

Здоровье женщины



ISSN 1992-5921

№6 (122) '2017

ЖУРНАЛ ВЫХОДИТ
С ФЕВРАЛЯ 1998 ГОДА

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

**ДИСТАНЦИОННОЕ ОБУЧЕНИЕ.
КУПИРОВАНИЕ БОЛИ
ПРИ НЕКОТОРЫХ ВИДАХ
АКУШЕРСКОЙ ПАТОЛОГИИ:
МЕСТО НЕСТЕРОИДНЫХ
ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ
ПРЕПАРАТОВ** 9

**РОЛЬ ГИПЕРПРОЛАКТИНЕМИИ
В ГЕНЕЗЕ СТРЕСС-
ИНДУЦИРОВАННОГО БЕСПЛОДИЯ
И ВОЗМОЖНОСТИ
ЕЕ КОРРЕКЦИИ** 31

**ОБСУЖДЕНИЕ НОВОГО ПОДХОДА
К МЕНЕДЖМЕНТУ СИНДРОМА
ПОЛИКИСТОЗНЫХ ЯИЧНИКОВ** 45

**ВИРУСНЫЕ ГЕПАТИТЫ
У ЖЕНЩИН РЕПРОДУКТИВНОГО
ВОЗРАСТА** 97




**ЗАДЕРЖКА РОСТА ПЛОДА –
ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ** 144

**ПАТОЛОГИЯ ЭКЛАМПСИИ:
СЕРИЯ ВСКРЫТИЙ** 152



Біль у грудях?
Мастодинон®



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

Розкриваючи силу рослин

Мастодинон®. Показання для застосування. У комплексному лікуванні передменструального синдрому: психічна лабільність, головний біль або мігрень, набряки, запори, мастодинамія (набряк і біль молочних залоз) перед початком менструації, порушення менструального циклу та фіброміоматозна мастопатія. **Спосіб застосування та дози.** Препарат приймати по 1 таблетці двічі на день (вранці і ввечері) з невеликою кількістю води. Лікування триває протягом 3 місяців без перерви на час менструації. **Особливі застереження.** Застосування у період вагітності або годування груддю. Препарат не слід застосовувати у період вагітності або годування груддю. Екстракт плодів прутника звичайного може впливати на лактацію. **Побічні ефекти.** При застосуванні препарату, що містить плоди прутника звичайного у поодиноких випадках спостерігалися випадки шлунково-кишкових розладів (нудота, біль у шлунку), алергічні реакції і, включаючи шкірні висипання, свербіж, кропив'янку, набряк обличчя, задишку та утруднене ковтання, головний біль, акне, в окремих випадках повідомлялося про порушення менструального циклу та запліднення.
1. Wastke W, et al., Behandlung zyklusabhängiger Brustschmerzen mit einem Agnus-castus-haltigen Arzneimittel. Geburtshilfe und Frauenheilkunde 1997, 57, 569-574; Halaska et al., Treatment of cyclical mastalgia with a solution containing a Vitex agnus-castus extract: results of a placebo controlled double blind study, The breast 1999, 8, 175-181.
2. Halaska M., Beles P., Gorkow C., Sieder C. (1999) Treatment of cyclical mastalgia with a solution containing, The Breast 8:175-181.
3. Т.Ф. Татарчук, І.Б. Веніковська, Т.В. Шевчук, І.С. Майдан РЗЖ №4, 2004.
Мастодинон®. Краплі оральні. Р.П. № UA/6239/01/01 від 13.05.17. **Мастодинон®. Таблетки, вкриті оболонкою.** Р.П. № UA/6239/02/01 від 26.07.13. Виробник: Біонорика (Німеччина).
ТОВ «Біонорика», Україна, вул. Княжий Затон, 9, оф. 392, Київ, 02095. тел.: (044) 521-86-00, факс: (044) 521-86-01, e-mail: info@bionorica.ua.
Для розміщення у спеціалізованих виданнях, призначених для медичних установ та лікарів, а також для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики. Матеріал призначений виключно для спеціалістів у галузі охорони здоров'я.



9 771992 592002 >

НАСОЛОДА ЧИСТОТОЮ І ЛЕГКІСТЮ



YURIA·PHARM

ІНСТРУКЦІЯ до застосування виробу медичного призначення. Вагінальний гель на основі гіалуронової кислоти GYNODEK (ГІНОДЕК). Опн. GYNODEK (ГІНОДЕК) – вагінальний гель, до складу якого входить декаметоксин та гіалуронова кислота. Гель має однорідну, білу консистенцію, без запаху. Склад: Вагінальний гель на основі гіалуронової кислоти 0,5%, 5 мл у контейнері полімерному, містить: Декаметоксин 1,0 мг. Гіалуронат натрію 25,0 мг. Лактатний буфер pH 3,8-4,5 до 5,0 мл. Вагінальний гель на основі гіалуронової кислоти 1,0%, 5 мл у контейнері полімерному, містить: Декаметоксин 1,0 мг. Гіалуронат натрію 50,0 мг. Лактатний буфер pH 3,8-4,5 до 5,0 мл. Вагінальний гель на основі гіалуронової кислоти 0,5%, 10 мл у контейнері полімерному, містить: Декаметоксин 2,0 мг. Гіалуронат натрію 100,0 мг. Лактатний буфер pH 3,8-4,5 до 10,0 мл. Показання: Інфекційно-запальні захворювання статевих органів. Профілактика інфекційно-запальних ускладнень в акушерстві та гінекології (перед оперативними втручаннями, малохірургічними операціями, перед пологами, шугами переривання вагітності, до та після встановлення ВМС). Стани, що супроводжуються суцільною слизовою оболонкою піли (дисτροφійні зміни слизової оболонки у постменопаузний період, паразитичні, печінні, свербіжні виснажливі часті спринцювання, заворушення шкарпово-шишкового тракту, прийому антибіотиків, гормонів, контрацептивів). Для поліпшення природних пологів, для захисту проміжних під час природних пологів. При передчасних половах, після розриву амніотичного мішка. Профілактика інфекцій, які передаються статевим шляхом. Мезаніонді. GYNODEK (ГІНОДЕК) – вагінальний гель, до складу якого входить декаметоксин та гіалуронова кислота. Гель підтримує pH та вологість слизової піли, запобігає чужорідним бактеріям, збудникам вагінальної інфекції, збудникам дисбактеріозу та збудникам в статевих органах. Декаметоксин чинить антибактеріальну дію та когнєнтується на цитоплазматичній мембрані ЦПМ мікроорганізмів і зупиняє їх функціонування шляхом пошкодження пористості ЦПМ мікроорганізмів. Декаметоксин високоактивний відносно мікроорганізмів стійких до антибіотиків. Декаметоксин не всмоктується слизовими оболонками, нечужорідною шкарповою та раковою поверхнею. Гіалуронова кислота має здатність зв'язувати воду, чим забезпечує підтримку вологості в слизовій оболонці піли, проявляє ренеруючу та ранагогоційну властивість, а також покращує якіснісні процеси в слизовій оболонці піли. Протипухлинна. Індивідуальна нетерпимість компонентів, що входить до складу гелю. Спосіб застосування та дози. Терапія для інтравагінального застосування: Контейнер полімерний містить 5мл або 10мл гелю (в залежності від об'єму контейнеру), і його приблизно 5мл або 10мл відповідно потрапляють в пілу під час введення. Рекомендована доза при стані, що супроводжується суцільною слизовою оболонкою піли та інфекційно-запальним захворюванням статевих органів становить 5 мл 1-2 рази на добу, курс лікування – 7-10 днів. Для профілактики інфекційно-запальних ускладнень в акушерстві та гінекології рекомендована доза становить 5мл. Для поліпшення природних пологів, для захисту проміжних під час природних пологів, при передчасних половах, після розриву амніотичного мішка рекомендована доза становить 5-30 мл. Гель вводять під час вагінальних обстежень, під час полових контактів з першою вагінальною обстеженням необхідної кількості 5-5 мл гелю в стерильну рукавичку і рівномірно розподіляють по поверхні пілової шийки. Додатково введення гелю слід проводити через 15-30 хвилин після розриву амніотичного мішка. Кількість, необхідна для одних пологів, в середньому становить від 10 до 30 мл гелю. Для профілактики інфекцій, які передаються статевим шляхом, рекомендується застосовувати 5мл гелю не більше ніж через 2 години після закінчення полових актів. Контейнер полімерний. 1. Повороту контейнеру проти годинникової стрілки та відкриття. 2. Введення контейнера в пілу в положенні стовця або лежачи на спині в пілу. 3. Відкриття мішечка контейнера в пілу. 4. Дотримання загальної рекомендації гелю в контейнері полімерному після використання. 5. Після введення гелю в пілу необхідно підтримувати пілу, утримувати введення гелю та втримувати пілу. Після закінчення гелю в пілу можна проводити за допомогою частіше води без застосування гелю. Перевагайте термін придатності та кількість упаковки перед використанням. Не вживайте спиртові ванночки, мильні мюми, термії протиміть або пошкодження упаковки. При вагітності та під час грудного годування застосування протипухлинність і важкі випадки. Не слід застосовувати, як засіб контрацепції. Термін придатності: 2 роки. Львівська обл. Львівська обл. Зберігати в сухому, захищеному від світла, недоступному для дітей місці при температурі не вище 30°C. Не заморозувати. Назва та адрес виробника: ТОВ «Юрія-Фарм» Україна, 03880, м. Київ, вул. М. Антоновича, 107/9-304/1 275-91-41 на заводі: ТОВ «Юрія-Фарм» Україна 18030, м. Черкаси, вул. Вербовацького, 108. Реєстраційне посвідчення № 13657/2014 від 16.10.2014

ВИДАНОЛ®

(транексамова кислота 500 мг)

Ефективне лікування маткової кровотечі



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

 **Офіційний дистрибутор:**
ТОВ «Гледфарм ЛТД»
тел.: 0(44) 495-82-88
ГЛЕД ФАРМА ЛТД www.gladpharm.com

Інформація для професійної діяльності медичних та фармацевтичних працівників.

ВИДАНОЛ® Р.П. МОЗ України № UA/14215/01/01 від 03.03.2015 р. Склад. 1 таблетка містить транексамової кислоти 500 мг. **Лікарська форма.** Таблетки, вкриті оболонкою. **Назва і місцезнаходження виробника.** КУСУМ ХЕЛТХКЕР ПВТ. ЛТД. СП 289 (А), РІШКО Індл. Ареа, Чопанкі, Бхівалді (Радж.), Індія. **Фармакотерапевтична група.** Інгібітори фібринолізу. Код АТХ В02А А02. **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. **Противоказання.** 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 гіптензія. **З боку нирок:** гострий некроз коркового шару нирок. **Фармакологічні властивості.** Антифібринолітичний засіб. Транексамова кислота специфічно інгібує активацію профібринолізину (плазміногену) та його перетворення на фібринолізин (плазмін). Чинить місцеву та системну гемостатичну дію при кровотечах, пов'язаних із підвищенням фібринолізу (патологія тромбоцитів, менорагії). **Категорія відпуску.** За рецептом.

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

ЗДОРОВЬЕ ЖЕНЩИНЫ 6 (122)/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 РЕДАКЦИИ 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» реферировается
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 № 6 от 15.06.2017 г.

Подписано к печати 31.07.2017 г.

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

Фотовывод и печать

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

© Министерство здравоохранения Украины, 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 коллекции

В. В. Каминский

Редакционная коллегия

Т.В. Авраменко

В.А. Бениук

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. Поталов

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 6 (122)/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 «Ukrainka naukova»*

RECOMMENDED BY

Academic Council National Medical Academy of
 Postgraduate Education Named after PL Shupyk
 Protocol №6 from 15.06.2017.

Passed for printing 31.07.2017

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.Pyrogoval, 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. Tovstankovskaya
 L.E. Tumanova
 A.G. Tsykun
 I.I. Chernyshova
 I.I. Hascha
 Z.A. Shkiryak-Nizhnik
 E.E. Shunko
 A.M. Yuzko
 S.N. Yanyuta
 N.E. Yarotskiy

СОДЕРЖАНИЕ 6 (122)/2017

ДИСТАНЦИОННОЕ ОБУЧЕНИЕ

Купирование боли при некоторых видах акушерской патологии: место нестероидных противовоспалительных препаратов (Клиническая лекция) Л.Г. Назаренко	9
---	---

НОВОСТИ И СОБЫТИЯ

Пост-релиз I Международного Конгресса «Репродуктивное здоровье: мультидисциплинарный подход в непрерывном профессиональном развитии врачей» (Часть 2)	15
---	----

АКТУАЛЬНЫЕ ТЕМЫ

Современные подходы к лечению тяжелых менструальных кровотечений у женщин репродуктивного возраста	29
Роль гиперпролактинемии в генезе стресс-индуцированного бесплодия и возможности ее коррекции Т.Ф. Татарчук, Н.В. Косей, С.И. Регада, Н.В. Яроцкая, А.А. Горохова	31

Особливості менструальної функції у жінок з безплідністю на тлі патології щитоподібної залози Т.Г. Романенко, О.І. Чайка	40
---	----

Обсуждение нового подхода к менеджменту синдрома поликистозных яичников З.М. Дубоссарская	45
--	----

Сучасний погляд на психологічну готовність жінки до материнства І.А. Анчева	50
--	----

В ПОМОЩЬ ПРАКТИЧЕСКОМУ ВРАЧУ

Залізодефіцитні стани в акушерстві і гінекології Ю.П. Вдовиченко, О.М. Гопчук	53
--	----

Современный взгляд на проблему воспалительных заболеваний органов малого таза у женщин З.М. Дубоссарская, Ю.А. Дубоссарская, Л.П. Грек, Т.Б. Ушакова	57
---	----

Репродуктивний анамнез жінок із післяпологовими гнійно-септичними ускладненнями В.І. Пирогова, Ю.Р. Фейта	65
--	----

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

- «Библиометрика украинской науки»
- «Научная периодика Украины» (Национальной библиотеки Украины имени В.И. Вернадского)
- Google Scholar
- Copernicus International
- Science Index (eLIBRARY.RU)
- CrossRef (статьям журнала присваивается цифровой идентификатор объекта (DOI))
- INFOBASEINDEX
- ReaserchBib
- SIS
- Directory of Research Journals Indexing (DRJI)
- Open Academic Journals Index (OAJI)
- Bielefeld Academic Search Engine (BASE)
- International Innovative Journal Impact Factor (IIJIF)
- Hinari



ПОЛІЖИНАКС®

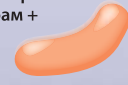
Ністатин, Неоміцин, Поліміксин В

Унікальна комбінація широкого спектра дії
для ефективного лікування вагініту*

3 активні речовини*

Ністатин
Неоміцин
Поліміксин В

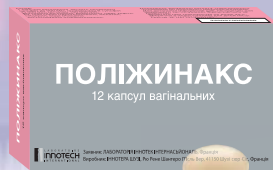
Бактерії
Грам +



Бактерії
Грам -



Гриби роду
Candida



ПОЛІЖИНАКС

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



ПОЛІЖИНАКС ВІРГО

Для застосування у дитячій гінекологічній практиці.

Вміст 1 капсули вводиться інтравагінально (попередньо відклавши кінець капсули) перед сном протягом 6 днів поспіль.

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



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

* Інструкція для медичного застосування препарату "Поліжинакс" та "Поліжинакс Вірго".
Матеріал для розповсюдження в рамках спеціалізованих семінарів, конференцій, симпозиумів з медичної тематики та у спеціалізованих виданнях, призначених для медичних та фармацевтичних працівників.
Характеристики препарату дивіться на стор. 118

флебодія

600 МГ діосмін

Дві проблеми –
одне рішення!

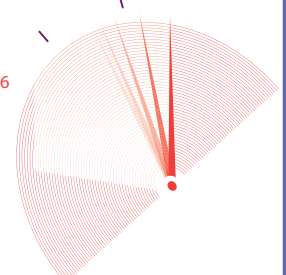


Полегшення
симптомів
лімфовенозної
недостатності^{1,2,3}
біль • тяжкість • трофічні розлади

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 Diovonor avec contrôle par pléthysmographie. Tribune médicale, 1988, n°270, p49-50.
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 Phlebodia 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. Kescanovic D. et al - The use of Phlebodia® in the management of bleeding non-prolapsed haemorrhoids. Acta Chirurgica Iugoslavia 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 troxérutine. 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 С05С А03. 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 по 1-2 місяці. 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, симпозиумів з медичної тематики та у спеціалізованих виданнях, призначених для медичних та фармацевтичних працівників.

СОДЕРЖАНИЕ 6 (122)/2017

Показники глікемічних профілей крові в осіб із цукровим діабетом, що зазнали малоінвазивного лікування з приводу уретеролітіазу
С.О. Возіанов, А.Ю. Гурженко.....71

Електроміографічний контроль ефективності комплексного лікування хворих з гіперактивним сечовим міхуром і гіпокінетичним тонусом детрузора та поєднаною нейрогенною патологією дистального відділу товстої кишки
П.В. Чабанов78

Підходи к лечению инфекций нижних мочевыводящих путей у женщин репродуктивного возраста
О.В. Ромащенко, В.Н. Григоренко,
В.В. Билоголовская, Л.А. Лебедь, С.С. Волков81

Характеристика перебігу пубертатного періоду у дівчаток-підлітків Прикарпатського регіону та основні чинники зниження репродуктивного потенціалу
В.Б. Дзьомбак, О.М. Макарчук.....93

ЛАБОРАТОРНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Вирусные гепатиты у женщин репродуктивного возраста
И.А. Зайцев97

АКУШЕРСТВО

Аналіз випадків абдомінального розродження при аномаліях пологової діяльності
Ю.П. Вдовиченко, Н.П. Гончарук, О.Ю. Гурженко103

Дослідження ефективності актографії у групі ризику розвитку плацентарної дисфункції у III триместрі вагітності
С.І. Жук, В.І. Ошовський, О.Г. Соловей.....107

Особливості моніторингу стану плода у вагітних з обтяженим акушерським анамнезом
Л.І. Воробей111

ГИНЕКОЛОГИЯ

Местное лечение инфекционного вагинита: влияние комбинированных препаратов на рост лактобактерий.....115

Профілактика ускладнень вагінальної гістеректомії
О.В. Голяновський, І.А. Губар, Д.В. Кульчицький119

Оптимизация лечения пациенток с фолликулярными кистами яичников
И.В. Лахно, А.Э. Ткачев, О.С. Сегал, С.А. Жданюк,
А.А. Аблязова, Н.В. Несмиян.....124

Особливості гормонального гомеостазу та його роль у реалізації проліферативних процесів екзо- та ендоцервіксу при фонових захворюваннях шийки матки, асоційованих із функціональними кистами яєчників
Н.І. Матвійків, О.М. Макарчук128

БЕСПЛОДИЕ И ПЛАНИРОВАНИЕ СЕМЬИ

Immunological interaction of organisms of the women with infertility included in the IVF program
N.V. Lytvyn.....132

Імунологічні взаємодії організму у жінок із безплідністю, включених у програму IVF
Н.В. Литвин136

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

Атерогенні прогностичні маркери прееклампсії (Аналітичний огляд літератури та власні спостереження)
А.В. Аксьонова.....140




МЕЖДУНАРОДНЫЕ ПРОТОКОЛЫ

Задержка роста плода – диагностика и лечение
Институт акушеров и гинекологов Ирландского Королевского Врачебного Колледжа и Директорат клинической стратегии и программ Исполнительной службы здравоохранения144

Патология эклампсии: серия вскрытий
Jonathan L. Hecht, Jaume Ordi, Carla Carrilho,
Mamudo R. Ismail, Zsuzsanna K. Zsengeller,
S. Ananth Karumanchi, and Seymour Rosen152

Порушення менструального циклу?

Циклодинон®

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



Таблетки, вкриті оболонкою: 1 таблетка містить 4 мг екстракту плодів прутняку звичайного нативного сухого (Fructus Agni casti) (7-11 : 1), (екстрагент етанол 70 % (об/об).
Краплі оральні: 100 г крапель містять 0,240 г (240 мг) екстракту плодів прутняку звичайного нативного сухого (Fructus Agni casti) (7-11 : 1), (екстрагент етанол 70 % (об/об).
Показання. Порушення менструального циклу (або безпліддя пов'язане з недостатністю жовтого тіла). **Застосування.** Препарат приймають по 1 таблетці 1 раз на день. Лікування триває протягом 3 місяців без перерви на час менструації. **Протипоказання.** Не можна застосовувати у випадку підвищеної чутливості до плодів прутняку звичайного або до будь-якого із допоміжних компонентів препарату. **Особливі застереження.** У випадку виникнення болю або набухання молочних залоз, а також при порушенні менструального циклу рекомендується проконсультуватися з лікарем, оскільки ці симптоми можуть свідчити про захворювання, що потребує медичного дослідження. **Застосування у період вагітності або годування груддю.** Не можна застосовувати у період вагітності або годування груддю (може спричинити зменшення лактації). **Побічні реакції.** Після застосування лікарських засобів, які містять плоди прутняку звичайного, повідомлялось про такі симптоми, як головний біль, свербіж або шлунково-кишковий дискомфорт, який проявляється нудотою, болем у ділянці шлунка. Можливі прояви підвищеної чутливості у вигляді висипу, кропив'янки, набряку Квінке, утруднення дихання та костання.

1. В.П. Сметник, Л.В. Бугарова Науковий Центр акушерства, гінекології та перинатології РАМН, Москва. Журнал «Проблеми репродукції», том 11, 3/2005, стр. 50-54

2. W. W. Wittke et al 1997. Geb Fra 57, 569-574




3. Інструкція для медичного застосування препарату

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

Розкриваючи силу рослин

Запалення нирок? Цистит?

Канефрон® Н

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



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

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

Канефрон® Н таблетки, вкриті оболонкою: Р.П. № UA/4708/02/01 від 22.12.2016; **Канефрон® Н краплі оральні:** Р.П. № UA/4708/01/01 від 22.12.2016.

Джерело: 1 - Медведь В.И., Исланова Е.В. (2009) Безопасность Канефрона Н во время беременности: от клинического опыта к доказательству. Мед. аспекты здоровья женщины, 3(20): 2-5. Кравченко Н.Ф., 2 - Мурашко Л.Е. (2008) Использование препарата Канефрон® Н для профилактики и лечения гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. Репрод. здоровье женщины, 1(35): 48-51. 3 - Каладзе Н.Н., Слободян Е.И. (2012) Патогенетически ориентированный метод оптимизации восстановительного лечения детей, больных хроническим пиелонефритом. Современ. педиатрия, 2(42): 124-129. 4 - Дудар І.О., Лобода О.М., Крот В.Ф. та ін. (2009) 12-місячне порівняльне дослідження застосування препарату Канефрон® Н у лікуванні хворих із інфекцією сечової системи. Здоров'я людини, 3(30): 85-90.

Виробник: Біонорика (Німеччина)

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

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

TABLE OF CONTENTS №6 (122)/2017

DISTANCE LEARNING

- Reducing pain in certain forms of obstetric pathology:
nonsteroidal anti-inflammatory drugs (Clinical lecture)
L. Nazarenko.....9

NEWS. EVENTS

- 1st International Congress «Reproductive Health:
a Multidisciplinary Approach in the Continuous
Professional Development of Doctors» (Part 2)15

TOPICAL ISSUES

- Current approaches to the treatment of heavy menstrual
bleeding in women of reproductive age29
- The role of hyperprolactinaemia in the genesis
of stress-induced infertility and the possibility
of its correction
T.F. Tatarchuk, N.V. Kosei, S.I. Reheda, N.V. Iarotska,
G.O. Gorokhova31
- Features of menstrual function in women with infertility
and thyroid gland pathology
T.G. Romanenko, O. Chayka40
- Discussion of new approach to the management
of polycystic ovary syndrome
Z.M. Doubossarskaya45
- Modern view of the psychological preparedness
of a woman to maternity
I. Ancheva50

FOR PRACTICING PHYSICIANS

- Iron deficiency condition in obstetrics and gynecology
Yu.P. Vdovychenko, E.N. Gopchuk53
- Modern view on the problem of pelvic inflammatory
disease in women
Z.M. Dubossarskaya, Yu.A. Dubossarskaya, L.P. Grek,
T.B. Ushakova57
- Reproductive anamnesis of women with postpartum
purulent-septic complications
V.I. Pyrohova, Y.R. Feyta65
- The glycemic profile of blood in people with diabetes mellitus,
subjected to minimally invasive treatment of ureterolithiasis
S.O. Voianov, A.Yu. Gurzhenko71
- Electromyographic monitoring of the effectiveness
of complex treatment of patients with hyperactive
bladder and hypokinetic tone detrusora and combined
neurogenic pathology of the distal colon
P.V. Chabanov78
- Approaches to Treatment of Infections of Lower Urinary
Tracts in Women of Reproductive Age
O.V. Romashchenko, V.M. Grygorenko, V.V. Biloholovska,
L.O. Lebid, S.S. Volkov81
- Characteristic features of puberty in adolescent girls
from the Precarpathian region and the main factors
of reproductive potential decline
V.B. Dziombak, O.M. Makarchuk93

LABORATORY TESTS

- Viral hepatitis in women of reproductive age
I.A. Zaytsev97

OBSTETRICS

- The analysis of abdominal delivery cases at labor activity
anomalies
Yu.P. Vdovichenko, N.P. Goncharuk,
E.Yu. Gurzhenko103
- The study of the effectiveness of actography
in the risk group of placental dysfunction in the third
trimester of pregnancy
S.I. Zhuk, V.I. Oshovskiy, Ye.G. Solovey107
- Fetal monitoring in pregnant women with complicated
obstetric history
L.I. Vorobey111

GYNECOLOGY

- Local treatment of infectious vaginitis: the effect
of combined drugs on the growth of lactobacilli115
- Prevention of complications of vaginal hysterectomy
O.V. Golyanovsky, I.A. Gubar, D.V. Kulchytsky119
- Optimization of treatment of patients with follicular
ovarian cysts
I.V. Lakhno, A.E. Tkachov, O.S. Segal, S.O. Zhdanyuk,
A.O. Ablyazova, N.V. Nesmiyan124
- Peculiarities of hormonal homeostasis and its
role in implementation of profliferative processes
of exo-endocervix in the background cervical lesions
associated with functional ovarian cysts
N.I. Matviykyv, O.M. Makarchuk128

INFERTILITY AND FAMILY PLANNING

- Immunological interaction of organisms of the women
with infertility included in the IVF program
N.V. Lytvyn132

REVIEWS

- Atherogenic predictive markers of preeclampsia
(Analytical review of literature and own observations)
A.V. Aksonova140

INTERNATIONAL PROTOCOLS

- Fetal growth retardation – diagnosis
and treatment144
- The pathology of eclampsia: An autopsy series
Jonathan L. Hecht, Jaume Ordi, Carla Carrilho,
Mamudo R. Ismail, Zsuzsanna K. Zsengeller,
S. Ananth Karumanchi, and Seymour Rosen152

Купирование боли при некоторых видах акушерской патологии: место нестероидных противовоспалительных препаратов (Клиническая лекция)

Л.Г. Назаренко

Харьковская медицинская академия последипломного образования МЗ Украины

В статье освещаются патогенетические основы применения нестероидных противовоспалительных препаратов (НСПВП) в акушерской практике с целью купирования болевого синдрома у женщин с угрозой прерывания беременности и патологическим прелиминарным периодом. Представлены результаты современных исследований о механизмах противоболевой клинической эффективности НСПВП, побочных явлениях. Приведена информация о применении НСПВП при беременности, рисках для плода, о положительных аспектах при ведении женщин с угрозой преждевременных родов, а также с патологическим прелиминарным периодом.

Ключевые слова: боль, болевой синдром, нестероидные противовоспалительные препараты, преждевременные роды, прелиминарный период.

Вопросы о причинах возникновения боли при беременности и путях ее преодоления на сегодня крайне актуальны. Прежде всего следует отметить, что в отечественной медицинской практике беременным с болевым синдромом врач обязан предложить (и даже обеспечить) стационарное лечение. Понимание многогранности категории боли, широкого спектра клинических причин происхождения боли как симптома патологии в гестационном процессе, отсутствие однозначной диагностической оценки боли в акушерстве побудило нас напомнить практическому врачу, задействованному в ведении беременных, общие представления о норме и патологии болевых ощущений в этот период.

«Боль внизу живота» – наиболее распространенная жалоба, которая заставляет беременную обратиться к врачу и почти всегда свидетельствует о наличии патологического процесса. Именно появление боли в животе в конце беременности расценивается как приближение родов, что часто служит поводом вызывать «скорую».

Вместе с тем стоит отметить, что болевые ощущения во время беременности может испытывать практически здоровая женщина без каких-либо осложнений. Вариантом нормы являются болезненные ощущения в грудных железах, эпизодически возникающее при смене положения тела напряжение матки продолжительностью 1–1,5 мин, боль в пояснице и крестце, дискомфорт в тазобедренных суставах вследствие смещения центра тяжести тела и нагрузки на позвоночник и кости таза. Примечательно, что в настоящее время немало женщин на основании подобных явлений начинают формировать «комплекс угрозы прерывания беременности», и это побуждает к необоснованному назначению бесполезных медикаментов, так называемому постельному режиму, ненужной госпитализации ради «сохраняющей терапии». В таких ситуациях беспорядный вред

дополняется гиподинамией во имя устранения болевых ощущений, что создает дополнительный фактор риска возникновения дисфункции плаценты.

Наряду с этим сигнальное значение имеет боль внизу живота, описываемая пациентками как «тянущая», «ноющая», «периодическая», с сокращением промежутка между приступами, ощущением напряжения матки. В подобных случаях встает вопрос о причинах угрозы прерывания беременности, выборе патогенетически обоснованной терапии. Но при этом не менее важным является именно купирование боли. Особое значение имеют болевые ощущения в конце беременности, которые приносят страдание и квалифицируются как патологический прелиминарный период (ППП).

Боль в широком смысле – это сложный психофизиологический феномен, информирующий о повреждающих воздействиях или представляющих потенциальную опасность для организма. Научное определение боли дано Международной ассоциацией по изучению боли (International Association for the Study of Pain – IASP, Merskey, Bogduk, 1994): «Боль – неприятное ощущение и эмоциональное переживание, связанное с реальным или потенциальным повреждением тканей или описываемое в терминах такого повреждения». Без оценки природы болевого стимула данное определение в равной мере указывает как на эмоционально оцениваемую составляющую, так и на осознанную интерпретацию боли, удостоверяя, что ощущение боли может возникать не только при повреждении ткани, но и при отсутствии какого-либо повреждения, под влиянием психоэмоционального состояния человека. Иными словами, интерпретация человеком болевого ощущения, его эмоциональная реакция и поведение могут не коррелировать с тяжестью повреждения.

Боль характеризуют четыре компоненты: *ноцицепция* (воздействие местного повреждения или травмы на нервные окончания или ноцицепторы); *ощущение боли*, которое является психологическим состоянием; *страдание* вследствие боли, которое обычно проявляется как тревога в случае острой боли и как депрессия, если боль хроническая; *болевое поведение* (выражение лица, беспокойное состояние, прием лекарства и т.д.). По своей сути боль – это приобретенная ответная реакция организма.

В медицинском отношении боль – это синдромологический диагноз, который не принято оформлять в структуре клинического диагноза. *Болевой синдром* – сложное явление, при котором чувство, называемое болью, считается лишь одним из его компонентов.

Биологическое и физиологическое значение боли состоит в том, что она сигнализирует о наличии повреждающего фактора, о необходимости реагирования на него.

Боль возникает при раздражении рецепторов боли (ноцицепторов), которые представляют собой свободные нервные окончания двух типов: механоноцицепторы и хемоноцицепторы. Механоноцицепторы реагируют на механическое смещение живой ткани. Хемоноцицепторы реагируют на воздействие химических, так называемых алогогенных веществ, нарушающих окислительные процессы в тканях (простагландины E и F₂, гистамин, кинины и др.), в случае их избыточной выработки, что приводит к увеличению выделения нейромедиатора болевой импульсации и к усилению боли. Через задние корешки болевые импульсы поступают в нейроны задних рогов спинного мозга, формируя два комплекса восходящих путей болевой импульсации с несколькими промежуточными переключениями – в ретикулярной формации среднего мозга, гигантоклеточном ядре, центральном сером веществе, гипоталамусе и интраламинарных ядрах таламуса с последующими проекциями на лимбические структуры, соматосенсорную, ассоциативные и другие зоны коры больших полушарий головного мозга. *В результате создается системная интегративная многокомпонентная болевая реакция организма.* В частности, для акушерских ситуаций, рассматриваемых в этом сообщении, имеет значение то, что болевая импульсация, идущая к гипоталамусу, обуславливает отрицательные эмоции и вегетативно-гормональные реакции.

Не касаясь болевого синдрома у беременных при заболеваниях почек, острой хирургической патологии, травмах, преждевременной отслойке плаценты, требующих рассмотрения в рамках каждой нозологии, а также боли в родах, нам представляется целесообразным определить предметом настоящего сообщения боль истинно акушерского происхождения как основного симптома угрозы недонашивания, а также боли перед родами как признака ППП – то есть боли, не требующей оперативного вмешательства, но такой, которая подлежит купированию путем реализации анальгезирующего эффекта.

Боль при заболеваниях внутренних органов возникает вследствие нарушений кровотока (например, при стенокардии, тромбозе брыжеечной или почечной артерии, атеросклеротическом стенозировании брюшной аорты и др.), спазма гладкомышечной ткани внутренних органов (например, при язвенной болезни желудка, холецистите). Перечисленные механизмы можно в той или иной степени экстраполировать на клинику как угрозы прерывания беременности, так и ППП.

Не вызывает сомнений, что устранение боли как одного из наиболее воспринимаемых пациентом проявлений имеющейся патологии гестационного процесса относится к первоочередным задачам при обработке лечебной тактики.

Поскольку в возникновении болевого синдрома участвует как периферическая, так и центральная нервная система, то для его купирования уместно использование нескольких групп препаратов. Так, на ноцицепторы обоснованно воздействовать при помощи нестероидных противовоспалительных препаратов (НСПВП). Заблокировать возникновение болевого синдрома на уровне спинного мозга и некоторых отделов головного мозга позволяют опиаты, воздействующие непосредственно на передачу импульсов, при этом не оказывающие влияния на иные сенсорные ощущения (зрение, слух). Необходимо подчеркнуть, что применение опиатов для устранения боли в различных клинических дисциплинах достаточно ограничено, в первую очередь из-за развития зависимости, а в акушерстве – неприемлемо.

Весьма эффективно можно воздействовать на кору головного мозга, изменив отношение к боли. В частности, при использовании успокаивающих средств исчезает чув-

ство тревожности, которое усиливает болевой синдром (так называемый психогенный болевой синдром). Весьма показательным, что уже в первой половине XX века изучали так называемый эффект плацебо. При этом Henry K. Beecher было обнаружено, что 35% людей, страдающих от разнообразных болезненных состояний, испытывали облегчение после того, как им давали плацебо [2]. В современных условиях вспомогательные методы лечения боли популярны. На первом плане находится психотерапия, в которой различают когнитивное, поведенческое направление, методики биологической обратной связи и психической релаксации, а также гипноз. Когнитивная психотерапия основана на том, что отношение больного к боли может оказывать влияние на ее восприятие.

В клинике угрозы прерывания беременности при определении лечебной тактики берется за основу не только болевой синдром, но и кровянистые выделения, субклинические признаки (ультразвуковые маркеры ретроплацентарной гематомы и укороченная шейка матки, уменьшенные размеры хориона), лабораторные показатели (тромботический статус, иммунологические, иммуногематологические показатели). Наиболее постоянно предпочтение в качестве средства купирования боли отдается спазмолитическим препаратам, что следует считать недостаточно обоснованным.

Наряду с этим сегодня признается наличие особого психоэмоционального состояния у некоторых беременных (невротические и депрессивные расстройства, эмоциональное напряжение), которое рассматривается как первопричина своеобразного болевого синдрома. Его объяснением служит то, что в числе типичных симптомов невроза наблюдается постоянное напряжение мышц брюшного пресса, которое ошибочно воспринимается как повышенный маточный тонус, но по сути таковым не является. Хроническое невротическое непериодическое напряжение брюшного пресса при беременности в I триместре маскируется под угрозу аборт, оценивается как факт неэффективной сохраняющей терапии, во II триместре имитирует повышенный маточный тонус и в дальнейшем оказывает опосредованное влияние на рост матки и плода [1].

Для устранения болевого синдрома в современной медицинской практике наиболее широко используемой и востребованной группой лекарственных препаратов являются ингибиторы циклооксигеназы (ЦОГ), обуславливающие угнетение синтеза провоспалительных цитокинов. ЦОГ – фермент, катализирующий превращение полиненасыщенных жирных кислот в эйкозаноиды (простагландины (ПГ), тромбоксаны, простаглицлины).

Существует, по крайней мере, два типа ЦОГ: ЦОГ-1 и ЦОГ-2. Установлено, что ЦОГ-1 определяет базальный уровень ПГ, регулирует целостность слизистой оболочки пищеварительного тракта, функции тромбоцитов и почечный кровоток, а ЦОГ-2 запускает синтез ПГ при стимулирующих воздействиях, например при воспалении. ЦОГ-2 в нормальных условиях отсутствует и образуется под действием тканевых факторов, которые инициируют воспалительную реакцию [2].

Группа ПГ, которые образуются только под влиянием ЦОГ-2, подавляют воспалительные реакции и способствуют заживлению ран, тогда как эффект ПГ, выработка которых происходит под влиянием и ЦОГ-1 и ЦОГ-2, заключается в развитии воспалительной реакции. Конкретный клинический эффект связан с преобладающим взаимодействием с определенными рецепторами. Например, ПГ E₂ благодаря активации рецептора EP₁ вызывает бронхоконстрикцию, сокращение гладкомышечной ткани пищеварительного тракта, но активируя рецепторы EP₂ – инициирует бронходилатацию, расслабление гладкомышечной тка-

ни желудка, вазодилатацию. Наиболее клинически значимыми эффектами рецептора ПГ E_2 в активации ER_3 являются сокращения матки во время беременности, сокращение гладкомышечной ткани пищеварительного тракта, ингибция липолиза. Гипералгезия и пирогенный эффект являются следствием активации EP_0 -рецепторов. Стимуляция рецепторов FP под действием ПГ $F_{2\alpha}$ оказывает влияние в виде сокращения матки и бронхоконстрикции.

Терапевтический эффект НСПВП определяется несколькими базовыми свойствами этой группы препаратов:

- особенностью НСПВП является блокирование взаимодействия брадикинина с рецепторами тканей, что способствует восстановлению микроциркуляции, уменьшению перерастания капилляров, снижению выхода жидкой фракции плазмы и белков, провоспалительных факторов и форменных элементов крови, что косвенно влияет на развитие других фаз воспалительного процесса;
- противовоспалительный эффект НСПВП обусловлен ЦОГ-2;
- сила противовоспалительного действия определяется степенью ингибции ЦОГ-2;
- в механизме противовоспалительного действия НСПВП имеет значение ингибция освобождения гистамина и серотонина, блокада реакции тканей на эти биогенные амины;
- компонентом действия НСПВП является эффект в отношении клеточных механизмов воспалительной реакции путем уменьшения миграции клеток к очагу.

Ведущая концепция сущности анальгетического и противовоспалительного действия НСПВП отводит решающую роль именно ингибции ЦОГ-2 в обеспечении лечебного эффекта, тогда как развитие побочных реакций – угнетению ЦОГ-1. Эти представления способствовали разработке нового класса противовоспалительных препаратов – так называемых селективных ингибиторов ЦОГ-2 (представители – Целекоксиб, Мелоксикам, Рофекоксиб, Нимесулид, Этодолак и т.д.). Многочисленные клинические исследования в группах больных различного клинического профиля доказали, что селективные ингибиторы ЦОГ-2 не только устраняют симптомы боли не менее эффективно, чем неселективные НСПВП, но почти не вызывают побочных эффектов со стороны пищеварительного тракта. Роль ЦОГ-2-зависимого синтеза ПГ обусловлена активацией продукции простаглицина клетками эндотелия сосудов, что лежит в основе «адаптивной цитопротекции». Однако точка зрения о «физиологической функции ЦОГ-2» и «патологической роли ЦОГ-1» в реализации эффективности и токсичности НСПВП не получила однозначного подтверждения клинической практикой.

Например, при некоторых формах воспаления ингибиторы ЦОГ-2 демонстрируют противовоспалительный эффект исключительного в настолько высоких дозах, что блокируется активность не только ЦОГ-2, но и ЦОГ-1. Таким образом, в отличие от неселективных НСПВП, не столь очевидным оказывается их влияние на лейкоцитарную инфильтрацию в зоне воспаления. Кроме того, продемонстрированы ЦОГ-независимые центральные и периферические эффекты НСПВП. Имеются сообщения и о более выраженном обезболивающем действии неселективных НСПВП в сравнении с селективными ингибиторами ЦОГ-2. Наконец, оказалось, что такие типичные побочные эффекты, как боль в желудке, диспепсия, отмечают пациенты, которые принимают и селективные ЦОГ-2-ингибиторы, и неселективные НСПВП, и практически с одинаковой частотой [3]. Следует отметить, что речь идет о курсовом, продолжительном, а не эпизодическом использовании.

Особое место в вопросах безопасности НСПВП в последние годы занимает существование повышенного риска развития тяжелых сердечно-сосудистых событий, что подтверждено в 2015 году управлением по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных препаратов США. Исходя из теоретических представлений, вполне объясним эффект гиперкоагуляции под влиянием селективных ингибиторов ЦОГ-2, сосудистые эффекты которых (ингибция синтеза простаглицина и отсутствие реакции на синтез тромбксана) связаны с повышенным риском тромбозов. Оптимизма придает то, что в акушерской клинике НСПВП обычно используют весьма ограниченное время, поэтому побочные эффекты наблюдаются редко, а исключение составляют пациенты с факторами сердечно-сосудистого риска и уже имеющейся гастроэнтерологической патологией.

В области акушерства и перинатологии применение НСПВП стало возможным на основе результатов научных исследований, которые позволили получить доказательства многогранной роли ПГ, прежде всего серий E и F, во время беременности. Продемонстрированы изменения ПГ во время беременности и родов с неосложненным и патологическим течением, роль ПГ в прерывании беременности в разные сроки, наличие ПГ в амниотической жидкости, функции ПГ в регуляции сердечно-сосудистой системы плода, значение продукции ПГ в развитии плаценты [4].

Частота использования НСПВП для устранения болевых ощущений при простуде и без нее или в качестве жаропонижающего средства в периконцепционный период достигает 53%, в I триместре – 22,6% [5, 6]. Обычно назначают Нимесулид, Ибупрофен, Диклофенак. В мультицентровом контролируемом исследовании установлено, что использование Ибупрофена, Аспирина, Напроксена на ранних сроках беременности хотя и не является фактором высокого риска врожденных дефектов плода, но проявляет слабую тенденцию увеличения риска возникновения челюстно-лицевых аномалий и «легких» сердечных [5]. При этом не исключено, что некоторое увеличение числа «легких» аномалий плода у женщин, которые в ранние сроки беременности получали НСПВП, связано не со специфическими эффектами лекарственных средств, а является результатом того заболевания матери, для лечения которого они были назначены (например вирусные инфекции) [6].

В настоящее время НСПВП относятся к числу актуальных направлений терапии при угрозе прерывания беременности. Помимо болеутоляющего действия, НСПВП способствуют пролонгированию беременности. Эти эффекты наблюдаются у лабораторных животных и людей. Научным обоснованием для использования НСПВП в роли токолитиков при угрозе преждевременных родов могут служить данные о том, что за несколько часов до начала маточных сокращений резко усиливается ЦОГ-2-опосредованная выработка ПГ групп E и F. Однако на практике с такой целью традиционно и чаще других используют индометацин – неселективный ЦОГ-ингибитор. Увлечение этим вариантом токолиза относится к 70-м годам XX века [7]. В последние годы получены данные об эффективности Напроксена, Ибупрофена, Месулида, Целебрекса для снижения сократительной активности матки при угрожающих преждевременных родах [8].

Необходимо подчеркнуть, что использование НСПВП при беременности должно быть ограничено 30–34 нед [7]. Это связано с тем, что в эксперименте и клинике доказана многократно большая вероятность преждевременного закрытия боталлова протока вследствие прекращения его функций из-за сокращения миокарда плода у женщин, которым назначали Индометацин [10, 11]. Это влечет за со-

бой развитие легочной гипертензии плода/новорожденного с серьезными и даже фатальными последствиями. Кроме того, доказано, что использование Индометацина в качестве токолитического агента связано с высоким риском развития олигогидрамниона, возникновением внутрижелудочковых кровоизлияний, некротизирующего энтероколита, перивентрикулярной лейкомаляции [12–14]. Исходя из этих соображений, НСПВП не следует применять дольше 72 ч.

Инновационным подходом к предотвращению негативных последствий проникновения НСПВП через плаценту является применение нанотехнологий – липосом в качестве системы доставки в матку, что обеспечивает эффект, предупреждающий трансфер препарата к плоду [14].

Сегодня есть достаточно оснований для преимущественного использования в качестве токолитиков селективных НСПВП. В сравнительном исследовании о безопасности применения Индометацина и селективного ЦОГ-2-ингибитора Целекоксиба в течение 48 ч женщинами с преждевременными родами в 24–34 нед беременности продемонстрировано явное преимущество Целекоксиба. Это проявилось значительными негативными изменениями параметров циркуляции сердца в случае применения Индометацина в отличие от отсутствия таковых – при использовании Целекоксиба при одинаковом токолитическом эффекте [8]. Более того, в экспериментальном исследовании показана высокая эффективность в качестве токолитического средства селективного ЦОГ-2-ингибитора Мелоксикама, отсутствие при этом изменений газового состава крови, параметров плодного кровообращения [15].

Влияние НСПВП на гемодинамику плода, замеченное акушерами, положено в основу использования Индометацина в неонатологии для закрытия функционирования артериального протока у недоношенных новорожденных. Наилучший лечебный эффект прослеживается в 28–34 нед гестационной зрелости и уменьшается с увеличением гестационного возраста. Примечательно, что этот эффект демонстрируют только «сильные» ингибиторы ЦОГ.

При назначении НСПВП в качестве токолитика требуется осторожность, что обусловлено риском нефротоксичности для плода, которая почти всегда ассоциируется с развитием олигогидрамниона. В основе этого эффекта лежит ослабление ПГ-опосредованной дилатации почечных сосудов, ухудшение перфузии и, следовательно, уменьшение образования мочи с вполне прогнозируемым последствием в виде снижения продукции амниотической жидкости.

Клиническим проявлением болевого синдрома в акушерской практике, на который необходимо реагирование, является ППП – состояние, которое в отечественном акушерстве рассматривается как предвестник аномальной родовой деятельности или даже как ее вариант, а в англо-американской литературе именуется как «фальшивые роды» (false labor). Клинической характеристикой ППП является длительный (более 6–8 ч) повышенный тонус матки, но непродуктивный характер болезненных схваток в отсутствие динамики раскрытия шейки матки (обычно «незрелой») при расположенной высоко над входом в таз предлежащей части плода. ППП отражает дородовую гипотоническую дисфункцию матки [16]. Частота ППП составляет 10–17%, что совпадает с общей частотой патологии родовой деятельности.

ППП предшествует гипотонической дисфункции матки в 16% случаев, дискоординации родовой деятельности – в 23,8%, а нормальным родам – только в 5% случаев. Следовательно, есть достаточные основания полагать, что коррекцию ППП следует рассматривать в одной плоскости с

профилактикой патологии родового акта [16]. Основными задачами в коррекции ППП является ликвидация маточных сокращений до оптимальной биологической готовности к родам, поддержка благоприятного эмоционального состояния беременных, регуляция суточного ритма сна и отдыха. Стандартная врачебная тактика при ППП заключается в нормализации корково-подкорковых взаимосвязей и нейроэндокринных взаимоотношений, а также коррекция сократительной активности матки путем комбинации средств для медикаментозного обезболивания, седации, сна с препаратами токолитического действия, влияющими на шейку матки.

Исходя из представлений о физиологии родовой деятельности, эффективное подавление сокращения матки может быть достигнуто как путем воздействия на адренергические рецепторы в клетках миометрия, так и ингибции синтеза ПГ [17], что достигается использованием НСПВП. Применение НСПВП для коррекции ППП перспективно, поскольку доказана эффективность НСПВП по уменьшению сократительной активности матки при угрозе преждевременных родов, а также роль фермента ЦОГ как детерминанты регуляции схватки. И поскольку НСПВП имеют не только токолитический, но и ярко выраженный анальгетический эффект, можно объяснить дополнительные терапевтические преимущества благодаря устранению боли и регуляции таким образом эмоционального статуса женщин. В свою очередь, устранение непродуктивных болезненных схваток способствует восстановлению суточного ритма сна и отдыха, и это особенно важно для беременных с ППП, потому что основные события родов впереди, и они требуют достаточно усилий от женского организма.

Для коррекции ППП обосновано в эксперименте и в клинике применение Диклофенака, Ибупрофена, Напроксена. Мы также сочли целесообразным применять современные НСПВП для терапии ППП, учитывая значительную частоту данного явления и отсутствие эффективности традиционных лечебных воздействий. Для этого были выбраны следующие препараты: декскетопрофена трометамол (DEKSALGIN®, Берлин-Хеми, Менарини), таблетки (25 мг) или инъекции (2 мл, 50 мг), или нимесулид гранулы (2 г) для изготовления взвеси для использования per os (NIMESIL® Менарини группы BERLIN CHEMIE AG), или диклофенак (DIKLOBERL®, группы Менарини BERLIN CHEMIE AG) в форме капсул длительного действия (100 мг) или ректальных суппозиторий (100 мг). Наш опыт работы (март 2015–июнь 2017 г.) охватывает 85 женщин с ППП, получавших НСПВП. Для сравнения отобраны 48 женщин с ППП, которые получили инфузии β-миметика в монотерапии или в комбинации со спазмолитиками. НСПВП использовали 1–2 раза в день в монотерапии. Лекарственную форму НСПВП выбирали, основываясь на предпочтениях женщины и интенсивности болевых ощущений, учитывая, что при парентеральном введении начало обезболивающего действия наступает через 30 мин, при пероральном – через 40–60 мин. В 6 случаях НСПВП были применены после неэффективной терапии β-адреномиметиками.

Констатировано положительное влияние НСПВП в отношении последующего течения родов для матери и ребенка по таким показателям, как продолжительность схваток, частота оперативного родоразрешения, потребность в стимуляции окситоцином, кровопотеря в родах. Позитивным моментом была нормализация психоэмоционального состояния женщины, чему способствовало наступление ожидаемого результата – купирование боли через 30–60 мин после приема препарата, продолжительность действия – 8–20 ч, которых было достаточно для отдыха. В отличие от

терапии ППП β-адреномиметиками, которая требует длительной инфузии, не позволяя женщине полноценно отдохнуть. Констатируя хорошую эффективность терапии ППП с использованием НСПВП, следует добавить, что в большинстве случаев достаточно однократного приема препарата. Это позволяет полностью избежать каких-либо изменений гемодинамики у плода, а, следовательно, ятрогенных осложнений у новорожденных.

Терапия НСПВП является теоретически обоснованным, клинически апробированным способом купирования

боли у пациенток акушерского профиля, имеющих симптомы угрозы прерывания беременности и ППП. Но их применение имеет признаки *off-label* – отсутствие упоминания осложнений беременности в утвержденных инструкциях. Однако бесспорный эффект данной группы препаратов, соответствие с научными данными отвечает критериям, при условии которых их применение возможно вне инструкции. Благодаря положительным результатам данные препараты заслуживают широкого применения в акушерской клинической практике.

Купірування болю за деяких видів акушерської патології: місце нестероїдних протизапальних препаратів (Клінічна лекція) Л.Г. Назаренко

У статті висвітлюються патогенетичні основи застосування нестероїдних протизапальних препаратів (НСПЗП) в акушерсько-гінекологічній практиці для купірування більового синдрому у жінок із загрозою переривання вагітності і патологічним прелімінарним періодом. Представлено результати сучасних досліджень щодо механізмів безпастокійливої клінічної ефективності НСПЗП, побічних явищ. Надано інформацію про застосування НСПЗП під час вагітності, ризиках для плода, про позитивні аспекти при веденні жінок з ризиком передчасних пологів, а також з патологічним прелімінарним періодом.
Ключові слова: біль, більовий синдром, нестероїдні протизапальні препарати, передчасні пологи, прелімінарний період.

Reducing pain in certain forms of obstetric pathology: nonsteroidal anti-inflammatory drugs (Clinical lecture) L. Nazarenko

The article discusses the pathogenetic basis for the use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSPVP) in obstetric practice for the treatment of pain syndrome in women with threatened abortion and pathological preliminary period. Provided with modern views on the mechanisms of analgesic clinical efficacy, side effects NSPVP. Provides information about the place of NSPVP during pregnancy, the risks to the fetus, the positive aspects in the conduct of women at risk of preterm birth, the pathological preliminary period.
Key words: nonsteroidal anti-inflammatory drug, pain, premature birth, preliminary period.

Сведения об авторе

Назаренко Лариса Григорьевна – Харьковская медицинская академия последипломного образования МЗ Украины, 61176, г. Харьков, ул. Амосова, 58. E-mail: dr.lgn@ukr.net

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

- Швецов М.В., Старцева Н.В. Угроза невынашивания беременности: психотерапевтические и медицинские подходы (решение проблемы). – Пермь, 2003. – 276 с.
- Beecher H.K. The Powerful Placebo / H.K. Beecher // Journal of the American Medical Association, Vol. 159, No.17 (24 December 1955).
- Насонов Е.Л. Нестероидные противовоспалительные препараты (Перспективы применения в медицине). – М.: Изд-во Анко, 2000. – 143 с.
- Абрамченко В.В. Нестероидные противовоспалительные средства в акушерстве и гинекологии / Абрамченко В.В., Прошян А.П. – СПб.: Элби, 2005. – 316 с.
- Hernandez R.K. Nonsteroidal anti-inflammatory drug use among women and the risk of birth defects / R.K. Hernandez, M.M. Werler, P. Romitti [et al.] Am. J. Obstet. Gynecol. – 2012. – 206, Issue 3. – P. 228.e1–228.e8.
- Marsh C.A. Case-control analysis of maternal prenatal analgesic use and cardiovascular malformations: Baltimore–Washington Infant Study Courtney / A. Marsh, J.D. Cragan, C.J. Alverson [et al.] // Am. J. Obstet. Gynecol. – 2014. – V. 211, Issue 4. – P. 404.e1–404.e9.
- Atad J. Classification of threatened premature labor related to treatment with a prostaglandin inhibitor: indomethacin / Atad J., David A., Moise J., Abramovici H. // Biol. Neonate. 1980. – Vol. 37. – P. 291–296.
- Stika C.A. Prospective randomized safety trial of celecoxib for treatment of preterm labor / C.S. Stika, G.A. Gross, G. Leguizamon [et al.] // 2002. – 187. Issue 3. – P. 653–660.
- Bivins H.A. Jr. Randomized comparative trial of indomethacin and terbutaline for the long term treatment of preterm labor / Bivins H.A. Jr., Newman R.B., Fyfe D.A. et al. // Am. J. Obstet. Gynecol. – 1993. – Vol. 168. – P. 375.
- Cabrol D. Treatment of polyhydramnios with prostaglandin synthetase inhibitor (indomethacin) / Cabrol D., Landesman R., Muller J. et al. // Am. J. Obstet. Gynecol. – 1987. – Vol. 157. – P. 422–426.
- Hammers A.L. Antenatal exposure to indomethacin increases the risk of severe intraventricular hemorrhage, necrotizing enterocolitis, and periventricular leukomalacia: a systematic review with metaanalysis / A.L. Hammers, L. Sanchez-Ramos, A.M. Kaunitz // Am. J. Obstet. Gynecol. – 2015. – 212, Issue 4. – P. 505.e1–505.e13
- De Wit W. Prolonged maternal indomethacin therapy associated with oligohydramnios: case reports / De Wit W., Van Mourik I., Wiesenhaan P.F. // Br. J. Obstet. Gynecol. – 1988. – Vol. 95. – P. 303–305.
- Kirshon B. Indomethacin therapy in the treatment of symptomatic polyhydramnios / Kirshon B., Mari G., Moise K.J. Jr. // Obstet. Gynecol. – 1990. – Vol. 75. – P. 202–205.
- Refuerzo J. Liposomes a nanoscale drug carrying system to prevent indomethacin passage to the fetus in a pregnant mouse model / Am. J. Obstet. Gynecol. – 2015. – 212. – P. 508.e1-7.
- Rac V. Meloxicam effectively inhibits preterm labor uterine contractions in a chronically catheterized pregnant sheep model: Impact on fetal blood flow and fetal-maternal physiologic parameters / V.E. Rac, K. Small, Scott C.A. [et al.] Am. J. Obstet. Gynecol Aug 2006. – V. 195, Issue 2. – P. 528–534.
- Сидорова И.С. Физиология и патология родовой деятельности / И.С. Сидорова. – М.: МИА, 2006. – 240 с.
- Прошян А.П. Клинико-экспериментальная оценка эффективности нестероидных противовоспалительных препаратов в терапии патологического прелиминарного периода: Дисс. ... канд. мед. наук. 14.00.01 Акушерство и гинекология. – Санкт-Петербург, 2006.
- McCormack K. Dissociation between the antinociceptive and anti-inflammatory effects of the non-steroidal anti-inflammatory drugs / K. McCormack, K. Brune // Drugs. – 1991. – V. 41. – P. 533–547.

