти. У спостереження не включали вагітних з важкими екстрагенітальними захворюваннями; передчасним розривом плодового міхура.

Об'єктивне загальносоматичне, клініко-лабораторне, акушерське обстеження вагітних проводили рутинними методами згідно з чинними наказами МОЗ України. Стан фетоплацентарного комплексу (ФПК) оцінювали із використанням комплексу методів: ультразвукової фетометрії і плацентометрії, доплерометрії, кількісного визначення гормонів ФПК. Ультрасонографію ФПК і доплерометрію кровотоку проводили за допомогою апарату «Philips 5000». Для оцінювання кривих швидкостей кровотоку визначали систолодіастолічне відношення (С/Д), пульсаторний індекс (ПІ) та індекс резистентності (ІР) за М.В. Медведєвим (1996).

Визначення гормонів ФПК у сироватці крові вагітних – естріолу (E_3), прогестерону (П), плацентарного лактогену (ПЛ) проводили імунохемілюмінесцентним методом з використанням комерційних тест-систем. Досліджували систему гемостазу з кількісним визначенням одного з найбільш перспективних тестів для раннього виявлення ДВЗ-синдрому – рівня D-димеру у сироватці крові [2].

Сліпим методом пацієнтки були рандомізовані на дві групи (основну та порівняння), що різнилися за типом гемостатичної терапії. Сформовані клінічні групи за віком ($26,5 \pm 0,8$ і $27,4 \pm 1,1$ року відповідно), паритетом, термінами гестації, соматичним і акушерсько-гінекологічним анамнезом, локалізацією і орієнтовними розмірами ретроплацентарних гематом були зіставні. Пацієнтки обох груп отримували сублінгвальний мікронізований прогестерон у добовій дозі 200 мг, антианемічну та симптоматичну терапію за показаннями.

У основній групі (45 вагітних) пацієнтки отримували як гемостатичну терапію препарат Транексам (Stada): стартово одномоментно 750 мг з добовою дозою 1500 мг протягом 5–7 днів до спинення кровотечі. У групу порівняння увійшли 30 пацієнток, яким у комплексі лікувальних заходів проводили гемостатичну терапію препаратом етамзілат натрію. Оцінювали тривалість кровотечі зі статевих шляхів, регрес ретроплацентарної гематоми, тривалість перебування в стаціонарі, пролонгування і результати вагітності.

Статистичне оброблення даних виконане за допомогою електронних таблиць Microsoft Excel і пакета прикладних програм Statistica for Windows, v. 8.0 (StatSoft Inc, США).

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Клінічно зменшення інтенсивності кровотечі при використанні Транексаму спостерігалось через $24,6 \pm 2,1$ год від вживання стартової дози, тривалість кровотечі у середньому становила $3,5 \pm 0,3$ дні, тоді як у групі, у якій застосовували етамзілат натрію, тривалість кровотечі була достовірно більшою – $4,9 \pm 0,2$ дні ($p < 0,05$). Ці дані корелювали з даними ультразвукового контролю, які підтвердили відсутність прогресування ретрохоріальних гематом з другої доби при використанні препарату Транексам у 34 (75,6%) жінок основної групи, тоді як у групі порівняння аналогічні зміни у такі самі терміни спостерігалися лише у 10 (33,3%) пацієнток

($p < 0,05$). Більш швидке спинення кровотечі і, як наслідок, організація і розсмоктування гематом у ділянці відшарування плаценти в коротші терміни відбулися на результатах вагітності (передчасні пологи у групі порівняння відбувалися у 2,2 разу частіше, ніж в основній групі).

Середня кількість тромбоцитів пацієнток досліджуваних груп знаходилась у межах фізіологічної норми і становила $203,5 \times 10^9/\text{л}$ в основній групі та $207 \times 10^9/\text{л}$ – у групі порівняння. Середнє значення АЧТЧ у пацієнток обох груп становило $35,1 \pm 5,2$ с і відрізнялось від нормативних показників. Застосування Транексаму приводило до зниження величини АЧТЧ до $27,3 \pm 1,6$ с в основній групі (різниця між основною та групою порівняння – 5 с; $p < 0,05$).

У ході дослідження встановлено, що середній вміст D-димеру у пацієнток обох груп до початку терапії перевищував орієнтовні показники норми у 1,5 разу і становив $2258,5 \pm 3152,5$ нг/мл. Аналіз змін рівня D-димеру і зіставлення з наслідками вагітності засвідчив, що сприятливому перебігу вагітності відповідали стабілізація і зниження рівня D-димеру до $1400\text{--}1500$ нг/мл, що спостерігалось у 38 (84,4%) пацієнток основної групи, які отримували Транексам. У групі порівняння вираженої динаміки змін рівня D-димеру не встановлено. Під час аналізу показників гемостазу на системному рівні у жінок, які отримували терапію Транексамом, не відзначено негативних змін під час та після проведеної терапії.

У процесі лікування покращання матково-плацентарного кровотоку спостерігалось в обох групах, однак вираженість і час появи позитивних змін різнилися. За даними УЗД і доплерометрії (організація гематоми) в основній групі у 20 (44,4%) вагітних вже на $8,2 \pm 0,4$ доби були відсутні порушення маткового кровотоку ІБ ступеня, а у 21 (46,7%)

випадку відзначена повна нормалізація матково-плодового кровотоку, що відповідало позитивному клінічному перебігу. Вихідні гемодинамічні порушення в основній групі зберігались лише у 4 (8,9%) вагітних. У той самий час позитивна динаміка матково-плацентарного кровотоку у вагітних групи порівняння спостерігалась пізніше – у середньому на $14,3 \pm 0,9$ доби ($p < 0,05$), а показник нормалізації у цей період становив 50,0% серед пацієнток з вихідним порушенням гемодинаміки ІА і ІБ ступенів.

Отже, нами встановлено, що Транексам в ефективних добох дозах за тривалості курсу лікування 5–7 днів справляє виражену гемостатичну дію, не спричинює побічних ефектів, що дозволяє успішно пролонгувати вагітність і знизити частоту пізніх гестаційних ускладнень.

ВИСНОВКИ

1. Урахування особливостей фізіологічних механізмів функціонування фібринолітичної системи в період гестації та значення їх порушень у генезі ранніх і пізніх гестаційних кровотеч дозволяє обирати найбільш дієву лікувальну тактику.

2. Включення у комплекс терапії пацієнток з рецидивом ретроплацентарних гематом і формуванням часткового відшарування плаценти у II триместрі гестації препарату антифібринолітичної дії Транексам є ефективним засобом не тільки спинення кровотечі, але й збереження вагітності, попередження формування плацентарної недостатності і забезпечення сприятливих наслідків вагітності.

3. Накопичений досвід дозволяє зарахувати Транексам до препаратів першого вибору у клініці невиношування вагітності і рекомендувати його для широкого використання у медичній практиці.

Антифибринолитическая терапия в клинике невынашивания беременности – аспекты лечебной тактики

В.И. Пирогова, О.О. Ошуркевич

Цель исследования: оценка эффективности применения транексамовой кислоты (препарат Транексам) при частичной отслойке нормально расположенной плаценты во II триместре беременности у женщин с отягощенным акушерско-гинекологическим анамнезом.

Материалы и методы. Под наблюдением находились 75 пациенток с осложненным ретрохориальной гематомой I триместром беременности, повторно госпитализированные в сроки 18–21 нед с признаками преждевременной отслойки плаценты. Слепым методом пациентки были рандомизированы на две группы (основную и сравнения), что отличались по типу гемостатической терапии. Сформированы клинические группы по возрасту ($26,5 \pm 0,8$ и $27,4 \pm 1,1$ года соответственно), паритету, срокам гестации, соматическому и акушерско-гинекологическому анамнезу, локализации и ориентировочным размерам ретроплацентарных гематом были сопоставимы. Пациентки обеих групп получали сублигивальный микронизированный прогестерон в дозе 200 мг, антианемическую и симптоматическую терапию по показаниям.

В основной группе 45 беременных получали как гемостатическую терапию препарат Транексам (Stada): стартово одномоментно 750 мг с суточной дозой 1500 мг в течение 5–7 дней до остановки кровотечения. В группу сравнения вошли 30 пациенток, которым в комплексе лечебных мероприятий проводили гемостатическую терапию препаратом этамзилат натрия. Оценивали продолжительность кровотечения из половых путей, регресс ретроплацентарной гематомы, продолжительность пребывания в стационаре, пролонгацию и исход беременности.

Результаты. Клинически уменьшение интенсивности кровотечения при использовании Транексама наблюдалось через $24,6 \pm 2,1$ ч от приема начальной дозы, длительность кровотечения

в среднем составила $3,5 \pm 0,3$ дня, тогда как в группе, принимавшей этамзилат натрия, продолжительность кровотечения была достоверно больше – $4,9 \pm 0,2$ дня ($p < 0,05$). Эти данные коррелировали с данными ультразвукового контроля, подтвердившего отсутствие прогрессирования ретрохориальных гематом со вторых суток при использовании препарата Транексам у 34 (75,6%) женщин основной группы, тогда как в группе сравнения аналогичные изменения в те же сроки наблюдались лишь у 10 (33,3%) пациенток ($p < 0,05$). Более быстрая остановка кровотечения и, как следствие, организация и рассасывание гематом в области отслойки плаценты в более короткие сроки отразились на исходах беременности (преждевременные роды в группе сравнения происходили в 2,2 раза чаще, чем в основной группе).

Заключение. Учет особенностей физиологических механизмов функционирования фибринолитической системы в период гестации и значение их нарушений в генезе ранних и поздних гестационных кровотечений позволяет выбирать наиболее действенную лечебную тактику. Транексам в эффективных суточных дозах при продолжительности курса лечения 5–7 дней приводит к выраженному гемостатическому действию, не вызывает побочных эффектов, позволяет успешно пролонгировать беременность и снизить частоту поздних гестационных осложнений. Включение в комплекс терапии пациенток с рецидивом ретроплацентарных гематом и формированием частичного отслоения плаценты во II триместре гестации препарата антифибринолитического действия Транексам является эффективным средством не только для остановки кровотечения, но и сохранения беременности, предупреждения формирования плацентарной недостаточности и обеспечения благоприятных исходов беременности. Накопленный опыт позволяет отнести Транексам к препаратам первого выбора в клинике невынашивания беременности и рекомендовать его для широкого использования в медицинской практике.

Ключевые слова: ретроплацентарная гематома, беременность, антифибринолитическая терапия, Транексам.

Antifibrinolytic therapy in the clinic for miscarriage – aspects of medical tactics

V.I. Pyrohova, O.O. Oshurkevich

The objective: to evaluate the efficacy of tranexamic acid (Tranexam drug) accompanied by pregnancy with a partial detachment of a normally located placenta in the second trimester of pregnancy in women with a history of obstetrical gynecological anamnesis.

Patients and methods. Under observation were 75 patients with complicated retrochorial hematoma at first trimester of pregnancy, re-hospitalized at the time of 18–21 weeks with signs of premature placental abruption. The blind method of the patient was randomized into two groups (baseline and comparison), which differed in the type of haemostatic therapy. Clinical groups were formed by age ($26,5 \pm 0,8$ and $27,4 \pm 1,1$ years, respectively), parity, gestational age, somatic and obstetric-gynecological history, localization and approximate sizes of retroplacental hematomas were comparable. Patients from both groups received sublingual micronized progesterone at a dose of 200 mg, anti-anemia and symptomatic therapy according to indications.

In the main group, 45 pregnant women received a haemostatic therapy with the drug Tranexam (Stada): 750 mg at a single dose at a single dose of 1500 mg for 5 to 7 days before bleeding stopped. 30 patients, who underwent haemostatic therapy with sodium etamzilate in a complex of therapeutic measures, made a comparison group. The duration of hemorrhage from the genital tract, the regression of the retrochorial hematoma, the length of stay in the hospital, the prolongation and the consequences of pregnancy were estimated.

Results. Clinically, a decrease in the intensity of bleeding with Tranexam was observed $24,6 \pm 2,1$ hours after the initial dose, bleeding duration aver-

aged $3,5 \pm 0,3$ days, whereas in the group taking sodium etamzilate, the bleeding time was significantly longer – $4,9 \pm 0,2$ days ($p < 0,05$). These data correlated with ultrasound data confirming the absence of progression of retrochorial hematomas from the second day with the use of Tranexam in 34 (75,6%) of the women in the main group, whereas in the comparison group, similar changes occurred at the same time in only 10 (33,3%) of patients ($p < 0,5$). The faster stopping of bleeding and, as a consequence, the organization and resorption of hematomas in the region of placental detachment in a shorter period affected the effects of pregnancy (the frequency of preterm labor in the comparison group occurred 2,2 times more often than in the main group).

Conclusion. Taking into account the peculiarities of the physiological mechanisms of the functioning of the fibrinolytic system during the gestation period and the significance of their disturbances in the genesis of early and late gestational bleeding allows us to choose the most effective therapeutic tactics. Tranexam in effective daily doses with course duration of treatment of 5–7 days gives a pronounced haemostatic effect, does not cause side effects, and allows successfully prolonging the pregnancy and reducing the frequency of late gestational complications. Inclusion in the treatment complex of patients with recurrence of retroplacental hematomas and formation of partial placental detachment in the second trimester of gestation of the preparation of antifibrinolytic action to Tranexam is an effective means not only to stop bleeding, but also to preserve pregnancy, prevent the formation of placental insufficiency and ensure favorable pregnancy outcomes. Accumulated experience allows attributing Tranexam to the drugs of the first choice in the clinic for miscarriage and recommending it for widespread use in practice.

Key words: retroplacental hematoma, pregnancy, antifibrinolytic therapy, Tranexam.

Сведения об авторах

Пирогова Вера Ивановна – Львовский национальный медицинский университет имени Данила Галицкого, 79010, г. Львов, ул. Пекарская, 69; тел. (050) 581-94-48. E-mail: pyroh@mail.lviv.ua, ORCID 0000-0002-1205-6365

Ошуркевич Оксана Орестовна – Львовский национальный медицинский университет имени Данила Галицкого, 79010, г. Львов, ул. Пекарская, 69

СПИСОК ЛИТЕРАТУРИ

1. Васильев С.А., Виноградов В.Л., Гемджян Э.Г. Транексам – антифибринолитический гемостатик / Тромбоз, гемостаз, реология. – 2008. – № 1. – С. 28–29.
2. Демина Т.Н., Чайка К.В. Определение D-димера с целью прогнозирования тромботических осложнений у беременных и родильниц группы риска // Медико-социальные проблемы семьи. – 2006. – Т. 11, № 4. – С. 24–32.
3. Сидельникова В.М., Кириющенков П.А. Гемостаз и беременность. – М.: Трида-Х, 2004.
4. Тингборн Л. Ингибиторы фибринолиза при лечении геморрагических расстройств // Лечение гемофилии. – 2007. – № 42.
5. de Lange N.M., Lancé M.D., de Groot R. et al. Obstetric hemorrhage and coagulation: an update. Thromboelastography, thromboelastometry, and conventional coagulation tests in the diagnosis and prediction of postpartum hemorrhage // Obstet. Gynecol. Surv. – 2012. – Vol. 67, № 7. – P. 426–435.
6. Fonseca E. Prediction of the patient at risk for spontaneous preterm labour and delivery // J. Perinatal. Med. – 2013. – Vol. 41. – P. 236–238.
7. Ghaheh H., Feizi A., Mousavi M., Sohrabi D., Mesghari L., Hosseini Z. Risk factors of placental abruption // J Res Med Sci. – 2013. – Vol. 18, No 5. – P. 422–426.
8. Lavee O, Kidson-Gerber G. Update on inherited disorders of haemostasis and pregnancy. Obstet Med. 2016 Jun;9(2):64–72.
9. Peitsidis P., Kadir R.A. Antifibrinolytic therapy with tranexamic acid in pregnancy and postpartum // Expert Opin. Pharmacother. – 2011. – Vol. 12, № 4. – P. 503–516.
10. Rasmussen S., Irgens L.M. Occurrence of placental abruption in relatives // BJOG. – 2009. – Vol. 116, № 5. – P. 693.
11. Su L.L., Chong Y.S. Massive obstetric haemorrhage with disseminated intravascular coagulopathy // Best Pract. Res. Clin. Obstet. Gynaecol. – 2012. – Vol. 26, № 1. – P. 77–90.
12. Tengborn L. Fibrinolytic inhibitors in the management of bleeding disorders // Treatment of Hemophilia. – 2007. – № 42. – 15 p.
13. The WOMAN Trial (World Maternal Antifibrinolytic Trial): tranexamic acid for the treatment of postpartum haemorrhage: an international randomised, double blind placebo controlled trial. Shakur H1, Elbourne D, Gymezoglu M, Alfirevic Z, Ronsmans C, Allen E, Roberts I. Trials. 2010 Apr 16;11:40.
14. Tower C.L., Regan L. Intrauterine haematomas in a recurrent miscarriage population // Hum. Reprod. – 2001. – Vol. 16, № 9. – P. 2005–2007.
15. Van Oppenraaij R.H., Jauniaux E., Christiansen O.B. et al. Predicting adverse obstetric outcome after early pregnancy events and complications: a review // Hum. Reprod. Update. – 2009. – Vol. 15, № 4. – P. 409–421.

Статья поступила в редакцию 23.05.17

Особливості репродуктивного та соматичного анамнезу вагітних з недиференційованою дисплазією сполучної тканини

А.Л. Костюк

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

Мета дослідження: вивчення особливостей соматичного та репродуктивного анамнезу вагітних з недиференційованою дисплазією сполучної тканини з метою ранньої діагностики подальших акушерських та перинатальних ускладнень.

Матеріали та методи. Обстежено 100 пацієнток з клініко-лабораторними ознаками недиференційованої дисплазії сполучної тканини. На підставі отриманих результатів пацієнтки були розподілені на дві групи: основну групу – 50 жінок (вираженість ≥ 6 балів), яких розцінювали як пацієнток з вираженою недиференційованою дисплазією сполучної тканини, і групу порівняння – 50 жінок (вираженість < 6 балів), яких розцінювали як пацієнток без вираженої недиференційованої дисплазії сполучної тканини.

Результати. Результати проведених досліджень свідчать про важливу роль встановлення особливостей соматичного і репродуктивного анамнезу вагітних з клініко-лабораторними та функціональними ознаками недиференційованої дисплазії сполучної тканини.

Заключення. Отримані результати необхідно використовувати для проведення прегравідарної підготовки і прогнозування можливих акушерських і перинатальних ускладнень під час вагітності.

Ключові слова: недиференційована дисплазія сполучної тканини, репродуктивний і соматичний анамнез.

Недиференційована дисплазія сполучної тканини (нДСТ) на сьогодні зумовлена як великою поширеністю даної патології у популяції (частота окремих її проявів, за даними різних авторів, коливається від 26% до 80%), так і різноманітністю та важкістю її клінічних проявів [1, 2]. Сьогодні дисплазія сполучної тканини (ДСТ) трактується як група генетично гетерогенних та клінічно поліморфних патологічних станів, для яких характерне порушення формування сполучної тканини (СТ) в ембріональний та постнатальний періоди, та поєднує в собі низку генних синдромів (Марфана, Елерса–Данлоса) та недиференційовані форми з мультифакторіальними механізмами розвитку.

Незважаючи на високий ризик виникнення ускладнень при диференційованій дисплазії сполучної тканини (лДСТ), на практиці особливо часто доводиться стикатися з нДСТ. На відміну від синдромних форм прояву, нДСТ нерідко залишаються без належної уваги. У той самий час універсальність сполучнотканинного дефекту при нДСТ передбачає різноманітність вісцелярних змін, частина з яких може мати серйозні клінічні наслідки.

В акушерській практиці проблема нДСТ вельми актуальна, оскільки поширеність даного синдрому сягає 80% серед жінок репродуктивного віку [3, 4]. Ураховуючи системність ураження, нДСТ може чинити негативний вплив на перебіг вагітності, спричинювати виникнення перинатальної захворюваності та смертність новонароджених. Так, загроза переривання вагітності становить 50% у жінок з нДСТ [5, 6]. Також при нДСТ дуже ча-

сто спостерігається плацентарна дисфункція (ПД), передчасне вилиття навколоплідних вод (ПВНВ) тощо [1, 7].

Проте відомості про особливості преморбідного фону у таких жінок суперечливі, що стало підставою до проведення наукового дослідження з даного питання.

Мета дослідження: вивчення особливостей соматичного та репродуктивного анамнезу вагітних з нДСТ для ранньої діагностики подальших акушерських і перинатальних ускладнень.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Було обстежено 100 пацієнток з клініко-лабораторними ознаками нДСТ.

На підставі отриманих результатів пацієнтки були розподілені на дві групи: основну групу – 50 жінок (вираженість нДСТ < 6 балів), яких вважали пацієнтками з вираженою нДСТ, та групу порівняння – 50 жінок (вираженість нДСТ < 6 балів), яких вважали пацієнтками без вираженої нДСТ.

Критеріями залучення пацієнток у дослідження були: наявність ознак нДСТ, вік пацієнток (від 22 до 45 років), термін вагітності (38–40 тиж), наявність рубця на матці після операції кесарева розтину. Критерії виключення: диференційовані форми ДСТ, важка екстрагенітальна патологія та багатоплідна вагітність.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Усі залучені у дослідження пацієнтки були зіставні за віком та соматичним здоров'ям. Вік залучених у дослідження вагітних коливався від 22 до 45 років і становив у середньому $30,2 \pm 1,2$ та $28,2 \pm 0,9$ року відповідно за групами. Аналіз співвідношення маси тіла та зросту в обстежених вагітних відхилень від популяційних норм не виявив: середня маса тіла становила $60,8 \pm 2,14$ та $63,3 \pm 2,15$ кг, середній зріст – $167,1 \pm 3,2$ та $164,9 \pm 4,6$ см відповідно за групами. Проте у пацієнток основної групи відзначено більш високі показники коефіцієнта «маса тіла/зріст» – 2,9 та 2,7 відповідно, що не мало статистичної значущості. Ураховуючи мультифакторіальність синдрому нДСТ, а також системність ураження за даної патології, важливе значення мають вивчення анамнезу, вихідний стан здоров'я матері, у зв'язку з чим було досліджено стан здоров'я обстежених вагітних з аналізом особливостей соматичного та гінекологічного анамнезу.

Відмінностей у частоті перенесених у дитинстві інфекційних захворювань у групах виявлено не було, проте в основній групі частіше відзначали краснуху (54,0%), пневмонію (18,%) та ГРЗ (64,0%) (OR=1,2; CI:0,7–1,6 та OR=4,1; CI:0,9–6,9, OR=1,3 та CI:0,6–2,1 відповідно), тоді як у групі порівняння – вітряну віспу (20,0%) (OR=0,8; CI:0,4–1,3).

Серед захворювань ЛОР-органів у пацієнток основної групи переважав хронічний тонзиліт – 24,0% (OR=2,5; CI:1,7–2,9) та хронічний гайморит – 8,0% (OR=2,4; CI:1,1–3,2). Крім того, у 2,0% хворих даної групи було проведено тонзилектомію. У частоті інших захворювань відмінностей виявлено не було. Також

у пацієнток з нДСТ було відзначено більшу частоту виникнення хронічного бронхіту – 10,0% (OR=1,6; CI:0,5–1,9) та бронхіальної астми – 4,0% (OR=1,4; CI:0,1–1,7), проте наведені вище відмінності також не мали статистичної значущості.

У соматичному анамнезі даного дослідження у пацієнток основної групи серед захворювань серцево-судинної системи значний відсоток становив порок мітрального клапана (ПМК) – 20,0% (OR=4,4; CI:2,9–5,8) і вегетосудинна дистонія (ВСД) – 46,0%, (OR=1,7; CI:1,4–2,6). Крім того, у пацієнток даної групи в 2,5 рази частіше реєстрували варикозну хворобу. Під час вивчення захворювань травного тракту було відзначено більш високу частоту виникнення хронічного гастриту – 22,0% (OR=1,6; CI:1,3–2,2) та гастродуоденіту – 8,0% (OR=3,2; CI:2,1–4,9) в основній групі. Також у даній групі вдвічі частіше діагностували виразкову хворобу дванадцятипалої кишки та дискінезію жовчовивідних шляхів (OR=0,3; CI:0,1–1,7). Серед захворювань сечовидільної системи у пацієнток основної групи частіше діагностували хронічний пієлонефрит – 20,0% (OR=3,3; CI:2,1–4,9), і лише у цій групі відзначено нефроптоз (4,0%) та сечокам'яну хворобу (6,0%).

За даними низки авторів [1, 2], до найчастіших клінічних проявів нДСТ належить міопія. Згідно з отриманими результатами відзначено високу частоту міопії в основній групі з переважанням міопії середнього – 20,0% та високого ступеня – 8,0% (OR=1,4; CI:1,1–2,9), з хірургічною корекцією – 4,0%. Крім того, в основній групі у 4 рази частіше виявляли астигматизм. Аналіз захворювань ендокринної системи у групах не виявив достовірних відмінностей за частотою. Однак в основній групі частіше відзначали вузловий зоб – 4,0% (OR=2,0; CI:0,1–2,8) та аутоімунний тиреоїдит – 8,0% (OR=1,4; CI:0,9–2,6). Крім того, лише в основній групі відзначено патологію грудних залоз (фіброзно-кістозну мастопатію) – 10,0%, з них у 2,0% пацієнток виявлено перенесені операції на грудній залозі в анамнезі. Під час вивчення опорно-рухового апарату з метою уточнення міри вираженості нДСТ було зафіксовано переважання сколіозу та плоскостопості в основній групі. Крім того, у 12,0% (OR=2,3; CI:1,3–3,9) обстежених пацієнток основної групи констатували вивихи в анамнезі.

Інші автори відзначають, що нДСТ впливає на стан репродуктивного здоров'я, перебіг вагітності і пологів, що зумовило інтерес вивчення акушерського і гінекологічного анамнезу [3, 4].

Середній вік настання менархе в обох групах був практич-

но однаковий та становив у середньому $13,2 \pm 1,2$ року, проте у пацієнток основної групи вдвічі частіше відзначали пізню менархе (понад 15 років) і нерегулярний менструальний цикл. Тривалість менструального циклу становила $29,7 \pm 0,6$ і $29,3 \pm 0,6$ доби відповідно. Переважну більшість пацієнток обох груп раніше спостерігали та лікували з приводу різних захворювань жіночих статевих органів. Під час вивчення структури гінекологічної захворюваності було відзначено високу частоту виникнення цервіциту в основній групі – 66,0% (OR=1,4; CI:1,2–2,3) та хронічного сальпінгоофориту – 16,0% (OR=3,3; CI:2,1–3,8). Дисфункцію яєчників діагностували лише у пацієнток основної групи – 10,0% (OR=2,4; CI:1,9–3,7). Достовірних відмінностей щодо інших нозологій у групах виявлено не було: ендометріоз – 8,0% та 6,0% (OR=1,2; CI:0,5–2,0), безплідність – 10,0% та 10,0% (OR=1,2; CI:0,2–2,2) відповідно.

За даними літератури [5–7], аутоімунний компонент є одним зі значущих факторів у патогенезі ДСТ, у зв'язку з чим було проведено аналіз вихідної інфекційно-запальної захворюваності з визначенням спектра можливих збудників. Серед збудників у пацієнток основної групи переважали вірус простого герпесу (ВПГ) – 20,0% (OR=1,7; CI:0,5–2,4) та цитомегаловірус (ЦМВ) – 14,0% (OR=2,4; CI:0,2–3,7), а також уреаплазма – 18,0% (OR=1,2; CI:0,3–1,8) та мікоплазма – 6,0% (OR=2,0; CI:0,1–1,2).

Більшість пацієнток, включених у дослідження, народжували повторно. У кожній четвертій пацієнтки основної групи і кожній п'ятій пацієнтки групи порівняння відзначено штучні аборти в анамнезі. Проте в основній групі у 4 рази частіше відзначали ранні викидні – 12,0% (OR=3,9; CI:2,7–7,0), також лише у цій групі відзначено пізні мимовільні викидні – 8,0%.

Наведене вище свідчить про несприятливий акушерський анамнез при нДСТ, що необхідно враховувати під час планування вагітності у даних пацієнток.

ВИСНОВКИ

Результати проведених досліджень свідчать про важливу роль встановлених особливостей соматичного та репродуктивного анамнезу у вагітних з клініко-лабораторними та функціональними ознаками недиференційованої дисплазії сполучної тканини. Отримані результати необхідно використовувати для проведення прегравідарної підготовки та прогнозування можливих акушерських і перинатальних ускладнень під час вагітності.

Особенности репродуктивного и соматического анамнеза беременных с недифференцированной дисплазией соединительной ткани

А.Л. Костюк

Цель исследования: изучение особенностей соматического и репродуктивного анамнеза беременных с недифференцированной дисплазией соединительной ткани с целью ранней диагностики последующих акушерских и перинатальных осложнений.

Материалы и методы. Обследовано 100 пациенток с клинико-лабораторными признаками недифференцированной дисплазии соединительной ткани. На основании полученных результатов пациентки были распределены на две группы: основную группу – 50 женщин (выраженность ≥ 6 баллов), расцениваемых как пациентки с выраженной недифференцированной дисплазией соединительной ткани, и группу сравнения – 50 женщин (выраженность < 6 баллов), расцениваемых как пациентки без выраженной недифференцированной дисплазии соединительной ткани.

Результаты. Результаты проведенных исследований свидетельствуют о важной роли установленных особенностей соматического и репродуктивного анамнеза беременных с клинико-лабораторными и функциональными признаками недифференцированной дисплазии соединительной ткани.

Заключение. Полученные результаты необходимо использовать для проведения прегравидарной подготовки и прогнозирования возможных акушерских и перинатальных осложнений при беременности.

Ключевые слова: недифференцированная дисплазия соединительной ткани, репродуктивный и соматический анамнез.

Features of the genesial and somatic anamnesis at pregnant women with an undifferentiated dysplasia of connecting tissue

A.L. Kostyuk

The objective: to study features of the somatic and genesial anamnesis at pregnant women with an undifferentiated dysplasia of connecting tissue for possibility of early diagnostics of the subsequent obstetric and perinatal complications.

Patients and methods. 100 patients with clinical-laboratory signs an undifferentiated dysplasia of connecting tissue are surveyed. On the basis of the received results of the patient were divided into two groups: the main – 50 women (expression ≥ 6 points) regarded as patients with the expressed undifferentiated dysplasia of connecting tissue and group of comparison – 50 women (expression < 6 points), regarded as patients without the connecting tissue expressed by an undifferentiated dysplasia.

Results. Results of the conducted researches testify to an important role of the established features of the somatic and genesial anamnesis at pregnant women with clinical-laboratory and functional signs of an undifferentiated dysplasia of a connecting tissue.

Conclusion. The received results need to be used for carrying out pregravidary preparation and forecasting of possible obstetric and perinatal complications at pregnancy.

Key words: undifferentiated dysplasia of connecting tissue, genesial and somatic anamnesis.

Сведения об авторе

Костюк Алевтина Леонтьевна – Кафедра акушерства, гинекологии и перинатологии Национальной медицинской академии последипломного образования имени П.Л. Шупика, 01011, г. Киев, ул. Арсенальная, 5. E-mail: pror-first@nmapo.edu.ua

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Кесова М.И. Течение беременности и родов у пациенток с дисплазией соединительной ткани // Вестник Национального медико-хирургического Центра им. Н.И. Пирогова. – 2011. – Т. 6, № 2. – С. 81–84.
2. Климанцев И.В. Дисплазия соединительной ткани и плацентарная недостаточность // Акушерство и гинекология. – 2009. – № 1. – С. 21–24.
3. Лукина Т.С. Математическое прогнозирование недифференцированной дисплазии соединительной ткани // Вестник новых медицинских технологий. – 2012. – № 4. – С. 69–70.
4. Павлов О.Г. Терапия препаратами магния при беременности у женщин с недифференцированной дисплазией соединительной ткани // Вестник новых медицинских технологий. – 2014. – № 1. – С. 5–10.
5. Сухих Г.Т. Беременность, роды и послеродовый период у женщин после операций на матке при недифференцированных формах дисплазии соединительной ткани // Акушерство и гинекология. – 2010. – № 2. – С. 26–29.
6. Фадеева Т.С. Беременность у женщин с дисплазией соединительной ткани // Вестник Российского Государственного медицинского университета. – 2015. – № 2. – С. 171–172.
7. Фадеева Т.С. Анализ течения беременности и родов у женщин с недифференцированной дисплазией соединительной ткани // Вестник новых медицинских технологий. – 2009. – № 2. – С. 106–107.

Статья поступила в редакцию 19.05.17

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.

Гормональная контрацепция у несовершеннолетних и женщин молодого возраста, взаимосвязь с исходами беременности и родов

П.Н. Веропотвелян¹, В.В. Радченко², Н.В. Пивнева³, Е.Г. Осадчук³

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

²ФПО «Днепропетровская медицинская академия», г. Кривой Рог

³Центр планирования семьи и репродукции человека», г. Кривой Рог

Беременность и роды у несовершеннолетних нуждаются в пристальном внимании врачей разных специальностей – психологов, терапевтов, эндокринологов и акушеров-гинекологов ввиду высокой частоты осложнений. При этом важную роль играют вопросы планирования семьи и медико-социальной помощи подросткам и женщинам молодого возраста с гарантированными информационными услугами и эффективным консультированием в аспекте улучшения демографической ситуации в стране и состояния здоровья населения. Комбинированные оральные контрацептивы являются рекомендованными у несовершеннолетних одновременно с использованием барьерной контрацепции.

Ключевые слова: несовершеннолетние, контрацепция, осложнения беременности и родов.

Как известно, проблема контрацепции в настоящее время является важной и актуальной. А. Lethaby и В. Прилепская акцентируют внимание на том, что контрацепция – это комплекс мероприятий, направленный на предупреждение нежелательной беременности с минимальным вредом для здоровья, в том числе и у молодых женщин [1, 9].

Особое внимание и интерес практических врачей привлекает эффективность и приемлемость контрацепции у женщин пубертатного возраста, который характеризуется рядом физиологических, анатомических, психологических изменений, позволяющих приспособиться к изменяющимся экономическим, социальным и культурным условиям жизни. Интересным является то, что в настоящее время биологическое взросление несовершеннолетних происходит раньше, чем у предыдущих поколений, хотя при этом они часто еще не достигают психосоциальной зрелости. Что же касается экономической независимости, то она приходит к ним еще позднее.

В пубертатный период завершается заключительная фаза созревания гипоталамических структур, регулирующих функцию репродуктивной системы, устанавливается стабильный режим секреции гонадотропин-рилизинг гормона (ГнРГ). Выбросы ГнРГ становятся более частыми и происходят каждые 70–100 мин, в среднем один раз в час [3]. Данный ритм получил название цирхорального (часового). Он формируется под влиянием церебральных структур и обусловлен генетически. Е. Knobil в исследованиях доказал, что цирхоральный тип выделения ГнРГ является основой контроля гонадотропной функции аденогипофиза [24]. В ответ на ритмичное выделение ГнРГ увеличивается выделение ФСГ, что приводит к усилению синтеза эстрогенов в яичниках. Наступает момент, когда достижение определенного уровня эстрогенов в крови является сигналом овуляторного выброса лютеинизирующего (ЛГ) и фолликулостимулирующего гормона (ФСГ).

Известно, что вероятность зачатия различна в течение менструального цикла. Еще Barret (1989) было подсчитано, что риск наступления беременности после полового контакта без предохранения в среднем составляет 20% и повышается до 30% в перiovуляторный период. Исследование, проведенное в Великобритании, показало, что при половом контакте в период овуляции беременеют около 50% женщин уже в течение первого цикла. Жизнеспособность сперматозоидов в половом тракте женщины сохраняется от 3 до 7 сут, а неоплодотворенной яйцеклетки – 12–24 ч.

Многие подростки испытывают большие трудности адаптации к этому периоду своей жизни, у некоторых возникают сексуальные проблемы.

В исследованиях ученых показано, что значительная часть сексуально активных подростков не состоит в браке, но имеют высокую частоту половых отношений [9]. Они нерегулярно используют или совсем не применяют контрацепцию, тем самым подвергая себя риску наступления незапланированной беременности.

Несовершеннолетние сталкиваются с огромным количеством проблем, обусловленных их сексуальным и половым здоровьем. В первую очередь это последствия незапланированной беременности, исходом которой часто становится аборт. Как известно, ранние роды также связаны с более высокой частотой осложнений со стороны матери и ребенка. А рождение ребенка у одинокой несовершеннолетней женщины уменьшает шансы на получение хорошего образования, профессиональной ориентации и ухудшает социальную адаптацию.

Отсутствие контрацептивной защиты во время полового акта повышает риск заражения заболеваниями, передающимися половым путем, и ВИЧ.

В настоящее время для девушек-подростков могут быть рекомендованы комбинированные гормональные контрацептивы. Нами были изучены методы контрацепции у несовершеннолетних. Комбинированные эстроген-гестагенные препараты являются наиболее распространенным средством и экстренной контрацепции у молодежи по общеизвестной методике.

Группы были сформированы методом сплошного отбора при проведении специально организованного профилактического осмотра в возрасте от 13 до 18 лет.

После получения согласия на участие в исследовании респонденты прошли психологическое тестирование с использованием анонимного анкетирования по специально разработанной анкете – опроснику.

Программа исследования предусматривала изучение особенностей сексуального поведения, готовности к ответственному сексуальному и брачному партнерству, анализ репродуктивных установок и контрацептивного поведения.

Рассматривались вопросы гинекологической заболеваемости девушек-подростков, а также сравнивалась частота возникновения и степень тяжести осложнений беременности и родов у несовершеннолетних и у молодых женщин.

Средний возраст сексуального дебюта составил $16,08 \pm 0,04$ года. Начало половой жизни в 18 лет отметили 12,4%, в 17 лет – 22,2%, в 16 лет – 36,3%, в 15 лет – 22,1% опрошенных. Имели сексуальный дебют до 15 лет 7% подростков, в том числе до 14 лет – 2,1%. У 72 % сексуально активных несовершеннолетних сексуальный дебют был планируемым, у 22% произошел «случайно», в 6% случаев первый сексуальный контакт носил принудительный характер, 28,9% девушек считали, что получили «недостаточное половое воспитание», а 41% – «практически никакого». Между тем 98,5% респондентов отметили, что им известен хотя бы один метод контрацепции. Среди наиболее известных методов несовершеннолетние назвали использование презерватива – 89,2%, внутриматочных контрацептивов – 58,5% и гормональных контрацептивов – 54% опрошенных.

Средний возраст наступления первой беременности составил $16,9 \pm 0,4$ года. В 59,7% случаев был произведен аборт по желанию женщины, в том числе прерывание было произведено в сроке 11–12 нед беременности у 3,1%. В 6,7% случаев беременность была прервана по медицинским показаниям, 33,6% несовершеннолетних приняли решение вынашивать беременность.

Каждая женщина вне зависимости от возраста имеет право самостоятельно решать вопрос о материнстве. Однако, несмотря на наличие и доступность современных методов контрацепции, искусственное прерывание беременности, к сожалению, остается распространенным способом планирования семьи.

Предварительным условием проведения операции по искусственному прерыванию беременности является информированное добровольное согласие несовершеннолетней, основанное на информации о состоянии ее здоровья, сроке беременности, возможных последствиях аборта. Согласно литературным данным в настоящее время единственным социальным показателем для искусственного прерывания беременности является беременность, наступившая в результате изнасилования, то есть преступления, предусмотренного законодательством [10].

Репродуктивное поведение молодых женщин

В возрасте до 25 лет зарегистрированные браки теперь не являются доминирующими. Среди тех, кто проживает совместно с партнером, половина состоят в гражданском браке. Так, по данным исследователей, в 2010 г. на 1000 женщин в возрасте 20–24 лет регистрировали брак лишь 391, что почти в 2 раза меньше, чем в возрасте 25–29 лет. Но, тем не менее, в течение года перед наступлением беременности количество незамужних женщин уменьшается почти на 20%. Вслед за этим следует лавинообразное заключение браков в течение 7 мес беременности, что ведет к сокращению доли незамужних в этой возрастной группе еще на 30–40%. Автор сообщает, что на момент рождения первенца не состоит в браке каждая четвертая девушка в возрасте 20–24 лет [11].

Во многих странах Европейского Союза за последние 20–25 лет резко повысился удельный вес незарегистрированных партнерских отношений, особенно в младших возрастных группах (16–19 лет). Больше всего сожительств в 1995 году было зафиксировано в Дании, Франции и Великобритании, меньше всего – в Ирландии. Сравнение возрастных показателей рождаемости за 1990–2012 гг. показывает изменение за счет перемещения пика рождаемости в прошлые годы с возрастной группы 20–24 лет на 25–29 лет.

У женщин в возрасте 20–24 лет после почти двукратного снижения в 80–90-е годы XX века рождаемость остается относительно стабильной, на уровне около 90 рождений на 1000 женщин, но 24,7% детей рождены вне брака [11].

Среди женщин, которым были проведены аборты в 2012 году, удельный вес пациенток в возрасте 20–24 лет составил 24,4%, при том, что их доля в возрастной структуре женщин репродуктивного возраста составляет всего 14,6%. Вместе с тем, по сравнению с 2008 г., число абортов среди женщин этого возраста снизилось на 26%. Для сравнения: на 23% снизился показатель абортов в группе 25–29 лет, на 19% – в группе 30–34 лет, на 16% – в группе 35–39 лет.

Следовательно, наблюдается положительная тенденция сокращения количества абортов среди более молодых женщин по сравнению со старшими возрастными группами. Однако меры по профилактике незапланированной беременности продолжают оставаться актуальными.

Выбор метода контрацепции у несовершеннолетних и у молодых женщин

При выборе метода контрацепции для несовершеннолетних девушек и молодых женщин надо учитывать противозачаточную эффективность, безопасность метода, его обратимость, переносимость, механизм действия, влияние на метаболизм, эндокринную систему, применение других медикаментов, доступность противозачаточного средства, легкость использования.

Сочетание эффективности, обратимости и ряда неконтрацептивных эффектов характеризуют прежде всего гормональную контрацепцию. По надежности метод приближается к 100%.

Анализ результатов социологического исследования показал, что женщины в возрасте от 15 до 24 лет чаще, чем пациентки более старшего возраста, используют мужские презервативы – 59% (против 45% суммарно во всех возрастных группах) и прерванный половой акт – 26% (против 23% соответственно). Это методы, которые лежат в области ответственности мужчин и отличаются недостаточной эффективностью. В то же время несовершеннолетние и молодые женщины более часто применяли комбинированные оральные контрацептивы.

Необходимо обратить внимание практического врача, что столь высокая частота применения КОК не означает, тем не менее, что этот метод молодые женщины использовали хотя бы на протяжении года. При этом 38% опрошенных отметили, что применяли два и более метода контрацепции [12].

В других исследованиях сообщается, что средняя продолжительность применения КОК составляет около 6–7 мес. На протяжении года отказываются от них 68% женщин, а это в 2 раза выше, чем в странах Европы [3].

K. Fleming и соавторы [2] проводили исследование (4167 пациенток в возрасте 14–45 лет), в ходе которого сопоставляли продолжительность применения различных методов контрацепции. Через год КОК использовали только 55% женщин.

Проведенное исследование также демонстрирует высокую эффективность средств пролонгированного действия (имплант, внутриматочная спираль – ВМС, вагинальное кольцо).

ВМС является наиболее популярным среди пациенток и обладает высоким контрацептивным действием. Для несовершеннолетних ВМС – средство мало приемлемое вследствие небольших размеров полости матки. Условием использования ВМС является регулярная половая жизнь (иначе она теряет свой противозачаточный смысл) и постоянный партнер, поскольку частая смена половых партнеров опасна инфицированием. Чаще всего эти условия несовершеннолетними не соблюдаются, в связи с чем от использования ВМС у несовершеннолетних нерожавших женщин лучше отказаться.

А что касается молодых женщин, как информируют В. Winner и соавторы, С. Egarter и соавторы [4, 6], некоторые пациентки опасаются физического вмешательства, присутствия «инородного тела», и такие средства становятся для них мало приемлемыми. ВМС с медью применяли только 6% опрошенных (против 11% в старших возрастных группах).

Таким образом, используемые методы контрацепции среди несовершеннолетних и молодых женщин пока отличаются применением недостаточно эффективных средств. Потребность в современных гормональных контрацептивах остается высокой, а процент их использования – низким.

Современные гормональные препараты не оказывают значительного влияния на гомеостаз, в том числе метаболизм и систему свертывания крови у здоровых женщин, но при этом обладают рядом профилактических и лечебных свойств. Во всем мире гормональные противозачаточные средства широко используют с учетом неконтрацептивных эффектов, поскольку их лечебные эффекты расширяют возможности терапии многих гинекологических заболеваний [12].

Гормональная контрацепция включает комбинированные эстроген-гестагенные контрацептивы и чисто гестагенные препараты. Всемирная организация здравоохранения и Международная ассоциация детских и подростковых гинекологов рекомендуют для предохранения от беременности у сексуально активных подростков КОК содержащие минимальные дозы женских половых гормонов. Все средства этой группы разрешены к использованию у менструирующих несовершеннолетних женщин.

Доза этинилэстрадиола во многом определяет переносимость КОК. Этинилэстрадиол после приема внутрь быстро и практически полностью всасывается, но биодоступность его из-за пресистемной конъюгации и первичного метаболизма составляет всего около 60%. В крови этинилэстрадиол связывается с альбуминами плазмы крови и одновременно индуцирует повышение уровня половых стероидов связывающего глобулина (ПССГ). Этинилэстрадиол подвергается ароматическому гидроксиглированию с образованием метаболитов, которые присутствуют в свободной форме или в форме конъюгатов, выделяется только в форме метаболитов в соотношении 2:3 с мочой и желчью, период полувыведения составляет около 16–24 ч.

Активное влияние этинилэстрадиола на печень может выражаться не только в повышении вероятности холестаза, но и в разнообразных побочных эффектах, ассоциированных с увеличением синтеза печеночных белков, что в результате приводит к активации свертывающей системы крови и ренин-ангиотензин-альдостероновой системы. У здоровых девушек клинического значения эти особенности действия этинилэстрадиола не имеют, но при наличии предрасположенности к тем или иным нарушениям возможно появление побочных реакций и даже осложнений.

Прогнозировать и выявлять предрасположенность у молодых женщин очень сложно [13], так как их личный анамнез еще не накопил достаточного количества событий, способных спровоцировать реализацию заложенного в генотипе риска. Это диктует необходимость снижения количества этинилэстрадиола до минимально эффективной и максимально безопасной дозы.

Чувствительность к половым гормонам у девушек в период полового созревания выше, чем у взрослых женщин, поэтому микродоза этинилэстрадиола, обладая лучшей переносимостью, оказывается достаточной для контроля цикла. Выбор КОК, содержащих микродозы этинилэстрадиола, требует также максимальной нейтральности в отношении метаболизма, переживающего в течение пубертата в период определенного напряжения, связанного с физиологическими особенностями роста и формированием временной инсулинорезистентности.

Минимальная доза этинилэстрадиола позволяет уменьшить риск эстроген-зависимой прибавки массы тела, связанной с задержкой жидкости, и увеличения уровня триглицеридов, поступающих в жировые депо. Повышение массы тела – один из главных страхов юных пациенток, и во время консультирования необходимо убедить девушку в отсутствии серьезных оснований бояться увеличения массы тела. Снижение количества этинилэстрадиола одновременно улучшает переносимость КОК, поскольку такие побочные эффекты, как тошнота, рвота, головная боль, головокружение, депрессия, снижение полового влечения, нагрубание грудных желез прямо зависят от дозы эстрогена. Улучшение переносимости определяет повышение приверженности пациенток к контрацептивному методу.

Кроме снижения дозы этинилэстрадиола, минимизировать вероятные негативные влияния на обмен веществ и улучшить переносимость контрацепции возможно правильным подбором прогестагена. Основными требованиями молодежи к противозачаточным средствам являются: высокая эффективность (65%), безопасность для здоровья, отсутствие побочных эффектов, контроль менструального цикла (53%) и простота использования метода (28%) [14].

Д. Ноорег [3] указал на важность эффективности при низкой дозе гормонов для снижения побочных эффектов (85%), низкого уровня побочных эффектов (40%), возможность регуляции менструального цикла (58%). В 2011 г. I. Ersek и соавторы [7] сообщили, что важное значение имеет независимость используемого метода контрацепции от полового акта, что частота отказов от выбранного метода контрацепции варьирует от 30% в Германии до 81% в Бразилии. В то же время С. Moreau и соавторы [8] информируют, что 64,6% пациенток прекратили использование КОК из-за побочных эффектов, 42% из них без предварительной консультации с врачом.

В крупном исследовании CHOICE определяющим в выборе метода названы удобство и простота использования КОК, регулярность менструального кровотечения [6].

Следовательно, если несовершеннолетние и молодые женщины предпочитают КОК, увеличить приверженность к ним можно путем улучшения качества консультирования в отношении побочных симптомов, неконтрацептивных эффектов, объема кровопотери.

В 2013 г. М. Gallo [14] сообщает, что никаких различий не было выявлено в контрацептивной эффективности КОК, содержащих 20 мкг этинилэстрадиола (ЕЕ) по сравнению с большей дозой.