Статья поступила в редакцию 21.07.17

ТЕСТОВІ ЗАПИТАННЯ**(один або декілька правильних варіантів відповідей на кожне запитання)****1. Болевые ощущения в пояснице при беременности:**

- Являются однозначным и бесспорным признаком угрозы прерывания
- Могут появляться эпизодически
- Требуют стационарного лечения.

2. Анальгетическое воздействие при появлении боли у беременной:

- Не требуется
- Является патогенетическим подходом
- Представляет собой компонент симптоматической терапии.

3. Боль как диагноз в акушерской клинике:

- Является самостоятельной диагностической формулировкой
- Представляет собой синдромологический диагноз, который не формулируется в документации
- Следует рассматривать как манипуляцию.

4. Боль характеризуют следующие компоненты:

- Ноцицепция и болевое поведение
- Ощущение боли и страдание
- Все, перечисленные выше.

5. Боль при угрозе прерывания беременности во II триместре:

- Не имеет связи с психоэмоциональным статусом женщины относительно прогнозирования родовой деятельности
- Может быть проявлением невротического напряжения брюшного пресса
- Вызвана, как правило, гормональной недостаточностью.

6. Для устранения болевого синдрома в современных условиях:

- Предпочтительно применение современных опиатных анальгетиков

- Целесообразно рассмотреть анальгетический эффект НСПВП
- Следует соблюдать диету, обогащенную белками.

7. В основе анальгетического и противовоспалительного действия НСПВП:

- Лежит ингибция ЦОГ-2
- Решающую роль играет активация ЦОГ-1
- Основную роль играет достаточный уровень простагландинов.

8. Нестероидные противовоспалительные препараты при беременности:

- Обладают иммуностимулирующим действием
- Показаны при маловодии
- Не имеют достоверной связи с врожденными дефектами плода.

9. Назначение НСПВП при беременности с угрозой прерывания во II триместре:

- Является показанным согласно действующей инструкции
- Имеет признаки возможного назначения вне действующей инструкции
- Абсолютно противопоказано.

10. Нестероидные противовоспалительные препараты:

- Являются патогенетически обоснованным, клинически эффективным средством коррекции патологического прелиминарного периода
- Следует назначать профилактически каждой женщине с избыточной массой тела
- Применяются курсом 14 дней для профилактики патологического прелиминарного периода.

ПОСТ-РЕЛИЗ

I Международного Конгресса «Репродуктивное здоровье: мультидисциплинарный подход в непрерывном профессиональном развитии врачей»

Часть 2

В докладе д-ра мед. наук, профессора, главного внештатного специалиста МЗ Украины по детской иммунологии Л.И. Чернышевой «Предупреждение рака шейки матки – здоровое будущее девушек и женщин» акцент был сделан на принципиальных вопросах профилактики рака шейки матки, а именно – профилактики заражения вирусом папилломы человека (ВПЧ). Докладчик остановилась на особенностях зарегистрированных в Украине вакцин против папилломавируса человека (Гардасил и Церварикс), их иммуногенности. Профессор Л.И. Чернышева особо подчеркнула, что обе вакцины содержат поверхностные антигены, которые не несут в себе генетического материала ВПЧ, в связи с чем инфицирование такими вакцинами невозможно, однако они обеспечивают длительный и стойкий иммунный ответ. К примеру, Церварикс обеспечивает стойкий иммунный ответ по отношению к ВПЧ 16-го и 18-го типов до 9,4 года, более выраженный, чем при природном инфицировании.

Докладчик остановилась на рекомендациях ВОЗ (октябрь, 2014 г.), согласно которым рутинная вакцинация против ВПЧ рекомендуется для включения в национальные программы иммунизации для целевой популяции девушек от 9/10 до 13 лет – до начала половой жизни. Она представила стратегии этой программы в различных странах мира и в Украине, где вакцинация против папилломавирусной инфекции отнесена к рекомендованным прививкам согласно Приказу МЗ Украины от 11.08.2014 г. № 551 «О совершенствовании проведения профилактических прививок в Украине». Осветила докладчик и региональные программы первичной профилактики рака шейки матки в Украине, отметив в заключение, что акушеры-гинекологи должны усилить просветительскую работу для оптимизации усилий по профилактике рака шейки матки путем создания приверженности к вакцинации против ВПЧ у девочек рекомендованного ВОЗ возраста.

Д-р мед. наук, профессор В.И. Медведь представил несколько докладов, посвященных проблемам экстрагенитальной патологии в клинической практике акушеров-гинекологов и репродуктологов. В докладе «Вспомогательные репродуктивные технологии и экстрагенитальные заболевания: ограничения и препятствия – мнимые, истинные, преодолимые» докладчик остановился на ряде аспектов двух важных вопросов: *При каких экстрагенитальных заболеваниях нельзя проводить экстракорпоральное оплодотворение? Если беременность при экстрагенитальном заболевании наступает естественным путем, то женщина имеет право распорядиться судьбой этой беременности; а имеем ли мы право отказывать женщине в помощи, если при таком же диагнозе беременность не наступает?*



На сегодня в мировой практике ряд экстрагенитальных заболеваний рассматривается как препятствие к материнству, в частности, заболевания сердечно-сосудистой системы IV категории материнского риска, феохромоцитомы, злокачественная или резистентная артериальная гипертензия, IV стадия ВИЧ-инфекции, хроническая болезнь почек V стадии, декомпенсированные диффузные заболевания печени, гормонально зависимые злокачественные опухоли, хотя исчерпывающего списка не существует.

В профессиональной литературе описано достаточно примеров вынашивания беременности и рождения детей женщинами с указанной выше патологией, но в то же время методов точной оценки индивидуального риска предстоящей беременности при различных экстрагенитальных заболеваниях не существует. Беременность и роды при вышеуказанных болезнях, вероятно, ухудшают долговременный прогноз течения и исхода болезни, сокращают продолжительность предстоящей жизни, однако строгих научных исследований с адекватным контролем нет. В Украине данный вопрос регламентирован Приказом МЗ и НАМН Украины № 1030/102 от 29.11.2013 г. «О совершенствовании системы планирования семьи и охраны репродуктивного здоровья в Украине». Всего среди противопоказаний к вынашиванию беременности в Украине насчитывается 60 позиций, связанных с соматической патологией, и 14 – с психическими нарушениями, однако, по мнению докладчика, список излишне расширен, не соответствует современному состоянию медицины и нуждается в пересмотре. Вопрос о допустимости проведения оплодотворения in vitro в случаях тяжелой, сложной экстрагенитальной патологии должен решать мультидисциплинарный консилиум с участием репродуктолога, акушера-гинеколога, терапевта и профильного специалиста. Однако докладчик акцентировал внимание на том, что независимо от решения консилиума пациентка должна быть подробно проинформирована о потенциальных рисках беременности и родов для ее здоровья. По мнению автора, главное, из чего нужно исходить – это предположение, что, вполне возможно, успешная беременность отнимет у больной женщины годы жизни, но она точно прибавит жизни годам.

Докладчик также озвучил основные, по его мнению, пути преодоления препятствий и ограничений для вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) при экстрагенитальных заболеваниях:

- совершенствование законодательной и нормативной базы проведения ВРТ;
- своевременное обновление нормативной базы в соответствии с достижениями медицинской науки;
- диагностика и лечение тяжелой и сложной экстрагенитальной патологии до проведения ВРТ;
- определение индивидуальных противопоказаний к проведению ВРТ мультидисциплинарным профессиональным консилиумом;
- максимально возможное уменьшение гормональной медикаментозной нагрузки на всех этапах проведения ВРТ и ранних сроках беременности.

В докладе «Инфекции мочевых путей у беременных: что нового?» Владимир Исаакович Медведь привлек внимание слушателей к новым данным относительно инфекций мочевых путей (ИМП N39.0), то есть наличия бактерий в моче (бактериурия) в сочетании с воспалительной реакцией мочевых путей макроорганизма, микробно-воспалительных заболеваний органов мочевого тракта без уточнения топического уровня поражения.

Докладчик отметил, что клиническое значение ИМП у беременных трудно переоценить, поскольку известно, что при ИМП риск преждевременных родов возрастает в 2 раза, а риск рождения детей с низкой массой тела – в 1,5 раза.

Профессор В.И. Медведь остановился на материалах обновленных отдельных глав Руководства по урологическим инфекциям 2017 года Европейской Ассоциации Урологов, основанных на результатах систематических обзоров по вопросам, приоритетным для Руководящей группы, в частности, о наиболее эффективном лечении взрослых с бессимптомной бактериурией?

Так, согласно данным клинических исследований, бессимптомная бактериурия (ББ) может защищать от суперинфекции и симптомной ИМП, поэтому лечение ББ следует проводить только в случаях доказанной пользы для пациента, чтобы избежать риска развития резистентности к антимикробным препаратам. Терапия не назначается небеременным женщинам, людям, страдающим сахарным диабетом, пациентам домов престарелых, пациентам с повреждением спинного мозга. Однако терапия целесообразна перед урологическими процедурами и для беременных женщин. Высокую силу (1a – A) имеет рекомендация скрининга и терапии ББ у беременных с использованием стандартных коротких курсов терапии. Докладчик привел анализ данных ряда РКИ, которые дали основание экспертам подчеркнуть, что большинство доступных исследований имеют низкое методологическое качество и относятся к 60–80-м годам прошлого века. С тех пор радикально изменились протоколы диагностики и лечения и доступность медицинских услуг. В новых исследованиях более высокого методологического качества благоприятные эффекты лечения ББ антибиотиками не столь очевидны, поэтому рекомендуется ориентироваться на национальные рекомендации по лечению ББ у беременных женщин. Так, 11 РКИ (n=2002) установили, что антибиотикотерапия значительно уменьшала количество рецидивов ИМП по сравнению с плацебо или отсутствием лечения; в 6 РКИ (n = 716) сообщалось, что антибиотикотерапия более эффективна при разрешении бактериурии по сравнению с плацебо; 8 РКИ (n=1689) показали, что лечение антибиотиками ассоциировалось с меньшим числом случаев низкой массы тела новорожденных по сравнению с плацебо или отсутствием лечения; а в

4 РКИ (n=854) сообщалось о более низкой частоте досрочного родоразрешения на фоне антибиотикотерапии по сравнению с плацебо или отсутствием лечения.

Данные РКИ по изучению преимуществ однократной дозы или короткого курса лечения ББ показали отсутствие существенных различий между двумя подходами. Так, в 3 РКИ сообщалось о рецидивах симптомных ИМП без значимой разницы между двумя курсами терапии; в 9 РКИ не отмечено существенной разницы между двумя длительностями терапии в отношении скорости излечения ББ; в 6 РКИ сообщалось, что однократная доза лечения была связана со значительно меньшими побочными эффектами по сравнению с краткосрочным курсом лечения; в 3 РКИ не установлено значительной разницы между двумя длительностями лечения в отношении частоты досрочного родоразрешения; но в 1 РКИ сообщено, что было значительно больше детей с низкой массой тела при рождении при приеме однократной дозы по сравнению с краткосрочным курсом лечения.

Таким образом, отметил докладчик, однократная доза связана со значительно более низкой частотой побочных эффектов, но значительно более высокой частотой низкой массы тела при рождении; для лечения ББ во время беременности следует применять стандартный краткосрочный курс лечения, хотя следует подчеркнуть, что общее качество научных данных, подтверждающих эту рекомендацию, невысоко.

Докладчик остановился также на вопросах профилактики рецидивирующих ИМП, посткоитального цистита у женщин, уделил внимание вопросам резистентности к противомикробным препаратам при ИМП, озвучил контрверсионные аспекты применения пробиотиков, иммуноактивной профилактики, роли фитотерапии в лечении и профилактики рецидивов ИМП, изложенные в Руководстве по урологическим инфекциям 2017 года.

Интерес вызвал доклад д-ра мед. наук О.А. Волошина «Fast Track-хірургія. Особливості застосування протоколів у гінекології (Прискорене відновлення після операції – ERAS)», представивший возможности и перспективы данного метода в гинекологии.

Термин «FAST TRACK» был впервые использован профессором, д-ром мед. наук, оперирующим гастроэнтерологом Хенриком Кехлет в 1990 году. Основными целями данного метода были: операция без боли и стресса; более низкие уровни изменений функций органов; снижение заболеваемости; ускорение выздоровления, уменьшение потребности в госпитализации.

Метод основывается на 4 принципах:

- контролируемая реакция на стресс и боль;
- контроль всех отягощающих факторов;
- отмена традиции и принцип «чтобы что-то сделать»;
- обучение медсестер, хирургов и пациентов, для чего используются различные методы и подходы, изложенные автором в докладе.

Ослабление хирургической реакции на стресс: минимально инвазивные хирургические техники, эпидуральная анестезия, глюкокортикоиды, β-блокаторы, нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), габапентаноиды, местная анестезия.

Реализация доказательных методов ведения периоперационного периода: отказ от подготовки кишечника перед операцией; применение раствора глюкозы за 2 ч до операции в сочетании с адекватной водной и электролитной нагрузкой; отказ от рутинного использования дренажей и назогастральных зондов; раннее удаление мочевого катетера; использование прокинетиков; раннее начало послеоперационного приема пищи; ранняя мобилизация.

Докладчик особо акцентировал внимание на том, что предоперационное обследование и оптимизация функций органов направлены на снижение рисков операции. Необходимо прекращение употребления алкоголя и курения за месяц до планового вмешательства, поскольку это способствует уменьшению частоты таких осложнений, как кровотечение, инфицирование, осложнения со стороны сердечно-сосудистой и дыхательной систем. Подготовка кишечника является дискомфортной для пациента и приводит к дегидратации и нарушению электролитного баланса и больше не используется в плановой хирургии. Тем не менее подготовка кишечника может иметь большое значение для отдельных пациентов, например, в случае плановой резекции кишечника.

Согласно современным рекомендациям, продолжительность предоперационного голодания должна составлять 2 ч для жидкостей и 6 ч для еды. Однако доказано, что дооперационное голодание существенно снижает резервы гликогена в печени и вызывает послеоперационную резистентность к инсулину, результатом чего является уменьшение восстановительных ресурсов организма. Автор подчеркнул, что предоперационное питание и насыщенная углеводная диета снижают предоперационную жажду, чувство голода, волнение и значительно – послеоперационную инсулинорезистентность.

Интраоперационная инфузионная терапия играет ключевую роль в нормализации работы сердечно-сосудистой системы. Однако необходимо помнить о правильном выборе объема инфузии, поскольку уменьшение объема инфузии с 40 до 15 мл/кг позволяет уменьшить количество осложнений со стороны дыхательной и сердечно-сосудистой систем, ускорить послеоперационную реабилитацию.

Еще одним важным моментом является соблюдение температурного режима, поскольку температура в операционной и использование инфузионных растворов может приводить к перегрузке центров терморегуляции, а препараты для общей анестезии дополнительно нарушают работу терморегуляторного центра гипоталамуса. Доказано, что через 2 ч после начала операции температура ядра (базальная температура) снижается на 1–3 °С, тем самым в 2–3 раза увеличивается риск послеоперационных инфекционных осложнений, кровопотери, нарушений сердечного ритма.

Также автор остановился на вопросах анестезии, призванной сводить к минимуму хирургический стресс. Эпидуральная, спинальная или периферическая региональная анестезия остается ключевым элементом программы «FAST TRACK» и связана с ослаблением эндокринного стрессового ответа, повышенной перистальтикой кишечника, снижением воспалительной реакции и оптимальным снижением болевых ощущений, но их применение должно быть строго по показаниям. Важным моментом также является использование альтернативы опиоидной анальгезии. Купирование боли достигается назначением 2–3 лекарственных средств, которые потенцируют действие друг друга и позволяют использовать более низкие курсовые дозы препаратов: НПВП (ингибиторы циклооксигеназы-2 (ЦОГ-2), парацетамол, α_2 -адреномиметики, кетамин и глюкокортикоиды (в минимальных дозах), декстрометорфан, габапентин и прегабалин, превентивная локальная анестезия и ранняя послеоперационная инфльтрационная анестезия. Докладчик остановился также на вопросах ранней пероральной гидратации и раннего энтерального питания (через 6 ч после операции). Потребление более 300 мл жидкости в день операции и прекращение инфузии в первый день облегчают раннее восстановление функции кишечника, позволяют уменьшить введение растворов, способствуют мобилизации, приводят к более быстрому восстановлению, уменьшают послеоперационное пребывание в стационаре. В течение 1-го и 2-го дня после операции вместе с жидким питанием назначают твердую пищу.

Докладчик осветил критерии выписки пациентов: контроль боли с помощью пероральных анальгетиков; прием пищи и отсутствие внутривенного введения жидкости; восстановление подвижности в полном объеме; все перечисленное выше и желание вернуться домой.

Докладчик отметил, что опыт применения протоколов FT-хирургии у гинекологических больных показал, что они позволяют улучшить течение раннего послеоперационного периода, уменьшить послеоперационный болевой синдром, риск пареза кишечника и сократить сроки реабилитации.



Д-р мед. наук, профессор Е.Е. Шунько в докладе «*Энтеральное та парентеральне харчування передчасно народжених дітей – світові стандарти та практика в Україні*»

остановилась на некоторых ключевых моментах мировой практики и актуальности проблемы. Ежегодно в мире преждевременно рождается около 15 млн детей, частота преждевременных родов в разных странах составляет 7–11%. Уровень выживания,

прогноз качества жизни и развития определяется социально-экономическим развитием страны, отношением общества к матери и ребенку.

В Украине частота преждевременных родов составляет 5% и не имеет тенденции к снижению. Ежегодно в Украине преждевременно рождаются более 20 000 детей, в то же время для оптимального постнатального развития ребенка важное значение имеет питание.

Питание преждевременно родившегося ребенка в раннем возрасте влияет на его состояние здоровья и развитие, на развитие всех органов и систем организма, обеспечивает гармоничное развитие головного мозга, иммунной системы, является важным методом профилактики и лечения различных заболеваний. Кроме того, от сбалансированности питания первых лет жизни в дальнейшем зависит психическое здоровье, интеллектуальный уровень, социальная адаптация. Недостаточное поступление питательных веществ в период внутриутробного развития приводит к задержке внутриутробного развития, влияет на реализацию генетического потенциала организма, повышает риск заболеваний в будущем, ухудшает дальнейшее качество жизни ребенка и коррелирует с задержкой психоэмоционального и моторного развития в дальнейшем.

Докладчик подчеркнула, что современные принципы адекватного питания недоношенных детей предусматривают: обеспечение адекватных показателей физического развития; профилактику формирования хронических заболеваний, ассоциированных с преждевременным рождением, инфекций и заболеваний взрослого возраста путем пищевого «программирования»; улучшение прогноза развития с формированием физиологического состава тканей организма, снижение частоты негативных отдаленных неврологических последствий преждевременного рождения.

По словам докладчика, питание недоношенных детей должно основываться на следующих основных принципах: парентеральное питание с первых часов, уменьшение средней продолжительности периода полного парентерального питания, использование специальных пищевых продуктов (обогаители грудного молока, специальные смеси, отдельные пищевые добавки и т.д.) для оптимального обеспечения пищевых потребностей преждевременно родившегося ребенка. Также рекомендуется обогащать грудное молоко для всех младенцев, родившихся в сроке гестации менее 32 нед, а по дополнительным показаниям – для детей, родившихся в сроке гестации 32–36 нед.

Минимальное трофическое питание начинают материнским молоком (молозивом) в течение первых 48 ч жизни в зависимости от состояния ребенка. Необходимо использование сцеженного грудного молока для начального кормления младенцев с массой тела при рождении меньше 1500 г и/или сроком гестации 32 нед, обогащение грудного молока или использование специальных смесей для детей с массой тела при рождении меньше 1750 г и/или сроком гестации 32 нед. Важна своевременность начала энтерального питания младенцев с массой тела при рождении меньше 1500 г и/или сроком гестации 32 нед. В заключение докладчик подчеркнула, что грудное вскармливание является «золотым стандартом» развития недоношенных детей.

Важные проблемы взаимодействия акушеров-гинекологов и неонатологов в определении перинатального риска беременности, ведении родов у беременных групп риска были озвучены в докладе профессора Е.Е. Шунько «Початкова та реанімаційна допомога при народженні – спільні дії акушерів-гінекологів та неонатологів щодо стабілізації стану дитини». Докладчик подчеркнула важность совместных действий для разрешения проблемных аспектов данной темы. Также отметила отсутствие соответствующих современных акушерских и неонатологических протоколов по ведению преждевременных родов, родов у беременных с факторами перинатального риска, недостаточное обеспечение медицинских учреждений и обучение медицинского персонала по оказанию начальной, реанимационной и постреанимационной помощи новорожденным детям. В Украине при отсутствии надлежащих технологий и стандартов транспортировки беременных, рожениц и новорожденных наблюдается высокий удельный вес транспортировки новорожденных в профильных стационарах.

Концепция начальной и реанимационной помощи при рождении в соответствии с международными стандартами и Приказом МЗ Украины № 225 предусматривает: стабилизацию состояния ребенка при рождении; использование современных методов дыхательной поддержки и мониторинга в родильном зале; пульсоксиметрию в родильном зале, СРАР-поддержку; лечебную гипотермию доношенных новорожденных, что лежит в основе концепций рекомендации ILCOR (Международный комитет, отвечающий за координацию всех аспектов сердечно-легочной реанимации). Важнейшим вопросом является определение необходимости вмешательства и неотложной помощи. Докладчик напомнила, что 85% детей, рожденных в срок, выполняют первый вдох в течение 10–30 с; 10% реагируют вдохом при проведении осушки и стимуляции; 3% начинают дышать после вентиляции под положительным давлением; 2% нуждаются в интубации для поддержки дыхательной функции; 0,1% нуждаются в компрессии грудной клетки и/или введении адреналина.

Согласно рекомендациям международного согласительного комитета по вопросам реанимации (ILCOR) оценка ЧСС при рождении является обязательной, акцентировала докладчик. Недавно полученные данные позволяют предположить, что результаты измерения ЧСС с помощью аускультации или пульсоксиметра являются неточными в течение первых минут жизни младенца, однако аускультация пока остается «золотым стандартом». ЭКГ может использоваться для обеспечения быстрой и точной оценки ЧСС у новорожденных, нуждающихся в реанимации. На сегодня доказана эффективность отсроченного пережатия пуповины – через 1 мин после рождения у доношенных и недоношенных новорожденных, нуждающихся в стабилизации состояния, однако пока нет достаточных доказательств, чтобы рекомендовать отсроченное время пережатия пуповины у новорожденных, требующих полной реанимации.

Общий объем крови в фетальной / плацентарной циркуляции в течение гестации составляет 110–115 мл/кг; на мо-

мент срочных родов 2/3 этого объема находится в сосудах плода и 1/2 – в плаценте. В 30 нед эти объемы примерно одинаковы, а немедленное пережатие пуповины приводит к «потере» 25–35 мл/кг.

Еще одним важным вопросом, по мнению докладчика, является поддержание температурного режима. Температура тела новорожденного без асфиксии должна поддерживаться в пределах 36,5–37,5 °С после родов и в период стабилизации. Остановилась профессор Е.Е. Шунько и на вопросах искусственной вентиляции легких (IPPV) у новорожденных. Основным преимуществом является первоначальное использование постоянного положительного давления в дыхательных путях (СРАР), а не интубация и вентиляция с перемежающимся положительным давлением (IPPV) для спонтанного дыхания у недоношенных новорожденных с респираторным дистресс-синдромом. Также не следует начинать реанимационную помощь новорожденным и недоношенным детям в сроке меньше 35 нед гестации при высоких концентрациях кислорода (65–100%).

Чрезвычайно интересным был доклад «**Беременность как окно возможностей для будущего здоровья**» профессора **Биргит Арабин (Швеция)**, представившей аспекты виртуальной ценности беременности и родов, генетических и эпигенетических последствий в поколениях. Беременность является окном будущего здоровья матери и ребенка, подчеркнула докладчик, поскольку сегодня доказано, что осложнения беременности коррелируют с более поздними сердечно-сосудистыми и метаболическими заболеваниями как матерей, так и детей.

Важнейшие акушерские синдромы, такие, как преэклампсия, преждевременные роды, сахарный диабет при беременности, отслойка плаценты, задержка роста плода, макросомия, перинатальная смерть, взаимосвязаны и отражают предыдущие риски и будущее здоровье потомства и матери и повторяются в семьях как неинфекционное заболевание.

К беременностям повышенного риска относят пациенток с гипертонией, преэклампсией в анамнезе, сахарным диабетом, отслойкой плаценты в анамнезе, ИМТ перед беременностью больше 30 kg/m², мертворождением в анамнезе, материнским возрастом больше 40 лет, системной красной волчанкой, ЗВУР в анамнезе.

Для матери и ребенка физиологическая адаптация во время беременности может выявлять предрасположенность к хроническим заболеваниям, а согласно гипотезе Баркера, осложнения беременности могут привести к заболеванию и смерти у потомства. Имеющиеся данные свидетельствуют о том, что болезни беременности, наоборот, свидетельствуют о наличии хронических заболеваний у матери и даже бабушек (обратная гипотеза Баркера).

Также автор остановилась на важнейших вопросах плацентарной патологии при преэклампсии. Согласно предыдущей теории, нарушение ремоделирования материнских спиральных артерий и дефектных трофобластов приводит к гипоксии плаценты и поражениям ворсин и сосудов плаценты, а также к биохимическому каскаду, приводящему к синдрому, распознаваемому как преэклампсия. Но нарушение плацентарной перфузии предшествует развитию плацентарных поражений, что свидетельствует о том, что они являются следствием, а не причиной преэклампсии.

Докладчик отметила важность распространения рекомендаций Института медицины, основанных на доказательных данных, и увеличение грамотности населения в отношении заботы о здоровье. Так, занятия физическими упражнениями, оптимизация питания на основе консультаций диетолога приводят к снижению развития преэклампсии на 24–60% у страдающих ожирением первобеременных, а при

занятиях активной ходьбой наблюдается снижение развития гестационного диабета (ГД) у женщин с ожирением на 34%. Кроме того, снижение массы тела на 4,5 кг (исследование у 4000 матерей) вызывает снижение частоты ГД на 40% при следующей беременности.



Профессор О.В. Булавенко в докладе «Новые подходы к оценке фимбрий фаллопиевых труб и стигмы овуляции у субфертильных женщин» презентовала результаты исследования, целью которого была оптимизация алгоритма обследования, изучение фенотипических особенностей дистального отдела маточных (фаллопиевых) труб и стигмы овуляции в когорте субфертильных женщин с применением трансвагинального ультразвукового сканирования (ТВС) и техники мобильного гидроакустического окна (МГО). Авторами был предложен новый неконтрастный метод сонографической идентификации маточных труб: чувствительность метода ТВС+МГО при обнаружении сегментов маточных труб составила 0,76 в сравнении с 0,14 для рутинного ТВС (Doshchekyn V.V., 2016).

В представляемом исследовании с применением ТВС в технике МГО (ТВС+МГО) проводилось перекрестное исследование фенотипов фимбрий маточных труб и сонографических особенностей стигмы овуляции в когорте 96 субфертильных женщин. В задачи исследования входило изучение вероятных ассоциаций различных фенотипов фимбрий с патологическими состояниями в анамнезе и сонографической структуры стигмы овуляции. Группу исследования составили 96 пациенток с бесплодием неясного генеза в возрасте от 21 до 39 лет с продолжительностью бесплодия 3,2 года (СІ:1,0–5,0) и ИМТ ≥ 18 to ≤ 30 kg/m². Проходимость маточных труб подтверждена ретро- и проспективно у всех женщин. В качестве зеркала МГО при проведении сонографической идентификации маточных труб методом ТВС+МГО использовали излившееся содержимое фолликула в дни 1–3 по отношению ко дню овуляции (GE Logiq P5 Premium / Logiq 700 Expert). Для изучения сонографических характеристик стигмы овуляции в качестве МГО использовали жидкость возле апекса яичника – признак формирования стигмы, указанный в экспериментальной работе U. Zackrisson и соавторов (2011).

По результатам исследования маточные трубы были визуализированы посредством ТВС+МГО у 32 (33,3%) из 96 субфертильных женщин и идентифицированы четыре основных фенотипа фимбрий маточных труб:

- Fingerlike type (Пальцевидные) – у 19 (59,4%)
- Mastoid type (Сосцевидные) – у 7 (21,9%)
- Fimbriated type (Бахромчатые) – у 4 (12,5%)
- Combined type (Комбинированные) – у 2 (6,3%) женщин.

У 78 (81,3%) из числа 96 субфертильных пациенток была задокументирована овуляция, 48 (62%) женщин – с bulb-type-стигмой овуляции, 11 (14%) пациенток – с flat-type-стигмой овуляции, 19 (24%) – с неидентифицированной стигмой, но подтвержденной комплексом других признаков овуляцией.

Результаты проведенного исследования, заключила докладчик, подтверждают высокую диагностическую ценность применения метода ТВС+МГО для системной оценки дистального сегмента маточных труб, прогноза овуляции или персистенции фолликула у субфертильных женщин. Проведение ТВС+МГО позволяет сделать выбор между процедурой лапароскопии и внутриматочной инсеминацией при

уточнении алгоритма ведения бесплодной пары. Результаты ТВС+МГО могут оказаться решающим аргументом в расчете времени проведения внутриматочной инсеминации или аспирации яйцеклетки в естественном цикле, а процедура ТВС+МГО может использоваться в широкой практике репродуктивной медицины для поиска путей оптимизации фертильности. Профессор О.В. Булавенко подчеркнула, что изучение связи сосцевидного фенотипа фимбрий с воспалительным процессом требует проведения дальнейших исследований.

Актуальной проблеме гиперпролактинемии был посвящен доклад профессора О.В. Грищенко «Значимость гиперпролактинемических состояний для успешной реализации репродуктивных планов женщин».

Патологическая гиперпролактинемия (ГПРЛ) – устойчивое повышенное содержание пролактина в сыворотке крови у небеременных женщин и у мужчин. ГПРЛ является биохимическим маркером гипоталамо-гипофизарной дисфункции и наиболее распространенной нейроэндокринной патологией, поскольку частота патологической ГПРЛ в популяции составляет 17 человек на 1000 населения, чаще всего диагностируют у женщин 25–40 лет, реже – у мужчин того же возраста.

Повышение уровня пролактина выявляют при: аменорее у 15% женщин, галакторее+аменорее – у 75% женщин, бесплодии – у 33% женщин и у 15% мужчин, гипоплазии половых органов – у 95%, галакторее – у 10% женщин и у 99% мужчин, аденоме гипофиза. Патологическая ГПРЛ у женщин – это стабильное повышение концентрации пролактина в сыворотке крови при отсутствии беременности или послеродовой лактации, распространенность составляет 0,5–17%. При этом у каждой 4-й женщины выявляют аденому гипофиза (пролактинома), а у каждой 3-й женщины – в анамнезе беременность и роды.

У женщин пролактин обеспечивает развитие грудных желез (маммогенез), наряду с гонадотропными гормонами синхронизирует созревание фолликула и овуляцию, в период беременности совместно с другими гормонами стимулирует развитие секреторного аппарата грудной железы, поддерживает существование желтого тела и образование в нем прогестерона (гормона материнства), в послеродовой период стимулирует образование молока в грудных железах.

Докладчик особо отметила, что при всех формах ГПРЛ основным методом лечения является медикаментозный (фармакотерапия агонистами дофаминовых рецепторов), а хирургическое вмешательство и лучевая терапия в основном применяются при рефрактерности или непереносимости лечения агонистами дофамина.

В настоящее время существует 3 поколения агонистов дофамина. Наиболее широко применяемым и эффективным является каберголин, а одним из наиболее дискуссионных вопросов является применение каберголина при беременности. За период с 1987 по 1994 г. в 37 клиниках 6 стран Европы и 2 стран Америки проведена выборка и исследование 226 беременностей, наступивших на фоне приема каберголина. Продолжительность приема препарата каберголина составляла от 7 до 144 дней с начала беременности (из них в 154 случаях – 16–60 дней). Исходы беременностей показали, что частота самопроизвольных аборт, многоводия, многоплодия, аномалий развития плода, соотношения мальчик/девочка при приеме каберголина не отличалась от среднестатистических показателей. Не было выявлено тератогенного и эмбриотоксического влияния каберголина, а результаты двенадцатилетних наблюдений свидетельствуют, что лечение каберголином в период зачатия и/или во время

беременности не увеличивает риск невынашивания беременности и возникновения пороков развития плода.

В заключение профессор О.В. Грищенко подчеркнула, что имеющиеся данные свидетельствуют о безопасности карберголина и возможности его использования у женщин с гиперпролактинемией, планирующих беременность.

В докладе «Ошибки при ультразвуковой диагностике заболеваний женской половой сферы» (Волик Н.К.) освещались вопросы дифференциальной ультразвуковой диагностики.

Автор остановился на особенностях УЗ-диагностики пороков развития матки, охарактеризовал некоторые диагностические критерии (отклонение матки в сторону, уменьшение толщины и ширины тела матки, аномальная форма полости матки в поперечных срезах, эхо-изображение интерстициального отдела одной трубы) и подчеркнул необходимость проведения дифференциальной диагностики с определенной патологией. В дифференциации с аденомиозом значение имеют возраст, расположение очага, форма полости матки; с миомой матки с дегенерацией, субсерозной миомой на ножке – возраст, отсутствие циклического болевого синдрома, форма полости матки. Для дифференциации с «опухольями» яичника важна визуализация интактного яичника, с гипоплазией матки – форма полости матки.

Еще одним важным аспектом при УЗ-диагностике заболеваний женской половой сферы является оценка эндометрия в постменопаузе, а именно – дифференциация диффузного и очагового процессов. При этом важно помнить о симптоме дискретной экзогенной полоски, симптоме дискретной сосудистой ножки, наличии кистозных полостей.

Докладчик подчеркнул, что при проведении оценки кист придатков матки необходимо в первую очередь дифференцировать интраовариальные (опухолевидные образования и истинные опухоли) и экстраовариальные (генитальные и экстрагенитальные) образования и особо остановился на вопросе диагностики кист желтого тела, когда важно помнить о наличии имитаторов (свежая кровь, образование, ретракция, лизис сгустка) и о феномене неоваскуляризации и вариабельности внутренней структуры образования.

Особый интерес представлял доклад адвоката **О. Бабич «Состояние правового регулирования вспомогательных репродуктивных технологий в Украине и нерешенные проблемы»**. Докладчик напомнил, что сегодня использование репродуктивных технологий регулируется следующими нормативно-правовыми актами:

- Цивільний Кодекс України від 16.01.2003 № 435-IV.
- Сімейний Кодекс України від 10.01.2002 № 2947-III.
- Закон України «Основи законодавства України про охорону здоров'я» від 19.11.1992 № 2801-XII.
- Наказ МОЗ № 787 від 09.09.2013 р. «Про затвердження Порядку застосування допоміжних репродуктивних технологій в Україні».
- Наказ МОЗ № 579 від 19.11.2004 р. «Про затвердження порядку направлення жінок для проведення першого курсу лікування безплідності методами допоміжних репродуктивних технологій за абсолютними показниками за бюджетні кошти».
- Согласно Гражданскому кодексу Украины (ч. 7, ст. 281):

«Повнолітні жінка або чоловік мають право за медичними показаннями на проведення щодо них лікувальних програм допоміжних репродуктивних технологій згідно з порядком та умовами, встановленими законодавством».

Согласно Семейному кодексу Украины (ст. 123):

«У разі народження дружиною дитини, зачатой в результаті застосування ДРТ, здійснених за письмовою згодою її чоловіка, він записується батьком дитини.

У разі перенесення в організм іншої жінки ембріона людини, зачатого подружжям (чоловіком та жінкою) в результаті застосування ДРТ, батьками дитини є подружжя.

Подружжя визнається батьками дитини, народженої дружиною після перенесення в її організм ембріона людини, зачатого її чоловіком та іншою жінкою в результаті застосування ДРТ».

Докладчик также отметил, что существуют и другие нормативные документы, регламентирующие применение ДРТ. «Застосування штучного запліднення та імплантації ембріона здійснюється згідно з умовами та порядком, встановленими Міністерством охорони здоров'я України, за медичними показаннями повнолітньої жінки, з якою проводиться така дія, за умови наявності письмової згоди подружжя, забезпечення анонімності донора та збереження лікарської таємниці» (ст. 48 Семейного кодекса Украины); Приказ МЗ Украины № 787, который включает порядок и условия применения методик ВРТ, алгоритм осуществления лечения методиками ВРТ, медико-правовые вопросы (перечень документов, формы соглашений и т.д.).

В заключение докладчик особо акцентировал внимание на неразрешенных проблемах в законодательстве:

1. Определение терминологии:
 - Бесплодие
 - Эмбрион
 - Суррогатное материнство (СМ)
 - Генетические (биологические) родители
 - Другие.
2. Предельный возраст лица для применения ВРТ (от – до).
3. Статус эмбриона.
4. Статус криоэмбриона (судьба криоэмбрионов в случае развода, смерти и т.д.).
5. Постмортальная репродукция:
 - эмбрион, яйцеклетки, сперма;
 - смерть генетических родителей в программе СМ.
6. Транспортировка биологического материала:
 - между медицинскими центрами на территории Украины;
 - между медицинскими центрами за пределы Украины;
 - пациентами.
7. Донация (спермы / яйцеклеток / эмбрионов)
 - анонимность;
 - круг лиц неанонимных доноров.
8. Донация (гамет) – финансовая компенсация
 - Разрешено / запрещено;
 - Процедура;
 - Объект «купли–продажи».
9. Ответственность за донора.
10. Proceduralные вопросы оформления программы СМ:
 - между участниками программы;
 - договор;
 - регламентация участия агентств;
 - права суррогатных матерей;
 - права генетических родителей;
 - другие.
11. Интересы детей в случае смерти генетических родителей в программе СМ.
12. Регламентация научных исследований с использованием эмбрионов человека:
 - разрешено / запрещено;
 - процедура.

13. Государственный орган контроля в данной сфере.

14. Применение ВРТ отдельным категориям лиц:

- онкобольные;
- ВИЧ-инфицированные;
- законодательные инициативы;
- предельный возраст женщины;
- ограничения в применении СМ к иностранцам;
- СМ.

Профессор С. Дубров в докладе «Сепсис і септичний шок в акушерсько-гінекологічній практиці» представил современные аспекты данной проблемы, актуальность которой не вызывает сомнений. Так, по данным SOAP-study (2006) из 3147 больных у 37,4% выявили сепсис, тогда как по данным отчетов главных областных внештатных анестезиологов Украины (2013) из 440 853 больных сепсис диагностирован у 0,08%.

Докладчик отметил, что, согласно определению, синдром системного воспалительного ответа (ССВО, SIRS) – это ответ организма на раздражитель, который может быть как механическим (травма, ожог и т.д.), так и инфекционным (воспаление), характеризующимся двумя или более признаками: температура тела выше 38 °С или ниже 36 °С; частота сердечных сокращений более 90 в 1 мин; частота дыхательных движений более 20 в 1 мин или рСО₂ менее 32 мм; количество лейкоцитов более 12×10⁹ или менее 4×10⁹ или количество незрелых форм более 10%.

Докладчик обратил внимание слушателей, что в 2016 году классификация была пересмотрена с целью обновить определение сепсиса и септического шока, а также способствовать более ранней диагностике сепсиса.

Так, согласно классификации 2001–2015 гг. сепсис – это наличие инфекции + 2 критерия ССВО, тяжелый сепсис – это сепсис с развитием полиорганной недостаточности, а септический шок – это развитие устойчивой гипотензии несмотря на достаточную инфузионную поддержку.

В классификации 2016 г. сепсис – это угрожающая жизни органная дисфункция вследствие нарушения ответа на инфекцию, а септический шок – это гипотензия на фоне адекватной инфузионной поддержки и присоединении вазопрессоров и уровень лактата ≥2 ммоль/л.

Автор особо подчеркнул важность проблемы акушерского сепсиса, поскольку сегодня в 15% случаев материнской смертности во всем мире причиной являются инфекционные осложнения. Ежегодно в мире регистрируют более 6 900 000 случаев акушерского сепсиса (данные ВОЗ) и 75 000 случаев материнской смертности в год от сепсиса в странах с низким уровнем дохода.

Акушерский сепсис обычно ассоциируется с полимикробной микст-инфекцией, отражая колонизацию половых путей, а распространенность резистентных микроорганизмов, в том числе MRSA и резистентных грамотрицательных бактерий (БЛРС), неуклонно растет.

Докладчик особо остановился на важности соблюдения этапности оказания помощи пациентам с акушерским сепсисом.

А. Начальная реанимация (initial resuscitation) включает неотложное начало мероприятий интенсивной терапии, внутривенное введение растворов кристаллоидов, по меньшей мере, 30 мл/кг в течение первых 3 ч. После начальной реанимации – переоценка объема дальнейшей инфузионной терапии на основе гемодинамического статуса больного. Начальное целевое САТ – 65 мм рт.ст. у пациентов с септическим шоком (СШ), требующих вазопрессорной поддержки. Рост уровня лактата является маркером гипоперфузии тканей, его нормализация определяет эффективность мероприятий интенсивной терапии.

Д. Антибактериальная терапия (antimicrobial therapy) должна начинаться как можно быстрее с внутривенного введения антибактериальных препаратов после определения инфекционного агента (в течение 1 ч). Стратегии дозирования препаратов должны основываться на фармакокинетике/фармакодинамике и специфических свойствах антибиотика. Кроме того, возможно назначение эмпирической комбинированной антибактериальной терапии, направленной на наиболее вероятного возбудителя / возбудителей на начальном этапе лечения СШ (применение не менее 2 препаратов различных классов). Докладчик особо подчеркнул, что комбинированная терапия не может заменяться рутинно при лечении большинства других инфекций, в том числе при бактериемии. Длительность антибактериальной терапии 7–10 дней является адекватной для большинства инфекций, связанных с сепсисом и СШ. Более длительные курсы показаны больным, у которых зафиксированы медленный клинический ответ, очаги инфекции, MRSA-бактериемия, некоторые грибковые или вирусные инфекции, иммунодефицит, в том числе нейтропения. Уровень прокальцитонина может быть использован с целью принятия решения о прекращении антибактериальной терапии у пациентов с начальными проявлениями сепсиса, у которых впоследствии фиксируют ограниченные клинические проявления инфекции.

Е. Контроль очага (control source) имеет важнейшее значение при курации пациентов с ССВО и СШ. Специфический анатомический диагноз источника инфекции должен быть как можно скорее установлен или исключен у пациентов с сепсисом или септическим шоком. После того как источник установлен, необходимо медицинское вмешательство с целью контроля источника инфекции.

Ф. Инфузионную терапию (fluid therapy) следует продолжать до тех пор, пока гемодинамические показатели не улучшатся. Использование кристаллоидов имеет преимущество по сравнению с желатином у пациентов с сепсисом или септическим шоком. Не рекомендуется использовать гидроксипропилкрахмалы (HESs) для внутрисосудистого замещения объема у больных с сепсисом или септическим шоком.

Г. Среди вазоактивных препаратов (vasoactive medications) норэпинефрин (norepinephrine) является препаратом выбора первой линии вазопрессоров. Дофамин в качестве альтернативного вазопрессорного препарата можно применять только у пациентов с низким риском развития тахикардии и абсолютной или относительной брадикардией.

Н. Согласно последним данным, рутинная терапия кортикостероидами (corticosteroids) не предлагается для лечения пациентов с септическим шоком, если адекватная инфузионная реанимация и терапия вазопрессорами способны стабилизировать гемодинамику. Если это не достигнуто, предлагается использование внутривенного гидрокортизона в дозе 200 мг/день.

И. Препараты крови (blood products). Трансфузия эритроцитарной массы показана, когда концентрация гемоглобина снижается менее 7,0 г/дл у взрослых при отсутствии отягчающих обстоятельств, таких, как ишемия миокарда, тяжелая гипоксемия или острая кровопотеря. Не рекомендуется использование эритропоэтина для лечения анемии, связанной с сепсисом. Также не рекомендуется использовать свежезамороженную плазму для коррекции нарушений свертываемости крови при отсутствии кровотечения или планируемых инвазивных процедур. Профилактическую трансфузию тромбоцитов проводят, когда их число менее 10×10⁹. При контроле гликемии (glucose control) применяют протоколы по контролю уровня глюкозы

крови у больных с СШ и сепсисом: использовать артериальную кровь, если у пациента стоит артериальный катетер, а не капиллярную кровь, и его определение с помощью глюкометров.

Р. Профилактика тромбозов осложняется (venous thromboembolism prophylaxis) проводится нефракционированным гепарином (НФГ) или низкомолекулярными гепаринами (НМГ) при отсутствии противопоказаний к применению этих препаратов.

Доцент С.Ю. Вдовиченко в докладе «Тактика семейно ориентированных технологий в частном родильном доме «Адонис» остановился на важных моментах партнерских родов.

Согласно принципам доказательной медицины, роды – это процесс, требующий чистоты, а не стерильности, что предполагает отказ от излишнего, необоснованного использования инвазивных, неприятных и/или ограниченных процедур, обеспечение непосредственного физического контакта между матерью и ребенком сразу после родов и использование исключительно грудного вскармливания, совместное пребывание новорожденного и матери в период нахождения в роддоме.

Докладчик подчеркнул, что организационно-функциональная модель родовспоможения, основанная на семейно ориентированных технологиях, предполагает:

- Технологии, ориентированные на семью
- Репродуктивное здоровье женщины и мужчины
- Подготовку персонала
- Экономическую удовлетворенность учреждения и персонала
- Удовлетворенность пациентки и ее мужа
- Готовность учреждения родовспоможения
- Структуру, стадии развития и функции семьи.

Докладчик озвучил результаты исследования, в котором было проанализировано 34 627 родов, из которых 23 635 проведены на базе городского родильного дома и 10 992 – в центральной районной больнице в 2009–2015 гг. Также было проанализировано 578 родов после ВРТ за период с 2010 по 2016 г., из которых 121 роды проведены в частном родильном доме «Адонис». Полученные результаты позволили автору сделать выводы об увеличении частоты партнерских родов и их положительном влиянии на показатели материнских и неонатальных исходов. Однако докладчик особо подчеркнул, что для полных позитивных результатов необходима специальная подготовка как персонала, так и самой структуры родильного учреждения.

В докладе доцента С. Шурпяка «Відновлення репродуктивної функції: нові стратегії реабілітації пацієнок» были освещены различные аспекты гинекологического гиперпластического синдрома. Докладчик отметил, что в структуре общей гинекологической заболеваемости доброкачественные пролиферативные заболевания женской репродуктивной системы – миома матки, генитальный эндометриоз, гиперплазия эндометрия, мастопатия – занимают ведущее место, при этом сочетанную патологию диагностируют в 60% случаев и объединяют термином «гиперпластический синдром». Ключевыми проблемами у пациенток с гиперпластическим синдромом, которые требуют эффективного решения, являются маточные кровотечения, болевой синдром, невынашивание, бесплодие, снижение качества жизни. На сегодня оценка качества жизни – это надежный, информативный и экономичный метод оценки здоровья больного как на индивидуальном, так и на групповом уровне. Докладчик

акцентировал внимание на том, что сегодня актуальным является не просто вопрос, как лечить определенную патологию, а обеспечение пациентке выполнения репродуктивных планов и/или улучшение качества жизни после лечения. Ключевым моментом является разработка принципов комплексной реабилитации, которая, в свою очередь, должна быть персонализированной.

В настоящее время, отметил докладчик, установлено, что сложные гормональные взаимоотношения, которые возникают у женщин с дисфункцией щитовидной железы, создают предпосылки для возникновения не только монополичных гиперпластических процессов, но и одновременного поражения большинства гормонозависимых органов репродуктивной системы. Доказано, что витамин D участвует в регуляции пролиферации и дифференцировке клеток всех органов и тканей, в том числе клеток крови и иммунокомпетентных клеток. Антипролиферативная и стимулирующая дифференцировку клеток активность витамина D позволяет предположить его роль в развитии и подавлении пролиферативных процессов ряда органов, в том числе репродуктивных (грудной железы, яичников и т.д.). Витамин D регулирует экспрессию генов в тканях репродуктивных органов, как и половые гормоны, модулирует репродуктивные процессы у женщин, в том числе влияет на синтез эстрадиола, прогестерона и антимюллерова гормона (АМГ), поскольку является промотором гена этого гормона. In vitro доказано прямое влияние витамина D на синтез АМГ и развитие фолликулов, а также выявлена связь между уровнями АМГ и витамина D у женщин в возрасте более 40 лет.

Докладчик представил некоторые моменты разработанного лечебно-реабилитационного комплекса, в основу которого положены персонализированный подход со стратификацией рисков, возраста, репродуктивных планов, коррекция коморбидных состояний, изменение образа жизни, физическая и социальная активность и дифференцированная комплексная медикаментозная терапия в зависимости от репродуктивных планов пациентки.

В докладе профессора Р.А. Ткаченко «Профилактика и терапия перипаритальной и перипартальной кровопотери. Что нового?» были рассмотрены новейшие данные, касающиеся возможности профилакировать интраоперационное кровотечение.

Докладчик отметил, что рекомендуется использовать структурированное интервью или анкету пациента, в которых сообщается о клиническом и семейном анамнезе кровотечений и подробная информация о лекарствах, принимаемых пациентом, до операции или инвазивных процедур (Уровень доказательств: 1С).

При плановых операциях рекомендуется использование стандартизированных анкет, оценивающих кровотечение и историю приема лекарственных средств, что предпочтительнее рутинного использования обычных скрининговых тестов коагуляции, таких, как АЧТВ, РТ и количество тромбоцитов (Уровень доказательств: 1С).

Докладчик подчеркнул, что в 2/3 случаев акушерских кровотечений нет прогнозируемых факторов риска, а в 70% случаев отслойка плаценты возникает при беременности низкого риска.

При рассмотрении перипартальных кровотечений рекомендуется осуществлять лечение перипаритальных кровотечений силами многопрофильной бригады. Должен быть предусмотрен протокол лечения с учетом эскалации, включающий утеротонические препараты, хирургические и/или эндоваскулярные вмешательства и прокоагулянты (Уровень доказательств: 1С).

Автор особо подчеркнул, что время – приоритетная цель в борьбе с кровотечением, а не объем кровопотери!

Также, отметил докладчик, необходимо помнить, что гемостатическая ресусцитация предусматривает:

- улучшение прочности сгустка: концентрат фибриногена, криопресипитат;
- уменьшение лизиса сгустка: транексамовая кислота;
- сокращение времени до начала образования сгустка: концентрат протромбинового комплекса;
- улучшение функции тромбоцитов: десмопрессин;
- улучшение фибринового сгустка: рекомбинантный фактор VIIa.

Автор рекомендует назначение транексамовой кислоты при акушерских кровотечениях для уменьшения потери крови, продолжительности кровотечения и количества переливаемых единиц (Уровень доказательств: 1B). Введение транексамовой кислоты должно быть рассмотрено до проведения кесарева сечения (Уровень доказательств: 2C). Также назначение транексамовой кислоты должно быть рассмотрено при дородовом кровотечении (Уровень доказательств: 2B).

Докладчик отметил, что у пациентов, получающих терапию оральными антикоагулянтами, рекомендуется применять концентрат протромбинового комплекса и витамина К в случае возникновения тяжелых периоперационных кровотечений (Уровень доказательств: 1B). Также рекомендуется рассматривать гFVIIa только в качестве терапии последней линии из-за риска тромбоза (Уровень доказательств: 1B), а концентрация фибриногена и количество тромбоцитов должны быть оптимизированы до введения гFVIIa (Уровень доказательств: 2C).

Профессор Ю.П. Серняк в докладе «Ятрогенная травма урологического тракта при оперативных вмешательствах в акушерстве и гинекологии» подчеркнул актуальность данной проблемы, поскольку травма мочевого пузыря и мочеточников в акушерской и гинекологической практике – это нечастое, но грозное осложнение, которое может привести к инвалидности, тяжелым психоэмоциональным расстройствам и даже явиться причиной летального исхода.

Профессор отметил, что травму мочеточника регистрируют при гинекологических операциях в 0,5–11% случаев в зависимости от объема и радикализма вмешательства, повреждение мочевого пузыря в ходе выполнения гинекологических операций происходит в 0,8–12,3% случаев. Акушерские и гинекологические травмы составляют 73% всех повреждений мочеточника и 52–61% травм мочевого пузыря, но только 11,5% повреждений мочеточника и 52% травм мочевого пузыря выявляют и ликвидируют непосредственно после травмы.

Факторами риска повреждения мочеточника, акцентировал докладчик, являются увеличенная матка, предшествующие операции или лучевая терапия, распространенный опухолевый процесс, эндометриоз, спаечный процесс в области малого таза, измененная анатомия таза, существующая травма мочевого пузыря, массивное кровотечение. Наиболее часто повреждения мочеточника происходят в нижней трети (80%), тогда как в средней трети – в 19%, а верхней – в 1% случаев.

Клинические проявления травматизации могут быть разнообразны:

- Гематурия (только в 50% случаев)
- Боль
- Повышение температуры тела
- Выделение мочи по дренажам или из влагалища
- Наличие жидкости в брюшной полости.

Лечение ятрогенных травм урологического тракта, подчеркнул докладчик, осуществляется только хирургическим путем, при этом коррекция непосредственно после травмы позволяет достичь оптимальных результатов. Однако выбор вида операции зависит от характера повреждения, тяжести, протяженности и локализации поражения.

Докладчик представил анализ за период с 2002 по 2017 г. результатов оперативных вмешательств у 151 пациентки в возрасте 21–72 года с травмой мочеточника. Ранние осложнения имели место у 8 (5,3%) пациенток, которым выполняли реимплантацию мочеточника в мочевой пузырь. У 4 (2,6%) женщин наблюдалось выделение мочи по дренажу на протяжении 5–8 сут, что привело к увеличению пребывания в стационаре до 21 дня. У 2 (1,3%) пациенток фиксировали некроз зоны анастомоза с развитием мочевого перитонита, что потребовало выполнения повторного открытого вмешательства с дренированием брюшной полости и повторным наложением анастомоза. У 2 (2,6%) пациенток выполнена нефрэктомия в связи с развитием гнойного пиелонефрита. Все больные находятся под регулярным диспансерным наблюдением, им каждые 6 мес проводят УЗИ, экскреторную урографию, контроль анализов крови, мочи, биохимических показателей.

Также автор сообщил, что в период с 2002 по 2017 г. прооперирована 61 пациентка в возрасте 31–65 лет с травмой мочевого пузыря. Рецидив заболевания возник у 9 (14,7%) больных, в 3 (4,9%) случаях была проведена консервативная терапия, у 6 (9,8%) пациенток потребовалось повторное вмешательство.

В заключение автор еще раз подчеркнул, что ятрогенные повреждения мочеточника и мочевого пузыря являются редким, но тяжелым осложнением тазовой хирургии. Хирургическое вмешательство, при условии строгого соблюдения современных принципов лечения, является единственно возможным путем устранения этих осложнений с хорошими функциональными результатами.

В докладе Е. Н. Сусидко «Методы диагностики трубного бесплодия» представлен анализ достижений в аспекте решения важной проблемы, поскольку, по данным разных авторов, частота трубно-перитонеальных форм бесплодия колеблется от 35 до 60%. Выделяют две основные формы трубного бесплодия: нарушение функции маточных труб и органическое поражение маточных труб, среди причин возникновения которых выделяют: хронический стресс по поводу бесплодия, нарушение синтеза простагландинов, нарушение глюкокортикоидной функции коры надпочечников, воспалительные заболевания половых органов, аппендиэктомия в анамнезе, оперативные вмешательства на внутренних половых органах (миомэктомия, резекция яичников и др.), после родовые осложнения, эндометриоз.

В докладе отмечено, что согласно Приказу МЗ Украины № 787 от 09.09.2013 г. «Об утверждении порядка применения вспомогательных репродуктивных технологий в Украине» объем обследования женщины включает обследование матки и маточных труб.

Докладчик остановился на характеристике прямых (лапароскопическая гистеросальпингография, фертилоскопия) и косвенных (ультразвуковая гистеросальпингоскопия, рентгеноконтрастная гистеросальпингография) методах визуализации маточных труб, подчеркнув, что консервативные методы в 13–25% случаев дают как ложноположительные, так и ложноотрицательные результаты по сравнению с эндоскопическими методами.

«Золотым стандартом» считается лапароскопия с хромогидротубацией, однако метод имеет как плюсы (точность – 95–98%, два в одном – диагностика и лечение), так и минусы

(общий наркоз, пребывание в стационаре, время восстановления 2–3 дня, послеоперационные шрамы, отсрочка планирования беременности в данном менструальном цикле, дороговизна).

Докладчик охарактеризовал достоинства и недостатки других методов.

К плюсам трансвагинальной гидролапароскопии с хромогидротубацией (фертилоскопия) относят точность метода – 90–95%, возможность совмещать с гистероскопией, к минусам – общий наркоз, пребывание в стационаре, время восстановления 2–3 дня, отсрочку планирования беременности в данном менструальном цикле, дороговизну.

Рентгеноконтрастная гистеросальпингография имеет как плюсы – точность метода 70–85%, чувствительность 65%, специфичность 83%, отсутствие общего наркоза, наличие рентгенограммы, так и минусы – лучевая нагрузка, запрет в данном менструальном цикле планировать беременность, аллергия на контраст, транспортировка пациентки в рентген-кабинет после введения катетера, болевые ощущения – до 7,4 балла по десятибалльной шкале.

Ультразвуковая гистеросальпингоскопия: плюсы – это точность метода 50–85% (зависит от УЗ-аппарата), чувствительность от 58% до 95%, специфичность от 50% до 98%, два в одном – диагностика и лечение, отсутствие общего наркоза в амбулаторных условиях, аллергических реакций, необходимость предохраняться после процедуры, болевые ощущения – 4,2 балла по десятибалльной шкале, однако ограничением являются низкая диагностическая точность по сравнению с другими методами и необходимость подготовки (анализы на RW, ВИЧ, HbsAg; мазок на флору влагалища не позднее 7 дней до исследования матки, предварительная консультация с УЗИ (на 3–4-й день менструального цикла), прием спазмолитиков и НПВП за 30–40 мин до манипуляции), а также присутствие акушера-гинеколога, прошедшего специализацию по ультразвуковой диагностике.

Докладчик также отметил важность оценки противопоказаний для проверки состояния маточных труб: обострение воспалительных гинекологических и общих заболеваний; маточные кровотечения; изменение чистоты влагалища без проявлений воспалительного процесса; острые инфекционные заболевания; кисты, опухоли, сактосальпинксы; туберкулез.

Внимание слушателей привлекли доклады, посвященные роли недостаточности витамина D в развитии различной патологии человека.

В докладе профессора Павла Плутовски (Польша) «Чи потрібно гінекологам та акушерам знати про вітамін D?» обсуждалась важность витамина D для организма.

Докладчик привел данные последних исследований, свидетельствующие о чрезвычайной важности витамина D для обеспечения разных процессов в организме человека. Так, костная минерализация повышается, а риск переломов уменьшается при уровне 25(OH)D >24 нг/мл и приеме витамина D в дозе 700–1000 МЕ/сут на 19%. Уровень 25(OH)D >24 нг/мл и прием витамина D в дозе >800 МЕ/сут снижает риск переломов бедренной кости на 37%, других переломов – на 31%.

Докладчик представил анализ рандомизированных исследований, посвященных различным аспектам влияния витамина D на иммунитет, развитие сахарного диабета 1-го и 2-го типа, сердечно-сосудистых заболеваний, общую смертность.

Так, при концентрации 25(OH)D >38 нг/мл в 2,7 раза ниже риск заболеваний, вызванных респираторными вирусными инфекциями (*Сабетта, PLoS One 2010*). Кроме того, на 36% снижается риск заражения при регулярном приеме витамина D (*Бергман, PLoS One 2013, анализ 11 РКИ*). При-

ем витамина D в дозе 1000 МЕ/сут у детей школьного возраста снижает риск гриппа типа А на 67% (*Am J Clin Nutr 2010*), а прием 1600 МЕ/сут для больных с иммунодефицитными уровнями 25(OH)D менее 30 нг/мл значительно сокращает применение антибиотиков (*PLoS One 11 сентября 2016 (9): e0163451*).

Назначение витамина D в дозе 2000 МЕ/сут новорожденным на 85% снижает риск развития сахарного диабета 1-го типа (*Гиттон, Лансет 2001, n=12 000*). В то же время низкие уровни 25(OH)D коррелируют с более высокими уровнями гликозилированного гемоглобина A1c (HbA1c%), тогда как у пациентов, принимавших витамин D, обнаруживаются лучшие показатели гликемического контроля (*Minerva Endocrinol, декабрь 2016 г.; 41 (4): 445–55; Савастуо С., PLoS One 8 сентября 2016 г.; 11 (9): e0162554*). Также достижение уровня 25(OH)D 40 нг/мл на 33% снижает риск развития сахарного диабета 2-го типа (*Сонг, Diabetes Care 2013, мета-анализ 18 исследований*).

На сегодня доказан повышенный риск возникновения сердечно-сосудистых заболеваний, если уровень 25(OH)D <24 нг/мл (*Ванг, Circ Cardiovasc Qual Outcomes 2012, мета-анализ, n=65 994*). Дефицит витамина D (уровень 25(OH)D <17 нг/мл у детей в возрасте 10±5 лет) связан с высоким риском возникновения инфаркта миокарда в возрасте 37±5 лет (OR=1,70; 95% CI : 1,15–2,31; p=0,0007) (*Джонсала М., J Clin Endocrinol Metab; апрель 2015 г., 100 (4): 1469–1476; n=2148*). Прием витамина D в дозе 4000 МЕ/сут в течение года у пациентов с хронической сердечной недостаточностью связан со значительным улучшением сердечной функции (фракция выброса левого желудочка (ЛЖ)+6,07% [95% CI: 3,20–8,95; p<0,0001] и обратного ремоделирования ЛЖ (конечный диастолический диаметр ЛЖ-2,49 мм (95% CI: от -4,09 до -0,90; p=0,002) и конечный систолический диаметр ЛЖ -2,09 мм (95% CI: от -4,11 до -0,06; p=0,043) (*Исследование VINDI-CATE, Витте К.К. Журнал Американского колледжа кардиологии, июнь 2016*).

Прием витамина D и поддержка уровня 25(OH)D в пределах 30 нг/мл, как представляется, связана с сокращением общего риска смертности на 9–28% (*Зиттерман; Am J Clin Nutr 2012, анализ 14 РКИ*). Изучение соотношения риска смерти от всех причин для низких (0–9 нг/мл) и высоких (>30 нг/мл) категорий 25(OH)D составило 1,9 (95% CI: 1,6–2,2; p<0,001).

Кроме того, докладчик акцентировал внимание на роли витамина D в акушерско-гинекологической практике. Так, доказано, что витамин D снижает уровень сыровоточного фактора роста эндотелия сосудов VEGF, что коррелирует с клиническим улучшением состояния у женщин с СПКЯ, которые имеют дефицит витамина D (*рандомизированное плацебо-контролируемое исследование. Нутриенты, 2017*). Причина развития СПКЯ остается неясной, исследования показывают, что дерегулирование VEGF, вероятно, играет роль в его развитии. Женщины с СПКЯ имеют значительно более высокие уровни VEGF, чем женщины без СПКЯ.

Данные имеющихся РКИ указывают на то, что витамин D может положительно влиять на развитие фолликулов и регулирование менструального цикла у больных с СПКЯ, а применение препаратов витамина D в сочетании с метформином превосходит эффективность только метформина в восстановлении регулярного менструального цикла.

Докладчик отметил, что, по данным различных исследований, женщины с 25(OH)D ≥40 нг/мл имели на 59% более низкий риск возникновения преждевременных родов, чем при концентрации ≤20. Скорректированные коэффициенты риска развития преэклампсии (95% доверительные интервалы) для 25(OH)D <10 нг/мл составили 2,4 (1,2–4,8) по срав-

нению с уровнем 25(OH)D 30 нг/мл и выше. При этом подобная корреляция наблюдалась при преэклампсии различной степени тяжести.

В выводах докладчик подчеркнул, что прием витамина D следует рассматривать как важный дополнительный фактор в терапии первой линии многих заболеваний, расстройств и их осложнений, в том числе женской репродуктивной системы. Поэтому применение витамина D должно базироваться на соответствующих руководящих принципах. Женщины, которые планируют беременность, и беременные женщины должны безотлагательно начать прием витамина D.

В докладе профессора В.И. Прохоровой «Дефицит витамину D і проблема ускладненні вагітності» были проанализированы важнейшие аспекты недостатка витамина D в акушерской практике. Докладчик отметила, что около 95% витамина D₃ (холекальциферола) синтезируется в коже под воздействием ультрафиолетового излучения. Холекальциферол взаимодействует с сывороточным витамином D-связывающим белком и через двухступенчатый ферментативный путь с участием 25-гидроксилазы печени и 1 α -гидроксилазы (CYP27B1) экстракренальных тканей и тканей почек превращается в биологически активный гормон кальцитриол – 1 α -25(OH)2D₃. В различных органах и тканях витамин D действует путем связывания с рецептором витамина D (VDR). Регуляция экспрессии VDR является одним из основных механизмов, с помощью которых клетки-мишени реагируют на кальцитриол и меняют режим функционирования. Поскольку VDR и 1 α -гидроксилаза обнаружены в тканях репродуктивных органов, включая яичники, матку, плаценту, яички и гипофиз, очевидна ассоциация витамина D с репродуктивным здоровьем. Витамин D имеет отношение к «истокам развития», воздействуя на программирование развития плода и новорожденного и дальнейший риск заболеваний в детстве и взрослой жизни. Эта зависимость обусловлена эпигенетическим программированием развития плода, что обуславливает риск формирования заболеваний в течение всей жизни.

Профессор обратила внимание, что в течение многих лет считалось, что дефицит витамина D в организме человека наблюдается тогда, когда его концентрация в крови составляет менее 8 нг/мл. Однако недавние исследования привели к переоценке параметров адекватного статуса витамина D в организме и продемонстрировали высокую распространенность его нехватки у населения многих стран мира. Согласно последним данным, оптимальным уровнем витамина D считается концентрация 25(OH)D в крови 30–50 нг/мл, недостаточностью – 20–29 нг/мл, дефицитом – <20 нг/мл, тяжелым дефицитом – уровень 25(OH)D <10 нг/мл. Большинство экспертов, отметила профессор, изучающих влияние витамина D на обменные процессы в организме, сходятся во мнении, что при дефиците 25(OH)D его концентрация ниже 20 нг/мл, а при недостаточности уровень 25(OH)D в сыворотке крови находится в пределах 21–29 нг/мл.

Однако, отметила докладчик, существуют контраргументы в рекомендациях по приему витамина D. Так, определение уровня 25(OH)D в сыворотке крови в настоящее время в Украине не входит в стандарты антенатального сопровождения беременности, а в Приказе МЗ Украины № 417 от 15.07.2011 г. «Об организации амбулаторной акушерско-гинекологической помощи в Украине» указано: «Предоставление беременной развернутой информации по рациональному



питанию с особым упором на отсутствие необходимости рутинного приема витамина D ... (1-й визит)». Хотя в то же время в «Рекомендациях относительно поведения во время беременности» (Приказ МЗ Украины №417) содержится информация, что «во время беременности и лактации рекомендуется потреблять 10 мкг или 400 МЕ витамина D. Женщинам с недостатком витамина D и невозможностью находиться под солнечным освещением рекомендуется назначать препараты витамина D», а также, «что некоторые витамины, такие, как A, D, B₁₂, могут накапливаться в организме и стать токсичными в больших дозах». Для практических врачей это затрудняет принятие решения о назначении витамина D.

Также докладчик акцентировала внимание на том, что дети матерей с низким уровнем витамина D в сыворотке крови во время беременности чаще болеют хроническими заболеваниями, такими, как астма, рассеянный склероз, сахарный диабет 1-го типа, у них диагностируют резистентность к инсулину, шизофрению. А уровень 25(OH)D₃ менее 20 нг/мл в 16 нед беременности связан с 2,7-кратным увеличением риска развития гестационного сахарного диабета на поздних сроках беременности. Рандомизированное контролируемое исследование с участием 350 женщин различных расовых и этнических групп установлено, что прием 4000 МЕ витамина D в день является наиболее эффективным в улучшении состояния здоровья беременных с дефицитом витамина D, при этом циркулирующий уровень 25(OH)D должен достигать 40 нг/мл.

В заключение докладчик привела собственные данные о течении беременности у женщин, которым корректировали недостаток и дефицит витамина D. Дифференцированная коррекция недостатка и дефицита витамина D с этапа прегравидарной подготовки и в течение всего периода гестации позволяет снизить частоту ранних и поздних осложнений гестационного процесса. Частота поздних осложнений беременности у женщин с корректируемым дефицитом витамина D была в 4,2 раза ниже, чем у беременных без коррекции D-статуса, что подчеркивает важность коррекции недостатка и дефицита витамина D с этапа прекопценции и в течение всего гестационного процесса.

В докладе «Сахарный диабет как глобальная медико-социальная проблема» поднимались важнейшие вопросы данной патологии. Профессор Б.Н. Маньковский акцентировал внимание на актуальности этой проблемы. По данным 7-го Атласа (IDF, 2015), в мире зафиксировано 415 млн больных сахарным диабетом, а по прогнозам к 2040 году это количество увеличится до 642 млн.

Также автор обратил внимание слушателей на ключевые моменты (IDF, 2015) проблемы: гестационный сахарный диабет диагностируют у каждой 7-й беременной; каждые 6 с 1 человек умирает от осложнений сахарного диабета (5 млн смертей в год), 1 из 11 человек страдает сахарным диабетом, а к 2040 году будет болеть каждый 10-й человек на планете. Кроме того, по последним данным (США) распространенность диагностированного и недиагностированного сахарного диабета выросла с 5,5% в 1988–1994 гг. до 9,3% в 2005–2010 гг., предиабета – с 6 до 12%, ожирения – с 44 до 61%.

Вместо выводов докладчик охарактеризовал неотложные задачи, решение которых имеет важнейшее значение. А именно:

- Улучшение диагностики сахарного диабета 2-го типа
- Введение системы «реимбурсации» в обеспечении больных сахарным диабетом инсулином
- Устранение административных барьеров при выборе оптимальных индивидуализированных методов терапии лечащим врачом
- Создание системы референтного ценообразования
- Организация системы обучения больных сахарным диабетом по общим программам

- Обеспечение возможности самоконтроля заболевания
- Проведение скрининга на выявление ранних стадий развития диабетической нефропатии, диабетической ретинопатии, нейропатии
- Создание сети подиатрических кабинетов
- Обеспечение контроля сахарного диабета на основании определения уровня гликозилированного гемоглобина 2–4 раза в год
- Улучшение возможности заместительной почечной терапии и трансплантации почки у больных сахарным диабетом
- Организация скрининга всех беременных для своевременного выявления гестационного сахарного диабета
- Проведение медицинских, организационных мероприятий по улучшению контроля сахарного диабета у беременных с целью достижения исходов беременности при сахарном диабете, сопоставимых с таковыми в общей популяции.

В докладе М.Ф. Аникусько «Оцінювання гормональної терапії з позиції стану грудної залози» обговорювалися важливі питання взаємодії акушерів-гінекологів і онкологів. Докладчик зауважив, що при оцінці можливості менопаузальної гормонотерапії (МГТ) з позиції стану грудної залози існує конфлікт інтересів гінекологів і онкологів.

Роль гінеколога: призначення МГТ, визначення її тривалості, типу, оцінювання її ефективності і безпеки. Крім того, гінеколог може модифікувати ризик розвитку раку грудної залози (РГЖ).

Роль онколога: навчити гінеколога розпізнавати загрози для жінки при МГТ, зменшити ймовірність розвитку РГЖ.

Докладчик зауважив, що згідно з усіма рекомендаціями перед призначенням МГТ необхідно провести маммографію. Мета маммографії перед ініціацією МГТ – виключити оккультний РГЖ і передракові захворювання.

Захворювання грудної залози, зауважив докладчик, можна розділити на:

- Не підвищуючі ризик – аденоз, апокринні зміни, ектазія протоків, м'яка епітеліальна гіперплазія звичайного типу. При цій патології МГТ не протипоказана.
- Деякі підвищуючі ризик (в 1–2 рази) – гіперплазія звичайного типу, середня або виражена, папіллома, склерозуючий аденоз. При цій патології МГТ не протипоказана, однак тільки при активному динамічному спостереженні.
- Середні підвищуючі ризик (в 4–5 рази) – атипична гіперплазія або пограничні захворювання, атипична протокова гіперплазія, атипична долькова гіперплазія. МГТ – протипоказана!
- Сильно підвищуючі ризик (в 8–10 рази) – долькова карцинома *in situ* однієї або обох залоз, протокова карцинома *in situ* одностороння, локальна. МГТ категорично протипоказана!

Докладчик привів дані про оцінку п'ятирічного ризику розвитку РГЖ в залежності від щільності тканин грудної залози (BIRADS), віку, менопаузального статусу, прийняття МГТ.

Ризик розвитку РГЖ був *найменшим* при низькій щільності залози (I):

- вік 55–59 років, п'ятирічний ризик розвитку РГЖ: 0,8% (95% СІ: 0,6–0,9%) – для непринимавших МГТ і 0,9% (95% СІ: 0,7–1,1%) – для приймачих ЗГТ – естрогени (Е), Е+прогестерони (Пр).

Ризик розвитку РГЖ був *найвищим* при високій щільності залози (IV):

- вік 55–59 років, п'ятирічний ризик розвитку РГЖ: 2,4% (95% СІ: 2,0–2,8%) – для непринимавших МГТ, 3,0% (95% СІ: 2,6–3,5%) – для приймачих монотерапію МГТ (Е) і 4,2% (95% СІ: 3,7–4,6%) – для приймачих комбіновану МГТ (Е + Пр).

Автор зауважив, що дані досліджень вказують, що Е+Пр асоціювалися з більшим ризиком розвитку РГЖ у жінок з щільною грудною залозою порівняно з не приймачими МГТ; Е в менопаузі не збільшували захворюваність РГЖ; Е підвищили ризик розвитку РГЖ у жінок в менопаузі з щільною грудною залозою порівняно з не приймачими МГТ (але в меншій ступені, ніж Е+Пр); Е незначительно збільшували ризик розвитку РГЖ в менопаузі при середній щільності залози.

Підводячи підсумок, докладчик акцентував увагу на практичній цінності маммографії в визначенні щільності тканин грудної залози для можливості оцінки ризику МГТ, оптимізації діагнозу, скринингу, профілактичного лікування.

В доповіді д-ра мед. наук Н.Ю. Педаченко «Ожиріння та ризик розвитку патології молочних залоз. Погляд дослідника» розглядалися питання діагностики і лікування метаболічного синдрому в акушерстві і гінекології.

Сьогодні експерти ВОО оцінюють метаболічний синдром як пандемію ХХІ століття, його поширеність становить 25–35%. За прогнозами ВОО, в 2025 році в світі кількість людей з ожирінням досягне 300 000 000 осіб (ВОО, 2000; Чубриєва, 2008). В акушерстві і гінекології проблема метаболічного синдрому актуальна завдяки високій частоті овариально-менструальної дисфункції з наступним розвитком безпліддя і невинашивания. Докладчик зауважив, що в даний час пріоритетним напрямком сучасної медицини є збереження фертильності і запобігання гормонозалежній онкологічній патології матки і грудної залози у жінок з метаболічним синдромом (Gross A., 2013; Hogn L.C., 2017), оскільки метаболічний синдром не тільки є фактором ризику розвитку кардіоваскулярних захворювань і цукрового діабету 2-го типу, але і предиктором гормонозалежній онкологічній патології, такої, як рак ендометрія і рак грудної залози.

Автор акцентувала увагу на тому, що найбільше впливає на формування ризику виникнення доброякісних захворювань грудних залоз (ДЗГЗ) має гіперінсулініємія: при підвищенні концентрації інсуліну вище 17,5 $\mu\text{IU/ml}$ ймовірність розвитку доброякісної патології груди збільшується майже в одинадцять разів, зниження рівня ліпокаліна менше 49 ng/ml збільшує ймовірність розвитку ДЗГЗ в три рази, а зниження рівня адипонектину нижче 14,6 cg/ml підвищує ймовірність розвитку ДЗГЗ в два рази.

В висновку докладчик нагадала, що вже доведено – дисфункція жирової тканини негативно впливає на жіночу фертильність і якість життя. Тому з метою своєчасного виявлення патології репродуктивної системи всім пацієнткам з метаболічним синдромом цілеспрямовано проводити скринингове ультразвукове дослідження статевих органів і грудних залоз, визначення рівня інсуліну, ліпокаліна і адипонектину для оцінки ймовірності розвитку ДЗГЖ.

В докладе профессора В.А. Потапова «Неожиданные и ожидаемые результаты терапии микронизированным прогестероном гиперплазии эндометрия: клиническое и иммуногистохимическое исследование» обсуждались дискуссионные вопросы патологии.

По данным докладчика, терапия гиперплазии эндометрия без атипии неэффективна при низкой экспрессии рецепторов прогестерона в клетках эндометрия (гормонорезистентные формы гиперплазии). Следовательно, при принятии решения о назначении препаратов прогестерона для терапии гиперплазии эндометрия желательнее провести исследование экспрессии рецепторов прогестерона в клетках эндометрия для уточнения точек фармакологического эффекта. Профессор В.А. Потапов также отметил, что максимальный терапевтический эффект микронизированного прогестерона в дозе 200 мг/сут при гиперплазии эндометрия с достаточно высоким уровнем экспрессии рецепторов прогестерона наблюдается только к 6-у месяцу терапии.

Докладчик отметил, что фармакологический антипролиферативный механизм микронизированного прогестерона связан с повышением дифференцировки клеток и снижением их способности к делению и, в меньшей степени, с блокадой эстрогеновых рецепторов и восстановлением контроля генов-супрессоров за клеточным циклом, нормализацией процесса апоптоза, баланса вновь образованных и отмерших клеток, что является патогенетическим обоснованием выбора микронизированного прогестерона для терапии гиперплазии эндометрия.

В докладе профессора В.С. Свинцицкого «До питания диагностики нормы шейки матки» были рассмотрены важные вопросы диагностики патологии шейки матки, при этом диагностика нормы включает цитологическое исследование (РАР-тест), ВПЧ-тестирование, кольпоскопию.

Докладчик остановился на практическом применении цитологической классификации, которая получила название «система Bethesda» (1989, 1991, 20014) и была предложена Национальным Институтом Рака в США:

- NILM (Negative for Intraepithelial Lesion or Malignancy) – отрицательный на интраэпителиальные поражения и злокачественные новообразования;
- ASCUS (atypical squamous cells of undetermined significance) – атипичные клетки плоского эпителия неопределенного происхождения;
- ASC-H (atypical squamous cells can not exclude HSIL);
- LSIL (Low-grade Intraepithelial Lesion) – поражение эпителия легкой степени или CIN-I;
- HSIL (High-grade Intraepithelial Lesion) – поражение эпителия тяжелой степени, термин объединяет дисплазию умеренной степени, дисплазию тяжелой степени и внутриэпителиальный рак (CIN2I и CIN3I соответственно); плоскоклеточная карцинома.

Автор акцентировал внимание на правилах подготовки к проведению цитологического исследования:

- оптимально 10–20-й день менструального цикла;
- нежелательно при воспалительных процессах;
- за 24 ч исключить использование любых вагинальных средств, половые контакты;
- забор материала не ранее чем через 24 ч после осмотра гинекологом и кольпоскопии;
- забор материала не ранее чем 5–6 нед после родов;
- забор материала не ранее чем через 3 нед после предыдущего цитологического забора;
- забор материала не ранее чем через 3 мес после хирургического вмешательства на шейке матки.

Докладчик отметил факторы, которые негативно влияют на качество цитологического мазка: менструация, воспаление, тяжелая атрофия, беременность, послеродовой период, кормление грудью, радиотерапия, и привел данные о заболеваемости раком шейки матки в США и Канаде, которая составляет 8,1 (6,6) и 8,1 (6,3) соответственно.

Докладчик представил принципы скрининга рака шейки матки в этих странах. До возраста 21 год скрининг рака шейки матки не проводят; ВПЧ-тестирование в этой группе не проводят с целью скрининга, а также с целью менеджмента патологических мазков. В возрасте 21–29 лет проводят исключительно цитологическое исследование один раз в три года; ВПЧ-тестирование в этой группе с целью скрининга не проводят. В возрастной группе 30–65 лет проводят ко-тест – цитологическое обследование и ВПЧ-тестирование один раз в пять лет (желательно) или цитологическое исследование каждые 3 года (допустимо). В этой группе только ВПЧ-тестирование как скрининговый метод в клинических условиях не рекомендуется. У женщин старше 65 лет скрининг не проводят при условии нормальных предыдущих цитологических мазков. В случае наличия в анамнезе CIN2 и более, проводят рутинный скрининг в течение следующих 20 лет. Вакцинированные женщины подлежат скринингу на общих условиях.

В докладе «Преждевременные роды: лечение и профилактика» профессора Meile Minkauskiene (Литва) обсуждались причины и возможности профилактики данной патологии.

Преждевременные роды (ПР) являются одним из главных синдромов в акушерстве и характеризуются разнообразной этиологией, взаимодействием генов и окружающей среды, длинным латентным периодом, клиникой часто адаптивного характера, активным участием плода.

Докладчик отметила, что полезными интервенциями при преждевременных родах являются: измерение длины шейки матки ультразвуком, когда есть симптомы или факторы риска; введение стероидов, краткосрочный токолиз; отсроченное пережатие пуповины.

Сегодня, по словам докладчика, одним из важных вопросов является применение сульфата магния, поскольку его нейропротекторное действие уменьшает число погибших нейронов, блокирует глутаматные N-метил-D-аспаратат (NMDA)-рецепторы и тем самым препятствует притоку кальция в клетку, уменьшает высвобождение воспалительных цитокинов, образование свободных радикалов и оксида азота при ишемии, проявляет антиапоптотическое действие. Применение сульфата магния производит вазодилатирующий эффект: улучшает мозговое кровообращение, уменьшает гипоксически-ишемическое повреждение, стабилизирует артериальное давление; кроме того, не влияет на частоту оценки меньше 7 по шкале Апгар через 5 мин или на потребность ИВЛ. Однако, отметила докладчик, в группе применения больших доз сульфата магния фиксировали повышение перинатальной смертности и увеличение числа случаев некротического энтероколита, что диктует применение сульфата магния только в активной фазе ПР, а длительное применение (>48 ч) противопоказано (FDA – категория D).

Докладчик также акцентировала внимание на том, что применение стероидов снижает перинатальную смертность на 50%.

Отдельно докладчик остановилась на применении прогестерона, который имеет токолитический, противовоспалительный эффекты, ингибирует созревание шейки матки, предотвращает ПРПО. Его применение снижает (Кокрановский мета-анализ, 2010): частоту ПР на 50%, если в анамнезе были спонтанные ПР и на 45% – при укороченной шейке

матки; на 50% – неонатальную смертность и заболеваемость, частоту желудочковых кровоизлияний и респираторного дистресс-синдрома. Автор отметила, что для того, чтобы предотвратить 1 преждевременные роды до 33 нед, надо назначать прогестерон 12 беременным с укороченной шейкой матки (10–20 мм) (*мета-анализ 2016: 5 исследований, n=974, OPTIMUM*).

Однако, отметила докладчик, существуют нерешенные вопросы применения прогестерона:

- одинаково ли эффективен прогестерон в дозе 90, 100 и 200 мг/день;
- не доказана эффективность лечения активных ПР или после эпизода ПР в сроке 24–34 нед беременности;
- не определена эффективность при очень короткой шейке матки.

Еще одним дискуссионным вопросом, которому уделила внимание докладчик, является применение антибиотиков при ПР. По последним данным, назначение антибиотиков до ПРПО не снижает частоты инфекций новорожденных, и даже может увеличить неонатальную смертность и смертность до 7 лет. В то же время, заключила профессор, эпизод ПР, индуцированный инфекцией или другими факторами, подавляется антибиотиками (иммунный ответ ослаблен), беременность и, следовательно, воспаление и инфицирование плода продолжается, что увеличивает риск поражения мозга плода.

Профессор Sonia Andersson (Швеция) в докладе «Эпидемиология рака шейки матки» остановилась на ключевых аспектах проблемы.

Сегодня рак шейки матки является основной причиной заболеваемости и смертности во всем мире. Каждый год его диагностируют приблизительно 540 000 женщин, из них умирает около 275 000 человек, 88% из которых – в развивающихся странах (2008 г.). Частота рака шейки матки в Швеции составляет 7,5/100 000 женщин. Рак шейки матки в Швеции является относительно редким событием. Ежегодно регистрируют около 500 новых случаев заболевания и 200 смертей, а пятилетняя выживаемость составляет 62%. Такая низкая частота рака шейки мат-



ки в Швеции обусловлена в первую очередь профилактикой путем скрининга. Шведским женщинам в возрасте от 23 до 50 лет предлагается сдавать мазок по Папаниколау каждые три года, а для лиц в возрасте от 50 до 64 лет – каждые 7 лет.

Целью является выявление ранних поражений шейки матки и их лечение до развития рака шейки матки. Из приблизительно одного миллиона мазков по Папаниколау, ежегодно проводимых в Швеции, около 8% (54 000 образцов) показывают признаки атипии.

Докладчик напомнила, что папилломавирус человека вызывает около 5% всех видов рака в мире (10% у женщин) и является самой распространенной в мире инфекцией, передающейся половым путем. Исследования показывают, что более 80% сексуально активных женщин были инфицированы ВПЧ в возрасте до 50 лет. Докладчик показала, что ВПЧ 16-го и 18-го типа вместе наблюдаются в 70% всех случаев карциномы шейки матки, 70% предраковых и 50% случаев потенциально предраковых изменений клеток шейки матки.

Автор акцентировала внимание на тех женщинах, которые должны проходить тестирование на ВПЧ. Это женщины с незначительными цитологическими нарушениями, ВПЧ-тест при первичном скрининге, женщины, прошедшие лечение по поводу CIN, пожилые женщины.

Докладчик отметила, что по их данным, 50% всех случаев плоскоклеточной карциномы шейки матки выявляют у женщин старше 50 лет, хотя только <10% поражений прекурсоров обнаруживают с использованием цитологии в этой возрастной группе, то есть у женщин в период менопаузы эффективность цитологии снижается, а частота случаев рака повышается. В период менопаузы ВПЧ-тест обнаружил в три раза больше женщин с CIN2+ по сравнению с цитологией. В исследовании из Швеции было установлено, что образцы мазков женщин с CIN2+ при биопсии составляли 0,75% (10/1329) от всех образцов, а соответствующая цифра для выборки клеток с помощью мазка по Папаниколау составляла всего 0,25% (15/5943). Таким образом, отметила докладчик, тест на ВПЧ имеет значительно более высокую чувствительность, а также более высокую специфичность.

В заключение докладчик акцентировала внимание на том, что ВПЧ-скрининг более чувствительный к CIN2+ во всех возрастных группах, а после отрицательного теста на ВПЧ наблюдается более длительный период низкого риска развития рака шейки матки.

Современные подходы к лечению тяжелых менструальных кровотечений у женщин репродуктивного возраста

Медицинская газета «Здоров'я України». – Тематический номер «Гинекология. Акушерство. Репродуктология» №2, 2017

Аномальные маточные кровотечения (АМК) отмечаются у женщин практически всех возрастных категорий. Они являются наиболее распространенной причиной обращения к врачу-гинекологу за квалифицированной медицинской помощью. Эта проблема, несомненно, крайне актуальна, поскольку АМК не только негативно влияют на качество жизни пациенток, но и могут свидетельствовать о наличии или высоком риске развития у них серьезной патологии, в том числе и онкологического заболевания. Поэтому врач-гинеколог, сталкиваясь в своей клинической практике с АМК, должен учитывать возможное наличие скрытого злокачественного процесса.

На сегодняшний день вопрос АМК – один из самых активно обсуждаемых: во всем мире данной тематике посвящается большое количество научных работ, исследований и докладов. Так, 27–28 апреля в г. Киеве состоялся I Международный конгресс «Репродуктивное здоровье: мультидисциплинарный подход в непрерывном профессиональном развитии врачей». В рамках конгресса был представлен доклад *доцента кафедры акушерства и гинекологии Каролинского института, ведущего консультанта Каролинской университетской клиники доктора медицинских наук, профессора Мириам Минтс (Стокгольм, Швеция):*



– Подробное рассмотрение такой серьезной проблемы, как АМК, следует начать с определения данной патологии. Термин «аномальные маточные кровотечения» был введен еще в 2005 году рабочей группой Всемирного конгресса акушерства и гинекологии Международной федерации акушеров и гинекологов (FIGO) в г. Вашингтон (США), когда ведущими экспертами из 35 стран мира была пересмотрена концепция определения «дисфункциональные маточные кровотечения» из-за его обобщенности и несоответствия реальной клинической картине. По сути, диагноз АМК устанавливается при наличии отклонений в таких параметрах нормального менструального цикла, как: длительность цикла <24 дней; регулярность – отклонение более 3 дней в ту или иную сторону; продолжительность и объем кровопотери >8 дней и >80 мл соответственно. В зависимости от отклонения от нормы того или иного показателя различают острые, хронические и межменструальные АМК.

Как известно, на развитие АМК влияет множество факторов, поэтому на сегодняшний день их принято определять в соответствии с «Классификационной системой причин аномальных маточных кровотечений у небеременных женщин репродуктивного возраста» PALM–COEIN, утвержденной и рекомендованной к использованию FIGO (2011).

Первая часть названия данной классификации (PALM) включает 4 категории причин, связанных с наличием струк-

турных нарушений в репродуктивных органах: полип, аденомиоз, лейомиома, злокачественное новообразование и неоплазия (Polyp, Adenomyosis, Leiomyoma, Malignancy & hyperplasia). В свою очередь, вторая часть названия (COEIN) подразумевает 5 категорий причин, не связанных со структурной патологией, и к которым относятся: коагулопатия, овуляторная, эндометриальная и ятрогенная дисфункция, а также неклассифицированная причина (Coagulopathy, Ovulatory, Endometrial, Iatrogenic dysfunction, Not yet classified).

По данным, представленным в клинических руководствах Национального института здравоохранения и клинического совершенствования Великобритании (NICE), диагностика АМК должна основываться на нескольких основных принципах. В первую очередь следует оценить объем кровотечения по специально разработанной балльной системе, в которой учитываются степень кровотечения (по отношению к площади гигиенической прокладки или тампона) и его длительность (в днях). После этого обязательным является проведение анализа крови (на гемоглобин и тромбоциты), инструментальных техник диагностики (биопсия эндометрия, гистероскопия) и ультразвукового исследования в качестве метода первой линии. В случае необходимости проводят анализ уровня гормонов щитовидной железы или оценку коагулограммы. При этом определение гормонального статуса (уровня эстрогена/прогестерона) не требуется.

Первоначальный клинический скрининг при наличии чрезмерного менструального кровотечения должен учитывать наличие следующих факторов в анамнезе:

- тяжелое менструальное кровотечение после менархе;
- послеродовое кровотечение, кровотечение во время хирургической операции или стоматологических манипуляций;
- кровотечение из десен во время чистки зубов (1–2 раза в месяц), носовые кровотечения (1–2 раза в месяц), наличие частых случаев кровоточивости десен и кровотечений в семейном анамнезе.

Биопсию эндометрия обязательно следует назначать всем женщинам в возрасте старше 45 лет и тем, у которых, несмотря на назначенное лечение, продолжают регистрировать постоянные АМК. Женщинам в возрастной категории моложе 45 лет биопсию следует проводить при наличии факторов риска: синдрома Линча (наследственного непוליозного колоректального рака), синдрома поликистозных яичников, мутации гена BRCA-1, ожирения.

Как было показано в исследовании S. Bettocchi и соавт. (2001), дилатация и кюретаж не являются адекватными методами диагностики патологии матки. Полученные данные показывают, что при использовании данного метода около 62% основных нарушений не были выявлены. Существуют данные, которые подтверждают высокую информативность одной из техник биопсии эндометрия (специфичность – >98%, чувствительность – >91%) – пайпель-биопсии (F. Dijkhuizen, 2000).

Тем не менее на сегодняшний день золотым стандартом в определении изменений в полости матки является гистероскопия, а ее использование в комплексе с УЗД – самым вы-

сокоинформативным методом диагностики (С. Farquhar et al., 2003). Кроме того, доказано, что проведение гистероскопии не увеличивает риск ретроградной пролиферации рака эндометрия (М. Су, 2000).

С точки зрения рационального подхода к профилактике и лечению АМК, для достижения так называемой чистой полости матки (англ. – clean cavity) наиболее целесообразно применять медикаментозный подход. Среди всей совокупности методов современной медикаментозной терапии особого внимания заслуживают 4 из них:

- применение внутриматочных систем с гестагенами (в частности с левоноргестрелом) в качестве консервативного метода лечения миомы матки: характеризуется высокой эффективностью в отношении уменьшения объема менструальных кровотечений (на 90–96%), однако приводит к нарушению их регулярности;
- применение комбинированных оральных контрацептивов: способствует уменьшению менструальных кровотечений на 43%, однако ассоциируется с высоким риском развития тромбозов, частой тошнотой, появлением ощущения тяжести в грудной клетке и быстрым увеличением массы тела;
- антифибротическая медикаментозная терапия транексамовой кислотой: способствует уменьшению менструальных кровотечений на 50–53% и характеризуется незначительными побочными реакциями, в частности со стороны желудочно-кишечного тракта (тошнота, боль в животе, диарея);
- применение нестероидных противовоспалительных препаратов: из всех перечисленных методов имеет наименьшее влияние на изменение количества маточных кровотечений (36%). Побочные эффекты при их приеме могут наблюдаться прежде всего со стороны желудочно-кишечного тракта (язвенно-генный эффект).

Исходя из представленных данных, наиболее рациональными подходами в профилактике и лечении АМК являются

применение внутриматочных систем с левоноргестрелом и прием транексамовой кислоты.

На сегодняшний день использование внутриматочных систем с левоноргестрелом – один из самых распространенных методов консервативного лечения миомы матки с более выраженным терапевтическим эффектом в отношении АМК по сравнению с оральными контрацептивами.

В свою очередь, как показали результаты систематического обзора В. Naoulou и М.С. Tsai (2012), медикаментозная терапия с применением транексамовой кислоты у пациенток с идиопатическими и тяжелыми менструальными кровотечениями способствовала снижению объема кровопотерь на 26–54%. Дальнейший прием транексамовой кислоты позволяет увеличить показатели качества жизни этих пациенток на 46–83% в сравнении с 15–45% в группе тех, кто получал лечение гестагенами (норэтистероном). Кроме того, было показано, что в сравнении с плацебо применение транексамовой кислоты в комбинации с методикой внутриматочных систем ($p < 0,001$) позволяет достичь лучших результатов в отношении снижения кровопотерь (до 70%) при меноррагии. Также авторами было отмечено, что терапевтические схемы с применением транексамовой кислоты имеют потенциальные преимущества при лечении меноррагии, связанной с наличием миомы матки. В ходе анализа исследований ни одного случая нежелательных побочных реакций со стороны сердечно-сосудистой системы не было отмечено.

Таким образом, исходя из данных современных клинических исследований и систематических обзоров зарубежной литературы, можно сделать вывод о том, что одним из наиболее эффективных и безопасных методов профилактики и лечения АМК у небеременных женщин репродуктивного возраста является медикаментозная терапия с применением транексамовой кислоты. При АМК рекомендовано применять транексамовую кислоту (в Украине – препарат Виданол таблетки) с самого первого дня менструации в дозе 4–5 г в сутки на протяжении 5 дней.

Подготовил Антон Вовчек

Роль гиперпролактинемии в генезе стресс-индуцированного бесплодия и возможности ее коррекции

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

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

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

Была проведена оценка эффективности лечения первичного стресс-индуцированного бесплодия с применением комплексной терапии, направленной на коррекцию психоэмоционального состояния и вторичной гиперпролактинемии у 72 пациенток в возрасте от 24 до 40 лет с репродуктивными планами (38 женщин основной группы и 34 – группы сравнения). 30 здоровых женщин составили контрольную группу. До лечения исследования гормонального гомеостаза показали снижение среднего уровня гипофизарных гормонов, достаточно низкие средние концентрации эстрадиола и прогестерона, умеренно повышенный уровень пролактина и сниженные показатели толщины эндометрия у всех пациенток. Повышенный уровень личностной и реактивной тревожности также отмечался у большинства женщин. Помимо антистрессорной терапии с применением фенибута и мебекара, пациентки основной группы получали мягкий дофаминомиметик Циклодинон®, который способствует угнетению секреции пролактина и нормализации функции гипоталамо-гипофизарно-яичниковой системы. Пациентки группы сравнения получали только антистрессорную терапию. Уже через 3 месяца после начала комплексной антистрессорной терапии в обеих группах снизился уровень реактивной тревожности, и в меньшей степени – личностной тревожности. Динамика восстановления гормонального гомеостаза в группах значительно отличалась. Так, более существенное снижение средней концентрации пролактина и повышение синтеза фолликулостимулирующего, лютеинизирующего гормонов, эстрадиола и прогестерона в сыворотке крови отмечалось в основной группе. В ней же отмечалось увеличение толщины эндометрия. В группе сравнения, где применялась только антистрессорная терапия, наблюдалась только тенденция без полной нормализации. В течение трех лет после курса лечения беременность наступила у 32 (94,11%) пациенток основной группы, и лишь у 17 (50%) – группы сравнения. Из результатов исследования можно сделать вывод о высокой эффективности комбинации антистрессорной и дофаминергической терапии. Следовательно, можно рекомендовать назначение дофаминергических фитопрепаратов, в частности Циклодинона, на фоне антистрессорной терапии пациенткам со стресс-индуцированным бесплодием с целью коррекции психосоматических нарушений и повышения клинической частоты беременности.

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

Бесплодие является одной из важнейших медицинских, социальных и государственных проблем, которая из года в год приобретает все большую актуальность. В настоящее время в Украине насчитывается около 20% бесплодных пар [1]. Такую ситуацию можно считать чрезвычайной не только с внутрисемейной, но и с социальной точки

зрения, поскольку она ведет к снижению репродуктивного потенциала и ухудшению демографических показателей страны [1]. Среди причин бесплодия можно выделить как органические, так и функциональные, а также комбинацию факторов.

Наиболее частыми из них являются трубный, перитонеальный, эндокринный, маточный, шеечный факторы, а также иммунологические нарушения.

Среди всех причин бесплодия значительное место занимает так называемое идиопатическое бесплодие, и несмотря на развитие диагностических возможностей, его частота растет. В медицинской практике принято выделять отдельную морфологическую единицу – стресс-индуцированное бесплодие, которое на протяжении последних лет приобретает все большую актуальность. На данном этапе его можно отнести к одной из разновидностей идиопатической формы бесплодия. Следует также отметить, что способность женщины к зачатию связана не только с состоянием ее репродуктивной системы, но и с ее психоэмоциональным состоянием. В исследованиях, опубликованных журналом *Fertility and Sterility* в 2005 году, специалисты Калифорнийского Университета в Сан-Диего докладывали о том, что стресс может оказывать негативное влияние даже на результаты репродуктивных технологий, включая экстракорпоральное оплодотворение (ЭКО). Однако вопрос стресс-индуцированного бесплодия требует дополнительного изучения с целью выявления перспектив терапии данной патологии для повышения репродуктивных возможностей супружеских пар [8, 9, 10].

Термин «стресс» впервые был введен английским ученым Робертом Гуком в XVII в. Изначально он был использован для характеристики сопротивления технических объектов испытываемой нагрузке. В современной физиологии и медицине (основываясь на клинических исследованиях Г. Селье) стресс рассматривается как состояние изменения гомеостаза, вызванное внешними или внутренними раздражителями (стрессорами), и проявляется сложной системой физиологических и поведенческих реакций, направленных на поддержание или восстановление оптимального равновесия в организме [11]. В соответствии с этими представлениями стресс рассматривается как физиологический синдром, который состоит из совокупности неспецифически вызванных изменений и является неспецифической реакцией организма на предъявляемые к нему требования [18]. Адаптационная реакция каждого человека на стресс определяется множеством факторов, и изменения в способности эффективно реагировать на раздражители (при чрезмерном и/или длительном воздействии) могут привести к болезни. Кроме того, весьма мощные и/или хронические стрессовые факторы могут оказывать вредное воздействие на различные физиологические функции, в том числе на репродуктивную функцию, метаболизм, состояние иммунной системы, а также на поведение и развитие личности [11].

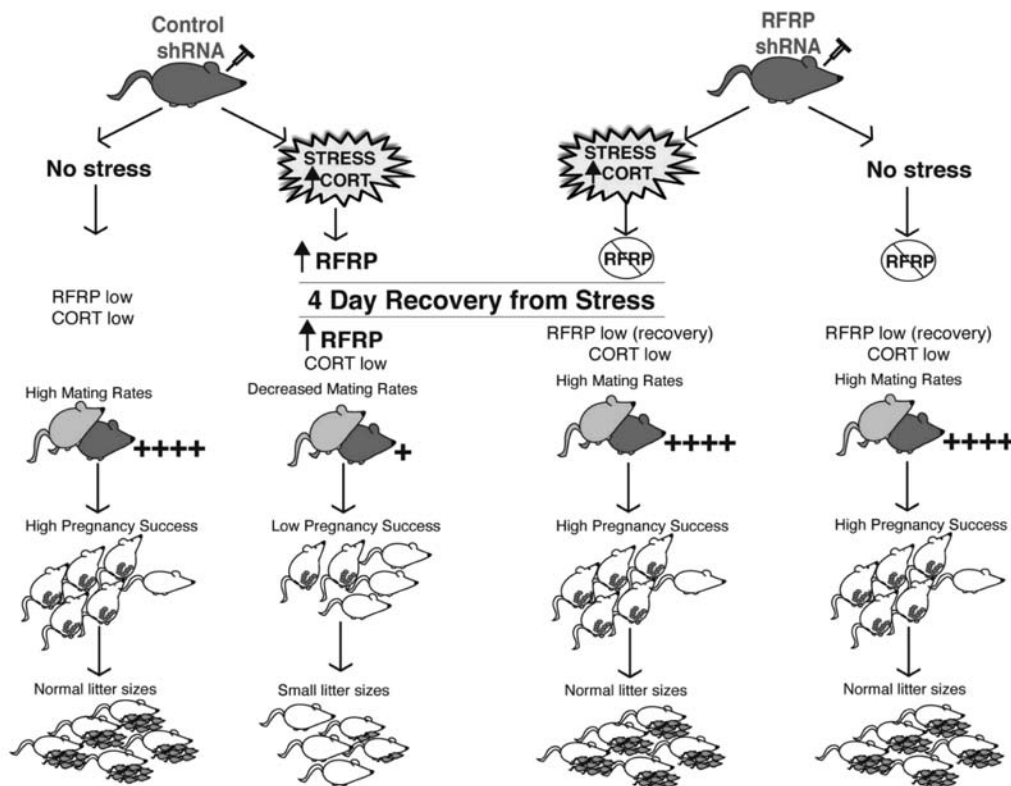


Рис. 1. Участие RFRP3 в механизме возникновения проблем с фертильностью у самок крыс [7]

Основным нейроэндокринным ответом на действие стрессоров и главным механизмом поддержания гомеостаза в условиях воздействия стресса является активация гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы с последующей секрецией адренортикотропного гормона (АКТГ). На повышение уровня АКТГ наиболее быстро реагирует мозговой слой надпочечников, усиливая синтез и выброс катехоламинов (адреналин, норадреналин, дофамин). Адреналин и другие катехоламины оказывают быстрые и мощные эффекты на все сферы жизнедеятельности организма при развитии острой стрессовой реакции. Перестройка базируется на регуляторном изменении функционирования имеющихся внутренних ресурсов [12, 19]. Кроме того, АКТГ стимулирует секрецию глюкокортикоидов, повышение уровня которых становится более плавным и длительным. Кортизол не только обеспечивает адекватную реакцию органов и тканей на хронический стресс, но и адаптирует ткани организма к действию катехоламинов и защищает органы и ткани от воздействия адреналина. Высокий уровень кортизола способствует снижению гонадотропин-рилизинг-гормона (ГнРГ). Параллельно со снижением секреции ГнРГ на фоне влияния глюкокортикоидов происходит повышение уровня гонадотропин-ингибирующего гормона (ГНИГ), что приводит к еще большему снижению секреции ГнРГ, который, как известно, стимулирует синтез, секрецию и высвобождение фолликулостимулирующего (ФСГ) и лютеинизирующего (ЛГ) гормонов. Снижение секреции ФСГ и ЛГ, в свою очередь, может быть причиной нарушения процессов созревания фолликулов, ановуляции, недостаточности лютеиновой фазы, ее укорочения, тем самым уменьшая вероятность успешной имплантации плодного яйца [12, 19].

Под действием стрессора также выделяются нейромедиаторы и гормоны: серотонин и мелатонин. Серотонин относится к биогенным аминам и образуется в серотонинергических нейронах, эпифизе, а также энтерохромаффин-

ных клетках ЖКТ. Кроме прямого влияния на овуляцию путем ингибирования ГнРг повышенный уровень серотонина стимулирует образование пролактина, который наряду с надпочечниковыми гормонами является одним из наиболее активных участников энергетического и пластического обеспечения стресс-реакции: он способен повышать содержание ДНК и РНК, ускорять синтез белка в клетке, повышать активность фосфатаз, увеличивать количество гликогена в клетках, уменьшать потребление глюкозы и кислорода, что обеспечивает адаптацию организма к условиям стресса [12, 18, 24].

Интересен факт открытия гонадотропин-ингибирующего гормона (ГНИГ), обнаруженного впервые 15 лет назад у японской перепелки, который вырабатывается под воздействием стресса и является сильнейшим супрессором фертильности. Его аналог RFRP (RFamiderelated peptide), обнаруженный у млекопитающих, а точнее, у крыс, мышей и приматов, а также выделенный у людей в 2009 году Джорджем Бэнтли, синтезируется в гипоталамусе и снижает синтез и высвобождение гипофизом гонадотропинов (ЛГ и ФСГ) [2, 34]. В частности, у самок крыс RFRP подавляет уровень предовуляционного ЛГ путем ингибирования активации ГнРГ, тогда как у самцов экспрессия RFRP повышается через 24 часа после длительного воздействия стрессора, что позволяет сделать предположение об опосредованном длительном изменении репродуктивной функции [32, 33, 34]. А.С. Geraghty и коллеги [7] экспериментальным путем доказали участие RFRP в механизме возникновения проблем с фертильностью у самок крыс. Исследователи подвергали животных стрессу путем ограничения движения самок ежедневно в течение 3 часов на протяжении 18 дней, что привело к повышению у животных уровня гормонов стресса. Далее крысам позволили восстановиться в течение 4 дней (т. е. одного репродуктивного цикла, эквивалентного менструальному циклу у женщин) и обнаружили, что в то время как уро-

Вещества, регулирующие секрецию пролактина

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

вень стрессовых гормонов нормализуется, уровень RFRP в головном мозге остается высоким. Даже после периода восстановления эти самки были менее склонны к спариванию. Интересен тот факт, что у самок, которые были готовы к спариванию, было меньше шансов забеременеть, а те, которым забеременеть удалось, имели больше шансов на потерю эмбрионов. В целом уровень успеха размножения у этих крыс составил только 21% по сравнению с 76% в контрольной группе животных, не подвергавшихся воздействию стресса [7]. Далее исследователи вводили в мозг крысам генетически сконструированный вирус, чтобы «выключить» ген, способствующий выработке RFRP в период стресса. Это привело к снижению уровня белка RFRP, и способность спариваться, шансы забеременеть и выживаемость эмбрионов восстановились до нормальных уровней – таких же, как и у крыс, не подвергшихся стрессу. Схематическое изображение экспериментов представлено на рис. 1.

Результаты данного исследования свидетельствуют о том, что стрессовое повышение уровня RFRP может приводить к снижению фертильности. В перспективе разработка методов лечения, снижающих уровень RFRP, может способствовать повышению стрессоустойчивости и восстановлению фертильности у женщин со стрессорным бесплодием [32, 34]. Среди причин снижения фертильности значительное влияние оказывает повышение уровня пролактина. Гиперпролактинемия приводит к ингибированию пульсирующей секреции ГнРГ и снижению частоты импульсов ЛГ, блокаде рецепторов ЛГ в яичниках, угнетает стимулирующее влияние эстрогенов на секрецию гонадотропинов.

Вследствие высокого уровня пролактина происходит ингибирование ФСГ-зависимой овариальной ароматазы, результатом чего становится снижение продукции эстрогенов и ингибирование синтеза прогестерона в клетках гранулезы. Все вышеуказанные процессы приводят к ановуляторному бесплодию [21]. Кроме того, пролактин может быть дополнительным фактором, регулирующим секрецию надпочечниковых андрогенов, поскольку у 40% больных с гиперпролактинемией имеется нарушение секреции и метаболизма андрогенов – повышение уровней дегидроэпиандростерона и дегидроэпиандростерона сульфата, что приводит к клиническим проявлениям гиперандрогении (гирсутизм и акне) [20, 21].

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

С целью оптимизации лечения первичного стресс-индуцированного бесплодия была проведена оценка эффективности комплексной терапии, направленной на коррекцию психоэмоционального состояния и вторичной гиперпролак-

тинемии у пациенток с первичным стресс-индуцированным бесплодием.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

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

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

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

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

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

Фенибут – производная ГАМК и фенилэтиламина, применяющаяся в качестве антигипоксанта и антиамнезического средства. Препарат имеет свойства транквилизатора, уменьшает выраженность когнитивных расстройств, проявлений тревожности и страха, нормализует сон, улучшает физическую и умственную работоспособность, имеет свойства антиконвульсанта. У больных с астенией препарат улучшает показатели работоспособности, не вызывая таких побочных эффектов, как возбуждение или раздражительность. Эффективен для лечения больных с вазовегетатив-

ными симптомами, такими, как головная боль, нарушения сна, частые смены настроения, головокружение. В отличие от транквилизаторов, не ухудшает внимания, памяти и скорости психических реакций.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

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

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

Уже через 3 месяца после начала комплексной антистрессорной терапии уровень РТ и в меньшей степени – ЛТ снизился в обеих группах. Так, при проведении тестирования через 1 месяц после начала лечения в I группе в состоянии высокой РТ находилось 9 (23,7%) женщин, а через 3 месяца их число составило всего 6 (15,8%), что было достоверно меньше по сравнению с показателями до лечения – 26 (68,4%) женщин ($p < 0,05$). Во II группе удельный вес пациенток с высоким уровнем РТ также снизился и составил

АКТУАЛЬНЫЕ ТЕМЫ

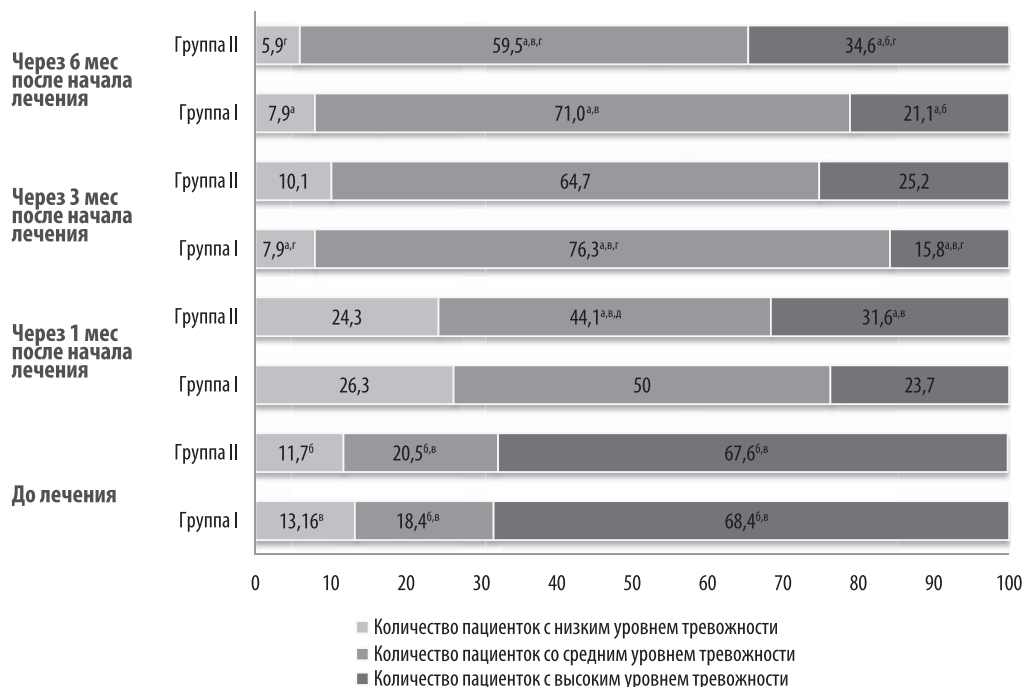


Рис. 2. Показатели оценки уровня РТ в обследованных группах женщин в динамике лечения, %

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

Таблица 2

Средние показатели РТ в обследуемых группах женщин, баллы

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

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

17 (31,6%) женщин через 1 месяц и 9 (26,5%) женщин через 3 месяца после начала лечения по сравнению с показателем до начала терапии – 23 (67,6%) женщины.

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

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

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

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

Исследования гормонального гомеостаза у женщин со стресс-индуцированным бесплодием показали снижение

среднего уровня гипофизарных гормонов (ЛГ и ФСГ) и достаточно низкие средние концентрации (нижние границы нормы) эстрадиола и прогестерона, что подтверждает нарушение гормонального гомеостаза в виде гипофункции центрального генеза (табл. 4).