Многие авторы отмечают высокую эффективность низкодозированных препаратов с различными прогестагенами последнего поколения – индекс Перля для 20ЕЕ/дрозипиренон (ДРСП) составил 0,81 20ЕЕ/диеногест (ДГС) – 0,94, что аналогично комбинации 20ЕЕ/левоноргестрол (ЛНГ) [15, 16].

Целесообразно отметить, что различия переносимости препаратов обусловлены в основном прогестагенным компонентом за счет их андрогенной и глюкокортикоидной активности. В этом аспекте W. Oelkers и соавторы [17] информируют, что возможно для улучшения переносимости КОК лучше использовать прогестагены без андрогенного действия. Благоприятными эффектами являются антиминералкортикоидный и антиандрогенный, которыми обладает ДРСП – производное спиронолактона. Подавление овуляции достигается при использовании ДРСП в суточной дозе 3 мг. Такая доза объясняется отсутствием этильного радикала в молекуле ДРСП и как следствие – более мягким воздействием на рецепторы прогестерона. Это повышает его безопасность, так как исключает ингибирование цитохрома Р450 в печени, характерного для этилированных прогестагенов. ДРСП обладает высокой биодоступностью, не требует

активации в печени и не кумулируется в организме при многократном применении [17].

Исследователи указывают, что по сравнению со своим предшественником спиронолактоном, антимиералкортикоидная активность ДРСП приблизительно в 8 раз выше, следовательно, указанный эффект 3 мг ДРСП равен 25 мг спиронолактона [18].

Учеными было проиллюстрировано улучшение переносимости препаратов с удлинённым режимом приема – 24 дня и 4 дня – без гормонов. Возможные преимущества удлинённой фазы плацебо включают более выраженное подавление фолликулогенеза, улучшение симптомов предменструального напряжения, которые часто проявляется в течение периода плацебо, и потенциального улучшения эффективности [19].

Кроме того, данные демонстрируют, что КОК в режиме 24/4, связаны с более короткой продолжительностью кровотечения, чем 21/7, и способствуют снижению частоты пропуска таблеток [20].

Побочные эффекты и их частота

В 2014 году W. Caiyan и соавторы [22] сделали вывод, что ни одно серьезное осложнение на фоне приема КОК 20ЕЕ/ДРСП у молодых здоровых женщин не было зарегистрировано, 85,6% пациенток были удовлетворены применением препарата.

В другом исследовании в 2014 году V. Fu и соавторы [23] сообщили, что по сравнению с группой плацебо межменструальные кровотечения отмены регистрировались у 13% (против 3% при приеме плацебо), тошнота наблюдалась у 5 (4%), кожная сыпь – у 4 (2%) пациенток [33].

В 2011 году M.N. Gevorgyan и соавторы [25], в 2012 году V.N. Prilepskaya и соавторы [26], в 2014 году А. Тихомиров [27] информируют, что среди пациенток, применявших 30 ЕЕ/ДРСП (медиана) и 20ЕЕ/ДРСП (дарилия), отмечены ациклические кровянистые выделения (4% и 3,2% соответственно), кровотечения прорыва (0,3% и 4,5%), увеличение массы тела на 1–2 кг (9% и 2%), болезненность грудных желез (масталгия) (5,6% и 10%).

В 2014 году M. Gallo и соавторы в обзоре отмечают, что от 25% до 2/3 пациенток связывали прием КОК с увеличением массы тела. Однако причинно-следственной связи не было найдено [28]. Указываются отдельные механизмы, которые вероятно могут привести к увеличению массы тела за счет индукторов задержки жидкости (минералокортикоидное действие), повышению объема подкожного жира, особенно в груди и на бедрах (эстрогенное действие), увеличению потребления продуктов питания за счет воздействия на центр сытости и аппетита или увеличению мышечной массы (андрогенный эффект), хотя, как отмечают исследователи, это маловероятно [22].

Результаты шести сравнительных исследований, касающихся прибавки массы тела на фоне приема КОК, содержащих 30 мкг ЕЕ и выше с различными типами гестагенов показали увеличение массы тела от 0,26 кг до 0,70 кг. Два исследования с препаратами, содержащими ЕЕ 20 мкг, иллюстрируют преимущественно ДРСП по сравнению с ДГС (снижение массы тела на 0,67 кг для 20ЕЕ/ДРСП по сравнению с небольшим увеличением массы тела для 20ЕЕ/ДГС).

Как отмечает в 2015 году G. Dikke, в отличие от других гестагенов ДРСП имеет биохимические и фармакологические профили подобные эндогенному прогестерону, особенно в отношении антимиералкортикоидной и антиандрогенной активности. Он противодействует эстроген-индуцированной стимуляции ренин-ангиотензин-альдостероновой системы и блокирует тестостерон, препятствуя его взаимодействию с рецепторами андрогенов [11]. Из-за этих харак-

теристик он имеет потенциал в отношении уменьшения массы тела, кровяного давления, уровней липопротеинов низкой плотности, и, кроме того, повышения уровня липопротеинов высокой плотности. Он уменьшает задержку воды, которую обычно регистрируют при использовании других КОК (отечность, масталгия, головная боль). При этом исследователи сообщают, что масса тела уменьшается в среднем на 0,78 кг, а у 19% пациенток более чем на 2 кг в течение 20–25 циклов [29, 30].

T. Lawrie и соавторы [31] указывают, что Кокрановский обзор 30 исследований с 13 923 участниками показали, что пациентки, применявшие КОК, содержащие прогестагены 3-го поколения, использовали их реже по сравнению с пациентками, принимавшими препараты с гестагенами 2-го поколения. Гестагены 3-го поколения реже, чем второго вызывали межменструальные кровотечения. По сравнению с ДГС пациентками в группе ДРСП реже жаловались на болезненность в грудных железах [31].

Женщины помимо контрацепции могут применять любые низкодозированные монофазные КОК для нормализации менструальной функции. КОК с 20ЕЕ/ДРСП имеет дополнительное преимущество, проявляющееся в уменьшении количества дней кровотечения / кровомазания [11].

W. Caiyan и соавторы (2014) провели многоцентровое открытое клиническое исследование с участием 600 пациенток, использовавших на протяжении 13 циклов препарат с 20ЕЕ/ДРСП. Было показано, что продолжительность цикла составила $26,3 \pm 12,4$ дня, число дней менструации снизилось с $5,9 \pm 3,2$ до $5,0 \pm 1,6$ дня. Исследователи сообщают, что процент пациенток с межменструальными кровотечениями снизился с 14,5% в первом цикле до 2,3 (в 6,3 раза) – в 12-м цикле [22].

Индукторы повышения приверженности к гормональным контрацептивам

R. Napri и соавторы [32] установили, что когда выбранный метод контрацепции соответствует ожиданиям пациентки, и она получает значительное физическое и психологическое облегчение, долгосрочная приверженность к препарату довольно высока, а побочные эффекты воспринимаются как незначительные.

Многие исследователи показали положительное влияние КОК, содержащих ДРСП, на психологическое состояние, к 6-му циклу приема [31, 33, 34]. R. Krattenwacher, I. Magg и соавторы [29, 35] указывают на улучшение настроения. Другие исследователи обнаружили уменьшение симптомов депрессии [27], положительный эффект при предменструальном синдроме (ПМС) и даже при предменструальном дисфорическом расстройстве (ПМДР) [36].

C. Wong и соавторы [38], основываясь на 7 рандомизированных клинических исследованиях, продемонстрировали снижение дисменорей у 497 молодых пациенток. Для разных гестагенов 3-го поколения не обнаружено разницы в их эффективности, выявлены преимущества КОК 3-го поколения по сравнению с КОК 2-го поколения.

Для пациенток молодого возраста особенно важно состояние кожи. В исследованиях ряда ученых не было доказано существенной разницы в уменьшении акне легкой степени при различных типах гестагенов [39]. W. Van Vloten и соавторы [40] информируют, что клиническая эффективность КОК, содержащего ДРСП, при гиперандрогенных состояниях оказалась аналогичной применению препарата Диане-35, содержащего ципротерона ацетат.

I. Maloney и соавторы, W. Koltun и соавторы [41, 42] в рандомизированном клиническом исследовании с использованием 20ЕЕ/ДРСП в течение 6 циклов (количество участников – 266 в группе, получавшие КОК, и 268 – в группе плацебо) показали, что снижение проявлений акне произо-

шло у 49% пациенток при воспалительных поражениях (папулы, пустулы) в сравнении с плацебо – 33% и у 40% при невоспалительных поражениях в сравнении с плацебо – 22%. Полное или почти полное исчезновение симптомов наблюдали у 22% пациенток, что говорит об эффективности 20ЕЕ/ДРСП в терапии, по крайней мере, умеренных проявлений акне.

Artymuk N.V. и соавторы (2015) констатировали, что использование ДРСП с 30 и 20 мкг ЕЕ обладает сходным эффектом и не оказывает значительного влияния на массу тела, окружность талии и бедер. К 6-му циклу применения препараты способствуют статистически значимому уменьшению жирности кожи и выраженности акне, индекс Ферримана-Голлвея $2,8 \pm 0,5$ и $3,0 \pm 0,6$ балла соответственно ($p < 0,05$) [43].

Сохранение репродуктивного здоровья у несовершеннолетних и молодых женщин возможно при помощи повышения качества оказания медицинской помощи при планировании семьи на основе выбора наиболее эффективных методов контрацепции, приемлемых с точки зрения предпочтений и ожиданий самой пациентки.

Контроль менструального цикла и минимум побочных эффектов могут стать эффективной составляющей для несовершеннолетних и молодых женщин в повышении приверженности к КОК. Таким образом, назначение КОК несовершеннолетним и молодым женщинам сохраняет репродуктивный потенциал и улучшает состояние их здоровья.

Особенности течения беременности, родов у несовершеннолетних и у молодых женщин

Проблема беременности и родов у несовершеннолетних и молодых женщин актуальна во всем мире. Раннее начало сексуальных отношений в сочетании с низким уровнем знаний в этой области и плохой осведомленностью о контрацепции привели к такому явлению, как «юное материнство» [44].

В литературе опубликовано множество разрозненных работ, которые сходятся в одном – частота осложнений во время беременности и родов у несовершеннолетних выше, чем у женщин среднего репродуктивного возраста [45].

E.S. Mikhlini соавторы (2016) провели ретроспективный анализ истории родов и индивидуальных карт 410 родильниц с одноплодной беременностью без наличия серьезной экстрагенитальной патологии. В основную группу вошли 300 несовершеннолетних пациенток и 110 пациенток среднего репродуктивного возраста – в контрольную группу.

Критерии исключения из анализа:

- повторнородящие пациентки;
- несовершеннолетние с наличием серьезной экстрагенитальной патологии, которая могла независимо от других факторов повлиять на исход беременности и родов;
- первородящие старшего возраста (≥ 30 лет);
- пациентки с многоплодной беременностью;
- с рубцом на матке и тазовым предлежанием плода.

Были найдены статистически значимые различия между подгруппами несовершеннолетних 13–15-летних (1-я подгруппа) и 16–17-летних (2-я подгруппа) основной и контрольной групп. У беременных 1-й подгруппы была достоверно большая прибавка массы тела за время беременности, чаще наблюдалась гипопроотеинемия, в родах чаще происходило раннее излитие околоплодных вод, дистресс плода, а также признаки хориоамнионита по данным гистологического исследования послерода [46].

У беременных 2-й подгруппы по сравнению с совершеннолетними пациентками контрольной группы наблюдается достоверно большая прибавка массы тела, частота железодефицитной анемии, дистресса плода во время беременности, преждевременного излития околоплодных вод, хориоамни-

онита по данным гистологического исследования послерода, но также как и у первой подгруппы меньше общая продолжительность родов.

У пациенток 1-й подгруппы по сравнению с пациентками 2-й подгруппы в 1,7 раза повышен риск возникновения патологической прибавки массы тела, гипопроотеинемии – в 4,5 раза.

У пациенток 2-й подгруппы по сравнению с пациентками 1-й подгруппы в 1,7 раза повышен риск возникновения анемии, в 4,6 раза – преждевременного излития околоплодных вод [46].

Ранняя беременность сопряжена с повышенным риском для матери и ребенка, что обусловлено рядом факторов, прежде всего, недостаточной зрелостью механизмов адаптации организма несовершеннолетней и неадекватным родовым наблюдением за юной беременной.

По данным других исследователей у несовершеннолетних чаще наблюдается тяжелая форма преэклампсии и анемии беременных. E. Ruedinger [48] сообщает, что отсутствие должного родового наблюдения, недостаточная прибавка массы тела и курение во время беременности считаются факторами риска неблагоприятных исходов среди новорожденных, таких, как низкая масса тела при рождении, недоношенность и младенческая смертность [45].

Среди всех возрастных групп подростки в возрасте 10–14 лет имеют наименьший уровень обеспеченности пренатальным наблюдением. Исследования показывают, что адекватное медицинское наблюдение в I триместре беременности получают в среднем только 47% несовершеннолетних, в то время как среди женщин в возрасте от 20 лет данный показатель составляет около 78% [47].

Как информируют S. Rowlands и A. Ferraro [49, 50], родовое наблюдение в более поздние сроки беременности получают 11,6% несовершеннолетних, а 5% вообще не обращаются в медицинские учреждения на протяжении беременности. Недостаточное увеличение массы тела (общая прибавка массы тела менее 7 кг) связывают с низкой массой тела плода при рождении (22,2%), что повышает риск смерти младенцев.

Одна из частых проблем во время беременности у несовершеннолетних – железодефицитная анемия. Считается, что основной причиной ее возникновения является недостаточность питания. Хотя по мнению M. Joshi, R. Gumashtha [51], тяжелая степень анемии во время беременности ассоциирована с плохими исходами, значимость анемии легкой и средней степени тяжести не доказано.

K. McCracken, M. Loveless (2014) информируют, что одной из основных причин неблагоприятных перинатальных исходов у младенцев, рожденных несовершеннолетними матерями, является преэклампсия. Число случаев преэклампсии среди несовершеннолетних беременных на 40% больше, чем среди женщин в возрасте от 20 до 30 лет [54].

В работах исследователей, занимающиеся данной патологией, осложнения, развивающиеся у детей при тяжелой преэклампсии, определяются комплексом гипоксических и метаболических нарушений, связаны с незрелостью сердечно-сосудистой системы, что является основным индуктором, приводящим к поражению центральной нервной системы [55]. В исследованиях T. Ganchimeg отмечено, что риск развития преэклампсии у нерожавших девушек-подростков в 1,7 раза выше, чем у взрослых женщин, но тем не менее, авторами не было обнаружено увеличения частоты развития тяжелых форм преэклампсии [56].

Частота родоразрешения путем кесарева сечения среди несовершеннолетних на 16% ниже, чем среди пациенток в возрасте 25–29 лет, однако они подвержены более высокому риску инструментального родоразрешения. Среди несовершеннолетних младше 16 лет в 2 раза чаще применяется наложение

акушерских щипцов или вакуум-экстракция плода. Однако в другом исследовании E.S. Mikhailin (2015) показано, что акушерские щипцы и вакуум-экстракция плода чаще применяются в старшей возрастной группе, что противоречит приведенному выше мнению и указывает на отсутствие связи между возрастом юной роженицы и частотой инструментального родоразрешения [58]. Согласно исследованию A. Ferrara [50], преждевременные роды встречаются среди несовершеннолетних в 2,3 раза чаще, чем среди матерей в возрасте 20–39 лет.

ВЫВОДЫ

Результаты большинства исследований показывают, что беременность и роды у несовершеннолетних нуждаются

ся в более пристальном внимании врачей разных специальностей – психологов, терапевтов, эндокринологов и акушеров-гинекологов. Очень важна роль планирования семьи, преемственной подготовки, медико-социальной помощи подросткам и молодым женщинам в аспекте улучшения демографической ситуации в стране и состояния здоровья населения.

Ключевым элементом высокого качества и эффективности помощи населению в сфере охраны репродуктивного здоровья является возможность предложить широкий выбор методов планирования семьи, сопроводив их использованием гарантированными информационными услугами и эффективным консультированием.

Гормональна контрацепція у неповнолітніх і молодих жінок, взаємозв'язок з наслідками вагітності і пологів

П.М. Веропотвелян, В.В. Радченко, Н.В. Півнева, О.Г. Осадчук

Вагітність та пологи у неповнолітніх потребують пильної уваги лікарів різних спеціальностей – психологів, терапевтів, ендокринологів та акушерів-гінекологів через високу частоту ускладнень. При цьому важливу роль має планування сім'ї та медико-соціальної допомоги підліткам і молодим жінкам з гарантованими інформаційними послугами і ефективним консультуванням в аспекті поліпшення демографічної ситуації в країні і стану здоров'я населення. Комбіновані оральні контрацептиви є рекомендованими у неповнолітніх одночасно з використанням бар'єрної контрацепції. **Ключові слова:** неповнолітні, контрацепція, ускладнення вагітності і пологів.

Hormonal contraception in minors and young women, the relationship with the outcomes of pregnancy and childbirth

P.N. Veropotvelyan, V.V. Radchenko, N.V. Pivneva, E.G. Osadchuk

Pregnancy and childbirth among minors in need of attention of physicians of different specialties – psychologists, therapist, endocrinologists and obstetricians because of the high incidence of complications. Very important is the role of family planning and social care for minors and young women with secure information services and effective counseling in the aspect of improving the demographic situation in the country and the state of health of the population. Combined oral contraceptives are recommended in minors simultaneously using barrier contraception.

Key words: minor, contraception, pregnancy and childbirth complications.

Сведения об авторах

Веропотвелян Петр Николаевич – ОКУ «Межобластной центр медицинской генетики и пренатальной диагностики», 50000, Днепропетровская область, г. Кривой Рог, пл. Освобождения, 3а; тел.: (0564) 92-36-09. E-mail: genetika@ukrpost.ua

Радченко Виталий Владимирович – Кафедра акушерства, гинекологии и перинатологии, ФПО «Днепропетровская медицинская академия», 50000, Днепропетровская область, г. Кривой Рог, пл. Освобождения, 11; тел.: (0564) 92-37-46

Пивнева Наталья Викторовна – Центр планирования семьи и репродукции человека, 50000, Днепропетровская область, г. Кривой Рог, пл. Освобождения, 11; тел.: (0564)-92-37-66

Осадчук Елена Григорьевна – Центр планирования семьи и репродукции человека, 50000, Днепропетровская область, г. Кривой Рог, пл. Освобождения, 11; тел.: (0564)-92-37-66

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Lethaby A., Irvine G.A., Cameron I.T. Cyclical progestogens for heavy menstrual bleeding. Cochrane Database Syst. Rev. 2008.
- Fleming K.L., Sokoloff A., Raine T.R. Attitudes and beliefs about the intrauterine device among teenagers and young women. Contraception. 2010; 82(2): 178–82.
- Hooper D.J. Attitudes, awareness, compliance and preferences among hormonal contraception users: a global, cross-sectional, self-administered, online survey. Clin. Drug Investig. 2010; 30(11): 749–63.
- Winner B., Peipert J.F., Zhao Q., Buckel C., Madden T., Allsworth J.E., Secura G.M. Effectiveness of long-acting reversible contraception. N. Engl. J. Med. 2012; 366(21): 1998–2007.
- United Nations (UN). Proclamation of Teheran, Final Act of International Conference on Human Rights. Teheran, May 13, 1968. U.N. Doc. A/CONF. 32/41 at 3 (1968). New York: United Nations; 1968.
- Egarter C., Frey Tirri B., Bitzer J., Kaminsky V., Oddens B.J., Prilepskaya V. et al. Women's perceptions and reasons for choosing the pill, patch, or ring in the CHOICE study: a cross-sectional survey of contraceptive method selection after counseling. BMC Womens Health. 2013; 13: 9. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/>
- Ersek J.L., Brunner Huber L.R., Thompson M.E., Warren-Findlow J. Satisfaction and discontinuation of contraception by contraceptive method among university women. Matern. Child Health J. 2011; 15(4): 497–506.
- Moreau C., Cleland K., Trussell J. Contraceptive discontinuation attributed to method dissatisfaction in the United States. Contraception. 2007; 76(4): 267–72.
- Prilepskaya V.N. Hormonal contraception. Clinical lectures. M.: GEOTAR-Media 2014; 12–7.
- Mihailin ES, Ivanova IA, Savitsky AG, Berlev IV Legal consequences of pregnancy and labor in minors//Obstetrics and gynecology. 2015. 17: 63–67.
- Dikke G.B. Gormonalnaya contraceptives in young women – preferences, expectations, commitment //Obstetrics and gynecology. 2015. 11: 28–35.
- Faculty of Family Planning and Reproductive Health Care Clinical Effectiveness Unit. The use of contraception outside the terms of the product licence//J Fam Plan Reprod Health Care 2005; 31 (3): 225–242.
- Kuznetsova I.V.. Metabolic effects of combined hormonal contraception and the risk of thrombotic oslojnenii. Obstetrics and Gynecology. 2016; 6:108–114.
- Gallo M.F., Nanda K., Grimes D.A., Lopez L.M., Schulz K.F. 20 g versus >20 g estrogen combined oral contraceptives for contraception. (Review). Cochrane Database Syst. Rev. 2013; (8): CD003989. Available at: <http://onlinelibrary.wiley.com/>
- Endrikat J., Parke S., Trummer D., Schmidt W., Duijkers I., Klipping C. Ovulation inhibition with four variations of a four-phasic estradiol valerate/dienogest combined oral contraceptive: results of two prospective, randomized, open-label studies. Contraception. 2008; 78(3): 218–25.
- Ahrendt H.J., Makalova D., Parke S., Mellinger U., Mansour D. Bleeding pattern and cycle control with an estradiol-based oral contraceptive: a seven-cycle, randomized comparative trial of estradiol valerate/dienogest and ethinyl estradiol/levonorgestrel. Contraception. 2009; 80(5): 436–44.

17. Oelkers W., Foidart J.M., Dombrovicz N., Welter A., Heithecker R. Effects of a new oral contraceptive containing an antimineralocorticoid progestogen, drospirenone, on the renin-aldosterone system, body weight, blood pressure, glucose tolerance, and lipid metabolism. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1995; 80(6): 1816–21.
18. Losert W., Casals-Stenzel J., Buse M. Progestogens with antimineralocorticoid activity. *Arzneimittelforschung.* 1985; 35(2): 459–71.
19. Nakajima S.T., Archer D.F., Ellman H. Efficacy and safety of a new 24-day oral contraceptive regimen of norethindrone acetate 1 mg/ethinyl estradiol 20 µg (Loestrin 24 Fe). *Contraception.* 2007; 75(1): 16–22.
20. Karahalios L.Y., Zhigalenko A.R., Steblo E.I. Contraceptive and non-contraceptive effects of drospirenone. *Reproductive health of children and adolescents.* 2015; 2: 73–7.
21. Willis S.A., Kuehl T.J., Spikerman A.M., Sulak P.J. Greater inhibition of the pituitary-ovarian axis in oral contraceptive regimens with a shortened hormone-free interval. *Contraception.* 2006; 74(2): 100–3.
22. Caiyan W., Wen D., Qiping L., Huan S., Ziyang H., Liangdan T. et al. Efficacy and safety of a combined oral contraceptive containing drospirenone 3 mg and ethinylestradiol 20 µg in a 24+4-day regimen in China. *Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi.* 2014; 49(5): 355–9.
23. Fu Y., Mi W., Li L., Zhang H., Wang J., Cheng W. et al. Efficacy and safety of a combined oral contraceptive containing drospirenone 3 mg and ethinylestradiol 20 µg in the treatment of premenstrual dysphoric disorder: a randomized, double blind placebo-controlled study. *Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi.* 2014; 49(7): 506–9.
24. Mansour D., Verhoeven C., Sommer W., Weisberg E., Taneepanichkul S., Melis G.B. et al. Efficacy and tolerability of a monophasic combined oral contraceptive containing norgestrel acetate and 17 α -oestradiol in a 24/4 regimen, in comparison to an oral contraceptive containing ethinylestradiol and drospirenone in a 21/7 regimen. *Eur. J. Contracept. Reprod. Health Care.* 2011; 16(6): 430–43.
25. Gevorgyan M.A., Manukhin I.B., Tikhomirov A.L., Kuznetsova E.M. Experience in the use of drospirenone-containing hormonal contraceptives. *Russian Medical Journal.* in 2011; 19 (1): 24–33.
26. Prilepskaya V.N., Novikova E.P. Drospirenone-containing contraceptives – the possibilities are expanding. *Farmateka.* 2012; 12: 49–52.
27. Tikhomirov A.L. Combination composition and demand for hormonal contraception. *Russian Medical Journal.* 2014; 22 (1): 38–40.
28. Gallo M.F., Lopez L.M., Grimes D.A., Carayon F., Schulz K.F., Helmerhorst F.M. Combination contraceptives: effects on weight. (Review). *Cochrane Database Syst. Rev.* 2014; (1): CD003987. Available at: <http://onlinelibrary.wiley.com/>
29. Krattenmacher R. Drospirenone: pharmacology and pharmacokinetics of a unique progestogen. *Contraception.* 2000; 62(1): 29–38.
30. Foidart J.M., Wuttke W., Bouw G.M., Gerlinger C., Heithecker R. A comparative investigation of contraceptive reliability, cycle control and tolerance of two monophasic oral contraceptives containing either drospirenone or desogestrel. *Eur. J. Contracept. Reprod. Health Care.* 2000; 5(2): 124–34.
31. Lawrie T.A., Helmerhorst F.M., Maitra N.K., Kulier R., Bloemenkamp K., Gulmezoglu A.M. Types of progestogens in combined oral contraception: effectiveness and side-effects. (Review). *Cochrane Database Syst. Rev.* 2011; (5): CD004861. Available at: <http://onlinelibrary.wiley.com/>
32. Nappi R.E., Albani F., Tonani S., Santamaria V., Pisani C., Terreno E. et al. Psychosocial well-being in women using oral contraceptives containing drospirenone. *Funct. Neurol.* 2009; 24(2): 71–5.
33. Apter D., Borsos A., Baumgartner W., Melis G.B., Vexiau-Robert D., Colligs-Hakert A. et al. Effect of an oral contraceptive containing drospirenone and ethinylestradiol on general well-being and fluid-related symptoms. *Eur. J. Contracept. Reprod. Health Care.* 2003; 8(1): 37–51.
34. Gruber D.M., Huber J.C., Melis G.B., Stagg C., Parke S., Marr J. A comparison of the cycle control, safety, and efficacy profile of a 21-day regimen of ethinylestradiol 20 µg and drospirenone 3mg with a 21-day regimen of ethinylestradiol 20 µg and desogestrel 150 µg. *Treat. Endocrinol.* 2006; 5(2): 115–21.
35. Marr J., Heinemann K., Kunz M., Rapkin A. Ethinylestradiol 20 µg/drospirenone 3mg 24/4 oral contraceptive for the treatment of functional impairment in women with premenstrual dysphoric disorder. *Int. J. Gynaecol. Obstet.* 2011; 113(2): 103–7.
36. Rapkin A.J. YAZ in the treatment of premenstrual dysphoric disorder. *J. Reprod. Med.* 2008; 53(9): 729–41.
37. Lopez L.M., Kaptein A.A., Helmerhorst F.M. Oral contraceptives containing drospirenone for premenstrual syndrome. (Review). *Cochrane Database Syst. Rev.* 2012; (2): CD006586. Available at: <http://onlinelibrary.wiley.com/>
38. Wong C.L., Farquhar C., Roberts H., Proctor M. Oral contraceptive pill for primary dysmenorrhoea. (Review). *Cochrane Database Syst. Rev.* 2009; (4): CD002120. Available at: <http://onlinelibrary.wiley.com/>
39. Arowojolu A.O., Gallo M.F., Lopez L.M., Grimes D.A. Combined oral contraceptive pills for treatment of acne. (Review). *Cochrane Database Syst. Rev.* 2012; (7): CD004425. Available at: <http://onlinelibrary.wiley.com/>
40. van Vloten W.A., van Haselen C.W., van Zuuren E.J., Gerlinger C., Heithecker R. The effect of 2 combined oral contraceptives containing either drospirenone or cyproterone acetate on acne and seborrhea. *Cutis.* 2002; 69(4, Suppl.): 2–15.
41. Maloney J.M., Dietze P. Jr., Watson D., Niknian M., Lee-Rugh S., Sampson-Landers C., Korner P. Treatment of acne using a 3-milligram drospirenone/20-microgram ethinyl estradiol oral contraceptive administered in a 24/4 regimen: a randomized controlled trial. *Obstet. Gynecol.* 2008; 112(4): 773–81.
42. Koltun W., Lucky A.W., Thiboutot D., Niknian M., Sampson-Landers C., Korner P., Marr J. Efficacy and safety of 3 mg drospirenone/20 mcg ethinylestradiol oral contraceptive administered in 24/4 regimen in the treatment of acne vulgaris: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Contraception.* 2008; 77(4): 249–56.
43. Artymuk N.V., Bukreeva E.L. Comparative evaluation of the effect of a combination of 3 mg of drospirenone and 20 or 30 mcg ethinyl estradiol to the skin condition and anthropometric indices. *Farmateka.* 2015; 3: 31–3.
44. Hodzhibayeva T. Y. Features of pre-conception period at primipara women /T.Y.Hodzhibayeva, N.N.Zaripov, M.M. Rakhimov //Materials IX of the Russian forum «Mother and child». – M, 2007. – P. 289.
45. Krotin P.N., Yur'ev V.K., Kulikov A.M. The reproductive potential of modern teenage girls and ways to preserve it. *Gedeon Rihter v SNG.* 2001; 3; 5–8.
46. Mikhailin E.S., Ivanova L.A., Savitsky A.G., Berlev I.V. Comparative characteristics of pregnancy and delivery complications in minor and middle reproductive-aged women // *Russian Vestnik obstetrician-gynecologist.* – 2016. – № 3 (том 15) – P. 60–63.
47. Sinchihi SP, Kokolina VF, Mamiev OB. Pregnancy and childbirth among minors. *Pediatrya.* 2004;3:93–96.
48. Ruedinger E., Cox J.E. Adolescent childbearing: consequences and interventions. *Curr Opin Pediatr* 2012; 24:4: 446–452.
49. Rowlands S. Social predictors of repeat adolescent pregnancy and focussed strategies. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2010; 24: 5: 605–616.
50. Ferraro A.A., Cardoso V.C., Barbosa A.P. Childbearing in adolescence: intergenerational deja-vu? Evidence from a Brazilian birth cohort. *BMC Pregnancy Childbirth* 2013; 15: 13–19.
51. James A.H. Obstetric management of adolescents with bleeding disorders. *J Pediatr Adolesc Gynecol* 2010; 23: 6: 31–37.
52. Malamitsi-Puchner A., Boutsikou T. Adolescent pregnancy and perinatal outcome. *Pediatr Endocrinol Rev* 2006; 3: 170–171.
53. Joshi M., Gumashta R. Weekly iron folate supplementation in adolescent girls: an effective nutritional measure for the management of iron deficiency anaemia. *Glob J Health Sci* 2013; 5: 3: 188–194.
54. McCracken K.A., Loveless M. Teen pregnancy: an update. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2014; 26: 5: 355–359.
55. Pinzon J.L., Jones V.F. Care of adolescent parents and their children. *Pediatrics* 2012; 130: 6: 1743–1756.
56. Ganchimeg T., Ota E., Morisaki N. Pregnancy and childbirth outcomes among adolescent mothers: a World Health Organization multicountry study. *BJOG* 2014; 121: 40–48.
57. Paranjthy S., Broughton H., Adappa R. Teenage pregnancy: who suffers? *Arch Dis Child* 2009; 94: 3: 239–245.
58. Mikhailin E.S., Ivanova L.A. Specific features of teenage pregnancy and delivery in relation to age // *Russian Vestnik obstetrician-gynecologist.* – 2015. – № 2 (том 15) – P. 68–74.

Статья поступила в редакцию 24.02.17

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 неперебиваемых названий собственных имен, приборов и других объектов, имеющих собственные названия; также не используется неперебиваемый сленг.
- в списке литературы должно быть не менее 7 ссылок. Авторы несут ответственность за точность ссылок. Список цитированной литературы подается в соответствии с общепринятыми правилами оформления.

Для регистрации статьи в наукометрических базах необходимо подготовить дополнительный список литературы на английском языке в виде отдельного файла в таком формате:

ФИО авторов. год. Название статьи. Источник. Том (если есть); номер: страницы.

Пример указан ниже.

Пример цитированной литературы в соответствии с общепринятыми правилами оформления	Пример цитированной литературы для регистрации в наукометрических базах
Astley S.J. Measuring the facial phenotype of individuals with prenatal alcohol exposure: correlations with brain dysfunction / S.J. Astley, S.K. Clarren // Alcohol Alcohol. – 2001. – V. 36. – P. 147–159.	Astley SJ, Clarren SK. 2001. Measuring the facial phenotype of individuals with prenatal alcohol exposure: correlations with brain dysfunction. Alcohol Alcohol. 36:147–159.
Maternal First-Trimester Enterovirus Infection and Future Risk of Type 1 Diabetes in the Exposed Fetus / H.R. Viskari, M. Roivainen, A. Reunanen [et al.] // Diabetes Care. 2012 Jun;35(6):1328–32.	Viskari HR, Roivainen M, Reunanen A et al. 2012, Jun. Maternal First-Trimester Enterovirus Infection and Future Risk of Type 1 Diabetes in the Exposed Fetus. Diabetes Care. 35(6):1328–32.

5. К статье следует приложить рефераты на украинском, русском и английском языках с обязательным указанием фамилий и инициалов авторов на этих языках. Объем резюме не должен превышать 200–250 слов. Обязательно указываются «ключевые слова» (от 3 до 8 слов) в порядке значимости, способствующие индексированию статьи в информационно-поисковых системах. Резюме является независимым от статьи источником информации. **Резюме к оригинальной статье должно быть структурированным: а) цель исследования; б) материал и методы; в) результаты; г) заключение.** Все разделы в резюме должны быть выделены в тексте жирным шрифтом.

Для остальных статей (обзор, лекции, обмен опытом и др.) резюме должно включать краткое изложение основной концепции статьи и ключевые слова.

6. Требования к иллюстративному материалу:

- Иллюстрация может быть подана в виде: фотографии, слайда, рентгенограммы, электронного файла.
- Иллюстрация должна быть подготовлена на высоком качественном уровне.
- Поданные иллюстрации должны соответствовать основному смыслу статьи.
- Иллюстрация должна быть максимально свободна от надписей, которые следует перенести в подпись к ней.

- Подписи к иллюстрациям подаются на листе бумаги в конце статьи.
- Каждая иллюстрация должна иметь общее название.
- Иллюстрации следует передавать в отдельном конверте с указанием названия статьи и Ф.И.О. автора.
- В статье следует указать место, где, по мнению автора, желательно было бы поместить иллюстрацию.
- Иллюстрация, поданная в электронном виде, должна иметь разрешение не менее 300 dpi (масштаб 1:1).
- 7. Таблицы должны быть компактными. Название столбцов и строк должны соответствовать их содержанию, текст подается без сокращений.

8. В статье не допускается сокращения слов, кроме общепринятых в научной литературе. Все измерения подаются в системе единиц СИ.

9. Статья должна содержать практические выводы и рекомендации для клиницистов.

10. Редакция оставляет за собой право редактировать статьи.

11. При несоблюдении указанных требований оформления статьи, редакция возвращает ее авторам без рассмотрения.

12. Статья должна быть записана в формате WORD-97, 98, 2000–2003; размер шрифта — 12 пунктов.

13. Материалы статей, принятых к печати (рукописи, иллюстрации, дискеты), не возвращаются.

Статьи просим присылать по адресу:

03039, Киев, а/я 36, Редакция журнала «Здоровье женщины»;
e-mail: office@zdr.kiev.ua. Тел./факс: (044) 220-15-41, 220-15-43.

Перебіг вагітності, пологів та перинатальні наслідки у пацієнток, що народили нормотрофних дітей з монохоріальною двійні

О.В. Мельник

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

Мета дослідження: оцінювання перебігу вагітності, пологів та перинатальних наслідків розродження у жінок з багатоплідною монохоріальною вагітністю за умови народження дітей з нормальною масою тіла.

Матеріали та методи. Проведено клінічне дослідження перебігу вагітності, пологів і перинатальних наслідків у 45 пацієнток з незапланованою багатоплідною монохоріальною вагітністю, яка завершилася народженням нормотрофних дітей. Для порівняння були використані аналогічні показники 45 жінок з біхоріальною двійнею. У комплексі проведених досліджень було включено клінічні, ехографічні, доплерометричні, морфологічні та статистичні методи.

Результати. Перебіг вагітності при монохоріальній двійні характеризувався високою частотою розвитку затримки росту плода/плодів (51,1%), преєклампсією (33,3%), загрозою переривання вагітності (64,1%) та передчасними пологами (66,7%), що навіть за відсутності специфічних ускладнень монохоріального типу плацентаци виправдовувало високу частоту оперативного розродження (46,7%). Порівняно з одноплідною вагітністю ріст плодів при монохоріальному типі плацентаци характеризується достовірно нижчими фетометричними показниками, починаючи з другої половини вагітності. Затримка росту плода/плодів при монохоріальній двійні формується до 28–32-го тижня гестації, причому у 20,6% вагітних розвивається затримка росту обох плодів, а у 30,4% – одного.

Заключення. Отримані результати необхідно враховувати під час розроблення алгоритму діагностичних та лікувально-профілактичних заходів при багатоплідній вагітності.

Ключові слова: багатоплідна вагітність, пологи, перинатальні наслідки.

Останніми роками проблема багатоплідності набула особливої значущості. У першу чергу це пов'язано з неухильним зростанням частоти виникнення багатоплідної вагітності в усьому світі, що зумовлене широким впровадженням допоміжних репродуктивних технологій. Ще однією причиною, що привертає підвищену увагу акушерів-гінекологів та неонатологів до цієї категорії пацієнток, є високий ризик виникнення ускладнень під час вагітності, пологів та перинатальних наслідків при багатоплідності порівняно з одноплідною вагітністю [1–3]. На сьогодні доведено, що одним з найважливіших чинників, що визначають перинатальні наслідки при багатоплідній вагітності, є не зиготність, а хоріальність [4–7]. Монохоріальний (МХ) тип плацентаци при багатоплідній вагітності має найбільш несприятливі перинатальні наслідки. Так, за даними низки авторів [1–7], перинатальна смертність у двійнят з МХ типом плацентаци у 3–4 рази перевищує таку у двійнят з біхоріальним (БХ) типом плацентаци.

Незважаючи на значну кількість наукових публікацій з

проблеми багатоплідної вагітності, не можна вважати усі питання повністю вирішеними. Одним з таких завдань є оцінювання акушерських та перинатальних наслідків розродження у вагітних з монохоріальними двійнями при народженні дітей з нормотрофією.

Мета дослідження: оцінювання перебігу вагітності, пологів та перинатальних наслідків розродження у жінок з багатоплідною монохоріальною вагітністю при народженні дітей з нормальною масою тіла.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Для досягнення поставленої мети було проведено клінічне дослідження перебігу вагітності, пологів та перинатальних наслідків у 45 пацієнток з незапланованою багатоплідною монохоріальною вагітністю, що завершилася народженням нормотрофних дітей. Для порівняння були використані аналогічні показники у 45 жінок з біхоріальними двійнями.

У комплексі проведених досліджень були включені клінічні, ехографічні, доплерометричні, морфологічні та статистичні методи.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Середній вік вагітних становив $29,1 \pm 2,5$ року.

Під час оцінювання репродуктивного анамнезу було встановлено, що у 15 (33,3%) з 45 пацієнток вагітність була першою, а 20 (44,4%) пацієнток були першороділлями. Мимовільні викидні в анамнезі відзначено у 3 (6,6%) жінок.

Під час аналізу перебігу вагітності практично в усіх пацієнток – 42 (93,3%) – виявлено різноманітні ускладнення. Так, найбільш поширеним ускладненням була загроза переривання вагітності, яка виявлена у 28 (62,2%) з 45 жінок: у I триместрі – у 12 (26,6%), у II триместрі – у 14 (31,1%), у III триместрі – у 15 (33,3%) пацієнток. Незважаючи на терапію, яку проводили під час спостереження, у 2 (4,4%) жінок симптоми загрози переривання вагітності зберігалися протягом всієї вагітності. Під час проведення у них динамічної трансвагінальної ехографії з 18-го до 24-го тижня гестації відзначали поступове вкорочення довжини шийки матки (з 28 до 24 мм). В обох пацієнток проводили корекцію істміко-цервікальної недостатності (ІЦН) за допомогою акушерського песарію з 24-го тижня вагітності. Трьом пацієнткам, в яких, за даними трансвагінальної ехографії, довжина шийки матки становила 18,2, 19,8 та 21 мм відповідно, провели хірургічне лікування ІЦН шляхом накладання швів на шийку матки. Хірургічне лікування проводили на 18–19, 20–21-у та 22-у тижнях.

Розвиток преєклампсії відзначали у 15 (33,3%) вагітних, при цьому в усіх пацієнток це ускладнення спостерігали не раніше III триместра вагітності. Під час аналізу ступеня тяжкості виявили такі особливості: легкий ступінь тяжкості

відзначено у 12 (26,6%) пацієнток, середній – у 2 (4,4%). В одному випадку відзначали розвиток HELLP-синдрому на 35–36-у тижнях вагітності.

З метою вивчення особливостей росту плодів у пацієнток з МХ типом плацентації, було проаналізовано фетометричні показники у динаміці вагітності: біпаріетальний розмір (БПР), обвід голівки (ОГ), обвід живота (ОЖ), довжину стегна (ДС), передбачувану масу плодів (ПМП). Отримані дані порівнювали з аналогічними показниками, характерними для одноплідної вагітності (50 перцентиль) та БХ двійнят (45 жінок).

Під час аналізу середніх показників БПР було виявлено низку особливостей. Так, до 20-го тижня вагітності ці показники плодів у вагітних з МХ двійнятами, БХ двійнятами та при одноплідній вагітності практично не відрізнялися. З 20–23-го тижня гестації відзначено тенденцію до зниження середніх показників БПР у МХ двійнят порівняно із запропонованими нормативами для БХ типу плацентації та для одноплідної вагітності. Ця тенденція зберігалася протягом усього гестаційного періоду, проте статистично значущих відмінностей виявлено не було ($p > 0,05$). На 33–35-у тижні вагітності різниця між показниками БПР у БХ та МХ двійнят ставала мінімальною.

Вивчаючи середні показники ОГ плода, було виявлено наступні відмінності у темпах розвитку. До 20-го тижня гестації показники ОГ у МХ двійнят, БХ двійнят та у плодів при одноплідній вагітності не відрізнялися ($p > 0,05$). У період між 20-м та 29-м тижнями гестації виявлено уповільнення темпів збільшення ОГ у МХ двійнят порівняно з БХ двійнятами та плодами при одноплідній вагітності. Максимальну відмінність цих показників відзначено на 24–26-у, а мінімальну – на 27–29-у тижнях вагітності. Надалі, з перебігом гестаційного періоду, розміри ОГ при МХ типі плацентації залишалися меншими за аналогічні показники при БХ типі плацентації (на 27–29-у та 33–35-у тижнях; $p > 0,05$) та при одноплідній вагітності ($p < 0,05$).

Представляли практичний інтерес виявлені зміни у темпах збільшення ОЖ у плодів. До 20-го тижня гестації показники ОЖ плодів з МХ двійні достовірно не відрізнялися від показників плодів з БХ двійні та одноплідної вагітності. З 27-го тижня гестації до моменту розродження у плодів з МХ двійні фіксували достовірне уповільнення темпів збільшення ОЖ порівняно з нормативами одноплідної вагітності ($p < 0,05$). Під час порівняння аналогічних величин при МХ і БХ типах плацентації не виявлено статистично достовірних відмінностей ($p > 0,05$), починаючи з 27-го тижня гестації.

Порівнюючи середні величини ДС у плодів пацієнток з МХ двійнятами, виявлено, що до 20-го тижня вагітності цей показник знаходився у межах індивідуальних коливань, характерних для вагітності з БХ двійнятами та для одноплідної вагітності. З 24-го тижня гестації та до моменту розродження відзначено стабільне уповільнення темпів збільшення ДС у плодів пацієнток з МХ двійнятами порівняно з такими показниками при одноплідній вагітності ($p < 0,05$). Нижчі показники ДС у плодів пацієнток з МХ двійнятами порівняно з такими при вагітності з БХ двійнятами спостерігали протягом усього гестаційного періоду ($p > 0,05$).

Під час аналізу середніх величин ПМП було встановлено зменшення показників ПМП з 26-го тижня гестації у пацієнток з МХ двійнею порівняно з нормативами, характерними для пацієнток з одноплідною вагітністю ($p < 0,05$). Зі збільшенням гестаційного віку різниця ставала більш вираженою. Що стосується порівняння показників ПМП у пацієнток з МХ та БХ двійнятами, різниця була статистично недостовірною ($p > 0,05$). Лише починаючи з 32-го тижня гестації у плодів пацієнток з МХ двійнятами відзначено зни-

ження ПМП порівняно з такими показниками у вагітних з БХ двійнятами.

Отже, вивчаючи середні фетометричні показники у пацієнток з МХ двійнятами, виявлено, що порівняно з нормативами одноплідної вагітності темпи фізіологічного розвитку плодів таких пацієнток відрізняються за основними фетометричними показниками (ОГ, ОЖ, ДС, ПМП), починаючи з другої половини вагітності.

Під час проведення ультразвукової плацентометрії у пацієнток з МХ двійнятами товщення плаценти та збільшення її площі було виявлено у 2 вагітних з 33-го тижня гестації.

Виразне багатоводдя обох плодів (вертикальна кишеня навколоплідних вод становила 98 та 101 мм) відзначено в одному випадку. Слід зазначити, що у цієї пацієнтки антенатально було діагностовано оболонкове прикріплення пуповини обох плодів, що й спричинило розвиток багатоводдя. Перерозтягування матки внаслідок вираженого багатоводдя обох плодів, вірогідно, спровокувало передчасні пологи на 32-му тижні гестації.

Окрім фетометрії, плацентометрії та визначення кількості навколоплідних вод в усіх пацієнток при УЗД проводили доплерометрію кровотоку в системі мати–плацента–плід. При цьому змін гемодинаміки у матково-плодово-плацентарному комплексі в жодному випадку не було зареєстровано.

В усіх пацієнток з МХ двійнятами у III триместрі при УЗД визначали положення плодів у матці. Під час оцінювання варіантів положення плодів встановлено, що фізіологічне положення плодів у матці (головне/головне) було у 21 (46,6%) пацієнтки. Неправильне положення хоча б одного плода з двійнят відзначено у 24 (53,4%) пацієнток.

На 26-у тижні гестації вагітність перервалася у 2 жінок. Ранні передчасні пологи на 28–32-у тижнях гестації включно виникли у 7 (15,5%) жінок, на 32–37-у тижні – у 21 (46,7%), тобто сумарна частота передчасних пологів у досліджуваній групі становила 66,7%.

Слід зазначити, що характерною особливістю передчасних пологів у пацієнток з МХ двійнятами була висока частота виникнення передчасного вилиття навколоплідних вод – у 16 (53,3%) з 30 пацієнток.

Що стосується методу розродження, то через природні полові шляхи народили усього 24 (53,3%) з 45 пацієнток. Середній термін при розродженні через природні пологові шляхи становив $35,3 \pm 2,5$ тижня, при цьому 7 жінок народили до 32-го тижня вагітності включно, 6 – у період з 32-го до 37-го тижня, тобто пологи через природні пологові шляхи відзначено у 54% пацієнток до 37-го тижня вагітності.

В 11 (24,4%) спостереженнях розродження через природні пологові шляхи відбулося з 37-го до 40-го тижня, причому у 6 з них пологи були індуковані. Показанням до індукції пологової діяльності в усіх спостереженнях був термін гестації – 38–39-й тижні вагітності. Слід зазначити, що двом з шести пацієнток проводили корекцію ПЦН акушерським пєсарієм до 36-го тижня гестації. З метою підготовки шийки матки до пологів у 3 пацієнток проводили інтрацервікальне введення простагландинового гелю, у 3 – планову ранню амніотомію.

Абдомінальне розродження було проведене у 21 (46,7%) з 45 пацієнток. Так, до 32-го тижня вагітності було прооперовано 2 пацієнтки, у період з 32-го до 37-го тижня – 15 пацієнток (кесарів розтин), після 37-го тижня – 4 пацієнтки (абдомінальне розродження). Частіше кесарів розтин проводили в екстреному порядку (19 з 21); одну операцію проводили на другому плоді. Планове абдомінальне розродження провели у 2 випадках. Показанням до планового кесарева розтину у 2 пацієнток був рубець на матці, неспроможний за

даними УЗД, а також вік першороділлі (39 років) у поєднанні з тривалою безплідністю в анамнезі. Найбільш частими показаннями до екстреного абдомінального розродження були: кровотеча під час відшарування нормально розташованої плаценти – у 3 вагітних, слабкість пологової діяльності – у 3 вагітних, тазове передлежання першого плода при передчасному вилитті навколоплідних вод – у 2 вагітних, відсутність умов для розродження живого плода при антенатальній загибелі близнюка – в 1 вагітній. В останніх 10 випадках екстрений кесарів розтин було проведено за сукупністю відносних показань. Кесарів розтин на другому плоді проведено в однієї пацієнтки на 31-у тижні гестації після народження мертвого плода та спричиненого цим поперечним передлежанням другого живого плода.