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

Динамический контроль содержания гормонов в сыворотке крови показал существенное снижение средней концентрации пролактина и повышение синтеза ФСГ, ЛГ, эстрадиола и прогестерона на фоне комплексного лечения в основной группе, в то время как в группе сравнения, где применялась только антистрессорная терапия, подобная

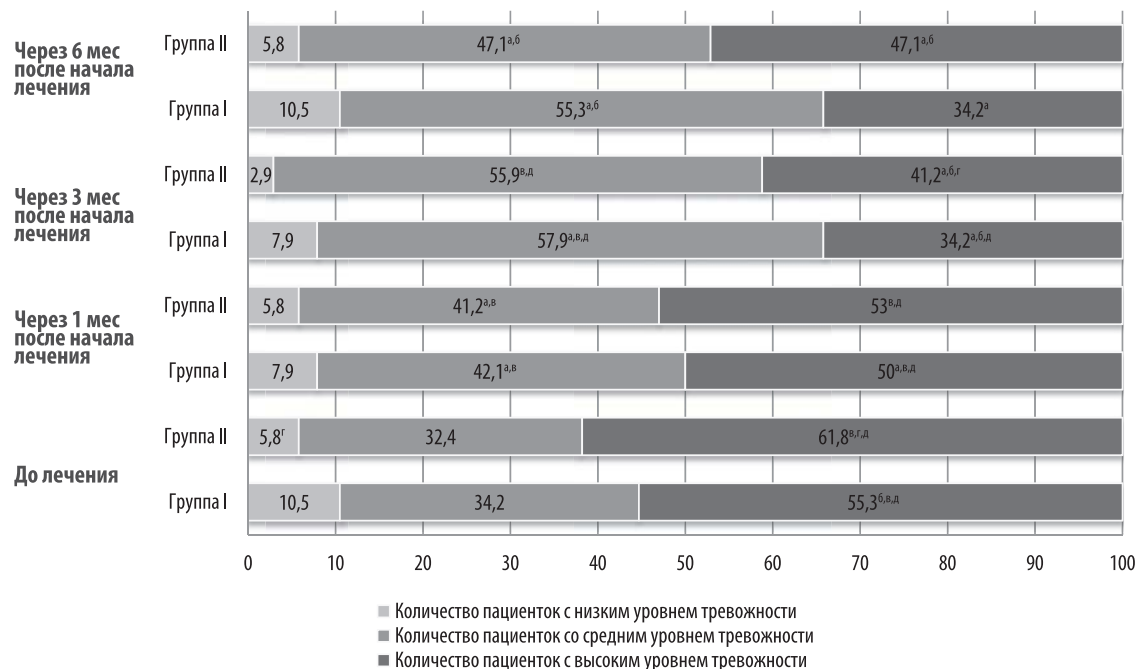


Рис. 3. Показатели оценки уровня ЛТ в обследованных группах женщин в динамике лечения, %

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

Таблица 3

Средние показатели ЛТ в обследуемых группах женщин, баллы

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

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

тенденция наблюдалась, однако полной нормализации не происходило.

Так, у женщин основной группы уже через 3 месяца лечения средняя концентрация пролактина составила $20,59 \pm 1,97$ нг/мл, что было существенно ниже показателя до лечения – $34,47 \pm 2,84$ нг/мл ($p < 0,05$), и находилась в пределах референтных значений, а по окончании шестимесячного курса лечения снизилась еще больше – до $11,48 \pm 0,94$ нг/мл, что соответствовало рекомендуемому средним значениям. Следует отметить, что ни у одной женщины не было отмечено снижения концентрации пролактина до очень низких (ниже 10 нг/мл) показателей, что бывает при применении сильных препаратов синтетического происхождения. Снижение содержания пролактина сопровождалось постепенной нормализацией стероидопродуцирующей функции яичников, выразившейся в увеличении средней концентрации эстрадиола с $57,61 \pm 1,26$ пг/мл перед началом терапии до $93,92 \pm 3,64$ пг/мл через 3 месяца и $121,42 \pm 8,39$ пг/мл через 6 месяцев терапии ($p_{1-2; 2-3} < 0,05$), а также росте среднего уровня прогестерона – с $7,52 \pm 0,42$ нг/мл перед началом терапии до $12,73 \pm 0,95$ нг/мл через 3 и $19,32 \pm 1,61$ нг/мл через 6 месяцев после начала лечения соответственно ($p_{4-5; 4-6} < 0,05$). Че-

рез полгода лечения уровни этих гормонов уже практически не отличались от показателей у здоровых женщин.

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

В соответствии с изменением баланса гормонального гомеостаза у женщин, страдающих бесплодием, происходят изменения в показателях толщины эндометрия, являющегося мишенью для стероидных гормонов. Нарушения морфофункционального состояния эндометрия наблюдаются у 85% женщин с гормональной недостаточностью яичников [35]. Проведенные сонографические исследования отображали показатели толщины эндометрия в основной группе и

Средние концентрации гормонов в динамике лечения, М±m

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

Примечания:

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

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

После проведенной терапии показатели толщины эндометрия увеличились в обеих группах обследуемых женщин. При этом наблюдалось достоверное увеличение ее средних показателей у пациенток, получавших комбинированную терапию: через 6 месяцев лечения средняя толщина эндомет-

рия у них не отличалась от таковой у здоровых женщин. В группе пациенток, получавших лишь антистрессорную терапию, также отмечалось некоторое увеличение средней толщины эндометрия, однако достоверного увеличения отмечено не было, и данный показатель оставался меньшим, чем у здоровых женщин.

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

Таблица 5

Средние показатели толщины эндометрия, М±m

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

Примечания:

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

Выводы

На основании результатов данного исследования можно сделать вывод, что антистрессорная терапия, стабилизируя психоэмоциональное состояние женщины, создает условия для восстановления гормонального гомеостаза, а также функционального и морфологического состояния эндометрия, которые влияют на шансы имплантации плодного яйца, однако не приводит к быстрому и полному восстановлению упомянутых показателей. По этой причине антистрессорная терапия не может рассматриваться в качестве самостоятельного средства лечения данной категории пациентов.

Наиболее полное и быстрое восстановление психоэмоционального состояния, гормонального гомеостаза и морфо-

функционального состояния эндометрия отмечается при сочетании антистрессорной терапии с мягким допаминомиметиком Циклодинон®.

Сочетанное применение антистрессорной терапии и Циклодинона, также способствует существенному повышению вероятности наступления беременности на протяжении 3 лет наблюдения.

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

Роль гіперпролактинемії в генезі стрес-індукованого безпліддя і можливості її корекції

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

Була проведена оцінка ефективності лікування первинного стрес-індукованого безпліддя із застосуванням комплексної терапії, спрямованої на корекцію психоемоційного стану та вторинної гіперпролактинемії у 72 пацієнток у віці від 24 до 40 років з репродуктивними планами (38 жінок основної групи і 34 – групи порівняння). 30 здорових жінок склали контрольну групу. До лікування дослідження гормонального гомеостазу показали зниження середнього рівня гіпофізарних гормонів, досить низькі середні концентрації естрадіолу і прогестерону, помірно підвищений рівень пролактину і знижені показники товщини ендометрія у всіх пацієнток. Підвищений рівень особистісної та реактивної тривожності також відзначався у більшості жінок. Крім антистрессорної терапії із застосуванням фенібуту і мексикалу, пацієнтки основної групи отримували м'який дофаміноміметик Циклодинон®, який сприяє пригніченню секреції пролактину і нормалізації функції гіпоталамо-гіпофізарно-яєчничкової системи. Пацієнтки групи порівняння отримували тільки антистрессорну терапію. Уже через 3 місяці після початку комплексної антистрессорної терапії в обох групах знизився рівень реактивної тривожності, і меншою мірою – особистісної тривожності. Динаміка відновлення гормонального гомеостазу в групах значно відрізнялася. Так, найбільш значне зниження середньої концентрації пролактину та підвищення синтезу фолікулоstimулюючого, лютенізуючого гормонів, естрадіолу і прогестерону в сироватці крові відзначалося в основній групі. У ній же відзначено збільшення товщини ендометрія. У групі порівняння, де застосовувалася тільки антистрессорна терапія, спостерігалася лише тенденція без повної нормалізації. Протягом трьох років після курсу лікування вагітність настала у 32 (94,11%) пацієнток основної групи, і лише у 17 (50%) – групи порівняння. З результатів дослідження можна зробити висновок про високу ефективність комбінації антистрессорної і дофамінергічної терапії. Отже, можна рекомендувати призначення дофамінергічних фитопрепаратів, зокрема Циклодинону, на тлі антистрессорної терапії пацієнткам зі стрес-індукованим безпліддям з метою корекції психосоматичних порушень і підвищення клінічної частоти вагітності.

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

The role of hyperprolactinaemia in the genesis of stress-induced infertility and the possibility of its correction

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

An evaluation of the effectiveness of primary stress-induced infertility treatment was carried out using complex therapy aimed at correcting the psychoemotional state and secondary hyperprolactinemia in 72 patients aged 24 to 40 with reproductive plans (38 women in the main group and 34 in the comparison group). 30 healthy – the control group. Before treatment, studies of hormonal homeostasis showed a decrease in the average level of pituitary hormones, rather low average concentrations of estradiol and progesterone, a moderately elevated level of prolactin and reduced endometrial thickness in all patients. An increased level of personal and reactive anxiety was also noted in most women. In addition to anti-stress therapy with the use of phenibut and mebeclarol, the patients of the main group received mild dopaminomimetic Cyclodion, which promotes oppression of prolactin secretion and normalization of the function of the hypothalamic-pituitary-ovarian system. Patients of the comparison group received only anti-stress therapy. Already 3 months after the start of complex anti-stress therapy in both groups, the level of reactive anxiety decreased, and to a lesser extent – personal anxiety. The dynamics of restoration of hormonal homeostasis in the groups was significantly different. Thus, a more significant decrease in the average concentration of prolactin and an increase in the synthesis of follicle-stimulating, luteinizing hormones, estradiol and progesterone in the blood serum was noted in the main group. In her, an increase in the thickness of the endometrium was noted. In the comparison group, where only anti-stress therapy was used, only a trend was observed without complete normalization. Within three years after the course of treatment, 32 (94.11%) patients of the main group had pregnancy, and only 17 (50%) had a comparison group. From the results of the study, it can be concluded that the combination of antistress and dopaminergic therapy is highly effective. Therefore, it is possible to recommend the prescription of dopaminergic phytopreparations, in particular Cyclodion, against the background of antistress therapy for patients with stress induced infertility in order to correct psychosomatic disorders and increase the clinical frequency of pregnancy.

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

Сведения об авторах

Татарчук Т.Ф. – ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины», 04050, г. Киев, ул. П. Майбороды, 8
Косей Н.В. – ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины», 04050, г. Киев, ул. П. Майбороды, 8; тел.: (044) 483-80-87, (050) 443-04-58. E-mail: nataly.kosey@gmail.com
Регада С.И. – ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины», 04050, г. Киев, ул. П. Майбороды, 8
Яроцька Н.В. – ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины», 04050, г. Киев, ул. П. Майбороды, 8
Горохова А.А. – ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины», 04050, г. Киев, ул. П. Майбороды, 8

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Паращук Ю.С. Безплідність у шлюбi: навч. посiбник / Ю.С. Паращук, О.І. Каліновська, М.Г. Грищенко, В.Ю. Паращук. – Харків: ХНМУ. – 2014. – 124 с.
2. Louis G.M., Lum K.J., Sundaram R., et al. «Stress reduces conception probabilities across the fertile window: evidence in support of relaxation». *Fertil Steril* 95 (2011): 2184–9.
3. Piekarski D.J., Zhao S., Jennings K.J., et al. «Gonadotropin-inhibitory hormone reduces sexual motivation but not lordosis behavior in female Syrian hamsters (*Mesocricetus auratus*)». *Hormones and Behavior* 64 (2013): 501–10.
4. Sanders R. «Blocking hormone could eliminate stress-induced infertility». *Berkeley news online*, Jan 12, 2015. Available from: [http://news.berkeley.edu/2015/01/12/blocking-hormone-could-eliminate-stress-induced-infertility/], last accessed Nov 15, 2016.
5. Sato Y., Suzuki N., Horita H., et al. «Effects of long-term psychological stress on sexual behavior and brain catecholamine levels». *Journal of Andrology* 17 (1996): 83–90.
6. Son Y.L., Ubuka T., Millar R.P., et al. «Gonadotropin-inhibitory hormone inhibits GnRH-induced gonadotropin subunit gene transcriptions by inhibiting AC/cAMP/PKA-dependent ERK Pathway in L[beta]T2 cells». *Endocrinology* 153 (2012): 2332–43.
7. Anna C. Geraghty, Sandra E. Muroy, Sheng Zhao, et al. Knockdown of hypothalamic RFRP3 prevents chronic stress-induced infertility and embryo resorption. University of California, Berkeley, United States. Canadian Institute for Advanced Research, Canada.
8. Батаршев А.В. Базовые психологические свойства и самоопределение личности: Практическое руководство по психологической диагностике. – СПб.: Издательство «Речь», 2005. – С. 44–49.
9. Диагностики эмоционально-нравственного развития /Ред. и сост. И.Б. Дерманова. – СПб.: Издательство «Речь», 2002. – С. 124?126.
10. Практикум по психологии состояний: Учебное пособие / Под ред. проф. О.А. Прохорова. СПб: Издательство «Речь», 2004. – С. 121–122.
11. Селье Г. Очерки об адаптационном синдроме. – М.: Медгиз, 1960.
12. Морозов В.Н. К современной трактовке механизмов стресса / В.Н. Морозов, А.А. Хадарцев // ВНМТ. – 2010. – № 1.
13. Paton A., Harley R., Harvey T. «Editorial». *Vitex: A Newsletter for Lamiaceae & Verbenaceae Research* 1 (2000), available from: [http://www.kew.org/data/vitex/jan00.pdf], last accessed Nov 15, 2016.
14. Merz P.G., Gorkow C., Schrodter A., et al. «The effects of a special *Agnus castus* extract (BP1095E1) on prolactin secretion in healthy male subjects». *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 104.6 (1996): 447–53.
15. Berger D., Schaffner W., Schrader E., et al. «Efficacy of *Vitex agnus castus* L. extract Ze 440 in patients with premenstrual syndrome (PMS)». *Arch Gynecol Obstet* 264.3 (2000): 150–3.
16. Schellenberg R. «Treatment for the premenstrual syndrome with *agnus castus* fruit extract: prospective, randomised, placebo controlled study». *British Medical Journal* 322.7279 (2001): 134–7.
17. Milewicz, A., Gejdel, E., Sworen, H., et al. «*Vitex agnus castus* extract in the treatment of luteal phase defects due to latent hyperprolactinemia. Results of a randomized placebo-controlled double-blind study». *Arzneimittelforschung* 43.7 (1993): 752–6.
18. Дмитриева Т.Б., Дроздов А.З., Коган Б.М. Основные неспецифические системы, адаптирующие организм к острому и хроническому стрессу. Психиатрия чрезвычайных ситуаций. Руководство. – М., 2004. – С. 8–41.
19. Балаболкин М. И. Эндокринология / М.И. Балаболкин. – М.: Медицина, 1989. – 416 с.
20. Вакс В.В. Гиперпролактинемия: причины, клиника, диагностика и лечение / В.В. Вакс // *Consilium medicum*. – 2001. – Т. 3, № 11. – С. 516–525.
21. Дзеранова Л.К. Макропролактинемия / Л.К. Дзеранова, К.И. Табеева, Н.П. Гончаров и др. // *Проблемы репродукции*. – 2005. – № 11(2). – С. 60–65.
22. Colao A., di Sarno A., Pivonello R., et al. «Dopamine receptor agonists for treating prolactinomas». *Expert Opin Investig Drugs* 11.6 (2002): 787–800.
23. Delitala G. Hyperprolactinaemia: causes, biochemical diagnosis and tests of prolactin secretion. *Clinical Endocrinology* ed. by A. Grossman. Oxford (1992): 123–47.
24. Molitch M.E. «Disorders of prolactin secretion». *Endocrinol Metab Clin North Am* 30.3 (2001): 585–610.
25. Olukoga A.O. «Macroprolactinaemia is clinically important». *J Clin Endocrinol Metab* 87.10 (2002): 4833–4.
26. Schlechte J.A. «Editorial: the macroprolactin problem». *J Clin Endocrinol Metab* 87.12 (2002): 5408–9.
27. Toldy E., Zoltan L., Szabolcs I. «Hyperprolactinemia». *Endocrine* 22.3 (2003): 267–73.
28. Акмаев И.Г. Нейроиммуноэндокринология: истоки и перспективы развития / И.Г. Акмаев // *Усп. физиол. наук*. – 2003. – Т. 34, № 4. – С. 4–15.
29. Шалапина В.Г. Реактивность гипоталамо-адренкортикальной системы на стресс у крыс с активной и пассивной стратегиями поведения / В.Г. Шалапина, В.В. Ракицкая // *Рос. физиол. журн. им. И.М. Сеченова*. – 2003. – Т. 89, № 5. – С. 585–590.
30. Aguilera G., Kiss A., Liu Y., Kamitakahara A. *Stress* 10.2 (2007): P. 153–61.
31. Ben-Jonathan N., Liby K., McFarland M., Zinger M. «Prolactin as an autocrine/paracrine growth factor in human cancer». *Trends Endocrinol Metab* 13.6 (2002): 245–50.
32. Hinuma S., Shintani Y., Fukusumi S., et al. «New neuropeptides containing carboxy-terminal RFamide and their receptor in mammals». *Nat Cell Biol* 2.10 (2000): 703–8.
33. Tsutsui K., Saigoh E., Ukena K., et al. «A novel avian hypothalamic peptide inhibiting gonadotropin release». *Biochem Biophys Res Commun* 275.2 (2000): 661–7.
34. Yin H., Ukena K., Ubuka T., Tsutsui K. «A novel G protein-coupled receptor for gonadotropin-inhibitory hormone in the Japanese quail (*Coturnix japonica*): identification, expression and binding activity». *J Endocrinol* 184.1 (2005): 257–66.
35. Серов В.Н. Диагностика гинекологических заболеваний с курсом патологической анатомии / В.Н. Серов, И.Н. Звенигородский. – М.: БИНОМ. Лаборатория знаний, 2003. – 139 с.

Особливості менструальної функції у жінок з безплідністю на тлі патології щитоподібної залози

Т.Г. Романенко, О.І. Чайка

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

Мета дослідження: виявлення особливостей порушень менструального циклу (ПМЦ) у жінок з безплідністю на тлі захворювань щитоподібної залози (ЩЗ).

Матеріали та методи. Згідно з метою наукового дослідження було обстежено 50 жінок з безплідністю та ПМЦ на тлі захворювань ЩЗ, які увійшли в основну групу (I група). У пацієнток групи порівняння (II група; n=30) спостерігалось ПМЦ без патології ЩЗ.

Пацієнтки I групи залежно від типу ПМЦ та функціонального стану ЩЗ були розподілені таким чином: 8 пацієнток мали гіпоменструальний синдром на тлі гіпотиреозу, 7 пацієнток – на тлі гіпертиреозу та 17 пацієнток – на тлі еутиреїдного зоба. У 4 пацієнток було діагностовано ПМЦ за типом гіперполіменореї на тлі гіпотиреозу, у 12 – на тлі гіпертиреозу та у 2 пацієнток – на тлі еутиреозу.

Результати. Застосування розробленого алгоритму обстеження жінок з безплідністю дозволило збільшити показник виявлення у них поєднаної патології у формі захворювань ЩЗ та порушень менструальної функції.

Заключення. У групі жінок з безплідністю на тлі захворювань щитоподібної залози (ЩЗ) та супутніх порушень менструальної функції зафіксовано достовірні порівняно з жінками з безплідністю та порушеннями менструального циклу, але без патології ЩЗ, зміни і особливості показників секреції спектра вивчених гормонів, що відповідають клінічним варіантам поєднаної патології.

Ключові слова: порушення менструального циклу, патологія щитоподібної залози, безплідність.

Захворювання щитоподібної залози (ЩЗ) у структурі ендокринної патології у жінок раннього репродуктивного віку останніми роками посідають перші місця. При цьому відомий тісний функціональний взаємозв'язок тиреоїдної та репродуктивної систем, що зумовлює високу ймовірність розвитку поєднаних порушень при розладах однієї з цих ланок гомеостазу. Проблема порушень репродуктивного здоров'я зумовлює особливо серйозне занепокоєння у всьому світі та є актуальною щодо вивчення характеру впливу захворювань ЩЗ на менструальну функцію [1–3]. Поширеність порушення менструального циклу (ПМЦ) становить від 40 до 64%. І з кожним роком кількість хворих жінок з розладами менструальної функції збільшується (Герасимова Т.В., 2016), і, що важливо, відбувається це одночасно з підвищенням поширеності патології ЩЗ у репродуктивний період.

Серед гінекологічних захворювань у жінок з безплідністю порушення менструальної функції посідає перше місце і становить 50,7% від їхнього загального показника.

При порушеннях менструальної функції і йододефіцитних станах відзначається зниження функції ЩЗ, що супроводжується дисфункцією гіпоталамо-гіпофізарно-яєчникової системи у цілому [3–4].

Більшість дослідників свідчать про те, що розлади менструальної функції часто є ускладненнями, спричиненими порушеннями функції ЩЗ [5–8].

Дані літератури щодо характеру порушень менструальної функції при захворюваннях ЩЗ незначні та представлені фрагментарно. Автори, як правило, лише констатують, що у жінок з безплідністю із захворюваннями ЩЗ можуть діагностувати різні порушення менструальної функції у формі олігоопсоменореї чи гіперполіменореї, рідше – аменореї.

Рання діагностика та лікування ПМЦ, що забезпечують максимальну компенсацію нейроендокринних порушень, знижує частоту ускладнень, робить більш ефективною профілактику порушень репродуктивної функції у дітородному віці та, як наслідок, приводить до зниження репродуктивних втрат.

Отже, проблема ПМЦ у жінок з безплідністю на тлі дисфункції ЩЗ далека від вирішення та потребує подальшого вивчення для розроблення більш чітких практичних рекомендацій щодо діагностики та лікування даного гінекологічного захворювання.

Дослідження особливостей становлення менструальної функції при захворюваннях ЩЗ у жінок з безплідністю, визначення у них критеріїв діагностики різних клінічних варіантів поєднаних порушень є складовими актуальної проблеми акушерства та гінекології.

Мета дослідження: виявлення особливостей ПМЦ у жінок з безплідністю на тлі захворювань ЩЗ.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Згідно з метою наукового дослідження було обстежено 50 жінок з безплідністю та ПМЦ на тлі захворювань ЩЗ, які увійшли в основну групу (I група). У пацієнток групи порівняння (II група; n=30) спостерігалось ПМЦ без патології ЩЗ.

Пацієнтки I групи залежно від типу ПМЦ та функціонального стану ЩЗ були розподілені таким чином: 8 пацієнток мали гіпоменструальний синдром на тлі гіпотиреозу, 7 пацієнток – на тлі гіпертиреозу та 17 пацієнток – на тлі еутиреїдного зоба. У 4 пацієнток було діагностовано ПМЦ за типом гіперполіменореї на тлі гіпотиреозу, у 12 – на тлі гіпертиреозу та у 2 пацієнток – на тлі еутиреозу (табл. 1).

Критеріями включення в основну групу були: вік від 25 до 40 років, клініка ПМЦ та патологія ЩЗ, відсутність терапії.

Таблиця 1

Типи ПМЦ в обстежених жінок основної групи

Тип ПМЦ	Гіпотиреоз		Гіпертиреоз		Еутиреоз	
	Абс. число	%	Абс. число	%	Абс. число	%
Гіпоменструальний синдром	8	16,0	7	14,0	17	34,0
Гіперполіменорея	4	8,0	12	24,0	2	4,0

Критеріями виключення були: ПМЦ центрального (гіпоталамо-гіпофізарного) генезу, ПМЦ психогенної етіології, ПМЦ надниркового генезу, ПМЦ яєчникового генезу, ПМЦ за тяжкої екстрагенітальної патології.

Методи дослідження включали: загальноклінічне (вивчення скарг, збір анамнезу) та об'єктивне (оцінювання загального фізичного, соматичного та статевого розвитку) обстеження; спеціальні (вагінальне, ректовагінальне дослідження, рентгенографія кісток черепа з прицілним дослідженням турецького сідла, УЗД органів малого таза та ЩЗ) та лабораторні (визначення концентрації гонадотропних, статевих і тиреоїдних гормонів радіоімунологічним методом) дослідження.

Усі пацієнтки консультовані суміжними спеціалістами: ендокринологом, гематологом, невропатологом, офтальмологом, за необхідності – генетиком.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

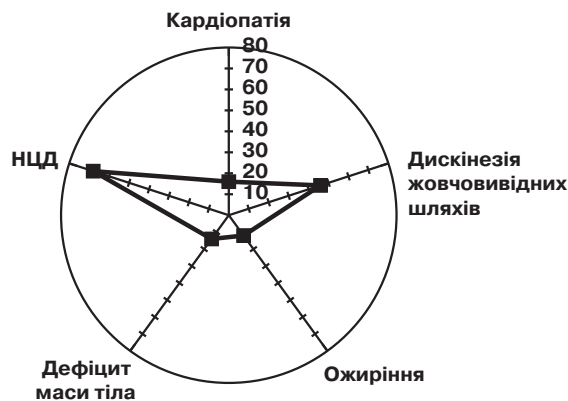
Середній вік пацієнток основної групи з проявами ПМЦ становив 25–35 років, а в групі порівняння – 27–39 років. Пік захворюваності ПМЦ на тлі патології ЩЗ припадав на 25–30 років при гіпертиреозі, на 29–37 років – при гіпотиреозі та еутиреозі, а при здоровій ЩЗ – на 36–40 років. Виявлено, що середній вік появи менархе в основній групі становив 14±1,9 року, а в групі порівняння – 14±2,3 року, тобто достовірної різниці не виявлено.

Одним із завдань даного дослідження було оцінювання клінічних особливостей ПМЦ на тлі дисфункції ЩЗ. Аналіз скарг пацієнток з ПМЦ засвідчив, що найбільш характерними є скарги: на порушення менструального циклу (100%); інтенсивний біль під час менструації внизу живота з появи менархе (35,2%), що було підставою для призначення лікарських засобів; емоційну лабільність (80%), біль в очах (65%), тремтіння рук (45,3%), зміни апетиту та маси тіла. У 15% пацієнток в основній групі та у 10% пацієнток групи порівняння відзначено виражений больовий синдром із загальними вегетативними реакціями у формі головного болю, нудоти, запаморочення.

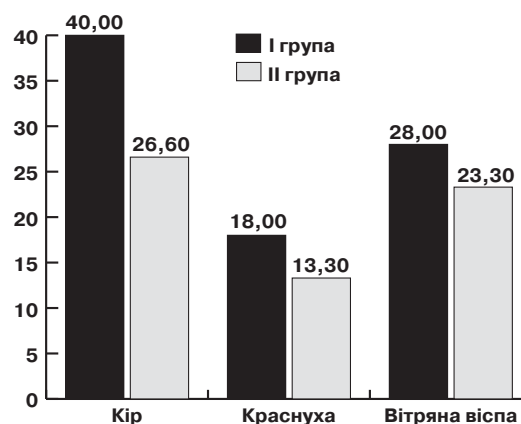
Обстежувані пацієнтки (100%) скаржились на нерегулярність менструального циклу: рідкісні, незначні менструації – у 61,0% пацієнток основної групи та 86,7% групи порівняння; часті, значні, тривалі менструації – 40,0% пацієнток основної групи та 13,3% групи порівняння.

Під час аналізу результатів комплексного обстеження у всіх пацієнток виявлено латентну чи з мінімальними клінічними проявами соматичну патологію. Найбільш часто діагностували захворювання травної системи, нейроциркуляторну дистонію (НЦД), порушення обміну речовин (мал. 1).

Було з'ясовано, що більш несприятливий перинатальний анамнез – у пацієнток з ПМЦ, але без порушення функціонального стану ЩЗ. Це свідчить на користь того, що виникнення ПМЦ у пацієнток із захворюваннями ЩЗ з притаманними їм особливостями у змінах нервової, серцево-судинної та імунної системах та порушеннями обміну зумовлює зазначена вище патологія. Під час аналізу отриманих даних виявлено, що на дитячі інфекційні захворювання перехворіли 43 (86,0%) пацієнтки основної групи та 19 (63,3%) пацієнток



Мал. 1. Структура специфічних тиреоїдних ускладнень у пацієнток основної групи, %



Мал. 2. Інфекційні захворювання, перенесені пацієнтками у дитячому віці

групи порівняння (мал. 2). Під час обстеження загальноклінічного стану пацієнток виявлено, що стан вегетативної регуляції страждає у 80±15% пацієнток основної групи та 60±10% пацієнток групи порівняння. НЦД за гіпотонічним типом у 70% випадків діагностували у пацієнток на тлі гіпотиреозу. При гіпотиреозі 62,0% пацієнток страждають на НЦД за змішаним типом і 28,0% – за гіпертонічним типом.

Під час вивчення анамнезу життя та перинатального анамнезу з'ясувалось, що у багатьох пацієнток наявні деякі фактори ризику розвитку ПМЦ, які мають певну прогностичну значущість (табл. 2).

Особливості гормонального фону обстежуваних жінок з безплідністю

ПМЦ на тлі гіпотиреозу. Аналіз результатів гормонального обстеження засвідчив, що в основній групі на тлі гіпотиреозу концентрація гонадотропнів (ЛГ, ФСГ) у крові була у межах вікової норми у 54,0% та 48,0% випадків

Таблиця 2

Фактори ризику розвитку ПМЦ, %

Дані анамнезу	Гіпотиреоз	Гіпертиреоз	Еутиреоз
Загроза переривання у першій половині вагітності	34,0	40,0	28,0
Дистрес плода	85,0	80,0	80,0
Стресові ситуації	30,0	62,0	60,0
Порушення функції ВНС	95,0	96,0	42,0
Високий інфекційний індекс	53,0	45,0	48,0

Рівень ЛГ та ФСГ у крові при різних функціональних станах ЩЗ, %

Стан ЩЗ	ЛГ			ФСГ		
	Норма	Вище норми	Нижче норми	Норма	Вище норми	Нижче норми
Гіпотиреоз	54,0	38,0	8,0	48,0	38,0	14,0
Гіпертиреоз	63,0	28,0	9,0	50,0	32,0	18,0
Еутиреоз	60,0	28,0	12,0	60,0	28,0	12,0

відповідно; вище норми – у 38,0%, а в 11,0±3,0% пацієнток рівень ЛГ та ФСГ у крові був нижче вікової норми у 0,8–1,2 разу; $p < 0,01$ (табл. 3).

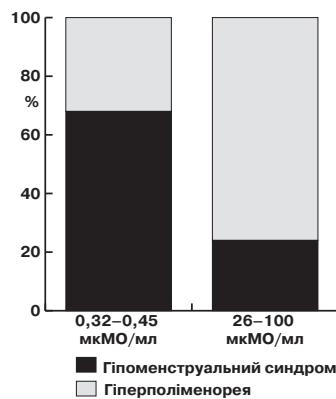
У результаті взаємодії нейрогуморальної регуляції репродуктивної та тиреоїдної функцій у репродуктивному віці при гіпофункції ЩЗ T_4 більшою мірою перетворюється на T_3 та збільшується коефіцієнт T_3/T_4 , що призводить до підвищення серотоніну [4–6]. У зв'язку з цим зменшується коефіцієнт ДА/СТ (дофамін/серотонін), що призводить до підвищення концентрації АКТГ у крові, розвитку гіперкортицизму та гіперандрогенії. Надмірна кількість тестостерону у периферійних тканинах перетворюється на естрогени, які згідно з дією зворотного зв'язку гальмують продукцію ФСГ. Створюється замкнена система, свого роду «порочне коло», результатом діяльності якого є ановуляція, аменорея. У разі зниження концентрації тиреоїдних гормонів у крові, а саме fT_4 , зменшується інгібуючий вплив на синтез пролактину і розвивається гіперпролактинемія, що знижує синтез та виділення гонадотропін-рилізинг-гормонів і відповідно ЛГ та ФСГ (за рахунок зниження чутливості до естрогенів). У яєчниках пролактин зменшує гонадотропінзалежний синтез естрогенів та знижує чутливість яєчників до екзогенних гонадотропінів, зменшується секреція прогестерону [5, 8].

Рівень тиреотропного гормону (ТТГ) також має свої особливості: при ПМЦ на тлі гіпотиреозу з концентрацією ТТГ у крові 0,32–0,45 мкМО/мл у 68,0% випадків розвивається гіпоменструальний синдром і у 32,0% – гіперполіменорея; при концентрації ТТГ у крові 26–100 мкМО/мл у 76,0% жінок з безплідністю розвивається гіперполіменорея і у 24,0% випадків – гіпоменструальний синдром (мал. 3).

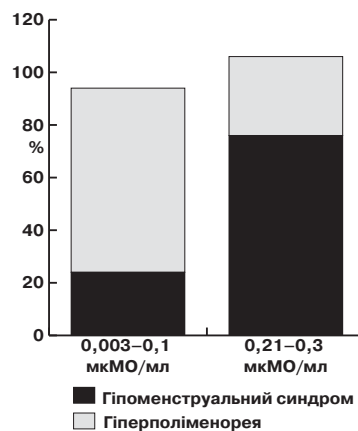
ПМЦ на тлі гіпертиреозу. У пацієнток з гіпертиреозом концентрація ЛГ та ФСГ у крові знаходилась у межах норми у 63,0% та 50,0% випадків відповідно. При такій тиреоїдній дисфункції низький рівень ФСГ у крові виявляють у 2 рази частіше, ніж ЛГ. Концентрацію гонадотропінів вище вікової норми в 1,2–1,3 разу відзначено у 30,0±2,0% пацієнток (див. табл. 3). Виявлено, що на тлі гіпертиреозу 76,0% пацієнток з гіпоменструальним синдромом мали концентрацію ТТГ у крові 0,21–0,3 мкМО/мл; у 24,0% жінок з безплідністю концентрація ТТГ була 0,003–0,1 мкМО/мл. У пацієнток з гіперполіменореєю рівень гонадотропінів у крові знаходився у межах 0,003–0,1 мкМО/мл у 70,0% випадків і у 30,0% випадків – у межах 0,21–0,3 мкМО/мл (мал. 4).

ПМЦ на тлі еутиреозу. При еутиреоїдній гіперплазії ЩЗ концентрація ЛГ та ФСГ у крові знаходилась у межах норми у 60,0% пацієнток (див. табл. 3). Синтез ЛГ та ФСГ змінювався однаково. Під час вивчення концентрації ТТГ у крові пацієнток з ПМЦ на тлі еутиреоїдної гіперплазії ЩЗ з'ясувалась така закономірність: за рівня ТТГ 0,82–3,5 мкМО/л у 73,0% випадків розвивається гіперполіменорея, а у 27,0% випадків – олігоопсоменорея. При концентрації ТТГ у межах 0,32–0,9 мкМО/л у 80,0% випадків розвивається олігоопсоменорея, а у 20,0% випадків – гіперполіменорея (мал. 5).

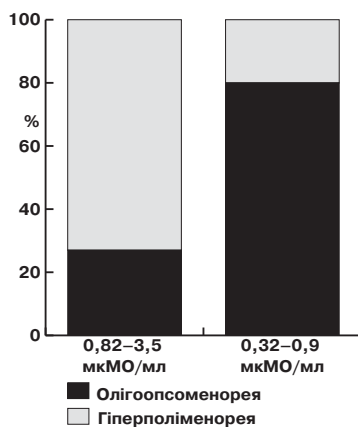
Також проведено дослідження гормону центральної дії – пролактину, який відіграє суттєву роль у генезі ПМЦ. Концентрація пролактину у сироватці крові у пацієнток II групи у 86,7% випадків знаходилась у середньому у межах 251 МО/л. У жінок з безплідністю основної групи, у яких був



Мал. 3. Рівень ТТГ у крові при ПМЦ на тлі гіпотиреозу



Мал. 4. Рівень ТТГ у крові при ПМЦ на тлі гіпертиреозу



Мал. 5. Рівень ТТГ у крові при ПМЦ на тлі еутиреозу

ло діагностовано гіпоменструальний синдром на тлі гіпотиреозу, рівень пролактину у сироватці крові був у межах норми у 74,0% випадків, вище норми – у 22,0% і 4,0% пацієнток мали низький рівень пролактину у крові. При гіпертиреозі

Дані УЗД органів малого таза пацієнток основної групи

Стан ЩЗ	Гіпоменструальний синдром		Гіперполіменорея	
	Матка (сагітальний розмір, мм)	Яєчники (довжина, мм)	Матка (сагітальний розмір, мм)	Яєчники (довжина, мм)
Гіпотиреоз	39±3,1	38±2,0	42,1±1,5	40,2±1,9
Гіпертиреоз	38±2,1	39±1,9	35±6,2	41,2±0,9
Еутиреоз	40±2,5	40±2,5	39,5±3,4	39,1±2,5

рівень пролактину у 96,0% випадків був у межах вікової норми. У пацієнток з гіпоменструальним синдромом на тлі гіперплазії ЩЗ підвищена концентрація пролактину була у 32,0% пацієнток, у решти рівень пролактину у крові знаходився у межах норми. У пацієнток з ПМЦ за типом гіперполіменореї на тлі гіпотиреозу нормальний та високий рівні пролактину у крові виявляли в однаковій кількості випадків. При дисфункції ЩЗ з гіпертиреозом 94,0% пацієнток мали нормальну концентрацію пролактину у крові.

Уточненню діагнозу ПМЦ на тлі захворювань ЩЗ сприяло проведення УЗД органів малого таза. За результатами дослідження розміри матки та яєчників у 90,0% пацієнток знаходились у межах норми. У 60,0% пацієнток було виявлено мультифолікулярні яєчники. Під час вивчення результатів УЗД органів малого таза відзначено, що при гіпотиреозі у 54,0% пацієнток спостерігаються більш чи менш виражена гіпоплазія матки та полікістозні яєчники ($p < 0,01$). У решти пацієнток за даними УЗД розміри матки і яєчників були у межах вікової норми (табл. 4). Дані УЗД органів малого таза свідчать про те, що 68,0% пацієнток з ПМЦ на тлі гіпертиреозу мають кістозно змінені яєчники, гіпоплазія матки зареєстрована у 63,0% жінок з безплідністю ($p < 0,05$). Аналіз даних УЗД органів малого таза засвідчив, що при еутиреозі 70,0% пацієнток з гіпоменструальним синдромом мають нормальні розміри матки, яєчників, 28,0% пацієнток – гіпоплазію матки, мультифолікулярні яєчники, а у 2% жінок – спостерігаються ознаки полікістозу яєчників.

Під час вивчення об'єму ЩЗ за результатами УЗД в обох групах відзначено, що у 74,0% пацієнток наявне збільшення тиреоїдного об'єму до $15 \pm 3 \text{ см}^3$ ($p < 0,001$) при гіпер- і гіпотиреозі. При еутиреозі такий об'єм ЩЗ визначали у 12,0% пацієнток. У групі порівняння об'єм ЩЗ відповідав нормі у 98,0% випадків – з урахуванням маси та поверхні тіла. У 2,0% випадків тиреоїдний об'єм незначно відставав від норми.

Отже, пацієнтки з ПМЦ повинні обстежуватись паралельно у гінеколога та ендокринолога (УЗД ЩЗ з визначенням концентрації ТТГ, fT_4 , анти-ТПО). Перший етап обстеження включає визначення скарг пацієнток, за яким повинні привертати увагу скарги, що притаманні захворюванням ЩЗ. Другий етап – збір анамнезу, де необхідно урахувати

вік появи менархе, початок розвитку патології ЩЗ та її хронологічний зв'язок з ПМЦ, спадковість, вплив несприятливих екологічних факторів. Третій етап – оцінювання об'єктивного стану, включаючи аналіз статевої, фізичної зрілості, тиреоїдного статусу. Четвертий етап включає спеціальні (вагінальне, ректовагінальне дослідження, рентгенографія кісток черепа з прицілним дослідженням турецького сідла, УЗД органів малого таза і ЩЗ) дослідження та обстеження суміжними спеціалістами (гематолог, невропатолог, офтальмолог, за необхідності – генетик). Необхідно звернути особливу увагу на рівень ТТГ, що є прогностичним фактором для розвитку ПМЦ певного типу.

ВИСНОВКИ

1. Цільове обстеження репрезентативного контингенту жінок з безплідністю у Київській області виявило у 35% з них дуже високу частоту різних порушень менструальної функції (гіпоменструальний синдром, гіперполіменорею, олігоопсоменорею).

2. Застосування розробленого алгоритму обстеження жінок з безплідністю дозволило збільшити показник виявлення у них поєднаної патології у формі захворювань щитоподібної залози (ЩЗ) та порушень менструальної функції до 19,5%.

3. Виявлено, що у генезі поєднаної патології в обстежених пацієнток суттєвий вплив має фактор високого спадкового обтяження анамнезу як щодо захворювань ЩЗ (у 32,3% близьких родичів), так і щодо наявності порушень менструальної функції (у 45,8% матерів пацієнток).

4. Установлено, що у жінок з безплідністю достовірно частіше, ніж у пацієнток з олігоменореєю, діагностують гіпотиреоз (з рівнем значущості $p < 0,05$). Разом з тим виявлено, що наявність у жінок з безплідністю олігоменореї і аменореї достовірно частіше ($p < 0,05$), ніж у групі жінок з безплідністю, поєднується з дифузним нетоксичним зобом.

5. У групі жінок з безплідністю на тлі захворювань ЩЗ та супутніх порушень менструальної функції зафіксовано достовірні порівняно з жінками з безплідністю з порушеннями менструального циклу, але без патології ЩЗ, зміни і особливості показників секреції спектра вивчених гормонів, що відповідають клінічним варіантам поєднаної патології.

не аутиреоїдного зоба. У 4 пацієнток було діагностовано НМЦ по типу гіперполіменореї на фоні гіпотиреоза, у 12 – на фоні гіпертиреоза і у 2 пацієнток – на фоні еутиреоза.

Результати. Применение разработанного алгоритма обследования женщин с бесплодием позволило увеличить показатель выявления у них сочетанной патологии в форме заболеваний ЩЖ и нарушений менструальной функции.

Заключення. В групі жінок з бесплодієм на фоні захворювань щитовидної залози (ЩЖ) і супутніх порушень менструальної функції зафіксовано достовірні порівняно з жінками з бесплодієм з порушеннями менструального циклу, але без патології ЩЖ, зміни і особливості показників секреції спектра вивчених гормонів, що відповідають клінічним варіантам поєднаної патології.

Ключевые слова: нарушения менструального цикла, патология щитовидной железы, бесплодие.

Особенности менструальной функции у женщин с бесплодием на фоне патологии щитовидной железы Т.Г. Романенко, О.И. Чайка

Цель исследования: выявление особенностей нарушений менструального цикла (НМЦ) у женщин с бесплодием на фоне заболеваний щитовидной железы (ЩЖ).

Материалы и методы. Согласно цели научного исследования было обследовано 50 женщин с бесплодием и НМЦ на фоне заболеваний ЩЖ, которые вошли в основную группу (I группа). У пациенток группы сравнения (II группа; n=30) наблюдалось НМЦ без патологии ЩЖ.

Пациентки I группы в зависимости от типа НМЦ и функционального состояния ЩЖ были распределены следующим образом: 8 пациенток имели гипоменструальный синдром на фоне гипотиреоза, 7 пациенток – на фоне гипертиреоза и 17 пациенток – на фо-

Features of menstrual function in women with infertility and thyroid gland pathology
T.G. Romanenko, O. Chayka

The objective: the identification of features of menstrual cycle disorders (DMC) in women with infertility on the background of thyroid diseases (thyroid gland).

Patients and methods. According to the purpose of the scientific research, 50 women with infertility and NMCs were examined on the background of thyroid diseases, which were included in the main group (group I). In patients of the comparison group (group II; n= 30), DMC was observed without thyroid pathology.

Patients of group I, depending on the type of HMC and thyroid functional status, were distributed as follows: 8 patients had hypomenstrual syndrome with hypothyroidism, 7 patients with hyperthyroidism and 17 patients with euthyroid goiter. In 4 patients, the DMC was

diagnosed as a hyperpolymenorea with hypothyroidism, in 12 patients with hyperthyroidism and in 2 patients with euthyroidism.

Results. Application of the developed algorithm of examination of women with infertility allowed to increase the detection rate of their combined pathology in the form of thyroid disorders and menstrual function disorders.

Conclusion. Reliable in comparison with women with infertility with violations of the menstrual cycle, but without the pathology of the thyroid gland, changes and peculiarities of the secretion of the spectrum of the studied hormones that correspond to the clinical variants of the combined pathology were recorded in the group of women with infertility on the background of thyroid gland diseases and accompanying violations of the menstrual function.

Key words: menstrual cycle disorders, thyroid pathology, infertility.

Сведения об авторах

Романенко Тамара Григорьевна – Национальная медицинская академия последиplomного образования имени П.Л. Шупика, 04112, г. Киев, ул. Дорогожицкая, 9. *E-mail: romanenko.tmr@gmail.com*

Чайка Оксана Ивановна – Национальная медицинская академия последиplomного образования имени П.Л. Шупика, 04112, г. Киев, ул. Дорогожицкая, 9

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Наказ МОЗ України від 13.04.2016 р. № 353 «Про затвердження та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги при аномальних маткових кровотечах (Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги «Аномальні маткові кровотечі».
2. Кроненберг Генри М., Мелмед Шломо, Полонский Кеннет С., Ларсен Рид П. Эндокринология по Вильямсу. – М.: РидЭЛСИБЕР, 2011. – 416 с.
3. Манухин И.Б., Тумилович Л.Г., Геворкян М.А. Клинические лекции по гинекологической эндокринологии. – М.: Изд. группа ГЭОТАР-Медиа, 3-е издание, переработанное, 2013. – 272 с.
4. Krassas G.E., Poppe K., Glinoe D. Thyroid function and human reproductive health. *Endocr. Rev.* 2010; 31:702-55.
5. Twig G., Shina A., Amital H., Shoenfeld Y. Pathogenesis of infertility and recurrent pregnancy loss in thyroid autoimmunity. *J Autoimmun* 2012; 38:275–81.
6. Artini P.G., Uccelli A., Papini F., Simi G. et al. Infertility and pregnancy loss in euthyroid women with thyroid autoimmunity. *Gynecol Endocrinol* 2013; 29:36–41.
7. Вихляева Е.М. Руководство по эндокринной гинекологии. – М.: МИА, 2006. – С. 630–653.
8. Подзолкова Н.М. Исследование гормонального статуса женщины в практике гинеколога/ Подзолкова Н.М., Глазкова О.Л. // 2-е изд., перераб. и доп. – М.: МЕДпресс-информ, 2006. – 64 с.

Статья поступила в редакцию 03.07.17

Обсуждение нового подхода к менеджменту синдрома поликистозных яичников

З.М. Дубоссарская

ГУ «Днепропетровская медицинская академия МЗ Украины»

Цель исследования: критическая оценка современных методов лечения синдрома поликистозных яичников (СПКЯ) в зависимости от репродуктивных планов – необходимости терапии при бесплодии или устранения косметических проблем с включением в комплексную программу лечения Проталиса. **Материалы и методы.** Обследовано 40 женщин в возрасте от 20 до 37 лет, которым был подтвержден диагноз СПКЯ на основе критериев Роттердамского Консенсуса. Пациенты были распределены на две группы: 1-я группа (n=30) получала традиционную терапию в индивидуальном режиме: лапароскопический дрелинг яичников, метформин, модификация образа жизни и Проталис; 2-я группа (n=10) получала лечение без применения Проталиса. Контроль клинических, гормональных проявлений СПКЯ проводили через 3, 6, 9, 12 мес.

Результаты. Использование комплексной терапии СПКЯ с включением Проталиса способствовало статистически достоверному снижению ИМТ, однако количество женщин с регулярным менструальным циклом увеличилось в 3,4 раза, а восстановление репродуктивной функции было достигнуто в 26,6% случаев (против 10% случаев – без применения Проталиса). Данная терапия способствовала уменьшению косметических проблем, что сопровождалось улучшением состояния кожи, уменьшением акне, снижением гирсутного числа, а при комплексном подходе к репродуктивному здоровью – улучшением качества жизни.

Заключение. Практикующие акушеры-гинекологи, изучая ряд гипотез по поводу этиологии СПКЯ, его генетического и эпигенетического происхождения, установили, что синдром представляет собой результат дефектов не одного гена, а является полигенным, что, в свою очередь, объясняет фенотип пациентки и вариабельность СПКЯ в зависимости от метаболических расстройств. Изменение образа жизни, в том числе диета и физические упражнения, является краеугольным камнем менеджмента пациенток с СПКЯ, страдающих избыточной массой тела или ожирением, в частности абдоминального типа, и может уменьшать многие проявления СПКЯ.

Учитывая эффективность использования Проталиса в данном исследовании и документированных зарубежных исследованиях в комплексной терапии синдрома поликистозных яичников, его можно рекомендовать для применения в клинической практике.

Ключевые слова: синдром поликистозных яичников, хроническая ановуляция, гиперандрогения, Проталис.

Синдром поликистозных яичников (СПКЯ) – наиболее распространенная эндокринопатия среди женщин репродуктивного возраста. СПКЯ представляет собой сложное эндокринное состояние из-за его гетерогенности и неопределенности этиологии. Различная природа СПКЯ была видна еще в первом описании синдрома Штейном и Левенталем [12], которые первыми сообщили о семи женщинах с разными клиническими характеристиками (ожирением, гирсутизмом, акне и аменореей), связанными с двусторонне увеличенными поликистозными яичниками. На инициированном в 1990 году Национальным институтом здоровья США (US National Institute of

Health, NIH) международном собрании были рекомендованы следующие диагностические критерии СПКЯ: наличие овуляции и доказанная (биохимически, клинически (гирсутизм/акне) или с помощью обоих методов) гиперандрогения, не связанная с изменением структуры яичников [9].

В 2003 году на совместном заседании Европейского общества репродукции, эмбриологии человека (European Society of Human Reproduction and Embryology, ESHRE) и Американского общества репродуктивной медицины (American Society for Reproductive Medicine, ASRM) в Роттердаме было предложено использовать для диагноза СПКЯ два из трех критериев: хроническая ановуляция, гиперандрогения и поликистоз яичников по данным УЗИ [4]. Вместе с тем исследование 2005 года продемонстрировало разногласия между экспертами, установив, что большинство гинекологов считает важным критерием для диагностики СПКЯ наличие поликистоза яичников по данным УЗИ, в то время как эндокринологи больше внимания обращают на гирсутизм и ановуляцию. В 2006 году Общество изучения избытка андрогенов и СПКЯ (Androgen Excess and PCOS Society, AEPCOS) предложило компромисс между двумя наборами диагностических критериев, утверждая, что СПКЯ является преимущественно гиперандрогенным расстройством, а наличие гирсутизма/акне и/или гиперандрогении представляет собой непереносимое условие для диагностики этого синдрома [8].

В 2011 году в Амстердаме на Третьем консенсусе Рабочей группы по СПКЯ, организованном ESHRE/ASRM, были определены различные фенотипы СПКЯ, и среди характеризующихся дисфункцией и поликистозом яичников был выделен наиболее классический фенотип, отличающийся наличием гиперандрогении и хронической ановуляции [8]. Было также предложено при определении фенотипа СПКЯ исследовать основные нарушения метаболизма у каждой пациентки.

Используя возможные комбинации этих критериев, на сегодня определены четыре различных фенотипа СПКЯ:

I фенотип – гиперандрогения (клиническая и биохимическая) и хроническая ановуляция (Н-СА);

II фенотип – гиперандрогения и поликистоз яичников по данным УЗИ (PCOm), но с овуляторными циклами (Н-PCOm);

III фенотип – хроническая ановуляция и поликистоз яичников без гиперандрогении (СА-PCOm);

IV фенотип – гиперандрогения, хроническая ановуляция и поликистоз яичников (Н-СА-PCOm) [4,10].

Неблагоприятные метаболические/гормональные проблемы связаны с несколькими факторами сердечно-сосудистого риска, такими, как окислительный стресс, дислипидемия, субклиническое воспаление и нарушение фибринолиза, что повышает частоту кардиоваскулярных событий у этих женщин по сравнению с лицами аналогичного возраста, контролирующими свой индекс массы тела (ИМТ).

Одной из основных проблем с определением СПКЯ на основе Роттердамских критериев являлось отсутствие естественного анамнеза синдрома. Так, не существует единого мнения о том, как определить данное состояние в начале и в конце под-

росткового периода, а также во время и после менопаузы [14]. Кроме того, неизвестно, переходят ли женщины из одного фенотипа в другой, в частности, от овulatoryного к ановulatoryному СПКЯ, и как это влияет на состояние их здоровья в долгосрочной перспективе. Если ответ на предыдущий вопрос утвердительный, то у женщин с изначально «мягким» фенотипом с возрастом может развиваться более «тяжелый» фенотип с неблагоприятными последствиями. В отсутствие отвечающих на этот вопрос данных, с точки зрения патофизиологии, была выдвинута гипотеза о том, что женщины могут переходить из одного фенотипа в другой в зависимости от воздействия на них ряда факторов, таких, как увеличение массы тела, диета и физические упражнения [1].

Среди экспертов отсутствует единое мнение по поводу этиологии СПКЯ [3], в то же время сформулирован ряд гипотез о его генетическом и экологическом происхождении. Как оказалось, фенотип СПКЯ можно выявить, начиная с младенчества и до половой зрелости, исходя из предрасполагающих воздействий окружающей среды и генетических факторов. Существует ряд доказательств, что СПКЯ может частично зависеть от генов. Вместе с тем маловероятно, что синдром представляет собой результат дефекта лишь одного гена; скорее всего, он является полигенным [8]. С другой стороны, низкая масса тела при рождении и воздействие на плод андрогенов может способствовать развитию фенотипа СПКЯ.

Национальный консенсус по гиперандрогении, который был принят в Украине в 2016 году как аналитический труд ведущих зарубежных и отечественных специалистов, ответил на многие вопросы патогенеза, диагностики, клиники СПКЯ, однако окончательно эта нозологическая единица эндокринопатий осталась загадкой для клиницистов. Остановимся на некоторых вопросах, которые позволяют улучшить реабилитацию этого контингента пациенток.

На сегодня точно установлено следующее: СПКЯ и ожирение тесно связаны, а ожирение, особенно абдоминальное (висцеральный фенотип) ухудшает метаболизм и репродуктивные возможности при СПКЯ. Кроме того, не исключено, что избыток андрогенов способствует абдоминальному ожирению, начиная с раннего возраста, а оно, в свою очередь, влияет на инсулинорезистентность [13].

Изменение питания и образа жизни остается основным выбором в менеджменте репродуктивных, метаболических и кардиоваскулярных осложнений при избыточной массе тела и ожирении у женщин с СПКЯ. Метформин является основным препаратом группы сенситизаторов инсулина, который следует использовать в качестве вспомогательной терапии к общему изменению образа жизни у пациенток с нарушенной толерантностью к глюкозе и, конечно, с сахарным диабетом (СД) 2-го типа. Кроме того, накоплены доказательства, что лечение метформином может быть эффективным для улучшения репродуктивной функции женщин с СПКЯ независимо от инсулинорезистентности и нарушения толерантности к глюкозе [11].

КОК занимают важное место в менеджменте как нарушений менструального цикла, так и проявлений избытка андрогенов. Прогестины, которые обычно принимают циклично, также играют определенную роль в менеджменте менструальной функции.

При лечении женщин с СПКЯ следует учитывать неоднородность фенотипов синдрома. Поэтому при наблюдении за такими пациентками необходим тщательный индивидуальный подход на протяжении всей их жизни.

Снижение массы тела само по себе может привести к спонтанной овуляции у женщин с СПКЯ и избыточной массой тела или ожирением, поэтому первым выбором в лечении таких пациенток должны быть диета и изменение образа жизни, в том числе увеличение ежедневной физической активности. Даже для женщин, у которых после снижения массы тела и измене-

ния образа жизни спонтанное восстановление овуляции не произошло, эти мероприятия позволят улучшить ответ на ее индукцию (имеются сообщения о случаях беременности после девяти и более месяцев лечения). Избыточная масса тела и ожирение замедляют скорость овуляции; при этом как повышенный уровень андрогенов, так и высокая концентрация ЛГ негативно влияют на ответ пациентки на лечение [8].

В научном мире считается, что гиперинсулинемия может вызывать овulatoryные нарушения у лиц, у которых наблюдается СПКЯ. Регуляция стероидогенеза в яичниках происходит при участии инсулиноподобных факторов роста, что является основанием для определения роли инсулинорезистентности в патогенезе СПКЯ.

Низкое содержание D-хиро-инозитола в клетках может привести к дефициту вторичного медиатора инсулина, который активирует его работу в клетке. Это приводит к повышенному накоплению глюкозы в крови [7,13].

В свою очередь, повышение концентрации D-хиро-инозитола может способствовать образованию большего количества вторичных инсулиновых медиаторов, стимулировать активность инсулина и, таким образом, способствовать нормализации концентрации глюкозы в крови и уровня липидов.

Инозит – шестиатомный циклогексановый спирт (С6 Н12 О6), имеющий девять изомеров, два из которых – D-хиро-инозитол и мио-инозитол могут усиливать действие инсулина на разные ткани и таким образом улучшать функцию яичников и ингибировать или уменьшать производство тестостерона.

Инозитолы обладают витаминной активностью, и раньше были отнесены к витаминам группы В (В₈). Их синтез обнаружен в почках, половых железах, головном мозге. Поскольку раньше инозит-авитаминоз у человека не был описан, особенного внимания изучению этого вещества длительное время не уделяли. В последние десятилетия в связи с определением роли инозитолов во многих метаболических процессах, а также наличием состояний, при которых синтез его в организме недостаточный, внимание к его изомерам значительно возросло [5]. Достаточно сказать, что состоянием на конец 2014 года количество публикаций по вопросам исследования биологических, метаболических, фармакологических эффектов инозитола и опыта его клинического использования в разных отраслях медицины в рецензированных журналах приближалось к 40 000. Учитывая роль инозитола в реализации эффектов ЛГ и ФСГ, созревании яйцеклеток, способности влиять на функциональное состояние ооцитов, процесс инвазии трофобласта при закреплении бластоцисты, в литературе представлено достаточно большое количество исследований касательно оценки возможности и эффективности использования инозитола при СПКЯ, который диагностируют у 6–10% женщин репродуктивного возраста. Еще в 2007–2009 гг. итальянские исследователи обратили внимание на общность гормональных и метаболических эффектов инозитола и основных патогенетических звеньев СПКЯ, влияние на которые, по мнению авторов, позволило бы повысить эффективность лечения бесплодия у таких пациенток. Прежде всего шла речь об улучшении функции яичников путем не только возобновления их спонтанной активности и увеличения частоты овуляций, но и улучшения созревания фолликулов. Важной является способность инозитола улучшать состояние жирового и холестеринового обменов, нарушения которых часто являются причиной снижения продукции ключевых гормонов, которые регулируют процессы фолликуло- и оогенеза, ЛГ и ФСГ [14].

Один из изомеров инозитола – D-хиро-инозитол способствует нормализации овуляции и стимуляции спонтанной овуляции при СПКЯ благодаря содействию в снижении уровня циркулирующего инсулина и в уменьшении концентрации сывороточных андрогенов. Это способствует улучшению состояния ооцитов благодаря снижению оксидативного и воспалительного стресса и

снижению уровня общего тестостерона в крови, что повышает фертильность.

Витамин В₁₂ – важный компонент, входящий в комплекс Проталиса, который может применяться для профилактики невынашивания и преждевременных родов, патологии плаценты, задержки внутриутробного развития плода, развития дефектов нервной трубки.

Роль фолиевой кислоты подробно изложена в национальных консенсусах и зарубежных руководствах. Этим объясняется наш интерес к диетической добавке – D-хиро-инозитолу для осуществления оптимальных диетологических условий функционирования организма женщин [2, 10].

Цель исследования: критическая оценка современных методов лечения СПКЯ в зависимости от репродуктивных планов – необходимости терапии при бесплодии или устранения косметических проблем с включением в комплексную программу лечения Проталиса.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследовании принимали участие 40 пациенток с СПКЯ от 20 до 37 лет (средний возраст – 27,2±2,9 года), которым был подтвержден диагноз СПКЯ на основании критериев Роттердамского Консенсуса. С учетом Национального Консенсуса по гиперандрогении (2016) были исключены у тематических пациенток заболевания, которые также сопровождаются гиперандрогенией: андрогенпродуцирующие опухоли, синдром и болезнь Иценко–Кушинга, врожденная форма андрогенитального синдрома и другие. Критерием отбора пациенток была обязательная отмена гормональной терапии за три месяца до взятия их в исследование и наличие у них первичного бесплодия от 1 до 5 лет.

Пациентки были распределены на две группы в зависимости от назначенной терапии: 1-я группа (n=30) – пациентки с СПКЯ, которые принимали разработанную нами стратегию лечения, включающую Проталис (D-хиро-инозитол, фолиевая кислота, витамин В₁₂, магний) – диетическую добавку для содействия нормализации овуляции и повышению фертильности при СПКЯ, по 1 капсуле 1 раз в день в течение трех месяцев подряд на фоне стандартной программы лечения (гипокалорийной диеты, дозированных физических упражнений, при необходимости – дринлинга яичников лапароскопическим доступом, метформин); 2-я группа (n=10) – женщины с СПКЯ, которые получали стандартную терапию без Проталиса.

Клинико-лабораторные исследования проводили через 3 и 6 мес терапии, оценку восстановления репродуктивной функции – через 9–12 мес. В стандартную терапию у 15 (50%) женщин с бесплодием вводили прием Кломифена 50 мг 1 раз в день с 3–5-го дня менструального цикла, в случае выявления инсулинорезистентности – Метформин по 500 мг 2 раза в день утром и вечером перед едой.

Тщательно изучали анамнез, уточняли жалобы, оценивали наличие клинических симптомов гиперандрогении, а также нарушений менструального цикла. Для оценки антропометрических данных использовали индекс массы тела (ИМТ), который вычисляли как отношение массы тела (в кг) к росту (в м²). Для определения содержания жировой ткани, которая является гормональным органом с наличием рецепторных систем к стероидным гормонам, использовали метод биоимпедансного анализа.

Базальные уровни гормонов: ФСГ, ЛГ, пролактин, эстрадиол, дегидроэпиандростерона сульфата (ДГЭАС), кортизола, антимюллерова гормона (АМГ) определяли на 3-й день цикла, а уровень прогестерона – на 21–24-й дни менструального цикла методом иммуноферментного анализа.

Статистическую обработку материала осуществляли с использованием методов вариационной статистики с помощью пакета программы Microsoft Office Excel 2003. Разницу между сравниваемыми величинами считали достоверной при P<0,05.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

На начало исследования все пациентки имели избыточную массу тела и не было установлено статистически значимой разницы между показателями ИМТ в группах наблюдения. Через 3 мес лечения фиксировали снижение ИМТ в обеих группах, однако это было статистически недостоверно. Через 6 мес лечения ИМТ снизился в 1-й группе на 6,9±0,8% и на 5,2±0,6% – во 2-й группе.

Одним из проявлений СПКЯ у тематических больных были олиго- и хроническая ановуляция в чередовании с недостаточностью лютеиновой фазы (НЛФ). Уже через 3 мес число женщин с регулярным менструальным циклом увеличилось в 3,4 раза. Анализ гормональных показателей выявил, что в процессе лечения концентрация ЛГ снизилась в 1-й группе через 3 мес до 8,64±1,06 мМЕ/л (p<0,05), через 6 мес – до 4,83±1,2 мМЕ/л. Соотношение ЛГ/ФСГ у больных достоверно снизилось в обеих группах. Статистически значимых изменений концентрации эстрадиола в процессе лечения не отмечено (Е₂ – 0,39±0,05 нмоль/л до лечения, в 1-й группе через 3 мес – 0,4±0,04 нмоль/л, во 2-й группе – 0,39±0,06 нмоль/л).

Уровень прогестерона до лечения между группами статистически не отличался. Через 3 мес после лечения в 1-й группе он повысился достоверно, во 2-й группе была установлена только его тенденция к повышению (6,94±1,2 нг/мл).

Статистически значимой разницы в показателях средних концентраций АМГ ни между группами, ни между их значениями в динамике отмечено не было.

Через 6 мес после лечения наблюдалось достоверно значимое снижение уровня ДГЭАС у женщин 1-й группы – 2,16±0,72 мг/мл, у женщин 2-й группы концентрация указанного гормона не изменилась.

Совокупность компонентов диетической добавки Проталис, состоящей из D-хиро-инозитола, фолиевой кислоты, витамина В₁₂ и марганца, позволила клинически уменьшить количество косметических проблем у контингента больных с СПКЯ: улучшилось состояние кожи, уменьшилось акне, снизилось гирсутное число.

После проведенного лечения через 9–12 мес беременность наступила у 8 пациенток 1-й группы (26,6%), во 2-й группе беременность диагностировали в 10% случаев.

ВЫВОДЫ

Проведенные исследования показали, что прием Проталиса в комплексной терапии женщин с синдромом поликистозных яичников (СПКЯ) позволяет добиться более эффективно результата как в клинических проявлениях и нормализации гормональных показателей, так и в реабилитации репродуктивной функции.

Учитывая необходимость нормализации овуляции и снижения уровня андрогенов, что повышает фертильность при СПКЯ, который является одной из распространенных форм эндокринопатий, можно рекомендовать включить D-хиро-инозитол (Проталис) в гинекологическую и репродуктивную практику, в состав комплексной терапии СПКЯ и женского бесплодия, являющегося частым осложнением этого заболевания.

Беря во внимание научные исследования, проведенные в ряде клиник и посвященные доказательной базе того, что сигнальные молекулы, которые синтезируются с или при помощи инозитола (Проталис), принимают участие в обеспечении функционирования центральной нервной системы, репродукции, метаболизма углеводов, можно предположить о возможности использования этого метода в гинекологической практике. Однако данное утверждение нуждается в продолжении исследований применения Проталиса при СПКЯ без использования метформина.

Обговорення нового підходу до менеджменту синдрому полікістозних яєчників
З.М. Дубоссарська

Мета дослідження: критичне оцінювання сучасних методів лікування синдрому полікістозних яєчників (СПКЯ) залежно від репродуктивних планів – необхідності терапії при безплідності або усунення косметичних проблем з включенням у комплексну програму лікування Проталісом.

Матеріали та методи. Обстежено 40 жінок у віці від 20 до 37 років, яким було підтверджено діагноз СПКЯ на підставі критеріїв Роттердамського Консенсусу. Пацієнтки були розподілені на дві групи: 1-а група (n=30) отримувала традиційну терапію в індивідуальному режимі: лапароскопічний дрільінг яєчників, метформін, модифікація способу життя і Проталіс; 2-а група (n=10) отримувала лікування без застосування Проталісу. Контроль клінічних, гормональних проявів СПКЯ проводили через 3, 6, 9, 12 міс.

Результати. Використання комплексної терапії СПКЯ з включенням Проталісу сприяло статистично недостовірному зниженню ІМТ, проте кількість жінок з регулярним менструальним циклом збільшилася в 3,4 разу, а відновлення репродуктивної функції було досягнуто у 26,6% випадків (проти 10% випадків – без застосування Проталісу). Дана терапія сприяла зменшенню косметичних проблем, що супроводжувалося поліпшенням стану шкіри, зменшенням акне, зниженням гірсутного числа, а при комплексному підході до репродуктивного здоров'я – поліпшенням якості життя.

Заключення. Практикуючі акушери-гінекологи, вивчаючи низку гіпотез з приводу етіології СПКЯ, його генетичного і епігенетичного походження, встановили, що синдром є результатом дефектів не одного гена, а багатьох генів, що, у свою чергу, пояснює фенотип пацієнтки і варіабельність СПКЯ залежно від метаболічних розладів. Зміна способу життя, у тому числі дієта і фізичні вправи, є наріжним каменем менеджменту пацієнток з СПКЯ, які мають надмірну масу тіла або ожиріння, зокрема абдомінального типу, і можуть зменшувати деякі прояви СПКЯ. З огляду на ефективність використання Проталісу в нашому дослідженні і документованих зарубіжних дослідженнях у комплексній терапії СПКЯ його можна рекомендувати для застосування у клінічній практиці.

Ключові слова: синдром полікістозних яєчників, хронічна ановуляція, гіперандрогенія, Проталіс.

Discussion of new approach to the management of polycystic ovary syndrome
Z.M. Doubossarskaya

The objective: Critical evaluation of modern therapeutic methods for polycystic ovary syndrome (POS); depending of reproductive plans for infertility therapy needed or removing of cosmetic issues by including Protalis to complex therapy program.

Patients and methods. 40 women in the age from 27 to 37; with confirmed diagnosis of POS according to criteria of Rotterdam consensus were examined. They were divided to 2 subgroups; first (30) got traditional therapy with individual variations: laparoscopic drilling of ovaries, Metphormin, lifestyle modification and Protalis. Second group got their therapy without Protalis. Every 3, 6, 9, 12 months clinical, hormonal manifestations of POS were controlled.

Results. Usage of complex therapy of POS with Protalis facilitated statistically unreliable lowering of BMI; but number of women with irregular menstrual periods increased in 3,4 times; restoration of reproductive function were happened in 26,6 % cases (10% without Protalis). This therapy facilitated diminishing of cosmetic issues, better skin conditions. Diminishing of acne, lowering of hirsute number and with complex approach to reproductive health they got better life quality.

Conclusions. Practicing gynecologists after the studies of several etiological hypotheses about POS, realized that syndrome is a defect of not only one gene but it is polygenic and it is explain phenotype of patients and all variations depending of a type of metabolic disorders. Life style changes (diet and exercises) are cornerstone of management of patients with POS with high body mass and obesity (particularly abdominal) and they can lower many symptoms of POS? considering effectiveness of usage of Protalis in the complex therapy of POS in our study and in documented foreign studies it can be recommended in usage in clinical practice.

Key words: polycystic ovary syndrome, chronic anovulation, hyperandrogeny, Protalis.

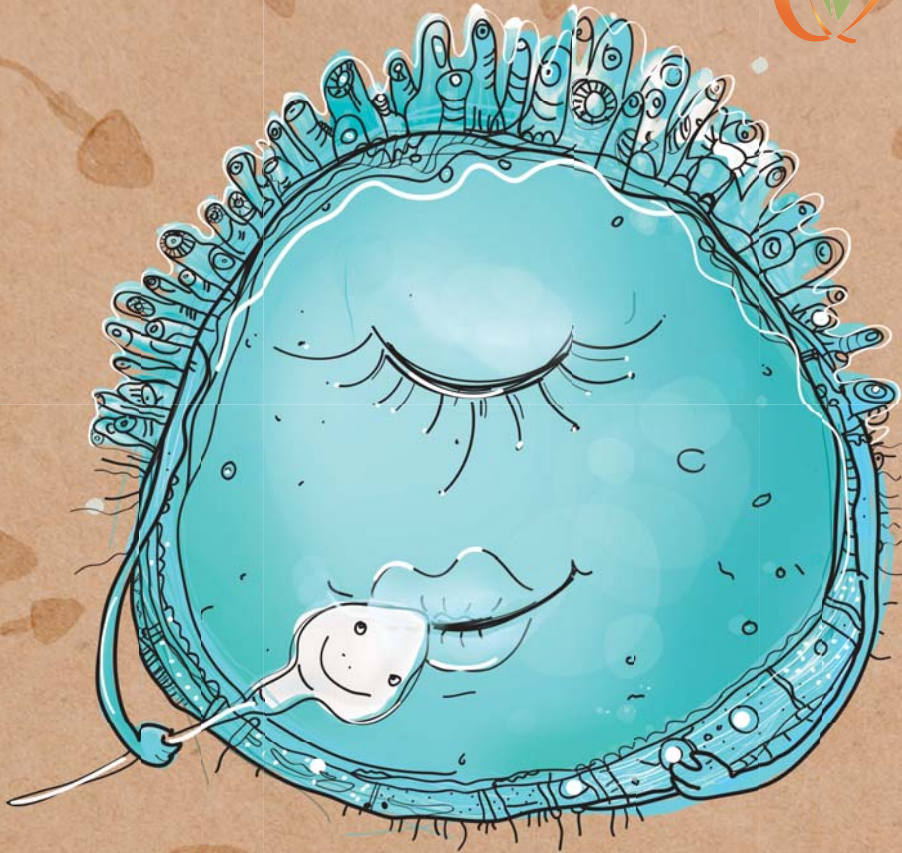
Сведения об авторе

Дубоссарская Зинаида Михайловна – Кафедра акушерства, гинекологии и перинатологии ФПО Государственное учреждение «Днепропетровская медицинская академия МЗ Украины», 49044, г. Днепр, ул. Владимира Вернадского, 9; тел.: (0562) 68-53-07

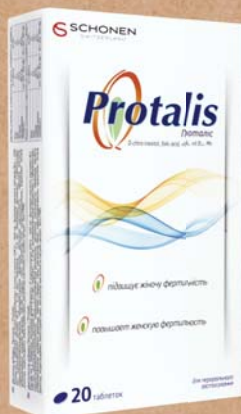
СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Долл И., Долл Р., Булиг К., Дис К. Диагностика и терапия синдрома поликистозных яичников: результаты опроса немецких гинекологов и обзор литературы. // Акуш. и гинеко. – 2013. – № 2 (2) – С. 37–44.
2. Дубоссарская З.М. Гиперандрогения и ожирение у женщин // З.М. Дубоссарская, Ю.А. Дубоссарская // Репродуктивная эндокринология (перинатальные, акушерские и гинекологические аспекты). – 2008. – С. 229–280.
3. Рыкова О.В. Синдром поликистозных яичников: лабораторная диагностика гиперандрогенного статуса женщины // Consilium Medicum Ukraina. Спецвыпуск лаборатории «Синево». – 2015. – С. 8–10.
4. Національний консенсус щодо ведення пацієнток із гіперандрогенією // Камінський В.В., Татарчук Т.Ф., Дубоссарська Ю.О., Дубоссарська З.М. та ін. // Репродуктивна ендокринологія. – 2016. – № 4 (30) – С. 19–31.
5. Ципкун А.Г. Фармакологічна характеристика та використання міо-інозиту в гінекологічній практиці // Репродуктивна ендокринологія. – 2015. – № 5 (25) – С. 28–30.
6. Berridge M., Irvine R. Inositol phosphate and cell signaling // Nature. – 1989. – № 36: 197–205.
7. Ciotta L., Straccadano M., Pagano I. и соавт. Effekt of myo-inositol supplementation oocytes quality on PCOS patiens: a double blind trial. // Eur Rev Med Pharmacol. – 2011. – № 15: 509–514.
8. Dumesic O., Richards J. Ontogeny of the ovary in polycystic ovary syndrome. // Fertility and Sterility. – 2013. – №100: 23–38.
9. Синдром поликистозных яичников. Официальное заявление Европейского общества эндокринологии. ESE. / Jerard C., Digver D., Diamantikandarakis E. и соавт. // Eur. J. of Endocrin. – 2014. – №171: 1–29.
10. Farguhar C., Litford R.J., Marjoribanks J. Laparoscopic “drilling” by diathermy or laser for ovulation induction in anovulatory polycystic ovary syndrom. – 2005. – CD 001122.
11. Pasquali R., Gambineri A. Glucose intolerance states in women with polycystic ovary syndrome // Journal of Endocrinological Investigation. – 2013. – № 36: 648–653.
12. Stein I., Levental M. Amenorrhea associated with bilateral polycystic ovaries. // Am. J. Obstet Gynecol. – 1935. – № 29: 181–191.
13. Stumpf W., Sar M., Reid F. и соавт. Target cells for 1,25-dihydroxyvitamin D3 in intestinal tract, stomach, kidney, skin, pituitary, and parathyroid. // Science. – 1979. – № 206: 1188–1190.
14. Welt C., Carmina E. Lifecycle of polycystic ovary syndrome (PCOS): from in utero to menopause. // Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism. – 2013. – № 98: 4629–4638.

Статья поступила в редакцию 21.07.17



А Я ТАКА ФЕРТИЛЬНА...



Сприяє:

- *підвищенню фертильності*
- *нормалізації овуляції*
- *покращенню стану ооцитів*

Діюча речовина – D-chiro-inositol.

На правах реклами. Не є лікарським засобом, Висновок ДСЄЕ № 05,03,02-03/53222 від 01.12.2015, Представництво «Дельта Медікал Промоушнз АГ», Для розміщення у спеціалізованих виданнях, призначених для медичних установ та лікарів, а також для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозиумах з медичної тематики. Матеріал призначений виключно для спеціалістів у галузі охорони здоров'я.

Сучасний погляд на психологічну готовність жінки до материнства

І.А. Анчева

Одеський національний медичний університет

У статті розглянуто поняття та основні підходи сучасної науки щодо психологічної готовності жінки до материнства. Розкрито поняття «усвідомлене материнство» та «усвідомлена вагітність». Проблематика материнства розглянута з позиції: культурно-історичного, психофізіологічного, феноменологічного та психотерапевтичного підходів. Наведено аналіз наукових досліджень у рамках зазначеної проблематики, розглянуто основні положення двох ключових напрямів психології материнства: материнство як забезпечення умов розвитку дитини та материнство як частина особистості жінки. Автором підкреслена необхідність впровадження комплексного підходу до даної проблеми.

Ключові слова: психологічна готовність до материнства, усвідомлене материнство, усвідомлена вагітність, особистісна готовність, вагітність.

Останніх півстоліття стрімко зростає освітній і професійний рівень жінки, що сприяє підвищенню ролі жінки в соціальній, політичній, економічній сферах життя сучасного суспільства. Поєднання суспільного і сімейного життя жінок, емансипація і передача частини материнських функцій дипломованим фахівцям, зниження цінності материнства, незалежність жінок в економічній і професійній сфері призводить до руйнування традиційних сімейних укладів. Поступово втрачаються необхідні навички, які повинні передаватися з покоління в покоління, для повноцінного виховання дітей, у тому числі матір'ю своїх доньок, як жінки-матері, що знижує доміную турботу про дітей та сім'ю. Отже, несформовані материнські установки, відсутність образів ролей батьків, досвід сімейного виховання і сімейних цінностей, наявність психотравмуючих ситуацій в дитинстві руйнують складові материнства і стають факторами, що формують психологічну неготовність до материнства. Психологічна неготовність дівчат і жінок до материнства поступово призводить до зміни особистісної сфери жінок, зумовлюючи погіршення материнсько-дитячих стосунків, несприятливо впливає на психоемоційний стан всіх членів сім'ї та негативно впливає на соціальне життя суспільства в цілому.

Останнім часом соціологи відзначають несприятливі процеси деградації сімейного способу життя, зниження престижу і цінності сім'ї, зростання сімейного насильства (І.В. Бестужев-Лада, А.І. Захаров, М.І. Буянов, В.З. Бойко та ін.) [1, 4, 9, 12]. О.О. Белова, Б.М. Венцьківський, В.Г. Гінзбург, А.Г. Коломійцева у своїх роботах звертають увагу на збільшення випадків переривання гестації на пізніх термінах вагітності за відсутності на це медичних показань [1, 6, 7, 9]. Н.Я. Жилка, Т.К. Іркіна, В.С. Стешенко свідчать у своїх дослідженнях про зниження дитородної активності [1, 12, 14].

Несприятливу роль для майбутнього розвитку материнства та підвищення народжуваності відіграють й особливості девіантної поведінки жінок, які виступають передумовами для відмови від дитини у майбутньому, що детально висвітлено у дослідженнях В.І. Брутман, А.Я. Варги, М.С. Радіонової, І.Ю. Хамітової [1, 2, 12]. Крім того, результати досліджень І.П. Каткової [7] свідчать про спотворене

формування материнської сфери, незрілу мотивацію материнства та інфантильне ставлення до вагітності у дівчат-підлітків, які очікують дитину. Д. Віннікот досліджує природу дитячо-материнських стосунків та формулює модель усвідомленого і відповідального материнства. Д. Пайнес у своїх працях вивчає причини того, чому для деяких жінок вагітність завершується відмовою від дитини або іншими формами девіантної материнської поведінки. Д. Пайнес об'єднує в єдиний комплекс такі риси, як інфантилізм, підвищену потребу в коханні, пов'язану з недостатньою кількістю уваги та турботи, що були отримані жінкою в дитинстві, сексуальну нерозбірливість, егоцентризм.

Слід також зауважити, що до зазначеного вище додається ще й негативна демографічна картина, яка ускладнена такими явищами, як незадовільний стан здоров'я новонароджених, зростання числа абортів, катастрофічний масштаб соціального сирітства, постійно зростаючий рівень девіантного материнства. Усе це й зумовлює контекст сучасних досліджень феномену материнства, що значно зміщений у бік вивчення його девіантних форм – специфічних чинників і умов порушення прийняття материнської ролі, формування неадекватної материнської поведінки, в той час як нормальне материнство із сформованою адекватною психологічною готовністю до нього досліджено дуже обмежено. Саме поняття «психологічної готовності до материнства» на сьогодні не має чіткого визначення, неоднозначно розуміється його сутність, структура та критерії. Проблематика материнства розглядається у різних аспектах. Можна виокремити наступні: культурно-історичний, психофізіологічний, феноменологічний та психотерапевтичний [8, 13, 15, 16].

Як історично зумовлений процес материнство розглядається з позиції культурно-історичного підходу, у рамках якого материнська поведінка та емоційні переживання і уявлення матері про розвиток дитини і свою материнську роль різноманітні у різних культурах і залежать від конкретної культурної моделі материнства і дитинства. У кроскультурних дослідженнях ставиться питання про біологічні основи материнства, що забезпечують розвиток дитини, та про конкретні культурні моделі материнства, спрямовані на виховання дитини як члена свого, конкретного суспільства.

Психофізіологічними аспектами материнства є розгляд позиції матері з точки зору організації її фізіологічного і стимульного середовища для розвитку дитини. Розвиток материнства і динаміка стану вагітності вивчаються, виходячи із формування фізіологічної «домінанти материнства». Успішність виношування вагітності та народження дитини пов'язують із психофізіологічними особливостями емоційної сфери жінки і її особистісними характеристиками [2, 3, 5, 6, 8].

У феноменологічному напрямку виділяються й описуються функції матері, особливості її поведінки, переживань і установок. У дослідженнях, пов'язаних із вивченням успішності адаптації жінки до материнства, враховуються різноманітні чинники: особистісні особливості, історія життя, адаптація до подружнього життя, досвід взаємодії із власною матір'ю, особливості сімейної моделі материнства, можливості взаємодії із немовлятами і поява інтересу до них у дитинстві.

Психотерапевтичний напрям відрізняється вивченням особливостей матері, які можуть бути джерелом порушень психічного розвитку дитини: різноманітні форми девіантної поведінки матері, специфічні форми материнського ставлення до материнства та до дитини, негативні психічні стани у період вагітності та після народження дитини [1, 4, 6, 9].

На сучасному етапі материнство аналізується з точки зору особистісного розвитку жінки, психологічних і фізіологічних особливостей різних періодів репродуктивного циклу. Материнство визначає унікальну ситуацію розвитку самосвідомості жінки, яка стає етапом переосмислення батьківської позиції з власного дитячого досвіду, періодом інтеграції образу матері і дитини [11, 15, 17].

Отже, материнство є особливим природно зумовленим фізичним та психологічним станом, а також певним соціальним статусом, своєрідною ментальністю та потребою жінки, яка ростить та виховує свою дитину. У сучасних дослідженнях материнство розглядається як соціально-культурний та соціально-психологічний феномен, що забезпечує умови для розвитку дитини, і як частина особистісної сфери жінки. Оцінювання ефективності материнської поведінки проводять з допомогою виявлення рівня емоційного, соціального, фізичного благополуччя дітей. Високий рівень благополуччя дітей зіставний з адекватною материнською поведінкою, а зниження рівня благополуччя пов'язано з відхиленнями у материнській поведінці. Тому надзвичайно важливим є раннє виявлення відхилень у материнській поведінці задля запобігання фізичного та психічного травмування дитини, а також для надання допомоги самій матері, яка також страждає через відсутність гармонійних стосунків зі своєю дитиною.

Необхідність вивчення психології материнства і підготовки фахівців у даній галузі зумовлена розвитком такого напрямку, як психологічна допомога матері і дитині, що останнім часом в Україні набирає все більшої актуальності. Аналіз наукових досліджень у рамках зазначеної проблематики свідчить про те, що дана тема розглядається у двох основних напрямках психології материнства: материнство як забезпечення умов розвитку дитини та материнство як частина особистості жінки. До першого напрямку належать роботи, в яких висвітлюються культурно-історичні аспекти материнства, де інститут материнства розглядається як історично зумовлений, що розвивається, еволюціонує від епохи до епохи (Дж. Боулбі, Д.В. Віннікот, Г. Каплан, І. Кон, К. Лоренц, Х. Монтана, М. Мід, М. Радіонова, Д. Філіпс та ін.). У цілому зміст психологічних аспектів материнства розглядається у таких напрямках: феноменологічний, психолого-педагогічний, психотерапевтичний.

У рамках другого підходу В.І. Брутман, В.В. Васильєва, С.Н. Єніколопов, А.І. Захаров, В.І. Орлов, Д. Пайнз, М.С. Радіонова, К.Ю. Сагамонова, Т.М. Титаренко спрямовують свої онтогенетичні дослідження феномена материнства як частину особистісної сфери жінки, зазначаючи, що становлення материнської сфери особистості онтогенетично проходить через кілька етапів, у процесі яких здійснюється природна психологічна адаптація жінки до ролі матері.

У більшості сучасних досліджень підкреслюється особливе значення гострої необхідності у розробленні підходів до проблеми становлення материнства у період вагітності: В.І. Брутман, М.С. Радіонова, Д. Пайнз та ін. [1, 2, 12]. Адаптація жінки до вагітності, психологічна підготовка її до пологів, онтогенетичні та філогенетичні аспекти становлення материнства й інші питання психології вагітності і материнства вивчалися такими вітчизняними науковцями, як О.В. Баженова, Л.Л. Баз, В.В. Бойко, В.І. Брутман, А.Я. Варга, О.С. Васильєва, М.Б. Гасюк, Ж.В. Зав'ялова, М.Е. Ланцбург, С.Ю. Мещерякова, М.Г. Панкратова, М.С. Радіонова, О.А. Ряблова, Г.Г. Філіппова та ін. [3, 5, 10, 12, 16].

У більшості досліджень підкреслено, що перша

вагітність є гострим перехідним періодом у житті жінки, який супроводжується змінами у її «Я-концепції», світосприйманні і світобаченні [5, 8, 10, 15]. Саме перша вагітність є одним з етапів розвитку материнської сфери жінки і черговою стадією статеврольової та особистісної ідентифікації, її розглядають і як нормативну кризу особистості. Від особливостей перебігу та наслідків розв'язання (повного або часткового) чи не розв'язання даної кризи залежить наступне психологічне благополуччя самої жінки-матері, її сім'ї, ефективність взаємодії з власною дитиною тощо. Важливу роль у період вагітності відіграє усвідомлення, яке тісно пов'язано з когнітивною сферою та проявляється на трьох основних рівнях: тілесного усвідомлення «Я», усвідомлення навколишнього середовища та усвідомлення того, що знаходиться між ними – зони думок та фантазій.

Отже, поняття «усвідомлене материнство» розглядається, як життєва позиція жінки, що включає відчуття потреби та фізичної спроможності виносити і народити дитину, готовність прийняти на себе роль матері та відповідальність за народження та виховання дитини, здатність аналізувати актуальну життєву ситуацію і створити умови для гармонійного розвитку дитини, а також формування суб'єктивної картини материнства та «Я-образу» матері [2, 3, 6, 13].

Відповідно до даної позиції усвідомлену вагітність слід розглядати як стан вагітності, який зумовлений усвідомленою життєвою позицією та спрямованістю жінки на материнство, й одночасно процес, що включає в себе цілеспрямовану підготовку до зачаття, плановий процес зачаття, усвідомлене виношування дитини та розуміння необхідності відновлення психологічної рівноваги жінки після народження дитини [5, 8, 10, 13]. Характерною особливістю усвідомленої вагітності є наявність факту прийняття рішення про зачаття, умовою формування якого є суб'єктивна психологічна готовність до материнства, що має наслідком формування нового рольового кластера жінки, а саме – жінки-матері.

Саме тому у дослідженнях періоду вагітності основна увага зосереджена на закономірностях і особливостях емоційних, психологічних, духовних та інших змінах розвитку жінки під час вагітності, підкреслені першочергові завдання: розроблення ефективних технік природного знеболювання пологів та побудова гнучкої щодо індивідуальних особливостей системи психологічної підготовки вагітних до них.

Незважаючи на активний інтерес сучасних науковців до вивчення психологічної готовності жінки до материнства, дана проблема залишається актуальною й актуалізує проблему цілісного осмислення цього феномена, виділення особистісних маркерів і специфіки його проявів залежно від власного досвіду жінки.

Тому вивчення чинників та механізмів формування психологічної готовності до материнства є досить важливою й поки не вирішеною проблемою у сучасний період міждисциплінарного становлення науки та впровадження мультидисциплінарного підходу у наданні медичних послуг. Актуальність цілісного підходу до вивчення материнства підкріплюється і тим, що, незважаючи на сучасні досягнення в області медицини, фізіології, гінекології та акушерства, підвищенні наукового і технічного рівня допомоги при пологах і неонатальних практиках, кількість психологічних проблем материнства і раннього дитинства не зменшується. А розвиток знань у галузі психології материнства розкриває цілу низку наукових перспектив. Адаже нерозв'язаними залишаються питання теоретико-методологічної бази, термінологічного апарату науки, зростають вимоги до побудови нових стратегій розвитку її прикладної частини. В Україні тільки розпочався процес становлення системи психологічної допомоги вагітним та сімейним парам, котрі очікують народження дитини, що вимагає підвищеної уваги науковців до розроблення адекватних методів роботи.

Современный взгляд на психологическую готовность женщины к материнству
И.А. Анчева

В статье рассмотрено понятие и основные подходы современной науки к психологической готовности женщины к материнству. Раскрыто понятие «осознанное материнство» и «осознанная беременность». Проблематика материнства в данной работе рассмотрена с позиции: культурно-исторического, психофизиологического, феноменологического и психотерапевтического подходов. Проанализированы современные научные исследования в рамках указанной проблематики, рассмотрены основные положения двух ключевых направлений психологии материнства: материнство как обеспечение условий для развития ребенка и материнство как часть личности женщины. Автором подчеркнута необходимость внедрения комплексного подхода к данной проблеме.

Ключевые слова: психологическая готовность к материнству, осознанное материнство, осознанная беременность, личностная готовность, беременность.

Modern view of the psychological preparedness of a woman to maternity
I. Ancheva

The author considers in this article the concept and main approaches of modern science to the psychological readiness of a woman to motherhood. The notion of «conscious motherhood» and «realized pregnancy» is disclosed. The problem of motherhood in this work is considered from the standpoint: cultural-historical, psychophysiological, phenomenological and psychotherapeutic approaches. The modern scientific researches within the framework of the specified problematic are analyzed, the main provisions of two key directions of the psychology of motherhood are considered: motherhood as providing conditions for the development of the child and motherhood as part of the woman's personality. The author underlined the necessity of introducing an integrated approach to the problem under study.

Key words: psychological readiness for motherhood, conscious motherhood, realized pregnancy, personal readiness, pregnancy.

Сведения об авторе

Анчева Ирина Анатольевна – Кафедра акушерства и гинекологии № 1 Одесского национального медицинского университета, 65082, г. Одесса, пер. Валиховский, 2

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

- Брутман В.И. Предпосылки девиантного материнского поведения / Брутман В.И., Варга А.Я., Хамитова И.Ю. // Психологический журнал. – 2000. – Т. 21, № 2. – С. 79–87.
- Брутман В.И. Динамика психичного стану жінки під час вагітності і після пологів / Брутман В.И., Філіппова Г.Г., Хамітова І. Ю. // Питання України. – 2002. – № 1. – С. 59–69.
- Гасюк М.Б., Іщук О.Ю. Дослідження внутрішньої структури сім'ї у період виношування першої дитини //Збірник наукових праць Інституту психології ім. Г.С. Костюка АПН України / За ред. С.Д. Максименка, ч. 2. – К., 2008. – С. 90–98.
- Исупова О.Г. Отказ от новорожденного и репродуктивные права женщины / О.Г. Исупова // Социс. – 2002. – № 11. – С. 92–99.
- Іщук О.Ю. Програма психологічної підготовки вагітної жінки до перших пологів //Актуальні проблеми практичної психології //Збірник наукових праць. Частина І. – Херсон: ПП Вишемирський В.С., 2008. – С. 150–154.
- Іщук О.Ю. Розвиток системи психологічної підготовки вагітних жінок до пологів: історичний аспект //Збірник наукових праць: філософія, соціологія, психологія. – Івано-Франківськ: ВДВ ЦІТ Прикарпатського національного університету імені Василя Стефаника, 2008. – В. 13. – Ч. 2. – С. 217–224.
- Каткова И.П. Медико-социальные проблемы юного материнства / Каткова И.П., Лебединская О.И., Андришина Е.В. – М., 2001. – 56 с.
- Кочарян А.С., Кожина М.Ю. Особенности структуры материнства у беременных женщин с разным типом полоролевой идентичности // Вісник Харківського національного університету імені В.Н. Каразіна. Серія: «Психологія». – 2010. – № 902. – Вип. 43. – С. 104–107.
- Микова Т.С. Социально-психологический феномен девиантного материнства / Микова Т.С., Ходырева Е.А. // Семейная психология и семейная терапия. – 2005. – № 4. – С. 58–60.
- Мещерякова С.Ю. Психологічна готовність до материнства / Мещерякова С.Ю. // Питання України. – 2002. – № 5. – С. 18–27.
- Мінюрова С.А. Діалогічний підхід до аналізу смислового переживання материнства / Мінюрова С.А., Тетерлева Е.А. // Психологічний журнал. – 2002. – № 5. – С. 63–75.
- Радионова М.С. Причины отказа от материнства / Радионова М.С. // Человек. – 2000. – № 5. – С. 113–122.
- Скоромная Ю.Е. Субъективная готовность к материнству как психологический феномен: Дисс. ... канд. псих. наук: 19.00.00 / Скоромная Ю.Е. – М., 2006. – 217 с.
- Толстоухова С.В. Стратегія і напрямки розвитку соціальної роботи з сім'ями, дітьми та молоддю в Україні / Толстоухова С.В. // Соціальна робота в Україні: теорія і практика. – 2007. – № 1. – С. 5–12.
- Филиппова Г.Г. Материнство и основные аспекты его исследования в психологии / Филиппова Г.Г. // Вопросы психологии. – 2001. – № 2. – С. 22–35.
- Филиппова Г.Г. Психология материнства / Филиппова Г.Г. – М.: Изд-во Института психотерапии, 2002. – 235 с.
- Шевчук Г.С., Іщук О.Ю. Історичний аспект становлення досліджень у галузі психологічної допомоги жінці під час вагітності та народження дитини //Вісник Чернігівського державного педагогічного університету імені Т.Г. Шевченка. – Чернігів, 2006. – Вип. 41 (Серія: психологічні науки). – Т. II. – С. 181–184.

Статья поступила в редакцию 28.07.17

Залізодефіцитні стани в акушерстві і гінекології

Ю.П. Вдовиченко, О.М. Голчук

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

У статті розглянуто роль заліза в організмі людини, стани, пов'язані із його дефіцитом, зокрема у вагітних та жінок, що годують груддю. Наголошено на доцільності своєчасної діагностики та призначення відповідного лікування. Описана роль ентеральних форм препаратів заліза у лікуванні залізодефіцитних станів.

Ключові слова: акушерство і гінекологія, вагітність, залізо, залізодефіцит, залізодефіцитна анемія, лікування, Хеферол.

Частота виникнення маніфестного дефіциту заліза, або залізодефіцитної анемії (ЗДА), у жінок репродуктивного віку та вагітних у світі коливається від 25 до 50% за даними різних авторів. У країнах, що розвиваються, цей показник становить 35–75%, а в розвинених – 18–20%. Частота передлатентного та латентного дефіциту заліза істотно перевищує ці показники і досягає 92% [1–3].

Дефіцит заліза у вагітних несприятливо впливає на перебіг вагітності, пологів, післяпологового періоду, на стан плода та новонародженого, зумовлюючи підвищення частоти загрози переривання вагітності, плацентарної недостатності, затримки внутрішньоутробного розвитку та/або гіпоксії плода, передчасних пологів, інфекційних ускладнень і гіпогалакції у породіль, рідше – слабкості пологової діяльності, частоти і об'єму патологічної крововтрати у пологах і у післяпологовий період. Крім того, недостатнє депонування заліза у антенатальний період є однією з причин розвитку дефіциту заліза та анемії у грудних дітей, відставання у психомоторному і розумовому розвитку дітей перших років життя [3].

Роль заліза в організмі

Залізо входить до складу більшості субстратів та ферментів, що відповідають за транспорт кисню до клітин, функціонування дихального ланцюга мітохондрій, окисно-відновних клітинних реакцій, антиоксидантний захист, функціонування нервової та імунної систем тощо [4].

В організмі дорослої людини у середньому міститься близько 3–4 г заліза (Fe) (близько 40 мг/кг маси тіла у жінок і близько 50 мг/кг маси тіла у чоловіків). Значна частина заліза (60%, або більше 2 г) міститься у гемоглобіні (Hb), близько 9% заліза – у міоглобіні, близько 1% – у складі гемових та негемових ферментів; 25–30% заліза знаходиться у депо у зв'язаній формі – із білком феритином, а також з гемосидерином.

Виняткова роль заліза та його значна кількість в організмі визначають високу добову потребу цього елемента, яка залежить від віку і статі. Найбільш висока потреба заліза спостерігається у дітей перших років життя (близько 1 мг на добу), що пов'язано з високими темпами зростання і розвитку; у період пубертату, особливо у дівчаток у зв'язку з початком менструацій (близько 2 мг/добу); у жінок дітородного віку, що мають щомісячні менструальні втрати заліза (близько 2,5 мг/добу); у вагітних, особливо у III триместрі гестації (до 6 мг/добу), що пов'язано з ростом і формуванням плода і збільшенням кількості еритроцитів у матері; у жінок, що го-

дують груддю (близько 3 мг/добу). Найбільш низька потреба заліза характерна для дорослих чоловіків – близько 1 мг/добу, що можна порівняти з потребою дитини першого року життя. Чим вище добова потреба заліза, тим більше вірогідний розвиток залізодефіциту (ЗД) і його найбільш важкої стадії – залізодефіцитної анемії (ЗДА) [5, 6].

Велике значення у забезпеченні організму залізом має характер харчування. У багатьох продуктах рослинного походження і грибах міститься велика кількість заліза, однак воно представлене у формі солей, що мають низьку біодоступність, через що у кишківнику всмоктується лише незначна кількість (1–7%). У продуктах тваринного походження залізо представлене у формі гема, що забезпечує його високу всмоктувальну здатність (біодоступність 25–30%) [5]. Тому для забезпечення організму залізом необхідно споживання м'яса, печінки та інших продуктів тваринного походження. З огляду на те, що багато жінок дітородного віку захоплюються різноманітними дієтами з низьким вмістом тваринних продуктів, ризик розвитку ЗД у них зростає.

Надходження в організм екзогенного заліза забезпечується його абсорбцією у травному тракті. Процес всмоктування є високо інтегрованим і залежить від низки факторів, пов'язаних як з аліментарними формами мікроелемента, що надходить, так і з індивідуальними особливостями організму. Найбільш інтенсивно харчове і медикаментозне залізо всмоктується у дванадцятипалій кишці та верхніх відділах тонкої кишки [7].

Процес всмоктування заліза визначають три фактори:

- 1) його кількість у їжі;
- 2) біологічна доступність;
- 3) потреба організму.

Відомо, що в фізіологічних умовах всмоктування заліза у кишківнику складається з послідовних стадій:

- 1) захоплення щіточковою облямівкою клітин слизової оболонки;
- 2) мембранний транспорт;
- 3) внутрішньоклітинне перенесення і утворення запасів у клітині;
- 4) звільнення з клітини у кровотік.

Оксалати, фітати, фосфати, утворюючи комплекси з залізом, знижують його резорбцію, а фруктоза, соляна, аскорбінова, бурштинова, піровиноградна кислоти, цистеїн, сорбіт і алкоголь посилюють її. Закиснене неорганічне залізо всмоктується значно краще окисного, що міститься у м'ясних продуктах.

Нестача заліза визначається як дефіцит загальної кількості заліза, зумовлений невідповідністю між збільшеними потребами організму в залізі та його надходженням або його втратами, що призводять до негативного балансу [2]. За оцінками Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ), на ЗД різного ступеня вираженості страждають близько 4 млрд людей, що становить більше 60% населення Землі. З них на частку ЗДА припадає майже 2 млрд, що робить ЗДА найпоширенішим захворюванням у світі і найчастішою серйозною анемією (90%). Найбільш високі показники ЗД характерні

для зазначених груп ризику. Так, ЗД реєструють більш ніж у 51% жінок дитородного віку, що пов'язано зі щомісячними крововтратами та вагітністю. Без надходження заліза ззовні у більшості жінок під час вагітності виникає ЗД. У дослідженні S. Kagamimori та співавторів, проведеному у 2016 році, було встановлено, що у 78% японських школярок вже через 3 роки після початку менструацій діагностують ЗД різного ступеня вираженості [8, 9].

Поширеність ЗД залежить від соціально-економічного розвитку суспільства. У розвинених країнах частота ЗД у кілька разів нижча, ніж у країнах, що розвиваються. ЗД, включаючи ЗДА, спостерігається майже у 60% вагітних у країнах, що розвиваються, тоді як у розвинених країнах цей показник не перевищує 14–15%. У жінок репродуктивного віку ці показники становлять близько 50% і 11% відповідно [10]. ЗД у вагітної може розвиватися на будь-якому терміні, однак найбільш часто його реєструють у III триместрі, оскільки потреба у залізі в цей період найбільш висока. Більш того, на думку деяких авторів [11], ЗД різного ступеня вираженості до кінця вагітності спостерігається майже у всіх вагітних. Ризик розвитку ЗД зростає при багаторазових вагітностях, особливо, якщо проміжок між ними досить короткий, тобто менше 2–3 років.

Найбільш частими причинами дефіциту заліза є:

а) хронічні постгеморагічні стани (менорагія різного генезу, гіперполіменорея, порушення гемостазу, аборт, пологи, міома матки, аденоміоз, внутрішньоматкові контрацептиви, злоякісні пухлини, кровотечі з травного тракту; інші крововтрати – носові, ниркові, ятрогенні);

б) стани, пов'язані з підвищеною потребою у залізі (вагітність, лактація, період статевого дозрівання та інтенсивного росту, запальні захворювання, інтенсивні заняття спортом, лікування вітаміном В₁₂ у хворих з В₁₂-дефіцитною анемією);

в) стани, пов'язані з порушенням надходження заліза (аліментарна ЗДА, неповноцінне харчування з переважанням борошняних і молочних продуктів);

г) знижений вміст мікроелементів (міді, марганцю, кобальту) у воді та їжі;

д) порушення всмоктування (ентерити, стани після резекції кишечника, шлунка, ціліакія).

Розрізняють три стадії дефіциту заліза:

1) передлатентний;

2) латентний;

3) маніфестний [15–17].

На стадії **передлатентного дефіциту** заліза в організмі відбувається виснаження депо. Основною формою депонування заліза є феритин – водорозчинний глікопротеїновий комплекс, який міститься у макрофагах печінки, селезінки, кісткового мозку, в еритроцитах і сироватці крові. Лабораторною ознакою виснаження запасів заліза в організмі є зниження рівня феритину у сироватці крові. При цьому рівень сироваткового заліза зберігається у межах нормальних значень. Клінічні ознаки на цій стадії відсутні, діагноз може бути встановлений лише на підставі визначення рівня сироваткового феритину.

Якщо не відбувається адекватного поповнення дефіциту заліза на першій стадії, настає друга стадія залізодефіцитного стану – **латентний дефіцит** заліза. На цій стадії у результаті порушення надходження необхідного елемента в тканини відзначається зниження активності тканинних ферментів (цитохромів, каталази, сукцинатдегідрогенази та ін.). Це проявляється розвитком сидеропенічного синдрому. До клінічних проявів сидеропенічного синдрому належать спотворення смаку, пристрасть до гострої, солоної, пряної їжі, м'язова слабкість, дистрофічні зміни шкіри і придатків тощо.

На стадії **латентного дефіциту** заліза в організмі спостерігаються більш виражені зміни у лабораторних показниках. Відзначається виснаження запасів заліза у депо –

зниження концентрації феритину сироватки крові, вмісту заліза у сироватці і білках-переносниках [4, 12].

Особливості обміну заліза та залізодефіцитні стани у вагітних

ЗД завжди є вторинним. Принципово можна виділити дві групи станів, що призводять до ЗД. Перша група включає фізіологічні та патологічні стани, що пов'язані з підвищеною потребою у залізі. До них належать періоди посиленого зростання у дітей, вагітність, годування груддю, гострі і хронічні крововтрати тощо. Друга група причин – це стани, пов'язані з недостатнім надходженням заліза в організм: бідна гемовим залізом дієта, голодування, порушення кишкового всмоктування і т. п. Ще однією важливою проблемою ЗД у молодих жінок є особливості харчування: захоплення дієтами, вилучення або значне обмеження у раціоні основних залізовмісних продуктів, надмірне споживання продуктів, які гальмують всмоктування заліза (шоколад, чай, кава, злакові та інші). Тому до моменту настання вагітності 50–60% жінок не мають достатніх запасів заліза не тільки для забезпечення розвитку плода, але навіть для власних потреб, що зростають. Але навіть при достатніх запасах депо заліза у вагітної виснажується приблизно до початку II триместра гестації [18, 19].

Під час вагітності залізо інтенсивно витрачається на розвиток і ріст плода (до 500 мг заліза), збільшення маси еритроцитів вагітної (до 700 мг заліза), формування матково-плацентарного комплексу (до 150 мг заліза). З урахуванням індивідуальних щоденних втрат нормальний перебіг вагітності потребує 1000–1500 мг заліза.

У I триместрі джерелом заліза для вагітної є переважно депо. Усмоктування заліза у кишечнику в цей період змінюється мало, компенсуючи лише щоденні потреби жінки, і на початку II триместра депо заліза виснажується. Подальше забезпечення усе зростаючих потреб у залізі може покриватися тільки всмоктуванням у кишечнику. Інтенсивність всмоктування заліза у вагітної, починаючи з II триместра, поступово збільшується, іноді досягаючи десятиразового перевищення показників у невагітної жінки. Отже, дієта вагітної повинна містити велику кількість доступного заліза з урахуванням нових високих показників його всмоктування [20].

Пологи різко знижують потреби жінки у залізі. Однак самі пологи, з урахуванням крововтрат, можуть привести до втрати 100–200 мг заліза. Період лактації, який починається одразу після появи дитини, вимагає близько 0,3 мг заліза на добу, що збільшує щоденну потребу у залізі матері-годувальниці до 1,3–1,5 мг на добу. Менструації, які відновлюються через деякий час, приводять до зростання щоденних потреб у залізі до 2,5–3,0 мг. З огляду на викладене вище можна стверджувати, що практично всі жінки у період вагітності та годування груддю відчувають дефіцит заліза різного ступеня вираженості [21].

Відповідно до спостережень деяких авторів, токсикози першої половини вагітності часто зумовлюють розвиток анемії. Такі фактори, як блювання, порушення дієти, зниження апетиту, гіповітамінози, провокують розвиток або виявлення прихованого ЗД у вагітних. Інші автори [22] розглядають пізні гестози як ускладнення вагітності, характерне для гіпохромної анемії. Підставою для цього слугує часте поєднання (від 7 до 40%) пізніх гестозів з анемією.

Маніфестний дефіцит заліза, або ЗДА, виникає за зниження гемоглобінового фонду заліза і проявляється симптомами анемії та гіпосидерозу [23].

Установлення діагнозу маніфестного дефіциту заліза ґрунтується на клінічних та гематологічних ознаках, серед яких зниження рівня гемоглобіну вважається провідним. Експертами ВООЗ прийнята наступна класифікація ЗДА: анемія легкого ступеня тяжкості – концентрація гемоглобіну у крові від 110 до 90 г/л; помірно виражена анемія – концен-

трація гемоглобіну у крові від 89 до 70 г/л; важка анемія – концентрація гемоглобіну у крові менше 69 г/л [28].

Разом із визначенням концентрації заліза у сироватці крові діагностичне значення має оцінка загальної залізов'язувальної здатності сироватки (ОЗЗС) і насичення трансферину залізом. У хворих на ЗДА спостерігаються підвищення ОЗЗС, значне підвищення латентної залізов'язувальної здатності і зменшення відсотка насичення трансферину. Оскільки запаси заліза під час розвитку ЗДА виснажені, відзначається зниження вмісту у сироватці крові феритину – залізовмісного білка, рівень якого відображає величину запасів заліза у депо. Зниження рівня феритину у сироватці крові є найбільш чутливою та специфічною ознакою дефіциту заліза.

Хворі на ЗДА відзначають загальну слабкість, швидку стомлюваність, утруднення у зосередженні уваги, іноді сонливість. З'являються головний біль після перетому, запаморочення. За наявності важкої анемії можливе виникнення непритомності. Ці скарги, як правило, залежать не від ступеня ЗДА, а від тривалості захворювання та віку хворих. ЗДА характеризується змінами шкіри, нігтів та волосся. Шкіра зазвичай бліда, на щоках з'являється рум'янець, вона стає сухою, в'ялою, лущиться, легко утворюються тріщини. Волосся втрачає блиск, сіріє, стоншується, легко ламається, рідшає і рано сивіє. Специфічні зміни нігтів полягають у їхньому стоншенні, набутті матовості, сплюсненні, розшаруванні і ламкості, з'являється смугастість. За виражених змін нігті набувають увігнутої, ложкоподібної форми (койлоніхія) [6, 8, 10].

Лікування залізодефіцитних станів у жінок репродуктивного віку та вагітних

Основним методом профілактики залізодефіцитних станів є повноцінне харчування і раціональний режим дня вагітної та жінки, що годує груддю. У раціон харчування повинні входити як продукти з високим вмістом заліза, так і продукти, що містять сеплменти заліза, до яких належать мідь, цинк, фолієва кислота, вітамін В₁₂, бурштинова кислота, аскорбінова кислота тощо.

Повноцінна і збалансована дієта не може усунути дефіцит заліза, а є лише умовою для підтримання фізіологічної потреби організму у цьому елементі. В умовах потреби, що зростає, або збільшених втрат заліза організмом компенсувати ЗД корекцією за допомогою дієти неможливо. Поряд з дієтичною корекцією ЗД у вагітних і матерів-годувальниць існує медикаментозна профілактика цього стану. Корекція може мати рутинний характер (препарати заліза призначають усім вагітним і матерям, які годують груддю) або бути селективною (залежно від ступеня дефіциту заліза). Для профілактики можливе застосування методу так званих малих доз. Основна частина дослідників сходиться на думці, що для ефективної профілактики ЗД досить приблизно 50–70 мг заліза на добу. Цього можна досягти вживанням вітамінно-мінеральних комплексів. Спираючись на клініко-лабораторні дані, призначення препаратів заліза показано у разі зниження рівня сироваткового феритину менше 20 мкг/л. Необхідно пам'ятати, що вживання препаратів заліза під час вагітності може бути показано пацієнткам, у яких виявлено спадкові гемохроматози, спадкові гемолітичні анемії та інші стани, що супроводжуються патологічним підвищенням рівня сироваткового заліза та його підвищеним відкладенням у тканинах [24].

Терапія ЗД завжди переслідує дві основні мети:

- усунення дефіциту заліза,
- відновлення його запасів в організмі.

Для досягнення максимального ефекту у лікуванні ЗДА спираються на такі основні принципи [25]:

1. Компенсація ЗД без лікарських препаратів неможлива.
2. Під час лікування ЗДА перевагу надають препаратам

для перорального вживання. У цих препаратів є низка переваг, основною з яких є відсутність серйозних побічних ефектів, у тому числі – вживання пероральних препаратів заліза не призводить до розвитку гемосидерозу. У той самий час їхня ефективність аналогічна ефективності парентеральних препаратів.

3. Лікування не припиняють після нормалізації рівня гемоглобіну.

4. Удаватися до гемотрансфузій слід тільки за життєвими показаннями. Переливань крові зазвичай вдається уникнути навіть за важких форм ЗД, якщо у пацієнтки не розвинулася ішемія міокарда або серцева недостатність. Загальний дефіцит заліза в організмі можна визначити за формулою: залізо (мг) = (Нв у нормі – Нв хворого) × маса тіла (кг) × 2,21 + 1000. Отримане значення буде відповідати величині, необхідній для корекції ЗДА і відновлення запасів заліза в організмі на 1000 мг. Тривалість курсу варіює і залежить від ступеня тяжкості стану і може становити від 4–5 тиж до 6 міс застосування препаратів заліза, при цьому необхідно враховувати як ефективність терапії, так і виникнення побічних ефектів і ускладнень проведеної терапії. У середньому пацієнтки при легкому ступені ЗДА повинні отримувати 150–200 мг заліза на добу, а при середньому і важкому – 300–400 мг/добу. Добову дозу ділять на 2–4 прийоми [26].

Оцінювання ефективності лікування проводять через 2–3 тиж від початку лікування препаратами заліза шляхом підрахунку відсоткового зростання значень гематологічних показників (гемоглобіну, гематокриту, еритроцитів) по відношенню до вихідного рівня. Підвищення гемоглобіну менш ніж на 6% (2% за тиждень); гематокриту – менш ніж на 1,5% (0,5% за тиждень); еритроцитів – менше ніж на 3% (1% за тиждень) свідчить про неефективність лікування. У даній ситуації слід розглянути питання про проведення лікування парентеральними препаратами заліза [27].

Усі препарати заліза поділяють на дві групи:

1. Іонні залізовмісні препарати, до яких належать сольові, полісахаридні з'єднання двовалентного заліза (Хеферол).