У післяпологовий період виникли ускладнення у 7 (15,5%) з 45 породіль. Так, гіпотонічну кровотечу відзначено у 4 жінок, серед яких 3 були повторнороділлями. В 1 випадку у ранній післяопераційний період виникла кровотеча. У 4 з 7 породіль сумарна крововтрата перевищувала 1000 мл, що зумовлено перерозтягуванням матки з подальшим зниженням її скорочувальної функції та виникненням гіпотонічної кровотечі. Після розродження через природні пологові шляхи рівень крововтрати при виникненні гіпотонічної кровотечі варіював від 600 до 1000 мл.

У 3 жінок внаслідок субінволюції матки виникли ускладнення у пізній післяпологовий період. Слід зазначити, що дві з трьох пацієнток народжували повторно, в однієї з них в анамнезі було 5 пологів. Дану патологію відзначали частіше у пацієнток після розродження через природні пологові шляхи (2 випадки).

Ураховуючи можливість гіпердіагностики МХ двійнят, особливо під час проведення першого УЗД після 14 тиж вагітності, верифікацію діагнозу МХ типу плацентації проводили і після пологів. Також проводили ретельний огляд послідів: оцінювали кількість оболонок у міжплодовій перегородці, а також структуру та особливості розвитку пуповини й плаценти. В усіх спостереженнях міжплодова перегородка складалася з двох амніотичних оболонок.

Привертала увагу висока частота виникнення аномального прикріплення пуповини – це відзначено під час дослідження 11 (24,4%) з 45 послідів. Так, в однієї пацієнтки спостерігалося оболонкове прикріплення пуповини обох плодів, ще в однієї – крайове прикріплення пуповини обох плодів. Частіше оболонкове або крайове прикріплення пуповини відзначали в одного близнюка з двійнят (9 випадків).

Як правило, товщина пуповини була майже однакова, і лише в одному посліді виявили відмінності у товщині пуповини. Крім того, під час макроскопічного огляду двох послідів увагу привернула різна товщина та структурність плаценти.

Загалом у пацієнток з МХ двійнятами народилися живими 88 (97,7%) з 90 дітей – 34 дівчинки та 55 хлопчиків. В антенатальний період загинуло 2 плода – по одному з двійнят; у постнатальний період померли 2 новонароджених. Отже, перинатальні втрати у пацієнток з МХ двійнятами становили 4 (4,4 %) випадки.

З 88 новонароджених 76 (86,3%) народилися у задовільному стані. У стані асфіксії (оцінка за шкалою Апгар 6 балів) народилося 12 дітей, серед яких 8 були народжені через природні пологові шляхи. Гестаційний вік новонароджених коливався від 26 до 34 тиж. Цікаво відзначити, що кількість других близнят, народжених з асфіксією, була у 2 рази більшою, ніж перших (8 других проти 4 перших близнят з двійні). Крім того, тяжкість асфіксії у других новонароджених двійнят була більш вираженою, що фіксували більш низькою оцінкою за шкалою Апгар на 5-й хвилині після народження.

Дихальна недостатність була виявлена у 38 (68,1%) з 60

недоношених дітей: після дострокових пологів – у 18, після кесарева розтину – у 20.

Стан 45 (51,1%) з 88 новонароджених потребував переводу до відділення інтенсивної терапії, з них 41 дитина була недоношеною. У даному дослідженні не виявлено статистично значущої різниці між статтю, черговістю народження та методом розродження дітей, яких спостерігали у відділенні інтенсивної терапії. В основному це були діти, гестаційний вік яких становив менше 36 тиж – 41 новонароджений з 45. Після 36-го тижня гестації необхідність проведення інтенсивної терапії у близнят різко знижувалася. Четверо доношених дітей спостерігали у палаті інтенсивної терапії внаслідок тяжкого перебігу жовтяничної форми гемолітичної хвороби новонароджених.

Оцінюючи фізичний розвиток нормотрофних новонароджених з МХ двійні різного гестаційного віку, використовували такі величини, як маса тіла, зріст при народженні та масо-ростовий показник (МРП). Отримані дані порівнювали з нормативами, характерними для дітей з БХ двійні та дітей з одноплідної вагітності (50 перцентиль).

Так, середня маса тіла нормотрофних новонароджених з МХ двійні була менше, ніж у дітей з одноплідної вагітності, незалежно від гестаційного віку при народженні. Проте різниця у масі тіла для новонароджених з гестаційним віком 36 тиж і більше була статистично достовірною та сягала при цьому максимальних значень у дітей, що народилися на 39-у тижні вагітності (12,9% випадків). Під час порівняння аналогічних показників з нормативами для дітей з БХ двійні не виявлено статистично значущих відмінностей.

Як і середня маса тіла, так і середні показники зросту нормотрофних дітей з МХ двійні були нижчими порівняно з показниками зросту дітей при одноплідній вагітності, народжених на 37, 38-у та 39-у тижнях гестації ($p < 0,05$). Проте слід зазначити, якщо маса тіла дітей з БХ та МХ двійні практично не відрізнялася, то різниця у показниках росту була статистично достовірною вище у дітей з БХ двійні, народжених на 37, 38-у та 39-у тижнях ($p < 0,05$).

Для найбільш достовірної оцінки фізичного розвитку новонароджених було визнано доцільним визначення МРП. Як засвідчили результати даного дослідження, цей показник нижче за такий у новонароджених при одноплідній вагітності. Слід зазначити, що різниця МРП стає статистично значущою у дітей, народжених після 37-го тижня вагітності ($p < 0,05$). Високі МРП у нормотрофних дітей з МХ двійні порівняно з показниками новонароджених з БХ двійні відзначали у дітей, народжених на 32, 33, 37, 38-у і 39-у тижнях вагітності ($p > 0,05$).

ВИСНОВКИ

Результати проведених досліджень свідчать про те, що перебіг вагітності у жінок з монохоріальними двійнятами характеризується високою частотою розвитку затримки росту плода/плодів (51,1%), прееклампсією (33,3%), загрозою переривання вагітності (64,1%) та передчасними пологами (66,7%) навіть за відсутності специфічних ускладнень монохоріального типу плацентації, що виправдовує високі показники оперативного розродження (46,7%). Зріст плодів при монохоріальному типі плацентації характеризується достовірно нижчими фетометричними показниками порівняно з одноплідною вагітністю, починаючи з другої половини гестації. Затримка росту плода/плодів у жінок з монохоріальними двійнятами формується до 28–32-го тижнів гестації, причому у 20,6% вагітних розвивається затримка росту обох плодів, у 30,4% – одного. Отримані результати необхідно враховувати при розробленні алгоритму діагностичних та лікувально-профілактичних заходів при багатоплідній вагітності.

Течение беременности, родов и перинатальные исходы у пациенток, родивших нормотрофных детей из монохориальной двойни
О.В. Мельник

Цель исследования: оценка течения беременности, родов и перинатальных исходов родоразрешения у женщин с многоплодной монохориальной беременностью при условии рождения детей с нормальной массой тела.

Материалы и методы. Проведено клиническое исследование течения беременности, родов и перинатальных исходов у 45 пациенток с незапланированной многоплодной монохориальной беременностью, завершившейся рождением нормотрофных детей. Для сравнения были использованы аналогичные показатели 45 женщин с бихориальной двойней. В комплекс проведенных исследований были включены клинические, эхографические, доплерометрические, морфологические и статистические методы.

Результаты. Течение беременности при монохориальной двойне характеризовалось высокой частотой развития задержки роста плода/плодов (51,1%), преэклампсией (33,3%), угрозой прерывания беременности (64,1%) и преждевременными родами (66,7%), что даже при отсутствии специфических осложнений монохориального типа плацентации оправдывало высокую частоту оперативного родоразрешения (46,7%). По сравнению с одноплодной беременностью рост плодов при монохориальном типе плацентации характеризуется достоверно более низкими фетометрическими показателями, начиная со второй половины беременности. Задержка роста плода/плодов при монохориальной двойне формируется к 28–32-й неделе гестации, причем у 20,6% беременных развивается задержка роста обоих плодов, а у 30,4% – одного.

Заключение. Полученные результаты необходимо учитывать при разработке алгоритма диагностических и лечебно-профилактических мероприятий при многоплодной беременности.

Ключевые слова: многоплодная беременность, роды, перинатальные исходы.

The course of pregnancy, labors and perinatal outcomes at the patients, the children who have traveled the normotrofical at monochorial two at birth
O.V. Melnik

The objective: an assessment of a course of pregnancy, labors and perinatal outcomes of a delivery at multiple monochorial pregnancy at the birth of children with normal body weight.

Patients and methods. Clinical research of a course of pregnancy, labors and perinatal outcomes at 45 patients at whom multiple, monochorial pregnancy came spontaneously was conducted and came to the end with the birth the normotrofical of children. For comparison similar indicators at 45 with a bychorial two at birth were used. The complex of the conducted researches included clinical, ehografical, dopplerometrical, morphological and statistical methods.

Results. The course of pregnancy at monochorial two at birth is characterized by the high frequency of development of a growth inhibition of fetus/fetuses (51.1%), preeclampsia (33.3%), abortion threats (64.1%) and premature births (66.7%) even for lack of specific complications of monochorial type of placentation that justifies high rates of an operational delivery (46.7%). Body height of fetuses at monochorial type of placentation is characterized authentically by lower fetometrical indicators in comparison with one-fetal pregnancy, since the second half of pregnancy. The growth inhibition of fetus/fetuses at monochorial two at birth is formed by 28-32 week of gestation, and at 20.6% of pregnant women the growth inhibition of both fetuses, at 30.4% – one develops.

Conclusion. The received results needs to be considered when developing algorithm of diagnostic and treatment and prophylactic actions at multiple pregnancy.

Key words: multiple pregnancy, labors, perinatal outcomes.

Сведения об авторе

Мельник Оксана Васильевна – Кафедра акушерства, гинекологии и медицины плода Национальной медицинской академии последипломного образования имени П.Л. Шупика, 04074, г. Киев, ул. Мостицкая, 11. E-mail: pror-first@nmapo.edu.ua

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Егорова О.А. Течение беременности и родов у женщин с многоплодием // Вестник Российской ассоциации акушеров-гинекологов. – 2011. – №1. – С. 36–37.
- Сичинава Л.Г., Калашников С.А., Панина О.Б. Монохориальная двойня: особенности течения беременности и родов, перинатальные исходы // Акушерство и гинекология. – 2013. – № 2. – С. 12–18.
- Сичинава Л.Г., Панина О.Б., Калашников С.А. Ультразвуковая диагностика в тактике ведения беременности и родов при многоплодии // Акушерство и гинекология. – 2011. – № 6. – С. 5–10.
- Фролова О.Г., Пугачева Т.Н., Макарова Е.Е. Причины перинатальной смертности при многоплодных родах // Акушерство и гинекология. – 2012. – № 6. – С. 28–30.
- Фукс М.А., Маркин Л.Б. Многоплодная беременность. – К., 2000. – 128 с.
- Alexander G.R., Salihu H.M. Multiple pregnancy. Epidemiology, Gestation, Perinatal Outcome. – 2-nd Ed. // Eds I. Blickstein, L. Keith. – Carnforth, 2015. – P. 3–10.
- Bajoria R., Wee L.Y., Anwar S. Outcome of twin pregnancies complicated by single intrauterine death in relation to vascular anatomy of the monochorionic placenta // Hum Reprod. – 2009. – 14 (8). – P. 2124–2130.

Статья поступила в редакцию 22.05.17

Етіопатогенетичні аспекти перебігу I триместра вагітності у жінок після застосування допоміжних репродуктивних технологій

Л.М. Вигівська, Т.Р. Никонюк

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

Мета дослідження: вивчення етіопатогенетичних аспектів перебігу вагітності у жінок після застосування допоміжних репродуктивних технологій (ДРТ) з безплідністю в анамнезі.

Матеріали та методи. Проведене комплексне проспективне обстеження 220 вагітних після ДРТ з безплідністю різного генезу в анамнезі у I триместрі вагітності і 50 вагітних, які завагітніли вперше і самостійно.

Результати дослідження. Визначено етіопатогенетичні чинники ускладнень вагітності і репродуктивних втрат у жінок після ДРТ у I триместрі вагітності, серед яких провідну роль відіграють вік вагітних понад 27 років, обтяжений акушерсько-гінекологічний анамнез, тривалий період інфертильності, дисбаланс стероїдних статевих гормонів і розвиток синдрому гіперстимуляції яєчників, наслідки перенесених запальних процесів жіночих статевих органів і оперативних втручань на органах малого таза.

Заключення. Незалежно від етіологічних факторів безплідності в анамнезі для жінок після ДРТ щодо розвитку ускладнень вагітності і репродуктивних втрат найбільш загрозливим є I триместр вагітності, що передбачає оптимізацію і впровадження комплексних діагностичних і лікувально-профілактичних заходів.

Ключові слова: безплідність, вагітність, допоміжні репродуктивні технології.

Різке падіння народжуваності в умовах сучасної кризи набуває особливого соціального та економічного значення. Безплідність у шлюбі, частота якої становить 12–28% від числа подружніх пар і має постійну тенденцію до підвищення, залишається актуальною медико-соціальною проблемою як в Україні, так і в країнах усього світу. Використання допоміжних репродуктивних технологій (ДРТ) вважається одним з найбільш перспективних методів лікування жіночої безплідності в сучасних умовах [1–3].

На сьогодні встановлено, що перебіг вагітностей, які настали після лікування безплідності із застосуванням ДРТ, має свої особливості і характеризується високою частотою розвитку таких ускладнень, як невиношування вагітності, дистрес і затримка росту плода, плацентарна дисфункція. Найчастішими причинами ускладнень вагітності вважаються гормональні, запальні, імунологічні та поліетіологічні фактори, проте 25% причин гестаційних ускладнень після ДРТ залишаються не визначеними [3–8].

Серед ускладнень вагітності, отриманої завдяки ДРТ, провідне місце посідає невиношування. У I триместрі переривається від 50% до 80% вагітностей після ДРТ, гормональні порушення спричинюють 65–75% випадків невиношування вагітності [2, 3, 5, 8]. Стимуляція суперовуляції під час проведення ДРТ може розглядатися як ятрогенний чинник ризику виникнення ускладнень вагітності через відносну гіперестрогенію, яка порушує секреторну трансформацію ендометрія [8–11]. Однією з причин ускладненого перебігу вагітності після ДРТ може бути гормональна недостатність яєчників і плацен-

ти, що розвивається незважаючи на проведення підтримувальної вагітності терапії, починаючи з імплантаційного періоду [12]. Це є результатом того, що особливістю ендокринного статусу безплідних жінок є висока частота гормональної недостатності яєчників, яка у 75–80% хворих спричинюється недостатністю лютеїнової фази менструального циклу, у 15–20% – ановуляцією, у 21–30% – гіперандрогенією різного генезу, що призводить до переривання вагітності у I триместрі внаслідок відшарування хоріона, утворення ретрохоріальної гематоми та загибелі ембріона [1, 3, 6, 8]. В 50–60% випадків визначається недостатня продукція хоріонічного гонадотропіну людини (ХГЛ). Спостерігається підвищений ризик мимовільних викиднів у жінок з синдромом полікістозних яєчників (СПКЯ), що зумовлено ановуляцією та специфічною терапією СПКЯ [13]. Загальний механізм переривання вагітності при гормональних розладах полягає у недостатній підготовці ендометрія до вагітності, неповноцінній імплантації плідного яйця, підвищеній збудливості міометрія, порушенні ембріогенезу, первинній плацентарній дисфункції [1, 2, 5].

Серед причин виникнення ускладнень вагітності після ДРТ велику роль відіграють інфекційні агенти. У 78% випадків інфікування має змішаний вірусно-бактеріальний характер у поєднанні з грибковими ураженнями, наслідком чого є розвиток вторинного імунodefіциту [9]. Масивна гормональна терапія, спрямована на підтримку вагітності, зумовлює активацію бактеріальної та вірусної інфекції, яка спричинює інфікування плода, хоріоамніоніт, призводить до мимовільного розриву амніотичних оболонок та передчасних пологів. Крім того, при хронічній урогенітальній інфекції за рахунок порушень матково-плацентарного кровообігу виникає фетоплацентарна недостатність, частота якої сягає 50–60% [3].

Незважаючи на постійний інтерес до питань ведення вагітності після застосування ДРТ, ця проблема потребує подальшого поглибленого вивчення. Зокрема, залишається невирішеним питання щодо залежності форми і частоти розвитку акушерської патології від етіологічних факторів безплідності та їхнього впливу на репродуктивні втрати у I триместрі вагітності.

Мета дослідження: вивчення етіопатогенетичних аспектів перебігу вагітності у жінок після застосування ДРТ з безплідністю в анамнезі.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Відповідно до поставленої мети проведено проспективне комплексне обстеження 270 вагітних, серед яких 220 – після застосування ДРТ, і 50 жінок, які завагітніли вперше і самостійно.

Усім вагітним проведено динамічне клініко-інструментальне обстеження, що дозволяло комплексно оцінити перебіг вагітності з моменту її настання після використання ДРТ до пологів, згідно з діючими протоколами і наказами МОЗ України з ведення пацієнток після застосування ДРТ.

Двісті двадцять жінок, в яких вагітність настала після застосування ДРТ, були ретельно обстежені на передімплантаційному

етапі згідно з Наказом МОЗ України № 771 від 23.12.2008 р. «Про затвердження інструкції про порядок використання допоміжних репродуктивних технологій» і розподілені на групи залежно від етіологічного фактора безплідності.

До I групи спостереження включені 90 вагітних з трубно-перитонеальним фактором безплідності, яким до настання вагітності із застосуванням ДРТ проведені оперативні втручання на придатках матки (однобічна тубектомія – у 28 (31,2%), двобічна тубектомія – в 36 (40%), сальпінголізис і сальпінгостомія – у 22 (24,4%), одностороння аднексектомія – у 4 (4,4%) випадках). Тривалість періоду безплідності у жінок з трубно-перитонеальним фактором коливалась у межах від 2,6 до 9,2 року (у середньому $7,2 \pm 3,8$ року). Середній вік жінок I групи спостереження становив $33,8 \pm 4,7$ року.

До II групи спостереження увійшли 80 вагітних з ендокринною безплідністю в анамнезі. Гіперпролактинемію діагностовано у 4 (5%) вагітних групи спостереження, генітальний ендометріоз – у 7 (8,75%), СПКЯ виявлений у 61 (76,25%), гіперандрогенію змішаного генезу – у 8 (10%). Усім жінкам з ендокринною формою безплідності, яка була представлена СПКЯ, і жінкам, у яких діагностовано ендометріоз, спочатку проводили консервативне, а потім оперативне лапароскопічне лікування з подальшою гормонотерапією. Період інфертильності тривав від 3,8 до 7,3 року (у середньому $5,6 \pm 2,3$ року). Середній вік пацієнток II групи спостереження становив $26,7 \pm 1,8$ року, що майже в 1,3 разу менше, ніж у групі з трубно-перитонеальним фактором безплідності.

До III групи були включені 50 пацієнток з чоловічим фактором безплідності. Середній вік жінок цієї групи спостереження становив $25,7 \pm 2,5$ року, період інфертильності – $5,8 \pm 2,6$ року.

У групу контролю увійшли 50 жінок, які завагітніли вперше, з фізіологічним перебігом вагітності і не мали в анамнезі безплідності.

За віковим складом контрольна група істотно не відрізнялась від груп спостереження. Середній вік жінок контрольної групи становив $28,5 \pm 4,3$ року.

Первинна безплідність спостерігалася у 56 (62,2%) жінок I групи, у 32 (40%) жінок II групи і у 28 (56%) – III групи; вторинна – у 34 (37,8%), 48 (60%) і 22 (44%) жінок відповідно до груп спостереження.

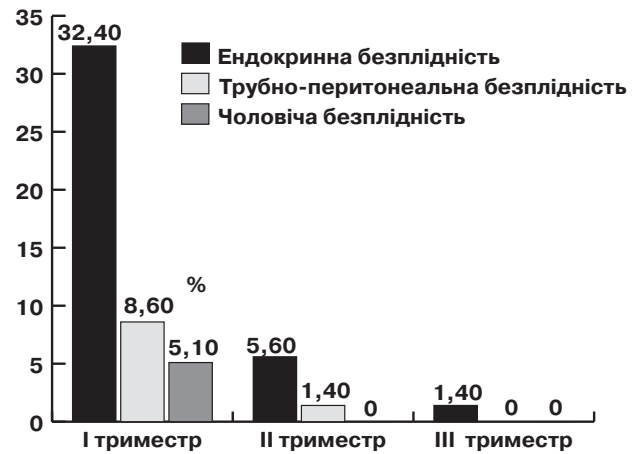
Порівнюючи дані, що були отримані під час проведення клініко-статистичного аналізу даних жінок обстежених груп, можна відзначити відсутність у них достовірних розходжень за основними вивченими параметрами, що дає можливість порівнювати їх між собою. Ураховуючи специфіку лікування безплідності за допомогою ДРТ з досягненням стану контрольованої супер-овуляції і, в результаті, високу частоту багатоплідності як обтяжуючого фактора перебігу вагітностей, були виключені випадки багатоплідної вагітності у жінок обстежених груп.

Розподіл жінок груп спостереження залежно від застосованого метода ДРТ не виявив вірогідної різниці між групами.

Контрольна група була відібрана довільно серед жінок з фізіологічним перебігом вагітності, що стали на облік щодо вагітності у терміни 5–6 тиж.

Усім вагітним групам спостереження крім загальноприйнятих клініко-лабораторних і дослідження системи гемостазу проводили додаткові спеціальні дослідження, які включали вивчення рівня і динаміки вмісту ХГЛ, естрадіолу, прогестерону у сироватці крові. ХГЛ визначали через 16 днів після запліднення із застосуванням ДРТ для встановлення факту біохімічної вагітності, коли рівень ХГЛ є позитивним (більше 5 IU/l), але ще неможливо ідентифікувати наявність плідного яйця при УЗД; за необхідності проводили повтор через 3 доби. Уміст естрадіолу і прогестерону визначали, починаючи з 2–3-го тижня вагітності у динаміці з інтервалом 2–4 тиж.

Гормональні дослідження виконували імуноферментним методом за допомогою стандартних наборів системи «ІФА-ест-



Частота репродуктивних втрат залежно від фактора безплідності

радіол», «ІФА-прогестерон». Кров для дослідження відбирали у жінок натщесерце з ліктьової вени з 6-ї до 9-ї години ранку шляхом венопункції у кількості 5 мл. Сироватку відділяли центрифугуванням у стандартних умовах та досліджували за відповідною тест-системою.

Статистичне оброблення результатів досліджень проводили з використанням параметричних і непараметричних методів варіаційної статистики за допомогою прикладного програмного забезпечення Statistica (StatSof, 2006).

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Проведення порівняльного аналізу щодо репродуктивних втрат у вагітних після застосування ДРТ з безплідністю різного генезу доводить, що найбільший відсоток несприятливого закінчення вагітності у даного контингенту вагітних спостерігався у I триместрі (малюнок).

Найбільш суттєві репродуктивні втрати спостерігались у жінок з ендокринним фактором безплідності в анамнезі, що перевищувало такі показники у групі з трубно-перитонеальним і чоловічим факторами у 4,6 і 5,8 разу відповідно.

Розвиток гормональних порушень, особливо на ранніх термінах гестації, може бути результатом недостатності лютеїнової фази (НЛФ) менструального циклу, гіперандрогенії, гіперстимуляції яєчників і в подальшому впливати на перебіг вагітності, стан фетоплацентарного комплексу. Найбільш часто виявляють зміни концентрації прогестерону, естрогенів, андрогенів, β -ХГ, плацентарних гормонів.

Динаміка середнього рівня β -ХГ у жінок після застосування ДРТ відрізняється від такої при фізіологічній вагітності і має індивідуальні коливання, що пов'язано з попередньою стимуляцією яєчників у програмах ДРТ. Рівень β -ХГ, що характеризує стан трофобласта, може свідчити про зменшення функції останнього і бути першим прогностичним критерієм для визначення позаматкової, нормальної маткової вагітності або підвищеного ризику ускладнень. Рівень β -ХГ вищий за 100 мМО/мл вважали прогностично сприятливим для подальшого перебігу вагітності. Жінки після ДРТ, які мали початкові рівні β -ХГ нижчі за 100 мМО/мл, потребували поглибленого обстеження і своєчасної корекції ускладнень вагітності. Показники рівня β -ХГ у жінок після ДРТ залежно від етіологічного фактора безплідності представлено у таблиці.

Одним з найбільш важливих аспектів, що сприяють зниженню репродуктивних втрат після настання вагітності із застосуванням ДРТ, є призначення підтримувальної гормональної терапії в лютеїнову фазу індукованого циклу і ранні

Вихідні рівні вмісту гормонів у сироватці крові у жінок після ДРТ та при спонтанних вагітностях, М±m

Показник	Ендокринна безплідність, n=80	Трубно-перитонеальна безплідність, n=90	Чоловіча безплідність, n=50	Контрольна група, n=50
β-ХГ, МО/мл	48,6±3,6*	87,2±6,8*	96,5±11,2*	128,3±8,4
Прогестерон, нмоль/л	91,9±12,1	100,7±10,2*	110,8±9,5	118,5±11,4
Естрадіол, нмоль/л	10,6±1,8*	8,4±2,0*	6,8±1,4*	5,6±2,1
Прогестерон/естрадіол	11,1±1,3	12±1,1	16,3±2,2	21,9±2,1
Кортизол, нмоль/л	246±20*	228±14	196±12*	184±11

Примітка. * – $p < 0,05$ у порівнянні із групою контролю.

терміни вагітності. У зв'язку з цим у літературі широко висвітлюються питання щодо необхідності і обґрунтованості призначення гормональної терапії жінкам після ДРТ [9]. Деякі автори вважають за доцільне введення великих доз гестагенів через недостатність функціонування множинних жовтих тіл (після пункції великої кількості фолікулів) і відносно гіперестрогенемію у лікувальних циклах екстракорпорального запліднення (ЕКЗ), інші пропонують обмежувати призначення препаратів після закінчення лютеїнової фази індукованого циклу через негативний вплив великих концентрацій прогестерону на репродуктивну систему плода, зокрема виникнення гіпоспадій [12].

Недостатній синтез прогестерону як результат недостатності лютеїнової фази менструального циклу призводить до неповноцінної секреторної трансформації ендометрія, змін функцій маткових труб, порушенню імплантації заплідненої яйцеклітини, що клінічно проявляється безплідністю або спонтанним перериванням вагітності у I триместрі. Згідно з даними літератури, НЛФ реєструють у кожній другій жінки з безплідністю та звичним невиношуванням в анамнезі [12].

Для виключення або встановлення факту наявності прогестеронової недостатності у жінок досліджуваних груп був визначений рівень концентрації прогестерону у плазмі крові після застосування ДРТ. Як видно з таблиці, вірогідної різниці у показниках вихідного рівня прогестерону в обстежених жінок різних груп не виявлено, що може бути зумовлено значною прогестероною підтримкою вагітності після застосування ДРТ.

Вихідний рівень вмісту естрадіолу після застосування ДРТ був підвищений майже у 2 рази у пацієнток з ендокринним фактором безплідності, у 1,6 та 1,3 рази – у жінок з трубно-перитонеальною і чоловічою безплідністю відповідно у порівнянні з контрольними показниками. В основі відносно гіперестрогенії у пацієнток з ендокринною безплідністю і у певної кількості пацієнток з трубно-перитонеальною безплідністю лежить стимуляція овуляції за допомогою агоністів гонадотропін-рилізінг-гормону (а-ГнРГ) і людських менопаузальних гонадотропінів. Слід зазначити, що гіперестрогенія у пацієнток з ендокринною безплідністю може створювати умови для такого ускладнення програми ЕКЗ, як синдром гіперстимуляції яєчників (СГЯ). Визначено, що частота розвитку СГЯ була найбільш високою у пацієнток з ендокринною безплідністю в анамнезі – 30% (24 жінки), що в 2,3 і в 1,8 рази вище, ніж у пацієнток з трубно-перитонеальним і чоловічим факторами безплідності відповідно. У всіх пацієнток з СГЯ, незалежно від причини безплідності, спостерігалася загроза переривання вагітності у I триместрі. Проте навіть за відсутності СГЯ загрозу переривання вагітності з вищою частотою виявлено у вагітних з ендокринним чинником безплідності в анамнезі, ніж у разі трубно-перитонеального і чоловічого факторів безплідності (42,5% проти 28,9% і 12% випадків відповідно). Це, можливо, пов'язано з масивною гормонотерапією для стимуляції овуляції і підтримки жовтого тіла, що у I триместрі вагітності провокує активацію автоімунних процесів і тромбофілічних станів, гальмує продукцію ХГЛ, підвищує тону-

міометрія і призводить до загрози відшарування хоріона, переривання і втрати вагітності.

Аналізуючи показники співвідношення прогестерон/естрадіол (див. таблицю), було виявлено, що на початковому етапі цей коефіцієнт був вірогідно знижений у порівнянні з контролем – в 1,8 рази, 2 рази та 1,3 рази у пацієнток I, II і III груп спостереження відповідно. Проте у 7 (7,8%) жінок I групи і у 14 (17,5%) жінок II групи при гормональному дослідженні у терміні 2–3 тиж вагітності виявлено зниження рівнів естрадіолу і прогестерону в крові, що характеризувало недостатність гравідарних жовтих тіл і плаценти, яка формується внаслідок попередньої гіперестрогенної стимуляції у лікувальному циклі ДРТ.

Вагітних після ДРТ при виявленні недостатніх рівнів статевих гормонів при первинному обстеженні зараховували до групи ризику щодо розвитку ускладнень вагітності за гормональними параметрами, зокрема загрози невиношування вагітності, що передбачало необхідність проведення термінової корекції з використанням комплексної терапії.

Визначення кортизолу у пацієнток обстежуваних груп продемонструвало підвищення його вмісту з самого початку вагітності, що може свідчити про гіперандрогенію надниркової гонади та велику вірогідність розвитку ускладнень вагітності.

Гормональні порушення в організмі вагітної є найбільш частою причиною ускладнень вагітності і можуть призвести до змін в інших системах і органах жінки, що потребує подальшого дослідження.

Однією з домінуючих причин порушення репродуктивної функції і проведення ДРТ є безплідність, зумовлена запальним фактором. Довготривалий запальний процес призводить до зниження імунорезистентності, змін гемостазіологічних властивостей крові, циркуляції патологічних антитіл. Аналіз факторів ризику несприятливого перебігу і завершення вагітності у пацієнток з трубно-перитонеальною безплідністю в анамнезі виявив високу частоту непрохідності маткових труб внаслідок перенесених запальних захворювань статевих органів – у 62,5% вагітних цієї групи з репродуктивними втратами причиною безплідності були сальпінгофорити і пельвіоперитоніти специфічної етіології в анамнезі. Виявлено, що висока частота активації персистувальної вірусно-бактеріальної інфекції у I триместрі вагітності (близько 75%) в умовах імунodefіциту при вагітності після застосування ДРТ має велике значення в генезі розвитку ускладнень гестаційного процесу. Під час дослідження на наявність патогенної та умовно-патогенної мікрофлори виявлено, що у статевих шляхах жінок з ендокринним і чоловічим факторами безплідності частіше фіксували мікрофлору у формі грибів роду *Candida* – у 17,5% і 12% пацієнток відповідно. Порушення мікробіоценозу – підвищення вмісту стафілокока, стрептокока, кишкової палички при бактеріологічному дослідженні виділень сечостатевих шляхів частіше спостерігалось у вагітних контрольної групи. Цей факт можна пояснити тим, що жінкам перед проведенням циклів ДРТ проводили ретельне дослідження мікрофлори сечостатевих шляхів і необхідну санацію.

Отже, проведені дослідження дозволили визначити етіопат-

тогенетичні чинники несприятливого перебігу вагітності і репродуктивних ускладнень у жінок після застосування ДРТ у I триместрі вагітності. Провідну роль серед них відіграють: вік вагітних понад 27 років, тривалий період інфертильності – більше 5 років, дисбаланс стероїдних гормонів з відносною гіперестрогенією і розвитком СГЯ, наслідки перенесених до вагітності запальних захворювань статевих органів і висока частота активації вірусно-бактеріальної урогенітальної інфекції на ранніх термінах вагітності, оперативні втручання на органах малого таза.

Этиопатогенетические аспекты течения I триместра беременности у женщин после применения вспомогательных репродуктивных технологий Л.Н. Выговская, Т.Р. Никонюк

Цель исследования: изучение этиопатогенетических аспектов течения беременности у женщин после применения вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) с бесплодием в анамнезе. **Материалы и методы.** Проведено комплексное проспективное обследование 220 беременных после ВРТ с бесплодием различного генеза в анамнезе в I триместре беременности и 50 беременных, которые забеременели впервые и самостоятельно.

Результаты. Определены этиопатогенетические факторы осложнений беременности и репродуктивных потерь у женщин после ВРТ в I триместре беременности, среди которых ведущую роль играют возраст беременных более 27 лет, отягощенный акушерско-гинекологический анамнез, длительный период инфертильности, дисбаланс стероидных половых гормонов и развитие синдрома гиперстимуляции яичников, последствия перенесенных воспалительных процессов и оперативных вмешательств на органах малого таза.

Заключение. Независимо от этиологических факторов бесплодия в анамнезе для женщин после ВРТ по развитию осложненной беременности и репродуктивным потерям наиболее критическим является I триместр беременности, что предусматривает оптимизацию и внедрение комплексных диагностических и лечебно-профилактических мероприятий.

Ключевые слова: бесплодие, беременность, вспомогательные репродуктивные технологии.

ВИСНОВКИ

Результаты проведенных досліджень доводять, що незалежно від етіологічних факторів безплідності в анамнезі для жінок після застосування допоміжних репродуктивних технологій (ДРТ) найбільш загрозливим щодо розвитку ускладнень вагітності і репродуктивних втрат є I триместр вагітності. Визначені поліетіологічні чинники несприятливого перебігу вагітності у жінок після застосування ДРТ передбачають необхідність розроблення і впровадження комплексних заходів для лікування і профілактики гестаційних і перинатальних ускладнень.

Etiopathogenetical aspects of I trimester pregnancy course in women after assisted reproductive technology L.M. Vygivska, T.R. Nykoniuk

The objective: to study etiopathogenetical aspects of pregnancy after IVF in women with a history of infertility.

Patients and methods. A prospective comprehensive survey of 220 pregnant in the first trimester of pregnancy after IVF with infertility of different genesis in history and 50 naturally firstly pregnant women.

Results. Etiopathogenetical factors of complications of pregnancy and reproductive losses in women after IVF in the first trimester of pregnancy were defined, including the leading role played by the age of pregnant women over 27 years, burdened obstetric and gynecological history, a long period of infertility, the imbalance of steroid hormones and the development of OHSS, consequences carried inflammatory processes and surgery on the pelvic organs.

Conclusion. First trimester of pregnancy is most dangerous for developing of complications of pregnancy and reproductive losses for women after ART regardless of etiologic factors of infertility in history, and involves optimization and implementation of comprehensive diagnostic and treatment and preventive measures.

Key words: infertility, pregnancy, assisted reproductive technology.

Сведения об авторах

Выговская Лилия Николаевна – Кафедра акушерства и гинекологии № 3 Национального медицинского университета имени А.А. Богомольца, 03148, г. Киев, ул. В. Кучера, 7

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

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

- Адамов М.М. Вагітність і пологи після застосування допоміжних репродуктивних технологій, виконаних за відсутності та наявності маткових труб / М.М. Адамов // Здоров'я жінчини. – 2011. – № 5 – С. 159–160.
- Александрова Н.В. Преждевременные роды при беременности, наступившей с использованием вспомогательных репродуктивных технологий. Пути профилактики / Н.В. Александрова, О.Р. Баев, Т.Ю. Иванец // Акушерство и гинекология. – 2012. – № 4–2. – С. 33–38.
- Бесплодный брак: практическое руководство [под ред. чл.-кор. НАМН Украины, проф. В.К. Чайки]. – Донецк: ЧП «Лавис», 2012. – 384 с.
- Выговська Л.М. Стан системи гемостазу та ендотеліального статусу у вагітних після застосування ДРТ /
- Выговська Л.М., Никонюк Т.Р., Ковалюк Т.В., Ластовецька Л.Д. // Збірник праць Асоціації акушерів-гінекологів України. – 2016. – № 2 (38). – С. 109–114.
- Грищенко М.Г. Патогенетичні основи вдосконалення допоміжних репродуктивних технологій у жінок, які перенесли хронічні запальні захворювання органів малого таза: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук: спец. 14.01.01 «Акушерство та гінекологія» / М.Г. Грищенко // Харківський національний медичний університет. – Х., 2011. – 34 с.
- Допоміжні репродуктивні технології лікування безпліддя: навчальний посібник / за ред. Ф.В. Дахна, В.В. Камінського, О.М. Юзюка. – К., 2011. – 338 с.
- Кулаков В.И. Лечение женского и мужского бесплодия. Вспомогатель-

- ные репродуктивные технологии / В.И. Кулаков, Б.В. Леонов, Л.И. Кузмичев. – М.: МИА, 2008. – 592 с.
- Левкович М.А. Нарушение иммунного гомеостаза при угрозе прерывания беременности инфекционного генеза / М.А. Левкович, В.А. Линде, В.О. Андреева // Таврический медико-биологический вестник. – 2012. – Т. 15, № 2 (ч. 2). – С. 313.
- Мозгова О.М. Комплексна діагностика ризику та попередження загрози переривання вагітності у жінок після екстракорпорального запліднення / О.М. Мозгова // Український Медичний Часопис. – 2005. – № 2. – С. 102–109.
- Ferraretti AP, Goossens V, de Mouzon J, Bhattacharya S, Castilla JA, Korsak V. et al. Assisted reproductive technology in Europe, 2008: results generated from European registers by ESHRE. Hum Reprod. 2012; 27: 2571–84.
- Ford H.B. Recurrent pregnancy loss: etiology, diagnosis, and therapy / H.B. Ford, D.J. Schust // Reviews in Obstetrics and Gynecology. – 2009. – Vol. 2, № 2. – P. 76–83.
- Nyboe Andersen A. Progesterone supplementation during early gestations after IVF or ICSI has no effect on the delivery rates: a randomized controlled trial / A. Andersen Nyboe, B. Popovic-Todorovic, K.T. Schmidt // Human Reproduction. – 2002. – Vol. 17, № 2. – P. 357–361.
- Serum AMH levels and circulating progenitor cells in women; the role of vascular function in ovarian aging / A.C. De Cat, F. Yarde, H. Gremmels [et al.] // Human Reproduction. – 2013. – Vol. 28, suppl. 1. – P. 28–29.

Статья поступила в редакцию 25.05.17

Вміст тиреотропного гормону в крові як основний діагностичний маркер і критерій успішності лікування захворювань щитоподібної залози

В.І. Паньків

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

У статті узагальнена інформація щодо аспектів ранньої діагностики порушень функції щитоподібної залози (ЩЗ). Підкреслюється значення тиреотропного гормону як основного тесту для визначення функціонального стану ЩЗ і критерію успішності лікування тиреоїдних захворювань.

Ключові слова: щитоподібна залоза, тиреотропний гормон, діагностика.

Щитоподібна залоза (ЩЗ) – найбільший орган внутрішньої секреції організму людини. Головною функцією тиреоїдних гормонів є підтримання основного обміну й регуляція тканинного дихання. Стимуляція рецепторів тиреоїдних гормонів зумовлює зміну експресії генів із відповідними метаболічними ефектами, основним із яких є стимуляція основного обміну.

Без гормонів ЩЗ або за їхньої нестачі неможливий нормальний розвиток жодної функціональної системи організму; гормони регулюють клітинний цикл і проліферацію тканин, їхню фізіологічну і посттравматичну репарацію. Регулюючи експресію генів, тиреоїдні гормони забезпечують реалізацію генотипу у фенотип, тобто у конкретний людський образ (за відсутності ЩЗ без замісної терапії розвивається кретинізм, що підкреслює значення гормонів для фенотипу). Яку б геніальну спадкову інформацію, одержану від предків, не мала дитина, за відсутності тиреоїдних гормонів вона не буде реалізована.

Гіпоталамо-гіпофізарно-тиреоїдна система функціонує за принципом зворотних зв'язків. Основним ланцюжком механізму зворотного зв'язку розглядають зміну чутливості клітин аденогіпофіза до стимулювальної дії тиреоліберину залежно від концентрації тиреоїдних гормонів. Рівень тиреоїдних гормонів у периферійних тканинах визначає вироблення гіпоталамічного тиреоліберину, який, у свою чергу, регулює біосинтез і звільнення у портальну систему гіпофіза тиреотропного гормону (ТТГ). Розвиток гіпоталамо-гіпофізарного контролю функції ЩЗ у людини відбувається протягом періоду між 20-м і 30-м тижнями антенатального розвитку й першого місяця постнатального життя. Тиреоліберин був не лише першим виявленим, але й першим штучно синтезованим і першим введенням людині гіпоталамічним гормоном. Для його виділення (у 1969 р.) необхідно було одержати 50 тонн гіпоталамічної тканини 300 000 овець. Уведення тиреоліберину зумовлює швидке підвищення рівня ТТГ у крові, який досягає максимуму через 15–45 хв і нормалізується через 1–4 год.

ТТГ стимулює поглинання залозою йодиду з крові, підвищуючи активність йодидної «помпи» або збільшуючи число таких «помп» на базальній мембрані фолікулярних клітин, підвищує активність тиреоїдної пероксидази (ТПО) і посилює синтез тиреоглобуліну (ТГ).

Основою регуляції секреції ТТГ є механізм негативного і позитивного зворотного зв'язку: високі концентрації вільних тироксину (T_4) і трийодтироніну (T_3) інгібують, а низькі – стимулюють його викид. В аденогіпофізі дейодування T_4 з утворенням T_3 здійснюється інтенсивніше, ніж у периферійних тканинах. Саме тому рівень ТТГ, який визначається у крові, не зазнає миттєвих змін при призначенні того чи іншого лікарського препарату.

Принцип зворотної аферентації або принцип зворотних зв'язків у гіпоталамо-гіпофізарно-тиреоїдній системі є основою дослідження функціонального стану ЩЗ у нормі і під час різних захворювань.

Особливий інтерес зумовлюють рецептори ТТГ, оскільки за певних обставин вони набувають властивостей антигенів, до яких виробляються різні автоантитіла, і цей процес відіграє дуже важливу роль у патології ЩЗ.

ТТГ синтезується базофільними клітинами передньої частки гіпофіза. Тиреотрофи становлять 3–5% клітин цієї частки. Молекула ТТГ складається з двох різних нековалентно зв'язаних субодиниць: α -субодиниці, ідентичної за амінокислотним складом до α -субодиниці лютеїнізуючого і фолікулостимулювального гормонів, хоріонічного гонадотропіну, і β -субодиниці, що визначає імунобіологічну й біологічну специфічність кожного з них. Вважають, що α -субодиниця відповідає за функцію «розпізнавання» рецептора й подальшого утворення гормонорецепторного комплексу, після чого β -ланцюжок активує відповідні ферментні системи і приводить до специфічної біологічної реакції.

Для ТТГ притаманний добовий ритм секреції. Пік вивільнення ТТГ припадає на години перед початком сну, хоча підвищення його вмісту у сироватці крові розпочинається у післяполуденний час. Ця особливість (нічне вивільнення) порушується при тривалому голодуванні, гіпотиреозі центрального генезу, тиреотоксикозі й замісній терапії левотироксином (LT_4). Циркадний ритм секреції ТТГ виникає через 1–1,5 міс після народження і зберігається протягом усього життя. З віком у здорових осіб знижується чутливість до стимулювального впливу тиреоліберину, що супроводжується зменшенням кількості рецепторів ТТГ. Цей факт значною мірою пояснює дещо вищий рівень ТТГ, який спостерігається в осіб літнього віку без ознак гіпотиреозу. У літньому віці знижується вміст вільних фракцій тиреоїдних гормонів у крові, що відображає зміну порогу чутливості гіпофіза і встановлення нових взаємовідносин у зворотному зв'язку регуляції ТТГ.

Протягом останніх трьох десятиліть суттєво вдосконалені лабораторні методи, які застосовуються для діагностики захворювань ЩЗ. Якщо до середини 70-х років минулого століття практично єдиними лабораторними методами оцінювання функціонального стану ЩЗ були визначення

зв'язаного з білками йоду і рівня холестерину в крові, то протягом наступних 40 років змінилося вже кілька поколінь тестів для діагностики тиреоїдних захворювань *in vitro*: від класичних радіоімуннологічних до сучасних високочутливих імунохемілюмінесцентних методів визначення рівня гормонів ЩЗ і ТТГ у крові.

Змінилися і підходи до вибору оптимальних методів діагностики порушень функції ЩЗ. На сьогодні тестом першого рівня, який застосовують на початковому етапі діагностичного пошуку і під час скринінгу вродженого гіпотиреозу у новонароджених, вважається визначення концентрації ТТГ, а не аналіз рівня гормонів ЩЗ. Без визначення рівня ТТГ, за сучасними уявленнями, оцінювання функції ЩЗ у більшості випадків є некоректним.

Лабораторні методи посідають одне з провідних місць у діагностиці захворювань ЩЗ і поділяються на три основні групи:

- визначення ТТГ гіпофіза і гормонів ЩЗ (T_4 і T_3), що свідчить про функціональний стан залози;
- визначення концентрації поліпептидів, що синтезуються у тканині ЩЗ (тиреоглобуліну, кальцитоніну) і вважаються важливими маркерами онкологічної патології ЩЗ;
- визначення антитіл до антигенів клітин ЩЗ (тиреоглобуліну, ТПО, рецептора ТТГ), що дозволяють діагностувати автоімунні захворювання ЩЗ.

Розроблення принципово нових неізотопних технологій гормонального імунологічного аналізу, що ґрунтуються на використанні флюорометричного методу і методу посиленої люмінесценції, дозволило підвищити чутливість методу визначення ТТГ до рівня менше 0,01 мМО/л (методики другого покоління) і навіть менше 0,001 мМО/л (методики третього покоління), а вільних форм T_4 (FT_4) і T_3 (FT_3) – до рівня менше 0,5 пмоль/л. До переваг неізотопних методів належать їхня висока продуктивність, можливість тривалого збереження і використання наборів (до шести місяців і більше), відсутність забруднення навколишнього середовища радіоактивними ізотопами. Тому неізотопні методи поступово витісняють класичні РІМ.

Уміст ТТГ у людей в еутиреоїдному стані перебуває у межах 0,4–4,0 мМО/л. У випадку первинного гіпотиреозу рівень ТТГ підвищується. Для субклінічного гіпотиреозу характерне підвищення рівня ТТГ, при цьому концентрація T_4 у крові перебуває у межах норми. Низький рівень ТТГ при зниженій концентрації T_4 може свідчити про недостатність гіпофіза чи гіпоталамуса (вторинний гіпотиреоз). Такі випадки трапляються досить рідко. При гіпертиреозі синтез і секреція ТТГ у гіпофізі за принципом зворотного зв'язку заблоковані високими рівнями T_4 і T_3 .

Термін «субклінічний» у буквальному значенні означає відсутність будь-яких клінічних проявів захворювання. Насправді наявність чи відсутність симптомів залежить від уваги лікаря, який оглядає хворого, і відношення пацієнта навіть до незначних змін у своєму організмі. Лікарі часто не звертають уваги на такі скарги хворого, як незначне зниження працездатності, поганий настрій, порушення сну. Самі хворі звикають до періорбітальних набряків, списуючи їхню появу на втому, безсоння. Пацієнти літнього віку пояснюють віковими змінами в організмі сонливість, млявість, повільність, забудькуватість, сухість шкіри й інші симптоми.

Такі симптоми дуже часто пов'язують з гіпотиреозом не під час первинного огляду, а вже після встановлення відповідних гормональних порушень при лабораторному дослідженні, що нерідко проводять за відсутності явної підозри на гіпотиреоз. Аналогічним чином низку симптомів вдається ретроспективно виявити і при субклінічному гіпо-

Таблиця 1

Поширеність субклінічного гіпотиреозу

Джерело	Рік публікації	Країна	Поширеність у популяції, %
C. Wang, L. Crapo	1997	США	1,3-10,3
W. Wiersinga	1995	Нідерланди	6,0
G. Cushing	1993	США	2,5-10
C. Sawin	1995	США	4-8

Таблиця 2

Поширеність субклінічного гіпотиреозу серед чоловіків і жінок

Джерело	Рік публікації	Поширеність у популяції, %	
		Жінки	Чоловіки
W. Tunbridge і співавтори	1997	7,5	2,8
C. Wang, L. Crapo	1997	3,0-13,6	0,7-5,7
J. Staub і співавтори	1992	7,5	3,0

тиреозі. Саме тому деякі автори вважають термін «субклінічний» не цілком правильним і пропонують термін «мінімальна тиреоїдна недостатність».

Субклінічний гіпотиреоз – досить поширений стан (табл. 1). Його приблизно втричі частіше діагностують у жінок, ніж у чоловіків (табл. 2). За даними Фрамінгемського дослідження, з обстежених 892 чоловіків і 1256 жінок віком понад 60 років субклінічний гіпотиреоз було встановлено у 126 (5,9%), причому у жінок майже вдвічі частіше (7,7% проти 3,3%).