2. Неіонні з'єднання, до яких належать препарати тривалентного заліза, що представлені залізопротеїновим комплексом та гідроксид-полімальтозним комплексом.

Усмоктування заліза з іонних з'єднань відбувається переважно у двовалентній формі. Потрапляючи до травного тракту, з'єднання двовалентного заліза попадають у мукозні клітини слизової оболонки кишечника, а потім у кров'яне русло шляхом пасивної дифузії.

Препарати у формі випуску капсули дозволяють запобігти контакту заліза із слизовою оболонкою шлунка. Застосування капсул забезпечує захист зубів, а швидкий пасаж заліза шлунком перешкоджає розвитку побічних ефектів, які зумовлені подразнювальною дією заліза на слизову оболонку. У кишечнику капсула поступово розчиняється, вивільнюючи залізо, що всмоктується. Абсорбція заліза відбувається майже повністю шляхом активного переносу у тонкій кишці. У здорових людей абсорбується близько 5–10% від вживаної всередину дози, за дефіциту заліза всмоктування збільшується до 80–95%. М'язові тканини (білки, що містять цистеїн) та аскорбінова кислота, застосована внутрішньо, стимулюють абсорбцію. Їжа, що містить фітинову кислоту (соя, бобові рослини та хлібні злаки) та поліфеноли (чай, кава, шоколад, червоне вино) знижують рівень всмоктування заліза [28].

Одним із препаратів двовалентного заліза, що представлений на фармацевтичному ринку України, є Хеферол. Препарат містить Fe²⁺ у формі заліза фумарата та не має аналогів в Україні. Залізо стимулює еритропоез у кістковому мозку, входить до складу гемоглобіну, міоглобіну та деяких ферментів. Пікова концентрація заліза фумарату у плазмі крові

після вживання капсули Хеферолу досягається протягом 4 год). Хеферол ефективний та безпечний у застосуванні вагітними, у тому числі на тривалій термін. Препарат ефективно усуває не тільки анемію, але і дефіцит заліза, придатний для профілактичного лікування. Хеферол має найвищий вміст елементарного заліза в одній капсулі – 115 мг. Численні роботи зарубіжних та вітчизняних авторів демонструють можливість застосування препаратів ентерального заліза для лікування залізодефіцитних станів у вагітних та жінок, які годують груддю.

Железодефицитные состояния в акушерстве и гинекологии

Ю.П. Вдовиченко, Е.Н. Гопчук

В статье рассмотрены роль железа в организме человека, состояния, связанные с его дефицитом, в том числе у беременных и кормящих женщин. Отмечена целесообразность своевременной диагностики и назначения соответствующего лечения. Описана роль энтеральных форм препаратов железа в лечении железодефицитных состояний.

Ключевые слова: акушерство и гинекология, беременность, железо, железодефицит, железодефицитная анемия, лечение, Хеферол.

ВИСНОВКИ

Отже, незважаючи на те, що залізодефіцит та залізодефіцитна анемія є серйозною проблемою здоров'я жінок репродуктивного віку, а особливо вагітних та жінок, що годують груддю, своєчасна діагностика та правильне призначення лікування дозволяють швидко та ефективно ліквідувати ці порушення, запобігаючи їхнім небажаним наслідкам. Використання сучасних фармацевтичних препаратів дозволяє скоротити процес лікування та зробити його максимально комфортним.

Iron deficiency condition in obstetrics and gynecology

Yu.P. Vdovychenko, E.N. Gopchuk

The article describes role of iron in the human body, the conditions associated with it's deficiency, including in those who are pregnant and lactating women. The expediency of early diagnostic and appropriate treatment was noted. The role of enteral forms of iron, in the treatment of iron-deficiency conditions was described.

Key words: obstetrics and gynecology, pregnancy, iron, iron deficiency, iron deficiency anemia, treatment, Heferol.

Сведения об авторах

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

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

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Chapman H. Iron and women in the reproductive years. Report of the British Nutrition Foundation Task Force / H. Chapman // Iron Nutritional and physiological significance. – 2015.
2. Breyman C.A. Recombinant human erythropoietin and parenteral iron in the treatment of pregnancy anemia: a pilot study / C. Breyman, A. Major, C. Richter // J. Perinat. Med. – Vol. 23. – 2016. – P. 89–98.
3. Кендіч С. Залізодефіцитна анемія у вагітних / С. Кендіч, М. Іванічевич, І. Джелміш // *Medicina*. – 1997. – № 33. – С. 61–63.
4. Алексеев Н.А. Анемии. – СПб., 2004. – 510 с.
5. Видиборець С.В. Особливості перебігу та лікування анемії, що зумовлена комбінацією дефіциту заліза і вітаміну В12: монографія / С.В. Видиборець, С.М. Гайдукова, О.В. Сергієнко, О.І. Черноброва / – К: НМАПО імені П.Л. Шупика, 2011. – 113 с.
6. Новак В.Л. Клінічні протоколи надання медичної допомоги хворим за спеціальністю «Гематологія» / В.Л. Новак, М.П. Жданова, Р.М. Таран та ін. – Львів: ЗУКЦ, 2011. – 202 с.
7. Стадник О.А. Клініко-патогенетичне обґрунтування корекції порушень обміну металопроїнів і глюкон'югатів крові при залізодефіцитній анемії вагітних: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – К., 2013. – 18 с.
8. Kagamimori S. A longitudinal study of serum ferritin concentration during the female adolescent growth spurt / England Journal of Medicine. – 2016. – Vol. 325. – P. 687–694.
9. De Maeyer E.M. Preventing and controlling iron deficiency anaemia through primary health care / E.M. De Maeyer, P. Dallman, J.M. Gurney // World Health Organization Geneva. – 1989.
10. WHO. The World Health Report. – 1998.
11. Іванян А.Н. Современный взгляд на анемию у беременных / А.Н. Иванян, И.И. Никифорович, А.В. Литвинов // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2009. – № 1. – С. 17–20.
12. Johnson-Wimbley T.D. Diagnosis and management of iron deficiency anemia in the 21st century / T.D. Johnson-Wimbley, D.Y. Graham // *Therap. Adv. Gastroenterol.* – 2016. – Vol. 4 (3). – P. 177–84.
13. Геворкян М.А. Анемия беременных: патогенез и принципы терапии / М.А. Геворкян, Е.М. Кузнецова // *PMJ*. – 2011. – № 20. – С. 63–69.
14. Белошецкий В.А. Железодефицит у взрослых, детей и беременных. – Воронеж, 2000. – 121 с.
15. Breyman C. Diagnosis and treatment of iron-deficiency anaemia during pregnancy and postpartum / C. Breyman, C. Honegger, W. Holzgreve // *Arch Gynecol Obstet.* – 2014, Nov, 282 (5). – P. 577–580.
16. Lozoff B. Long-term developmental outcome of infants with iron deficiency / B. Lozoff, E. Jimenez, A.W. Wolf // *England Journal of Medicine*. – 2016. – Vol. 325. – P. 687–694.
17. Schaefer R.M. Anaemia Working Group. Current recommendations for the treatment of iron deficiency anemia / R.M. Schaefer, R. Huch, A. Krafft // *Rev. Med. Suisse*. – 2015. – Vol. 105 (3). – P. 874–880.
18. Pasricha S.R. Diagnosis and management of iron deficiency anaemia: a clinical update / S.R. Pasricha, S.C. Flecknoe-Brown, K.J. Allen // *Med. J. Aust.* – 2010. – Vol. 193 (9). – P. 525–32.
19. Perewusnyk G. Parenteral iron therapy in obstetrics: 8 years experience with iron-sucrose complex / G. Perewusnyk, R. Huch, C. Breyman // *Br. J. Nutr.* – 2014. – Vol. 88. – P. 3–10.
20. Городецкий В.В. Железодефицитные состояния и железодефицитная анемия: лечение и диагностика. Методические рекомендации / В.В. Городецкий, О.В. Годулян. – М.: Медпрактика-М, 2005.
21. Danielson B.G. Iron Therapy with Special Emphasis on Intravenous Administration / B.G. Danielson, P. Geisser, W. Schneider // ISBN3-85819-223-6. – 2016.
22. Энциклопедия железа (издание на компакт-дисках). Vifor International, 2008.
23. Тютюнник В.Л. Возможности коррекции железодефицитной анемии средней и тяжелой степени у родильниц // В.Л. Тютюнник, А.А. Балущина, Н.Е. Кан // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2013. – Т. 12, № 1. – С. 16–20.
24. Корнева В.В. Оптимальный выбор энтеральных препаратов железа в лечении железодефицитной анемии / В.В. Корнева // Современная педиатрия. – 2013. – № 3 (51). – С. 33–38.
25. Идельсон Л.И. Гипохромные анемии. – М.: Медицина, 1981. – 192 с.
26. Daniilidis A. Total infusion of low molecular weight iron-dextran for treating postpartum anaemia / A. Daniilidis, C. Giannoulis, A. Pantelis // *Clin. Exp. Obstet. Gynecol.* – 2015. – Vol. 38 (2). – P. 159–61.
27. Huch R. Erythropoiesis and erythropoietin in perinatal medicine / R. Huch, A. Huch // *J. Perinat. Med.* – 2014. – Vol. 23. – P. 5–6.
28. Krafft A. Iron sucrose with and without recombinant erythropoietin for the treatment of severe postpartum anaemia: a prospective, randomized, open-label study / A. Krafft, C. Breyman // *J. Obstet. Gynaecol. Res.* – 2011. – Vol. 37 (2). – P. 119–24.
29. Серов В.Н. Железодефицитные состояния у беременных / В.Н. Серов, В.А. Бурлев, Е.Н. Коноводова // Серия научно-практических информационных материалов «Российский клинический опыт для акуш.-гинекологов». – М., 2005. – 32 с.
30. Серов В.Н., Дубровина Н.В., Балущина А.А. Железодефицитная анемия в гинекологической практике: основные принципы лечения / В.Н. Серов, Н.В. Дубровина, А.А. Балущина // *PMJ*. – 2011. – Т. 19, № 1. – С. 1–5.

Статья поступила в редакцию 21.07.17

Современный взгляд на проблему воспалительных заболеваний органов малого таза у женщин

З.М. Дубоссарская, Ю.А. Дубоссарская, Л.П. Грек, Т.Б. Ушакова

ГУ «Днепропетровская медицинская академия Министерства здравоохранения Украины», г. Днепр

Цель исследования: изучение эффективности некоторых фторхинолонов II и III поколения (комбинированного препарата Орципол (ципрофлоксацин с орнидазолом) и препарата Левоксимед (левофлоксацин) компании World Medicine, Великобритания) при лечении урогенитальных микст-инфекций у больных с воспалительными заболеваниями органов малого таза (ВЗОМТ) для санации влагалища и восстановления репродуктивного здоровья.

Материалы и методы. Проведено обследование и комплексное лечение 50 пациенток репродуктивного возраста по поводу первого или повторного эпизода ВЗОМТ средней степени тяжести. Пациентки 1-й группы (n=25) при смешанных аэробных и анаэробных инфекциях, хламидиозе получали препарат Левоксимед в течение 7–14 дней. Больные 2-й группы (n=25) при смешанных аэробных и анаэробных инфекциях, бактериальном вагинозе или трихомониазе получали комбинированный препарат Орципол в течение 5–7 дней.

Результаты. Применение препарата Левоксимед и комбинированной антибактериальной терапии препаратом Орципол в комплексном лечении больных с ВЗОМТ оказалось успешным. Эффективность препаратов Левоксимед и Орципол в комплексном лечении ВЗОМТ в обследованных группах была сопоставимой и в большинстве случаев хорошей – 92% в 1-й группе и 88% во 2-й группе.

Заключение. Использование комбинированной антибактериальной терапии с включением препаратов, перекрывающих спектр аэробных и анаэробных возбудителей, протозойных сексуально-трансмиссивных инфекций, является важным фактором успешной терапии воспалительных заболеваний половых органов у женщин. Высокая клиническая эффективность лечения при применении препаратов Левоксимед и Орципол у пациенток с воспалительными заболеваниями органов малого таза (ВЗОМТ) позволяет рекомендовать их для широкого применения в гинекологической практике.

Ключевые слова: воспалительные заболевания органов малого таза, урогенитальные инфекции, Левоксимед, Орципол.

Инфекции верхних отделов женского репродуктивного тракта являются одними из наиболее часто диагностируемых инфекционных заболеваний у женщин детородного возраста. В настоящее время для обозначения данной патологии, как за рубежом, так и в Украине, широко используется термин «воспалительные заболевания органов малого таза» (ВЗОМТ). К ним относятся: эндометрит, сальпингит, оофорит, параметрит, тубоовариальный абсцесс и пельвиоперитонит как по отдельности, так и в сочетании. Также часто встречается термин «хронические ВЗОМТ», однако он не совсем корректен, так как по сути ВЗОМТ – это всегда острый процесс с более или менее выраженной клинической симптоматикой. То, что подразумевают под «хроническими» эндометритами, сальпингитами, оофоритами, как правило, является следствием перенесенного острого воспалительно-го процесса с последующим развитием тазовых перитоне-

альных спаек, непроходимости маточных труб и синдрома хронической тазовой боли [4, 6].

В последние годы наметилась отчетливая тенденция к росту частоты хронических урогенитальных инфекций за счет рецидивирующей формы заболеваний. Одним из ключевых звеньев патогенеза хронических инфекций являются вторичные иммунодефицитные состояния. Снижение резистентности организма в связи с изменениями в иммунной системе способствует развитию вялотекущих воспалительных и дистрофических процессов в репродуктивном тракте. Присутствие во влагалищном микроценозе условно-патогенных микроорганизмов, увеличение количества анаэробных бактерий повышают риск восходящего инфицирования эндометрия. Воспалительный процесс разворачивается в межклеточном веществе (матриксе) соединительной ткани. Некоторые белки, составляющие матрикс, обладают прямыми противомикробными свойствами. К ним относятся фибронектин и ламинин, которые благодаря высокой адгезивности опсонизируют патогенные микроорганизмы и ускоряют их клиренс [2]. Эпителиальные клетки на поверхности слизистых оболочек продуцируют дефензины. Синтез и/или освобождение этих «естественных антибиотиков» быстро индуцируется инфекцией или токсинами.

Дефензины в основном действуют, изменяя заряд на поверхности микробов, формируя поры в их мембранах и нарушая проницаемость, что вызывает утечку клеточного содержимого и гибель микробов. Они являются малыми катионными белками, богатыми аргинином с цистеиновыми дисульфидными мостиками, которые проявляют эффективность против грамотрицательных и грамположительных бактерий, грибов и некоторых вирусов. В дополнение к их бактерицидной активности дефензины выполняют многие функции во врожденном иммунитете. Например, дефензины, связываясь с рецептором хемокинов CCR6, являются хемотаксическими для незрелых дендритных клеток и Т-клеток памяти [2].

Клетки иммунной системы часто разобщены, находятся в крови или периферических тканях. Для быстрого интегрального ответа на антигенный стимул иммунная система использует коммуникационную сеть, обусловленную цитокинами и другими растворимыми медиаторами. Цитокины – малые, обычно гликозилированные белки, действующие локально или дистанционно, с органической сферой влияния или воздействием на системном уровне. Цитокиновая сеть в половых органах женщины управляется преимущественно стероидными гормонами яичников. Итак, посредством цитокинов половые гормоны влияют на активность местного иммунного ответа. Модуляция цитокиновой оси зависит от инфекции, генетического полиморфизма цитокиновых генов, стресса, питания и других факторов, которые вносят вклад в количественные различия в величине и профиле цитокинового ответа у разных индивидуумов [2].

К сожалению, большая часть инфекций органов малого таза (около 60%) протекает бессимптомно или субклинически, что не мотивирует пациенток обращаться за медицин-

Критерии диагностики ВЗОМТ (CDC, 2015)

Минимальные клинические критерии, выявляемые при бимануальном исследовании
• Болезненные тракции шейки матки
• Болезненность при пальпации матки
• Болезненность при пальпации придатков матки
Дополнительные критерии
• Температура тела >38,3°C
• Аномальные слизисто-гнойные выделения из канала шейки матки или из влагалища
• Большое количество лейкоцитов при микроскопии вагинальных выделений
• Увеличение СОЭ
• Повышение уровня С-реактивного протеина
• Обнаружение <i>N. gonorrhoeae</i> или <i>C. trachomatis</i> в канале шейки матки
Специфические критерии
• Гистологические признаки эндометрита при биопсии эндометрия
• Обнаружение с помощью трансвагинального УЗИ или магнитно-резонансной томографии гидросальпинкса в сочетании с наличием свободной жидкости в малом тазу или tuboовариальным абсцессом или без них; или данные доплерометрического исследования сосудов малого таза, предполагающие инфекцию (например гиперемия маточных труб)
• Лапароскопические данные, подтверждающие ВЗОМТ

ской помощью и затрудняет их выявление медицинскими специалистами [1, 6]. Для улучшения диагностики ВЗОМТ в разных руководствах используются группы объективных и субъективных симптомов, а также лабораторных и инструментальных исследований. Наиболее систематизированно диагностические критерии представлены в руководстве по лечению ВЗОМТ (2015), разработанном центрами по контролю и профилактике заболеваний (CDC, США) [8].

В соответствии с рекомендациями CDC эмпирическое лечение ВЗОМТ необходимо начинать у сексуально активных женщин при наличии у них тазовой боли или билатеральной боли внизу живота в сочетании с одним и более минимальным критерием, если других причин, кроме ВЗОМТ, выявить не удастся. Для подтверждения и верификации диагноза ВЗОМТ используют дополнительные и специфические критерии (табл. 1).

К сожалению, иногда диагностические критерии ВЗОМТ невозможно выявить вследствие недоступности соответствующего метода исследования или использования неадекватных методов. Более того, при субклиническом течении заболевания многие дополнительные и специфические критерии не выявляют. Поэтому их отсутствие при дальнейшем обследовании не должно быть причиной преждевременного прекращения лечения, за исключением случаев, когда в ходе дальнейшего наблюдения подтверждается неинфекционная природа симптомов [6, 8]. Как показывают результаты многочисленных научных исследований [1, 6, 8], инфекции органов малого таза у женщин имеют полимикробную этиологию, и в течение последних 30–40 лет спектр возбудителей остается достаточно стабильным. Спектр возбудителей включает в себя, с незначительными расовыми и географическими вариациями, возбудителей инфекций, передаваемых половым путем (*Neisseria gonorrhoeae*, *Chlamydia trachomatis*, возможно *Mycoplasma genitalium*), аэробную и анаэробную эндогенную флору влагалища (например, *Prevotella spp.*, *Porphyromonas spp.*, *Bacteroides fragilis*, *Peptostreptococci spp.*, *Gardnerella vaginalis*, *Escherichia coli*, *Haemophilus influenzae* и аэробные стрептококки) [1, 4, 12].

Микробиологическое или молекулярно-биологическое исследование при диагностике ВЗОМТ проводят только с клиническим материалом из канала шейки матки для выявления увеличения количества лейкоцитов, гонококков, хламидий либо *M. genitalium* и подтверждения диагноза инфекции малого таза.

Помимо прямых экономических затрат при ВЗОМТ в виде временной нетрудоспособности, расходов на диагностику, лечение и реабилитацию, указанная патология приводит к серьезным негативным последствиям для репродуктивного здоровья. Так, следствием перенесенных ВЗОМТ являются около 30% всех случаев бесплодия, до 50% экстрагенитальных беременностей и большое количество проблем, связанных с синдромом хронической тазовой боли [1]. Пациентки могут переносить ВЗОМТ несколько раз в течение жизни. Причем с увеличением количества эпизодов растет частота развития трубного бесплодия (с 8% после первого эпизода до 19,5% после второго и 40% после третьего соответственно) и экстрагенитальной беременности (с 6% после первого эпизода до 12% после второго и 22% после третьего) [3, 4]. То же самое можно отметить и в отношении синдрома хронической тазовой боли, который развивается у 12% пациенток после однократно перенесенного ВЗОМТ и у 67% – после трех и более случаев ВЗОМТ в анамнезе [5].

В последние годы опубликованы данные о повышении риска развития опухолей яичников после ВЗОМТ [9, 11]. Относительный риск (ОР) рака яичников [9] после одного перенесенного эпизода составил 1,92 (95% доверительный интервал (ДИ) 1,27–2,92) по сравнению с контролем, а после 5 эпизодов ВЗОМТ в анамнезе риск возрастает до 2,46 (95% ДИ 1,48–4,09). В другом исследовании [11] выявлена ассоциация ВЗОМТ с повышенным риском развития пограничных опухолей яичников: после одного эпизода ОР составил 1,32 (95% ДИ 1,10–1,58), а после 2 эпизодов риск возрастает до 2,14 (95% ДИ 1,08–4,24). Также обнаружен повышенный риск развития низкодифференцированных серьезных опухолей яичников – 1,48 (95% ДИ 0,92–2,38).

Лечение и реабилитация пациенток с осложнениями ВЗОМТ не бывают быстрыми и не всегда дают положительный результат, а для восстановления репродуктивной функции зачастую требуются вспомогательные репродуктивные технологии, стоимость которых во много раз превышает стоимость лечения первичного эпизода ВЗОМТ. Все это дает основание отнести инфекции органов малого таза к социально значимым заболеваниям, своевременная диагностика и эффективное лечение которых позволяют снизить негативное воздействие на репродуктивное здоровье и сократить расходы как государственной системы здравоохранения, так и личные затраты пациенток. В исследованиях было показа-

Критерии госпитализации при ВЗОМТ [8, 12, 13]

Рекомендации CDC, 2015	Европейские рекомендации, 2011, 2012
Невозможность исключения острой хирургической патологии (например острого аппендицита)	Диагностическая неопределенность
Тубоовариальный абсцесс	Неэффективность перорального лечения
Беременность	Тяжелая форма заболевания
Тяжелая форма заболевания, тошнота, рвота, высокая лихорадка	Тубоовариальный абсцесс
Неспособность пациентки соблюдать рекомендации или непереносимость перорального режима антибактериальной терапии	Непереносимость перорального лечения
Отсутствие эффекта от пероральной антибактериальной терапии	Беременность

Таблица 3

Активность *in vitro* фторхинолонов в отношении потенциальных возбудителей ВЗОМТ (В. Рафальский и соавт., 2011)

Микроорганизм	МПК ₉₀ , мг/л	
	II поколение – ципрофлоксацин	III поколение – левофлоксацин
<i>E. coli</i>	0,016	0,06
<i>E. cloacae</i>	0,03	0,12
<i>E. aerogenes</i>	0,06	0,12
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	0,25	0,25
<i>Enterococcus faecalis</i>	2	2
<i>Bacteroides fragilis</i>	8	2
<i>Fusobacterium spp.</i>	8	4
<i>Peptostreptococcus spp.</i>	2	4
<i>Streptococcus agalactiae</i>	2	1
<i>C. trachomatis</i>	2	0,5
<i>M. genitalium</i>	8	0,5-1
<i>M. hominis</i>	2	2
<i>N. gonorrhoeae, CIPs</i>	0,008	0,016
<i>N. gonorrhoeae, CIPr</i>	1	2

Примечание. МПК₉₀ – минимальная подавляющая концентрация для 90% выделенных штаммов; CIPs – штаммы, чувствительные к ципрофлоксацину; CIPr – штаммы, устойчивые к ципрофлоксацину.

но, что чем раньше установлен диагноз ВЗОМТ и назначена антибактериальная терапия, тем реже развиваются осложнения [1, 3, 6]. Таким образом, в основе успешной лечебной тактики у женщин с ВЗОМТ лежат своевременная диагностика и ранняя адекватная антибактериальная терапия, а при необходимости – госпитализация в гинекологическое отделение (табл. 2).

При амбулаторном или стационарном лечении легких и среднетяжелых форм ВЗОМТ предпочтительна пероральная терапия. Причем к таким режимам относят и те, где используют не более чем однократное парентеральное введение препаратов в начале терапии [8, 10]. Лечение тяжелых форм ВЗОМТ всегда необходимо начинать с парентерального назначения антибиотиков, в дальнейшем через 24–48 ч после клинического улучшения возможен переход на пероральный прием [2, 7, 8]. Ступенчатая антибактериальная терапия позволяет не только экономить средства, но и остается более комфортной для пациенток. Если пероральная терапия продолжается тем же препаратом, что и для парентерального введения, можно в значительной степени быть уверенным в сохранении эффективности и хорошей переносимости в течение всего курса лечения, в то время как при смене антибактериального препарата нельзя гарантировать, что он будет также эффективен и/или хорошо переносим.

Одними из антибактериальных препаратов выбора при лечении ВЗОМТ являются фторхинолоны. Фторхинолоны относятся к классу хинолонов, который включает еще одну

группу препаратов, отличающихся по структуре, активности, фармакокинетике и широте показаний к применению – нефторированные хинолоны. Хинолоны классифицируют по времени введения в практику новых препаратов с улучшенными антимикробными свойствами. Согласно рабочей классификации, предложенной R. Quintiliani, хинолоны разделяют на четыре поколения: нефторированные хинолоны, моно-, ди- и трифторхинолоны. Исследования в области фармакокинетики позволили синтезировать молекулы новых препаратов путем устранения фтора в шестом положении, названные дезфторхинолонами [4].

Механизм действия фторхинолонов заключается в ингибировании ДНК-гиразы, приводящем к блокированию репликации ДНК и синтеза белка микроорганизма, что обеспечивает быстрое бактерицидное действие. Резистентность к фторхинолонам возникает очень редко, только вследствие хромосомных мутаций бактерий, не наблюдается резистентности, обусловленной плазмидами, энзиматической инактивацией этих препаратов бактериями. Перекрестные реакции фторхинолонов с другими классами антибактериальных средств нехарактерны. Фторхинолоны III и IV поколений, в отличие от препаратов II поколения, блокируют еще одну мишень в оболочке бактерий – топоизомеразу IV. Доказано, что ингибирование данного фермента происходит преимущественно у грамположительных бактерий, тогда как у грамотрицательных микроорганизмов блокируется преимущественно ДНК-гираза [4, 5, 13].

С учетом полиэтиологичности ВЗОМТ потенциально активной против большинства возбудителей данной патологии в настоящее время является комбинация фторхинолонов (табл. 3) и препаратов группы нитроимидазола. Производное 5-нитроимидазола – орнидазол является гораздо более эффективным и безопасным препаратом в лечении урогенитального трихомониаза, чем метронидазол [4]. Механизм действия орнидазола связан с нарушением структуры ДНК чувствительных микроорганизмов и простейших: анаэробных бактерий и *Trichomonas vaginalis*.

В связи с распространением антибиотикотерапии в научной литературе последних лет освещается новая концепция способности антибиотика оказывать сопутствующий ущерб (collateral damage). В последние годы активно обсуждается способность антибиотиков вызывать структурно-функциональные изменения биоценозов с формированием ассоциативных патологических симбиозов в различных биотопах организма. Заслуживает внимания то, что антибиотики вызывают значительные изменения физико-химических свойств слизи пищеварительного тракта [7].

Цель исследования: изучение эффективности некоторых фторхинолонов II и III поколения (комбинированного препарата Орципол (ципрофлоксацин с орнидазолом) и препарата Левоксимед (левофлоксацин) компании World Medicine, Великобритания) при лечении урогенитальных микст-инфекций у больных с ВЗОМТ для санации влагалища и восстановления репродуктивного здоровья.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Все участницы исследования (n=50) были обследованы и находились на стационарном лечении по поводу первого или повторного эпизода ВЗОМТ средней степени тяжести в отделении неотложной гинекологии Коммунального учреждения «Днепропетровское клиническое объединение скорой медицинской помощи», которое является клинической базой кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии ФПО ГУ «ДМА».

Больные были распределены на две группы в соотношении 1:1 согласно выявленным урогенитальным инфекциям. Пациентки 1-й группы при смешанных аэробных и анаэробных инфекциях, хламидиозе получали препарат Левоксимед, который содержит левофлоксацин в форме левофлоксацина гемигидрата – 500 мг, по 1 таблетке 1 раз в день независимо от приема пищи в течение 7–14 дней. При назначении препарата учитывали рекомендации руководства CDC (2015), согласно которым в альтернативные схемы лечения включен левофлоксацин перорально по 500 мг 1 раз в день при хламидиозе в течение 7 дней, а при низком риске гонореи при ВЗОМТ – в той же дозе в течение 14 дней [8]. Больные 2-й группы при смешанных аэробных и анаэробных инфекциях, бактериальном вагинозе или трихомониазе получали комбинированный антимикробный и противопротозойный препарат – Орципол, в одной таблетке которого содержатся цiproфлоксацин в форме цiproфлоксацина гидрохлорида – 500 мг и орнидазол – 500 мг. Орципол назначали по 1 таблетке 2 раза в день до еды или через 2 ч после еды в течение 5–7 дней.

Всем пациенткам проведено стандартное обследование для больных с гинекологической патологией и на инфекции, передающиеся половым путем (рубрики «Г» и «И» Приказа МЗ Украины от 15.07.2011 г. № 417 «Про організацію амбулаторної акушерсько-гінекологічної допомоги в Україні»). Обследование больных включало:

- а) общеклинические исследования (клинический анализ крови с лейкоцитарной формулой, общий анализ мочи);
- б) исследование крови на ВИЧ, вирусный гепатит В и сифилис;
- в) гинекологическое обследование;

- г) бактериоскопическое исследование выделений из влагалища, канала шейки матки и мочеиспускательного канала;
- д) бактериологическое исследование выделений из канала шейки матки;

- е) диагностику инфекций, передающихся половым путем, с использованием полимеразной цепной реакции (ПЦР).

Кроме того, проводили ультразвуковое сканирование органов малого таза трансвагинальным методом. При ультразвуковом исследовании (УЗИ) оценивали размеры и структуру матки, яичников, маточных труб, наличие признаков спаечного процесса, патологических образований в области придатков матки, наличие и количество свободной жидкости в позадииматочном пространстве.

Статистическая обработка результатов исследования проведена с помощью программы Microsoft Excel.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Все пациентки с ВЗОМТ находились в репродуктивном возрасте – от 18 до 45 лет, средний возраст составил $27,6 \pm 1,2$ года. Известно, что в настоящее время большинство ВЗОМТ сопровождается малосимптомным течением. Диагноз ВЗОМТ подтверждался данными клинического, лабораторного и ультразвукового исследований. При оценке клинических данных установлено, что основными клиническими признаками ВЗОМТ являлись билатеральная тазовая боль – у 50 (100%) пациенток, диспареуния – у 44 (88%), аномальные маточные кровотечения – у 7 (14%), патологические бели – у 47 (94%), повышенная утомляемость и недомогание – у 31 (62%) женщины.

Накануне госпитализации у большинства пациенток наблюдалось усугубление болевого синдрома: усиление интенсивности боли внизу живота с иррадиацией в пояснично-крестцовую область и наружные половые органы. У 19 (38%) больных при поступлении в стационар наблюдалась нормальная и у 31 (62%) – субфебрильная температура тела. Клинические анализы крови и общие анализы мочи у обследованных женщин имели незначительные отклонения от референтных значений (наличие лейкоцитоза, палочкоядерного сдвига лейкоформулы и повышенной СОЭ), а в большинстве случаев – были в пределах нормы. Выраженность клинических проявлений воспалительного процесса придатков матки (главным образом болевого синдрома) и степень объективных изменений лабораторных данных часто не коррелировали. Это подтверждает мнение о том, что на начальных этапах развития большинство инфекций (в частности, хламидиоз, микоплазмоз, микст-инфекции), вызывающих ВЗОМТ, протекают бессимптомно или субманифестно [8, 10]. При отсутствии лечения у таких больных формируются хронические эндоцервициты, эндометриты, сальпингиты, оофориты, приводящие к бесплодию.

У 8 (16%) пациенток до начала лечения ВЗОМТ были извлечены негормональные внутриматочные контрацептивные средства, которые находились в полости матки более 4–5 лет. Необходимо отметить, что у 39 (78%) пациенток обеих групп были отмечены сопутствующие заболевания влагалища: вагинит – у 15 (30%), бактериальный вагиноз – у 19 (38%) и шейки матки, в том числе эрозия (эктопия цилиндрического эпителия), – у 11 (22%).

Сексуально-трансмиссивные инфекции (гонококки, хламидии, микоплазмы, рецидивирующий генитальный герпес), поражая половые органы, проникая через неповрежденные тканевые барьеры, подготавливают условия для внедрения эндогенной сапрофитной микрофлоры. У всех 50 больных методом микроскопии выделений из канала шейки матки и влагалища выявлено большое количество лейкоцитов – до 30–50 в поле зрения, что являлось критерием воспалительного процесса. Во 2-й группе (n=25) у 19 (76%) жен-

Таблица 4

Микроорганизмы и простейшие, выявленные у обследованных больных с ВЗОМТ, n (%)

Микроорганизмы	1-я группа, n=25	2-я группа, n=25
<i>Enterobacterium spp.</i>	12 (48)	8 (32)
<i>Streptococcus spp.</i>	5 (20)	3 (12)
<i>Staphylococcus spp.</i>	7 (28)	9 (36)
<i>Chlamydia trachomatis</i>	21 (84)	-
<i>Mycoplasma genitalis, hominis</i>	14 (56)	13 (52)
<i>Gardnerella vaginalis</i>	-	19 (76)
<i>Trichomonas vaginalis</i>	-	6 (24)

Таблица 5

Клиническая эффективность лечения ВЗОМТ на 14-е сутки от начала терапии, n (%)

Эффективность лечения	1-я группа (препарат Левоксимед), n=25	2-я группа (препарат Орципол), n=25
Хорошая	23 (92)	22 (88)
Частичная	2 (8)	3 (12)
Отсутствие эффекта	-	-

щин обнаружено наличие «ключевых» клеток и у 6 (24%) больных выявлены трихомонады. При обследовании больных выявлены ассоциации возбудителей в различных комбинациях: смешанные бактериальные, хламидии + бактерии, микоплазмы + бактерии, хламидии + микоплазмы + бактерии, трихомонады + бактерии. Данные бактериологического исследования пациенток и результаты выявления урогенитальных инфекций методом ПЦР представлены в табл. 4.

Полученные результаты согласуются с данными литературы о полиэтиологичности ВЗОМТ в современных условиях [8, 10, 12]. При выявлении инфекций, передающихся половым путем, – трихомониазе и хламидиозе обязательно рекомендовали обследование и лечение полового партнера у врача уролога или дерматовенеролога, использование барьерных методов контрацепции.

Высокая частота бактериальной обсемененности половых органов женщин, страдающих ВЗОМТ, наличие сопутствующих воспалительных и дисбиотических процессов влагалища и канала шейки матки определяют необходимость использования при этой патологии комбинированных антибактериальных препаратов. Включение препарата Орципол в комплексное лечение ВЗОМТ обосновано современными представлениями о структуре возбудителей данной патологии, роли трихомониаза, неклостридиальной анаэробной флоры и высокой частоты бактериального вагиноза.

В процессе лечения ВЗОМТ необходим тщательный контроль эффективности и своевременное принятие решения о смене антибактериального препарата или необходимости urgentного оперативного вмешательства. Это следует делать при отсутствии признаков клинического улучшения в течение 72 ч от начала лечения ВЗОМТ или ранее при ухудшении состояния больной, развитии нежелательных побочных реакций [9, 10, 13], однако ни у одной из наших пациенток в этом не было необходимости.

Информация о клиническом эффекте пробиотиков в профилактике антибиотико-ассоциированной диареи при лечении ВЗОМТ широко освещена в литературе [7, 10], и по результатам этих мета-анализов отмечается выраженная польза от комплексного лечения, включающего назначение пробиотиков, поэтому мы также включали в лечение наших пациенток пероральные пробиотики на фоне антибактериальной терапии.

Проведенное лечение считали эффективным при:

- наличии клинического выздоровления (улучшение общего состояния, купирование болевого синдрома, значительное уменьшение или исчезновение патологических белей);

- отсутствии изменений в половых органах, характерных для воспалительного процесса придатков матки по данным бимануального исследования;

- нормализации лабораторных показателей (в общем анализе крови – уровня лейкоцитов и нормализации СОЭ) и положительной динамике по данным УЗИ органов малого таза.

По этим критериям эффективность лечения через 14 дней от начала терапии ВЗОМТ оценивали как хорошую – при отсутствии клинических симптомов или частичную – при сохранении 1–2 признаков заболевания. Отсутствие признаков клинического выздоровления или нормализации лабораторных показателей оценивали как отсутствие эффекта. Контрольные исследования для выявления элиминации возбудителей проводили методом бактериоскопического исследования выделений из мочеиспускательного канала, канала шейки матки и влагалища – нормализация количества лейкоцитов, исчезновение «ключевых» клеток. После выписки из стационара на амбулаторном этапе рекомендовали совместно с половым партнером провести контроль излеченности хламидиоза методом ПЦР урогенитального соскоба и микробиологический контроль излеченности трихомониаза в течение трех менструальных циклов.

Применение препарата Левоксимед и комбинированной антибактериальной и противопаразитарной терапии препаратом Орципол в комплексном лечении больных с ВЗОМТ оказалось успешным. У всех пациенток при выписке из стационара отсутствовали основные клинические симптомы заболевания: улучшилось общее состояние, нормализовалась температура тела, практически купировался болевой синдром, прекратились патологические выделения из половых путей. При бимануальном исследовании отмечалось уменьшение размеров и отсутствие болезненности придатков матки, в контрольных мазках из канала шейки матки и влагалища наблюдалась нормализация количества лейкоцитов. Положительная динамика заболевания была подтверждена при трансвагинальном УЗИ половых органов (табл. 5).

Таким образом, эффективность препаратов Левоксимед и Орципол в комплексном лечении ВЗОМТ в обследованных группах была сопоставимой и в большинстве случаев хорошей – 92% в 1-й группе и 88% во 2-й группе.

Побочных эффектов, требующих прекращения антибиотикотерапии, в данном исследовании не выявлено. Следует отметить положительные свойства Левоксимеда и Орципола: кроме хорошей антимикробной эффективности наблю-

дали хорошую переносимость препаратов, отсутствие побочных эффектов. Удобными являются таблетированные формы пероральных лекарственных средств для приема один или два раза в сутки, что обеспечивает высокую compliance как при стационарном, так и при амбулаторном лечении.

ВЫВОДЫ

Лечение воспалительных заболеваний органов малого таза (ВЗОМТ) должно быть комплексным, включающим рациональную эмпирическую антибактериальную терапию, анальгетики, пробиотики, местное лечение для санации влагалища, а также хирургическое лечение тяжелых форм заболевания. Реабилитация после проведенного лечения воспалительных заболеваний половых органов заключается не только в проведении адекватной антибактериальной терапии в течение 10–14 дней, но и в подтверждении излеченности урогенитальных инфекций для профилактики осложне-

ний, в первую очередь бесплодия, и дальнейшей реализации репродуктивной функции при наличии соответствующих планов у пациентки.

Учитывая стоимость современных высокоинформативных и специфичных методов идентификации возбудителей урогенитальных инфекций, в частности метода полимеразной цепной реакции, необходимо проводить беседы с пациентками для возможности широкого внедрения этих методов в клиническую практику. Использование комбинированной антибактериальной терапии с включением препаратов, перекрывающих спектр аэробных и анаэробных возбудителей, протозойных сексуально-трансмиссивных инфекций, является важным фактором успешной терапии воспалительных заболеваний половых органов у женщин.

Высокая клиническая эффективность лечения при применении препаратов Левоксимед и Орципол у пациенток с ВЗОМТ позволяет рекомендовать их для широкого применения в гинекологической практике.

Сучасний погляд на проблему запальних захворювань органів малого таза у жінок З.М. Дубоссарська, Ю.О. Дубоссарська, Л.П. Грек, Т.Б. Ушакова

Мета дослідження: вивчення ефективності деяких фторхінолонів II і III покоління (комбінованого препарату Орципол (ципрофлоксацин з орнідазолом) і препарату Левоксимед (левофлоксацин) компанії World Medicine, Велика Британія) при лікуванні урогенітальних мікст-інфекцій у хворих із запальними захворюваннями органів малого таза (ЗЗОМТ) для санації піхви і відновлення репродуктивного здоров'я.

Матеріали та методи. Проведено обстеження і комплексне лікування 50 пациенток репродуктивного віку з приводу першого або повторного епізоду ЗЗОМТ середнього ступеня тяжкості. Пацієнткам 1-ї групи (n=25) при змішаних аеробних і анаэробних інфекціях, хламідіозі призначали препарат Левоксимед протягом 7–14 днів. Хворі 2-ї групи (n=25) при змішаній аеробній і анаэробній інфекції, бактеріальному вагінозі або трихомоніазі отримували комбінований препарат Орципол протягом 5–7 днів.

Результати. Застосування препарату Левоксимед і комбінована антибактеріальна терапія препаратом Орципол у комплексному лікуванні хворих із ЗЗОМТ виявилось успішним. Ефективність препаратів Левоксимед і Орципол у комплексному лікуванні ЗЗОМТ в обстежених групах була зіставною і в більшості випадків хорошою – 92% у 1-ї групі і 88% у 2-ї групі.

Заключення. Використання комбінованої антибактеріальної терапії з включенням препаратів, що перекривають спектр аеробних і анаэробних збудників, протозойних сексуально-трансмиссивних інфекцій, є важливим фактором успішної терапії запальних захворювань статевих органів у жінок. Висока клінічна ефективність лікування при застосуванні препаратів Левоксимед і Орципол у пацієнток із ЗЗОМТ дозволяє рекомендувати їх для широкого застосування у гінекологічній практиці.

Ключові слова: запальні захворювання органів малого таза, урогенітальні інфекції, Левоксимед, Орципол.

Modern view on the problem of pelvic inflammatory disease in women Z.M. Dubossarskaya, Yu.A. Dubossarskaya, L.P. Grek, T.B. Ushakova

The objective: to learn the efficacy of some fluoroquinolones II and III generation (combination drug Orcipol (ciprofloxacin with ornidazole) and Levoximed (levofloxacin) from World Medicine Pharmaceutical Company, UK) in the treatment of urogenital mixed infections in patients with pelvic inflammatory disease (PID) for vaginal sanitation and restoration of reproductive health.

Patients and methods. A clinical examination and complex treatment of 50 patients of reproductive age for the first or second episode of PID of moderate severity was held. Patients of the 1st group (n=25) with mixed aerobic and anaerobic infections, Chlamydia were prescribed Levoximed for 7–14 days. Patients of the 2nd group (n=25) with mixed aerobic and anaerobic infections, bacterial vaginosis or trichomoniasis received a combined drug – Orcipol for 5–7 days.

Results. The use of Levoximed and combined antibacterial therapy with Orcipol in the complex treatment of patients with PID was successful. The efficacy of Levoximed and Orcipol in the complex treatment of PID in the groups surveyed was comparable, and it was good in most cases – 92% in Group 1 and 88% in Group 2.

Conclusions. The use of combined antibacterial therapy with the inclusion of drugs that overlap the spectrum of aerobic and anaerobic pathogens, protozoal sexually transmitted infections, is an important factor in the successful treatment of inflammatory diseases of the genitals in women. High clinical effectiveness of treatment with the use of drugs Levoximed and Orcipol in patients with PID can recommend them for widespread use in gynecological practice.

Key words: pelvic inflammatory diseases, urogenital infections, Levoximed, Orcipol.

Сведения об авторах

Дубоссарская Зинаида Михайловна – Кафедра акушерства, гинекологии и перинатологии факультета последипломного образования ГУ «Днепропетровская медицинская академия Министерства здравоохранения Украины», 49044, г. Днепр, ул. В. Вернадского, 9; тел.: (0562) 68-53-07. E-mail: obgyn.pg@dma.dp.ua

Дубоссарская Юлианна Александровна – Кафедра акушерства, гинекологии и перинатологии факультета последипломного образования ГУ «Днепропетровская медицинская академия Министерства здравоохранения Украины», 49044, г. Днепр, ул. В. Вернадского, 9

Грек Людмила Прокофьевна – Кафедра акушерства, гинекологии и перинатологии факультета последипломного образования ГУ «Днепропетровская медицинская академия Министерства здравоохранения Украины», 49044, г. Днепр, ул. В. Вернадского, 9

Ушакова Татьяна Борисовна – КУ «Днепропетровское клиническое объединение скорой медицинской помощи» Днепропетровского областного совета, 49000, г. Днепр, ул. Антоновича, 65

ЕМПІРИЧНА ТЕРАПІЯ УСКЛАДНЕНИХ ІНФЕКЦІЙ



500
МГ

Біодоступність – 99%¹

Активний відносно більшості штамів
мікроорганізмів і атипичних збудників¹

Низький рівень резистентності²

Ефективність пероральної форми
прийому відповідає парентеральній³

Секнідазол – забезпечує 3-денну активність
після одноразового прийому.¹

Має тривалий період напіврозпаду, демонструє
ефективне лікування та зручний комплаєнс.²

Навіть низькі дози секнідазолу – 1 г одноразово,
ефективні при лікуванні бактеріальних вагінозів
спричинених *G. Vaginalis*.³

Секнідазол має виражену активність
щодо *Atopobium vaginae*, яка є маркером
бактеріального вагінозу.⁴

¹ Інструкція.

² Goff D.A., Dowdzicky M.J. Prevalence and regional variation in methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) and comparative in vitro activity of tigecycline, a glycylicycline antimicrobial // J. Med. Microbiol. 2007; 56 (9): 1189-1195.

³ Fish D.N., Chow A.W. The clinical pharmacokinetics of levofloxacin // Clin Pharmacokinetic. – 1997. – Vol. 32. – P. 101-119.

¹ Інструкція.

² Бойко Г.Б. Бактеріальний вагіноз: сучасний погляд на проблему. // Український медичний часопис. – 2012. – №5 (91).

³ Núñez JT, Gómez G. Low-dose secnidazole in the treatment of bacterial vaginosis. // Int J Gynaecol Obstet. – 2005 Mar; 88(3):281-5.

⁴ De Backer E, Dubreuil L, Brauman M, Acar J, Vaneechoutte M. In vitro activity of secnidazole against *Atopobium vaginae*, an anaerobic pathogen involved in bacterial vaginosis. // Clin Microbiol Infect. – 2010 May; 16(5):470-2. doi: 10.1111/j.1469-0691.2009.02852.x.

ЛЕВОКСИМЕД. Показання. Інфекційно-запальні захворювання, спричинені чутливими до препарату мікроорганізмами: інфекції ЛОР-органів; гострий синусит; інфекції нижніх дихальних шляхів: загострення хронічного бронхіту, позагоспітальні пневмонії; ускладнені інфекції нірок та сечовивідних шляхів, включаючи пієлонефрит; неускладнені інфекції сечовивідних шляхів, простатит; інфекції шкіри та м'яких тканин. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до левофлоксацину або інших хінолонів, епілепсія, хворі зі скаргами на побічні реакції з боку сухожилля після попереднього застосування хінолонів. **Побічні реакції.** З боку шкіри та загальні реакції підвищеної чутливості: У деяких випадках: свербіж та почервоніння шкіри. З боку травного тракту/обміну речовин. Часто: нудота, діарея. У деяких випадках: відсутність апетиту, блювання, біль у животі, розлади травлення. З боку нервової системи. У поодиноких випадках: головний біль, запаморочення, скутість, сонливість, розлади сну. З боку печінки. Часто: підвищені показники печінкових ензимів (наприклад АЛТ, АСТ). **Передозування.** Найважливіші передбачувані симптоми передозування стосуються центральної нервової системи (сплутаність свідомості, запаморочення, порушення свідомості та судинні напади); реакції з боку травної системи, такі як нудота та ерозія слизових оболонок. **Категорія відпуску.** За рецептом. **Виробник.** «Біофарма Ілч Сан ве Тіде», А.Ш., Туреччина. **Заявник.** «ЮРЛД МЕДИЦИН ПМТЕД», Велика Британія. ЗАТВЕРДЖЕНО Наказ Міністерства охорони здоров'я України №136 від 29.12.2012 р. Реєстраційне посвідчення НДІА/12659/01/01.

СЕКНІДОКС. Показання. Трихомонадні уретрити та вагіни (спричинені *Trichomonas vaginalis*); бактеріальний вагіноз; амебиаз кишечнику (спричинений *Entamoeba histolytica*); амебиаз печінки (спричинений *Entamoeba histolytica*); лямбліоз (спричинений *Giardia lamblia*). **Протипоказання.** Порушення всмоктування та інших поцілків імунізацій організму; заворування ЦНС; вагітність і період годування груддю. **Побічні реакції.** Секнідокс легко переноситься, але можлива поява побічних ефектів з боку травної системи: порушення травлення, нудота, біль у ділянці шлунка, «металевий» присмак у роті, глотит, стоматит. Менш розповсюджені: з боку системи кровообігу: помірна оборотна лейкопенія. Алергічні реакції: кропив'янка. **Категорія відпуску.** За рецептом. **Виробник.** «ЛАБОРАТОРІЯ БЕЙЛІ-КРЕАТІ», Франція. **Заявник.** «ЮРЛД МЕДИЦИН», Велика Британія. ЗАТВЕРДЖЕНО Наказ Міністерства охорони здоров'я України 01.09.2016 р. №919. Реєстраційне посвідчення НДІА/11744/01/01.

Інформація надана скорочено. З повною інформацією про препарат можна ознайомитися в інструкції для медичного застосування препарату. Інформація для медичних та фармацевтичних працівників, а також для розповсюдження в рамках спеціалізованих заходів з медичної тематики. Інформація про рецептурний лікарський засіб для професійної діяльності спеціалістів у галузі охорони здоров'я.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Антоненко И.В. Патогенетические аспекты лечения воспалительных заболеваний внутренних женских половых органов на современном этапе / И.В. Антоненко // *Репродуктивная эндокринология*. – 2016. – № 4 (30). – С. 70–72.
2. Дубоссарская З.М. Механизмы иммунной защиты и воспалительные заболевания органов малого таза / З.М. Дубоссарская, Ю.А. Дубоссарская / *Репродуктивная эндокринология*. Перинатальные, акушерские и гинекологические аспекты. – Днепропетровск: Лира ЛТД, 2008. – С. 319–342.
3. Коган Б.Г. Роль комбинированных средств в комплексном лечении воспалительных заболеваний женских половых органов смешанной этиологии / Б.Г. Коган, Г.Д. Гордеева // *Здоровье женщины*. – 2014. – № 5 (91). – С. 86–90.
4. Майоров М.В. Воспалительные заболевания органов малого таза: роль комбинированной терапии / М.В. Майоров, С.И. Жученко, Е.А. Жуперкова, О.Л. Черняк // *Медицинские аспекты здоровья женщины*. – 2017. – № 2 (107). – С. 58–64.
5. Радзинский В.Е. Антибактериальная терапия воспалительных заболеваний органов малого таза без ошибок и экспериментов: методическое руководство для врачей / Под. ред. В.Е. Радзинского, Р.С. Козлова, А.О. Духина. – М.: Редакция журнала StatusPraesens, 2013. – 16 с.
6. Сехин С.В. Воспалительные заболевания органов малого таза: просто о сложном / С.В. Сехин // *Женское здоровье*. – 2012. – Т. 4, № 6. – С. 48–53.
7. Урсова Н.И. Антибиотик-ассоциированная диарея: выбор пробиотика с позиций медицины, основанной на доказательствах / Н.И. Урсова // *Трудный пациент*. – 2013. – Т. 11, № 2–3. – С. 22–28.
8. Centers for Disease Control and Prevention. Sexually 2015 STD Treatment Guidelines – Pelvic Inflammatory Disease (PID) <https://www.cdc.gov/std/tg2015/pid.htm>
9. Lin H.W., Tu Y.Y., Lin S.Y. Risk of ovarian cancer in women with pelvic inflammatory disease: a population-based study. *Lancet Oncol* 2011; 12 (9): 900–4.
10. Sweet R.L., Gibbs R.S. Pelvic inflammatory disease. In: *Infectious diseases of female genital tract*. Philadelphia: Lippincott Williams Wilkins, 2009; p. 220-44.
11. Rasmussen C.B., Kjaer S.K., Albiери V. et al. Pelvic Inflammatory Disease and the Risk of Ovarian Cancer and Borderline Ovarian Tumors: A Pooled Analysis of 13 Case-Control Studies. *Am J Epidemiol*. 2017; 185(1): 8-20.
12. Ross J., Judlin P., Jensen J. 2012 European guideline for the management of pelvic inflammatory disease, *Int J STD AIDS* 2014; 25(1): 1-7.
13. Ross J., McCarthy G. UK National Guideline for the management of Pelvic Inflammatory Disease 2011. British Association for Sexual Health and HIV, 2011. <https://www.bashh.org/documents/3572.pdf>

Статья поступила в редакцию 21.07.17

Репродуктивний анамнез жінок із післяпологовими гнійно-септичними ускладненнями

В.І. Пирогова, Ю.Р. Фейта

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького

Післяпологові гнійно-септичні ускладнення є однією із головних причин материнських втрат, саме тому вони продовжують зберігати свою актуальність та пріоритетність у сучасному акушерстві. Частота даної патології залишається стабільно високою і обтяжує перебіг післяпологового періоду у 5–26% випадків. У більшості випадків післяпологові гнійно-септичні ускладнення спричинені не однією, а декількома причинами, які можуть діяти одночасно або послідовно і найчастіше зумовлені поєднанням медичних і соціальних факторів. Саме це визначає необхідність ретельного аналізу репродуктивного анамнезу жінок, післяпологовий період у яких перебігав із ускладненнями гнійно-септичного характеру, з метою виділення факторів ризику розвитку цих ускладнень.

Мета дослідження: вивчення можливостей формування груп високого ризику на підставі аналізу репродуктивного анамнезу у жінок із післяпологовими гнійно-септичними ускладненнями як частини профілактичних заходів.

Матеріали та методи. Відповідно до мети даного наукового дослідження було проведено детальний ретроспективний аналіз анамнестичних даних історій хвороб 89 жінок (основна група) із післяпологовими септичними ускладненнями. З них 58 жінок із післяпологовими гнійно-септичними ускладненнями, які були розроджені через природні пологові шляхи, та 31 жінка із післяпологовими гнійно-септичними ускладненнями, розродження яких відбувалось шляхом кесарева розтину. У контрольну групу увійшли 40 породіль із неускладненим перебігом післяпологового періоду.

Результати. Установлено, що у групі жінок із післяпологовими ускладненнями переважали повторновагітні (особливо після розродження шляхом кесарева розтину). Привертає увагу вагомий відсоток порушень менструального циклу та ранній початок статевого життя в анамнезі в основній групі. Аналіз перенесених захворювань засвідчив значну частоту запальних захворювань жіночих статевих органів, патології шийки матки, хронічного тонзиліту, хронічного пієлонефриту, циститу, анемії в анамнезі в основній клінічній групі. Значним був відсоток жінок із патологією щитоподібної залози. Достовірно вищою була частота вагітностей з негативними наслідками в анамнезі, наявності гінекологічної патології, оперативних втручань та порушень мікробіоценозу піхви до та під час вагітності у жінок з післяпологовими гнійно-септичними ускладненнями. Поєднання двох або більше визначених факторів, особливо у жінок з екстрагенітальною патологією та перенесеними інфекційними захворюваннями в анамнезі, значно збільшує ризик гнійно-септичних ускладнень у післяпологовий період.

Заключення. Як переконливо свідчать результати наведеного аналізу, на етапі прегравідарної підготовки слід виділяти окрему групу високого ризику розвитку післяпологових гнійно-септичних ускладнень для розроблення індивідуального плану діагностичних та лікувально-профілактичних заходів з метою попередження даної патології.

Ключові слова: післяпологові гнійно-септичні ускладнення, фактори ризику, репродуктивний анамнез.

Проблема післяпологових гнійно-септичних ускладнень продовжує зберігати свою актуальність та пріоритетність у сучасному акушерстві. Зумовлено це насамперед тим, що післяпологові гнійно-септичні ускладнення є однією із головних причин материнських втрат [2, 4, 7–10, 12, 14–16]. Материнська смертність пов'язана з інфекційними ускладненнями становить 15% і посідає друге місце серед причин смертності згідно з даними ВООЗ [8]. Незважаючи на те що чимало наукових колективів працюють над вирішенням даної проблеми, частота цієї патології залишається стабільно високою і обтяжує перебіг післяпологового періоду у 5–26% випадків [3, 7]. Частота післяпологових септичних ускладнень після кесарева розтину у 8–10 разів вища, ніж після пологів через природні пологові шляхи, а у жінок із високим інфекційним ризиком вона досягає 80,4% [9]. Серед основних причин такої негативної тенденції виділяють збільшення в останні роки у жінок репродуктивного віку частоти соматичної захворюваності, зростання числа інфекцій, що передаються статевим шляхом, запальних процесів статевих органів, які безпосередньо або опосередковано впливають на показники репродуктивного здоров'я. Факторами ризику розвитку інфекційного процесу є ожиріння; цукровий діабет; анемія; порушення мікробіоценозу піхви; запальні захворювання статевої сфери; інфекції органів малого таза в анамнезі; інфекції сечовивідних шляхів; наявність в анамнезі інфекцій різної локалізації (отит, гайморит, хронічний тонзиліт, хронічний пієлонефрит, тромбофлебіт та ін.) [1, 6, 10–14]. Особливо високий ризик розвитку інфекції у вагітних із супутньою екстрагенітальною патологією (36–81%) [5, 10].