За даними 20-річного Вікгемського (Whickham) дослідження, ризик розвитку гіпотиреозу безпосередньо залежить від початкового рівня ТТГ. Взаємодіє ризику розвитку гіпотиреозу (Р) і початкового рівня ТТГ визначається за таким рівнянням:

$$\ln\{P/(1-P)\}=b_0+b_1 \cdot \ln(TTG)+0,027 \text{ вік} (+1,79).$$

Число 1,79 додають за підвищеного рівня антитіл до ЩЗ.

При рівні $TTG < 2$ мОД/л: $b_0 = -5,02$; $b_1 = 0,3$.

При рівні $TTG \geq 2$ мОД/л: $b_0 = -6,38$; $b_1 = 1,97$.

Так, ризик розвитку гіпотиреозу протягом наступних 20 років у жінки 40 років з рівнем ТТГ 2,1 мОД/л становить менше ніж 1 до 50. За даними цього дослідження, ризик розвитку маніфестного гіпотиреозу у жінки за умови виявлення в неї підвищеного рівня ТТГ у поєднанні з підвищеним титром антитіл до ЩЗ становить 4,3% за рік, при ізолюваному підвищенні рівня ТТГ – 2,6% за рік, а при ізолюваному підвищенні рівня антитиреоїдних антитіл – всього 2,1% за рік.

На сьогодні встановлена важливість значення субклінічного гіпотиреозу, тому закономірно постає питання про необхідність його активного виявлення. Як бачимо, субклінічний гіпотиреоз не має специфічних клінічних проявів, тому його діагностика по суті полягає у визначенні рівня ТТГ без особливих підстав, тобто виникає питання про доцільність скринінгового дослідження рівня ТТГ у дорослому населення. Те ж саме стосується не лише субклінічного гіпотиреозу, але й маніфестного гіпотиреозу, який має багато клінічних «масок», у зв'язку з чим його клінічна діагностика буває утрудненою. Протягом першого року від початку захворювання правильний діагноз встановлюють у 34% випадків, а у 9% хворих до початку адекватного лікування проходить понад 10 років.

Єдиної думки про доцільність скринінгу щодо гіпотиреозу чи загалом щодо порушення функції ЩЗ у дорослих немає. Основним питанням є економічна ефективність масового дослідження рівня ТТГ у дорослого населення. А. Weetman не рекомендує проводити скринінг усього здорового дорослого населення, у той час як М. Danese і співавтори стверджують, що скринінг обійдеться дешевше, ніж лікування наслідків вчасно не діагностованого гіпотиреозу, і рекомендують здійснювати скринінгове обстеження у жінок віком понад 35 років і у всіх чоловіків віком понад 50 років. Щодо діагностики порушень функції ЩЗ Американська тиреоїдна асоціація рекомендує проводити скринінгове дослідження рівня ТТГ у всіх дорослих віком понад 35 років з інтервалом 5 років. Пропонується наступний варіант скринінгу:

1. Визначення рівня ТТГ слід здійснювати усім жінкам віком понад 35 років і чоловікам віком понад 50 років.
2. Якщо рівень $\text{TTH} \leq 0,40$ мМО/л, необхідне визначення рівнів вільних T_4 і T_3 для вирішення питання, про який варіант тиреотоксикозу йде мова – субклінічний чи явний.
3. Якщо рівень ТТГ становить від 0,41 до 2,00 мМО/л, подальше визначення рівня ТТГ здійснюється з інтервалом 5 років.
4. Якщо рівень ТТГ становить від 2,01 до 5,00 мМО/л, визначаються антитиреоїдні автоантитіла і вільний T_4 .

У той самий час необхідність періодичного дослідження рівня ТТГ у групах ризику розвитку гіпотиреозу визнається більшістю дослідників. До факторів ризику розвитку гіпотиреозу можна віднести: наявність антитиреоїдних антитіл, ендокринні і неендокринні автоімунні захворювання, опромінення в анамнезі, будь-яку патологію ЩЗ чи її лікування в анамнезі, цукровий діабет, нестійкість настрою, депресивні стани, зниження пам'яті, гіперхолестеринемію і гіперліпідемію, безплідність, порушення менструального циклу, зниження слуху, хромосомні аномалії (синдром Дауна, Шерешевського–Тернера, Клайнфельтера), вживання лікарських препаратів, які впливають на функцію ЩЗ (літій, аміодарон та ін.), анемії, міалгії, міопатії.

У клінічній практиці виникають ситуації, коли у хворих на тлі еутиреозу та нормального рівня ТТГ спостерігається значне підвищення чи зниження вмісту загального T_4 . Ці стани у зарубіжній літературі одержали назви «еутиреїдної гіпертироксинемії» та «еутиреїдної гіпотироксинемії».

Причиною гіпертироксинемії можуть бути збільшення тироксинзв'язувальної здатності білків крові, зменшення конверсії T_4 у T_3 і периферійна резистентність до тиреоїдних гормонів.

Між вмістом ТТГ і рівнем T_4 у крові спостерігається зворотна залежність, у випадку її відсутності слід провести повторні аналізи й уточнити діагноз.

Слід пам'ятати, що результати, отримані під час використання будь-якого діагностичного методу, можна інтерпретувати лише у поєднанні з клінічною картиною захворювання, а також з даними інших методів діагностики.

Для багатьох клініцистів є проблемою спілкування з пацієнтами із субклінічними тиреотоксикозом і гіпотиреозом – лабораторними феноменами із сумнівною клінічною складовою.

При цьому від лікаря вимагається терпіння як для здійснення динамічного спостереження, так і для вибору часу і об'єму лікування. Наявність антитіл до рецептора ТТГ, функціональної автономії або зоба допомагають у виборі тактики. А якщо рівень ТТГ стійко знижений без інших проявів?

Виявлення низького рівня ТТГ неможливе під час скринінгу новонароджених, оскільки тести скеровані лише на виявлення високих цифр ТТГ (пошук первинного гіпотиреозу), а вторинний гіпотиреоз визначається за низьким рівнем вільного T_4 (у багатьох країнах проводять скринінг за обома показниками).

Поширеність субклінічного гіпертиреозу становить від 0,7% до 6%. Виділяють *ендогенний* субклінічний гіпертиреоз (автономна тиреотоксична аденома, функціональна автономія ЩЗ, багатовузловий токсичний зоб, ДТЗ – стан після хірургічної, медикаментозної або терапії радіоактивним йодом) та *екзогенний* субклінічний гіпертиреоз (передозування замісної терапії або надто інтенсивна супресивна терапія препаратами тиреоїдних гормонів).

У 2014 році виконавчий комітет Європейської тиреоїдної асоціації, урахувавши розбіжності щодо лікування ендокрино-го субклінічного гіпертиреозу, сформував робочу групу для розроблення настанов для клінічної практики на принципах доказової медицини.

Нещодавні мета-аналізи, у тому числі на підставі великих проспективних когортних досліджень, засвідчили, що субклінічний тиреотоксикоз пов'язаний з підвищеним ризиком смертності внаслідок ІХС, фібриляції передсердь, серцевої недостатності, переломів у пацієнтів з рівнем ТТГ $< 0,1$ мМО/л.

Згідно з рівнем ТТГ і вираженістю субклінічний гіпертиреоз поділяється на два ступеня: I ступінь – при низьких показниках ТТГ (0,1–0,39 мМО/л), II ступінь – з показниками ТТГ нижче 0,1 мМО/л.

Попри відсутність рандомізованих проспективних досліджень встановлено, що лікування показано пацієнтам віком понад 65 років із субклінічним гіпертиреозом II ступеня. Такий підхід дозволяє запобігти серйозним серцево-судинним подіям, переломам і ризику прогресування до явно-го гіпертиреозу.

Тому одним із основних завдань у практиці сімейного лікаря є рання діагностика субклінічного гіпертиреозу і призначення при цьому відповідного лікування із застосуванням тиреостатиків, що дозволяє відновити нормальну діяльність серця або запобігти прогресуванню серцево-судинних порушень у більш виражені форми серцевої недостатності.

В Україні за умов йодної недостатності, відсутності національної програми з профілактики йододефіцитних розладів, несприятливої екологічної ситуації рекомендується визначення рівня ТТГ на початку лікування хворих з кардіологічною, гінекологічною, гастроентерологічною, неврологічною, дерматологічною та іншою патологією.

Успішність лікування і досягнення стану компенсації тиреоїдної патології також визначається рівнем ТТГ.

Хворим з вузловою патологією ЩЗ слід обов'язково визначати рівень кальцитоніну.

Кальцитонін – гормон, що продукується С-клітинами ЩЗ, до поняття «тиреоїдні гормони» зазвичай не належить. Високий його вміст у крові є найважливішим діагностичним критерієм медулярного раку ЩЗ.

Все указанное в статье лабораторные исследования выполняются в Медицинской лаборатории Синэво



**АНАЛІЗ —
НЕ ТІЛЬКИ В ШАХАХ
ЗРОБИ ХІД РАЗОМ
З «СІНЕВО»**



ТИРЕОТРОПНИЙ ГОРМОН (ТТГ)

**ВИКЛЮЧІТЬ ГІПОТИРЕОЗ, ТИРЕОТОКСИКОЗ
У СВОГО ПАЦІЄНТА! ПРИЗНАЧТЕ ТТГ!**

Дослідження доступне у 200 центрах в Україні!

Уровень тиреотропного гормона в крови как основной диагностический маркер и критерий успешности лечения заболеваний щитовидной железы

В.И. Паньків

В статье обобщена информация по аспектам ранней диагностики нарушений функции щитовидной железы (ЩЖ). Подчеркивается значение тиреотропного гормона как основного теста для определения функционального состояния ЩЖ и критерия успешности лечения тиреоидных заболеваний.

Ключевые слова: щитовидная железа, тиреотропный гормон, диагностика.

Level of thyroid-stimulating hormone as basic diagnostic marker and criterion of treatment success of thyroid diseases

V.I. Pankiv

In the article information is generalized on the aspects of early diagnostics of thyroid disorders. The value of thyroid-stimulating hormone is underlined as basic test for determination of the thyroid functional state and criterion of treatment success of thyroid diseases.

Key words: thyroid, thyroid-stimulating hormone, diagnostics.

Сведения об авторе

Паньків Владимир Иванович – Украинский научно-практический центр эндокринной хирургии, трансплантации эндокринных органов и тканей МЗ Украины, 01021, г. Киев, Кловский спуск, 13А; тел.: (044) 254-54-62. E-mail: endocr@i.ua

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Купновицька І.Г., Міщук В.Г., Губіна І.П. та ін. Патогенетичне значення йоду та тиреоїдних гормонів у розвитку артеріальної гіпертензії // Вісник наукових досліджень. – 2016. – № 2 (31). – С. 31–33. doi: 10.11603/2415-8798.2016.2.6691
2. Паньків В.І., Юзвенко Т.Ю. Взаємозв'язок субклінічної дисфункції щитоподібної залози і метаболічного синдрому // Клінічна ендокринологія та ендокринна хірургія. – 2016. – № 3. – С. 54–59.
3. Пашковська Н.В. Лікування гіпотиреозу згідно із сучасними клінічними настановами // Міжнародний ендокринологічний журнал. – 2016. – №6 (78). – С. 48-58 doi: 10.22141/2224-0721.6.78.2016.81860
4. Bahn R.S., Burch H.B., Cooper D.S. et al.; American Thyroid Association; American Association of Clinical Endocrinologists. Hyperthyroidism and other causes of thyrotoxicosis: management guidelines of the American Thyroid Association and American Association of Clinical Endocrinologists. // Thyroid. – 2011. – Vol. 21(6). – P. 593-646. doi: 10.1089/thy.2010.0417.
5. Clinical Management of Thyroid Disease / Ed. by F.E. Wondisford, S. Radovick. – Baltimore, Maryland; John Hopkins University School of Medicine, 2009. – 860 p.
6. Kahapola-Arachchige K.M., Hadlow N., Wardrop R. et al. Age-specific TSH reference ranges have minimal impact on the diagnosis of thyroid dysfunction // Clin Endocrinol (Oxf). 2012 Nov;77(5):773-9. doi: 10.1111/j.1365-2265.2012.04463.x.
7. Koulouri O., Auldin M.A., Agarwal R. et al. Diagnosis and treatment of hypothyroidism in TSH deficiency compared to primary thyroid disease: pituitary patients are at risk of under-replacement with levothyroxine // Clin Endocrinol (Oxf). – 2011. – Vol.74(6). – P.744-749. doi: 10.1111/j.1365-2265.2011.03984.x.
8. Menconi F., Marcocci C., Marini M. Diagnosis and classification of Graves' disease // Autoimmun Rev. – 2014. – Vol. 13 (4–5). – P. 398–402. doi: 10.1016/j.autrev.2014.01.013.

Статья поступила в редакцию 22.05.17

Використання міфепристону з метою передопераційної підготовки жінок репродуктивного віку з лейоміомою матки

А.Г. Корнацька, Г.В. Чубей, М.А. Флаксемберг

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

Мета дослідження: оцінювання можливостей застосування міфепристону (Гінестрил) у якості гормональної підготовки до консервативної міомектомії.

Матеріали та методи. Вивчено вплив трьохмісячного курсу міфепристону (Гінестрил) у дозі 50 мг на добу на динаміку клінічних показників, дані УЗД, перебіг оперативного лікування у 30 жінок репродуктивного віку з лейоміомою матки.

Результати. Використання антигестагенного препарату з метою передопераційної підготовки привело до зменшення частоти больового синдрому, порушень функції тазових органів, диспареунії у більшості хворих. Наявність аменореї у 90% жінок сприяло нормалізації рівня гемоглобіну. Позитивна динаміка розмірів лейоматозних вузлів та матки дозволила зменшити час оперативного втручання та об'єм інтраопераційної крововтрати.

Заключення. Використання антигестагенних препаратів, зокрема міфепристону (Гінестрил), з метою передопераційної підготовки дозволяє отримати максимально позитивний результат щодо органозберігального лікування лейоміоми матки у жінок репродуктивного віку.

Ключові слова: лейоміома матки, репродуктивний вік, передопераційна підготовка, міфепристон, Гінестрил.

Лікування хворих на міому матки є актуальною проблемою в сучасній гінекології внаслідок її негативного впливу на репродуктивну функцію і загальний стан здоров'я жінки. Лікування міоми матки сьогодні здійснюється консервативними та оперативними методами, а також їхнім поєднанням. На жаль, консервативні методи лікування не завжди результативні, і оперативне лікування застосовується досить широко, причому частота радикальних операцій залишається високою і досягає 80%. Як відомо, даний метод хірургічного лікування має багато негативних наслідків, таких, як ускладнення під час операції, втрата репродуктивної функції, зниження якості життя [1].

Міомектомія є альтернативою гістеректомії для жінок, які хочуть зберегти матку. Проте під час органозберігальних втручань залишається високий ризик крововтрати і більшої тривалості операції, ніж під час гістеректомії. У 10–15% жінок, які перенесли міомектомію, спостерігаються рецидиви, і зрештою в подальшому необхідно проводити гістеректомію через 5–10 років [6].

Саме тому сьогодні все більше уваги приділяють медикаментозним методам лікування лейоміоми матки, покликаним вирішити наступні клінічні завдання: усунути симптоматику аномальних маткових кровотеч з метою корекції анемії у програмах підготовки до оперативного лікування; зменшити розміри симптомних лейоміом; запобігти рецидивам у післяопераційний період; дозволити жінкам реалізувати репродуктивні наміри або принаймні зберегти матку [2].

Під консервативним розуміють медикаментозне лікування агоністами гонадотропін-рилізінг-гормону (а-ГнРГ) або блокаторами рецепторів прогестерону. У застосуванні препаратів, рекомендованих для лікування лейоміоми матки, насамперед а-ГнРГ, є певні труднощі. По-перше, патогенетична суть їхнього фармакологічного впливу полягає у встановленні медикаментозної менопаузи з усіма небажаними явищами клімактеричного синдрому, нерідко вираженого досить критично. І якщо ранні прояви у формі приливів і нестабільності настрою впливають лише на якість життя, то вже через 6 міс терапії під удар потрапляють органи-мішені – судини, серце, кісткова тканина. Не дивно, що комплаєнтність до препаратів цієї групи залишає бажати кращого. По-друге, після терапії а-ГнРГ у ході операції можуть виникнути серйозні труднощі при енуклеації міоматозного вузла, оскільки діючі речовини згладжують архітектуру лейоміоми і прилеглих здорових тканин матки [3].

Доведена роль прогестерону і його рецепторів у розвитку лейоміоми матки дозволила осмислити клінічне використання препаратів антипрогестинного ряду, або модуляторів прогестеронових рецепторів, першим з яких став міфепристон – конкурентний інгібітор прогестерону; антагоніст андрогенів і глюкокортикоїдів, який має спорідненість до прогестеронових рецепторів у 6–10 разів вищу, ніж натуральний прогестерон, що дозволяє надійно блокувати рецептори, зменшуючи розмір лейоміоми матки [4].

Сьогодні міфепристон офіційно рекомендований ВООЗ для лікування лейоміоми матки у дозі 50 мг на підставі міжнародних досліджень, у тому числі Кокранівського огляду 2012 року [7]. У числі його клінічних ефектів є наступні: сприяє регресії міоматозних вузлів у два рази; зменшує дрібні і середні міоматозні вузли на 50–60%; у чотири рази знижує ризик рецидивів лейоміоми матки після органозберігальних операцій; зменшує інтенсивність кровотеч і зумовлює досягнення аменореї (до 92% пацієнток), що покращує якість життя жінки; скорочує прояви диспареунії та тазового болю в цілому у 75% пацієнток вже через 2 міс після лікування [5].

На відміну від препаратів центральної дії (а-ГнРГ), міфепристон не спричинює стану гіпоестрогенії – рівень естрадіолу залишається у межах значень, що відповідають ранній або середній фолікуліновій фазі менструального циклу [5].

Мета дослідження: оцінювання можливостей застосування міфепристону (Гінестрілу) у якості гормональної підготовки до консервативної міомектомії.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Проведено обстеження 30 хворих репродуктивного віку з лейоміомою матки та наявністю лейоматозних вузлів розмірами більше 5 см у діаметрі. Усім пацієнткам проведе-

но загальноклінічні дослідження згідно з рекомендаціями ВООЗ (1995), протоколами МОЗ України. Ультразвукове сканування проводили на апараті «Esaote SA-9900 MyLabSeven» (Італія) з використанням трансабдомінального датчика з частотою 3–7 МГц та піхвального датчика з частотою 7 МГц у режимі реального часу. Оцінювали величину матки, вузлів, особливості кровопостачання та динаміку показників протягом лікування.

З метою уточнення особливостей росту вузлів, стану порожнини матки та ендометрія проводили гістероскопію з подальшим патогістологічним дослідженням отриманого матеріалу. Після виключення супутніх запальних процесів статевих органів та гіперплазії ендометрія з метою передопераційної підготовки призначали міфепристон (Гінестріл) у дозі 50 мг на добу протягом 3 міс.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Середній вік обстежених хворих становив $35,9 \pm 0,8$ року. Серед суб'єктивних скарг жінки з лейоміомою матки найчастіше зазначали больовий синдром (60% хворих). На порушення менструального циклу скаржилися 46,7% хворих. Проте при більш детальному вивченні особливостей менструальної функції в обстежених хворих встановлено, у два рази вищу частоту порушень менструального циклу, що відображено нижче. Порушення функції тазових органів діагностували у 26,7% хворих, а на сексуальні розлади скаржилися 33,3% жінок.

В обстежених жінок досить часто виявляли супутню гінекологічну патологію. Так, аденоміоз у жінок з лейоміомою матки діагностували у 26,7% випадків, тоді як зовнішній генітальний ендометріоз виявляли у незначній кількості хворих (6,7% випадків). Захворювання яєчників у формі пухлиноподібних уражень виявляли у 20% хворих. Полікістоз яєчників діагностували в обстежених хворих рідко (6,7% випадків).

Менструальна кровотрата у більшості жінок була значною (56,7%). Також майже половина хворих відзначали болочість менструацій (46,7%). Порушення менструального циклу фіксували у 80% хворих. Серед порушень менструального циклу найчастіше виявляли гіперполіменорею – у 33,3% хворих, менометрорагію – у 26,7% та невеликі виділення до, після та між менструаціями – у 26,7%.

Середні розміри матки в обстежених хворих до лікування були наступними: довжина матки – $106,8 \pm 4,2$ мм, передньо-задній розмір – $86,4 \pm 3,9$ мм, ширина матки – $95,7 \pm 4,6$ мм. Середній об'єм матки за наявності множинних вузлів становив $564,5 \pm 41,1$ см³. При одиничній лейоміомі об'єм матки досягав $481,2 \pm 39,7$ см³.

Зміщення М-ехо і деформацію порожнини матки за рахунок лейоміоматозних вузлів виявлено у 43,3% хворих. Діаметр вузлів коливався від 5 до 10 см. За локалізацією найчастіше фіксували змішаний інтерстиціальний ріст – у 63,4% пацієнток, субсерозний – у 13,3% та субмукозний – у 23,3%.

Під час лікування у більшості пацієнток настала аменорея: у 46,7% після першого місяця лікування до 90% – через 3 міс. Це сприяло підвищенню рівня гемоглобіну у всіх пацієнток у середньому з $110,2 \pm 9,5$ г/л до $132,6 \pm 10,4$ г/л. У процесі лікування пацієнтки відзначали хорошу або задовільну переносимість препарату, що дозволило усім хворим закінчити курс передопераційної підготовки.

Ефективність лікування оцінювали на підставі скарг, загального стану хворої, клінічних проявів захворювання, даних інструментальних та лабораторних обстежень. Після

трьох місяців терапії міфепристоном (Гінестрілом) у дозі 50 мг на добу біль униз живота турбував тільки 10% жінок, що у шість разів менше, ніж до лікування. Порушення функції тазових органів у динаміці лікування відзначали 3,3% пацієнток, а сексуальні розлади – 6,7%. Як бачимо, розроблений комплекс лікування був ефективний у 66,7% хворих.

За даними УЗД відзначали зменшення середніх розмірів матки. Так, довжина матки становила $85,3 \pm 2,2$ мм, передньо-задній розмір – $65,4 \pm 2,1$ мм, ширина матки – $75,7 \pm 3,2$ мм. Середній об'єм матки за наявності множинних вузлів у середньому становив $423,3 \pm 28,1$ см³. При одиничній лейоміомі середні розміри в об'ємі досягали $363,1 \pm 26,6$ см³.

Залежно від локалізації вузлів, їхніх розмірів та кількості у динаміці лікування змінювалися не тільки форма, розміри і структура матки, але також розташування і характер серединних маткових структур (зі зниженням ступеня деформації, зменшенням зсуву порожнини матки). Зміщення М-ехо і деформація порожнини матки піддалися регресу за рахунок зменшення діаметра інтрамуральних вузлів з центропетальним ростом. Деформація порожнини матки після лікування виявлена у 26,7% хворих. Товщина ендометрія у пролікованих жінок з лейоміомою матки становила від 4,5 до 10 мм, що більше відповідало фазам менструального циклу, ніж до лікування. В однієї жінки, що становило 3,3%, за результатами ехографії діагностований гіперпластичний процес ендометрія.

Діаметр лейоміоматозних вузлів за даними УЗД зменшився і коливався від 1,5 до 6,5 см при множинній лейоміомі матки, при цьому розміри домінуючого вузла варіювали від 3,5 до 6,5 см (до лікування – 9 см). Діаметр вузла при ізолюванні лейоміомі матки був у межах від 2,0 до 6,0 см. За характером росту лейоміоми за даними УЗД змішаний інтерстиціальний ріст після лікування перейшов в інтрамуральний за рахунок зменшення вузлів у 46,7% жінок.

Після трьох місяців терапії 6 жінок відмовилися від оперативного лікування у зв'язку зі значним позитивним ефектом лікування: розміри вузлів зменшилися на 50–66% і не перевищували 3 см в діаметрі. Інші 24 хворі через 10–15 днів після вживання останньої таблетки міфепристону (Гінестрілу) були прооперовані в об'ємі консервативної міомектомії шляхом лапаротомії. У жодному з оперативних втручань не було відзначено проникнення у порожнину матки.

Дані ефективності медикаментозної терапії підтверджені результатами оперативного втручання: тривалість оперативного втручання – $89,4 \pm 8,5$ хв; обсяг крововтрати – $140,5 \pm 21,3$ мл, що було значно коротше і менше, ніж у хворих, яким не проводили медикаментозну підготовку ($129,6 \pm 9,5$ хв, $212 \pm 18,6$ мл відповідно). Після відновлення менструального циклу більшості хворим було рекомендовано використання препарату Гінестріл (міфепристон) у дозі 50 мг на добу протягом 3 міс з метою профілактики рецидивів.

ВИСНОВКИ

Отже, використання антигестагенних препаратів, зокрема Гінестрілу (міфепристону), у якості передопераційної підготовки хворих репродуктивного віку з лейоміомою матки має наступні переваги: зумовлює регрес клінічної симптоматики і сприяє підвищенню гемоглобіну; зменшує об'єм матки і розміри міоматозних вузлів; скорочує тривалість оперативного втручання і об'єм інтраопераційної крововтрати. Запропонована тактика ведення дозволяє отримати максимально позитивний результат у лікуванні жінок з безплідністю або невиношуванням вагітності, які зумовлені наявністю лейоміоми матки.

ГІНЕСТРИЛ®

міфепристон

Лагідне лікування лейоміоми матки



- препарат вибору для лікування лейоміоми матки
- безпечне та надійне лікування



ГІНЕСТРИЛ® Таблетки. Р.П. UA/12929/01/01. Статеві гормони та засоби, які впливають на статеву сферу. Антигестагенні засоби. Код АТС G03X B01. Виробник: ЗАТ "Обнінська хіміко-фармацевтична компанія", Російська Федерація. Побічні реакції: порушення менструального циклу, аменорея, дискомфорт і біль внизу живота, головний біль, нудота, блювання, діарея, запаморочення, гіпертермія, слабкість, кропивниця, припливи. Повна інформація міститься в інструкції для медичного застосування. Інформація в цьому інформаційному матеріалі призначена виключно для фахівців охорони здоров'я та фармацевтів. Перед застосуванням ознайомтеся з інструкцією для медичного застосування. Препарат відпускається за рецептом лікаря. Препарат має протипоказання. Дотримуйтесь рекомендованих доз. Зберігати у місці, недоступному для дітей.



Использование мифепристона с целью предоперационной подготовки женщин репродуктивного возраста с лейомиомой матки
А.Г. Корнацкая, Г.В. Чубей, М.А. Флаксемберг

Use of mifepristone for preoperative preparation of reproductive age women with uterine leiomyoma
A. Kornatska, G. Chubei, M. Flakseberg

Цель исследования: оценка возможностей применения мифепристона (Гинестрил) в качестве гормональной подготовки к консервативной миомэктомии.

Материалы и методы. Изучено влияние трехмесячного курса мифепристона (Гинестрил) в дозе 50 мг в сутки на динамику клинических показателей, данные УЗИ, результаты оперативного лечения у 30 женщин репродуктивного возраста с лейомиомой матки.

Результаты. Использование антигестагенного препарата с целью предоперационной подготовки привело к уменьшению частоты болевого синдрома, нарушений функции тазовых органов, диспареунии у большинства больных. Наличие аменореи у 90% женщин способствовало нормализации уровня гемоглобина. Положительная динамика размеров лейоматозных узлов и матки позволили уменьшить время оперативного вмешательства и объем интраоперационной кровопотери.

Заключение. Использование антигестагенных препаратов, в частности мифепристона (Гинестрил), с целью предоперационной подготовки позволяет получить максимально положительный результат органосохраняющего лечения миомы матки у женщин репродуктивного возраста.

Ключевые слова: лейомиома матки, репродуктивный возраст, предоперационная подготовка, мифепристон, Гинестрил.

The objective: was to evaluate the possibility of using mifepristone (Gynestril) as a hormonal preparation for conservative myomectomy.

Patients and methods. The effect of a three-month course of mifepristone (Gynestril) at a dose of 50 mg per day on the dynamics of clinical indicators, ultrasound, the results of surgical treatment in 30 women of reproductive age with uterine leiomyoma was studied.

Results. The use of an antigestagenic drug for preoperative preparation led to a decrease in the incidence of pain syndrome, dysfunction of the pelvic organs in most patients. The presence of amenorrhea in 90% of women contributed to the normalization of hemoglobin. The positive dynamics of the mioma nodes sizes and the uterus made it possible to reduce the time of operative intervention and the volume of intraoperative blood loss.

Conclusion. The use of antigestagen preparations, in particular mifepristone (Gynestril), for the purpose of preoperative preparation, allows obtaining the most positive result of organ-preserving treatment of uterine myoma in reproductive age women.

Key words: leiomyoma of the uterus, reproductive age, preoperative preparation, mifepristone, Gynestril.

Сведения об авторах

Корнацкая Алла Григорьевна – ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины», 04050, г. Киев, ул. Платона Майбороды, 8; тел.: (044) 483-47-41

Чубей Галина Валериевна – ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины», 04050, г. Киев, ул. Платона Майбороды, 8; тел.: (044) 483-38-61

Флаксемберг Майя Аркадьевна – ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины»; гинекологическое отделение Хмельницкой областной больницы, 29000, г. Хмельницкий, ул. Пилотская, 1; тел.: (0382) 65-76-81

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Гриценко Я.В. Миома матки в современном мире: актуальные вопросы патогенеза, диагностики и лечения / Я.В. Гриценко, О.Д. Константинова, С.В. Черкасов // Бюллетень Оренбургского научного центра УрО РАН (электронный журнал). – 2012. – № 3. – 23 с.
2. Корнацкая А.Г. Сучасні підходи до комплексного лікування лейоміоми матки в поєднанні з аденіоміозом у жінок з нереалізованою репродуктивною функцією / А.Г. Корнацкая, І.Б. Вовк, Л.І. Іванюта, Г.В. Чубей // Проблеми, досягнення і перспективи розвитку медико-біологічних наук і практичного здоров'я. Труды Крымского государственного университета им. С.И. Георгиевского. – 2009. – Т. 145, Ч. III. – С. 43–45.
3. Озолина Л.А. Возможности гормональной терапии в лечении миомы матки / Л.А. Озолина, О.Ю. Игнатченко, И.А. Лапина, И.А. Дергачева // «Вестник РГМУ». – 2009. – № 4. – С. 20–23.
4. Буянова С.Н. Тактика ведения пациенток с миомой матки от раннего репродуктивного до постменопаузального возраста / С.Н. Буянова, Н.В. Юдина, С.А. Гукасян, Е.Н. Шейна // РМЖ. – 2015. – № 1. – С. 3–5.
5. Гиперпластический синдром репродуктивной системы у женщин в перименопаузе: тактика консервативной терапии и реабилитации / М.А. Звичайный, А.В. Воронцова, А.Л. Чилова, И.В. Федотовских // Гинекология. ? 2014. – № 1. – С. 44–48.
6. PEARL III and PEARL III Extension Study Group. Longterm treatment of uterine fibroids with ulipristal acetate / Donnez J., Vazquez F., Tomaszewski J. [et al.] // Fertil Steril, 2014. – Vol. 101 (6). – P. 1565–1573.
7. Mifepristone for uterine fibroids / M. Tristan, L.J. Orozco, A. Steed [et al.] // Cochrane Database Syst. Rev. – 2012. – Issue 8. CD007687.

Статья поступила в редакцию 24.05.17

Особливості оперативного лікування гінекологічних захворювань лапаротомічним та лапароскопічним доступом у жінок з екстрагенітальною патологією

В.В. Костіков

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

Мета дослідження: визначення оптимального доступу оперативного втручання у хворих з гінекологічною та екстрагенітальною патологією.

Матеріали та методи. У дослідження були включені 240 пацієнток, які перебували на лікуванні у стаціонарі і були прооперовані з приводу захворювань внутрішніх статевих органів лапаротомічним та лапароскопічним доступом. В усіх пацієнток була діагностована екстрагенітальна патологія. Залежно від доступу операції усі пацієнтки були розподілені на дві групи. В основну групу увійшли 120 пацієнток, яких було прооперовано лапароскопічним доступом. У групу порівняння увійшли 120 пацієнток, яких було прооперовано лапаротомічним доступом.

Результати. Результати проведених досліджень свідчать про те, що у хворих з гінекологічною та серцево-судинною, бронхолегеневою патологією, ожирінням і цукровим діабетом кращим варіантом оперативного доступу слід вважати лапароскопію. Операція, що проведена лапароскопічним доступом, у хворих з серцево-судинними захворюваннями супроводжується короткочасним (до 5 хв) погіршенням показників гемодинаміки у момент підвищення внутрішньочеревного тиску і створення положення Тренделенбурга. Зазначені зміни швидко нормалізуються і залишаються стабільними протягом операції та під час раннього післяопераційного періоду. Лапаротомічний доступ призводить до більш вираженого і тривалого погіршення гемодинамічних показників у хворих з серцево-судинними захворюваннями під час операції та у ранній післяопераційний період. Лапароскопічні операції у хворих з екстрагенітальною патологією є менш тривалими за часом, мінімально травматичними, супроводжуються малою крововтратою. У хворих, оперованих лапароскопічним доступом, менш виражений больовий синдром, порушення функції кишечника, швидко відновлюється рухова активність, скорочуються терміни перебування у стаціонарі та тривалість реабілітації.

Заклучення. У хворих з гінекологічною та компенсованою екстрагенітальною патологією перевагу слід віддавати лапароскопічному доступу оперативного втручання.

Ключові слова: гінекологічні операції, лапаротомія, лапароскопія.

До числа останніх досягнень в області оперативної гінекології належить оперативна лапароскопія, що набула широкого застосування з 90-х років минулого століття як за кордоном, так і в нашій країні [1–8]. Перевагами даного методу є: мала травматичність, низька частота післяопераційних ускладнень, зниження частоти формування спайок та ін. [2, 3, 5]. Відсутність великих розрізів черевної стінки дозволяє уникнути таких ускладнень, як виникнення післяопераційних гриж та нагноєння шкірних ран [1, 6, 8].

Проте разом з позитивними моментами лапароскопія має низку негативних аспектів, пов'язаних з: підвищенням внутрішньочеревного тиску за рахунок введення у черевну порожнину газу для створення робочого об'єму; становищем Тренделенбурга, що спричинює розвиток дихальної недостатності та гіпоксії; обмеженням рухливості діафрагми. Усі ці явища призводять до гемодинамічних розладів [2, 4, 7].

Серед жінок, які потребують проведення оперативних втручань, значну кількість становлять жінки з екстрагенітальною патологією. Так, за даними низки авторів [1–8], у 61% хворих з міомою матки відзначають також різноманітні екстрагенітальні захворювання. Наявність супутньої патології у таких хворих обтяжує проведення хірургічного втручання та ускладнює післяопераційний період, тому виникає необхідність застосування мінімальної хірургічної агресії та особливих заходів для запобігання ускладнень.

Наявні у вітчизняній та зарубіжній літературі дані не дають вичерпних рекомендацій щодо вибору оптимального доступу оперативного втручання, його впливу на результати операції та перебіг післяопераційного періоду у хворих з гінекологічною та екстрагенітальною патологією.

Отже, аналіз даних літератури свідчить про те, що на сьогодні не існує об'єктивної оцінки впливу лапароскопії на перебіг такої патології, як цукровий діабет, гіпертонічна хвороба, ішемічна хвороба серця, бронхіальна астма, ожиріння, а також відсутні критерії вибору оперативного доступу у таких хворих.

Таблиця 1

Показання до операції у хворих з екстрагенітальною патологією, n (%)

Показник	Група хворих	
	1-а, n=120	2-а, n=120
Міома матки	44 (36,7)	61 (50,8)
Міома матки, поєднана з аденоміозом	18 (15,0)	7 (5,8)
Рецидивний гіперпластичний процес ендометрія у постменопаузі	4 (3,3)	5 (4,2)
Атипічна гіперплазія ендометрія	3 (2,5)	4 (3,3)
Аденокарцинома ендометрія	12 (10,0)	21 (17,5)
Яєчникові утворення	39 (32,5)	22 (18,3)

Таблиця 2

Обсяг оперативного втручання в обстежених хворих, п(%)

Обсяг операції	Група хворих	
	1-а, n=120	2-а, n=120
Аднексектомія:	19 (15,8)	10 (8,3)
– одностороння	6	5
– двостороння	13	5
Надпівкова ампутація матки:	66 (55,0)	63 (52,5)
– з придатками	43	41
– без придатків	23	22
Екстирпація матки:	35 (29,2)	47 (39,2)
– з придатками	25	36
– без придатків	10	11
Усього	120	120

Таблиця 3

Розподіл хворих основної групи і групи порівняння відповідно до характеру екстрагенітальної патології

Характер екстрагенітальної патології	Підгрупа	Кількість хворих, п	Підгрупа	Кількість хворих, п
Серцево-судинні захворювання: ішемічна хвороба серця, артеріальна гіпертензія	1.1	67	2.1	63
Ожиріння III-IV ступеня	1.2	32	2.2	36
Хронічні неспецифічні захворювання легенів: бронхіальна астма, хронічний бронхіт	1.3	12	2.3	15
Цукровий діабет	1.4	9	2.4	6

Таблиця 4

Розподіл пацієнток за ступенем ОАР в основній групі, п (%)

Ступінь ризику	Кількість хворих				
	Підгрупа 1.1, n=67	Підгрупа 1.2, n=32	Підгрупа 1.3, n=12	Підгрупа 1.4, n=9	Усього, n=120
II	26	14	5	2	47 (39,2)
III	39	17	6	6	68 (56,7)
IV	2	1	1	1	5 (4,2)

Таблиця 5

Ступінь операційного ризику у хворих групи порівняння з різною екстрагенітальною патологією, п (%)

Ступінь ризику	Кількість хворих				
	Підгрупа 2.1, n=63	Підгрупа 2.2, n=36	Підгрупа 2.3, n=15	Підгрупа 2.4, n=6	Усього, n=120
II	15	10	5	1	31 (25,8)
III	44	24	10	3	81 (67,6)
IV	4	2	-	2	8 (6,6)

Мета дослідження: визначення оптимального доступу оперативного втручання у хворих з гінекологічною та екстрагенітальною патологією.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

До дослідження було включено 240 пацієнток, які перебували на лікуванні в стаціонарі. Їх було прооперовано з приводу захворювань внутрішніх статевих органів лапаротомічним і лапароскопічним доступом. В усіх пацієнток було діагностовано екстрагенітальну патологію.

Залежно від доступу операції всіх пацієнток було розподілено на дві групи. В основну (1-у) групу увійшли 120 пацієнток, що були прооперовані лапароскопічним доступом. У групу порівняння (2-у) увійшли 120 пацієнток, що були прооперовані лапаротомічним доступом. Показання до операції представлені у табл. 1.

За даними табл. 1 найбільш поширеним показанням до операції як в основній групі, так і в групі порівняння була міома матки.

Обсяг виконаних оперативних втручань представлено у табл. 2.

За даними табл. 2 найбільш частою операцією в обох групах була надпівкова ампутація (55% в основній групі і 52% – у групі порівняння) і екстирпація матки (відповідно 29% та 31%).

Відповідно до мети даної роботи пацієнток основної групи і групи порівняння було розподілено на підгрупи залежно від основної екстрагенітальної патології (табл. 3).

За даними табл. 3 найбільша кількість хворих (130 з 240 – 54,2%) мала серцево-судинну патологію. У більшості з них характер цієї патології був поєднаний. У кожній третій хворій (33,3%) відзначено поєднання артеріальної гіпертензії та ішемічної хвороби серця, 8 (3,3%) хворих в анамнезі перенесли інсульт, 12 (5%) – інфаркт міокарда. Як в основній групі, так і в групі порівняння рідко виявляли ізольовану екстрагенітальну патологію. У 4/5 хворих виявлено поєднання різних екстрагенітальних захворювань і тільки в 1/5 обстежених діагностовано один вид екстрагенітальної патології (у кожній другій з них виявлено ожиріння).

Крім основної екстрагенітальної патології (див. табл. 3), у 50%

обстежених хворих як основної, так і групи порівняння зафіксовано інші супутні захворювання: варикозне розширення вен нижніх кінцівок – у 37 (30,8%) і 32 (21,7%) пацієнток відповідно, виразкову хворобу шлунку і дванадцятипалої кишки, коліт, гастрит, гастродуоденіт – у 38 (31,7%) і 30 (24,2%) пацієнток відповідно, патологію нирок (хронічний пієлонефрит, сечокам'яну хворобу, цистит, полікістоз нирок) – у 26 (21,7%) і 21 (17,5%) відповідно; патологію щитоподібної залози – у 15 (12,5%) і 19 (15,8%) відповідно; остеохондроз хребта – у 16 (13,3%) і 21 (17,5%) відповідно; захворювання грудних залоз – у 18 (15%) і 14 (11,7%) пацієнток відповідно. Рідше діагностували такі захворювання, як хронічний геморой – у 4 (3,3%) і у 6 (5%) хворих відповідно; ревматизм, артрит тощо – у 3 (2,5%) і 6 (5%) хворих відповідно.

Частота та вираженість екстрагенітальної патології залежали від віку пацієнтки – найбільшу кількість супутніх захворювань мали пацієнтки віком понад 70 років.

У комплекс проведених досліджень було включено клінічні, лабораторні, інструментальні та статистичні методи.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Ступінь операційно-анестезіологічного ризику (ОАР) в обстежених основної групи перед операцією наведено у табл. 4.

За даними табл. 4 у 68 (56,7%) хворих був III ступінь ОАР, у 47 (39,2%) – II ступінь. Рідко виставляли IV ступінь ризику – у 5 (4,2%) хворих, з яких 2 пацієнтки мали комбіновану серцево-судинну, бронхолегеневу патологію та ожиріння (підгрупи 1.1 та 1.2).

Так само, як і в основній групі, в усіх хворих групи порівняння було оцінено ступінь ОАР (табл. 5).

За даними табл. 5 більш ніж у половини хворих – 81 (67,6%) – відзначено III ступінь ОАР, у чверті хворих – 31 (25,8%) – II ступінь ризику. У 8 (6,6%) хворих відзначено IV ступінь ОАР, більша частина з яких мали поєднану серцево-судинну патологію і ожиріння (підгрупа 2.1).

Відповідно до отриманих результатів при лапароскопічному доступі тривалість операції не перевищувала 60 хв у 61,7% хворих, при лапаротомічному доступі – лише у 24,2% хворих. Більше ніж у двох третин хворих групи порівняння операція тривала понад годину.

За нашими даними, при спайковому процесі, ожирінні, великих розмірах матки і, особливо, при поєднанні цих факторів незалежно від доступу тривалість операції збільшується. Наявність супутньої патології (за винятком ожиріння) не впливає на тривалість операції, причому навіть при ожирінні операції з лапароскопічним доступом тривають менше, ніж операції з ла-

паротомічним доступом. Виявлено, що тривалість операції у пацієнток з ожирінням при лапароскопії менше у 1,5 разу, ніж при лапаротомії.

Також виявлено, що при лапароскопічному доступі кількість крововтрати при будь-яких обсягах операції у 4–6 разів менше, ніж при лапаротомічному. Це пов'язано з відсутністю розрізу передньої черевної стінки і коагуляційним впливом на тканини у процесі операції.

Отже, лапаротомічний доступ пов'язаний з більшою тривалістю операції (в основному 60 хв і більше) та зі значною крововтратою (в основному 100–300 мл). Тоді як лапароскопічний метод дозволяє виконувати операції з мінімальною крововтратою (аж до її відсутності) за менший проміжок часу (до 15 хв).

Аналіз перебігу операцій, виконаних лапароскопічним доступом під ендотрахеальним наркозом у хворих з екстрагенітальною патологією, засвідчив, що лапароскопічні операції перебігають менш травматично, не супроводжуються великою крововтратою та тривалим часом проведення самої операції. Проте підвищення внутрішньочеревного тиску та положення Тренделенбурга негативно позначаються на показниках гемодинаміки у хворих з серцево-судинними захворюваннями, хоча це не призводить до декомпенсації діяльності серцево-судинної системи.

ВИСНОВКИ

Результати проведених досліджень свідчать про те, що у гінекологічних хворих з серцево-судинною, бронхолегеневою патологією, ожирінням і цукровим діабетом кращим варіантом оперативного втручання слід вважати лапароскопію.

Операція лапароскопічним доступом у хворих із серцево-судинними захворюваннями супроводжується короткочасним (до 5 хв) погіршенням показників гемодинаміки у момент підвищення внутрішньочеревного тиску і створенням положення Тренделенбурга. Зазначені зміни швидко нормалізуються і залишаються стабільними протягом операції та під час раннього післяопераційного періоду.

Лапаротомічний доступ призводить до більш вираженого і тривалого погіршення гемодинамічних показників у хворих з серцево-судинними захворюваннями під час операції та у ранній післяопераційний період.

Лапароскопічні операції у хворих з екстрагенітальною патологією є менш тривалими, мінімально травматичними та супроводжуються малою крововтратою. У хворих, оперованих лапароскопічним доступом, менш виражений больовий синдром, порушення функції кишечника, швидко відновлюється рухова активність, скорочуються терміни перебування в стаціонарі та тривалість реабілітації.

Особенности оперативного лечения гинекологических заболеваний лапаротомическим и лапароскопическим доступом у женщин с экстрагенитальной патологией В.В. Костиков

Цель исследования: определение оптимального доступа оперативного вмешательства у больных с гинекологической и экстрагенитальной патологией.

Материалы и методы. В исследование были включены 240 пациенток, находившихся на лечении в стационаре и оперированных по поводу заболеваний внутренних половых органов лапаротомическим и лапароскопическим доступом. У всех пациенток имелась экстрагенитальная патология. В зависимости от доступа операции все пациентки были распределены на две группы. В основную группу вошли 120 пациенток, оперированных лапароскопическим доступом. В группу сравнения вошли 120 пациенток, оперированных лапаротомическим доступом.

Результаты. Результаты проведенных исследований свидетельствуют о том, что у больных с гинекологической и сердечно-сосудистой, бронхолегочной патологией, ожирением и сахарным диабетом предпочтительным оперативным доступом следует считать лапароскопию.

Операция лапароскопическим доступом у больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями сопровождается кратковременным (до 5 мин) ухудшением показателей гемодинамики в момент повышения внутрибрюшного давления и созданием положения Тренделенбурга. Указанные изменения быстро нормализуются и остаются стабильными на протяжении операции и в ранний послеоперационный период. Лапаротомический доступ приводит к более выраженному и длительному ухудшению гемодинамических показателей у больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями во время операции и в ранний послеоперационный период. Лапароскопические операции у больных с экстрагенитальной патологией являются менее продолжительными по времени, минимально травматичными, сопровождаются малой кровопотерей. У больных, оперированных лапароскопическим доступом, менее выражен больевой синдром, нарушения функции кишечника, быстро восстанавливается двигательная активность, сокращаются сроки пребывания в стационаре и продолжительность реабилитации.

Заключение. У больных с гинекологической и компенсированной экстрагенитальной патологией предпочтение следует отдавать лапароскопическому доступу оперативного вмешательства.

Ключевые слова: гинекологические операции, лапаротомия, лапароскопия.

Features of expeditious treatment of gynecologic diseases laparotomic and laparoscopic accesses at women with extragenital pathology
V.V. Kostikov

The objective: definition of optimum access of an operative measure at gynecologic patients with extragenital pathology.

Patients and methods. Were included in research of 240 patients who were on treatment inhospital and operated concerning diseases of internal genitalias laparotomic and laparoscopic accesses. All patients had an extragenital pathology. Depending on operation access all patients were divided into two groups. The main group was made by 120 patients operated with laparoscopic access. 120 patients operated with laparotomic access, made group of comparison.

Results. Results of the conducted researches testify that at gynecologic patients with cardiovascular, broncho-pulmonary pathology, an obesity and a diabetes mellitus preferable quick access it is necessary to consider laparoscopy. Operation by laparoscopic access at patients

with cardiovascular diseases is accompanied short-term (till 5 minutes) by deterioration of indicators of a hemodynamic at the time of rising of intra abdominal pressure and creation of provision of Trendelenburga. The specified changes quickly are normalized and remain stable throughout operation and in the early postoperative period. Laparotomic access leads to more expressed and long deterioration of hemodynamic indicators at patients with cardiovascular diseases during operation and in the early postoperative period. Laparoscopic operations at patients with extragenital pathology are less enduring, minimum traumatic, are accompanied by small hemorrhage. At the patients operated with laparoscopic access, the pain syndrome, disturbances of function of an intestine is less expressed, a physical activity is quickly restored, terms of stay in hospital and after treatment terms are reduced.

Conclusion. At gynecologic patients with the compensated extragenital pathology can be given preference to laparoscopic access of an operative measure.

Key words: gynecologic operations, laparotomy, laparoscopy.