У більшості випадків післяпологові гнійно-септичні ускладнення спричинені не однією, а декількома причинами, які можуть діяти одночасно або послідовно і найчастіше зумовлені поєднанням медичних і соціальних факторів.

Саме це визначає необхідність ретельного аналізу репродуктивного анамнезу жінок, післяпологовий період у яких перебігав із ускладненнями гнійно-септичного характеру, з метою виділення факторів ризику розвитку цих ускладнень та пошуку найбільш оптимальних шляхів попередження виникнення даної патології та материнських втрат. Тому для проведення адекватних профілактичних заходів необхідно враховувати фактори і ступінь ризику виникнення післяпологових гнійно-септичних ускладнень.

Мета дослідження: вивчення можливостей формування груп високого ризику на підставі аналізу репродуктивного анамнезу у жінок із післяпологовими гнійно-септичними ускладненнями як частини профілактичних заходів.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Відповідно до мети даного наукового дослідження було проведено детальний ретроспективний аналіз анамнестичних даних історій хвороб 89 жінок (основна група) із післяпологовими септичними ускладненнями. З них 58 жінок із післяпологовими гнійно-септичними ускладненнями, що були розроджені через природні пологові шляхи, та 31 жінка із післяпологовими гнійно-септичними ускладненнями, розродження яких відбувалось шляхом кесарева розтину. У

контрольну групу увійшли 40 породіль із неускладненим перебігом післяпологового періоду.

Статистичне оброблення результатів дослідження здійснювали з допомогою пакета програм Microsoft Office Excel та Statistica 6.0 for Windows. Критичний рівень значущості при перевірці статистично достовірних відмінностей у даному дослідженні приймали рівним 0,05.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Вік пацієнток із післяпологовими гнійно-септичними ускладненнями варіював у межах від 18 до 40 років (у середньому $27,07 \pm 5,22$ року). Середній вік жінок контрольної групи становив $27,4 \pm 5,44$ року. Серед пацієнток з післяпологовими ускладненнями переважала вікова група 23–29 років (57,3%). Інші вікові групи були відносно рівномірно представлені у кожній із сформованих груп.

Серед пацієнток досліджуваної когорти з післяпологовими ускладненнями переважали мешканки міста, які в основній групі становили 69,7% (62 жінки).

У загальній вибірці жінок із післяпологовими ускладненнями представлені першовагітні – 31 (34,8%) пацієнтка та повторновагітні – 58 (65,2%) пацієнток. Серед жінок із післяпологовими гнійно-септичними ускладненнями, розроджених шляхом кесарева розтину, спостерігалась значна тенденція до переважання повторновагітних – 24 (77,4%) жінки над першовагітними – 7 (22,6%) жінок. Серед жінок із гнійно-септичними ускладненнями після розродження через природні пологові шляхи першовагітних було 24 (41,4%), з повторною вагітністю – 34 (58,6%) пацієнтки. Стосовно контрольної групи, першовагітних було 19 (47,5%), із повторною вагітністю – 21 (52,5%) жінка ($p < 0,05$).

У 83,1% пацієнток із ускладненим перебігом післяпологового періоду та у всіх жінок контрольної групи вік менархе настав у вікових межах 11–14 років, водночас у 16,9% пацієнток із основної групи відзначено пізній вік менархе – після 15 років.

Суттєвою була питома вага жінок основної клінічної групи, які відзначали порушення менструального циклу в анамнезі, особливо з переважанням значного міжменструального інтервалу (>30 днів) та у формі нерегулярного менструального циклу та альгодисменореї – 23,6% проти 10,0% у контрольній групі ($p < 0,05$). Отримані результати можуть свідчити про ендокринний чинник як фактор ризику розвитку післяпологових гнійно-септичних ускладнень.

Аналізуючи анамнестичні дані, було враховано перенесені захворювання, які можуть мати безпосередній та опосередкований вплив на становлення та подальше функціонування репродуктивної системи.

Серед факторів ризику і ймовірних причин несприятливих наслідків у післяпологовий період беззаперечне значення мають запальні захворювання статевих органів. Аналіз перенесених гінекологічних захворювань засвідчив значну частоту запальних захворювань жіночих статевих органів в анамнезі в основній клінічній групі – 24,7% проти 5,0% – у контрольній групі. Слід зазначити, що питома вага патології шийки матки в анамнезі у жінок із післяпологовими гнійно-септичними ускладненнями становила 22,5% проти 10,0% у контрольній групі ($p < 0,05$).

В основній групі спостерігалась вірогідно вища частота хронічних запальних захворювань в анамнезі – хронічний тонзиліт (23,6%), хронічний пієлонефрит, цистит (30,3%), ніж у контрольній групі (5,0% та 2,5% відповідно).

Водночас у пацієнток з післяпологовими гнійно-септичними ускладненнями спостерігалась підвищена частота залізодефіцитної анемії (34,8% в основній групі при 10,0% у контрольній групі; $p < 0,05$).

Окрім того, таку екстрагенітальну патологію, як хронічні обструктивні захворювання легень, варикозне розширення

вен, як у формі самостійного захворювання, так і в поєднанні з іншою соматичною патологією, було виявлено лише у жінок із післяпологовими гнійно-септичними ускладненнями.

Привертає увагу значна частота патології щитоподібної залози не тільки в основній групі, але й у контрольній (відповідно 23,6% та 12,5%). Суттєвим є той факт, що індекс маси тіла більше 25,0 превалював у жінок основної групи.

Вагомим є те, що у породіль із післяпологовими гнійно-септичними ускладненнями достовірно вищою є частота вагітностей з негативними наслідками (мимовільні викидні, завмерлі вагітності, позаматкова вагітність), артифіційні аборти в анамнезі. Суттєвою була питома вага артифіційних абортів в анамнезі у жінок основної групи – 28,1% (один аборт в анамнезі), 13,5% (два і більше абортів в анамнезі), тоді як у контрольній групі 7,5% та 2,5% відповідно ($p < 0,05$). Подібну тенденцію відзначено і щодо завмерлих вагітностей: одну завмерлу вагітність в анамнезі мали 9,0% пацієнток із основної групи, дві та більше завмерлих вагітностей – 4,5% проти 2,5% жінок із групи контролю із однією завмерлою вагітністю в анамнезі ($p < 0,05$). Слід зазначити, що мимовільні викидні в анамнезі достовірно частіше мали пацієнтки із основної групи: один мимовільний викидень – 13,5%, два і більше – 5,6%, у той самий час у контрольній групі лише у 2,5% жінок був один мимовільний викидень ($p < 0,05$).

Наявність в анамнезі вагітності, яка завершилася негативними наслідками, слід розцінювати як свідчення прихованих або явних порушень у репродуктивній системі, саме тому було проаналізовано дані щодо вказівок на гінекологічну патологію: найчастіше у породіль із післяпологовими гнійно-септичними ускладненнями реєстрували лейоміому матки (4,5%), генітальний ендометріоз (11,2%), синдром полікістозних яєчників – СПКЯ (6,7%), безплідність (9,0%).

Узагальнюючи анамнестичні дані щодо оперативних втручань у аналізованій групі жінок із післяпологовими гнійно-септичними ускладненнями, встановлено, що найбільш поширеними видами проведених оперативних втручань в анамнезі у даних жінок були: лапароскопія з приводу доброякісних кістозних утворень у 5 (5,6%) жінок, консервативна міомектомія у 3 (3,4%) жінок, діагностичні оперативні втручання (лапароскопія, гістероскопія) у 8 (9,0%) жінок, апендектомія у 1 (1,1%) жінки. Операцією кесарева розтину при попередніх пологах було розроджено 16,9% жінок основної клінічної групи.

Проведення аналізу шкідливих звичок як одного з факторів ризику розвитку післяпологових гнійно-септичних ускладнень виявилось неможливим, позаяк записів стосовно куріння, вживання наркотичних засобів та алкоголю у медичній документації не було. Серед факторів ризику розвитку післяпологових гнійно-септичних ускладнень, згідно з літературними даними, вагоме значення мають порушення мікробіоценозу піхви, TORCH-інфекції, абортів в анамнезі, невпорядкованість статевого життя (два і більше статевих партнерів), ранній початок статевого життя. Проте ретроспективно встановити їхню дійсну частоту до та під час вагітності не вдалося, оскільки в аналізованій документації у більшості випадків ці дані були відсутні. Ураховуючи обмеженість такої інформації, було проведено аналіз цієї складової репродуктивного анамнезу у 39,3% пацієнток основної групи.

Раннє статеве життя (до 17 років) розпочали 36% жінок основної досліджуваної групи проти 25,0% у контрольній групі ($p < 0,05$). Аналіз результатів анкетування засвідчив, що 78,7% пацієнток із септичними ускладненнями післяпологового періоду у досліджуваній групі почали статеве життя до шлюбу ($p < 0,05$); 29,2% пацієнток із післяпологовими гнійно-септичними ускладненнями не перебували у зареєстрованому шлюбі або мали двоє і більше статевих партнерів.

Слід зазначити, що в анамнезі у 33,7% жінок було порушення мікробіоценозу піхви до або під час вагітності. За даними анкетування у 9,0% жінок з післяпологовими гнійно-септичними ускладненнями до вагітності було діагностова-

но хламідіоз, уреоплазмоз або мікоплазмоз. Значним був відсоток перенесених у дитинстві інфекційних захворювань в основній групі порівняно з групою контролю.

Отже, для пацієнок з післяпологовими гнійно-септичними ускладненнями був характерний високий інфекційний індекс (у 1,6 разу вищий, ніж у жінок контрольної групи). Ураховуючи результати наведеного аналізу, на етапі прегравідарної підготовки слід виділяти окрему групу високого ризику розвитку післяпологових гнійно-септичних ускладнень для розроблення індивідуального плану діагностичних та лікувально-профілактичних заходів з метою попередження даної патології.

ВИСНОВКИ

1. Як фактори ризику розвитку післяпологових гнійно-септичних ускладнень можна розглядати: ранній початок статевого життя, два і більше статевих партнерів, порушення менструальної функції в анамнезі; обтяжений акушерсько-гінеко-

логічний анамнез (мимовільні викидні, завмерлі вагітності, артіфіційні аборти, запальні захворювання статевих органів (міома матки, генітальний ендометріоз), СПКЯ, безплідності, порушень мікробіоценозу піхви, оперативних втручань на органах репродуктивної системи).

2. Поєднання двох або більше зазначених факторів, особливо у жінок з екстрагенітальною патологією та перенесеними інфекційними захворюваннями в анамнезі, значно збільшує ризик розвитку гнійно-септичних ускладнень у післяпологовий період.

Перспективи подальших досліджень.

Ураховуючи високий рівень гнійно-септичних ускладнень у післяпологовий період, дана проблематика потребує подальшого вивчення у напрямку визначення факторів ризику розвитку таких ускладнень з метою їхньої профілактики на етапі прегравідарної підготовки, під час вагітності та пологів.

Репродуктивний анамнез жінки з послеродовими гнійно-септичними ускладненнями В.І. Пирогова, Ю.Р. Фейта

Послеродовые гнійно-септические осложнения являются одной из главных причин материнских потерь, поэтому они продолжают сохранять свою актуальность и приоритетность в современном акушерстве. Частота данной патологии остается стабильно высокой и отягощает течение послеродового периода в 5–26% случаев. В большинстве случаев послеродовые гнійно-септические осложнения вызваны не одной, а несколькими причинами, которые могут действовать одновременно или последовательно и зачастую обусловлены сочетанием медицинских и социальных факторов. Именно это определяет необходимость тщательного анализа репродуктивного анамнеза женщины, послеродовой период у которых проходил с осложнениями гнійно-септического характера, с целью выделения факторов риска развития этих осложнений.

Цель исследования: изучение возможностей формирования групп высокого риска, основываясь на анализе репродуктивного анамнеза у женщин с послеродовыми гнійно-септическими осложнениями, как части профилактических мероприятий.

Материалы и методы. Согласно цели данного научного исследования был проведен ретроспективный анализ анамнестических данных историй болезни 89 женщин (основная группа) с послеродовыми септическими осложнениями. Из них 58 женщин с послеродовыми гнійно-септическими осложнениями, которые были родоразрешены через естественные родовые пути, и 31 женщина с послеродовыми гнійно-септическими осложнениями после кесарева сечения. В контрольную группу вошли 40 родильниц с неосложненным послеродовым периодом.

Результаты. Установлено, что в группе женщин с послеродовыми осложнениями преобладали повторнородящие (особенно после родоразрешения путем кесарева сечения). Привлекает внимание значительный процент нарушений менструального цикла и раннее начало половой жизни в анамнезе в основной группе женщин. Анализ перенесенных заболеваний показал значительную частоту воспалительных заболеваний женских половых органов, патологии шейки матки, хронического тонзиллита, хронического пиелонефрита, цистита, анемии в анамнезе в основной клинической группе. Значительным был процент женщин с патологией щитовидной железы. Достоверно выше была частота беременностей с негативными последствиями в анамнезе, наличием гинекологической патологии, оперативных вмешательств и нарушений микробиоты влагалища до и во время беременности у женщин с послеродовыми гнійно-септическими осложнениями.

Сочетание двух или более выделенных факторов, особенно у женщин с экстрагенитальной патологией и перенесенными инфекционными заболеваниями в анамнезе, значительно увеличивает риск гнійно-септических осложнений в послеродовой период.

Заключение. Как убедительно свидетельствуют результаты приведенного анализа, на этапе прегравидарной подготовки следует выделять отдельную группу высокого риска развития послеродовых гнійно-септических осложнений для разработки индивидуального плана диагностических и лечебно-профилактических мероприятий с целью предупреждения данной патологии.

Ключевые слова: послеродовые гнійно-септические осложнения, факторы риска, репродуктивный анамнез.

Reproductive anamnesis of women with postpartum purulent-septic complications V.I. Pyroghova, Y.R. Feyta

Postpartum purulent-septic complications are considered to be one of the main causes of maternal loss, hence, this is why they continue to maintain their relevance and priority in modern obstetrics. The incidence of this disease remains high and aggravates the extension of the postpartum period in 5–26% of cases. Mostly postpartum purulent-septic complications are caused by not one, but a combination of several reasons that can act simultaneously or sequentially and are often caused by a combination of medical and social factors. These factors require the necessity of diligent analysis of the reproductive anamnesis of women who suffered from complications of septic nature during the postpartum period, in order to highlight the risk factors for these complications.

The objective: to explore the possibility of formation of high-risk groups based on the analysis of reproductive anamnesis in women with postpartum purulent-septic complications as part of preventive measures.

Patients and methods. According to the purpose of this research a detailed retrospective analysis was made of anamnesis histories of 89 women (study group) with postpartum septic complications, namely, 58 women with postpartum purulent-septic complications who bore through natural birth canal; 31 women with postpartum purulent-septic complications after cesarean section.

The control group consisted of 40 women recently confined within uncomplicated maternal postpartum process.

Results. It was investigated that in the group of women with postpartum complications prevailed women who were pregnant for the second time (especially after cesarean section). It is important to highlight the fact that significant percentage of menstrual disorders and the commencement of early sexual life of women in the study group. Analysis of an illness revealed a significant incidence of inflammatory diseases of the female reproductive organs, cervical pathology, chronic tonsillitis, chronic pyelonephritis, cystitis, anemia clinical history in the main group. Significant percentage is noticed of the women with thyroid disorders. Significantly higher frequency was noticed with regards to pregnancies that had negative consequences in anamnesis, the presence of gynecological pathology, surgery and vaginal microbiota disturbances before and during pregnancy in women with postpartum purulent-septic complications. A combination of two or more selected factors, especially in women with extragenital pathology and transferred infectious diseases in anamnesis, greatly increases the risk of septic complications in the postpartum period.

Conclusions. Current analysis has provided implicit evidences to ensure that it is important to select a separate group at high risk of postpartum septic complications on the stage which precedes pregnancy for the development of an individual plan for diagnostic and preventive measures to prevent this disease.

Key words: postpartum purulent-septic complications, risk factors, reproductive anamnesis.

Сведения об авторах

Пирогова Вера Ивановна – Кафедра акушерства, гинекологии и перинатологии ФПДО «Львовский национальный медицинский университет имени Данила Галицкого», 79010, г. Львов, ул. Пекарская, 69

Фейта Юлия Руслановна – Кафедра акушерства, гинекологии и перинатологии ФПДО «Львовский национальный медицинский университет имени Данила Галицкого», 79010, г. Львов, ул. Пекарская, 69; тел.: (063) 589-62-52.
E-mail: julia.feyta@gmail.com

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Бактериальный сепсис во время беременности: Руководство королевского колледжа акушеров и гинекологов (Великобритания, 2012) // Репродуктивная эндокринология. – 2012. – № 5. – С. 76–81.
2. Вдовиченко Ю.П. Повторный кесарев розтин: діагностика і профілактика перинатальної патології, відновлення репродуктивного здоров'я / Ю.П. Вдовиченко, І.М. Шлапак // Здоровье женщины. – 2015. – № 3. – С. 153–155.
3. Долгошапко О.Н. Синдром системного воспалительного ответа в акушерстве / О.Н. Долгошапко // Здоров'я України. Темат. номер: Гінекологія. Акушерство. Репродуктологія. – 2012. – № 1. – С. 44–46.
4. Основы репродуктивной медицины. Практик. руководство / под ред. В.К. Чайки. – Д.: Альматео, 2011. – С. 275–321.
5. Роль висхідної інфекції у вагітних з екстрагенітальною патологією / О.М. Мокрик, Ю.В. Давидова, К.Г. Аפרесова, А.О. Огородник // Здоровье женщины. – 2012. – № 1. – С. 134–136.
6. Роль эндотоксина а діагностики осложнений послеродового периода / О.И. Шестакова, Л.А. Подрез, И.И. Баранов, А.В. Пырегов // Акушерство и гинекология. – 2011. – № 6. – С. 53–57.
7. Скрипченко Н.Я. Профілактика та лікування гнійно-септичних ускладнень у післяпологовому періоді у жінок із пологовою травмою / Н.Я. Скрипченко, О.М. Павлова // Репродуктивная эндокринология. – 2014. – № 5. – С. 33–36.
8. Ткаченко Р.А. Современная профилактика, диагностика и лечение послеоперационных инфекций в акушерстве и гинекологии / Р.А. Ткаченко, В.В. Каминский // Здоров'я України. Темат. номер: Гінекологія. Акушерство. Репродуктологія. – 2014. – № 4. – С. 32–33.
9. Чурилов А. Современные аспекты кесарева сечения у беременных с инфекционным риском / А. Чурилов, Л. Бутина // 3 турботою про жінку. – 2011. – № 3. – С. 3–6.
10. Al-Ostad G. Incidence and risk factors of sepsis mortality in labor, delivery and postpartum: a population-based study on 5 million births / G. Al-Ostad, A. Kezouh, H. Abenhaim // Am. J. Obstet. Gynecol. – 2015. – Vol. 212, № 1. – P. 241–242.
11. Anbazhagan A. Postpartum pyrexia / A. Anbazhagan, A. Harper // Obstet., Gynaecol. Reproduct. Med. – 2015. – Vol. 25, № 9. – P. 249–254.
12. Bamfo J.E.A.K. Managing the risks of sepsis in pregnancy / J.E.A.K. Bamfo // Best Practice & Research: Clinical Obstetrics and Gynaecology. – 2013. – Vol. 27, № 4. – P. 583–595.
13. Cox S. Urogynecological complications in pregnancy: an overview / S. Cox, F. Reid // Obstet., Gynaecol. Reproduct. Med. – 2015. – Vol. 25, № 5. – P. 123–127.
14. Frise C.J. Management of the critically-ill obstetric patient / C.J. Frise, M.C. Frise, C. Nelson-Piercy // Obstet., Gynaecol. Reproduct. Med. – 2015. – Vol. 25, № 7. – P. 188–194.
15. New WHO guidance on prevention and treatment of maternal peripartum infections / M. Bonet, O.T. Oladapo, D.N. Khan [et al.] // Lancet Global Health. – 2015. – Vol. 3, № 11. – P. 667–668.
16. Nicoll A. Community-acquired genital tract infection and pregnancy / A. Nicoll, P.F.W. Chien, T. Mahmood // Obstet., Gynaecol. Reproduct. Med. – 2012. – Vol. 22, № 9. – P. 248–253.

Статья поступила в редакцию 30.06.17

VAGETTA®

Bazemta®



*Candida
albicans*

**Це кінець.
Кінець кандидозу.**



Це мій дім!



Рецидивуючий кандидоз?
Зверніть увагу на кишечник!



swiss standard

Показники глікемічних профілей крові в осіб із цукровим діабетом, що зазнали малоінвазивного лікування з приводу уретеролітіазу

С.О. Возіанов, А.Ю. Гурженко

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

Мета дослідження: вивчення стану глікемічних профілей в осіб із уретеролітіазом та супутнім цукровим діабетом (ЦД), що зазнали різних методів малоінвазивного оперативного лікування сечокам'яної хвороби (СКХ).

Матеріали та методи. У дослідженні брали участь 204 особи, з яких чоловіків було 130 (63,7%), жінок – 74 (36,3%) особи. Вікова розбіжність становила 19–53 роки, у середньому – 34,6±5,5 року. Середній вік жінок – 30,1±2,9 року, чоловіків – 37,6±3,1 року. Пацієнтів було розподілено на шість клінічних груп: I група – особи з ЦД та СКХ, яким проводили ТУКЛ і терапію ЦС per os (n=57); II група – особи з ЦД та СКХ, яким проводили ТУКЛ без терапії ЦС (n=44); III група – особи з ЦД та СКХ, яким проводили ЕУХЛ без терапії ЦС (n=32); IV група – особи з СКХ без ЦД, яким проводили ТУКЛ без терапії ЦС (n=41); V (контроль 1) група – особи з ЦД, у яких відбулося самостійне відходження каменів із сечоводу (n=18); VI (контроль 2) група – здорові добровольці без ознак патології (n=12).

Діагноз СКХ було верифіковано за допомогою клініко-анамнестичних, лабораторних та інструментальних методів дослідження згідно з протоколами МОЗ до та після дезінтеграції каменів методом трансуретеральної контактної літотрипсії (ТУКЛ) та ЕУХЛ.

Результати. Підвищений рівень Hb_{A1c} свідчить про хронічну гіперглікемію протягом тривалого часу з наявністю зсувів вуглеводного гомеостазу та необхідністю його корекції до та протягом оперативного втручання з приводу уретеролітіазу. Під час малоінвазивного лікування уретеролітіазу наявність фактора операційної травми з проявами перманентної обструкції у верхніх сечових шляхах (операція ЕУХЛ) не сприяло зменшенню рівнів глюкози у плазмі крові та сечі, на відміну від станів зі швидкою ліквідацією гострої калькульозної обструкції (операція ТУКЛ).

Заключення. Дотримання протоколу надання допомоги хворим з цукровим діабетом, яким планується оперативне лікування, дає змогу вірогідного покращання стану хворих у післяопераційний період та зменшення ризику виникнення післяопераційних ускладнень.

Ключові слова: уретеролітіаз, цукровий діабет, глікозильований гемоглобін, глюкозурія, малоінвазивні методи літотрипсії.

За світовими даними сучасної науки, незаперечним вважається факт, що світове поширення цукрового діабету (ЦД) має характер безупинної експансії і особливо відзначається в країнах з високим рівнем урбанізації, до яких належить і наша держава.

За даними Центру медичної статистики МОЗ України [1], протягом 2002–2011 рр. показник захворюваності на ЦД зріс з 157,1 на 100 тис. населення у 2001 р. до 254,9 на 100 тис. у 2011 році з темпом приросту 61,2%, без тенденцій до зниження. Аналогічну негативну динаміку відзначено і за показником поширеності ЦД, який збільшився з 1907,6 на 100 тис. до 2773,1 на 100 тис. населення протягом 2002–2011 рр. [2].

Про актуальність питання свідчить і те, що з метою зменшення захворюваності на ЦД та контролю епідемічної ситуації в Україні було розроблено Державну цільову програму «Цукровий діабет», яка діє з 2009 р. до сьогодні [3].

Дане захворювання як одна з основних проблем світової медицини є фактором, що спричиняє розвиток та прогресування цілої низки пов'язаних з ним патологічних станів. Такими вважаються діабетична нефропатія (ДН), інфаркт мозку та міокарда, атеросклероз [4], артеріальна гіпертензія, ішемічна хвороба серця [5], пієлонефрит [6], сечокам'яна хвороба (СКХ) тощо [7].

За статистичними даними ДУ «Інститут нефрології НАМН України» відзначається поступове збільшення реєстрації випадків специфічного ускладнення ЦД – діабетичної нефропатії: з 0,9 у 2006 році [8] до 1,3 у 2008 р. на 100 тис. населення [9].

У сучасному світі ЦД визначають як захворювання з агресивним перебігом, що зумовлює формування та прогресування хронічної ниркової недостатності (ХНН) [10]. Встановлено, що ЦД супроводжується розвитком стійкої артеріальної гіпертензії, яка разом із зростаючим рівнем УМА, а згодом – і високої протеїнурії, стає ознакою прогресуючої нефропатії та розвитку ХНН [11]. Розвиток гострої калькульозної обструкції на тлі уретеролітіазу здатен посилювати зазначені процеси у геометричній прогресії, надаючи їм некомпенсованої форми [12]. Визначення глікемічних профілів в осіб із ЦД, яким планується малоінвазивне лікування уретеролітіазу, є важливою умовою отримання позитивних результатів, а також дозволяє передбачити та попередити розвиток післяопераційних ускладнень, як ранніх, так і пізніх.

Мета дослідження: визначення особливостей глікемічного профілю в осіб із уретеролітіазом та супутнім ЦД, що зазнали різних методів малоінвазивного оперативного лікування СКХ.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

У дослідженні брали участь 204 особи, з яких чоловіків було 130 (63,7%), жінок – 74 (36,3%) особи. Вікова розбіжність у дослідженні становила 19–53 роки, у середньому – 34,6±5,5 року. Середній вік жінок – 30,1±2,9 року, чоловіків – 37,6±3,1 року. Пацієнтів було розподілено на шість клінічних груп: I група – особи з ЦД та СКХ, яким проводили ТУКЛ і терапію цитратними сумішами (ЦС) per os (n=57); II група – особи з ЦД та СКХ, яким проводили ТУКЛ без терапії ЦС (n=44); III група – особи з ЦД та СКХ, яким проводили ЕУХЛ без терапії ЦС (n=32); IV група – особи з СКХ без ЦД, яким проводили ТУКЛ без терапії ЦС (n=41); V (контроль 1) група – особи з ЦД, у яких відбулося самостійне відходження каменів із сечоводу (n=18); VI (контроль 2) група – здорові добровольці без ознак патології (n=12).

У дослідженні 187 (97,3%) осіб знаходилися у працездатному віці, питома вага сільських мешканців була аналогічною до показників жителів міст. Пріоритетним у відборі осіб та виборі методики лікування було розташування конкрементів у сечоводі. Зі 192 осіб випадки уролітіазу становили 100%, з них у понад двох третин (n=144; 75%) камінь знаходився у середній тре-

Ретроспективний аналіз симптомів ЦД у досліджуваних групах (n=192)

Симптом	Наявність до проявів СКХ, n (%)	Наявність після проявів СКХ, n (%)
Слабкість	90 (46,7)	156 (81,2)
Сухість у роті	87 (45,3)	192 (100)
Спрага	101 (52,6)	190 (98,9)
Пітливість	137 (71,3)	189 (98,4)
АТ понад 145/95 мм рт.ст.	183 (95,3)	192 (100)
Запаморочення	63 (32,8)	102 (53,1)
Підвищення діурезу понад 2000 мл на добу	122 (63,5)	89 (46,3)

Таблиця 2

Ретроспективна оцінка глікемічних профілів плазми крові в осіб до виникнення ниркової кольки

Група	Глюкоза у плазмі крові, ммоль/л		P
	вранці	увечері	
I, n=57	7,88±0,6	7,56±0,7	<0,05
II, n=44	8,18±0,5	7,66±0,6	<0,05
III, n=32	8,02±0,9	7,82±0,5	<0,05
IV, n=41	4,22±0,7	Дані відсутні	<0,05
V, n=18	7,98±0,5	8,05±0,6	<0,05
VI, n=12	-	-	-

тині сечоводу. В інших випадках спостерігалися камені верхньої (n=17; 8,8%) та нижньої третини сечоводу (n=31; 16,1%).

Діагноз СКХ було верифіковано за допомогою клініко-анамнестичних, лабораторних та інструментальних методів дослідження згідно з протоколами МОЗ, які включали визначення морфофункціонального стану сечових шляхів та стану вираженості симптомів ЦД класичними методами. Дослідження проводили до- та після дезінтеграції каменів методом трансуретеральної контактної літотрипсії (ТУКЛ) та ЕУХЛ.

У кожному випадку визначали показники добового діурезу, стан водовидільної функції нирок та рН сечі у динаміці за умов ЦД.

Рівні глікоземії (норма – 4,44–6,38 ммоль/л) встановлювали глюкозооксидантним методом розрахунку вмісту глюкози у плазмі крові натщесерце та із навантаженням за загальноприйнятою методикою порівняння інтенсивності забарвлення зразка з калібровочним графіком на фотометрі.

Рівні Hb_{A1c} у плазмі крові визначали турбідиметричним методом на спектрофотометрі, плазмовий рівень С-пептиду (норма – 1,1–4,4 нг/мл) – за хемілюмінесцентною методикою (аналізатор Eleksys-2010, F. Hoffmann-La Roche Ltd, Швейцарія). Уміст глюкози у добовій сечі встановлювали кількісним рутинним методом.

Протягом дослідження усі показники було обчислено за допомогою комп'ютерних статистичних програм Startgraf із обов'язковим визначенням ступеня відмінностей числових характеристик сукупностей, що порівнювали за критеріями Стьюдента.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Класифікацію стадій розвитку ДН проводили за С.Е. Mogensen, згідно з І.І. Дедовим (1995). За нею усім хворим було встановлено ДН від II до IV стадії, з яких понад 95% мали III стадію ДН (так звану початкову нефропатію). Остання характеризувалася рівнем мікроальбумінурії від 30 до 300 мг/добу, порушенням показника швидкості клубочкової фільтрації (ШКФ), нестійким підвищенням АТ та відповідним анамнезом ЦД від 5 до 15 років.

Критеріями ЦД, що дозволяли долучати пацієнтів до обстеження, були:

а) глікемія понад 11,1 ммоль/л за наявності клінічних симптомів ЦД;

б) глікемія натщесерце понад 7,8 ммоль/л, що виявляли не менше 2 разів, або підвищений вміст глікозильованого гемоглобіну крові (Hb_{A1c});

в) глікемія натщесерце 7,8 ммоль/л або нижче, а через 2 год після навантаження глюкозою – вища за 11,1 ммоль/л. Глюкозотолерантний тест не проводили, якщо рівень її натщесерце перевищував 7,8 ммоль/л.

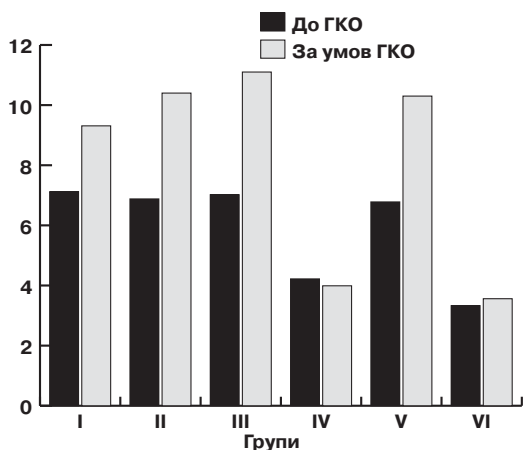
У 100% обстежених осіб діагноз ЦД був встановлений до дебюту ниркової кольки. Через схожість клінічної картини ускладнень уретеролітіазу з такими при ЦД було проведено ретроспективний аналіз наявності деяких симптомів в обстежуваних осіб до початку проявів гострої калькульозної обструкції (ГКО) та порівняння стану вираженості цих симптомів після виникнення ГКО (табл. 1).

Отже, встановлено, що неспецифічні ознаки компенсованого (субкомпенсованого) ЦД в осіб були наявні до дебюту СКХ. Посилення наведених симптомів через виникнення ГКО відбувалося завжди і, згідно з даними табл. 1, могло визначатися як декомпенсація вуглеводного обміну, так і ускладнення соматичного стану через гострий больовий синдром, який швидко ускладнювався інфекційним запаленням.

Вимірювання глікемії проводили кожного дня вранці та увечері протягом доопераційного періоду, інтраопераційно та після операції (у контролі – лише вранці). Важливим заходом було визначення ретроспективних даних, наданих пацієнтом, відносно стану глікемії (табл. 2) та особливостей фармації.

У 187 (97,3%) пацієнтів спостерігався ЦД 2-го типу, у 5 (2,6%) – ЦД 1-го типу. З кількості осіб із ЦД 2-го типу лише 109 (58,2%) отримували пероральну цукрознижувальну терапію (метформін, інші бігуаніди), в інших 78 осіб лікування не проводили. Особи з ЦД 1-го типу отримували інсулінотерапію згідно з попереднім амбулаторним призначенням.

Ураховуючи певний час між виникненням ниркової кольки та госпіталізацією до стаціонару, визначення рівня глікемії у даному терміні було невірогідним. Середній термін обстеження осіб з ЦД до операції становив 1,9 доби (p<0,001) – протягом цього часу проводили моніторинг глікемічного профілю у кожному випадку.



Мал. 1. Порівняльна характеристика глікемії у пацієнтів до- та після виникнення ГКО, ммоль/л

Середні показники в осіб з різних груп (I, II, III, V) були схожими і підвищеними (мал. 1).

За даними мал. 1 визначено, що глікемія в осіб I групи становила $9,31 \pm 0,3$ ммоль/л, II групи – $10,4 \pm 0,4$ ммоль/л, III групи – $11,1 \pm 0,4$ ммоль/л, V групи – $10,3 \pm 0,4$ ммоль/л ($p < 0,05$). У пацієнтів IV групи – $3,99 \pm 0,5$ ммоль/л та VI групи – $3,56 \pm 0,5$ ммоль/л, що дорівнювало нормі ($p < 0,05$).

Отже, рівень глікемії за умов виникнення ниркової кольки та виникнення ГКО в осіб із ЦД вірогідно підвищувався, навіть на тлі активних протиглікемічних заходів у формі призначення препаратів інсуліну дробно погодино.

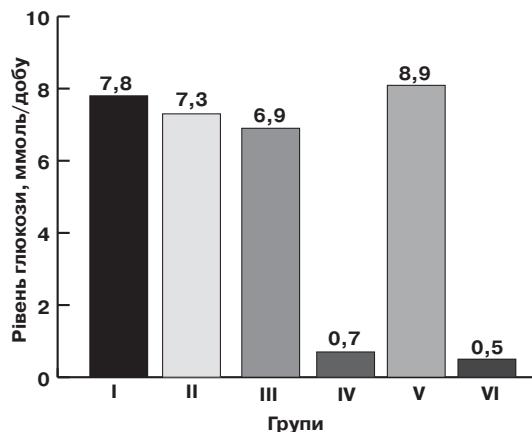
При порівнянні стану гіперглікемії з проявами глюкозурії було визначено, що останню фіксували до розвитку гострої клініки СКХ, хоча ретроспективний аналіз не надавав вірогідних даних щодо цього.

Проведення вимірювання вмісту глюкози у добовій сечі протягом доопераційного періоду дало можливість підтвердити факт наявності у ній підвищеного вмісту глюкози в осіб з ЦД (мал. 2).

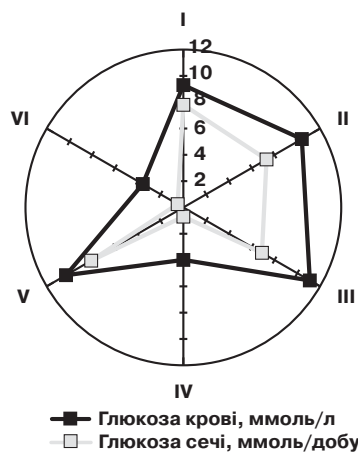
Порівняння вмісту глюкози у плазмі крові (ммоль/л) та в добовій сечі (ммоль/добу) чітко свідчило про безумовну залежність появи глюкозурії від наявності гіперглікемії (мал. 3). Так, в осіб із ЦД рівень глюкози у сечі був залежним від глікемії, тому вірогідно відповідав стану декомпенсації ЦД. Незважаючи на вторинність глюкозурії у цій клінічній ситуації ці дані знадобилися у прогнозуванні подальшої терапії.

Установити частку ізольованої участі механізму зворотного захоплення глюкози з сечі та повернення її до плазми крові через наявність ХНН у таких умовах було практично неможливо.

Важливим заходом обстеження хворих на ЦД було визначення так званого глікозилюваного гемоглобіну – Hb_{A1c} , маркера, що відображає вміст глюкози у плазмі крові протягом тривалого часу (до трьох місяців). Вимірювання Hb_{A1c} проводили під час першого обстеження особи, що звернулася до лікаря з приводу симптомів ниркової кольки та зазначила в анамнезі



Мал. 2. Уміст глюкози у сечі обстежених до початку лікування (n=204)



Мал. 3. Залежність стану глюкозурії від рівнів гіперглікемії

ЦД або він був запідозрений. З табл. 3 видно, що рівень Hb_{A1c} був підвищений у більшості випадків верифікованого ЦД.

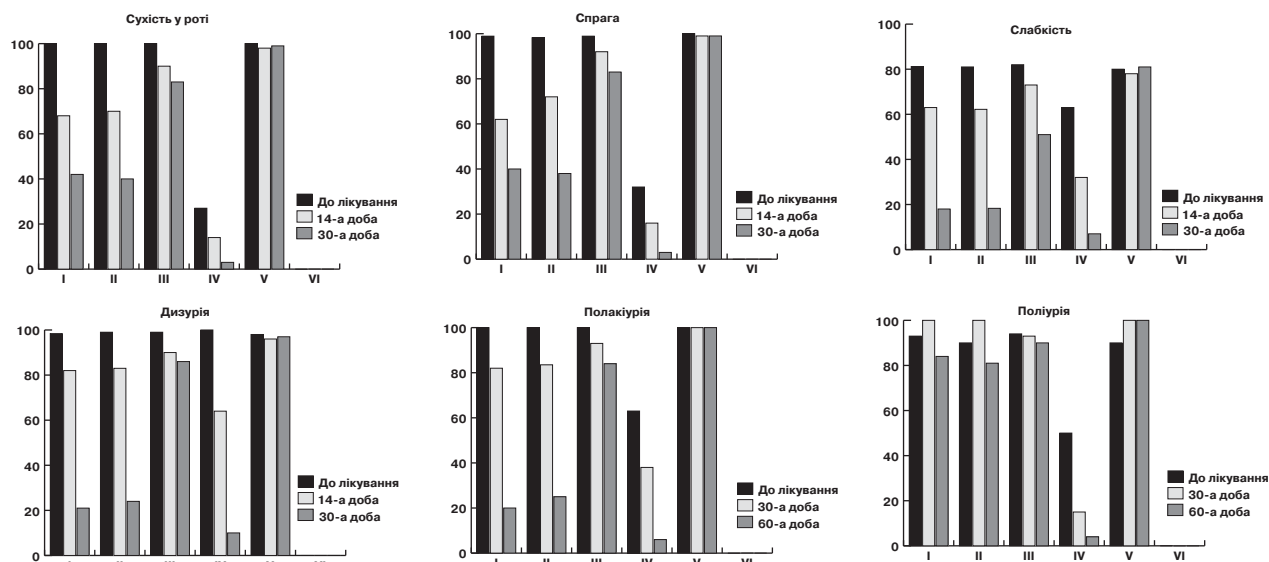
Процедура визначення глікемічних профілів під час звернення з приводу ниркової кольки (СКХ) дозволила встановити, що в осіб із ЦД 2-го типу, що отримували (або не отримували) терапію per os бігуанідами, фіксували порушення вуглеводного обміну переважно у стадії субкомпенсації. Це виражалося у вірогідно підвищеному плазматовому вмісті глюкози вранці та увечері ($p < 0,001$), підтверджувалося наявністю глюкозурії різного ступеня, хоча і без можливостей встановлення у цьому частки нефрального компонента. Рівень глюкозурії мав позитивну кореляцію з вмістом глюкози у плазмі крові, що визначалася як стабільно підвищена.

Оцінювання клінічного стану хворого за симптомами у термінах 30 та 60 діб після операції засвідчило вірогідну позитивну динаміку (мал. 4).

Таблиця 3

Уміст Hb_{A1c} у плазмі крові в осіб при первинному обстеженні

Група	Рівень Hb_{A1c} , %	Глюкоза у плазмі крові, ммоль/л
I, n=57	$7,8 \pm 0,3$	$7,88 \pm 0,6$
II, n=44	$8,1 \pm 0,3$	$8,18 \pm 0,5$
III, n=32	$7,8 \pm 0,3$	$8,02 \pm 0,9$
IV, n=41	$4,9 \pm 0,4$	$4,22 \pm 0,7$
V, n=18	$7,9 \pm 0,3$	$7,98 \pm 0,5$
VI, n=12	$4,3 \pm 0,3$	$3,90 \pm 0,5$



Мал. 4. Динаміка симптомів, асоційованих із гіперглікемією, протягом 60 днів, %

Оцінювання клінічного стану на 90-у добу проводили вибірково через амбулаторний режим курації хворих.

Аналіз наведених вище симптомів визначив, що разом зі слабкістю, спрагою та сухістю у роті найбільш важливими були СНСШ: дизурія, полакіурія та поліурія. Найкращі результати отримано у IV групі, де слабкість зменшувалася відповідно до термінів, зазначених на мал. 4, з 63% до 32% та 7%; сухість у роті – з 27% до 14% та 3% відповідно; спрага – з 32% до 16% та 3% відповідно; дизурія – з 100% до 64% та 10%; полакіурія – з 63% до 38% та 6% відповідно, поліурія – з 50% до 15% та 4% відповідно ($p < 0,05$). Інша, менш позитивна динаміка спостерігалася в осіб I групи, де у зазначені терміни слабкість зменшувалася з 81,2% до 63% та 18% випадків відповідно; сухість у роті – з 100% до 68% та 42% випадків; спрага – з 98,9% до 62% та 40% випадків; дизурія – з 98,4% до 82,0% та 21% випадків; полакіурія – зі 100% до 82% та 20% і поліурія – з 93% до 100% та 84% випадків відповідно ($p < 0,05$). Практично аналогічна динаміка зменшення основних клінічних симптомів спостерігалася в осіб II групи ($p < 0,05$). Найменшу ефективність лікування за наведеними вище характеристиками відзначено в осіб III групи, де протягом 60 днів спостерігалася відходження «піску» та ознаки перманентної обструкції (див. мал. 4).

Так, слабкість в осіб III групи з 82% до лікування зменшувалася до 73% та 51% у зазначені терміни; сухість у роті – у 90% та 83% в контрольні терміни; спрага – у 92% та 83%; дизурія – у 90% та 86%; полакіурія – у 93% та 84%; поліурія – у 93% та 90% випадках на 30-у та 60-у добу відповідно ($p < 0,05$). При порівнянні з особами V групи, де покращання було взагалі відсутнє, дані III

групи мали невірогідні позитивні зміни ($p > 0,05$), що свідчило про неможливість повної корекції таких станів методом ЕУХЛ.

Верифікація процесів компенсації вуглеводного обміну опиралася головним чином на динаміку глікемії у післяопераційний період. Одним з найважливіших факторів при цьому вважали повноту ліквідації обструкції у ВСШ. Дослідження добової динаміки глікемії проводили кожної доби вранці та увечері протягом 60 днів (табл. 4).

Як уже зазначалося, доопераційний період у середньому становив $1,9 \pm 0,2$ доби ($p < 0,01$), більшість хворих протягом 7 днів поспіль отримувала інсулінотерапію з подальшим переведенням на пероральну терапію.

За даними дослідження було визначено, що вживання ЦС рег ос не мало кардинального впливу на профілі глікемії, тому у зазначені терміни вірогідних розбіжностей між рівнями глюкози у I та II групах виявлено не було ($p < 0,05$). Загальною була тенденція до зменшення рівнів глюкози у плазмі, що було зумовлено ліквідацією ГКО з покращанням глобальних ниркових функцій. Так, у I групі глікемія у термінах 14 та 30 днів відповідала початковим цифрам, а на 60-у добу показники глюкози дорівнювали нормі (див. табл. 4). Практично однакові дані було отримано в осіб I групи у відповідні терміни ($p < 0,05$). Аналогічні показники було виявлено і у II групі.

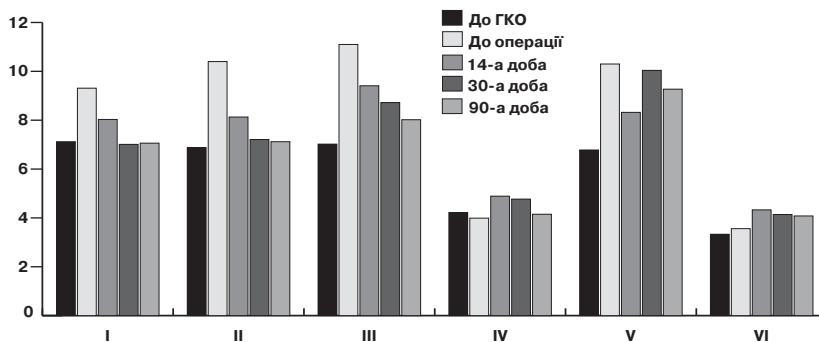
В осіб III групи визначено стійку гіперглікемію з високим ступенем кореляції із вираженістю наведених вище клінічних проявів (див. мал. 4). Так, на 14-у добу було встановлено тенденцію до зростання добових рівнів глікемії на

Таблиця 4

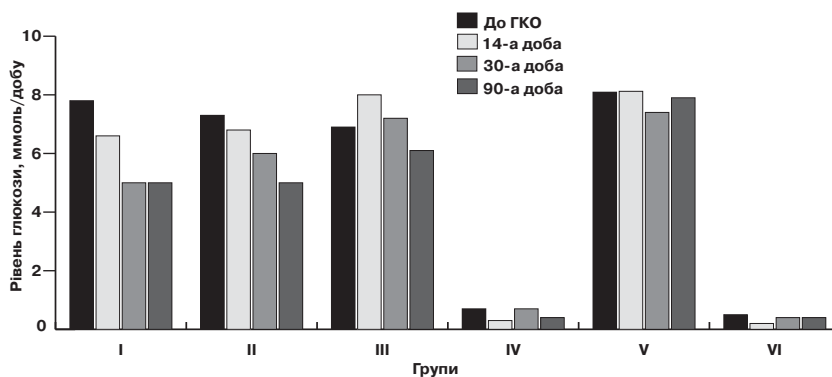
Динаміка глікемічних профілів плазми крові у пацієнтів груп дослідження

Група	Глюкоза у плазмі крові, ммоль/л					
	До лікування		30-а доба		60-а доба	
	вранці	увечері	вранці	увечері	вранці	увечері
I, n=57	7,88±0,6*	7,56±0,7*	8,03±0,5	7,50±0,6	7,01±0,3	6,76±0,5
II, n=44	8,18±0,5*	7,66±0,6*	8,13±0,6	7,71±0,5	7,21±0,5	6,96±0,6
III, n=32	8,02±0,9*	7,82±0,5*	9,41±0,7	8,98±0,6	8,72±0,5	9,02±0,4
IV, n=41	4,22±0,7	4,11±0,5	4,89±0,6	3,66±0,4	4,77±0,5	4,81±0,5
V, n=18	7,98±0,5*	8,05±0,6*	8,32±0,5	8,95±0,6	10,04±0,6	9,55±0,5
VI, n=12	3,88±0,4	3,51±0,2	4,33±0,4	3,99±0,3	4,14±0,6	4,20±0,6

Примітка. * – Значення було отримано методом аналізу даних, отриманих пацієнтом самостійно при вимірюванні індивідуальним глюкометром у домашніх умовах ($p < 0,01$); інші показники – в умовах клініки ($p < 0,001$).



Мал. 5. Динаміка рівнів глікемії у пацієнтів до- та після лікування, ммоль/л



Мал. 6. Загальний рівень глюкозурії у хворих у динаміці (n=204)

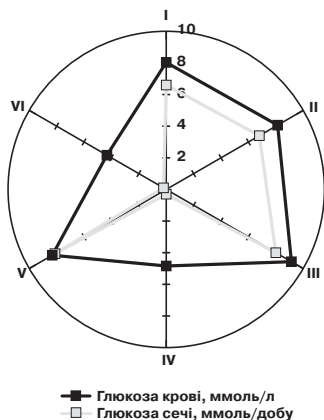
14,8%, а на 30-у добу – на 8% від вихідного рівня. Отже, приріст ранкового рівня глюкози у плазмі крові в осіб III групи на 30-у добу становив 6,8%, у той час як у I та II групах, навпаки, визначено зменшення останнього на 12,4% та 13,4% відповідно ($p < 0,001$). Особи IV групи мали нормальні показники глікемії протягом усього періоду спостереження, а у V групі визначено негативну тенденцію до підвищення останнього на 19,6% від вихідного ($p < 0,001$). Закономірно висока кореляція гіперглікемії із вираженістю СНСШ та проявами інтоксикації характеризувала стан ГКО як фактор підвищення ступеня тяжкості ДН.

Згідно з даними, наведеними на мал. 5, найбільш вірогідною була оптимізація вуглеводного обміну після максимально швидкої ліквідації ГКО. Протягом 2 тиж рівень глікемії залишався високим і зменшувався лише у випадках повної ліквідації обструкції (I, II та IV групи). Збереження ГКО на тлі ДН призводило до стійких розладів вуглеводного

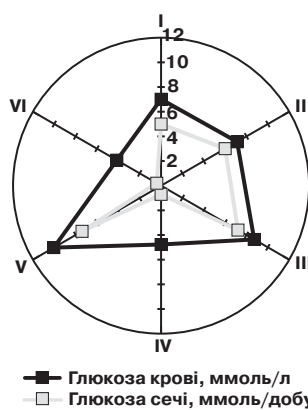
гомеостазу навіть за активних протиглікемічних заходів. Стабільно високі рівні глюкозурії в усіх випадках були визначальними через прямий вплив на них різних патофізіологічних феноменів.

Тому динаміку глюкозуричних профілів не вважали вірогідним показником через залежність від безлічі загальних та місцевих факторів у кожному клінічному випадку. Між тим тенденція послідовного зниження рівнів глюкозурії характеризувала групи, де виконувалася ТУКЛ (I та II групи), що було наочним на відміну від осіб з V групи. За методики ЕУХЛ рівень глюкозурії на 14-у та 30-у добу був вищий за початковий і розцінювався як вплив тупої травми на функціональний та морфологічний стан паренхіми (мал. 6).

У контрольні терміни пацієнтам проводили порівняння результатів плазмового та сечового вмісту глюкози з метою встановлення можливої кореляції між ними (мал. 7–9).



Мал. 7. Залежність стану глюкозурії від рівнів гіперглікемії на 14-у добу у групах дослідження



Мал. 8. Залежність стану глюкозурії від рівнів гіперглікемії на 30-у добу у групах дослідження

За його результатами у динаміці було встановлено позитивну кореляцію між плазмовими та сечовими рівнями глюкози, яка засвідчила зниження глікемії на тлі активних заходів з ліквідації ГКО з подальшим повільним зменшенням глюкозурії. Вірогідно позитивну динаміку було отримано лише в осіб I та II груп, де за умов швидкого відновлення уродинаміки покращувалися різні показники сечі.

Залежність сечових рівнів глюкози від плазмових набувала вірогідної тенденції на 30-у добу лише у I та II групах, а в осіб III групи аналогічні зміни було зареєстровано лише на 90-у добу ($p < 0,05$).

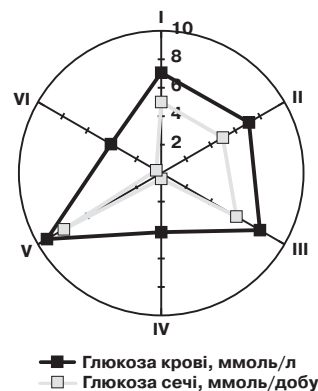
Було встановлено, що поєднання фактора операційної травми та проявів перманентної обструкції у ВСШ (III група) не зумовлювало зменшення рівнів глюкози у плазмі крові та сечі. Даний факт підтверджується добовими показниками рівнів глюкозурії, вимірювання яких протягом післяопераційного періоду встановило різкі коливання з переважно високими цифрами на відміну від контролю.

Нормалізація глікемії у післяопераційний період залежала від даних ниркового кровотоку (ШКФ, креатинін, СК) та швидкості відновлення функціональних спроможностей паренхіми нирок. Значна втрата останніх через поєднання активного запалення, обструкції та ДН поглиблювала декомпенсацію наявної гіперглікемії, про що свідчив підвищений вміст показників Hb_{A1c} до- та після оперативного втручання.

Вимірювання Hb_{A1c} у контрольні терміни від моменту оперативного втручання виявило наведений факт. З табл. 5 видно, що у динаміці показники Hb_{A1c} були вищими за норму в усіх випадках ЦД. Відсутність зниження вмісту Hb_{A1c} на 14-у добу стосується осіб I, II та V груп, а у III групі спостерігалось вірогідне збільшення рівня на 8,9% ($p < 0,05$). Позитивну динаміку у формі зниження рівнів Hb_{A1c} відзначали на 30-у добу лише у двох перших групах ($p < 0,05$), у III групі рівень залишався підвищеним на 5,0% від початкового, а вміст Hb_{A1c} у V групі дорівнював початковому ($p < 0,05$).

Показових результатів було досягнуто за даними Hb_{A1c} на 90-у добу, коли активність запального процесу в осіб після операції визначали як мінімальну ($p < 0,05$).

В осіб I групи результати лікування були найкращими: рівні Hb_{A1c} знижувалися на $5,2 \pm 0,4\%$ від доопераційних, що вклучі з поліпшенням показників ниркових проб та хімізму сечі окреслювало позитивний вплив комплексної терапії на стан компенсації вуглеводного обміну. Менш позитивні, але вірогідні дані про зниження вмісту Hb_{A1c} виявлено у II групі, де показник становив $3,8\%$ ($p < 0,05$). Результат зменшення вмісту Hb_{A1c} в осіб III групи у зазначені терміни на $1,3\%$ відображав збереження обструктивних умов, несприятливих щодо компенсації гіперглікемії. Аналогічні дані зафіксовано у V групі (стабільно високий Hb_{A1c} ; $p < 0,05$), де хронічне запалення ставало фоном для декомпенсації вуглеводного обміну. Рівні Hb_{A1c} в осіб IV та VI груп дорівнювали нормі протягом усього дослідження (табл. 5).



Мал. 9. Залежність стану глюкозурії від рівнів гіперглікемії на 90-у добу у групах дослідження

Отже, дослідження вуглеводного обміну в осіб з ЦД протягом трьох місяців встановило наявність хронічної гіперглікемії, що зумовлює довгостроковий перебіг і глибину запального калькульозного процесу, з високою глюкозурією. Сутність останньої полягає не тільки у банальних проявах ЦД, а й у формуванні ДН з декомпенсацією певних каналцевих структур у разі запального процесу.

Виявлення підвищеного вмісту Hb_{A1c} у разі наявності ГКО на тлі ЦД є тривіальним і прогнозованим. Між тим при створенні умов для швидкої ліквідації ГКО (ендоскопічні втручання з дренуванням ВСШ) в осіб із ДН відзначається тенденція до вірогідного зменшення гіперглікемії, ніж за умов підтримки обструкції у ВСШ.

Залежність показників Hb_{A1c} від рівнів глікемії, тенденція до позитивної кореляції між ними та функціональним станом нирок за наявності ЦД свідчить про важливу роль використання ендоскопічних методів у поєднанні з активною літотітичною терапією станів калькульозної ГКО.

ВИСНОВКИ

1. Підвищений рівень Hb_{A1c} свідчить про хронічну гіперглікемію протягом тривалого часу з наявністю зсувів вуглеводного гомеостазу та необхідністю його корекції до- та протягом оперативного втручання з приводу уретеролітазу.
2. Під час малоінвазивного лікування уретеролітазу наявність фактора операційної травми з проявами перманентної обструкції у верхніх сечових шляхах (операція ЕУХЛ) не сприяло зменшенню рівнів глюкози у плазмі крові та сечі, на відміну від станів зі швидкою ліквідацією гострої калькульозної обструкції (операція ТУКЛ).
3. Дотримання протоколу надання допомоги хворим з цукровим діабетом, яким планується оперативне лікування, дає змогу вірогідного покращання стану хворих у післяопераційний період та зменшення ризику виникнення післяопераційних ускладнень.