Сведения об авторе

Костиков Валерий Валериевич – Кафедра акушерства, гинекологии и перинатологии Национальной медицинской академии последилового образования имени П.Л. Шупика, 01011, г. Киев, ул. Арсенальная, 5. E-mail: pror-first@nmapo.edu.ua

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Адамьян Л.В., Кулаков В.И., Аскольская С.И. Качество жизни женщин после различных типов гистерэктомий, выполненных лапароскопическим, лапаротомическим и влагалищным доступами // Эндоскопия в гинекологии. – М., 2009. – С. 135–148.
2. Бреусенко В.Г., Кравчук О.С., Евсеев А.А. Особенности ведения больных после лапароскопических операций на матке // Вестник Российской ассоциации акушеров-гинекологов. – 2010. – № 2. – С. 44–49.
3. Вдовиченко Ю.П., Горбунова О.В., Волошин А.А. Комплексная предоперационная подготовка и послеоперационная профилактика при лапароскопических операциях в гинекологии // Здоровье женщины. – 2015. – № 4 (24). – С. 157–158.
4. Венцовский Б.М., Жегулович В.Г., Яроцкий Н.Е. Современные аспекты лапароскопической хирургии в гинекологии // Международный медицинский журнал. – 2012. – № 1–2. – С. 112–115.
5. Запорожан В.М., Гладчук І.З., Рожковська Н.М. Ендоскопічна хірургія в гінекологічній клініці // Шпитальна хірургія. – 2008. – № 4. – С. 32–40.
6. Козуб Н.И. Лапароскопия в диагностике и лечении гнойных воспалительных заболеваний придатков матки // Международный медицинский журнал. – 2011. – № 3. – С. 53–56.
7. Bartos P., Zelenka Z. Total laparoscopic hysterectomy: current role in gynecology surgery // Ceska Gynekol. – 2015. – Vol. 64, № 4. – P. 224–227.
8. Chapron C.M., Dubuisson J.B., Ansquer Y. Is total laparoscopic hysterectomy a safe surgical procedure? // Human Reproduction. – 2015. – Vol. 1. – P. 2422–2424.

Статья поступила в редакцию 19.05.17

Менструальна функція у жінок з аденоміозом у поєднанні з гіперпластичними процесами ендометрія на тлі гормонотерапії

В.О. Бенюк, В.В. Курочка, С.В. Бенюк, Д.М. Алтібаєва

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

Мета дослідження: вивчення впливу гормональної терапії на менструальну функцію жінок з аденоміозом у поєднанні з гіперпластичними процесами ендометрія.

Матеріали та методи. Проведено оцінювання впливу гормонотерапії у 160 жінок репродуктивного віку з аденоміозом у поєднанні з гіперпластичними процесами ендометрія: I група – 60 жінок, які використовували гестаген (6 міс); II група – 60 жінок, які вживали агоніст гонадотропін-рилізінг-гормону – а-ГнРГ (6 міс), III група – 40 жінок, які отримували комплексну терапію, що включала а-ГнРГ протягом перших 6 міс та імуномодулятор внутрішньом'язово через день № 20 з подальшим застосуванням таблетованих форм по 0,15 г 1 раз на тиждень (курс – 6 міс), після цього протягом наступних 6 міс – гестаген у другу фазу менструального циклу з 16-го до 25-го дня. Оцінювання показників проводили через 3, 6 та 12 міс терапії. Визначення об'єму менструальної крововтрати здійснювали за допомогою карт менструальної крововтрати та оцінювали у балах за спеціальною шкалою. Сумарна оцінка за місяць, що перевищувала 100 балів, відповідала менструальній крововтраті більше 80 мл.

Результати. Вивчено вплив гормональної монотерапії гестагеном і а-ГнРГ на менструальну функцію жінок з аденоміозом у поєднанні з гіперпластичними процесами ендометрія у динаміці спостереження протягом року. Проведено оцінювання показників об'єму крововтрати за допомогою карт спостереження. Розроблена комплексна поетапна гормональна терапія для жінок репродуктивного віку з поєднаною доброякісною патологією матки та вивчено її вплив на показники об'єму крововтрати та менструальну функцію жінок.

Заключення. Монотерапія гестагеном та а-ГнРГ протягом 6 міс лікування нормалізує показники об'єму крововтрати та менструальну функцію жінок, а на 12-у місяці спостереження у жінок цих груп зростає об'єм крововтрати та у кожної 3-ї жінки спостерігається поліменорея. Розроблена комплексна поетапна гормональна терапія для жінок з аденоміозом у поєднанні з гіперпластичними процесами ендометрія нормалізує вже на 3-у місяці лікування показники крововтрати, які мали тенденцію до зниження протягом 12 міс спостереження (об'єм менструальної крововтрати зменшився у 4 рази від вихідного).

Ключові слова: комплексна терапія, аденоміоз, гіперплазія ендометрія, гестагени, а-ГнРГ, менструальна функція, об'єм крововтрати.

Ендометріоз – патологічний процес, що формується на тлі порушеного гормонального та імунного гомеостазу і характеризується ростом і розвитком тканини, ідентичної за структурою і функцією ендометрію, за межами нормальної локалізації слизової оболонки тіла матки [5].

Аденоміоз у поєднанні з гіперплазією ендометрія має особливу актуальність для жінок репродуктивного віку, оскільки супроводжується порушенням менструальної та ге-

неративної функцій. Больовий синдром, виснажуючі маткові кровотечі, анемізація, розлади функції життєво важливих органів та систем знижують працездатність і якість життя хворих, тому визначають не лише медичне, але і соціальне значення цієї проблеми [1, 7].

У патогенезі аденоміозу у поєднанні з гіперпластичними процесами ендометрія беруть участь різні компоненти імунної системи, роль яких у ті чи інші періоди захворювання може мати першочергове значення. В останні роки велика увага приділяється вивченню ролі натуральних кілерів (НК-клітин) у розвитку даної патології. НК-клітини модифікують і лізують ектопічний ендометрій, отже, будь-яке порушення їхньої активності може спричинити виникнення аденоміозу і підвищення його інвазивності. Було виявлено зниження цитотоксичності НК-клітин до аутологічного ендометрія, а також зниження їхньої активності в крові і перитонеальній рідині. Відзначено низький відносний і абсолютний вміст диференційованих НК у периферійній крові хворих на аденоміоз [2, 4].

Роль ендокринних порушень при аденоміозі та гіперплазії ендометрія, як на рівні центральних механізмів регуляції, так і місцевих факторів, пов'язаних з локальними змінами рівня гормонів і їхньої рецепції чутливими клітинами, вивчена досить докладно. Проте проблема повного лікування аденоміозу у поєднанні з гіперпластичними процесами ендометрія до сьогодні остаточно не вирішена, а терапія переслідує основні цілі, а саме: зменшення больового та геморагічного синдрому; підвищення можливості настання вагітності; максимальну відстрочку рецидиву захворювання [3, 6].

Мета дослідження: вивчення впливу гормональної терапії на менструальну функцію жінок з аденоміозом у поєднанні з гіперпластичними процесами ендометрія.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Для досягнення мети було проведено оцінювання менструальної функції на тлі гормонотерапії у 160 жінок репродуктивного віку з аденоміозом у поєднанні з гіперпластичними процесами ендометрія: I група – 60 жінок, що використовували гестаген протягом 6 міс; II група – 60 жінок, які вживали агоніст гонадотропін-рилізінг-гормону (а-ГнРГ) 3,75 мг 1 раз у 28 днів протягом 6 міс, III група – 40 жінок, які отримували запропоновану нами комплексну терапію, що включала а-ГнРГ 3,75 мг 1 раз у 28 днів протягом перших 6 міс та імуномодулятор внутрішньом'язово через день № 20 з подальшим застосуванням таблетованих форм по 0,15 г 1 раз на тиждень (курс – 6 міс), після цього протягом наступних 6 міс – гестаген у другу фазу менструального циклу з 16-го до 25-го дня. Оцінювання показників стану здоров'я проводили через 3, 6 та 12 міс терапії.

Визначення об'єму менструальної крововтрати здійснювали за допомогою карт менструальної крововтрати, в яких жінки самостійно реєстрували кількість використаних гігієнічних засобів. Карті менструальної крововтрати оцінювали у балах за спеціальною шкалою. Сумарна оцінка

за місяць, що перевищувала 100 балів, відповідала менструальній крововтраті більше 80 мл.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Вік жінок обстежуваних груп становив від 26 до 51 року (у середньому $39,6 \pm 3,2$ року). Проведені дослідження засвідчили відсутність достовірної різниці у віковому цензі між основною та контрольною групами.

Порушення загального самопочуття змусило звернутися хворих по медичну допомогу з наступними скаргами: больовий синдром – 74%, значне посилення болю під час статевого акту – 64,1% та в період менструацій – 62,5%; порушення менструального циклу: рясні тривалі менструації – 92,5%, пре- та постменструальні кров'яністі виділення – 68,3%, міжменструальні та ациклічні кров'яністі виділення зі статевих шляхів – 37,5%, дисменорея спостерігалась у 81,66%, альгоменорея – у 62,5% жінок.

Порушення менструального циклу за типом гіперполіменореї перед проведенням гормонотерапії виявлено у 92,5% обстежуваних жінок. Об'єм менструальної крововтрати визначали за допомогою карт менструальної крововтрати, і він становив у I групі – 186,7 бала, у II групі – 183,13 бала, у III групі – 206 балів, що вдвічі перевищувало показники норми (мал. 1).

За представленими на мал. 1 даними у жінок I групи на тлі терапії гестагеном відзначено поступове зниження об'єму менструальної крововтрати: через 3 міс – на 30%, через 6 міс – на 50% та через 12 міс спостерігалась тенденція до зростання данного показника на тлі вживання препарату. У II групі у жінок, що застосовували а-ГнРГ, на 3-у місяці спостереження об'єм менструальної крововтрати різко знизився на 74% від початкового рівня, через 6 міс зареєстрована відсутність менструації у всіх жінок, а через 12 міс як у I, так і у II групах відзначено тенденцію до збільшення крововтрати.

Зменшення менструальної крововтрати на тлі комплексної гормонотерапії відзначено вже у перші 3 міс спостереження на 74,8% ($51,8 \pm 14,22$ бала); через 6 міс у всіх жінок – відсутність менструації; на 12-у місяці об'єм менструальної крововтрати в середньому становив $50,3 \pm 10,5$ бала, що відповідає нормативним значенням.

Результати дослідження засвідчили, що під час проведення консервативного лікування у досліджуваних групах жінок відзначено зміни менструальної функції (мал. 2).

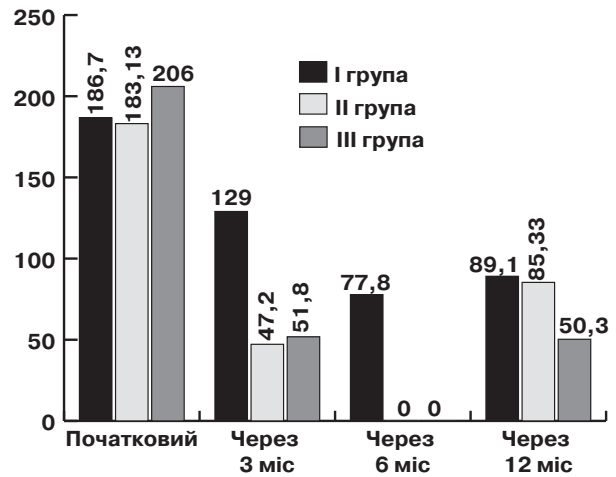
Через 3 міс після проведення терапії гестагеном нормалізація менструального циклу зареєстрована у 70% жінок; у II групі ці показники значно нижчі – 26,66%. Проте у 15% хворих на тлі терапії гестагеном через 3 міс спостерігалась поліменорея, тоді як у II групі не зафіксовано жодного її випадку. У переважної більшості хворих, які застосовували з метою лікування а-ГнРГ, відзначена у 41,6% олігоменорея та у 31,6% – аменорея, в той час як при використанні гестагену на 3-у місяці терапії олігоменорея спостерігалась у 15% жінок, аменореї не зафіксовано у жодному випадку.

Через 6 міс терапії у 33,3% жінок I групи відзначено опсоменорею, у 61,7% – нормалізацію менструального циклу. У II групі у 93,3% жінок спостерігалась аменорея та тільки у 6,7% – опсоменорея.

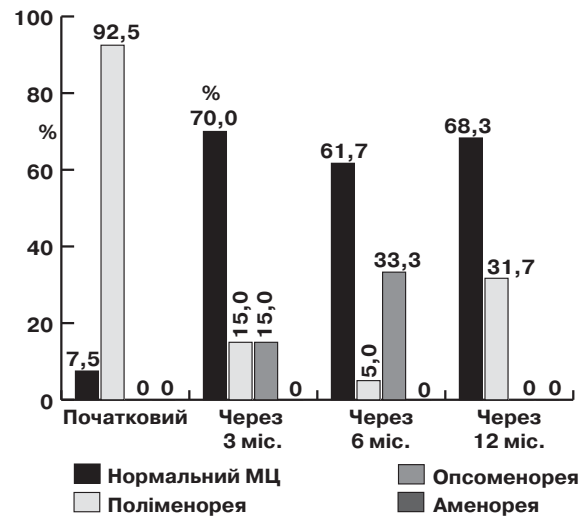
Аналіз результатів лікування гестагеном на 12-у місяці спостереження засвідчив, що у 68,3% жінок відновлений нормальний менструальний цикл, а у 31,7% спостерігалась поліменорея.

У жінок, які використовували а-ГнРГ, через 12 міс нормальний менструальний цикл спостерігався у 55%, опсоменорею відзначено у 13,3% жінок даної групи. Через 12 міс у жінок, що припинили вживання а-ГнРГ, поліменорея спостерігалась у кожній 3-ї жінки і становила, як і в I групі, 31,7%.

Через 3 міс на тлі запропонованої комплексної терапії



Мал. 1. Динаміка об'єму крововтрати на тлі гормонотерапії, бали



Мал. 2. Менструальна функція на тлі гормонотерапії гестагеном

нормалізація менструального циклу зареєстрована у 17,5%, олігоменорея – у 27,5%, аменорея – у 55% жінок з доброякісною патологією матки, випадків поліменореї не відзначено. Через 6 міс у всіх жінок зафіксовано аменорею. Через 12 міс комплексного лікування у 70% жінок спостерігалась нормалізація менструального циклу, у 30% – опсоменорея. Протягом усього періоду спостереження випадків поліменореї не відзначено. Тоді як у I групі на тлі терапії гестагеном через 3 міс спостерігалась поліменорея у 15%, через 6 міс – у 5%, а на 12-у місяці – у 31,7% жінок. У II групі на 12-у місяці спостереження поліменорея зафіксована у кожній третій жінки.

ВИСНОВКИ

Отже, монотерапія гестагеном та а-ГнРГ протягом 6 міс лікування нормалізує показники об'єму крововтрати та менструальну функцію жінок. Після припинення медикаментозної терапії на 12-у місяці спостереження у жінок з аденоміозом у поєднанні з гіперпластичними процесами ендометрія зростає об'єм крововтрати та у кожній третій жінки спостерігається поліменорея. Розроблена комплексна поетапна гормональна терапія для жінок репродуктивного віку з аденоміозом у поєднанні з гіперпластичними процесами ендометрія нормалізує вже на третьому місяці лікування показники крововтрати, які мали тенденцію до зменшення протягом 12 міс спостереження (об'єм менструальної крововтрати зменшився у 4 рази від початкового).

Менструальная функция у женщин с аденомиозом в сочетании с гиперпластическими процессами эндометрия на фоне гормонотерапии
В.А. Бенюк, В.В. Курочка, С.В. Бенюк, Д.М. Алтибаева

Menstrual function in women with adenomyosis in combination with the hyperplastic processes of endometrium on the background of hormone therapy
V.A. Benyuk, V.V. Kurochka, S.V. Benyuk, D.M. Altibaeva

Цель исследования: изучение влияния гормональной терапии на менструальную функцию женщин с аденомиозом в сочетании с гиперпластическими процессами эндометрия.

Материалы и методы. Была проведена оценка влияния гормонотерапии у 160 женщин репродуктивного возраста с аденомиозом в сочетании с гиперпластическими процессами эндометрия: I группа – 60 женщин, которые использовали гестаген (6 мес); II группа – 60 женщин, которые принимали агонист гонадотропин-рилизинг-гормона – а-ГнРГ (6 мес), III группа – 40 женщин, которые получали комплексную терапию, включавшую а-ГнРГ в течение первых 6 мес и иммуномодулятор внутримышечно через день № 20 с последующим применением таблетированных форм по 0,15 г 1 раз в неделю (курс – 6 мес), после этого в течение следующих 6 мес – гестаген во вторую фазу менструального цикла с 16-го по 25-й день. Оценку показателей состояния здоровья проводили через 3, 6 и 12 мес терапии. Определение объема менструальной кровопотери выполняли с помощью карт менструальной кровопотери и оценивали в баллах по специальной шкале. Суммарная оценка за месяц, которая превышала 100 баллов, соответствовала менструальной кровопотере больше 80 мл.

Результаты. Изучено влияние гормональной монотерапии гестагеном и а-ГнРГ на менструальную функцию женщин с аденомиозом в сочетании с гиперпластическими процессами эндометрия в динамике наблюдения на протяжении года. Проведена оценка показателей объема кровопотери с помощью карт наблюдения. Разработана комплексная гормональная терапия для женщин репродуктивного возраста с сочетанной доброкачественной патологией матки и проведена оценка ее влияния на показатели объема кровопотери и менструальной функции женщин.

Заключение. Монотерапия гестагеном и а-ГнРГ на протяжении 6 мес лечения нормализует показатели объема кровопотери и менструальную функцию женщин, а на 12-м месяце наблюдения у женщин этих групп увеличивается объем кровопотери и у каждой 3-й женщины отмечается полименорея. Разработанная комплексная поэтапная гормональная терапия для женщин с аденомиозом в сочетании с гиперпластическими процессами эндометрия нормализует уже на 3-м месяце лечения показатели кровопотери, которые имеют тенденцию к снижению на протяжении 12 мес наблюдения (объем менструальной кровопотери уменьшился в 4 раза от исходного).

Ключевые слова: комплексная терапия, аденомиоз, гиперплазия эндометрия, гестагены, а-ГнРГ, менструальная функция, объем кровопотери.

The objective: to study the effect of hormone therapy on menstrual function of women with adenomyosis in combination with endometrial hyperplasia.

Patients and methods. We evaluated the effects of hormone therapy in 160 women of reproductive age with adenomyosis in combination with endometrial hyperplasia: I group – 60 women used the progestogen (6 months); II – 60 women, took an agonist of gonadotropin-releasing-hormone – a-GnRH) (6 months), III – 40 women who received the complex therapy including a-GnRH during the first 6 months and immunomodulator intramuscularly every other day No. 20, with subsequent use of tablets of 0.15 g of 1 times a week (course – 6 months), then for the next 6 months was used progestogen in the second phase of the menstrual cycle from 16 to 25 day. Evaluation of indicators of health status were performed after 3, 6 and 12 months of therapy. Assessment of volume of menstrual blood loss was performed using maps of menstrual blood loss and were assessed on a special scale. The total rating for the month, which exceeded 100 points, consistent with menstrual blood loss greater than 80 ml.

Results. The influence of hormonal monotherapy progestogen and a-GnRH on menstrual function of women with adenomyosis in combination with endometrial hyperplasia during the follow-up throughout the year. The assessment of indicators of volume of blood loss with the help of monitoring charts. Developed a comprehensive hormone therapy for women of reproductive age with combined benign uterus pathology and the evaluation of its impact on indicators of volume of blood loss and menstrual function of women.

Conclusions. Monotherapy by the progestogen and a-GnRH for 6 months of treatment normalizes the indicators of volume of blood loss and menstrual function of women, and the 12-month follow-up in women of these groups also increased the volume of blood loss and each 3 women is marked polimenorea. Developed a comprehensive phased hormone therapy for women with adenomyosis in combination with endometrial hyperplasia normalizes on the 3rd month of treatment indicators of blood loss and has a tendency to decrease during the 12 months of observation (the volume of menstrual blood loss has decreased in 4 times from initial).

Key words: complex therapy, adenomyosis, endometrial hyperplasia, gestagene, a-GnRH, menstrual function, volume of blood loss.

Сведения об авторах

Бенюк Василий Алексеевич – Кафедра акушерства и гинекологии № 3 Национального медицинского университета имени А.А. Богомольца, 03148, г. Киев, ул. В. Кучера, 7. E-mail: benyuk@i.ua

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

Бенюк Светлана Васильевна – Кафедра акушерства и гинекологии № 3 Национального медицинского университета имени А.А. Богомольца, 03148, г. Киев, ул. В. Кучера, 7. E-mail: sbenyuk@ukr.net

Алтибаева Дилберджан Мурадовна – Кафедра акушерства и гинекологии № 3 Национального медицинского университета имени А.А. Богомольца, 03148, г. Киев, ул. В. Кучера, 7

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Бенюк В.О. Роль агоністів ГнРГ в лікуванні ендометріозу / В.О. Бенюк, В.Я. Голота, О.А. Диндар, І.А. Усевич // Наук.-практ. конф. «Проблеми достижения и перспективы развития медико-биологических наук». – 2006. – Т. 142. – С. 237.
2. Грищенко В.І. Застосування диференційованої гормонотерапії в лікуванні хворих на поширені форми генітального ендометріозу / В.І. Гри-

- щенко, М.О. Щербина, Л.В. Потапова, О.П. Ліпко // Вісн. наук. досліджень. – 2002. – № 2 (26). – С. 8–9.
3. Дубенко Д.Є. Ефективність комплексної гормональної терапії у жінок репродуктивного віку з доброякісною патологією матки / Курочка В.В., Савенко І.В., Гапонова К.В., Ластовецька Л.Д. //Український науково-медичний молодіжний журнал.

- Спеціальний випуск № 2. – 2012. – С. 235.
4. Кучеренко С.Н. Дифференцированная гормонотерапия аденомиоза с учетом особенностей гормональных нарушений и клинко-морфофункциональных критериев процесса // Здоровье женщины. – 2002. – № 3 (11). – С. 30–36.
5. Татарчук Т.Ф. Медикаментозна терапія гіперпроліферативних процесів ендометрію / Т.Ф. Татарчук, О.В. Бур-

- лака, К.О. Корінна // Ліки та життя. – 2005. – С. 100–101.
6. Andreotti R.F., Flescher A.C. The sonographic diagnosis of adenomyosis. Ultrasound Q, vol. 21, no 3. – 2005. – P. 167–170.
7. Afonso J. S. Adenomyosis: pathophysiology, diagnosis and treatment (review) / J. S. Afonso, S. Sumxes Sergio // By Hysteroscopy at Fri. – 2005. – Vol. 12, № 2. – P. 1–52.

Статья поступила в редакцию 25.05.17

Клинико-психологические особенности течения акне у женщин с бесплодием

О.И. Заднипрная

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

Цель исследования: изучение клинико-психологических особенностей течения акне и качества жизни у женщин с бесплодием.

Материалы и методы. В исследование включена 151 пациентка: из них – 111 женщин с акне и бесплодием (основная группа) и 40 фертильных женщин с акне (группа сравнения). Проводили оценку анамнеза, дерматологического и гинекологического статуса, исследование гормонального фона, оценку психоэмоционального состояния и качества жизни пациенток (дерматологический индекс качества жизни; Госпитальная шкала тревожности и депрессии – HADS), психологического и социального эффекта воздействия угрей (опросник APSEA).

Результаты. У инфертильных женщин с акне достоверно реже регистрировали открытые и закрытые комедоны, чаще выявляли папулы, застойные пятна, гиперпигментацию, расширенные поры, а также атрофические рубцы. Для них характерно позднее менархе, раннее начало половой жизни. У 56,8% инфертильных пациенток в анамнезе фиксировали заболевания, передающиеся половым путем, аборт (8,1%), выкидыши и замершую беременность (12,6%), внематочную беременность (4,5%). Выявлено, что бесплодие длится в среднем $4,9 \pm 3,6$ года, при этом первичное бесплодие диагностировано в 69,4% случаев. Эндокринный характер инфертильности подтвержден у 48 (43,2%) пациенток, трубно-перитонеальный – у 63 (56,8%) обследуемых. Установлено, что заболевание значительно влияет на качество их жизни ($13,3 \pm 6,2$ балла), оказывает сильный психологический и социальный эффект ($87,8 \pm 28,1$ балла), обуславливает клинически выраженные тревожность ($11,8 \pm 4,4$ балла) и депрессивность ($11,6 \pm 3,8$ балла).

Заключение. Таким образом, акне у инфертильных пациенток имеет не только клинические особенности, но и сопровождается значительными нарушениями психоэмоциональной сферы и снижением качества жизни этой категории женщин.

Ключевые слова: женщины с акне и бесплодием, качество жизни, психоэмоциональные расстройства, психологический и социальный эффект акне.

Всемирная организация здравоохранения считает охрану репродуктивного здоровья приоритетным направлением своей деятельности (резолюция WHO 48.10). Репродуктивное здоровье является важной составляющей Европейской стратегии «Здоровье 21» [1]. Одной из ведущих проблем охраны репродуктивного здоровья является проблема бесплодия, которая не только не утратила своей актуальности, но попала в ряд наиболее серьезных медико-социальных и демографических проблем современности. По данным ВОЗ, около 30% женщин и примерно 10% мужчин имеют различные нарушения функции репродуктивной системы, и у 60–80 млн пар в мире диагностировано бесплодие [6, 7]. Бесплодие – тяжелая патология, отрицательно влияющая на многие социальные события, среди которых социально-психологический дискомфорт супругов, конфликтные ситуации

в семьях, рост числа разводов и другие неблагоприятные процессы, значительно влияющие на социализацию женщин [2, 4, 10, 14]. Причины бесплодия в большинстве случаев имеют социальную обусловленность, так как являются следствием абортов, перенесенных венерических, гинекологических заболеваний, патологических родов и др. [1].

В то же время не менее актуальной является проблема акне у женщин репродуктивного возраста, которая продолжает оставаться актуальной в силу ее широкой распространенности, неэффективности лечения, социальной дезадаптации, обусловленной развитием многочисленных психоэмоциональных нарушений, нарастанием тревожности и депрессивности, что значительно снижает качество жизни этой категории женщин [3, 15, 16].

Особую актуальность приобретает проблема акне у инфертильных женщин. Это обусловлено в том числе и тем, что в основе патогенеза обоих заболеваний лежит гиперандрогения [5, 12]. Помимо этого, значимость предложенной к рассмотрению проблемы обусловлена и тем, что она имеет междисциплинарный характер и требует единого целостного подхода к терапии и обеспечения преемственности между различными специалистами.

Несмотря на, казалось бы, широкую известность этой проблемы, на сегодня имеются лишь отдельные работы, посвященные изучению проблемы акне у женщин, страдающих бесплодием [12]. Практически не изучены особенности течения акне в зависимости от формы бесплодия, качество жизни пациенток, страдающих сочетанной патологией.

Цель исследования: изучение клинико-психологических особенностей течения акне и качества жизни у женщин с бесплодием.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследовании приняла участие 151 пациентка. Критериями включения в исследование служили: гендерная принадлежность, репродуктивный возраст, наличие акне и верифицированный диагноз бесплодия. В основную группу вошли 111 женщин в возрасте от 19 до 45 лет ($31,0 \pm 5,1$ года; 95%ДИ: 29,9–31,9). В группу сравнения были включены 40 фертильных женщин с акне. Пациентки обеих групп достоверно не отличались по возрасту, социальному статусу, соматической патологии.

В ходе исследования проводили изучение анамнеза (в том числе акушерско-гинекологического, дерматологического, эндокринного и т.д.), оценку дерматологического и гинекологического статуса, исследование гормонального фона: на 3–7-й день менструального цикла – уровней ФСГ – фолликулостимулирующего гормона, ЛГ – лютеинизирующего гормона, эстрадиола, тестостерона, ДГЕА – дегидроэпиандростерона сульфата, а также на 6–8-й день после повышения базальной температуры – пролактина, прогестерона у пациенток с регулярным циклом. При наличии олигоменореи и аменореи исследование гормонального фона проводили без привязки к менструальному циклу. Помимо этого, пациентки по показаниям были консультированы эндокринологом, гастроэнтерологом и другими специалистами.

Особенности клинической картины акне у женщин с бесплодием

Признак	Основная группа, n=111, %	Группа сравнения, n=40, %	p
Тяжесть акне (М)			
Легкая степень	23,8	19,2	0,99
Средняя степень	38,1	45,9	
Тяжелая степень	38,1	34,9	
Характер элементов (%;95% ДИ)			
Открытые комедоны	56,1 (78,2;44,3)	100 (93,0;0,0)	0,00003
Закрытые комедоны	48,7 (54,6;41,3)	65,4 (72,4;54,7)	0,0002
Папулы	76,8 (90,9;57,8)	31,6 (40,3;23,2)	0,00001
Пустулы	35,6	44,7	0,42
Индуративные элементы (инфильтраты)	33,1	22,6	0,31
Кисты	17,9	12,0	0,42
Узлы (конглобатные элементы)	24,7	19,1	0,58
Застойные пятна	50,0 (70,0;30,0)	12,1 (14,8;5,6)	0,000004
Гиперпигментация	64,9 (82,8;44,9)	44,4 (53,0;34,9)	0,04
Расширенные поры	71,1 (86,9;47,8)	38,9 (42,3;21,2)	0,00003
Атрофические рубцы	65,8(80,8;41,2)	37,7(47,3;23,2)	0,002

Комплексную оценку психоэмоционального состояния и качества жизни пациенток осуществляли с помощью специфических шкал, в частности, оценку дерматологического индекса качества жизни (ДИКЖ) – с помощью шкалы ДИКЖ, уровень тревожности и депрессии оценивали по Госпитальной шкале тревожности и депрессии (HADS – Hospital Anxiety and Depression scale), оценку психологического и социального эффекта воздействия угрей проводили с помощью опросника APSEA (Assesment of Phsychological and Social Effects of Acne).

Распределение выборочных совокупностей на нормальность проверяли с использованием критериев Колмогорова–Смирнова и Шапиро–Уилка. Для оценки влияния категориальных факторов на показатели качества жизни использовали однофакторный и многофакторный дисперсионный анализ. Для сравнения групп были использованы параметрические и непараметрические статистические критерии (t-критерий Стьюдента, U-критерий Уилкоксона для независимых выборок). Множественные сравнения проводили с использованием дисперсионного анализа, а также непараметрических критериев (критерий Краскела–Уоллиса и медианный критерий). Показатели, представленные категориальными переменными, сравнивали с использованием критерия хи-квадрат.

Для анализа данных использовали статистические пакеты прикладных программ STATISTICA 10.0 En и Medstat. В качестве подтверждения достоверности различий рассматривали общепринятую величину вероятности – $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

При оценке социального статуса выявлено, что 41 (36,9%) женщина состояла в законном браке, еще 26 (23,4%) – в гражданском, а 44 (39,7%) пациентки на момент исследования в браке не состояли. Все включенные в исследование женщины имели достаточную материальную и социальную поддержку: в то же время работали 73 (65,8%) женщины, а каждая третья (38 женщин – 34,2%) не была трудоустроена; больше половины обследуемых (64 женщины – 57,7%) имели высшее, 47 (42,3%) женщин – среднее и

среднее специальное образование. Большинство пациенток (91 женщина – 82,0%) проживало в городе.

При анализе факторов, провоцирующих развитие акне, к числу которых относят генетическую предрасположенность, эндокринные нарушения, особенности микробиоценоза кожи, иммунодефицитные состояния, внешние факторы, были установлены определенные закономерности. Так, профессиональные вредности достоверно чаще ($p=0,01$) регистрировали в группе сравнения (39,9% против 12,2%). При отсутствии достоверных различий в дерматологическом анамнезе, в части наличия акне по линии матери/отца, прослеживается более частая регистрация подобных проблем у сестер/братьев в группе сравнения (57,7% против 31,9%; $p=0,009$). В то же время в основной группе более чем у половины (62 женщины – 55,9%) обследуемых прослеживался скомпрометированный семейный анамнез: по линии обоих родителей – практически у каждой четвертой (27 женщин – 24,3%), со стороны матери – у 36 (32,4%), по линии отца – у 6 (5,4%) женщин. Не выявлено достоверных различий между пациентками обеих групп по распространенности курения, употреблению алкоголя, гиподинамии: практически каждая вторая обследуемая курит и ведет малоактивный образ жизни, каждая пятая периодически употребляет алкоголь.

Обращает на себя внимание тот факт, что возраст дебюта акне в группе сравнения был более ранним ($13,9 \pm 3,0$ года; 95%ДИ:13,4–14,5) в отличие от пациенток основной группы, у которых первые проявления заболевания появились на 3,5 года позже – в возрасте $17,3 \pm 2,8$ года (95%ДИ:16,1–18,5; $p=0,000001$). Вероятно, это обусловлено наличием в основной группе поздних акне, так называемых акне тарда, то есть акне, впервые манифестировавших в возрасте старше 25 лет, выявленных у 34 (30,6%) женщин, в то время как у 77 (69,4%) обследуемых фиксировали персистирующие акне, то есть непрерывно продолжающиеся и рецидивирующие с подросткового возраста [13].

В соответствии с более поздней манифестацией акне у обследуемых основной группы давность акне была менее продолжительной, составляя $6,7 \pm 3,7$ (95%ДИ:5,1–8,1) года у инфертильных женщин с акне и $15,2 \pm 4,5$ (95%ДИ:14,3–16,0) года у пациенток, страдающих акне и не имеющих проблем с репродукцией ($p=0,000001$).

Если при оценке клинических особенностей патологического процесса выявлено, что обе группы были сопоставимы по тяжести процесса, то по характеру сыпи в основной группе достоверно реже регистрировали открытые и закрытые комедоны. В то же время встречаемость воспалительных элементов в виде папул у пациенток этой группы была более частой, чем у женщин группы сравнения (табл. 1).

Как известно, акне является самой частой причиной формирования рубцов и других эстетических недостатков кожи лица, которые формируются, по данным разных авторов, в 11–95% случаев [11]. В настоящее время в дерматокосметологии применительно к этому состоянию употребляется термин «постакне», который включает в себя целый симптомокомплекс вторичных высыпаний, развившихся в результате эволюции различных форм воспалительных акне, в виде гиперпигментации, патологических рубцов, застойных пятен и расширенных пор [5]. Именно эти постэруптивные элементы регистрировали у пациенток основной группы достоверно чаще, чем в группе сравнения (см. табл. 1). Однако в литературе имеются данные о том, что сформировавшиеся, порой обезображивающие последствия акне беспокоят пациентов не меньше, чем активные проявления самого дерматоза, сложно корректируются, требуют дорогостоящего лечения и нередко остаются пожизненно, значительно снижая качество жизни пациентов [11].

При оценке связи угревой сыпи с менструальным циклом выявлено, что как предменструальную, так и постменструальную сыпь в основной группе регистрировали достоверно реже (предменструальная – 50,8% и 76,8% соответственно, $p=0,027$, и постменструальная сыпь – 16,3% и 60,8% соответственно, $p=0,001$). Это, вероятно, обусловлено тем, что у пациенток основной группы были зарегистрированы различные нарушения менструального цикла: у 9,0% инфертильных женщин с акне – аменорея, в 24,3% случаев – олигоменорея. 16,2% обследуемых отмечали наличие дисменореи, проявляющейся общими нарушениями при менструации (головная боль, тошнота, рвота, отсутствие аппетита и пр.), болевой синдром с локализацией в нижней части живота в период менструации (альгоменорею) – каждая четвертая (24,2%) обследуемая. Полименорею регистрировали у 9,0% пациенток, еще у 3,6% – гипоменорею.

Обращает на себя внимание, что у женщин основной группы возраст менархе отличался от такового у пациенток группы сравнения – $13,9 \pm 2,1$ (95%ДИ:13,4–14,4) года и $12,8 \pm 1,8$ (95%ДИ:12,1–13,6) года соответственно ($p=0,03$), что свидетельствует о несвоевременности становления менструальной функции. Возраст вступления в половые отношения в основной группе был достоверно ($p=0,001$) меньшим – $15,8 \pm 2,1$ года (95%ДИ:15,4–16,3) против $17,4 \pm 2,2$ года (95%ДИ:16,5–18,3) в группе сравнения, что указывает на более раннее вступление во «взрослую» жизнь пациенток, у которых в дальнейшем развилась инфертильность. При анализе акушерско-гинекологического анамнеза было выявлено, что у большинства (77 женщин – 69,4%) пациенток в прошлом беременности не было, у остальных 34 (30,6%) женщин диагностировано вторичное бесплодие. Последнее явилось результатом перенесенных ЗППП (63 женщины – 56,8%), проведенных ранее искусственных абортов (9 женщин – 8,1%), а также выкидышей и замершей беременности (14 женщин – 12,6%), внематочной беременности (5 женщин – 4,5%) и т.д. У 8 (7,2%) женщин беременность в прошлом завершилась родами в срок.

«Стаж» проблем, связанных с воспроизводством потомства, у пациенток основной группы значительно колебался (от 1 до 20 лет), составляя в среднем $4,9 \pm 3,6$ (95%ДИ:3,8–5,2) года. Трубно-перитонеальное бесплодие выявлено у 63 (56,8%) обследуемых, еще у 33 (29,7%) пациенток бесплодие имело смешанный генез, эндокринный характер был до-

кументирован у 15 (13,5%) женщин. Как известно, эндокринное бесплодие, обусловленное хронической ановуляцией, часто имеет смешанный характер, поскольку нарушение овуляторной функции сопровождается присоединением трубного, внутриматочного и цервикального факторов инфертильности. Это происходит из-за негативного влияния наблюдаемого при ановуляции дисбаланса женских половых стероидов на тонус маточных труб, состояние эндометрия и свойства цервикальной слизи [9]. Именно это позволило объединить пациенток с эндокринным и смешанным бесплодием в одну группу, именуемую далее как группа с эндокринным бесплодием. В этой группе помимо клинических признаков гиперандрогении в виде стрий, регистрируемых у 28,6% (95%ДИ: 43,1–16,9; $p=0,03$) обследованных, гирсутизма – у каждой третьей (32,7%; 95%ДИ: 46,8–19,9; $p=0,001$), наличия ожирения у каждой пятой (20,8%; $p=0,03$) пациентки (ИМТ в целом по группе составил $25,5 \pm 6,5$, 95%ДИ–23,6–27,4; $p=0,03$) было выявлено повышение уровня тестостерона более чем у половины обследуемых (59,9%; $p=0,0000001$), ДГЕА С – у каждой третьей (35,1%; $p=0,02$) женщины.

Как известно, именно гиперандрогения является одной из основных причин развития эндокринного бесплодия и хронической ановуляции, так же, как и наиболее частой причиной возникновения акне (как уже отмечалось ранее, помимо наследственной предрасположенности, акне могут возникать на фоне гормонального сбоя, обусловленного у женщин резким повышением уровня андрогенов в организме) [8, 12]. Синдром поликистозных яичников был зарегистрирован у 31 (27,9%) пациентки, который, как известно, приводит к гиперандрогении и ановуляторному бесплодию; еще у 7 (6,3%) документирована недостаточность лютеиновой фазы, что подтверждается низким уровнем прогестерона у этих пациенток. Помимо этого у каждой пятой (18,8%; $p=0,0009$) инфертильной женщины с акне была документирована гиперпролактинемия, зарегистрировано повышение уровня ФСГ практически у каждой третьей (35,1%; $p=0,002$) из них, ЛГ – у каждой второй (56,1%; $p=0,0001$), эстрадиола – у каждой четвертой (27,1%; $p=0,02$) пациентки, что несомненно внесло свой вклад в формирование инфертильности.

Известно, что женщины тяжело переживают бесплодие. Это зачастую приводит к развитию у них невротических и личностных расстройств. Многим женщинам свойственны проявления депрессии, тревожность, беспокойство, эмоциональная лабильность [10]. Комплекс этих симптомов составляет так называемый синдром ожидания беременности. На психологическое состояние женщин, их образ жизни во многом также влияет мнение окружающих. У женщин с бесплодием депрессия может приводить к серьезным медико-социальным последствиям: нарушению психосоциального функционирования, снижению работоспособности, повышению риска заболеваемости, ухудшению клинического течения соматических заболеваний, снижению качества жизни и проблемам другого характера [4, 7, 10]. Бесплодие представляет собой серьезное испытание для обоих супругов, приводит к различным негативным последствиям: нарушению социальной адаптации (разводу, социальной изоляции и др.), отрицательным эмоциональным реакциям, нарушениям в сексуальной сфере (у 30% лиц, состоящих в бесплодном браке, имеются отклонения от «нормальной схемы» сексуального поведения: уменьшение частоты половых актов, оргазмическая дисфункция у женщин и т.д.) и сфере межличностных отношений супругов [6].

По данным исследований, уровень разводов в бездетных семьях выше, чем среди пар, имеющих детей. При этом большая часть таких браков распадается по инициативе мужа [14]. Примечательно, что психологические проблемы не всегда лежат на поверхности – они могут скрываться в подсознании. Это могут быть страхи, связанные со здоровьем, утратой привлекательно-

Качество жизни, психологический и социальный эффект влияния акне у пациенток с бесплодием

Множественные сравнения (дисперсионный анализ)			
Показатель		Уровень статистической значимости (p)	
ДИКЖ		0,04	
Шкала APSEA		0,002	
Попарные сравнения			
Показатель	M±σ, баллы		Уровень статистической значимости (p)
	Легкая степень	Тяжелая степень	
ДИКЖ	11,1±5,8	15,0±6,7	0,02
Шкала APSEA	72,2±33,3	96,0±24,1	0,0009

сти, крахом карьеры, изменением привычного уклада жизни. Сильные переживания способны расстраивать работу репродуктивной системы вплоть до полной ее остановки: многочисленные исследования западных и отечественных ученых доказывают, что в общей структуре репродуктивной сферы человека физиологический и психологический компоненты являются взаимосвязанными. Причем большинство исследователей считают, что проблема бесплодия и психоэмоциональные расстройства связаны циркулярными закономерностями. Так, депрессивные, тревожные расстройства снижают вероятность зачатия и, наоборот, длительное бесплодие вызывает психоэмоциональные нарушения [6]. Ситуация нарушения репродуктивного здоровья приводит к тяжелой моральной травме и самих супругов, и их родственников, вызывает серьезную личностную, семейную и социальную дезадаптацию, а также способствует развитию пограничных психических расстройств (в частности тревожно-депрессивных и астенических) [4, 6].

В свою очередь, доказано, что и акне сопровождается развитием психологического дискомфорта, нарушением социальной адаптации, снижением качества жизни ранее социально активных пациенток и является серьезной медико-социальной проблемой [3, 17, 18]. Многочисленными исследованиями доказано, что акне оказывает значительное влияние на психоэмоциональную сферу, что связано с вызываемым им стойким косметическим дефектом, а также на социальный статус: пациентки с акне крайне сложно адаптируются в социальной среде, наличие угревой сыпи на видимых участках кожи значительно снижает их самооценку, вызывает тревогу, депрессию, состояние хронического стресса, формирует дисморфофобию (представление о мнимом внешнем уродстве) [3, 15–18]. А, как известно, в современном обществе физическая привлекательность играет одну из главных ролей и позволяет достичь значительно большего успеха как в профессиональной деятельности, так и в личной жизни [6], что еще более усугубляет десоциализацию пациенток.

При исследовании состояния психоэмоциональной сферы, социальной адаптации, качества жизни пациенток с акне и инфертильностью установлено, что заболевание оказывает очень большое влияние на качество их жизни (ДИКЖ – 13,3±6,2 балла, 95%ДИ:12,1–14,5), вызывает сильный психологический и социальный эффект (по APSEA – 87,8±28,1 балла, 95%ДИ:82,5–93,0), клинически выраженные тревожность (11,8±4,4 баллов, 95%ДИ:10,9–12,6) и депрессивность (11,6±3,8 балла, 95%ДИ:10,8–12,3 по шкале HADS). Причем депрессивность была достоверно более выражена у пациенток с эндокринной формой бесплодия (12,6±3,7 балла) как по отношению к группе сравнения (11,0±1,7 балла; p=0,00006), так и в сравнении с пациентками с трубно-перитонеальным бесплодием (10,8±3,7 балла; p=0,01). Помимо этого, прослеживается усиление психологического дискомфорта и ухудшение качества жизни женщин по мере утяжеления заболевания. Так, в ходе исследования выявлены достоверные раз-

личия между степенью тяжести акне и его влиянием на качество жизни пациенток с бесплодием и вызываемым им психологическим и социальным эффектом (табл. 2).

Однако, как следует из табл. 2, несмотря на наличие статистической достоверности рассматриваемых показателей в зависимости от степени тяжести акне, психологический и социальный эффект влияния акне на качество жизни пациенток укладывается в рамки оказываемого сильного (73–108 баллов) и очень сильного влияния акне на качество их жизни (11–20 баллов).

Безусловно, свой вклад в психоэмоциональное состояние и качество жизни обследуемых пациенток вносит и бесплодие. Как уже отмечалось ранее, невротические расстройства как личностная реакция на нарушение репродуктивной, а нередко – и сексуальной функции изменяют психологическое и социальное функционирование семьи и подрывают прочность брачных отношений [4, 6, 14]. По литературным данным, психологические проблемы, возникающие в семьях с нарушением репродуктивной функции, становятся причиной развода приблизительно в 25% случаев [7]. Косвенным подтверждением этого в данном исследовании является неустраивенность в личной жизни значительного числа пациенток (замужем лишь 39,6%, пережили развод 31,5% пациенток), сопровождающаяся достоверно более высоким уровнем распространенности неблагоприятного психологического климата в семье у пациенток, состоящих в браке, по отношению к группе сравнения (79,1% против 18,9%; p=0,0000001), социальная дезадаптация женщин (каждая третья (34,6%) не работает).

ВЫВОДЫ

Таким образом, клинко-психологическими особенностями течения акне у инфертильных женщин являются:

- превалирование воспалительных элементов в виде папул, низкая частота регистрации открытых и закрытых комедонов;
- большая частота формирования постэруптивных элементов: гиперпигментации, атрофических рубцов, застойных пятен и расширенных пор;
- низкая связь с менструальным циклом у женщин с сохранной менструальной функцией;
- формирование психоэмоциональных расстройств в форме клинически выраженных тревожности и депрессивности.

Акне у женщин с бесплодием оказывает очень сильное влияние на качество их жизни, вызывает сильный психологический и социальный эффект, что еще более усугубляет социальную дезадаптацию данной категории больных, выводя эту проблему на междисциплинарный уровень, и требует единого целостного подхода к терапии и обеспечения преемственности между различными специалистами.

Перспективы дальнейших исследований заключаются в разработке маршрута пациентов с акне и бесплодием, базирующегося на междисциплинарном характере проблемы.

Клініко-психологічні особливості перебігу акне у жінок з безплідністю
О.І. Задніпряна

Мета дослідження: вивчення клініко-психологічних особливостей перебігу акне і якості життя у жінок з безплідністю.

Матеріали та методи. У дослідження була включена 151 пацієнтка: з них – 111 жінок з акне і безплідністю (основна група) та 40 фертильних жінок з акне (група порівняння). Проводили оцінювання анамнезу, дерматологічного і гінекологічного статусу, дослідження гормонального фону, оцінювання психоемоційного стану та якості життя пацієнток (дерматологічний індекс якості життя; Госпітальна шкала тривожності і депресії – HADS), психологічного і соціального ефекту впливу вугрів (опитувальник APSEA).

Результати. В інфертильних жінок з акне достовірно рідше реєстрували відкриті та закриті комедони, частіше виявляли папули, застійні плями, гіперпигментації, розширені пори, а також атрофічні рубці. Для них характерно пізній дебют менархе, ранній початок статевого життя. У 56,8% інфертильних пацієнток в анамнезі фіксували захворювання, що передаються статевим шляхом, аборти (8,1%), викидні та замерлу вагітність (12,6%), позаматкову вагітність (4,5%). Виявлено, що безплідність триває у середньому $4,9 \pm 3,6$ року, при цьому первинну безплідність діагностовано у 69,4% випадків. Ендокринний характер інфертильності підтверджено у 48 (43,2%) пацієнток, трубно-перитонеальний – у 63 (56,8%) обстежуваних. Установлено, що захворювання дуже сильно впливає на якість їхнього життя ($13,3 \pm 6,2$ бала), справляє сильний психологічний і соціальний ефект ($87,8 \pm 28,1$ бала), спричинює клінічно виражені тривожність ($11,8 \pm 4,4$ бала) та депресивність ($11,6 \pm 3,8$ бала).

Заключення. Отже, акне у інфертильних пацієнток має не тільки клінічні особливості, але і супроводжується значними порушеннями психоемоційної сфери та зниженням якості життя цієї категорії жінок.

Ключові слова: жінки з акне та безплідність, якість життя, психоемоційні розлади, психологічний і соціальний ефект акне.

Clinical and psychological features of acne women with infertility
O.I. Zadnipyryana

The objective: the study of clinical and psychological features of acne and quality of life in women with infertility.

Patients and methods. 151 patients were included in the study: 111 with acne and infertility, 40 fertile women with acne entered the comparison group. An anamnesis, a dermatological and gynecological status, a hormonal background, an assessment of the psycho-emotional state and quality of life of patients (a Dermatological Index of Quality of Life – DIQL, the Hospital Scale of Anxiety and Depression – HADS), and the psychological and social effect of acne (APSEA questionnaire) were evaluated.

Results. Infertile women with acne reliably recorded open and closed comedones, more often papules, stagnant spots, hyperpigmentation, enlarged pores, as well as atrophic scars were more often detected. They are characterized by a later menarche, an early onset of sexual activity. In 56,8% of infertile patients in the history of the disease, sexually transmitted diseases, abortions (8,1%), miscarriages and stagnant pregnancies (12,6%), ectopic pregnancy (4,5%). It was found that infertility lasts on average $4,9 \pm 3,6$ years, with primary infertility diagnosed in 69,4% of cases. The endocrine nature of infertility was confirmed in 48 (43,2%) patients, tubo-peritoneal – in 63 (56,8%) of the women. It was found that the disease has a very strong effect on the quality of their life ($13,3 \pm 6,2$ points), causes a strong psychological and social effect ($87,8 \pm 28,1$ points), clinically expressed anxiety ($11,8 \pm 4,4$ points) and depressiveness ($11,6 \pm 3,8$ points).

Conclusion. Acne in infertile patients in addition to clinical features is accompanied by significant violations of the psycho-emotional sphere and a decrease in the quality of life.

Key words: women with acne and infertility, quality of life, psycho-emotional disorders, psychological and social effect of acne.

Сведения об авторе

Заднипрная Ольга Игоревна – Кафедра дерматовенерологии Национальной медицинской академии последипломного образования имени П.Л. Шупика, 04112, г. Киев, ул. Дорогожичская, 9; тел.: (066) 066-39-13. E-mail: olamagnet@mail.ru

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Гинекология: Национальное руководство /Под ред. Г.М. Савельевой, Г.Т. Сухих, В.Н. Серова, И.Б. Манухина, В.Е. Радзинского. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2017. – 1048 с.
2. Дьячкова Е.С. Психологические особенности семей с нарушениями репродуктивного здоровья /Е.С. Дьячкова //Вестник ТГУ. – 2013. – Вып. 9 (125). – С. 199–207.
3. Заднипрная О.И. Психосоциальные аспекты аспе vulgaris у женщин, или болезнь с характером /О.И. Заднипрная, О.С. Третьякова //Психиатрия, психотерапия и клиническая психология. – 2016. – № 2 (24). – С. 266–276.
4. Карголь И.В. Психологические особенности женщин, страдающих бесплодием /И.В. Карголь //Психология эффективного родительства: материалы Международной научно-практической конференции. – Курск, 2011. – С. 227–238.
5. Корсунская И.М. Терапия акне у женщин на фоне гиперандрогении /И.М. Корсунская, Ю.Э. Доброхотова, З.Э. Рагимова, Т.С. Кузьмина, Н.Н. Потекаев, Баджелан Бенхуш //Consilium medicum. Дерматология (прилож.). – 2008. – № 01. – С. 6–9.
6. Криштал Е.В. Бесплодие супружеской пары в аспекте медицинской психологии /Е.В. Криштал, М.В. Маркова //Медицинская психология. – 2008. – № 3. – С. 17–22.
7. Леваков С.А. Современный взгляд на бесплодный брак /С.А. Леваков, С.А. Павлова, Т.И. Бугрова, А.Г. Кедрова //Клиническая практика. – 2010. – № 3. – С. 92–97.
8. Манухин И.Б. Гинекологическая эндокринология. Клинические лекции /И.Б. Манухин, Л.Г. Тумилович, М.А. Геворкян, Е.И. Манухина. Изд. 4-е переработанное. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2017. – 304 с.
9. Подзолкова Н.М. Эндокринное бесплодие: от программируемого зачатия до экстракорпорального оплодотворения. Руководство /Н.М. Подзолкова, И.В. Кузнецова, Ю.А. Колода. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2015. – 112 с.
10. Подольхов Е.Н. Влияние особенностей психоэмоционального состояния женщин с трубно-перитонеальным бесплодием на результат лечения методом экстракорпорального оплодотворения /Е.Н. Подольхов, Д.А. Ниязур, Н.Н. Петрова //Вестник СПбГУ. – 2009. – Сер. 11, вып. 4. – С. 124–135.
11. Терапия больных акне и постакне: [метод. рекомендации] /Н.В. Кунгуров, М.М. Кохан, Н.В. Зильберберг, В.А. Игликов, А.И. Толстая, И.Е. Костырева, Н.В. Волкова. – Екатеринбург, 2013. – 52 с.
12. Третьякова О.С. Гиперандрогения как базис формирования бесплодия и акне у женщин репродуктивного возраста /О.С. Третьякова, О.И. Заднипрная, И.В. Заднипрный //Крымский журнал экспериментальной и клинической медицины. – 2015. – Т. 5, № 3 (19). – С. 65–71.
13. Чеботарев В.В. Поздние акне у женщин: особенности течения заболевания /В.В. Чеботарев, И.Б. Казьмина, М.В. Кошель, А.В. Одинок, А.О. Коробейникова //Медицинский вестник Северного Кавказа. – 2016. – № 4. – С. 544–547.
14. Шестакова О.В. Качество жизни и особенности психоэмоционального состояния в супружеской паре при бесплодном браке /О.В. Шестакова, Ф.К. Тетелютин // Современные проблемы науки и образования. – 2015. – № 6.
15. Bez Y., Yesilova Y., Kaya M., Sir A. (2011) High social phobia frequency and related disability in patients with acne vulgaris. Eur J Dermatol. 21;5:756–760.
16. Brown G.E., Malakouti M., Sorenson E. (2015) Psychodermatology. Adv Psychosom Med.. 34:123–34.
17. Jafferany M., Stoep A.V., Dumitrescu A. (2010) Psychocutaneous disorders: a survey study of psychiatrists' awareness and treatment patterns. South Med J. 103; 12:1199–203. doi: 10.1097/SMJ.0b013e3181fa73ef
18. Ocek T., Kani A.S., Ba A. (2015) Psychodermatology: Knowledge, Awareness, Practicing Patterns, and Attitudes of Dermatologists in Turkey. Prim Care Companion CNS Disord. 17; 2. Collection 2015 DOI: 10.4088/PCC.14m01628

Статья поступила в редакцию 11.05.17

Оптимізація підходів до розродження жінок, які завагітніли після застосування лікувальних програм допоміжних репродуктивних технологій

Н.П. Гончарук¹, Н.Р. Ковида²

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

²Київський міський пологовий будинок №1

Мета дослідження: проведення аналізу підходів до розродження жінок з вагітністю після застосування лікувальних програм допоміжних репродуктивних технологій (ДРТ).

Матеріали та методи. У процесі виконання дослідження було вивчено та проаналізовано підходи до вибору способу розродження жінок після застосування ДРТ. Для досягнення поставленої мети жінок було розподілено на дві групи: 1-а група – жінки після застосування ДРТ (2005–2009 рр.), пологи у яких проведені за загальноприйнятим алгоритмом, їхня кількість становила 132 породіллі; 2-а група – жінки після застосування ДРТ (2010–2014 рр.), пологи у яких проведені за розробленим алгоритмом, їхня кількість становила 162 породіллі.

Результати. Провівши порівняльну характеристику двох груп, встановлено, що розродження жінок після застосування ДРТ, які народжували через природні пологові шляхи, у 70% закінчилося фізіологічними пологами. Дана тенденція свідчить про те, що розродження жінок після ДРТ через природні пологові шляхи є однією з концепцій щодо значного зниження відсотка кесарева розтину (КР) у стаціонарі.

Заключення. Для визначення оптимального методу розродження у пацієнток після ДРТ у першу чергу необхідно враховувати етіологічний фактор безплідності і особливості перебігу вагітності, а не наявність застосування програми ДРТ в анамнезі, як показання до планового КР.

Ключові слова: допоміжні репродуктивні технології, кесарів розтин.

Особливої уваги заслуговує збереження та відновлення репродуктивної функції населення, що є одним з найбільш важливих медичних завдань охорони здоров'я в Україні та у світі в цілому. Відновлення репродуктивної функції жінок з безплідністю є актуальною медичною, соціально-демографічною та економічною проблемою [1, 4, 5].

На сьогодні 10–15% українських сімей страждають від безплідності, що можна віднести до прямих репродуктивних втрат. Кількість безплідних подружніх пар досягає близько 1 млн. Існують дані щодо частоти безплідності в Україні за зверненням жінок у гінекологічні заклади, яка сягає 29,1% [2, 6].

У проблемі лікування безплідності настання вагітності є лише першим кроком. Після нього настає найважливіший етап, який має забезпечити нормальне виношування вагітності та народження здорової дитини, оскільки добре відомо, що у пацієнток з відхиленнями у репродуктивній системі, які призвели до безплідності, досить часто розвиваються ускладнення під час вагітності.

Наукові дослідження, присвячені перебігу вагітності та пологів у жінок з безплідністю в анамнезі, торкаються лише загальних моментів, не враховуючи причини та методики лікування безплідності. Причини високого рівня акушерської і перинатальної патології у жінок з безплідністю

різного генезу в анамнезі вивчені також недостатньо і трактуються різними дослідниками неоднозначно.

На сьогодні методи екстракорпорального запліднення (ЕКЗ) є дієвим засобом лікування безплідності у подружньої пари. Але вони мають безліч проблем, які необхідно вирішувати для досягнення основної мети – народження дитини, та не є беззаперечним показанням до застосування кесарева розтину (КР) як єдиного методу розродження. Тому актуальним є вивчення питання пошуку методів зниження частоти КР у вагітних після застосування допоміжних репродуктивних технологій (ДРТ), зважаючи на причину проведення даної методики, розроблення чітких алгоритмів ведення пологів та критеріїв відбору жінок для розродження через природні пологові шляхи.

Мета дослідження: проведення аналізу підходів до розродження жінок з вагітністю після застосування лікувальних програм ДРТ.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

У дослідженні використовували історії пологів роділець з вагітністю після застосування ДРТ, які були розроджені у Київському пологовому будинку № 1 у 2005–2014 рр.

Для досягнення поставленої мети жінок було розподілено на дві групи: 1-а група – жінки після застосування ДРТ (2005–2009 рр.), пологи у яких проведені за загальноприйнятим алгоритмом, їхня кількість становила 132 породіллі; 2-а група – жінки після застосування ДРТ (2010–2014 рр.), пологи у яких проведені за розробленим алгоритмом, їхня кількість становила 162 породіллі.

У процесі виконання дослідження було вивчено та проаналізовано підходи до вибору способу розродження жінок після застосування ДРТ.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Провівши аналіз паритету у досліджуваних групах, встановлено, що кількість перших пологів у групах практично однакова і становить в середньому 80%. Проте у 2-й групі спостерігається динаміка до збільшення кількості других пологів – 19,1%, у 1-й групі – 13,7% (мал. 1).

Під час аналізу перебігу вагітності було встановлено, що у порівнюваних групах зафіксована висока частота загрози переривання вагітності у I триместрі (65,5% – у 1-й групі та 40,2% – у 2-й групі), у II триместрі вагітність перебігала з клінічною картиною істміко-цервікальної недостатності (ІЦН) – від 31% до 55,7% (мал. 2).

Крім цього, як ускладнення перебігу вагітності спостерігається гестоз (від 13,1% до 8,7%), плацентарна дисфункція (від 24,0% до 32,0%), анемія (від 21% до 32%).

У подальшому було проаналізовано причини безплідності у жінок досліджуваних груп. Вагоме місце посідає трубно-перитонеальний фактор безплідності, що становить 46,8%

у 1-й групі та 40,1% – у 2-й групі. Тобто можна припустити, що з часом даний фактор має тенденцію до зниження як варіант якісної профілактичної роботи чи перерозподіл, тобто зростання числа інших факторів (мал. 3).

На нашу думку, особливої уваги заслуговує фактор чоловічої безплідності, показник якого у 1-й групі становив 4%, а у 2-й групі збільшився у 3 рази і становив 14,1%.

Під час вивчення розподілу пацієнток досліджуваних груп з урахуванням тривалості безплідності було встановлено, що кількість пацієнток з відносно нетривалою (менше 5 років) безплідністю у 1-й групі становила 35%, а у 2-й групі – 30%. Решта жінок у двох групах мали більш тривалий період безплідності, що становив від 5 до 10 років. Під час оцінювання числа виконаних процедур ДРТ, що передували даній вагітності, у двох групах було використано від 1 до 3 спроб застосування ДРТ. При цьому було встановлено, що в обох групах переважали пацієнтки з успішною першою спробою ДРТ (70–75%). Кількість жінок з двома спробами ДРТ у 1-й та 2-й групах практично не відрізняється та становила 12,5% і 13,3% відповідно. Кількість пацієнток з трьома і більше спробами ДРТ була приблизно однаковою із невисоким показником 12,5% – у 1-й групі та 11,4% – у 2-й групі.

На наступному етапі було проаналізовано структуру показань до оперативного розродження у жінок після застосування ДРТ. Перше місце у структурі показань до КР посідає застосування ДРТ і становить 84,9% в 1-й групі та 64,2% – у 2-й групі зі стійкою тенденцією до зниження (мал. 4).

Важливо відзначити зростання показника «ДРТ у поєднанні з рубцем на матці» у 2-й групі (до 12,1%) у порівнянні з 1-ю групою (7,9%), що закономірно підтверджує факт розвитку підходів лікування невиношування у жінок з рубцем на матці. Показник «ДРТ+неправильне положення 1-го з плодів» у 1-й групі і 2-й групі розміщений майже на одному рівні – 7,2% та 8,3% відповідно. Показники «ДРТ+дистрес плода», «ДРТ+відшарування плаценти», «ДРТ+пreeклямпсія середнього ступеня» становлять у середньому 3,7% у 2-й групі та відсутні у 1-й групі. Показник «ДРТ+аномалії пологової діяльності (АПД)» у 2-й групі становить 4,3% та відсутній у 1-й групі.

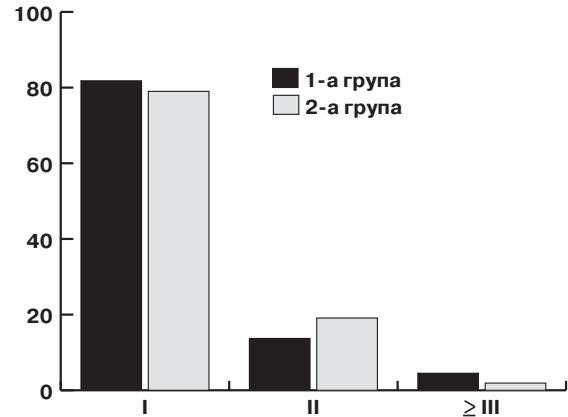
Зменшення показання «ДРТ» на 20% та поява значної кількості нових поєднаних показань у 2-й групі пояснюється впровадженням розроблених алгоритмів для ведення вагітності та пологів у жінок з вагітністю після застосування ДРТ, а саме – розродження даної когорти через природні пологові шляхи.

Згідно з розробленим алгоритмом жінки з 2-ї групи вагінальним шляхом народили у 43 випадках, що становило 21% від усіх жінок після застосування ДРТ за досліджуваний період. Розроблений алгоритм розродження жінок після застосування ДРТ вагінальним шляхом базувався на врахуванні причин безплідності, паритету, результатів попередніх застосувань ДРТ, віку роділлі, інформованої згоди на ведення пологів через природні пологові шляхи.

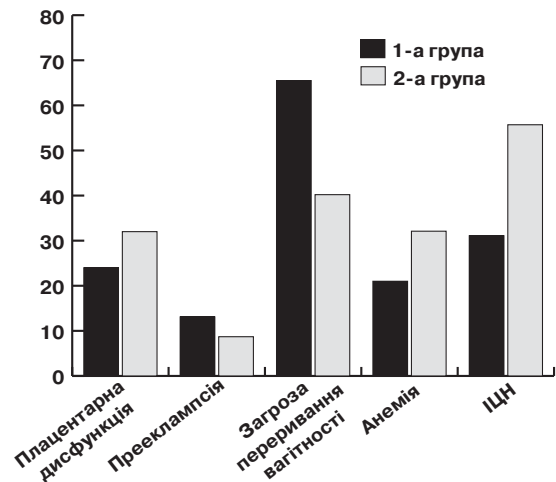
Тривалість безплідності до моменту проведення процедури ДРТ становила від 3 до 14 років ($7,5 \pm 2,1$ року): до 5 років – у 65%, від 5 до 10 років – у 23%, більше 10 років – у 17% жінок.

Паритет жінок після застосування ДРТ, у яких відбулися вагінальні пологи, розподілився таким чином: перші пологи спостерігалися у 77%, другі пологи – у 23%. У досліджуваній когорти жінок у структурі причини безплідності перше місце посідав чоловічий фактор – 40%, трубно-перитонеальний фактор – 29%, гормональний фактор – 15%, фактор нез'ясованого генезу – 16%.

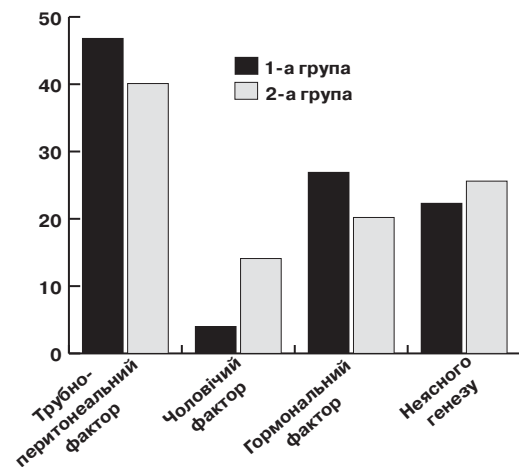
Цікавим є той факт, що вагітні, яким проведено ДРТ, з багатоплідною вагітністю вагінальним шляхом народили у 11,6% випадків. Усі жінки із двійнею, які обрали способом розродження вагінальні пологи, успішно у 100% їх здійснили. Тобто багатоплідна вагітність, яка настала внаслідок застосування ДРТ, не повинна бути показанням до елективного КР.



Мал. 1. Паритет обстежуваних жінок, %



Мал. 2. Перебіг вагітності у жінок після ДРТ, %



Мал. 3. Розподіл причин безплідності у жінок досліджуваних груп, %

Структура пологів у жінок з ДРТ, у яких здійснили розродження вагінальним шляхом, наведена на мал. 5.

Фізіологічні пологи становлять 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 кардіомоніторингом 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. З метою активного ведення третього періоду пологів вводили 10 ОД окситоцину. Загальна крововтрата в середньому становила $250,0 \pm 50,0$ мл. Післяпологовий період у всіх породіль і новонароджених перебігав без ускладнень, вони виписані зі стаціонару додому. Середня тривалість перебування у пологовому закладі – $99,4 \pm 11,3$ год (3–4 доби).

ВИСНОВКИ

Провівши порівняльну характеристику двох груп встановлено, що розродження жінок після застосування допоміжних репродуктивних технологій (ДРТ), які народжували через природні пологові шляхи, у 70% закінчилося фізіологічними пологами. Дана тенденція свідчить про те, що розродження жінок після ДРТ через природні пологові шляхи є однією з концепцій щодо значного зниження відсотка кесарева розтину (КР) у стаціонарі.

Установлено, що вид безплідності, вік та тривалість безплідності не впливають на можливість проведення вагінальних пологів у жінок після використання ДРТ. Отже, дані параметри не повинні бути факторами виключення зі спроби здійснення вагінальних пологів у жінок після застосування ДРТ.

На нашу думку, для визначення оптимального методу розродження у пацієнток після ДРТ у першу чергу необхідно враховувати етіологічний фактор безплідності і особливості перебігу вагітності, а не наявність застосування програми ДРТ в анамнезі, як показання до планового КР. Резервом зниження частоти КР після ДРТ, безумовно, є група пацієнток, де причина – чоловіча безплідність, соматичний анамнез у яких не обтяжений, а вагітність характеризується сприятливим перебігом, а також пацієнтки молодше 30 років з трубно-перитонеальною безплідністю в анамнезі при неускладненому перебігу вагітності.

Оптимизация подходов к родоразрешению женщин, забеременевших после применения лечебных программ вспомогательных репродуктивных технологий

Н.П. Гончарук, Н.Р.Ковида

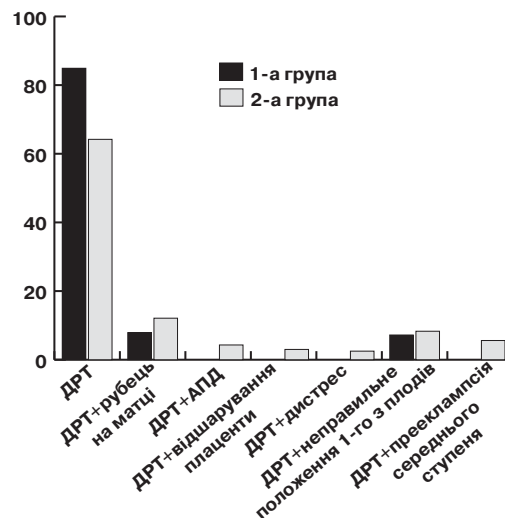
Цель исследования: проведение анализа подходов к родоразрешению женщин с беременностью после применения лечебных программ вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ).

Материалы и методы. В процессе выполнения исследования были изучены и проанализированы подходы к выбору способа родоразрешения женщин после применения ВРТ. Для достижения поставленной цели женщины были разделены на две группы: 1-я группа – женщины после применения ВРТ (2005–2009 гг.), роды у которых проводились общепринятым методом, их количество составляло 132 роженцы; 2-я группа – женщины после применения ВРТ (2010–2014 гг.), роды у которых проводились по разработанному алгоритму, их количество составляло 162 роженцы.

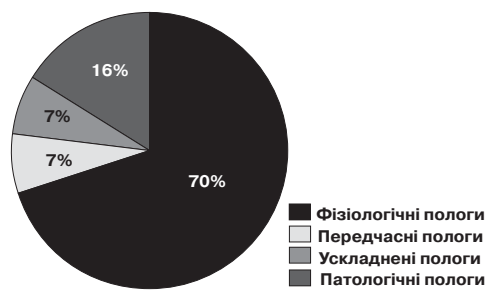
Результаты. Сравнительная характеристика двух групп установила, что родоразрешение женщин после применения вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ), которые рожали через естественные родовые пути, у 70% закончилось физиологическими родами. Данная тенденция свидетельствует о том, что родоразрешение женщин после ВРТ через естественные родовые пути является одной из концепций по значительному снижению процента кесарева сечения (КС) в стационаре.

Заключение. Для определения оптимального метода родоразрешения у пациенток после ВРТ в первую очередь необходимо учитывать этиологический фактор бесплодия и особенности течения беременности, а не наличие применения программы ВРТ в анамнезе, как показания к плановому КС.

Ключевые слова: вспомогательные репродуктивные технологии, кесарево сечение.



Мал. 4. Структура показань до оперативного розродження жінок після застосування ДРТ, %



Мал. 5. Структура пологів у жінок після ДРТ, у яких відбулися вагінальні пологи

Optimization approaches accouchement women with pregnancy using medical assisted reproductive technologies

N.P. Goncharuk, N.R. Kovyda

The objective: to analyze the approaches to delivery of women with pregnancy after the application of curative programs of assisted reproductive technologies (ART).

Patients and methods. In the process of the study, the approaches to the choice of the method of delivery of women after the application of ART were studied and analyzed. To achieve this goal, women were divided into two groups: the 1-st group – women after ART (2005–2009), whose delivery was performed in a conventional way, their number was 132 women; the 2-nd group – women after ART (2010–2014), whose delivery was performed according to the developed algorithm, their number was 162 women giving birth.

Results. The comparative characteristics of the two groups established that the delivery of women after the use of assisted reproductive technologies (ART), which gave birth through the natural birth canal, in 70% ended with physiological labor. This trend indicates that the delivery of women after ART through the natural birth canal is one of the concepts for a significant reduction in the percentage of cesarean section (CS) in the hospital.

Conclusion. To determine the optimal method of delivery in patients after ART, first of all, it is necessary to take into account the etiologic factor of infertility and the features of the course of pregnancy, and not the presence of an ART program in the history, as indications for the planned CS.

Key words: auxiliary reproductive technologies, cesarean section.

Сведения об авторах

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

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Довідник з питань репродуктивного здоров'я / за заг. ред. Н. Г. Гойди. – К.: Вид-во Раєвського, 2004. – 128 с.
2. Допоміжні репродуктивні технології лікування безпліддя / Навчальний посібник за ред. проф. Ф.В. Дахна та проф. О.М. Юзька. – К., 2011. – 339 с.
3. Щорічна доповідь про стан здоров'я населення, санітарно-епідеміологічну ситуацію та результати діяльності системи охорони здоров'я України. 2012 рік / за ред. Р.В. Богатирьової. – К., 2013. – С.88-108.
4. Наказ Міністерства охорони здоров'я від 15.12.2003 р. № 582 «Про затвердження клінічних протоколів з акушерської та гінекологічної допомоги».
5. Вдовиченко Ю.П. Динаміка частоти кесаревих розтинів у разі екстрагенітальної патології як показання до оперативного розродження / Ю.П. Вдовиченко, Н.П. Гончарук, О.Ю. Гурженко // Здоров'я жінки. – 2013. – №2 (78). – С. 108–111.
6. Данкович Н.А. Причини і форми бесплодия. Современные возможности диагностики и лечения / Н.А. Данкович, В.Н. Воробей-Виховская // Здоров'я жінки. – 2013. – №3 (79). – С. 192–197.

Стаття постулила в редакцію 11.05.17

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

Possibility of clinical application of polymorphic variants of the genes *ESR1* and *CYP2D6*4* in patients with breast and endometrial cancer

O.V. Paliychuk^{1,3}, L.Z. Polishchuk¹, Z.I. Rossokha²

¹R.E. Kavetsky Institute of Experimental Pathology, Oncology and Radiobiology of National Academy of Sciences of Ukraine, Kyiv

²SE «Reference centre for molecular diagnostics of the Ministry of Public Health of Ukraine», Kyiv

³CE «Cherkassy Regional Oncologic Dispensary» of Cherkassy Regional Council, Cherkassy, Ukraine

The objective: determining gene polymorphism features *ESR1*, *CYP2D6* in patients with breast cancer (RHZ) and endometrial cancer (EC) and the impact assessment studied genetic characteristics compared to receptor status (immunohistochemical determination of expression levels of ER, PR) tumors and the results of the treatment.

Patients and methods. Article presents the results of complex clinical, morphological, clinical-genealogical, and molecular-genetic examination of 28 females: 19 patients with breast cancer (BC), 9 patients with endometrial cancer (EC), including 5 patients with primary-multiple tumors (PMT) with and without tumor pathology aggregation in families.

Results. It was determined that in patients' families malignant tumors of breast, uterine body and/or ovaries prevail that corresponds to Lynch type II syndrome (family cancer syndrome). Molecular-genetic examination of genomic DNA of peripheral blood and histological sections for the presence of SNPs of *ESR* and *CYP2D6*4* genes comparing with the results of immunohistochemical study of tumors for receptors ER and PR status have not found associations between these characteristics; although among EC patients the occurrence of genotypes 397TT and 351AA was significantly higher comparing with BC patients (55,55% and 10,5% for genotype 397TT, and 15,8% for genotype 351AA, respectively). At the same time the patients with BC and primary-multiple tumors (PMT) of female reproductive system organs (FRSO) that carried mutations in *BRCA1* in all the cases demonstrated positive ER and PR receptor status and adverse combinations of polymorphous variants of the genes *ESR1* (397CC, 397TC) and *CYP2D6*4* (1846G, 1846GA), suggesting combined effect of these factors on the development of malignant neoplasias of FRSO in families with positive family cancer history. In BC patients, receiving standard hormone therapy with tamoxifen, those, who had genotype 1846GG of the gene *CYP2D6*4*, in 3 patients (15,8%) of 19 (100%) patients disease recurrence was diagnosed.

Conclusion. The obtained results allow clinical use of the assessment of polymorphism frequency of the genes *ESR1* and *CYP2D6*4* for selection of individual hormone therapy regimens schemes for BC patients, to increase efficacy of dispensary observation after finishing of special therapy for such patients, and also personalization of complex and combined treatment regimens.

Key words: breast cancer, endometrial cancer, family cancer syndrome, single nucleotide polymorphisms (SNPs) of the genes *ESR1*, *CYP2D6*4*.

Modern stage of oncology development is marked by improvement of traditional ways of prevention and diagnostics for malignant tumors of various geneses. Increased incidence of cancer of breast, ovaries, uterine body and other organs brings to the forefront novel methods of cancer early diagnostics and prevention that

can be based on molecular biology achievements. Therefore, medical-genetic counseling and genetic testing of patients with malignant processes get increasingly growing widespread.

The first stage during medical-genetic counseling is an examination of cancer family history by clinical genealogical investigation of proband's (the person, whose family tree is observed) family history and determination of number of patients with cancer of different localizations in several generations of a family. The second stage – is testing of proband and family members for occurrence of mutations of genes-suppressors of tumor growth, namely *BRCA1* and *BRCA2*, and also for polymorphism of estrogen receptor gene *ESR1*. Determination of such genetic alterations is an evidence of genetic component existence in tumor disease [1–4].

According to recent research data, the family of cytochrome oxidases CYP has important role in the processes of neutralization of the majority of exogenous detrimental compounds, endogenous metabolites, and drugs. Activity of CYP enzymes that implement the first step of detoxification depends on structure of their coding genes. In separate cases at high activity of the enzymes of first detoxification step and low activity of enzymes of second detoxification step the increase of harmful effect on organism is observed due to the growth of cellular toxicity of intermediate compounds and their insufficient clearance from organism. Apart of this, because of indicated properties, metabolic processes of drugs transformation have different targeting and they influence on treatment efficiency and the risk of toxic effects development.

It is recognized that the enzyme CYP2D6 on cellular level is involved in transformation of almost 90% of detrimental compounds, endogenous metabolites and drugs; and features and rate of metabolic transformations determine both the risk of oncologic diseases development and peculiarities of response to treatment or susceptibility to cytostatic therapy. Formation of patients' phenotype of increased susceptibility to detrimental factors action and adverse effects in drugs administration is associated with inherited alteration in gene structure. Allele variant of the gene *CYP2D6*4* is presented by single nucleotide variation G1846A in gene sequence; in its occurrence the enzyme with reduced or missing catalytic activity is produced. In one Ukrainian study it was demonstrated that indicated polymorphous variant of the gene modified the risk of the development of benign pathology and cancer of female reproductive system organs (FRSO) [5].

Most of published works to date have examined the mechanisms of reduction of tamoxifen sensitivity in the presence of certain allele variants of the gene *CYP2D6*. The enzyme *CYP2D6* was found necessary for tamoxifen transformation into intermediate active metabolite endoxifen, possessing therapeutic anti-estrogen activity, and genetic variants influence on rate and efficacy of active metabolite generation and response to treatment.

During preliminary analysis of family cases of malignant and benign pathology in females of Cherkassy region we determined the

growth of risk for tumors development depending on presence in patients of polymorphous variants of the gene *ESR1* that have an effect on reduction of receptors sensitivity and hyperestrogenemia development [4, 5]. The assessment of combined effect of estrogen receptors status and environmental pro-carcinogens, activating in the first detoxification step, on neoplasias risk and their course and also on treatment results have not been studied yet. Therefore, according to different authors' data, complex analysis, considering tumors histological properties, is required [6–12].

The objective: of this work was determination of peculiarities of polymorphism of the genes *ESR1*, *CYP2D6* in patients with cancer of breast and uterine body, and also assessment of the effect of examined genetic peculiarities, comparing with receptor status (immunohistochemical determination of expression level for ER, PR) of tumors and results of received treatment.

PATIENTS AND METHODS

Over the last five years we are providing clinical, clinical-genealogical and molecular-genetic studies in patients with malignant tumors of female reproductive system organs (FRSO). For this purpose we use questionnaire method to obtain clinical-genealogical data; primary patients with BC and UBC filled the questionnaire, developed by us, and then they received complete medical-genetic counseling by oncogynecologist. After clinical-genealogical analysis of family trees the presence or absence of family cancer syndrome FCS) was determined. Molecular-genetic methods included identification of polymorphous variants *T-397C*, *A-351G* of the gene *ESR1* and of the gene *CYP2D6*4(G1846A)* in peripheral blood and surgical material by multiplex polymerase chain reaction (PCR). Molecular-genetic study was provided in SE «Reference centre for molecular diagnostics of the Ministry of Public Health of Ukraine».

The study involved 28/100% patients with FRSO cancer: 19/67.9% with malignant tumors of breast and 9/32.1% patients with endometrial cancer, including 5 females in whom synchronous or metachronous primary-multiple tumors (PMT) of FRSO were diagnosed: two patients with bilateral breast cancer (BC) and metachronous ovarian cancer (OC) in 2 and 3 years, respectively; one patient with BC and OC which developed also metachronously in 2 years; one patient with BC with metachronous OC in 7 years; one patient with BC, which developed metachronously in 3 years after treatment for thyroid cancer. All examined females had Ukrainian nationality.

All probands received complete physical examination according to examination standards, adopted in Ukraine. During interview with proband and during filling the questionnaire we paid attention to the following data: number of relatives of I–III degree of kinship, suffering with cancer, their family relation to proband. Clinical-genealogical analysis was provided according to Amsterdam criteria II (three or more relatives with Lynch-associated tumors – colorectal cancer, cancer of breast, uterus, ovaries, stomach and others, at that one of oncologic patients should have I degree of kinship with other relatives, and malignant cancers – at least in two generations). In the majority of female patients from the study group both in BC (68.4%), and in EC (55.5%) family cancer syndrome (FCS) of Lynch II type was determined after family tree analysis (Tabl. 1). All patients with BC and EC that underwent clinical-genealogical examination received medical care, including surgical, complex or combined treatment for cancer according to treatment standards in Ukraine in the CE «Cherkassy Regional Oncologic Dispensary» of Cherkassy Regional Council. Tumor process stage in patients with cancer was assessed according to FIGO classification, tumors verification was performed by morphologist. In surgical materials of tumors of all patients with BC and EC immunohistochemical studies were performed for detection of ER and PR expression levels. All the probands gave their written consent for use of results of the study of their biological material for scientific research results.

Molecular-genetic study of polymorphous variants of the genes *ESR* (*A-351G*, *T-397C*) and *CYP2D6*4* (*G1846A*) was performed in peripheral blood samples of 28 patients with BC (n=19) and EC (n=9). Peripheral blood collection was provided into 2,5 ml sterile tubes of closed system «Monovette» with ethylenediamine tetraacetate (EDTA) manufactured by the company «Sarstedt». Sterile tubes with collected material were stored at -20 °C (not more than 1 month) in refrigerating chambers before transportation to State Establishment «Reference Centre for Molecular Diagnostics of the MPH of Ukraine» (Kyiv). Samples transportation was performed in frozen state in cold containers. For DNA isolation from peripheral blood commercial kit «DNA-sorb-B» was applied (according to manufacturer's instruction). Determination of studied genes polymorphism was provided using polymerase chain reaction (PCR) with reagents of the company Thermo Scientific, for PCR performance modified protocol with appropriate primers was applied. The state of obtained amplification fragment was analyzed with electrophoresis in 2% agarose gel. Amplicons were subjected to hydrolytic degradation by restriction endonucleases, obtained frag-

Table 1

Distribution and characteristics of FRSO malignant tumors in examined female patients (n=28)

Malignant pathology	Number of female patients examined n=28 (100%)	Family cancer syndrome (FCS) presence according to family trees analysis	Without tumor pathology aggregation in family trees
Breast cancer, n=19 (100%)	19 (67,8)	13 (68,4)	6 (31,6)
Endometrial cancer, n=9 (100%)	9 (32,2)	5 (55,5)	4 (45,5)
Primary-multiple tumors (combination of FRSO malignant tumors), n=5 (100%)	+ 5 (17,9)	-	5 (100)

Table 2

Distribution of probands (patients with BC and EC) by age and age median

Female patients examined	Age (years)					
	29-30	31-40	41-50	51-60	61-70	71-72
BC patients, n=19 (%)	1 (5,3)	4 (21,1)	11 (57,8)	3 (15,8)	-	-
Median	44					
Average age, years	44,6					
EC patients n=9 (%)	-	1 (11,1)	1 (11,1)	2 (22,2)	5 (55,5)	-
Median	56					
Average age, years	57,2					
Totally, n=28 (100%) of patients	1 (3,5)	5 (17,9)	12 (42,8)	5 (17,9)	5 (17,9)	-

Table 3

Reproductive-menstrual status of examined patients with breast cancer and endometrial cancer

Characteristics		Patients with FRSO cancer, n=28 (100%)	
Onset of menarche	Before age of 12	28 (100)	9 (32,1)
	12-15 years		17 (60,7)
	Older than 15 years		2 (7,1)
Number of deliveries	0	28 (100) (21 patient had deliveries)	7 (25)
	1-2 deliveries		17 (60,7)
	More than 3		4 (14,3)
Number of abortions	0	28 (100)	20 (71,4)
	1-2		1 (3,6)
	More than 3		7 (25)
Number of miscarriages	0	28	26 (92,9)
	1-2		2 (7,1)
	More than 3		-
Lactation	Was absent	28 (100)	-
	up to 6 months		-
	6-12 months		21 (75)
	>1 year		-
Number of menstrual days	Up to 3 days	19 (100)	-
	4-6 days		17 (89,5)
	7 days and more		2 (10,5)
Menstrual duration	Regular (24-32 days)	28 (100)	28 (100)
	Irregular (more than 2 days)		-
Menopause duration	Up to 5 years	9 (100)	3 (33,3)
	5-10 years		1 (11,1)
	more than 10 years		5 (55,6)
FRSO surgeries in anamnesis	Were absent	-	-
	In uterine appendages		-
	In breasts		-
Tumor diagnostics	At prophylactic examination	9 (UBC after US examination)	9 (32,2)
	Self-reported	19 (BC)	19 (67,8)
	By oncologist	-	-

ments were analyzed with the method of restriction fragment length polymorphism (RFLP). Restriction was carried out in microthermostat at a temperature 37 °C for 12 hours.

Restriction of polymorphous variants of *ESR1* gene was terminated by heating at a temperature of 65 °C for 20 minutes. The obtained fragments were analyzed with electrophoresis in 2% agarose gel with addition of ethidium bromide and further visualization by computer system Vitran.

For determination of polymorphous variants of the gene *CYP2D6*4 (G1846A)* modified protocols with oligonucleotide primers using PCR (polymerase chain reaction) and further analysis of restriction fragment length polymorphism (RFLP) was applied. Specific fragments of the gene *CYP2D6*4 (G1846A)* were amplified using commercial kit DreamTaqGreen PCR MasterMix (of the company «ThermoScientific», USA) in accordance to the conditions of the reaction.

The tubes with prepared amplification mixture were placed into thermocycler «FlexCyclerBU» (Analytic Jena, Germany) to ensure proper temperature regimen of polymerase chain reaction.

Restriction was provided in microthermostate at 37 °C for 12 hours. Amplified fragments state was analyzed in 3% agarose gel

(agasose of the company «ThermoScientific», USA), with addition of ethidium bromide, molecular weight marker GeneRuler 50 bpDNALadder («ThermoScientific», USA), following with visualization by computer system Vitran. The obtained results were visualized in transilluminator.

Statistical processing was carried out with programs MS Excel 2010 and Statistica 10. To analyze the differences of obtained numerical indices variation statistics methods were used, and for genotypes frequency – Pearson's criterion χ^2 was applied, for less than ten samples Yate's correction was applied and odds ratio (OR) was calculated with confidence interval (95% confidence interval, CI).

RESULTS AND THEIR DISCUSSION

Among the total number of examined females (n=28/100%) the largest was the number of patients with BC (n=19/67,8%), EC (n=9/32,2%); among these patients in 5 cases metachronous or synchronous PMT were found (n=5/17,9%), these data are presented in the Tabl. 1. The age of the patients with FRSO from families with positive cancer history and without tumor pathology aggregation in their family trees (Tabl. 1) ranged in similar margins – from 29 to 72 years (Tabl. 2). The values of average age

Table 4

Malignant tumors incidence in probands' relatives, suffering from cancer, according to family trees data

Data of oncogenetic counseling and clinical-genealogical analysis of family trees		Patients with FRSO cancer (n=28/100%), of them in 11/39,3% FCSs were determined (47/100% relatives, suffering from cancer in family trees of 28 probands)
I degree of kinship (those who had 2 and more relatives)	Maternal lineage	Suffered from cancer 11 (23,4%)
	Paternal lineage	Suffered from cancer 8 (17,0%)
II degree of kinship (2 and more relatives, up to 6)	Maternal lineage	Suffered from cancer 19 (40,4%)
	Paternal lineage	Suffered from cancer 9 (19,2%)

and median for decade had significant differences in the groups of examined females with BC and EC: breast cancer developed in patients, on average, 10 years earlier than uterine body cancer ($p < 0,05$).

Reproductive-menstrual status of examined females with FRSO cancer is presented in the Tabl. 3; according to obstetric anamnesis data no statistically significant differences were determined between groups of patients with BC and EC, therefore in the table they are presented together.

As the table demonstrates, in patients with BC and EC menarche more frequently was observed in the age 12–15 years, also the majority of females (more than 70%) did not have abortions and miscarriages in anamnesis, and the number of deliveries were in a range 1–2 per lifespan. 75% of females had deliveries, apart from this, lactation duration was in a range 6–12 months, and menstrual cycle in all female patients examined was regular; all of them did not have surgeries in appendages and breasts in the past. The majority of BC patients detected tumors by themselves; further these tumors were verified during oncologist's examination. Talking about EC, all of them were detected at gynecologist's prophylactic examination followed with evaluation in small pelvis US examination with vaginal probe that further led to diagnostic curettage and endometrial cancer verification. The above dictates the need and importance of health communication among population concerning timely cancer detection to increase awareness of females, having relatives with cancer in their families. The above dictates the need for clinical-genealogical analysis of family trees at primary examination of patients by family doctor, gynecologist or other specialists.

The analysis of clinical-genealogical data in 28 family trees of patients with BC (n=19) and UBC (n=9) has revealed malignant pathology aggregation, in particular, 47 (100%) cancer cases in families, among them FRSO malignant tumors dominated: EC – 8 (17%), BC – 9 (19,1%), OC – 2 (4,3%) and also there were 14 (29,8%) cases of cancer of gastro-intestinal tract (GIT) organs – colorectal cancer, stomach cancer, pancreatic cancer and other tumors localizations (cervical cancer, lung cancer, laryngeal cancer and others). Incidence of FRSO cancer, hormone-dependent tumors was rather high and comprised 33 (70,2%).

Resulting from clinical-genealogical analysis of family trees of 28 (100%) patients with BC and EC (aged from 29 to 72 years) in 18 (64,3%) cases where there were 2–6 relatives of I–II degree on kinship, suffering from cancer (Lynch II syndrome), probands' relatives on the maternal lineage more often suffered from cancer (30/63,8%), than the relatives on paternal lineage (17/36,2%) that is addressed in the Tabl. 4. During family tree analysis (Tabl. 1) statistically reliable increase of the incidence of family cancer syndrome in BC patients comparing with EC patients (68,4% and 55,5%, respectively) was discovered.

All primary patients with BC and EC who received medical-genetic counseling, regardless of the presence or absence of malignant tumors aggregation in their family trees, were provided with molecular-genetic study of histological material of excised tumors or peripheral blood for detection of mutations in the genes *BRCA1* (185delAG, 5382insC) and *BRCA2* (6174delT), which results were described in details in previous publication [3], polymorphism of

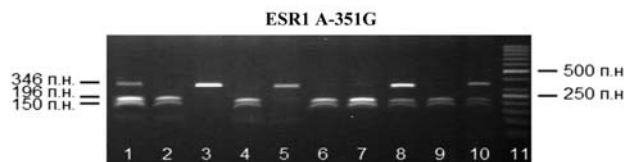


Fig. 1. Electrophoregram of restriction analysis of products of *ESR1* (A-351G) gene fragment.

Samples: 1, 8, 10 - genotype AG; 2, 4, 6, 7, 9 - genotype AA; 3, 5 - genotype GG; 11 - molecular weight marker

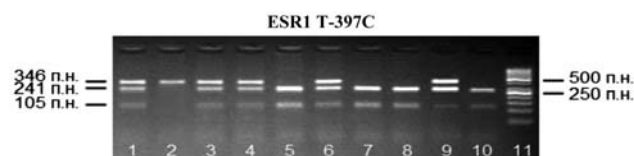


Fig. 2. Electrophoregram of restriction analysis of products of *ESR1* (T-397C) gene fragment.

Samples: 1, 3, 4, 6, 9 - genotype TC; 2 - genotype CC; 5, 7, 8, 10 - genotype TT; 11 - molecular weight marker

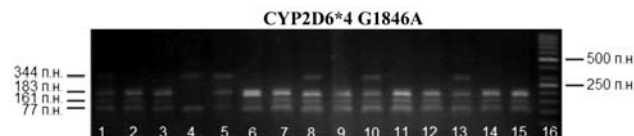


Fig. 3. Electrophoregram of restriction analysis of polymorphism of *CYP2D6*4G1846A*.

Samples: 1, 5, 8, 10, 13 - genotype GA, samples 2, 3, 6, 7, 9, 11, 12, 14, 15 - genotype GG, sample 4 - genotype AA, 16 - molecular weight marker

the genes *ESR1* (A-351G, T-397C) and *CYP2D6*4G1846A*.

Molecular-biological study of polymorphisms of the gene *ESR1* (A-351G, T-397C) comprised the detection of restriction analysis products of fragment of the gene *ESR1* in BC and EC tumors, which results are presented in the Figs. 1 and 2.

According to the results of histological and immunohistochemical examination of the material of excised tumors it was found that in BC G2-3 differentiation grade (moderately and low-differentiated tumors) was observed more frequently, in particular, in 15 (78,9%) of 19 (100%) patients with breast cancer, and in EC – G1 (high-differentiated tumors) in 6 (75%) of 8 (100%) patients with uterine body cancer. Provided molecular-genetic testing for mutations in the genes *BRCA1,2* in examined patients has not revealed in any case mutations in the gene *BRCA2*, but in 5 patients, notably with BC and with FCS according to family trees data, the same mutation was determined – 5382insC in the gene *BRCA1* (Tabl. 5).

Molecular-genetic study of genomic DNA of peripheral blood and histological tumor sections for SNP of the genes – *ESR1*, *CYP2D6*4y* in general group of examined patients with BC and EC did not reveal associations with immunohistochemical status of detected tumors. The genotypes for which at previous analysis we

Table 5

Comparative analysis of differentiation grade data and receptor status of FRSO malignant tumors and the results of molecular-genetic study in patients with BC and EC

Case number	Diagnosis	Grade G	ESR1 T397C	ESR1 A351G	BRCA1	BRCA2	Cyp2D6 G1846A	ER	PR
107-III	BC+OC	3	CC	GG	+5382insC	-	GG	2+	2+
101	BC	2	TC	AG	-	-	GA	2+	2+
91- III	bilateral BC+OC	2+2+2	TT	AA	-	-	GG	2+	1+
83	BC	2	TC	AG	-	-	GG	2+	2+
76	BC	2	TC	AG	+5382insC	-	GA	1+	1+
70	BC	3	CC	AG	-	-	GA	1+	1+
68	BC	1	CC	AG	-	-	GG	1+	1+
64	BC	2	TC	AG	-	-	GA	2+	3+
63	BC	3	TC	AG	+5382insC	-	GA	1+	1+
60 - III	BC+thyroid cancer	2	CC	AG	-	-	GG	1+	1+
59	BC	3	TC	AG	-	-	GG	1+	1+
54	BC bilateral+OC	2+2+2	TT	AA	+5382insC	-	GA	2+	2+
53	BC	2	TC	AG	-	-	GG	2+	2+
42	BC	1	CC	GG	-	-	GA	-	-
15	BC	1	TC	AG	-	-	GA	1+	1+
27	BC	3	TC	AG	-	-	GG	-	-
24	BC	3	TC	AG	-	-	GG	-	-
23	BC	3	TC	AA	+5382insC	-	GA	1+	-
37	BC	1	TC	AG	-	-	GG	1+	1+
*PMT (n=5)									
106	EC	3	TT	AA	-	-	GG	2	2+
96	EC	3	TT	AA	-	-	GG	1+	2
35	EC	1	TT	AA	-	-	GG	2+	2+
33	*BC+OC	2+1	TC	AG	-	-	GG	1+	2+
28	EC	2	TT	AA	-	-	GG	2+	2+
20	EC	1	TC	AG	-	-	GG	2+	2+
16	EC	1	TT	AA	-	-	GG	1+	3+
13	EC	1	CC	GG	-	-	GA	2+	2+
7	EC	1	CC	GG	-	-	GG	2+	2+

*BC - 19, of them 5 PMT (2 with bilateral BC+OC, 1 with BC+OC, 1 with BC+EC, 1 patient with BC and thyroid cancer), *EC - 9 (1 of them is included in study of both groups of patients, as this patient was diagnosed with PMT - EC+BC).

determined the relation with malignancies development, were similarly distributed in patients with positive levels of ER and PR expression. However, all EC patients had positive receptor status of estrogen and progesterone receptors – 9 of 9/100%, and in BC – in 16/84,2% patients of 19/100% positive status of two receptors was found (10/52,6% cases of BC with molecular type luminal type A and 6/31,6% – with luminal type B), at the same time in 3/15,8% patients triple negative molecular type of BC was diagnosed (based on the data of expression levels of membrane protein of epidermal growth factor receptor her2/neu, which is associated with the negative prognosis of disease course). Individually, her2/neu-positive molecular type of BC in examined group was not detected.

Comparing distribution of genotypes of the gene *ESR1* in patients with BC and EC we determined that among patients with uterine body cancer genotypes *397TT* and *351AA* were more frequent than in patients with breast cancer (55,55% and 10,5% with genotype *397TT* and 15,8% with genotype *351AA*, respectively) what is shown in the Tabl. 6.

At the same time in patients with BC and primary-multiple tumors (PMT) of female reproductive system organs (FRSO)

who were the carriers of the mutation in the gene *BRCA1* in all cases positive receptor status in ER and PR, and also adverse combinations of polymorphous variants of the genes *ESR1* (*397CC*, *397TC*) and *CYP2D6**4 (*1846GA*) was determined that suggests combined effect of above factors on the development of FRSO malignancies in families with cancer positive family history.

In BC patients, receiving standard hormone therapy with tamoxifen (20 mg daily for 5 years after finishing of complex or combined BC treatment) we determined combinations of genotypes *1846GA* of the gene *CYP2D6**4 and *ESR1* (*397 TC*, *397CC*; *351 AG*, *351GG*) in 3 (75%) of 4 (100%) of patients with disease recurrences (in 2-3 years after special treatment). The patient with combination of genotypes *CYP2D6**4 (*1846GA*)/*ESR1*(*397CC*,*351GG*) died of recurrence. The obtained results of clinical application of the assessment of polymorphism frequency of the genes *ESR1*, *CYP2D6**4 can be used for selection of individual regimen of chemotherapy treatment (considering *CYP2D6* role in drug metabolism, in particular, cytostatics) and hormone therapy (taking into account the data about the absence of tamoxifen transformation into active substance in human organism in the presence of adverse polymorphisms of the

Table 6

Distribution of polymorphous variants of the genes ESR1 (A-351G, T-397C) and CYP2D6*4 (G1846A) in patients with BC and EC

Patients with FRSO cancer, n=28	ESR1 (T-397C)	ESR1 (A-351G)	CYP2D6*4 (G1846A)
BC (n=19/100%)	TT – 2/10,5% TC – 12/63,2% CC – 5/26,3%	AA – 3/15,8% AG – 14/73,7% GG – 2/10,5%	GG – 10/52,6% GA – 9/47,4% AA – 0
EC (n=9/100%)	TT – 5/55,5% TC – 2/22,2% CC – 2/22,2%	AA – 5/55,5% AG – 2/22,2% GG – 2/22,2%	GG – 8/88,9% GA – 1/11,1% AA – 0

gene *CYP2D6*4*) in BC patients to increase treatment efficiency due to treatment personalization and improvement of patients' total survival prognosis.

Therefore, under the same conditions and genetic predisposition, determined with several factors, female patients with the genotype *397TT* will be more frequently diagnosed with EC. As shown in the Tabl. 5, 6, we discovered in histological sections from four patients the mutation of the gene *BRCA1* in patients with BC and PMT with positive receptor status. In all these four patients the adverse polymorphous variants of the genes *ESR1* and *CYP2D6* were found; and three patients had their combinations. The peculiarities were have discovered suggest combined effect of above mentioned factors on malignancies development in families with malignant tumors aggregation and indicate the need for complex molecular-genetic examination of such patients and their relatives.

Our results open the perspective of a novel strategy of further studies of the problem of early diagnostics and prevention for FRSO malignancies. It focuses not only on detection of families with aggregation of malignant tumors in their family trees, but also in determination of the carriers of mutations of genes-suppressors *BRCA1* and *BRCA2*, polymorphous variants of the genes *ESR1* and *Cyp2D6*4* in families with FCS or in PMTs detection. Establishment of clinical-genetic register of such persons within certain regions of Ukraine to address issues concerning monitoring of their health, prevention and pre-clinical diagnostics of hereditary forms of FRSO cancer and other tumors within the frame of family cancer syndrome is one of the actual tasks of clinical oncology.

CONCLUSIONS

1. Clinical-genealogical family trees analysis of 28 (100%) patients with BC and EC (aged from 29 to 72 years) determined tumor association in 18 (64,3%) families of patients with BC and

EC that corresponded to family cancer syndrome (Lynch 2 syndrome). At that, relatives on the maternal lineage more often suffered from cancer (30/63,8%), than relatives on the paternal lineage (17/36,2%).

2. Molecular-genetic examination of genomic DNA of peripheral blood and histological sections for the presence of SNPs of *ESR* and *CYP2D6*4* genes, comparing with the results of immunohistochemical study of tumors for receptors ER and PR status, did not find associations between these characteristics; although among EC patients the occurrence of genotypes *397TT* and *351AA* was significantly higher comparing with BC patients (55,55% and 10,5% for genotype *397TT*, and 15,8% for genotype *351AA*, respectively).

3. Also in patients with BC and PMT of FRSO that were the carriers of the mutation in the gene *BRCA1* in all the cases positive receptor status in ER and PR and adverse combinations of polymorphous variants of the genes *ESR1* (*397CC*, *397TC*) and *CYP2D6*4* (*1846GA*) were determined that suggests combined effect of above factors on the development of FRSO malignancies in families with cancer positive family history.

4. In BC patients that have recurrence after application of standard hormone therapy with tamoxifen we found combinations of genotypes *1846GA* of the gene *CYP2D6*4* and *ESR1* (*397TC*, *397CC*; *351AG*, *351GG*) in 75 % of cases.

5. Our results suggest the necessity of clinical-genealogical and molecular-biological examinations in patients with BC and EC both with positive and with negative cancer family history to increase efficacy of special treatment due to its personalization. And determination of SNPs of the gene *CYP2D6*4*, considering its role in metabolizing not only cancerogens, but also drugs, including tamoxifen, will further assist planning of individual regimens of hormone therapy and chemotherapy in patients with FRSO cancer.

Можливості клінічного використання тестування на поліморфні варіанти генів ESR1 та CYP2D6*4 у хворих на рак грудної залози та ендометрія О.В. Палійчук, Л.З. Поліщук, З.І. Россоха

Мета дослідження: визначення особливостей поліморфізму генів *ESR1*, *CYP2D6* у хворих на рак грудної залози (РГЗ) і рак ендометрія (РЕ) та оцінювання впливу вивчених генетичних особливостей у порівнянні з рецепторним статусом (імуногістохімічне визначення рівнів експресії ER, PR) пухлин і результатами проведеного лікування.

Матеріали та методи. Було здійснено комплексне клінічне, морфологічне, клініко-генеалогічне і молекулярно-генетичне обстеження 28 жінок: 19 – хворих на РГЗ та 9 – хворих на РЕ, у тому числі 5 хворих із первинно-множинними пухлинами (ПМП) з та без агрегації пухлинної патології у родинах.

Результати. Установлено, що у родинах хворих спостерігаються злоякісні пухлини переважно грудної залози, тіла матки та/або яєчників і травного тракту, що відповідає синдрому Лінча II типу (сімейний раковий синдром). Молекулярно-генетичне дослідження геномної ДНК периферійної крові та гістологічних зрізів пухлин на SNP генів *ESR1*, *CYP2D6*4* у порівнянні з результатами імуногістохімічного дослідження пухлин на рецепторний статус ER, PR у загальній групі обстежених не виявило асоціацій між ни-

ми, але у пацієнток з РЕ вірогідно частіше фіксували генотипи *397TT* і *351AA* порівняно із хворими на РГЗ (55,55% та 10,5% за генотипом *397TT* і 15,8% за генотипом *351AA* відповідно). У той самий час у пацієнток із РГЗ та первинно-множинними пухлинами (ПМП) органів жіночої репродуктивної системи (ОЖРС), які були носіями мутацій у гені *BRCA1*, був виявлений в усіх випадках позитивний рецептурний статус за ER та PR і несприятливі комбінації поліморфних варіантів генів *ESR1* (*397CC*, *397TC*) та *CYP2D6*4* (*1846GG*, *1846GA*). Це свідчить про комбінований вплив зазначених чинників на розвиток злоякісних новоутворень ОЖРС у родинах із обтяженим на рак сімейним анамнезом. У хворих на РГЗ, які отримували стандартну гормонотерапію тамоксифеном, за наявності генотипу *1846GG* гена *CYP2D6*4* у 3 (15,8%) з 19 (100%) хворих був діагностований рецидив захворювання.

Заключення. Одержані результати дозволяють клінічно використовувати оцінювання частоти поліморфізмів генів *ESR1*, *CYP2D6*4* для підбору індивідуальної схеми гормонотерапії у хворих на рак грудної залози та підвищення ефективності диспансерного спостереження після закінчення спеціальної терапії таких пацієнток і персоналізації схем комплексного і комбінованого лікування.

Ключові слова: рак грудної залози, рак ендометрія, родоводи, сімейний раковий синдром, одонуклеотидні заміни, поліморфізми (SNP) генів *ESR1*, *CYP2D6*4*.

Возможности клинического использования тестирования на полиморфные варианты генов ESR1 и CYP2D6*4 у больных раком грудной железы и эндометрия
О.В. Палийчук, Л.З. Полищук, З.Л. Россоха

Цель исследования: определение особенностей полиморфизма генов ESR1, CYP2D6 у больных раком грудной железы (РГЖ) и раком эндометрия (РЭ) и оценка влияния изученных генетических особенностей по сравнению с рецепторным статусом (иммуногистохимическое определение уровней экспрессии ER, PR) опухоли и результатов проведенного лечения.

Материалы и методы. Было выполнено комплексное клиническое, морфологическое, клинико-генеалогическое и молекулярно-генетическое обследование 28 женщин: 19 – больных РГЖ, 9 – больных РЭ, в том числе 5 больных с первично-множественными опухолями (ПМО), с и без агрегации опухолевой патологии в семьях.

Результаты. Установлено, что в семьях больных наблюдаются злокачественные опухоли преимущественно грудной железы, тела матки и/или яичников и пищеварительного тракта, что соответствует синдрому Линча II типа (семейный раковый синдром). Молекулярно-генетическое исследование геномной ДНК периферической крови и гистологических срезов опухолей на SNP генов ESR1, CYP2D6*4 в сравнении с результатами иммуногистохимического исследования опухоли на рецепторный статус ER, PR в

общей группе обследованных не выявило ассоциаций между ними, но у пациенток с РЭ вероятно чаще фиксировали генотипы 397TT и 351AA по сравнению с больными РГЖ (55,55% и 10,5% по генотипу 397TT и 15,8% по генотипу 351AA соответственно). В то же время у пациенток с РГЖ и ПМО органов женской репродуктивной системы (ОЖРС), которые были носителями мутаций в гене BRCA1, был выявлен во всех случаях позитивный рецептурный статус по ER и PR и неблагоприятные комбинации полиморфных вариантов генов ESR1 (397CC, 397TC) и CYP2D6*4 (1846GG, 1846GA). Это свидетельствует о комбинированном влиянии отмеченных причин на развитие злокачественных новообразований ОЖРС в семьях с осложненным раком семейным анамнезом. У больных с РГЖ, которые получали стандартную гормонотерапию тамоксифеном, при наличии генотипа 1846GG гена CYP2D6*4 у 3 (15,8%) из 19 (100%) больных был диагностирован рецидив заболевания.

Заключение. Полученные результаты позволяют клинически использовать оценку частоты полиморфизмов генов ESR1, CYP2D6*4 для подбора индивидуальной схемы гормонотерапии у больных с раком грудной железы и повышения эффективности диспансерного наблюдения после окончания специальной терапии таких пациенток и персонализации схем комплексного и комбинированного лечения.

Ключевые слова: рак грудной железы, рак эндометрия, родословные, семейный раковый синдром, одноклеточные замены, полиморфизмы (SNP) генов ESR1, CYP2D6*4.

Сведения об авторах

Палийчук Ольга Владимировна – Онкогинекологический центр КЗ «Черкасский областной онкологический диспансер», Институт экспериментальной патологии, онкологии и радиобиологии им. Р.Е. Кавецкого НАН Украины, 03022, г. Киев, ул. Васильковская, 45; тел.: (050) 520-73-52. E-mail: oncology@2upost.com

Россоха Зоя Ивановна – ГУ «Референс-центр по молекулярной диагностике МЗ Украины», 04112, г. Киев, ул. Дорогожницкая, 9а; тел.: (050) 383-06-98

Полищук Людмила Захаровна – Институт экспериментальной патологии, онкологии и радиобиологии им. Р.Е. Кавецкого НАН Украины, 03022, г. Киев, ул. Васильковская, 45; тел.: (066) 111-71-98

REFERENCES

1. Paliychuk O.V., Rossokha Z.I., Galkin F.M., Polishchuk L.Z. The assessment of association of clinical-pathological peculiarities of tumor process with the results of clinical-genealogical examination of patients with cancer of ovaries and breast – carriers of mutation 5382insC in the gene BRCA1 // Clinicheskaya Onkologiya (Clinical Oncology). – 2015. - 4(20). – P.23-28 (In Ukrainian).
2. Paliychuk O.V., Polishchuk L.Z., Rossokha Z.I., Chekhun V.F. Examination of gene ESR1 polymorphisms in patients with cancer of female reproductive system organs with aggravated family anamnesis // Onkologiya (Oncology). – 2016. –18 (70), 4. – P. 316-324 (In Ukrainian).
3. Paliychuk O.V., Polishchuk L.Z., Rossokha Z.I., Chekhun V.F. Testing for polymorphous variants of the gene CYP2D6*4 in patients with benign pathology and patients with cancer of female reproductive system organs from families with family cancer syndrome // Onkologiya (Oncology). – 2017. –19 (71), 1 (In Ukrainian).
4. Lee Y.H., Kim J.H., Song G.G. Genome-wide path way analysis of breast cancer. Tumour Biol. 2014; 35(8):7699–705.
5. Mancini-Di Nardo D., Judkins T., Woolstenhulme N. et al. Design and validation of an oligonucleotide microarray for the detection of genomic rearrangements associated with common hereditary cancer syndromes. J Exp Clin Cancer Res. 2014 Sep 11;33:74. doi: 10.1186/s13046-014-0074-9.
6. Hoskins J.M.1, Carey L.A., McLeod H.L. CYP2D6 and tamoxifen: DNA matters in breast cancer. Nat Rev Cancer. 2009; 9(8):576-86.
7. Hennig E.E., Piatkowska M., Karczmarz J., et al. Limited predictive value of achieving beneficial plasma (Z)-endoxifen threshold level by CYP2D6 genotyping in tamoxifen-treated Polish women with breast cancer // BMC Cancer. 2015; 15: 570. doi: 10.1186/s12885-015-1575-4.
8. Myrdter T.E.1, Schroth W., Bacchus-Gerybadze L, et al. Activity levels of tamoxifen metabolites at the estrogen receptor and the impact of genetic polymorphisms of phase I and II enzymes on their concentration levels in plasma. ClinPharmacolTher. 2011 May;89(5):708-17.
9. Hennig E.E., Piatkowska M., Karczmarz J. et al. Limited predictive value of achieving beneficial plasma (Z)-endoxifen threshold level by CYP2D6 genotyping in tamoxifen-treated Polish women with breast cancer // BMC Cancer. 2015; 15: 570. doi: 10.1186/s12885-015-1575-4.
10. Xu Y., Sun Y., Yao L. et al. Association between CYP2D6 *10 genotype and survival of breast cancer patients receiving tamoxifen treatment. Ann Oncol 2008;19:1423-1429.
11. Dezentij V.O., van Blijderveen N.J., Gelderblom H. et al. Effect of concomitant CYP2D6 inhibitor use and tamoxifen adherence on breast cancer recurrence in early-stage breast cancer. J ClinOncol2010;28:2423–2429.
12. Hartman M., Loy E.Y., Ku C.S. et al. Molecular epidemiology and its current clinical use in cancer management. The Lancet Oncology. Ukrainian Edition tissue 2010;N3: 41: 01–51.

Статья поступила в редакцию 28.02.17

Менеджмент тазовых предлежаний плода

Green-top Guideline No. 20b, Март 2017

Сокращенный вариант. Адаптировано – С.А. Шуряк

Четвертое издание руководства, первое опубликовано в 1999 году и пересмотрено в 2001 и 2006 годах под тем же названием <https://www.rcog.org.uk/en/guidelines-research-services/guidelines/gtg20b/>

1. Цель и сфера применения

Цель руководства состоит в предоставлении последней информации о способах родоразрешения женщин с тазовыми предлежаниями. Сфера действия ограничивается принятием решения относительно пути родоразрешения и выбора различных методов, используемых во время родов. Рекомендации не включают дородовой или послеродовой уход. Тема **наружного акушерского поворота (НАП)** изложена в руководстве Green-top of Guideline № 20a Королевского колледжа акушеров и гинекологов (RCOG).

2. Введение и эпидемиология

Тазовые предлежания наблюдаются в 3–4% срочных родов и чаще встречаются при преждевременных родах, ассоциированы с маточными и врожденными аномалиями, имеют значительный риск рецидива и чаще встречаются у нерожавших женщин [2]. Младенцы, рожденные в тазовом предлежании, имеют худшие исходы, чем дети, рожденные в головном предлежании, независимо от способа родоразрешения [3].

Публикация исследования Term Breech Trial (TBT) [4] повлекла значительное снижение частоты планируемых вагинальных родов при тазовом предлежании. Тем не менее роды в тазовом предлежании будут продолжаться не только из-за неспособности обнаружить тазовое предлежание и ограничений НАП, но и по причинам выбора матери. Отсутствие опыта привело к утрате навыков, необходимых для проведения таких родов, тогда как кесарево сечение может иметь серьезные долгосрочные последствия.

3. Идентификация и оценка доказательств

Эти рекомендации были разработаны в соответствии со стандартной методологией для RCOG Green-top-рекомендаций. Были проанализированы базы данных CochraneLibrary, 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 плода 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. Какую информацию следует предоставлять женщинам с тазовым предлежанием плода и доношенной беременностью?

Женщинам с тазовым предлежанием следует предлагать НАП, если нет абсолютных противопоказаний. Они должны быть проинформированы о рисках и преимуществах НАП и о последствиях способа родоразрешения. A

Женщин с тазовым предлежанием плода при отказе от НАП или в случае его неудачного проведения следует проконсультировать относительно рисков и преимуществ влагалищного родоразрешения или планового кесарева сечения. ✓

4.1. Какую информацию относительно ребенка следует предоставлять женщинам с тазовым предлежанием при доношенной беременности?

Женщин следует информировать о том, что плановое кесарево сечение приводит к небольшому снижению перинатальной смертности по сравнению с плановым вагинальным родоразрешением. Решение о проведении кесарева сечения должно быть тщательно взвешено с учетом потенциальных неблагоприятных последствий. A

Женщин следует информировать о том, что снижение риска связано с тремя факторами: предотвращение мертворождения после 39 недель беременности, избежание рисков во время родов и рисков во время рождения плода в тазовом предлежании, и что только последнее является уникальным для тазового предлежания. B

Женщины при планировании родов в тазовом предлежании должны быть проинформированы о том, что риск перинатальной смертности составляет приблизительно 0,5 / 1000 при кесаревом сечении после 39⁺ недель беременности и приблизительно 2,0 / 1000 при планированных вагинальных родах, что сравнимо приблизительно с 1,0 / 1000 при родах в головном предлежании. C

Выбор подходящих беременностей и квалифицированный менеджмент во время родов могут позволить достичь почти такой же безопасности при вагинальных родах в тазовом предлежании, как и при родах в головном предлежании. C

Женщин следует информировать о том, что при вагинальных родах в тазовом предлежании увеличивается риск низкой оценки новорожденного по шкале Апгар и серьезных краткосрочных осложнений, однако не было отмечено увеличения риска долгосрочной заболеваемости. B

Клиницисты должны непредвзято консультировать женщин, чтобы обеспечить правильное понимание абсолютных и относительных рисков при всех вариантах родоразрешения. ✓

Уровень доказательств 2++

Наблюдательные, обычно ретроспективные, серии исследований последовательно подтверждают лучшие результаты при электроном кесаревом сечении, чем при родах через естественные родовые пути. Мета-анализ 27 исследований, посвященных изучению «родов в тазовом предлежании», 5 из которых включали 258 953 новорожденных в период между 1993 и 2014 годами, показал, что электроное кесарево сечение ассоциировалось с 2–5-кратным снижением перинатальной смертности по сравнению с родами через ес-

тественные родовые пути, хотя абсолютный риск перинатальной смертности при вагинальном родоразрешении составлял 3/1000. Этот мета-анализ ограничен ретроспективным характером многих исследований и отсутствием детального анализа менеджмента пациенток. Увеличение частоты кесарева сечения обуславливает лишь незначительную долю (16%) снижения перинатальной смертности, связанной с родоразрешением [6].

Уровень доказательств 1+

В рамках TBT [4] рандомизировано 2088 женщин для планового кесарева сечения или запланированного родоразрешения через естественные родовые пути в 121 центре 26 стран. Это исследование, безусловно, было основным вкладом в Кокрановский обзор [7], который продемонстрировал снижение перинатальной смертности при плановом кесаревом сечении (ОР 0,29; 95% ДИ 0,10–0,86) с 1,3% до 0,3%. В этом исследовании также сообщалось об уменьшении комбинированной тяжелой неонатальной заболеваемости (ОР 0,36; 95% ДИ 0,19–0,65). Ряд субанализов, изучавших опыт работы оператора, длительность родов и национальные (высокие или низкие) уровни перинатальной смертности не смогли определить группу, в которой заболеваемость не была увеличена при плановых вагинальных родах, хотя у них было недостаточно возможностей для оценки показателей смертности.

Двухлетний период наблюдения 923 из 1159 детей из TBT [8] не показал никакой разницы в «смерти или задержке развития нервной системы» (1,09 PPA; 95% ДИ 0,52–2,30).

Уровень доказательств 2+

Исследование TBT привело к широкомасштабному увеличению частоты планового кесарева сечения при тазовых предлежаниях с соответствующим снижением перинатальной смертности [9]. Однако в ходе исследования были критические замечания [10–12], особенно в отношении подбора случаев и менеджмента во время родов. Например, в 31% не было ультразвукового исследования (чтобы исключить расширенную шею), были включены младенцы с задержкой роста и несколько женщин были рандомизированы с нарушением протокола. В 31,9% родов старший акушер отсутствовал и в 13% родов в группе с плановым вагинальным родоразрешением отсутствовал акушер. Электронный фетальный мониторинг (ЭФМ) в большинстве случаев не использовался, а пролонгированная вторая активная стадия не запрещалась, что в случае таковой было связано с повышенной заболеваемостью [13]. Серьезная неонатальная заболеваемость включала некоторые, часто благоприятные исходы и была в два раза более распространена в странах с низким уровнем перинатальной смертности (5,1% против 2,5%). Как краткосрочная заболеваемость, так и смертность (1,3%) в группе планового вагинального родоразрешения были выше, чем в последующих сериях [14,15]. Glezerman [10], комментируя анализ, проведенный Su и соавторами [13], утверждал, что только у 16 из 69 новорожденных с первичным комбинированным исходом они могут быть связаны со способом родоразрешения. Однако хотя некоторые из смертей, возможно, не связаны с влагалищным родоразрешением, все же разумно предположить, что некоторые из них не произошли бы, если бы кесарево сечение было проведено на 39-й неделе беременности. Это подчеркивает основополагающую проблему: устраняя последние 1–3 недели беременности и роды, можно предотвратить перинатальную смерть, по меньшей мере, 1/1000 младенцев [16] как в головном, так и в тазовом предлежании.

Ограничения исследования TBT привели к тому, что практика проведения плановых влагалищных родов при тазовых предлежаниях продолжилась, особенно в Скандина-

вии, Франции и Нидерландах. В результате появились данные о смертности и кратковременной заболеваемости. Vlemmix и соавторы [15] опубликовали данные популяционного когортного исследования 58 320 новорожденных детей, рожденных в срок в тазовом предлежании между 1997 и 2007 годами из перинатального реестра Нидерландов, с оценкой влияния повышения частоты планового кесарева сечения после TBT. Перинатальная смертность младенцев, родившихся в тазовом предлежании, уменьшилась с 0,13% до 0,07% (ОР 0,51; 95% ДИ 0,28–0,93), однако для плановых родов в тазовом предлежании она оставалась стабильной (ОР 0,96; 95% ДИ 0,52–1,76).

Более того, перинатальная смертность составила 0,16% в группе вагинальных родов и 0% в группе планового кесарева сечения ($P < 0,0001$) после опубликования отчета TBT, хотя этот показатель смертности при вагинальном родоразрешении был значительно ниже, чем в TBT (0,16% против 1,3%). Элективное кесарево сечение также уменьшило риск низкой оценки по шкале Апгар (менее 7 на 5-й минуте, ОР 0,12; 95% ДИ 0,09–0,16) и неонатальной «травмы» (ОР 0,24; 95% ДИ 0,15–0,37) по сравнению с вагинальными родами. Различия в показателях смертности и заболеваемости сохранялись относительно массы тела при рождении, паритета и варианта тазового предлежания. По оценкам авторов, для каждой предотвращенной перинатальной смерти было выполнено 338 дополнительных операций кесарева сечения.

Уровень доказательств 3+

Более строгие протоколы отбора и менеджмента, чем те, которые использовались в TBT, применялись в меньших ретроспективных исследованиях в отдельных учреждениях. Они имеют ограниченную статистическую мощность для выявления влияния на смертность, но большинство из них сообщают обнадеживающие результаты [17–21]. Действительно, более низкие показатели краткосрочной заболеваемости по сравнению с теми, которые сообщаются либо в TBT, либо в голландском исследовании [4, 15], свидетельствуют о том, что хотя отдельные компоненты данных не имели достаточной статистической мощности, критерии отбора и менеджмента были полезными. Таким образом, можно ожидать, что они будут иметь положительное влияние на частоту летальных исходов.

Уровень доказательств 2++

Изучение эффекта более строгого отбора и менеджмента было проведено в гораздо большем исследовании PREMODA [14]. Результаты 2526 плановых вагинальных родов при тазовых предлежаниях были сопоставлены с 5579 случаями плановых кесаревых сечений в 174 центрах во Франции и Бельгии за 12-месячный период. Строгие критерии включали «нормальную» радиологическую тазометрию, которая выполнялась в 82,5% случаев запланированных влагалищных родов, непрерывный ЭФМ и рутинный ультразвук. Как и в случае TBT [4], допускалось введение окситоцина. Только 0,2% пациентов имели удлинение активной второй стадии более 60 минут, а 18,1% имели пассивную вторую стадию (60 минут или дольше) по сравнению с 5% и 3,1% соответственно в TBT. Только 3,8% вагинальных родов «не смогли прогрессировать» более 2 часов. Результаты были проанализированы для новорожденных без летальных врожденных аномалий.

В группе запланированного вагинального родоразрешения, из которой 79% родили через естественные родовые пути, было два случая смерти (0,08%); в группе планового кесарева сечения, из которой 0,16% родили через естественные родовые пути, было 7 смертей (0,12%) (ОР 0,64; 95% ДИ 0,13–3,06). В группе плановых родов через естественные родовые пути было достоверное увеличение частоты оценки по шкале Апгар менее 7 на 5-й минуте (ОР 3,20; 95% ДИ

1,93–5,3) и родовых травм, большинством из которых были переломы ключиц, гематомы (ОР 3,90; 95% ДИ 2,40–6,34), однако не было различий по частоте поступления в отделение новорожденных (ОР 1,33; 95% ДИ 0,94–1,86) или по комбинированному показателю смертности и тяжелой неонатальной заболеваемости (ОР 1,10; 95% ДИ 0,75–0,61). Результаты не изменились после корректировки на другие факторы, связанные с этими исходами (скорректированное ОР 1,40; 95%; ДИ 0,89–2,23). Абсолютные риски для оценки по шкале Апгар на 5-й минуте менее 7 баллов (1,3%) и для перинатальной смертности (0,08%) выгодно отличались как от ТВТ, так и от голландского когортного исследования [4, 15].

Хотя данные собирались проспективно в каждом центре, участники не регистрировались при включении, что потенциально вызывало обвинения в предвзятости; кроме того, классификация в отношении предполагаемого способа родов была сделана ретроспективно. Кроме того, существовали демографические различия между двумя группами: в частности, в группе родов через естественные родовые пути младенцы были меньше. Это исследование не позволяет точно сравнить плановое кесарево сечение с родами через естественные родовые пути с более поздними сроками беременности при планировании родоразрешения через естественные родовые пути, однако все младенцы были живыми при включении, что свидетельствует о большей эффективности строгого менеджмента родов, чем планового кесарева сечения после 39⁺⁰ недель беременности.

Элективное кесарево сечение оказывает положительный эффект на перинатальную смертность, а также краткосрочную, но, вероятно, не долгосрочную, заболеваемость [8], хотя эффект меньше, чем предполагалось в исследовании ТВТ. Некоторая часть риска связана с более ранним сроком беременности, при котором проводится плановое кесарево сечение, а некоторые из них связаны с состояниями, которые даже при головном предлежании ребенка могут привести к летальному исходу. Избыточный риск при тазовых предлежаниях по сравнению с головным относительно невелик (1/1000), а применение строгого отбора и критериев менеджмента во время родов вместе с квалифицированной поддержкой может еще больше сократить его [14]. Перинатальная смертность также немного повышается при вагинальных родах после предыдущего кесарева сечения (VBAC), что, тем не менее, остается распространенным вариантом [22]. Любые преимущества планового кесарева сечения следует рассматривать в свете небольшого увеличения осложнений, связанных с последующими беременностями. Кроме того, рождение путем кесарева сечения связано с долгосрочными проблемами со здоровьем у потомства [23].

4.2. Какая информация должна быть предоставлена женщинам, имеющим тазовое предлежание, об их текущем и будущем здоровье?

Женщины должны быть проинформированы о том, что плановое кесарево сечение при тазовом предлежании и доношенной беременности имеет небольшое увеличение непосредственных осложнений для матери по сравнению с вагинальными родами. A

Женщины должны быть информированы о том, что осложнения со стороны матери встречаются реже при успешных вагинальных родах; плановое кесарево сечение связано с повышенным риском, но наибольший риск возникает при экстренном кесаревом сечении, которое необходимо приблизительно у 40% женщин с запланированными вагинальными родами. B

Женщин следует информировать о том, что кесарево сечение повышает риск осложнений при последующих беременностях, включая риск при VBAC, повышенный B

риск осложнений при повторном кесаревом сечении и риск аномальной инвазии плаценты.

Женщинам следует предоставить индивидуальную оценку долгосрочных рисков, связанных с кесаревым сечением, основываясь на их индивидуальном профиле риска и репродуктивных планах. ✓

Уровень доказательств 2+

Материнские исходы, особенно краткосрочные, зависят от категории кесарева сечения в нижнем сегменте, при этом экстренные операции несут более высокий риск, чем плановые. Частота экстренного кесарева сечения при запланированных вагинальных родах варьирует от 29% [14] до 45% [15].

Уровень доказательств 1+

В мета-анализе рандомизированных контролируемых испытаний сообщается о небольшом кратковременном повышении материнской заболеваемости (1,29 ОР; 95% ДИ 1,03–1,61) при плановом кесаревом сечении [7]. В долгосрочной перспективе заболеваемость в ТВТ была схожа [24], хотя были зарегистрированы другие риски. Риски, связанные с кесаревым сечением, описаны в информационном листке для пациентов RCOG – Выбор: идти ли на кесарево сечение? [23].

Уровень доказательств 2+

При плановом кесаревом сечении при последующих беременностях (по сравнению с вагинальными родами) более половины всех женщин, имеющих, по меньшей мере, одно предыдущее кесарево сечение, имеют второе [25]. Риск переливания крови, эндометрита, гистерэктомии и смерти увеличивается у женщин с предшествующим кесаревым сечением (независимо от того, была ли попытка вагинальных родов с рубцом на матке) по сравнению с теми, кто ранее имел вагинальные роды [22]. Риск разрыва матки по рубцу при попытке вагинальных родов после одного кесарева сечения составляет примерно 0,5% [22, 26, 27]. В развивающихся странах, особенно в тех случаях, когда роды происходят за пределами больницы, достаточно часто доступ к медицинскому обслуживанию оставляет желать лучшего, влияние на материнскую смертность, вероятно, будет значительно выше [28].

Еще одна проблема связана с предлежанием плаценты и приращением плаценты [29] или аномально инвазивной плацентой, для которой основным фактором риска является предшествующее кесарево сечение. Риск аномально инвазивной плацентации увеличивается с 0,31% при одном предшествующем кесаревом сечении до 2,33% при четырех [30] и продолжает повышаться. Риск выше после планового кесарева сечения по сравнению с экстренным кесаревым сечением. Это осложнение может привести к массивным кровотечениям, гистерэктомии, травмам мочевыводящих путей и материнской смерти.

4.3. Какую информацию следует предоставлять женщинам, имеющим тазовое предлежание, о здоровье их будущих детей?

Женщинам следует сообщить, что кесарево сечение связано с небольшим увеличением риска мертворождения для последующих младенцев, хотя это может и не быть взаимосвязанным. C

Уровень доказательств 2++

В систематическом обзоре и мета-анализе O'Neill et al. [32] сравнивали риск мертворождения и выкидыша при последующей беременности с предыдущим кесаревым сечением или вагинальным родоразрешением. Исследуя данные 1 961 829 беременностей и 7308 случаев, они сообщили об увеличении риска всех мертворождений и необъяснимых мертворождений (ОР 1,47; 95% ДИ 1,20–1,80). Эти результаты были оспорены [33], поскольку показания к кесареву сечению могли быть причиной увеличения.

При последующей беременности также увеличен риск разрыва матки при попытке вагинальных родов после кесарева сечения. Риск перинатальной смертности, связанной с родоразрешением после одного кесарева сечения, составляет до 12,9/10 000, большая часть которой относится к разрыву матки. Детальная информация представлена в Руководстве № 45 «RCOG Green-Top»: Рождение после предыдущего кесарева сечения [22].

5. Какие факторы влияют на безопасность вагинального родоразрешения?

5.1 Дородовая оценка

После установления диагноза перманентного ягодичного предлежания женщинам следует провести оценку факторов риска при планируемом вагинальном родоразрешении. При выявлении какого-либо фактора риска женщин следует информировать, что запланированные влагалищные роды могут быть связаны с повышенным перинатальным риском, и им следует рекомендовать родоразрешение путем кесарева сечения. ☒

Женщин следует информировать о том, что риск повышается при наличии независимых показаний к кесареву сечению и в следующих случаях: ☐

Гиперрасширенная шея при УЗИ.

Большая масса тела плода (более 3,8 кг).

Низкая оценочная масса (менее десятой доли).

Ножное предлежание.

Дистресс плода.

Роль пельвиметрии неясна. ☐

Уровень доказательств 2+

Безопасность вагинальных родов при тазовом предлежании зависит от клинической ситуации, навыков акушера и менеджмента во время родов. Тем не менее, существует мало доказательств в отношении факторов, которые увеличивают риск при вагинальных родах в тазовом предлежании. Традиционные противопоказания и те, которые возникли вследствие ТВТ, включали в себя предполагаемую массу тела плода более 4 кг, ножное предлежание, расширенную шею и аномалии плода, «препятствующие» вагинальным родам, и показания к кесареву сечению. Низкая перинатальная смертность и заболеваемость в исследовании PREMODA [14] и в популяционных когортных группах пост-ТВТ [15] отчасти объясняются более строгим отбором и менеджментом случаев. Таким образом, результаты этих исследований имеют ограниченную применимость в случае, если критерии включения не были соблюдены или протоколы менеджмента не соблюдались. Действительно, во французской когорте составные показатели заболеваемости и смертности были ниже (ОР 0,27; 95% ДИ 0,09–0,85) среди пациентов, у которых применяли принципы консенсуса [34].

Факторы, связанные с повышенной перинатальной заболеваемостью при родах через естественные родовые пути в предродовой группе в когорте PREMODA, включали неевропейское или африканское происхождение, гестационный возраст менее 39 недель при рождении, массу при рождении менее десятого перцентиля и ежегодное число родов в родильном доме менее 1500 [35]. Molkenboer и соавторы [36] оценили состояние 183 детей, родившихся через естественные родовые пути, в возрасте 2 лет и на основе множественной логистической регрессии пришли к выводу, что существует повышенный риск развития неврологических заболеваний, если масса тела плода при рождении была более 3,5 кг. Так как исследование PREMODA [14] использовало оценочную верхнюю границу массы плода 3,8 кг, обнадеживающие результаты исследования не могут быть экстраполированы на более крупных детей.

Уровень доказательств 2-

Роль пельвиметрии неясна. Почти не используемый метод в Великобритании, он был использован в 82,5% запланированных родов в исследовании PREMODA [14], а Ван Лун и соавторы [37] сообщили, что использование пельвиметрии снижает частоту экстренного кесарева сечения. Требуются дополнительные доказательства для более четкого определения роли пельвиметрии при тазовых предлежаниях.

5.2 Навыки и опыт работы акушера

Наличие квалифицированной акушерки имеет важное значение для безопасного родоразрешения через естественные родовые пути. ☐

Подразделением с ограниченным доступом к опытному персоналу следует информировать женщин о том, что рождение через естественные родовые пути, вероятно, будет связано с повышенным риском, и предлагать направление в отделения, в которых уровень навыков и опыта выше. ☒

Уровень доказательств 2+

Несмотря на то что в большинстве случаев это не доказано, наличие квалифицированного персонала может оказать значительное влияние на перинатальные исходы. Старший акушер-гинеколог присутствовал при 92,3% всех вагинальных родов в серии PREMODA [14], аналогичные показатели относятся к меньшим сериям случаев, описывающих успешное родоразрешение через естественные родовые пути [17–21, 38].

5.3. Интранатальная оценка и менеджмент женщин, имеющих недиагностированное тазовое предлежание

В тех случаях, когда женщина имеет недиагностированное до родов тазовое предлежание, менеджмент должен зависеть от стадии родов, от факторов, связанных с увеличением осложнений, наличия надлежащей клинической экспертизы и информированного согласия. ☐

Женщинам, находящимся в пред- или в активной второй стадии родов, не следует рутинно предлагать кесарево сечение. ☒

Когда позволяют время и обстоятельства, вид, позицию, массу плода следует оценивать с помощью ультразвука, а женщина консультируется так же, как и при запланированных вагинальных родах. ☒

Все родильные отделения должны быть способны обеспечить квалифицированный менеджмент родов в тазовом предлежании, а протоколы для этого случая должны быть разработаны. ☒

Уровень доказательств 2+

По данным Великобритании, у 25% женщин тазовое предлежание не диагностируется до родов [39]. У некоторых женщин роды будут настолько быстрыми, что влагалищные роды будут неизбежны, а оценка с помощью ультразвука невозможна. Незапланированные роды через естественные родовые пути связаны с повышенным риском [13], однако данные о запланированных вагинальных родах не могут быть просто экстраполированы в поддержку рутинного кесарева сечения на поздних стадиях родов.

6. Что такое надлежащий интранатальный менеджмент тазового предлежания?

Уровень доказательств 4

Существует мало доказательных данных о наилучшем менеджменте родов в тазовом предлежании. Рекомендации основаны на физиологии, передовом опыте и протоколах менеджмента из серий с низкими показателями осложнений. Ограниченные данные и мнение экспертов в целом делятся на две группы: более интервенционистский подход, поддерживаемый данными большого исследования PREMODA [14], и менее интервенционистский [21,40], который являет-

ся более традиционным в Великобритании. Обе стратегии поддерживают тщательный надзор и нередкую потребность в кесаревом сечении или вмешательстве во время родов.

6.1. Являются ли индукция и усиление родовой деятельности уместными?

Женщин следует информировать о том, что индукция родов обычно не рекомендуется. Усиление медленного прогресса окситоцином следует рассматривать только в том случае, если частота маточных сокращений низкая при проведенной эпидуральной анальгезии. D

Уровень доказательств 2-

Как индукция, так и стимуляция родов использовались в исследовании PREMODA [14] в 8,9% и 74,1% случаев вагинальных родов соответственно. Этот очень высокий уровень стимуляции в сочетании с очень низкой частотой «медленной дилатации» предполагает более профилактическую, чем терапевтическую роль. Как средства для лечения дистонии стимуляции родовой деятельности, как правило, следует избегать, поскольку адекватный прогресс может быть лучшим доказательством адекватности фетопрофилактики. Однако если эпидуральная анальгезия была использована и частота маточных сокращений низкая, ее использование не должно исключаться. Примечательно, что усиление родовой деятельности не поддерживается многими опытными сторонниками вагинальных родов при тазовых предлежаниях [40], которые выступают за менее интервенционистский подход. Известно, что непрерывная поддержка уменьшает длительность родов и частоту оперативного родоразрешения при головных предлежаниях [41].

6.2. Какова роль эпидуральной анальгезии?

Женщины должны быть проинформированы о том, что эффект эпидуральной анальгезии на успешность рождения через естественные родовые пути неясен, однако она, вероятно, увеличит риск вмешательства в родах. ✓

Уровень доказательств 2-

Для решения этого вопроса имеются ограниченные доказательства. Однако для головного предлежания в Кокрановском мета-анализе [42] был сделан вывод, что эпидуральная анестезия увеличивает риск вмешательств при вагинальном родоразрешении. Поскольку роды через естественные родовые пути не могут быть ускорены до их заключительной стадии, эпидуральная анестезия может увеличить риск кесарева сечения. Менее интервенционистский подход защищает спокойную атмосферу с постоянной поддержкой в качестве средства избежать эпидуральной анальгезии [41]. При более интервенционистском подходе [14], редко используемом в Великобритании, эпидуральная анальгезия с меньшей вероятностью имеет негативный эффект.

6.3 Какой мониторинг состояния плода должен быть рекомендован?

Женщины должны быть проинформированы о том, что, хотя фактических данных недостаточно, непрерывный ЭФМ может привести к улучшению неонатальных исходов. D

Уровень доказательств 3

ЭФМ был использован в исследовании PREMODA [14], где описаны отличные результаты при плановом вагинальном родоразрешении. Тазовое предлежание связано с повышенным риском выпадения пуповины. Во время родов компрессия пуповины, когда голова входит в таз, обычна, что, вероятно, лучше переносится плодом, который не подвержен гипоксии. Точно так же хороший фетальный тон обеспечивает более легкое рождение в тазовом предлежании и более вероятно при отсутствии гипоксии плода. Хотя нет достаточных доказательств и следует ожидать высокой частоты кесарева сечения во время родов, ЭФМ, вероятно, улучшит неонатальные исходы.

Уровень доказательств 4

Если показатели ЭФМ считаются аномальными до активной второй стадии, рекомендуется кесарево сечение, кроме тех случаев, когда ягодичцы видны или прогресс родов быстрый. Фетальный анализ крови из ягодичцы хотя технически и возможен, не рекомендуется.

6.4. Где должны происходить вагинальные роды при тазовом предлежании?

Рождение в стационаре с оборудованием для немедленного кесарева сечения должно быть рекомендовано при планировании вагинальных родов в тазовом предлежании, однако роды в операционной не рекомендуются. D

Уровень доказательств 2-

Осложнения родов, в том числе необходимость кесарева сечения в 45% случаев, чаще встречаются при ягодичном предлежании [4,14].

Уровень доказательств 4

Ни в одном исследовании не рассматривалось влияние проведения родов в операционной по сравнению с родами в родзале на исходы родов. Однако переход из относительно удобного и знакомого родзала в операционную, вероятно, увеличивает стресс у матери. Рождение в воде не рекомендуется из-за отсутствия силы тяжести и ожидаемых трудностей при необходимости вмешательства.

6.5 Какие руководящие принципы должны быть приняты для менеджмента родов в тазовом предлежании?

Женщин следует информировать о том, что соблюдение протокола менеджмента снижает вероятность ранней неонатальной заболеваемости. C

Важнейшими компонентами запланированного рождения через естественные родовые пути является соответствующий случаю отбор, менеджмент в соответствии со строгим протоколом и наличие квалифицированного медицинского персонала. ✓

Уровень доказательств 2-

Данные ряда ретроспективных исследований показывают, что вагинальные роды более успешны у женщин, к которым применены строгие принципы отбора [34, 43].

Уровень доказательств 3

В Кокрановском обзоре ускоренного и консервативного подходов к родам в ягодичном предлежании не было исследований, посвященных этой проблеме [44]. Однако принятые принципы установлены и включают в себя помощь при рождении ягодич, а не экстракцию плода, а также постоянную поддержку и общение с матерью.

6.6 Менеджмент первого этапа и пассивного второго этапа

Адекватное продвижение ягодич по родовому каналу в активной второй стадии является предпосылкой для поощрения активной второй стадии. D

Уровень доказательств 2-

Менеджмент первого этапа родов должен проводиться в соответствии с теми же принципами, что и при головном предлежании. Для снижения риска компрессии пуповины амниотомия проводится по строгим клиническим показаниям. Если прогресс медленный, следует рассмотреть вариант кесарева сечения. Однако при наличии эпидуральной анальгезии и частоты сокращения матки менее четырех из десяти можно рассмотреть введение окситоцина. Рекомендуется пассивный второй этап, позволяющий опуститься ягодичам на промежуток до активного выталкивания [14]. Если ягодичцы не видны в течение 2 часов после пассивной второй стадии, обычно рекомендуется кесарево сечение.

6.7. Какую позицию должна занимать женщина при родах?

Либо положение полулежа, либо коленно-локтевое положение могут применяться для родов в зависимости ✓

от предпочтений матери и опыта сопровождающего. Если используется последняя позиция, женщине следует сообщить, что может потребоваться переход в положение полулежа.

Уровень доказательств 3

Имеются ограниченные данные относительно влияния положения женщины на результаты родоразрешения при вагинальных родах. Сравнение вертикального положения с историческими данными благоприятно [45], при этом частота травм промежности у матери ниже. В головном предлежании вертикальное положение связано с более короткой второй стадией [46]. По сравнению с дорсальной позицией на спине коленно-локтевое положение значительно увеличивает размеры таза по данным магнитно-резонансной томографии [47]. Роды в положении, обращенном вперед (на корточках или на четвереньках), – это позиция, которую предпочитают многие опытные врачи [40], заявляющие, в частности, что легче определить признаки того, что роды будут более сложными.

Уровень доказательств 4

Главная трудность в коленно-локтевом положении – это необходимость вмешательств. Большинство акушеров более знакомы с родами в положении на спине. Если женщина выбирает положение, обращенное вперед, им следует знать, что если требуются вмешательства, им может быть оказана помощь в переходе на позицию положения на спине. Вмешательства в коленно-локтевом положении также могут быть выполнены, однако [40] если врач имеет навыки совершения манипуляций в переднем положении, они должны выполняться без задержки.

6.8 Каковы принципы менеджмента активной второй стадии и рождения плода?

Ассистенция без тракций требуется, если есть задержка или свидетельства ухудшения состояния плода. ☒

Все акушеры и акушерки должны быть знакомы с методами, которые могут быть использованы для оказания помощи при вагинальных родах. Выбор используемых манипуляций, если это необходимо для оказания помощи при родах, должен зависеть от индивидуального опыта / предпочтений лечащего врача или акушерки. ☒

Уровень доказательств 3

Альтернативой является рутинное использование маневра Брахта (аналог пособия по Цовьянову при чисто ягодичных предлежаниях – прим. переводчика) – способ родов, предпочитаемый в Европе и в исследовании PREMODA [14]. После спонтанного рождения плода до уровня пупка туловище обхватывается обеими руками с удерживанием ножек, приведенных к животу плода, и отклоняется без потягивания к симфизу лобка, с частым применением надлобкового надавливания.

Уровень доказательств 4

Ограниченные данные указывают [21,45], что спонтанное родоразрешение без помощи будет происходить чаще. Техника и манипуляции, если требуется, подробно описаны в статье Evans [40].

7. Менеджмент преждевременных родов в тазовом предлежании

7.1 Как должны проводиться преждевременные роды при тазовом предлежании?

Женщин следует информировать о том, что рутинное кесарево сечение при спонтанных преждевременных родах в тазовом предлежании не рекомендуется. Способ родоразрешения должен быть индивидуализирован в зависимости от стадии родов, типа ягодичного предлежания, состояния плода и наличия врача, владеющего методикой вагинальных родов. ☒

Женщин следует информировать о том, что кесарево сечение при спонтанных преждевременных родах на грани жизнеспособности (22–25⁺⁶ недель беременности) обычно не рекомендуется. ☒

Женщины должны быть проинформированы о том, что плановое кесарево сечение может быть рекомендовано из-за материнского и/или эмбрионального состояния. ☒

Уровень доказательств 3

Ягодичное предлежание чаще встречается у недоношенных, и большинство случаев преждевременных родов являются незапланированными в результате спонтанных преждевременных родов. Адекватных доказательств высокого качества в отношении менеджмента преждевременных родов при ягодичном предлежании нет [48], а доказательства, относящиеся к срочным родам, на них экстраполировать не следует. Показатели перинатальной заболеваемости и смертности выше при преждевременных родах независимо от способа родоразрешения.

Уровень доказательств 2-

Кокрановский систематический обзор сравнил исходы кесарева сечения и запланированных вагинальных родов у женщин, которые, как считалось, имели преждевременные роды при одноплодной беременности (в головном или тазовом предлежании) [49]. Данные были очень ограниченными по клинически значимым исходам, а доверительные интервалы – широкими, но не было никаких существенных различий в отношении непосредственных исходов и значимых различий между двумя группами в отношении нарушений развития в детском возрасте. Материнская послеродовая гипертермия была значительно более вероятной в группе кесарева сечения (ОР 2,98; 95% ДИ 1,18–7,53), но не было других существенных различий в материнской заболеваемости.

Систематический обзор и мета-анализ нерандомизированных исследований с оценкой вагинального родоразрешения и кесарева сечения при преждевременных родах в тазовом предлежании включали семь исследований с участием в общей сложности 3557 женщин. Первичный исход – неонатальная смертность. Досрочное рождение определялось как гестационный возраст 25⁺⁰ – 36⁺⁶ недель, и исследования, опубликованные до 1980 года или определяемые низкой массой тела при рождении, а не гестационным возрастом, были исключены. Усредненный риск неонатальной смерти составил 3,8% в группе кесарева сечения и 11,5% в группе вагинального родоразрешения (пул. ОР 0,63; 95% ДИ 0,48–0,81). Различия в показателях смертности варьировали в зависимости от условий исследования, при этом исследование с наибольшим числом испытуемых (2674 женщины в Швеции) показало уменьшение смертности новорожденных в два раза при кесаревом сечении [51].

В нескольких ретроспективных когортных исследованиях была проведена оценка взаимосвязи исходов между низкой массой тела при рождении и родами в тазовом предлежании. Мухури и соавторы [52] сообщили, что плоды с очень низкой массой тела при тазовом предлежании, рожденные путем кесарева сечения, имели значительно более низкий скорректированный относительный риск смерти новорожденных по сравнению с вагинальными родами. Demirci и соавторы [53] сообщили об отсутствии различий в неонатальных осложнениях между влагалищными родами и кесаревым сечением для младенцев с массой тела при рождении менее 1000 г или более 1500 г, но сообщили о повышенной смертности, связанной с влагалищным родоразрешением у младенцев с массой тела 1000–1500 г. В популяционном исследовании недоношенных новорожденных с низкой массой тела при рождении

(менее 2500 г) в Калифорнии сообщалось о значительном увеличении неонатальной смертности при вагинальных родах по сравнению с кесаревым сечением во всех группах и родовой травмы у младенцев с массой тела 1500–2500 г [54]. Однако частота кесарева сечения составляла 86%, это свидетельствует, что проводится небольшое количество родов через естественные родовые пути и опыт может быть ограничен. Дальнейшее исследование выживаемости и заболеваемости плодов на пороге жизнеспособности (от 23^{±0} до 24⁺⁶ недель беременности с массой тела 400–750 г при рождении) имело аналогичные пропорции при вагинальном родоразрешении и кесаревом сечении [55]. Кесарево сечение было связано с улучшением выживаемости, однако заболеваемость была выше в группе кесарева сечения. Было высказано предположение о том, что более низкий гестационный возраст младенцев с тазовым предлежанием в группе, получавшей досрочное родоразрешение, может объяснять явно повышенную смертность и заболеваемость [56].

Уровень доказательств 4

До 25% всех преждевременных родов являются ятрогенными из-за антенатальных осложнений, таких, как преэклампсия, задержка роста плода и дородовое кровотечение [57]. Для женщин, нуждающихся в плановом родоразрешении по материнским и/или показаниям плода, с жизнеспособным плодом в тазовом предлежании рекомендуется кесарево сечение.

Уровень доказательств 2-

Хотя большинство акушеров используют кесарево сечение при преждевременных родах в тазовом предлежании, только меньшинство полагает, что имеются достаточные доказательства для оправдания этой практики [48]. Существует общее подтверждение того, что приведенные выше ретроспективные исследования, которые предполагают, что кесарево сечение дает лучший результат, были подвержены смещению выборки [58, 59]. Плохие исходы для младенцев с очень низкой массой тела при рождении в основном связаны с осложнениями преждевременных родов, а не способом родоразрешения [60].

7.2. Как должен осуществляться менеджмент родов при одноплодной беременности в тазовом предлежании?

Преждевременные роды в тазовом предлежании следует вести так же, как и срочные. C

Если происходит задержка головки, могут быть использованы разрезы на шейке матки (вагинальные роды) или вертикальное расширение разреза на матке (кесарево сечение) с токолизом или без него. D

8. Менеджмент многоплодной беременности в тазовом предлежании

8.1. Как должен быть рожден первый плод?

Женщины должны быть проинформированы о том, что данные ограничены, но рекомендуется проводить ке- C

Приложение I

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 применимо 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	✓ 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	

сареево сечение, если первый плод находится в тазовом предлежании.

Однако рутинное неотложное кесарево сечение для первого из двойни при спонтанных родах не рекомендуется. Способ родоразрешения должен быть индивидуализирован на основании раскрытия шейки матки, места расположения предлежащей части, типа ягодичного предлежания, состояния плода и наличия опытного врача для вагинального родоразрешения.

8.2 Как должен быть рожден второй плод при ягодичном предлежании?

Рутинное кесарево сечение при ягодичном предлежании второго плода не рекомендуется ни при срочных, ни при преждевременных родах.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. External Cephalic Version and Reducing the Incidence of Term Breech Presentation. Green-top Guideline No. 20a. London: RCOG; 2017.
- Fruscalzo A, Londero AP, Salvador S, Bertozzi S, Biasoli A, Della Martina M, et al. New and old predictive factors for breech presentation: our experience in 14 433 singleton pregnancies and a literature review. J Matern Fetal Neonatal Med 2014;27:167–72.
- Danielian PJ, Wang J, Hall MH. Long-term outcome by method of delivery of fetuses in breech presentation at term: population based follow up. BMJ 1996;312:1451–3.
- 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.
- Berhan Y, Haileamlak A. The risks of planned vaginal breech delivery versus planned caesarean section for term breech birth: a meta-analysis including observational studies. BJOG 2016;123: 49–57.
- Pasupathy D, Wood AM, Pell JP, Fleming M, Smith GC. Time trend in the risk of delivery-related perinatal and neonatal death associated with breech presentation at term. Int J Epidemiol 2009;38:490–8.
- Hofmeyr GJ, Hannah M, Lawrie TA. Planned caesarean section for term breech delivery. Cochrane Database Syst Rev 2015;(7): CD000166.
- Whyte H, Hannah ME, Saigal S, Hannah WJ, Hewson S, Amankwah K, et al.; Term Breech Trial Collaborative Group. Outcomes of children at 2 years after planned caesarean birth versus planned vaginal birth for breech presentation at term: the International Randomized Term Breech Trial. Am J Obstet Gynecol 2004;191:864–71.
- Rietberg CC, Eflerink-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.
- Glezerman M. Five years to the term breech trial: the rise and fall of a randomized controlled trial. Am J Obstet Gynecol 2006;194:20–5.
- Lawson GW. The term breech trial ten years on: primum non nocere? Birth 2012;39:3–9.
- Goffinet F, Azria E, Kayem G, Schmitz T, Deneux-Tharaux C. Re: the risks of planned vaginal breech delivery versus planned caesarean section for term breech birth: a meta-analysis including observational studies: Let's avoid simplistic radicalism when reality is complex. BJOG 2016;123:145–7.
- 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.
- Goffinet F, Carayol M, Foidart JM, Alexander S, Uzan S, Subtil D, et al.; PREMODA Study Group. Is planned vaginal delivery for breech presentation at term still an option? Results of an observational prospective survey in France and Belgium. Am J Obstet Gynecol 2006;194:1002–11.
- Vlemmix F, Bergenhenegouwen L, Schaaf JM, Ensing S, Rosman AN, Ravelli AC, et al. Term breech deliveries in the Netherlands: did the increased caesarean rate affect neonatal outcome? A populationbased cohort study. Acta Obstet Gynecol Scand 2014;93:888–96.
- Smith GC. Life-table analysis of the risk of perinatal death at term and post term in singleton pregnancies. Am J Obstet Gynecol 2001;184:489–96.
- Hellsten C, Lindqvist PG, Olofsson P. Vaginal breech delivery: is it still an option? Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 2003;111:122–8.
- Vistad I, Cvancarova M, Hustad BL, Henriksen T. Vaginal breech delivery: results of a prospective registration study. BMC Pregnancy Childbirth 2013;13:153.
- Toivonen E, Palomäki O, Huhtala H, Uotila J. Selective vaginal breech delivery at term – still an option. Acta Obstet Gynecol Scand 2012;91:1177–83.
- Doyle NM, Riggs JW, Ramin SM, Sosa MA, Gilstrap LC 3rd. Outcomes of term vaginal breech delivery. Am J Perinatol 2005;22:325–8.
- Borbolla Foster A, Bagust A, Bisits A, Holland M, Welsh A. Lessons to be learnt in managing the breech presentation at term: an 11-year single-centre retrospective study. Aust N Z J Obstet Gynaecol 2014;54:333–9.
- Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. Birth after Previous Caesarean Birth. Green-top Guideline No. 45. London: RCOG; 2015.
- Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. Choosing to have a Caesarean Section. Information for you. London: RCOG; 2015. <https://www.rcog.org.uk/en/patients/patient-leaflets/choosing-to-have-a-caesarean-section/>
- Hannah ME, Whyte H, Hannah WJ, Hewson S, Amankwah K, Cheng M, et al.; Term Breech Trial Collaborative Group. Maternal outcomes at 2 years after planned caesarean section versus planned vaginal birth for breech presentation at term: the international randomized Term Breech Trial. Am J Obstet Gynecol 2004;191:917–27.
- Uddin SF, Simon AE. Rates and success rates of trial of labor after caesarean delivery in the United States, 1990–2009. Matern Child Health J 2013;17:1309–14.
- Guisse JM, Eden K, Emeis C, Denman MA, Marshall N, Fu R, et al. Vaginal Birth after Caesarean: New Insights. Evidence Report/ Technology Assessment No. 191. Rockville, MD: AHRQ; 2010.
- Landon MB, Hauth JC, Leveno KJ, Spong CY, Leindecker S, Varner MW, et al.; National Institute of Child Health and Human Development Maternal-Fetal Medicine Units Network. Maternal and perinatal outcomes associated with a trial of labor after prior caesarean delivery. N Engl J Med 2004;351:2581–9.
- Akaba GO, Onafowokan O, Offiong RA, Omonua K, Ekele BA. Uterine rupture: trends and foeto-maternal outcome in a Nigerian teaching hospital. Niger J Med 2013;22:304–8.
- Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. Placenta Praevia, Placenta Praevia Accreta and Vasa Praevia: Diagnosis and Management. Green-top Guideline No. 27. London: RCOG; 2011.
- Silver RM, Landon MB, Rouse DJ, Leveno KJ, Spong CY, Thom EA, et al.; National Institute of Child Health and Human Development Maternal-Fetal Medicine Units Network. Maternal morbidity associated with multiple repeat caesarean deliveries. Obstet Gynecol 2006;107:1226–32.
- Kamara M, Henderson JJ, Doherty DA, Dickinson JE, Pennell CE. The risk of placenta accreta following primary elective caesarean delivery: a case-control study. BJOG 2013;120:879–86.
- O'Neill SM, Kearney PM, Kenny LC, Khashan AS, Henriksen TB, Lutonski JE, et al. Caesarean delivery and subsequent stillbirth or miscarriage: systematic review and meta-analysis. PLoS One 2013;8: e54588.
- Wood S, Ross S, Sauve R. Caesarean Section and Subsequent Stillbirth, Is Confounding by Indication Responsible for the Apparent Association? An Updated Cohort Analysis of a Large Perinatal Database. PLoS One 2015;10:e0136272.
- Vendittelli F, Pons JC, Lemery D, Mamelie N; Obstetricians of the AUDI-POG Sentinel Network. The term breech presentation: Neonatal results and obstetric practices in France. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 2006;125:176–84.

35. Azria E, Le Meaux JP, Khoshnood B, Alexander S, Subtil D, Goffinet F; PREMODA Study Group. Factors associated with adverse perinatal outcomes for term breech fetuses with planned vaginal delivery. *Am J Obstet Gynecol* 2012;207:285.e1–9.
36. Molkenboer JF, Roumen FJ, Smits LJ, Nijhuis JG. Birth weight and neurodevelopmental outcome of children at 2 years of age after planned vaginal delivery for breech presentation at term. *Am J Obstet Gynecol* 2006;194:624–9.
37. van Loon AJ, Mantingh A, Serlier EK, Kroon G, Mooyaart EL, Huisjes HJ. Randomised controlled trial of magnetic-resonance pelvimetry in breech presentation at term. *Lancet* 1997;350:1799–804.
38. Kessler J, Moster D, Albrechtsen S. Intrapartum monitoring with cardiotocography and ST-waveform analysis in breech presentation: an observational study. *BJOG* 2015;122:528–35.
39. 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.
40. Evans J. Understanding physiological breech birth. Essentially MIDIRS 2012;3:17–21.
41. Hodnett ED, Gates S, Hofmeyr GJ, Sakala C. Continuous support for women during childbirth. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;(7): CD003766.
42. Jones L, Othman M, Dowswell T, Alfirevic Z, Gates S, Newburn M, et al. Pain management for women in labour: an overview of systematic reviews. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;(3):CD009234.
43. Michel S, Drain A, Closset E, Deruelle P, Ego A, Subtil D; Lille Breech Study Group. Evaluation of a decision protocol for type of delivery of infants in breech presentation at term. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2011;158:194–8.
44. Hofmeyr GJ, Kulier R. Expedited versus conservative approaches for vaginal delivery in breech presentation. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;(6):CD000082.
45. Bogner G, Strobl M, Schausberger C, Fischer T, Reisenberger K, Jacobs VR. Breech delivery in the all fours position: a prospective observational comparative study with classic assistance. *J Perinat Med* 2015;43:707–13.
46. Gupta JK, Nikodem VC. Woman's position in the second stage of labour. *Cochrane Database Syst Rev* 2000;(2):CD002006.
47. Reitter A, Daviss BA, Bisits A, Schollenberger A, Vogl T, Herrmann E, et al. Does pregnancy and/or shifting positions create more room in a woman's pelvis? *Am J Obstet Gynecol* 2014;211:662.e1–9.
48. Penn ZJ, Steer PJ, Grant A. A multicentre randomised controlled trial comparing elective and selective caesarean section for the delivery of the preterm breech infant. *BJOG* 2014;121(Suppl 7):48–53.
49. Alfirevic Z, Milan SJ, Livio S. Caesarean section versus vaginal delivery for preterm birth in singletons. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;(9):CD000078.
50. Bergenhenegouwen LA, Meertens LJ, Schaaf J, Nijhuis JG, Mol BW, Kok M, et al. Vaginal delivery versus caesarean section in preterm breech delivery: a systematic review. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2014;172:1–6.
51. Herbst A, Kallen K. Influence of mode of delivery on neonatal mortality and morbidity in spontaneous preterm breech delivery. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2007;133:25–9.
52. Muhuri PK, Macdorman MF, Menacker F. Method of delivery and neonatal mortality among very low birth weight infants in the United States. *Matern Child Health J* 2006;10:47–53.
53. Demirci O, Tuğrul AS, Turgut A, Ceylan S, Eren S. Pregnancy outcomes by mode of delivery among breech births. *Arch Gynecol Obstet* 2012;285:297–303.
54. Robilio PA, Boe NM, Danielsen B, Gilbert WM. Vaginal vs. caesarean delivery for preterm breech presentation of singleton infants in California: a population-based study. *J Reprod Med* 2007;52:473–9.
55. Deutsch A, Salihu HM, Lynch O, Marty PJ, Belogolovkin V. Cesarean delivery versus vaginal delivery: impact on survival and morbidity for the breech fetus at the threshold of viability. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2011;24:713–7.
56. Azria E, Kayem G, Langer B, Marchand-Martin L, Marret S, Fresson J, et al.; EPIPAGE study group. Neonatal Mortality and Long-Term Outcome of Infants Born between 27 and 32 Weeks of Gestational Age in Breech Presentation: The EPIPAGE Cohort Study. *PLoS One* 2016;11:e0145768.
57. Moutquin JM. Classification and heterogeneity of preterm birth. *BJOG* 2003;110(Suppl 20):30–3.
58. Bowes WA Jr, Taylor ES, O'Brien M, Bowes C. Breech delivery: evaluation of the method of delivery on perinatal results and maternal morbidity. *Am J Obstet Gynecol* 1979;135:965–73.
59. Gravenhorst JB, Schreuder AM, Veen S, Brand R, Verloove-Vanhorick SP, Verweij RA, et al. Breech delivery in very preterm and very low birthweight infants in The Netherlands. *Br J Obstet Gynaecol* 1993;100:411–5.
60. Cibils LA, Karrison T, Brown L. Factors influencing neonatal outcomes in the very-low-birth-weight fetus (< 1500 grams) with a breech presentation. *Am J Obstet Gynecol* 1994;171:35–42.
61. Biswas A, Su LL, Mattar C. Caesarean section for preterm birth and, breech presentation and twin pregnancies. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2013;27:209–19.
62. Keirse MJ. Commentary: the freezing aftermath of a hot randomized controlled trial. *Birth* 2011;38:165–7.
63. Kayem G, Baumann R, Goffinet F, El Abiad S, Ville Y, Cabrol D, et al. Early preterm breech delivery: is a policy of planned vaginal delivery associated with increased risk of neonatal death? *Am J Obstet Gynecol* 2008;198:289.e1–6.
64. Robertson PA, Foran CM, Croughan-Minihane MS, Kilpatrick SJ. Head entrapment and neonatal outcome by mode of delivery in breech deliveries from 28 to 36 weeks of gestation. *Am J Obstet Gynecol* 1996;174:1742–7; discussion 1747–9.
65. National Institute for Health and Clinical Excellence. Multiple pregnancy: antenatal care for twin and triplet pregnancies. NICE clinical guideline 129. Manchester: NICE; 2011.
66. Hogle KL, Hutton EK, McBrien KA, Barrett JF, Hannah ME. Cesarean delivery for twins: a systematic review and metaanalysis. *Am J Obstet Gynecol* 2003;188:220–7.
67. Oettinger M, Ophir E, Markovitz J, Stolerio E, Odeh M. Is caesarean section necessary for delivery of a breech first twin? *Gynecol Obstet Invest* 1993;35:38–43.
68. Sentilhes L, Goffinet F, Talbot A, Diguët A, Verspyck E, Cabrol D, et al. Attempted vaginal versus planned cesarean delivery in 195 breech first twin pregnancies. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2007;86:55–60.
69. Steins Bisschop CN, Vogelvang TE, May AM, Schuitmaker NW. Mode of delivery in non-cephalic presenting twins: a systematic review. *Arch Gynecol Obstet* 2012;286:237–47.
70. Cohen M, Kohl SG, Rosenthal AH. Fetal interlocking complicating twin gestation. *Am J Obstet Gynecol* 1965;91:407–12.
71. Barrett JF, Hannah ME, Hutton EK, Willan AR, Allen AC, Armson BA, et al.; Twin Birth Study Collaborative Group. A randomized trial of planned cesarean or vaginal delivery for twin pregnancy. *N Engl J Med* 2013;369:1295–305.
72. Rabinovici J, Barkai G, Reichman B, Serr DM, Mashiach S. Randomized management of the second nonvertex twin: vaginal delivery or caesarean section. *Am J Obstet Gynecol* 1987;156:52–6.
73. Ginsberg NA, Levine EM. Delivery of the second twin. *Int J Gynaecol Obstet* 2005;91:217–20.
74. Yang Q, Wen SW, Chen Y, Krewski D, Fung Kee Fung K, Walker M. Neonatal death and morbidity in vertex-nonvertex second twins according to mode of delivery and birth weight. *Am J Obstet Gynecol* 2005;192:840–7.
75. Sibony O, Touitou S, Luton D, Oury JF, Blot P. Modes of delivery of first and second twins as a function of their presentation. Study of 614 consecutive patients from 1992 to 2000. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2006;126:180–5.
76. Caukwell S, Murphy DJ. The effect of mode of delivery and gestational age on neonatal outcome of the non-cephalic presenting second twin. *Am J Obstet Gynecol* 2002;187:1356–61.

Менеджмент беременности с имплантацией в области рубца на матке: отчет о случае

Mini Mammen Roy * and Forough Radfar

Department of Obstetrics and Gynecology, Khoula Hospital, Mina Al Fahal, Oman

Сокращенный вариант. Адаптировано – С.А. Шурпак

Частота наступления беременности с имплантацией в области рубца на матке, которая была крайне низкой до недавнего времени, сейчас неуклонно растет. И все больше случаев описывается в медицинской литературе. Тридцативосьмилетняя женщина с тремя кесаревыми сечениями в анамнезе госпитализирована с пятинедельной беременностью и жалобами на вагинальное кровотечение и незначительный дискомфорт внизу живота. Диагноз беременности с имплантацией в области рубца на матке был установлен при трансвагинальном ультразвуковом исследовании и позже подтвержден магнитно-резонансной томографией (МРТ). Менеджмент включал инъекции хлорида калия в плодное яйцо в сочетании с местным и системным применением метотрексата. В ходе наблюдения за пациенткой определялся уровень бета-хорионического гонадотропина человека до достижения нормального для небеременных уровня с последующим сканированием МРТ до момента полного разрешения беременности. Из-за редкости данного состояния нет никаких руководящих принципов для его менеджмента.

Ключевые слова: беременность, внематочная беременность, метотрексат, дилатация и кюретаж, лапароскопия.

Беременность с имплантацией в области рубца на матке является редким состоянием и может вызвать серьезные осложнения [1]. Первый случай был описан Ларсеном и Соломоном в 1978 г. [2]. В данное время наблюдается тенденция к увеличению числа сообщений о таких случаях, возможно, из-за все большей распространенности кесарева сечения. Увеличение использования методов визуализации, таких, как ультрасонография и магнитно-резонансная томография (МРТ), помогает в выявлении этого состояния. Ранняя диагностика может помочь избежать осложнений, таких, как разрыв матки по рубцу и массивные кровотечения, при которых может потребоваться гистерэктомия. Что, в свою очередь, может угрожать жизни женщины и ее будущим репродуктивным планам [3]. Пациенты со стабильным состоянием здоровья имеют больше вариантов лечения, включая консервативный менеджмент. Следовательно, акушеры-гинекологи и радиологи должны быть очень бдительными при диагностике этого состояния [4].

История болезни

38-летняя женщина с тремя кесаревыми сечениями в анамнезе, последнее кесарево сечение проведено два года назад, была доставлена в отделение неотложной помощи Больницы Хула с аменореей на протяжении пяти недель и жалобами на боль в спине и умеренное вагинальное кровотечение. Жизненно важные показатели были нормальными. Обследование не выявило других находок. При трансвагинальном УЗИ было обнаружено плодное яйцо, находившееся на уровне рубца на матке. Как видно, плодное яйцо занимает до 50% глубины рубца (рис. 1 и 2). Бета-хорионический гонадотропин человека (ХГЧ) за день до поступления – 19 643 МЕ/л и увеличился до 29 629 МЕ/л на следующий день. Была выполнена срочная МРТ, при которой было найдено: матка нормальных размеров с неоднородным образова-

нием 25×30×30 мм в нижнем сегменте матки в месте рубца после кесарева сечения. Неоднородное образование примыкало к мочевому пузырю сзади. Свободной жидкости в тазу и тазовой лимфаденопатии не было обнаружено.

С учетом результатов сканирования и высокого уровня ХГЧ был проведен дифференциальный диагноз относительно места инвазии молярной беременности. Пациентка и ее семья были проконсультированы по поводу вариантов менеджмента, и метод лечения был выбран – метотрексат (МТ). Были проведены базовые исследования и рентгенография грудной клетки. Планировалось проведение пяти инъекций МТ (50 мг/м²), чередующихся с фолиевой кислотой. После второй дозы МТ повторное сканирование показало хорошо определяемое плодное яйцо с фетальным полюсом и сердечной деятельностью. При ультразвуковом исследовании 25 мг МТ вводили трансвагинальным путем интраамниотически вместе с хлоридом калия. Сканирование подтвердило, что сердечная деятельность плода прекратилась после инъекции. Наблюдение за пациенткой включало серийное определение уровней бета-ХГЧ, вагинальное УЗИ и МРТ. За исключением незначительного вагинального кровотечения жалоб у пациентки не было. Через 16 недель после лечения уровень бета-ХГЧ снизился до нормального (небеременного) уровня. МРТ повторили через 8 недель лечения, был найден гетерогенный участок 17×24×24 мм в области рубца на матке, а интенсивность сигнала показывала наличие сгустков крови в нем. Также пациентке проводили последовательные вагинальные осмотры каждые две недели. Трансвагинальное сканирование повторяли после 16 недель лечения, было найдено: матка нормальных размеров с минимальной гипоехогенной областью в участке рубца (рис. 3).

Обсуждение

Точная причина беременности с имплантацией в области рубца на матке до сих пор не ясна. Есть мнение, что



Рис. 1. Трансвагинальное сканирование, показывающее плодное яйцо с фетальным полюсом в области рубца



Рис. 2. Трансвагинальное сканирование с цветным доплером, показывающим плодное яйцо с фетальным полюсом на участке рубца

ранняя инвазия в миометрий предположительно происходит через микроскопические ходы в месте рубца от кесарева сечения [5]. Частота заболеваемости, по сообщениям, составляет от 1:1800 до 1:2200 беременностей [5, 6]. При беременности с имплантацией в области рубца на матке плодное яйцо внедряется в фиброзную ткань рубца после кесарева сечения. Гестационный возраст при установлении диагноза варьирует от 5 до 12,4 недели (в среднем $7,5 \pm 2,5$ недели), а время от последнего кесарева сечения — от 6 месяцев до 12 лет [8].

Существует много факторов риска, связанных с развитием беременности с имплантацией в области рубца на матке. К ним относятся число операций кесарева сечения, интервал времени между предыдущим кесаревым сечением и последующей беременностью, а также показания к предыдущей операции, однако неясно, какие факторы напрямую приводят к возникновению данного состояния [8].

При рассмотрении различных сообщений было отмечено, что беременности с имплантацией в области рубца на матке часто были случайной ультразвуковой находкой у бессимптомных женщин, в то время как у некоторых пациенток наблюдалось незначительное безболезненное вагинальное кровотечение. У меньшего процента пациенток это сопровождалось легкой или умеренной абдоминальной болью. При бимануальном исследовании матка может быть чувствительной в начале процесса разрыва рубца. Пациенты с разрывом рубца на матке могут находиться в состоянии коллапса или быть гемодинамически нестабильными.

Большинство из зарегистрированных случаев редко развивались до конца первого триместра [6]. Если беременность с имплантацией в области рубца на матке развивалась до второго или третьего триместра, то риск разрыва матки с массивным кровотечением и высоким риском гистерэктомии, вызывающей серьезную материнскую заболеваемость, был повышен [8]. Для снижения заболеваемости и смертельных осложнений важно как можно раньше и точно установить диагноз. Диагноз может быть установлен с опозданием, например, в момент разрыва матки или возникновения гиповолемического шока, также может быть трудно провести дифференциацию между выкидышем и беременностью с имплантацией в области рубца на матке из-за сходства в жалобах и результатах обследования.

Трансвагинальная сонография остается важным инструментом для диагностики беременности с имплантацией в об-



Рис. 3. Трансвагинальное сканирование через 16 недель после лечения, показывающее минимальную область гипозехогенности на участке рубца

ласти рубца на матке и вскоре может стать золотым стандартом для диагностики этого состояния [5].

Диагностические критерии следующие:

- Пустая полость матки и пустой канал шейки матки.
- Плодное яйцо в передней части маточного перешейка.
- Отсутствие здорового миометрия между мочевым пузырем и плодным яйцом [5].
- Круговой кровоток, окружающий плодное яйцо, также должен быть хорошо виден [9–11]. При беременности с имплантацией в области рубца на матке отмечается хорошая перфузия при доплеровском обследовании [5].

Обычно трансвагинальное сканирование в сочетании с цветным доплером может быть надежным инструментом для диагностики имплантации плодного яйца в области рубца на матке. МРТ может использоваться как дополнение к ультразвуковому сканированию. Поскольку это редкое состояние, нет конкретных руководящих принципов для менеджмента беременности с имплантацией в области рубца на матке. Основная цель лечения заключается в предотвращении массивной потери крови и сохранении матки для поддержания будущей фертильности, здоровья и качества жизни женщины [12]. План менеджмента составляется с учетом гестационного возраста, уровней ХГЧ и наличия сердечной деятельности плода. Менеджмент может быть как консервативным, так и хирургическим. Различные варианты лечения включают дилатацию и выскабливание или удаление трофобластических тканей с использованием лапаротомии или лапароскопии, местного и/или системного введения МТ, дилатацию и выскабливание под лапароскопическим контролем и эмболизацию маточных артерий (ЭМА) в сочетании с кюретажем и/или инъекциями МТ [1, 13].

Консервативный менеджмент может быть рассмотрен, когда на ранних стадиях беременности происходит выкидыш и внимательно отслеживаются значения бета-ХГЧ [14, 15]. Консервативное ведение рекомендовано для женщин, которые являются бессимптомными и гемодинамически стабильными, с отсутствием разрыва по рубцу, гестационным возрастом менее восьми недель и сонографической толщиной миометрия менее 2 мм между плодным яйцом и мочевым пузырем [7].

Использование МТ локально, системно или комбинированно рекомендуется в качестве первой линии терапии для беременности с имплантацией в области рубца на матке. Использование МТ в системном режиме потребует повторных

доз из-за его короткого периода полураспада (10 часов). Фиброзная ткань, окружающая рубец, менее васкуляризирована и, следовательно, может замедлять системную абсорбцию лекарственного средства [16]. Эффект местного введения МТ проявлялся быстрее, поскольку высокая концентрация достигается локально, что также позволяет избежать побочных эффектов лекарственного средства. Jurkovic и соавторы [5] использовали 25 мг МТ в качестве прямой инъекции в плодное яйцо. Введение может осуществляться под ультразвуковым контролем либо трансвагинальным или трансабдоминальным путем. Трансвагинальный путь предполагает более короткое расстояние до плодного яйца и снижает риск травмы мочевого пузыря [12]. Местная инъекция может быть выполнена с помощью иглы с двойным просветом 16 калибра в случае необходимости одновременной аспирации эмбриона [6, 13]. В качестве антибиотикопрофилактики Jurkovic и соавторы рекомендовали одну внутривенную дозу 1500 мг цефуроксима и 500 мг метронидазола [5]. В случаях с развивающейся беременностью местная инъекция хлорида калия и гипертонического раствора глюкозы или кристаллического трихосантина будет действовать как эмбриоцид [5]. Системное введение МТ было более эффективным при уровне ХГЧ ниже 5000 МЕ/л [8]. Внутривульварная инъекция и/или другие дополнительные вмешательства применяются, когда уровни ХГЧ выше 5000 МЕ/л [17]. После системного введения МТ плодное яйцо может пролабировать в полость матки, и это может помочь в выполнении процедуры дилатации и выскабливания.

МТ с последующим расширением и выскабливанием показал хорошие результаты относительно более короткого времени лечения и более благоприятного эффекта [19]. В некоторых исследованиях ЭМА использовалась для снижения кровопотери. В группе ЭМА отмечены более низкие объемы кровопотери и времени госпитализации по сравнению с группой МТ. Никаких серьезных побочных эффектов не было отмечено в обеих группах. ЭМА с последующей эвакуацией плодного яйца была рекомендована в качестве приоритетного варианта в менеджменте беременности с имплантацией в области рубца на матке [20]. Важно исключить разрыв матки при выборе любого метода нехирургического лечения [21]. Во время лечения пациент должен получить консультацию относительно хирургического вмешательства в случае неэффективности лечения или разрыва по рубцу.

Эвакуация плодного яйца должна выполняться под ультразвуковым контролем. В случае интраоперационного кровотечения гемостаз может быть достигнут путем введения катетера Фолея 16–22G на уровень места имплантации и накачивания 30–90 мл физиологического раствора. Затем катетер постепенно опорожняется и удаляется через 12–24 часа [5]. Дальнейшее наблюдение проводится еженедельно в амбулаторном отделении путем клинической оценки состояния пациента и измерения уровней ХГЧ в сыворотке. После того как уровень ХГЧ снизится до 25 МЕ/л может быть проведено ультразвуковое исследование, чтобы повторно оценить размер оставшихся продуктов зачатия. Дальнейшее ультразвуковое исследование может проводиться ежемесячно, пока не будет подтверждено, что все продукты беременности были изгнаны или абсорбированы [5]. Были отмечены случаи кровотечения и разрывов по рубцу при беременности, менеджмент которой осуществлялся без хирургического вмешательства, при этом уровень ХГЧ в сыворотке снижался [22]. Женщины с прогрессирующей беременностью с имплантацией в области рубца на матке, которые предпочли не прерывать беременность, без какого-либо медицинского вмешательства чаще имели тяжелые кровотечения, требующие экстренной гистерэктомии, когда гестационный возраст достигал конца первого триместра [23].

Наблюдение за пациентами осуществляется путем мониторинга значений ХГЧ. Гистероскопия может использоваться для идентификации плодного яйца и визуализации сосудов в месте имплантации, что позволяет их коагулировать и, таким образом, предотвратить кровотечение [5]. Применение тепловой энергии к рубцу может увеличить скрытый риск травмы мочевого пузыря и перфорации [24]. Было сообщено о более короткой продолжительности операции и уменьшенной кровопотере при использовании трансвагинального подхода для удаления беременности и восстановления дефекта стенки матки [25]. Робинсон и соавторы [24] сообщили о новом гистероскопическом подходе к удалению плодного яйца под лапароскопическим контролем, который позволяет уменьшить повреждение мочевого пузыря и интраоперационное кровотечение. Парацервикальная инъекция вазопрессина может дополнительно помочь снизить риск кровотечения. Однако число случаев было небольшим, и результаты оказались неубедительными.

Лапароскопия для лечения беременности с имплантацией в области рубца на матке рекомендуется при гемодинамически стабильном состоянии пациенток, у которых имеется глубокая имплантация плодного яйца, растущего к брюшной полости и мочевому пузырю. Операция может быть преобразована в лапаротомию, если есть трудности в достижении гемостаза [12]. Хирургическое лечение также рекомендуется в случае неэффективности консервативной терапии или когда пациент гемодинамически нестабилен. Наблюдение большого количества свободной жидкости в полости таза при ультразвуковом сканировании требует хирургического вмешательства. Перевязка внутренних подвздошных артерий с частичной резекцией пораженного участка и маточной неопластикой имеет значительные преимущества [23]. Huanxiao и соавторы [27] сообщили о 40 случаях беременности с имплантацией в области рубца на матке и рекомендовали трансвагинальный метод гистеротомии для удаления эктопической ткани и восстановления дефекта матки. Они нашли подход безопасным, экономически эффективным, с более коротким стационарным пребыванием, меньшим количеством кровопотери и меньшей интенсивностью послеоперационной боли [27]. Хирургическое лечение имеет то преимущество, что можно удалить плодное яйцо и устранить дефект одновременно, однако ни один из методов лечения не может гарантировать целостность матки [5].

Jurkovic и соавторы [5] рекомендовали хирургическое восстановление рубца либо в качестве первичного лечения, либо в качестве вторичной операции после первоначального лечения у женщин, желающих забеременеть в будущем. Это может снизить риск рецидива. Кроме того, было отмечено, что после удаления плодного яйца хирургическим путем уровень ХГЧ возвращается к норме гораздо быстрее в течение одной-двух недель. Сообщалось о разрывах и повторных имплантациях в области рубцов после успешного лечения местными инъекциями МТ [28]. Высокоинтенсивный сфокусированный ультразвук в сочетании с вакуум-аспирацией под гистероскопическим контролем является безопасным и эффективным методом лечения, когда гестационный возраст составляет более восьми недель [29]. Сообщалось о гистерэктомии в качестве основного способа лечения или при отсутствии других методов лечения [12]. Хирургическое лечение также имеет анестезиологические риски, кроме оперативных, особенно массивных кровотечений.

Нет никаких отчетов о временном интервале и возможных тератогенных эффектах для новой беременности после использования МТ. Некоторые авторы рекомендовали избегать будущих беременностей в течение более трех месяцев и, вероятно, от одного до двух лет [6]. Согласно сообщениям, ни один из методов контрацепции не превосходил другие.

Наступление нормальной беременности было отмечено многими авторами после консервативного лечения [8]. Раннее трансвагинальное УЗИ должно быть сделано для оценки места имплантации новой беременности, и женщина должна тщательно контролироваться всю беременность, поскольку будет входить в группу высокого риска. Вагинальное родоразрешение рекомендуется, если нет каких-либо других акушерских показаний для оперативного родоразрешения [8]. В мировой литературе сообщалось о трех случаях рецидивов беременности с имплантацией в области рубца на матке [16]. Для женщин с историей разрыва по рубцу или очень тонкого или отсутствующего миометрия между плодным яйцом и мочевым пузырем рекомендуется плановое кесарево сечение, чтобы предотвратить возможный риск спонтанного разрыва матки [6].

ВЫВОДЫ

Беременность с имплантацией в области рубца на матке – это угрожающее жизни состояние, и заболеваемость растёт

из-за увеличения числа случаев кесарева сечения. Это состояние может иметь катастрофические осложнения, влияющие на материнскую заболеваемость и потерю фертильности. Либеральное использование трансвагинального ультразвука для оценки на ранних сроках беременности помогает в ранней диагностике и планировании ведения. Если беременность в области рубца на матке не диагностирована вовремя, простая гинекологическая процедура, такая, как дилатация и выскабливание, может закончиться массивным кровотечением и неожиданными осложнениями. Сегодняшний клиницист должен помнить о таком состоянии и иметь высокую клиническую настороженность. Каждая беременная с кесаревым сечением в анамнезе должна иметь тщательную ультразвукографическую оценку области рубца. Поскольку рекомендаций, основанных на данных доказательной медицины, нет, врачи должны будут зависеть от имеющихся отчетов о случаях заболевания и соответственно рекомендовать женщинам различные варианты лечения, чтобы сделать осознанный выбор.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Tulpin L, Morel O, Malartic C, Barranger E. Conservative management of a Cesarean scar ectopic pregnancy: a case report. *Cases J* 2009 Aug;2(8):7794.
2. Larsen JV, Solomon MH. Pregnancy in a uterine scar sacculus—an unusual cause of postabortal haemorrhage. A case report. *S Afr Med J* 1978 Jan;53(4):142-143.
3. Al-Nazer A, Omar L, Wahba M, Abbas T, Abdulkarim M. Ectopic intramural pregnancy developing at the site of a cesarean section scar: a case report. *Cases J* 2009 Dec;2(11):9404.
4. Muraji M, Mabuchi S, Hisamoto K, Muranishi M, Kanagawa T, Nishio Y, et al. Cesarean scar pregnancies successfully treated with methotrexate. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2009;88(6):720-723.
5. Jurkovic D, Hillaby K, Woelfer B, Lawrence A, Salim R, Elson CJ. First-trimester diagnosis and management of pregnancies implanted into the lower uterine segment Cesarean section scar. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2003 Mar;21(3):220-227.
6. Seow KM, Huang LW, Lin YH, Lin MY, Tsai YL, Hwang JL. Cesarean scar pregnancy: issues in management. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2004 Mar;23(3):247-253.
7. Maymon R, Halperin R, Mendlovic S, Schneider D, Herman A. Ectopic pregnancies in a Cesarean scar: review of the medical approach to an iatrogenic complication. *Hum Reprod Update* 2004 Nov-Dec;10(6):515-523.
8. Ash A, Smith A, Maxwell D. Cesarean scar pregnancy. *BJOG* 2007 Mar;114(3):253-263.
9. Godin PA, Bassil S, Donnez J. An ectopic pregnancy developing in a previous caesarian section scar. *Fertil Steril* 1997 Feb;67(2):398-400.
10. Seow KM, Hwang JL, Tsai YL. Ultrasound diagnosis of a pregnancy in a Cesarean section scar. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2001 Nov;18(5):547-549.
11. Vial Y, Petignat P, Hohlfeld P. Pregnancy in a cesarean scar. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2000 Nov;16(6):592-593.
12. Litwicka K, Greco E. Cesarean scar pregnancy: a review of management options. *Current opinion in Obstetrics and Gynecology*. 2011, 23(6):415-421.
13. Hwu YM, Hsu CY, Yang HY. Conservative treatment of caesarean scar pregnancy with transvaginal needle aspiration of the embryo. *BJOG* 2005 Jun;112(6):841-842.
14. Maymon R, Halperin R, Mendlovic S, Schneider D, Vaknin Z, Herman A, et al. Ectopic pregnancies in caesarean section scars: the 8 years experience of one medical centre. *Hum Reprod* 2004;19:278-284.
15. Al Hashmi S, Maiti S, Macfoy D. Successful conservative management of ectopic pregnancy in Caesarean section scar. *BMJ Case report* 2012; 2012: bcr-2012-006925.
16. Ravhon A, Ben-Chetrit A, Rabinowitz R, Neuman M, Beller U. Successful methotrexate treatment of a viable pregnancy within a thin uterine scar. *Br J Obstet Gynaecol* 1997 May;104(5):628-629.
17. Rotas MA, Haberman S, Levigur M. Cesarean scar ectopic pregnancies: etiology, diagnosis, and management. *Obstet Gynecol* 2006 Jun;107(6):1373-1381.
18. Haimov-Kochman R, Sciaky-Tamir Y, Yanai N, Yagel S. Conservative management of 2 ectopic pregnancies implanted in previous uterine scars. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2002;19(4):616-619.
19. Wang JH, Xu KH, Lin J, Xu JY, Wu RJ. Methotrexate therapy for cesarean section scar pregnancy with and without suction curettage. *Fertil Steril* 2009 Oct;92(4):1208-1213.
20. Zhuang Y, Huang L. Uterine artery embolization compared with methotrexate for the management of pregnancy implanted within a cesarean scar. *Am J Obstet Gynecol* 2009 Aug;201(2):152.e1-152.e3.
21. Yan CM. A report of four cases of caesarean scar pregnancy in a period of 12 months. *Hong Kong Med J* 2007 Apr;13(2):141-143.
22. Lai YM, Lee JD, Lee CL, Chen TC, Soong YK. An ectopic pregnancy embedded in the myometrium of a previous cesarean section scar. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1995 Aug;74(7):573-576.
23. Ben Nagi J, Helmy S, Ofili-Yebovi D, Yazbek J, Sawyer E, Jurkovic D. Reproductive outcomes of women with a previous history of Cesarean scar ectopic pregnancies. *Hum Reprod* 2007 Jul;22(7):2012-2015.
24. Robinson JK, Dayal MB, Gindoff P, Frankfurter D. A novel surgical treatment for caesarean scar pregnancy: laparoscopically assisted operative hysterectomy. *FertilSteril* 2009; 92(4):1497e13 -1497.e16.
25. He M, Chen M-H, Xie H-Z, Yao S-Z, Zhu B, Feng L-P, et al. Transvaginal removal of ectopic pregnancy tissue and repair of uterine defect for caesarean scar pregnancy. *BJOG* 2011 Aug;118(9):1136-1139.
26. Chang Y, Kay N, Chen YH, Chen HS, Tsai EM. Resectoscopic treatment of ectopic pregnancy in previous cesarean delivery scar defect with vasopressin injection. *Fertil Steril* 2011 Aug;96(2):e80-e82.
27. Huanxiao Z, Shuqin C, Hongye J, Hongzhe X, Gang N, Chengkang X, et al. Transvaginal hysterotomy for cesarean scar pregnancy in 40 consecutive cases. *Gynecol Surg* 2015;12(1):45-51. Published online 22 Oct 2014.
28. Hasegawa J, Ichizuka K, Matsuoka R, Otsuki K, Sekizawa A, Okai T. Limitations of conservative treatment for repeat Cesarean scar pregnancy. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2005 Mar;25(3):310-311.
29. Zhu X, Deng X, Wan Y, Xiao S, Huang J, Zhang L, et al. High intensity focused ultrasound combined with suction curettage for the treatment of Cesarean scar pregnancy; *Medicine (Baltimore)* 2015 May; 94(18):e854.



ЗА ПІДТРИМКИ



ВСЕУКРАЇНСЬКА АСОЦІАЦІЯ
БЕЗПЕРЕРВНОЇ
ПРОФЕСІЙНОЇ ОСВІТИ
ЛІКАРІВ
ТА ФАРМАЦЕВТІВ



I МІЖНАРОДНИЙ КОНГРЕС

«РЕПРОДУКТИВНЕ ЗДОРОВ'Я: МУЛЬТИДИСЦИПЛІНАРНИЙ ПІДХІД В БЕЗПЕРЕРВНОМУ

м. Київ, 27-28 квітня 2017 р.



*Із усіма тезами доповідей,
представлених у рамках заходу,
нашим читачам пропонуємо
ознайомитися на сторінках
цього та найближчих номерів*



Йодомарин®

калію йодид

ЙОД, ЩО ПОТРІБЕН ДЛЯ ЖИТТЯ!*



- Профілактика розвитку дефіциту йоду, у тому числі у період вагітності або годування груддю^{1,2}.
- Профілактика рецидиву йод-дефіцитного зоба після хірургічного видалення, а також після завершення комплексного лікування препаратами гормонів щитоподібної залози^{1,2}.
- Лікування дифузного еутиреоїдного зобу у дітей, у тому числі у новонароджених, та дорослих^{1,2}.

Скорочена інструкція для медичного застосування препарату ЙОДОМАРИН® 100 (JODOMARIN® 100), ЙОДОМАРИН® 200 (JODOMARIN® 200)

Склад: 1 таблетка 100 містить калію йодиду 131 мкг, що відповідає йоду 100 мкг або 1 таблетка 200 містить калію йодиду 262 мкг, що відповідає 200 мкг йодиду; допоміжні речовини: лактози моногідрат, магнію карбонат основний, желатин, натрію крохмаль-гіпколат (тип А), кремнію діоксид колоїдний безводний, магнію стеарат. Лікарська форма. Таблетки. Фармакотерапевтична група. Препарати йоду, що застосовуються при захворюваннях щитоподібної залози. Код АТС Н03С А. Показання. Профілактика розвитку дефіциту йоду у тому числі у період вагітності або годування груддю. Профілактика рецидиву йод-дефіцитного зоба після хірургічного видалення, а також після завершення комплексного лікування препаратами гормонів щитоподібної залози. Лікування дифузного еутиреоїдного зобу у дітей, у тому числі у новонароджених та дорослих. Протипоказання. Підвищена чутливість до йоду або до одного з інших компонентів препарату. Маніфестний гіпертиреоз. Застосування калію йодиду у дозах, що перевищують 150 мкг йоду на добу, при латентному гіпертиреозі. Застосування калію йодиду у дозах від 300 до 1000 мкг йоду на добу при автономній аденомі, фокальних та дифузних автономних вузлах щитоподібної залози, за винятком передопераційної йодотерапії з метою блокади щитоподібної залози за Пламером. Туберкульоз легень. Геморагічний діатез. Герпетиформний дерматит Дюринга (синдром Дюринга-Брока). Побічні реакції. При профілактичному застосуванні йодиду у будь-якому віці, а також при терапевтичному застосуванні у немовлят та дітей небажаних ефектів, як правило, не спостерігається. Проте при наявності великих вузлів автономії щитоподібної залози і при призначенні йоду у дозових формах, що перевищують 150 мкг, повністю виключити появу вираженого гіпертиреозу неможливо. З боку імунної системи: реакції гіперчутливості (такі, наприклад, як риніт, спричинений йодом, бульозна або туберозна йододерма, екссудативний дерматит, ангіоневротичний набряк, гарячка, акне і припухлість слинних залоз). Повний перелік побічних реакцій з боку імунної, ендокринної системи та інші знаходяться в інструкції для медичного застосування препарату Йодомарин®100, Йодомарин®200. Категорія відпуску. Без рецепта.

Повна інформація про лікарський засіб міститься в інструкції для медичного застосування ЙОДОМАРИН® 100 від 15.02.2017 №141 РП №UA/0156/01/01, ЙОДОМАРИН® 200 від 26.01.15 №32 РП №UA/0156/01/02.

Назви і місцезнаходження виробників. Виробництво «in bulk» контроль серій: БЕРЛІН-ХЕМІ АГ. Місцезнаходження. Темпельхофер Берг 83, 12347 Берлін, Німеччина.

Пакування, контроль та випуск серій: БЕРЛІН-ХЕМІ АГ. Місцезнаходження. Глінікер Берг 125, 12489 Берлін, Німеччина.

Виробництво «in bulk», пакування, контроль серій: Менаріні - Фон Хейден ГмбХ. Місцезнаходження. Лейпцігер Штрассе 7-13, 01097 Дрезден, Німеччина.

* Для мешканців йододефіцитних регіонів.

** Згідно даних роздрібного аудиту Системи дослідження ринку «Фармаексплорер» з продажів усіх препаратів групи АТС код Н03С А за період 2016 р.

1. Інструкція для медичного застосування препарату ЙОДОМАРИН® 100 від 15.02.2017 №141, РП №UA/0156/01/01.

2. Інструкція для медичного застосування препарату ЙОДОМАРИН® 200 від 26.01.2015 №32, РП №UA/0156/01/02.

UA_Jod_01-2017_V2_Print. Затверджено до друку 17.03.2017 р.

Представництво в Україні –
«БЕРЛІН-ХЕМІ/А. МЕНАРІНІ УКРАЇНА ГмбХ»
Адреса: м. Київ, вул. Березняківська, 29,
тел.: (044) 494-3388, факс: (044) 494-3389



**BERLIN-CHEMIE
MENARINI**