Таблиця 5

Середні показники вмісту Hb_{A1c} у плазмі крові обстежуваних осіб протягом дослідження

Група	Рівень Hb_{A1c} , %			
	До лікування	30-а доба	60-а доба	90-а доба
I, n=57	$7,8 \pm 0,3\%^*$	$8,1 \pm 0,3\%^*$	$7,7 \pm 0,3\%^*$	$7,4 \pm 0,2\%^*$
II, n=44	$8,1 \pm 0,3\%^*$	$8,0 \pm 0,2\%^*$	$7,9 \pm 0,3\%^*$	$7,8 \pm 0,3\%^*$
III, n=32	$7,8 \pm 0,3\%^*$	$8,5 \pm 0,3\%^*$	$8,2 \pm 0,3\%^*$	$7,9 \pm 0,3\%^*$
IV, n=41	$4,9 \pm 0,4\%^{**}$	$4,7 \pm 0,4\%^{**}$	$4,5 \pm 0,4\%^{**}$	$4,5 \pm 0,3\%^{**}$
V, n=18	$7,9 \pm 0,3\%^*$	$8,0 \pm 0,3\%^*$	$8,1 \pm 0,2\%^*$	$7,9 \pm 0,2\%^*$
VI, n=12	$4,3 \pm 0,3\%^{**}$	$4,5 \pm 0,4\%^{**}$	$4,3 \pm 0,3\%^{**}$	$4,3 \pm 0,3\%^{**}$

Примітки: * – при $p < 0,05$; ** – при $p < 0,001$.

Показатели гликемического профиля крови у лиц с сахарным диабетом, подвергшихся малоинвазивному лечению уретеролитиаза
С.А. Возианов, А.Ю. Гурженко

The glycemic profile of blood in people with diabetes mellitus, subjected to minimally invasive treatment of ureterolithiasis
S.O. Vozianov, A.Yu. Gurzhenko

Цель исследования: изучение состояния гликемического профиля у лиц с уретеролитиазом и сопутствующим сахарным диабетом (СД), подвергшихся различным методам малоинвазивного оперативного лечения мочекаменной болезни (МКБ).

Материалы и методы. В исследовании принимали участие 204 человека – 130 (63,7%) мужчин и 74 (36,3%) женщины, средний возраст – 34,6±5,5 года. Пациенты были разделены на шесть клинических групп: I группа – лица с СД и МКБ, которым проводили ТУКЛ и терапию ЦС per os (n=57); II группа – лица с СД и МКБ, которым проводили ТУКЛ без терапии ЦС (n=44); III группа – лица с СД и МКБ, которым проводили ЕУХЛ без терапии ЦС (n=32); IV группа – лица с МКБ без СД, которым проводили ТУКЛ без терапии ЦС (n=41); V (контроль 1) группа – лица с СД, у которых произошло самостоятельное отхождение камней из мочеоточника (n=18); VI (контроль 2) группа – здоровые добровольцы без признаков патологии (n=12).

Диагноз МКБ был верифицирован с помощью клиничко-анамнестических, лабораторных и инструментальных методов исследования согласно протоколу МЗ до- и после дезинтеграции камней методом трансуретеральной контактной литотрипсии (ТУКЛ) и ЭУВЛ.

Результаты. Повышенный уровень Hb_{A1c} свидетельствовал о хронической гипергликемии в течение длительного времени с наличием нарушений углеводного гомеостаза и необходимостью его коррекции до- и в течение оперативного вмешательства по поводу уретеролитиаза. При малоинвазивном лечении уретеролитиаза наличие фактора операционной травмы с проявлениями перманентной обструкции в верхних мочевых путях (операция ЭУВЛ) не способствовало уменьшению уровня глюкозы в плазме крови и моче, в отличие от состояний с быстрой ликвидацией острого калькулезного процесса (операция ТУКЛ).

Заключение. Соблюдение протокола оказания помощи больным с сахарным диабетом, которым планируется оперативное лечение, позволяет улучшить состояние больных в послеоперационный период и уменьшить риск возникновения послеоперационных осложнений.

Ключевые слова: уретеролитиаз, сахарный диабет, гликозилированный гемоглобин, глюкозурия, малоинвазивные методы литотрипсии.

The objective: to study the state of the glycemic profile in patients with ureterolithiasis and concomitant diabetes mellitus (DM) who underwent various methods of minimally invasive surgical treatment.

Patients and methods. The study involved 204 people, 130 (63,7%) men and 74 (36,3%) women, the average age – 34,6±5,5 years. Subjects were divided into VI clinical groups: I – persons with diabetes and ureterolithiasis, who underwent TUCL and CS therapy per os (n=57); II – persons with DM and ureterolithiasis, who underwent TUCL without HS therapy (n=44); III – persons with DM and ureterolithiasis who were treated with ECU without HS therapy (n=32); IV – persons with ureterolithiasis without diabetes who underwent TUCL without HS therapy (n=41); V (control 1) – of the person with diabetes, who had an independent passage of stones from the ureter (n=18); VI (control 2) – healthy volunteers, with no signs of pathology (n=12).

The diagnosis of ureterolithiasis was verified using clinico-anamnestic, laboratory and instrumental methods of investigation, according to the MHP protocols, before and after the disintegration of the stones by the method of transurethral contact lithotripsy (TUCL) and ESWL.

Results. Elevated levels of Hb_{A1c} indicated chronic hyperglycemia for a long time, with the presence of violations of carbohydrate homeostasis and the need for its correction before and during surgery for ureterolithiasis. At this minimally invasive treatment of ureterolithiasis, the presence of an operational injury factor, with manifestations of permanent obstruction in the upper urinary tract (ESWL operation) did not contribute to a decrease in glucose levels in plasma and urine, unlike states with rapid elimination of acute calculous process (TUCL operation).

Conclusion. Assistance to patients with diabetes mellitus, which is planned surgical treatment, allows to improve the condition of patients in the postoperative period and reduce the risk of postoperative complications.

Key words: ureterolithiasis, diabetes mellitus, glycosylated hemoglobin, glucosuria, minimally invasive methods of lithotripsy.

Сведения об авторах

Возианов Сергей Александрович – Национальная медицинская академия последипломного образования имени П.Л. Шупика, 04112, г. Киев, ул. Дорогожицкая, 9

Гурженко Андрей Юрьевич – Национальная медицинская академия последипломного образования имени П.Л. Шупика, 04112, г. Киев, ул. Дорогожицкая, 9. E-mail: andrey.gurzhenko@gmail.com

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Сайдакова Н.О., Старцева Л.М., Кравчук Н.Г. Основні показники урологічної допомоги в Україні за 2010–2011 роки: відомче видання / ДУ «Інститут урології НАМУ», Центр мед. стат. – К.: Поліум, 2011. – 199 с.
2. Древаль А.В., Мясникова И.В., Редькин Ю.А. Регистр СД как базис контроля лечебно-профилактической помощи больным // Проблемы эндокринологии. – 1999. – Т. 45, № 5. – С. 42–48.
3. Маньковский Б.Н. Распространенность поражения почек у больных сахарным диабетом 2 типа по данным эпидемиологического исследования СКИФ // Серце і судини. – 2009. – № 4. – С. 45–49.
4. Ефимов А.С. Патогенез и лечение хронических осложнений сахарного диабета // Эндокринология. – 2007. – № 12. – С. 73–74.
5. Балаболкин М.И. Диабетология. – М.: Медицина, 2000. – С. 10–11.
6. Шулуто Б.И. Болезни печени и почек. – СПб.: Ренкор, 1993. – С. 263–332.

7. Дедов И.И., Курбатов Д.Г. и соавт. Урологические и андрологические заболевания при сахарном диабете // Урология. – 2009. – № 4. – С. 74–79.
8. Основні показники діяльності ендокринологічної служби України за 2000–2006 роки // Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка. – К., 2000–2006. – 33 с.
9. Колеснік М.О., Козлюк Н.І., Владзієвська Г.С. Аналіз стану та перспективи розвитку нефрологічної допомоги населенню України (2005–2008 рр.) // Новітні мед. і фармац. – 2009. – № 2 (97). – С. 8–10.
10. Waram J.H., Krolewski A.S. Epidemiology of diabetes mellitus // Joslin's Diabetes mellitus. – Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2006. – P. 115–144.
11. Бевзенко Т.Б. Хроническая болезнь почек и экология // Почка. – 2013, № 2 (4). – С. 17–22.
12. Pak C.Y. Kidney stones // Lancet. – 1998. – V. 351. – P. 1797–1801.

Статья поступила в редакцию 05.07.17

Електроміографічний контроль ефективності комплексного лікування хворих з гіперактивним сечовим міхуром і гіпокінетичним тонусом детрузора та поєднаною нейрогенною патологією дистального відділу товстої кишки

П.В. Чабанов

ДУ «Інститут урології НАМН України», м. Київ

Мета дослідження: підвищення ефективності лікування хворих з гіперактивним сечовим міхуром і гіпокінетичним тонусом детрузора (м'яза – виштовхувача сечі) та поєднаною нейрогенною патологією дистального відділу товстої кишки. **Матеріали та методи.** Були проведені комплексна діагностика та консервативне лікування хворих з гіперактивним сечовим міхуром і гіпокінетичним тонусом детрузора та поєднаною патологією дистальних відділів товстої кишки – 36 (53%) жінок та 32 (47%) чоловіків. Середній вік жінок становив 43,4±2,1 року, чоловіків – 39,8±1,9 року. Тривалість захворювання у жінок становила 19,7±1,5 міс, у чоловіків – 22,4±1,8 міс. Оцінювання ефективності проводили за допомогою електроміографії.

Результати. Установлено, що електроміографія відображає функціональний стан сечовивідних шляхів і дистальних відділів товстої кишки за їхньої поєднаної патології. Консервативне лікування пацієнтів даної категорії з допомогою електростимуляції за гальмівною методикою було ефективним.

Заключення. Комплексне консервативне лікування хворих з гіперактивним сечовим міхуром і гіпотонічним тонусом детрузора та поєднаною патологією дистальних відділів товстої кишки є ефективним, що підтверджується електроміографічним контролем за результатами лікування.

Ключові слова: нейрогенні розлади сечовипускання, нейрогенна дисфункція кишкового детрузора, електроміографія.

Терміном «нейрогенний сечовий міхур» об'єднують досить велику групу порушень сечовипускання, що виникають у разі ураження головного і спинного мозку, провідних шляхів і центрів сечового міхура. Однак у вирішенні цього питання не приділялося достатньо уваги розладам функції товстої кишки, часто супутнім нейрогенним розладам сечовипускання [2]. Неприятливий вплив закріпив не тільки на функцію сечового міхура, але і на верхні сечові шляхи, описаний в літературі, тому доцільно говорити про нейрогенні розлади тазових органів [3, 4]. Поєднання нейрогенної дисфункції сечового міхура і товстої кишки посилює тяжкість стану хворих і зумовлює несприятливий вплив одного органа на інший [1]. До сьогодні поєднаним дисфункціям не приділяли належної уваги ні в теоретичному, ні у практичному аспектах. Усе це свідчить про актуальність проблеми та необхідність розроблення ефективних методів їхнього одночасного лікування [5–7].

Мета дослідження: підвищення ефективності лікування хворих з гіперактивним сечовим міхуром і гіпокінетичним тонусом детрузора (м'яза – виштовхувача сечі) та поєднаною нейрогенною патологією дистального відділу товстої кишки.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Були проведені комплексна діагностика та консервативне лікування хворих з гіперактивним сечовим міхуром і гіпокінетичним тонусом детрузора та поєднаною патологією дистальних відділів товстої кишки – 36 (53%) жінок та 32 (47%) чоловіків. Середній вік жінок становив 43,4±2,1 року, чоловіків – 39,8±1,9 року. Тривалість захворювання у жінок становила 19,7±1,5 міс, у чоловіків – 22,4±1,8 міс.

Усім хворим з метою діагностики та контролю ефективності лікування до початку та після першого, третього та шостого курсів лікування проводили електроміографію (ЕМГ) сечового міхура та дистального відділу товстої кишки та їхніх сфінктерних апаратів. Консервативна терапія включала проведення електростимуляції за стимульовальною методикою.

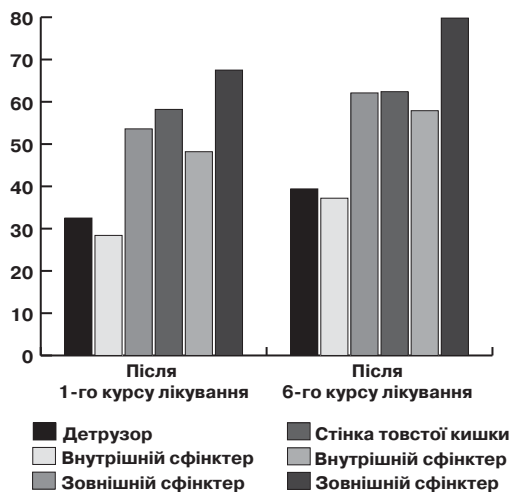
РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

У результаті проведення ЕМГ м'язових структур сечового міхура і товстої кишки було отримано середні значення різниці біопотенціалів, а саме: детрузора, стінки товстої кишки – 56,1±2,4 мкВ, на внутрішньому сфінктері сечового міхура – 26,8±1,2 мкВ, на зовнішньому сфінктері – 51,4±2,2 мкВ. Під час оцінювання сфінктерного апарату товстої кишки фіксували такі показники: на внутрішньому сфінктері – 45,7±1,5 мкВ, а на зовнішньому сфінктері – 64,4±2,6 мкВ.

Після завершення першого курсу лікування ЕМГ м'язових структур сечового міхура і товстої кишки було отримано наступне середні значення різниці біопотенціалів: детрузора – 32,5±1,4 мкВ, де покращання становило 10,5% ($p < 0,1$); стінки товстої кишки – 58,2±1,6 мкВ (3,6%; $p > 0,2$); на внутрішньому сфінктері сечового міхура – 28,4±1,4 мкВ (5,6%; $p > 0,2$); на зовнішньому сфінктері – 53,6±1,7 мкВ (4,1%; $p > 0,2$). Під час оцінювання сфінктерного апарату товстої кишки реєстрували на внутрішньому сфінктері 48,2±1,7 мкВ (5,2%; $p > 0,2$), а на зовнішньому сфінктері – 67,5±1,9 мкВ (4,6%; $p > 0,2$).

За результатами третього курсу лікування були отримані наступні показники різниці біопотенціалів м'язових структур сечового міхура та товстої кишки: детрузора – 36,1±1,5 мкВ, де покращання становило 19,4% ($p < 0,05$), стінки товстої кишки – 59,8±1,9 мкВ (6,2%; $p > 0,2$), на внутрішньому сфінктері сечового міхура – 33,7±1,9 мкВ (20,5%; $p < 0,01$), на зовнішньому сфінктері – 56,8±2,1 мкВ (9,5%; $p < 0,1$). Під час оцінювання тону сфінктерного апарату товстої кишки фіксували на внутрішньому сфінктері 54,9±1,4 мкВ (16,8%; $p < 0,001$), а на зовнішньому сфінктері – 72,1±2,2 мкВ (10,7%; $p < 0,05$).

Після завершення шести курсів лікування чоловіків групи дослідження різниця біопотенціалів м'язових структур сечового міхура та товстої кишки була: детрузора – 39,4±1,7 мкВ, де



Мал. 1. Динаміка змін показників електроміографії у чоловіків у результаті лікування, мкВ

покращання становило 26,1% ($p < 0,05$), стінки товстої кишки – $62,4 \pm 1,8$ мкВ (10,1%; $p < 0,05$), на внутрішньому сфінктері сечового міхура – $37,2 \pm 1,6$ мкВ (28%; $p < 0,001$), на зовнішньому сфінктері – $62,1 \pm 2,4$ мкВ (17,2%; $p < 0,01$). Під час оцінювання сфінктерного апарату товстої кишки спостерігали на внутрішньому сфінктері $57,9 \pm 1,5$ мкВ (21%; $p < 0,05$), а на зовнішньому сфінктері – $79,8 \pm 2,4$ мкВ (19,3%; $p < 0,001$). Динаміка змін показників електроміографії у чоловіків після першого та після шостого курсів лікування наведена на мал. 1.

Під час оцінювання ЕМГ м'язових структур сечового міхура та товстої кишки у жінок визначили середній показник різниці біопотенціалів: детрузора – $27,6 \pm 1,1$ мкВ, стінки товстої кишки – $46,2 \pm 1,1$ мкВ, на внутрішньому сфінктері сечового міхура – $25,2 \pm 1,3$ мкВ, на зовнішньому сфінктері – $39,4 \pm 0,9$ мкВ. Під час оцінювання сфінктерного апарату товстої кишки спостерігали на внутрішньому сфінктері $42,5 \pm 1,4$ мкВ, а на зовнішньому сфінктері – $53,3 \pm 1,5$ мкВ.

Після першого курсу лікування ЕМГ м'язових структур сечового міхура та товстої кишки було отримано наступне середнє значення різниці біопотенціалів: детрузора – $31,1 \pm 1,3$ мкВ, де покращання становило 11,3% ($p < 0,05$), стінки товстої кишки – $47,3 \pm 1,4$ мкВ (2,3%; $p > 0,2$), на внутрішньому сфінктері сечового міхура – $27,5 \pm 1,2$ мкВ (8,4%; $p < 0,2$), на зовнішньому сфінктері – $41,2 \pm 1,8$ мкВ (4,4%; $p > 0,2$). Під час оцінювання сфінктерного апарату товстої кишки спостерігали на внутрішньому сфінктері – $44,1 \pm 1,7$ мкВ (3,6%; $p > 0,2$), а на зовнішньому сфінктері – $56,8 \pm 1,7$ мкВ (6,2%; $p > 0,2$).

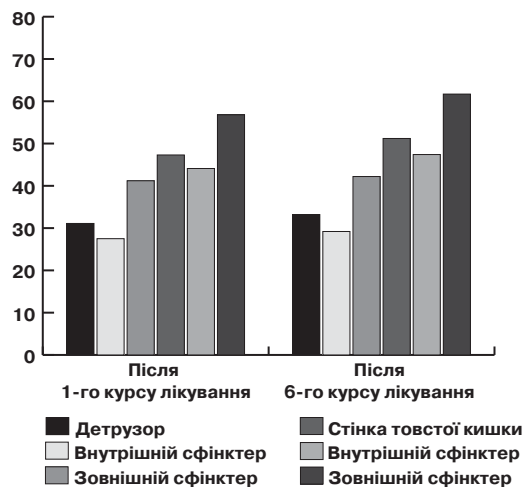
За результатами третього курсу лікування були отримані наступні показники різниці біопотенціалів м'язових структур сечового міхура та товстої кишки: детрузора – $32,5 \pm 1,2$ мкВ, де покращання становило 15% ($p < 0,01$), стінки

Электромиографический контроль эффективности комплексного лечения больных с гиперактивным мочевым пузырем и гипокинетическим тонусом детрузора и сочетанной нейрогенной патологией дистального отдела толстой кишки

П. В. Чабанов

Цель исследования: повышение эффективности лечения больных с гиперактивным мочевым пузырем и гипокинетическим тонусом детрузора (мышцы – выталкивателя мочи) и сочетанной нейрогенной патологией дистального отдела толстой кишки.

Материалы и методы. Были проведены комплексная диагностика и консервативное лечение больных с гиперактивным мочевым пузырем и гипокинетическим тонусом детрузора и сочетанной патологией дистальных отделов толстой кишки – 36 (53%) женщин



Мал. 2. Динаміка змін показників електроміографії у жінок у результаті лікування, мкВ

товстої кишки – $48,9 \pm 1,3$ мкВ (5,5%; $p < 0,02$), на внутрішньому сфінктері сечового міхура – $28,4 \pm 1,3$ мкВ (11,3%; $p < 0,1$), на зовнішньому сфінктері – $42,4 \pm 1,6$ мкВ (7%; $p > 0,2$). Під час оцінювання сфінктерного апарату товстої кишки фіксували на внутрішньому сфінктері $45,8 \pm 1,5$ мкВ (7,2%; $p < 0,2$), а на зовнішньому сфінктері – $59,1 \pm 1,8$ мкВ (9,8%; $p > 0,2$).

Після завершення шести курсів лікування жінок групи дослідження різниця біопотенціалів м'язових структур сечового міхура та товстої кишки була: детрузора – $33,2 \pm 1,2$ мкВ, де покращання становило 16,9% ($p < 0,001$), стінки товстої кишки – $51,2 \pm 1,5$ мкВ (9,8%; $p < 0,01$), на внутрішньому сфінктері сечового міхура – $29,2 \pm 1,4$ мкВ (13,7%; $p < 0,05$), на зовнішньому сфінктері – $42,2 \pm 1,0$ мкВ (10,9%; $p < 0,05$). Під час оцінювання сфінктерного апарату товстої кишки реєстрували на внутрішньому сфінктері $47,4 \pm 1,5$ мкВ (10,3%; $p < 0,05$), а на зовнішньому сфінктері – $61,7 \pm 2,1$ мкВ (13,6%; $p < 0,01$). Динаміка змін показників електроміографії у жінок після першого та після шостого курсів лікування наведена на мал. 2.

ВИСНОВКИ

1. Электромиография є об'єктивним критерієм для діагностики функціонального стану нижніх сечовивідних шляхів та дистальних відділів товстої кишки у хворих з гіперактивним сечовим міхуром і гіпокінетичним тонусом детрузора та поєднаною нейрогенною патологією дистального відділу товстої кишки.

2. Комплексне консервативне лікування хворих з гіперактивним сечовим міхуром і гіпотонічним тонусом детрузора та поєднаною патологією дистальних відділів товстої кишки є ефективним, що підтверджується електроміографічним контролем за результатами лікування.

и 32 (47%) мужчин. Средний возраст женщин составил $43,4 \pm 2,1$ года, мужчин – $39,8 \pm 1,9$ года. Длительность заболевания у женщин составляла $19,7 \pm 1,5$ мес, у мужчин – $22,4 \pm 1,8$ мес. Оценку эффективности проводили с помощью электромиографии.

Результаты. Установлено, что электромиография отображает функциональное состояние мочевыводящих путей и дистальных отделов толстой кишки при их сочетанной патологии. Консервативное лечение пациентов данной категории с помощью электростимуляции по стимулирующей методике было эффективным.

Заключение. Комплексное консервативное лечение больных с гиперактивным мочевым пузырем и гипотоническим тонусом детрузора и сочетанной патологией дистальных отделов толстой кишки является эффективным, что подтверждается электромиографическим контролем по результатам лечения.

Ключевые слова: нейрогенные расстройства мочеиспускания, детрузор, электромиография.

Electromyographic monitoring of the effectiveness of complex treatment of patients with hyperactive bladder and hypokinetic tone detrusora and combined neurogenic pathology of the distal colon

P.V. Chabanov

The objective: was to increase the effectiveness of treatment of patients with a hyperactive bladder and hypokinetic tone of detrusor (muscle – urine ejector) and combined neurogenic pathology of the distal colon.

Materials and methods. Complex diagnostics and conservative treatment of patients with hyperactive bladder and hypokinetic tone of detrusor and combined pathology of the distal colon were performed in 36 (53%) women and 32 (47%) men. The average age of women was

43.4±2.1 years, men – 39.8±.9 years. The duration of the disease in women was 19.7±1.5 months, in men – 22.4±1.8 months. Efficacy was assessed by electromyography.

Results. It has been established that electromyography reflects the functional state of the urinary tract and distal parts of the colon at their combined pathology. Conservative treatment of patients of this category with the help of stimulation by electro stimulation was effective.

Conclusion. Complex conservative treatment of patients with a hyperactive bladder and hypotonic tonus detrusor and combined pathology of the distal colon is effective, which is confirmed by electromyographic control according to the results of treatment.

Key words: neurogenic disorders of urination, detrusor, electromyography.

Сведения об авторе

Чабанов Павел Викторович – ГУ «Институт урологии НАМН Украины», 04053, г. Киев, ул. В. Винниченко, 9а.
E-mail: 88188@i.ua

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

<p>1. Малых А.Л., Пыков М.И. Нейрогенные дисфункции органов малого таза у детей, подростков, молодых взрослых. – М.: ОАО «ИПК «Ульяновский Дом печати», 2009. – 320 с.</p> <p>2. Abrams P., Andersson K.E., Birder L. et al. Fourth International Consultation on Incontinence Recommendations of the International Scientific Committee: Evaluation and treatment of urinary</p>	<p>incontinence, pelvic organ prolapse, and fecal incontinence. <i>Neurourol Urodyn.</i> – 2010; 29. – P. 213–240.</p> <p>3. Altomare, Donato F.; Pucciani, Filippo 2007. <i>Rectal Prolapse: Diagnosis and Clinical Management.</i> Springer. p. 12, P. 88–90.</p> <p>4. Hampton BS. «Pelvic organ prolapse», 2009, <i>Med Health</i>, P. 5–9.</p> <p>5. Coyne K.S., Cash B., Kopp Z., et al.</p>	<p>The prevalence of chronic constipation and faecal ncontinence among men and women with symptoms of overactive bladder. <i>BJU Int</i>, 2011; 107, P. 254–261.</p> <p>6. Boons P., Collinson R., Cunningham C., Lindsey I., 2010, «Laparoscopic ventral rectopexy for external rectal prolapse improves constipation and avoids de novo constipation».</p> <p>Colorectal disease : the official journal of</p>	<p>the Association of Coloproctology of Great Britain and Ireland 12 (6): 526–32.</p> <p>7. Samaranyake C.B., Luo C., Plank A.W., Merrie A.E., Plank L.D., Bissett I.P., 2010. «Systematic review on ventral rectopexy for rectal prolapse and intussusception.». <i>Colorectal disease: the official journal of the Association of Coloproctology of Great Britain and Ireland</i> 12 (6): 504–12.</p>
---	--	--	---

Статья поступила в редакцию 16.07.17

Подходы к лечению инфекций нижних мочевыводящих путей у женщин репродуктивного возраста

О.В. Ромащенко, В.Н. Григоренко, В.В. Билоголовская, Л.А. Лебедь, С.С. Волков
 ГУ «Институт урологии НАМН Украины», г. Киев

Инфекции мочевыводящих путей занимают приоритетную позицию как по частоте распространения, так и по возникновению рецидивов заболевания в амбулаторной и стационарной практике врача. Они обусловлены воспалительным процессом, преимущественно бактериального генеза, развивающегося в различных анатомических отделах мочевой системы – от почечной фасции до наружного отверстия мочеиспускательного канала, часто сочетаясь с воспалительными заболеваниями органов малого таза.

Цель исследования: оценка эффективности комплексной терапии хронического рецидивирующего цистита в сочетании с хроническими воспалительными заболеваниями органов малого таза у женщин репродуктивного возраста.

Материалы и методы. Проведено комплексное клинико-микробиологическое обследование 39 женщин в возрасте от 18 до 39 лет с хроническими рецидивирующими циститами и хроническими воспалительными заболеваниями органов малого таза и в динамике наблюдения (до и после проведения курса противовоспалительной терапии с включением антибактериального препарата Тифлокс и лекарственного пробиотика Лактовит Форте).

Результаты. В результате проведенного исследования установлено манифестирующее течение хронических рецидивирующих циститов на фоне латентного развития хронических воспалительных заболеваний органов малого таза. В этиологическом спектре хронических рецидивирующих циститов чаще определялись микроорганизмы (преимущественно *E. coli* – 82,1%) в монокультуре с критическим и высоким микробным числом, у 17 (43,5%) обнаружено микст-инфекцию.

Совпадение обнаружения хламидий (7,7%), микоплазм (5,1%), уреоплазм (10,3%), кандид (33,4%), гарднерелл (10,3%) как в биоматериале из уретры, так и гениталий в сопоставлении со спектром клинических характеристик, подтверждает взаимосвязь мочевой и половой систем, что важно учитывать при проведении комплексной противовоспалительной терапии.

Заключение. Лечение хронических рецидивирующих циститов должно проводиться с учетом тяжести и степени изменений при воспалительном процессе как органов мочевыводящей системы, так и гениталий в едином контексте. Только после клинического анализа всех факторов в совокупности возможно определение дальнейшей тактики лечения инфекций мочевой системы у женщин репродуктивного возраста и назначения при этом обоснованной и адекватной терапии.

Ключевые слова: инфекции нижних мочевыводящих путей, воспалительные заболевания органов малого таза, женщины репродуктивного возраста, диагностика, лечение острого и рецидивирующего цистита, Тифлокс, Лактовит Форте.

Среди женщин репродуктивного возраста инфекции мочевыводящих путей (ИМВП) диагностируют в десятки раз чаще, чем у мужчин [1,2]. В соответствии с определени-

ем ВОЗ, репродуктивным периодом жизни женщины следует считать возраст от 15 до 49 лет в странах с низкой рождаемостью и от 15 до 45 лет – с высокой рождаемостью.

Почти половина женщин данной возрастной группы в течение жизни отмечает перенесенный эпизод ИМВП, причем каждая третья – в возрасте до 24 лет, а в период от 20 лет до вступления в период менопаузы цистит у женщин диагностируют в 50 раз чаще, нежели у мужчин. Это требует урологического обследования и дифференциальной диагностики в отношении спектра урологических и гинекологических заболеваний, возможного их сочетания, необходимости исключения обструкции мочевых путей [3].

Актуальность проблемы острого цистита (ОЦ) в настоящее время обусловлена не только значительной распространенностью урологических и соматических проблем, но также развитием частоты рецидивов заболевания. Так, у 25–50% женщин, перенесших эпизод ОЦ, существует высокая вероятность развития рецидивирующего цистита в течение года.

В последнее время прослеживается повышение частоты хронических инфекций мочевой системы в большинстве стран мира именно среди женщин репродуктивного возраста: ежегодно обнаруживается более 1% больных с данной патологией (Доклад Комитета экспертов ВОЗ № 133, 2014 г.).

Следует отметить, что длительное развитие данных заболеваний сопровождается нарушением уродинамики, функциональной активности почек и тубулоинтерстициальных изменений, интерпретируемых как хроническая болезнь почек. Перечисленные нарушения способствуют развитию вторично сморщенной почки и хронической почечной недостаточности.

Таким образом, актуальность проблемы инфекционного поражения мочевых путей и почек обусловлена значительной распространенностью и высоким риском хронизации воспалительных процессов.

Традиционно инфекции мочевых путей классифицируют в соответствии с клиническими симптомами, данными лабораторной диагностики и результатами микробиологического обследования, выделяя неосложненные и осложненные ИМВП и сепсис.

Инициативной группой Американского общества инфекционных болезней (IDSA) и Европейского общества клинической микробиологии и инфекционных заболеваний (ESCMID) была предложена классификация с учетом номенклатуры ИМВП. В соответствии с клиническими рекомендациями Европейской ассоциации урологов такая классификация должна учитывать:

- анатомический уровень поражения;
- степень тяжести инфекции;
- сочетанные факторы риска;
- микробиологические факторы (EAU, 2015).

В соответствии с анатомическим уровнем поражения инфекции мочевой системы разделяют на инфекции нижних, верхних мочевыводящих путей и уросепсис. Инфекции

Факторы риска возникновения ИМВП

Тип фактора риска	Категория фактора риска	Примеры факторов риска
O	Неизвестно / отсутствуют факторы риска	
R	Факторы риска рецидивирующей ИМПС, но без возможности развития тяжелых последствий	- Промискуитет; - применение химических методов контрацепции; - дефицит эстрогенов и андрогенов в период менопаузы; - контролируемый сахарный диабет
E	Факторы риска вне мочеполовой системы с возможностью развития тяжелых последствий	- Беременность; - мужской пол; - тяжело контролируемый сахарный диабет; - выраженная иммуносупрессия; - болезни соединительной ткани; - недоношенные дети, новорожденные
N	Нефропатия с возможностью развития тяжелых последствий	- Клинически значимая почечная недостаточность; - поликистозная нефропатия
U	Урологические факторы риска с возможностью развития тяжелых последствий, которые могут быть устранены при лечении	- Обструкция мочеточника; - кратковременная катетеризация; - бессимптомная бактериурия; - контролируемая нейрогенная дисфункция мочевого пузыря; - урологическая операция
C	Постоянный уретральный катетер и факторы риска с возможностью развития более тяжелых последствий, не поддающихся устранению	- Длительная уретральная катетеризация; - неликвидированная обструкция мочевыводящих путей; - нейрогенная дисфункция мочевого пузыря со сложностями контроля

нижних мочевыводящих путей (ИМВП) – цистит и уретрит, а верхних – пиелонефрит [4].

В зависимости от степени тяжести развития воспалительного процесса ИМВП распределяют следующим образом:

- низкая степень тяжести: асимптоматическая бактериурия (не требует лечения), цистит;
- пиелонефрит средней степени тяжести;
- пиелонефрит тяжелой с установленной этиологией;
- уросепсис с синдромом системного воспалительного ответа;
- уросепсис с органной дисфункцией;
- уросепсис с органной недостаточностью.

Распределение ИМВП в соответствии с факторами риска представлено в табл. 1.

Следует подчеркнуть, что неосложненные ИМВП диагностируют сравнительно чаще, и в большинстве случаев они не требуют стационарного лечения. Таким больным предоставляется необходимая медицинская помощь в амбулаторном режиме непосредственно врачом общей практики.

Осложненные ИМВП чаще возникают на фоне различных обструктивных уропатий (мочекаменной болезни, поликистоза почек, аномалий развития почек, стриктуры мочевыводящих путей и т.д.), а также при наличии тяжелой сопутствующей патологии. Осложненные ИМВП часто сопровождаются развитием гнойно-септических изменений и уросепсиса с нарушением функции жизненно важных органов, что требует проведения адекватной терапии в условиях специализированного стационара.

Таким образом, множество клинических вариантов развития ИМВП, а также предпосылок к их возникновению, свидетельствуют о необходимости определения индивидуальных подходов и дифференцированной тактики лечения в каждом конкретном клиническом случае.

Эпидемиология

В структуре ИМВП чаще всего встречается ОЦ (воспаление слизистой оболочки мочевого пузыря). Распростра-

ненность ОЦ в Украине составляет 314 больных на 100 тыс. населения, хронического цистита – 135 на 100 тыс. населения [5–8]. Хроническое развитие воспалительного процесса формируется спустя три месяца от начала заболевания [9]. Если в течение 6 мес наблюдается более двух эпизодов обострений или три и более в течение года, течение цистита является рецидивирующим.

Ежегодно в США более 7 млн людей с симптомами ИМВП обращаются за специализированной медицинской помощью, причем около 15% всех назначаемых антибактериальных препаратов используется именно группой пациенток репродуктивного возраста. Аналогичная тенденция прослеживается и в странах Западной Европы, что свидетельствует о необходимости совершенствования диагностики и лечения ИМВП у женщин.

Вероятность возникновения циститов у женщин репродуктивного возраста увеличивается с момента сексуального дебюта при наличии таких факторов, как промискуитет, пренебрежение средствами, предупреждающими возможное поражение урогенитальными инфекциями, передающимися половым путем (ИППП), а также использование некоторых спермицидов и диафрагм [10].

Этиология и патогенез

Возникновение цистита обусловлено наличием патогенных микроорганизмов и дистрофических конгестивных процессов в стенке мочевого пузыря.

Наиболее частыми возбудителями являются кишечные анаэробы, прежде всего кишечная палочка (*Escherichia coli*), обуславливающая в 75–90% случаев развитие данного заболевания. Реже выявляют представителей грамположительной флоры, а именно – энтерококки, стафилококки (*Staphylococcus saprophyticus*) [11, 12].

В последнее время перечень этиологических факторов воспалительного процесса со стороны мочевыводящих путей продолжает пополняться, изменяясь в зависимости от возрастных особенностей, характера распространения, а также неповторимости сценария (феномен «vis-a-vis»), форми-

рующего в каждом случае индивидуально между макро- и микроорганизмом (микроорганизмами). В 0,4–30% случаев в моче больных не выявляют никакой патогенной микрофлоры (Durier, 1995).

Роль урогенитальных инфекций в этиологии уретритов, циститов у женщин несомненна. Этиологическими возбудителями могут также быть вирусы (аденовирусы, энтеровирусы, вирусы герпетической группы и парагриппа), простейшие (*Trichomonas vaginalis*), гельминты, грибы, внутриклеточные возбудители (*Chlamydia trachomatis*, *Ureaplasma urealyticum*, *Mycoplasma genitalium*, *Mycoplasma hominis*) и зоонозные инфекции.

У женщин репродуктивного возраста преобладает восходящий путь инфицирования, нередко в ассоциации с возбудителями инфекций, передающихся половым путем, условно-патогенной микрофлорой [13, 31].

Следует отметить, что половые органы и органы мочевой системы в процессе эмбриогенеза развиваются из единого зародышевого листка (мезодермы), они имеют тесную анатомо-физиологическую связь, общее кровоснабжение и лимфатическую систему. Мочепускающий канал, мочевой пузырь и мочеточники, как и органы репродуктивной системы, являются органами-мишенями в отношении действия половых гормонов [14].

В последнее время отмечено повышение частоты случаев сочетанных форм воспалительных заболеваний органов мочевой и половой систем у женщин репродуктивного возраста [15, 16]. Хронические воспалительные заболевания половых органов, обусловленные ИППП, как свидетельствуют данные разных авторов, диагностируют у 38–42% пациенток, обратившихся за гинекологической помощью [17–20]. При этом у 66,7% больных как в биоматериале из половых путей, так и в моче выявляют идентичные микроорганизмы [18, 21, 31].

Причиной ИМВП в целом, и цистита в частности, все чаще является не один, а несколько возбудителей – число случаев сочетания классической кишечной палочки с протозойными или же внутриклеточными инфекциями возрастает, особенно у женщин раннего репродуктивного возраста. В данном случае следует выделить предпосылки к возникновению воспалительных заболеваний мочевой системы с учетом особенностей гормонального гомеостаза, а также состояния местного и системного иммунитета.

Слизистые оболочки мочевыводящих путей, влагалища, шейки матки заселены популяциями различных микроорганизмов, пребывающих в постоянном антагонизме или синергизме между собой. Колонизационная резистентность влагалища и слизистых оболочек мочевыводящих путей обеспечивает стабильность естественного микробиоценоза, предупреждает заселение патогенными микроорганизмами и активное размножение условно-патогенной микрофлоры [21].

Микроэкосистема половых и мочевыводящих путей в значительной степени зависит от морфофункциональных и анатомических особенностей женского организма. Система самоочищения влагалища функционирует в течение длительного времени – от подросткового возраста до периода постменопаузы. Эпителий влагалища и шейки матки в различные физиологические периоды женщины находится под воздействием половых гормонов и качественно изменяется в соответствии с их концентрацией в сыворотке крови. Эстрогены способствуют активному росту и созреванию многослойного плоского эпителия, обогащенного гликогеном. Под влиянием эстрогенов слизистая пробка канала шейки матки насыщается бактерицидными ферментами и способна выполнять функцию барьера, своеобразного фильтра, препятствующего распространению патогенных возбудителей (специфической или неспецифической инфекции) в верхние отде-

лы урогенитального тракта и генерализации воспалительного процесса. Аналогично эстрогенам пролиферативное воздействие на эпителий влагалища оказывают андрогены.

Прогестерон замедляет созревание многослойного плоского эпителия. В случае увеличения концентрации данного гормона в крови клетки созревают только до промежуточного слоя. Под воздействием прогестерона происходит цитолиз и десквамация многослойного плоского эпителия с высвобождением в просвет влагалища гликогена. Из гликогена под воздействием клеточных ферментов образуются сахара, мальтоза и декстроза, представляя собой питательную среду для молочнокислых бактерий (лактобацилл).

Лактобактерии являются полиморфными грамположительными палочками со свойственной им высокой антагонистической способностью, позволяющей предупреждать активное размножение условно-патогенной флоры. Продуктом жизнедеятельности лактобацилл является α -оксипропионовая молочная кислота, обеспечивающая кислую среду содержимого влагалища. Непосредственно кислая среда влагалища, а также продукты, образующиеся вследствие жизнедеятельности лактобацилл (перекись водорода, лизоцим и другие гликолитические ферменты), препятствуют развитию патогенных микроорганизмов. Лактобактерии стимулируют фагоцитарную активность нейтрофильных гранулоцитов и макрофагов, продукцию интерферонов и секреторных иммуноглобулинов, поддерживая активность компонентов локальной иммунной защиты [22].

У женщин репродуктивного возраста грамположительные лактобациллы являются доминирующими бактериями содержимого влагалища, составляя 95–98% биотопа. Непосредственно во влагалище и слизистой оболочке мочеиспускательного канала здоровых женщин выделено 9 видов лактобактерий аэробного и анаэробного происхождения, титр которых достигает 10^8 – 10^9 КОЕ/мл. Эстрогензависимая способность лактобацилл к адгезии на эпителиальных клетках к продукции перекиси водорода и антибиотикоподобных веществ препятствует размножению ацидофильных бактерий и росту условно-патогенных микроорганизмов, количество которых у здоровых женщин репродуктивного возраста на 2–5 порядков ниже, нежели доминирующей группы лактобацилл [23].

Среди условно патогенных микроорганизмов наиболее часто выявляют непатогенные грамположительные коринебактерии и коагулазонегативные стафилококки. Способность к локальной продукции каталазы благоприятствует выживанию коринебактерий в перекисной среде, созданной лактобациллами. В популяции облигатно-анаэробных бактерий заслуживает внимания группа бактероидов и пептострептококков, определяемых в низких титрах у 55% здоровых женщин репродуктивного возраста [19]. Важным симбиотом лактобацилл является еще один представитель группы Döderlein, относящийся к роду *Bifidobacterium*. Именно эти грамположительные аспорогенные анаэробы активно воздействуют на процессы брожения гликогена с последующим образованием пропионовой и уксусной кислот, эффективно подавляя рост потенциальных патогенов (гарднерелл, стафилококков, эшерихий, клебсиелл, грибов, а также других условно-патогенных микроорганизмов) [24, 25].

Кроме того, для пропионовокислых бактерий свойственны антиоксидантные, антимутагенные, антивирусные, антиканцерогенные, иммуностимулирующие и витаминсинтезирующие свойства.

Воспалительные заболевания половых органов, частота которых остается значительной в гинекологической патологии, тесно связаны с дисбиотическими нарушениями во влагалищном биотопе, что способствует восходящей транслокации инфекционных микроорганизмов в органы как

верхних отделов половой системы, так и мочевыделительной системы.

Как было отмечено выше, для микробиоценоза половых и мочевыводящих путей характерна цикличность, определяемая функциональной активностью яичников. Риск обострения воспалительных заболеваний органов мочеполовой системы возрастает с 25-го по 7-й дни менструального цикла. Непосредственно этот период перед менструацией и в течение менструации следует выделять как критический, способствующий распространению инфекции в верхние отделы половых органов, мочеиспускательный канал, мочевой пузырь, почки. Менструальные выделения, накапливаясь во влагалище, обеспечивают создание пассивной среды, активирующей условно-патогенную флору и реализацию агрессивных свойств возбудителей. Дефекты эндометрия, а также рефлюкс менструальной крови способствуют распространению аэробных и анаэробных бактерий в верхние отделы мочевой системы и генитального тракта [26]. К тому же, как было отмечено А. Graziotti, «менструация – это генитальное проявление системного эндокринного и локального воспалительного события в сопровождении сложных взаимодействий половых стероидов, цитокинов, задействованных в четко скоординированных процессах деградации, регенерации и репарации функционального слоя эндометрия» [27]. Появление менструации обусловлено резким снижением уровней гормонов – эстрогенов, прогестерона при условии регрессии желтого тела. Доказано, что уменьшение уровней прогестерона – триггер, задействованный в механизмах запуска деградации/отторжения и, параллельно, процессов дальнейшей репарации функционального слоя эндометрия [28, 29].

Анатомо-топографические особенности половой и мочевой систем у женщин благоприятствуют колонизации вегетирующей микрофлоры как зоны мочеиспускательного канала, так и периуретральной зоны.

Согласно сведениям многих авторов, существует патологическая взаимосвязь между частотой возникновения хронических рецидивирующих циститов, пиелонефритов, вульвовагинитов с дисбактериозом кишечника. Дисбактериоз кишечника свидетельствует о наличии значительного количества микроорганизмов в тонкой кишке и изменении микробного соотношения в толстом кишечнике [24, 25, 31].

Хронические воспалительные заболевания половых органов в сочетании с нефроурологической патологией, по данным М.С. Шушуновой, наблюдаются у 42% пациенток с ИМВП. У 66,7% женщин при этом как в вагинальных выделениях, так и в моче выявляются идентичные микроорганизмы [31]. В то же время в толстом кишечнике происходит количественное и качественное изменение микроорганизмов, возрастает их инвазивность и агрессивность. Дисбактериоз кишечника часто развивается вследствие проведения антибактериальной терапии, активно используемой при хроническом пиелонефрите, цистите, воспалительных заболеваниях половых органов [31].

Наличие *Candida* spp. в моче может свидетельствовать о колонизации мочевыводящих путей, кандидозном цистите, вульвовагините, кольпите и остром диссеминированном кандидозе с поражением почек. Дифференциальная диагностика этих патологических состояний требует тщательного проведения специальных современных диагностических и лечебных мероприятий.

Грибы рода *Candida* составляют 80–94% всех грибов, диагностируемых при проведении микологического исследования мочи и выделений из влагалища, канала шейки матки. Чаще всего кандидурия возникает после катетеризации мочевого пузыря, что обусловлено ретроградной миграцией по мочевому катетеру *Candida* spp. из промежности. Кроме то-

го, кандидурия и кандидоз мочевыводящих путей и половых органов, как правило, развиваются на фоне их анатомических и функциональных изменений.

Либерализация половых отношений, особенно среди женщин юного возраста, является одной из ведущих причин повышения частоты воспалительных заболеваний органов как мочевой, так половой систем. Несвоевременная диагностика и лечение этих заболеваний способствуют формированию хронизации воспалительного процесса, сопровождаясь при этом развитием хронической тазовой боли, бесплодия, внематочной беременности, сексуальных дисфункций, психоэмоциональных осложнений, а также других локальных и системных изменений.

В этиологическом спектре воспалительных заболеваний урогенитального тракта особое место занимают трихомонадная, гонококковая, хламидийная, микоплазменная, уреоплазменная, а также вирусные инфекции.

Если роль трихомонад в возникновении воспалительных заболеваний половых органов хорошо изучена, то участие данного возбудителя в развитии воспалительных изменений со стороны органов мочевой системы по-прежнему активно изучается и переоценивается.

В 2002 году на страницах *American Journal Nephrology* в форме дискуссии рассматривались современные взгляды в отношении роли трихомонад в развитии нетипичных воспалительных процессов со стороны органов мочевой системы. Следует отметить, что первые сообщения об участии трихомонад в возникновении воспалительных процессов со стороны органов мочевыделительной системы было сделано еще в 1934 году Р. Piosaccini при обследовании пациентов с длительными макро- и микрогематурией, альбуминурией, обусловленных амебоподобными микроорганизмами. Это состояние описано сначала как нефроамебиаз, со временем было интерпретировано как пиелонефрит, обусловленный трихомонадами.

Значительный удельный вес в группе этиологических факторов воспалительных заболеваний как органов мочевой системы, так и половых органов представляют *Chlamydia trachomatis*. Хламидиям характерен высокий тропизм к клеткам цилиндрического эпителия. Изменения pH влагалища, наблюдаемые при гормональном дисбалансе, способствуют колонизации хламидий в слизистом слое цилиндрического эпителия. Потому первичным очагом поражения у женщин могут быть канал шейки матки и мочеиспускательный канал, где возбудитель может находиться в течение нескольких месяцев или даже лет, обуславливая развитие воспалительного процесса. Вероятность одновременного поражения канала шейки матки и мочеиспускательного канала при этом составляет от 49 до 63%. Однако поражение мочеиспускательного канала данным возбудителем во многих случаях не учитывается вовремя.

Проблемы своевременной детекции возбудителя урогенитального хламидиоза обусловлено наличием сочетанных хламидийно-уреоплазменных, хламидийно-гонококковых, хламидийно-трихомонадных и других ИППП, а также возможность существования латентных или персистирующих форм. Эти формы могут не отличаться по клиническим признакам заболевания, однако могут быть результатом нарушения жизненного цикла хламидий в разных фазах.

В перечне возбудителей воспалительных заболеваний как половых органов, так и органов мочевой системы, особое внимание заслуживают молликуты (микоплазмы и уреоплазмы). В эксперименте А.В. Руденко было доказано причастность *M.hominis* к развитию воспалительных заболеваний мочевой системы, как и причастность *M.hominis* к процессам уротелизаза.

Уреазапродуцирующие инфекции растворяют мочевины до аммиака, бикарбоната и карбоната, повышая pH в щелочную сторону. Повышение концентрации аммиака в крови спо-

способствует разрушению уроэпителиального гликозамингликанового слоя, создавая оптимальные условия для внутриклеточного паразитирования инфекционных возбудителей.

Следует отметить, что в настоящее время переоценивается роль микоплазм и уреоплазм в формировании воспалительных изменений со стороны урогенитального тракта. Существует мнение, что настоящие бактерии могут проявлять свою активность как при определенной количественной нагрузке, так и при условии их ассоциации с другими микроорганизмами. В таких случаях следует проводить оценку качественного и количественного состава микрофлоры в сопоставлении с клиническими проявлениями воспалительных заболеваний со стороны половых органов и мочевыводящих путей.

Возрастает обеспокоенность распространения ИППП с поражением урогенитального тракта, обусловленная увеличением в последнее время инфицирования вирусом простого герпеса 2-го типа.

Цитомегаловирусная инфекция остается одной из наиболее актуальных проблем нефрологии, гинекологии, а также инфектологии. Заболевания, обусловленные цитомегаловирусом, относятся к распространенным антропонозным вирусным инфекциям и характеризуются разнообразием клинических проявлений (от латентного течения до генерализованных форм с поражением нервной системы и внутренних органов). После первичного инфицирования цитомегаловирус длительное время может находиться в организме в латентном состоянии. При этом при любых условиях возможна реактивация вируса.

Таким образом, представленные выше данные свидетельствуют об изменениях, произошедших в этиологической структуре воспалительных заболеваний органов мочевой системы в последнее время; о неоднозначности их оценки и решений вопросов клинико-лабораторной диагностики, требующей усовершенствования.

Клиника и диагностика

Главными жалобами при остром неосложненном цистите есть частое и болезненное мочеиспускание (как правило, в конце мочеиспускания), преимущественно с императивными позывами и неудержанием мочи, боль в области мочевого пузыря при отсутствии выделений из влагалища или раздражения слизистой оболочки [7, 22]. Цистит у женщин при отсутствии адекватного лечения приобретает тенденцию к повышению частоты рецидивов, осложняется развитием восходящего пиелонефрита, сопровождаясь температурной реакцией и симптомами интоксикации.

Следует разделять цистит и бессимптомную бактериурию; последняя расценивается не как инфекция, а, скорее, как синантропная колонизация и, как правило, не требует назначения антибиотикотерапии [32].

У женщин репродуктивного возраста особенности клинического развития воспалительных заболеваний органов мочевыделительной системы обусловлены этиологическим фактором (факторами), а также наличием или отсутствием патологических изменений со стороны половых органов. Воспалительные процессы в половых органах в 79,6% случаев способствуют возникновению или обострению патологических изменений со стороны органов мочевыделительной системы. Пациенты при этом первоначально обращаются к урологу, нефрологу по причине цистита, пиелонефрита. Только целенаправленное гинекологическое обследование позволяет своевременно установить воспалительные изменения половых органов, которые часто следует рассматривать как первичный очаг заболевания.

Основным дифференциально-диагностическим признаком, отделяющим инфекции верхних мочевых путей от инфекций нижних, является проявление системной реакции на вос-

паление (фебрильная температура тела, интоксикация, нейтрофильный лейкоцитоз, позитивный С-реактивный протеин).

Пиелонефрит является инфекцией верхних отделов мочевой системы и сопровождается экстраренальными (фебрильная температура тела, интоксикация, боль в области живота и пояснице, нейтрофильный лейкоцитоз, увеличение СОЭ) и ренальными (бактериурия более 10^4 КУО, нейтрофильная лейкоцитурия, микропротеинурия, pH > 6,5, позитивный тест на нитраты, позитивный тест на эстеразу лейкоцитов, наличие бактерий, покрытых антителами) симптомами.

Лабораторное исследование женщин с циститом в соответствии с принятым протоколом предоставления необходимой медицинской помощи включает:

- **общий анализ крови:** сдвиг лейкоцитарной формулы влево свидетельствует о воспалительном процессе;
- **общий анализ мочи (ОАМ):** мочу для анализа собирают после обычного гигиенического туалета, без специальной обработки внешнего отверстия мочеиспускательного канала, из средней порции мочи без останков мочеиспускания. При цистите в ОАМ наблюдается значительное количество лейкоцитов и бактерий. Лейкоцитурия без бактериурии свидетельствует о развитии уретрита. Наличие эритроцитурии также свидетельствует о цистите;
- **бактериологическое исследование мочи.** Вопрос в отношении посева мочи рассматривается с учетом соотношения цена/качество. Установлено, что бактериологический посев мочи при циститах в несколько раз увеличивает стоимость лечения, не улучшая результатов. К тому же с учетом времени, необходимого для роста колоний, как правило, в течение 5–7 дней, в некоторых случаях проведение бактериологического исследования нецелесообразно, показана эмпирическая терапия. В соответствии с рекомендациями Европейской ассоциации урологов ОАМ является адекватной альтернативой бактериологического исследования [33, 34].

Обязательно проведение бактериологического посева мочи рекомендуется при:

- подозрении на развитие острого пиелонефрита;
- наличии рецидивирующих или не исчезающих симптомов в течение 2–4 недель после завершения лечения (возможна резистентность возбудителя);
- наличии атипичных симптомов;
- беременности;
- высокой степени вероятности ИППП.

Диагностическая концентрация колоний бактерий, позволяющая установить диагноз цистита, составляет $\geq 10^4$ КОЕ/мл (табл. 2) [35].

Установлены следующие диагностические уровни бактериурии для ИМВП:

- 10^3 КОЕ/мл уропатогенов в средней порции мочи – для острого неосложненного цистита у женщин;
- 10^4 КОЕ/мл уропатогенов в средней порции мочи – для острого неосложненного пиелонефрита у женщин и осложненных ИМВП у мужчин;
- 10^5 КОЕ/мл уропатогенов в средней порции мочи или 10^4 КОЕ/мл мочи, полученной катетером, – при осложнении.

Внедрение в ежедневную клиническую практику современных диагностических методов с использованием новейших технологий позволяет улучшить качество диагностики и прогнозирования восстановления паренхимы почек на фоне терапевтических мероприятий, проводимых при лечении хронических воспалительных заболеваний почек.

Консультация гинеколога в данном случае приобретает особое значение для исключения вагинального дисбиоза, вагинита, воспалительных заболеваний органов малого таза, в

Критерии установления диагноза ИМВП в соответствии с протоколами IDSA/ESCMID

Нозология	Клинические симптомы	Лабораторные данные
Острый цистит	Дизурия, частые болезненные мочеиспускания, отсутствие клинических симптомов в течение последнего месяца	Лейкоцитурия ≥ 10 мм ³ КОЕ $\geq 10^3$ / мм
Острый осложненный пиелонефрит	Лихорадка, озноб, боль в животе или пояснице при отсутствии других диагнозов и пороков развития	Лейкоцитурия ≥ 10 мм ³ КОЕ $\geq 10^4$ / мм
Осложненные инфекции мочевых путей	Различные комбинации приведенных выше симптомов при наличии факторов риска	Лейкоцитурия ≥ 10 мм ³ КОЕ $\geq 10^{4-5}$ / мм

том числе обусловленных ИППП, а также в дальнейшем для лечения таких пациенток с соблюдением принципов междисциплинарного подхода, с пониманием проблемы воспалительных заболеваний как половой, так и мочевой систем в едином контексте.

В целом на основании анализа клинико-параклинических ориентиров при установлении диагноза назначение эмпирической терапии должно проводиться с учетом индивидуальных особенностей каждого пациента. Женщины с нетипичными симптомами или острым неосложненным пиелонефритом при наличии факторов риска, а также те, кто не реагируют на назначенную антимикробную терапию, должны быть обследованы более глубоко и тщательно в динамике наблюдения с привлечением смежных специалистов [36].

К дополнительным методам обследования относят:

- ультразвуковое исследование почек, мочеточников, мочевого пузыря (проводят с целью исключения обструкции мочевыводящих путей);
- экскреторную урографию (проводят в случаях затяжного хронического цистита);
- цистоскопию (проводят по показаниям, в случаях макрогематурии или рецидивирующего цистита). При острым неосложненным цистите цистоскопия не показана.

Общие подходы в лечении цистита

Острые или хронические неосложненные циститы не требуют стационарного лечения. Лечение назначает врач общей практики, врач-гинеколог или уролог.

Золотым стандартом лечения ИМВП в общем и циститов в частности является антибактериальная терапия [28]. Основным требованием к проведению эффективной антибактериальной терапии является быстрая элиминация возбудителя, приостановление прогрессирования бактериальной инвазии и формирования осложнений.

Назначение антибактериальной терапии при наличии бессимптомной бактериурии, как правило, не влияет на санацию мочевыводящих путей. Однако проведение превентивной терапии позволяет предупредить манифестацию заболевания у беременных, у больных с осложненным преморбидным фоном (сахарный диабет, наличие нейрогенных расстройств мочеиспускания и рефлюкса, наличие одной почки, пре- и посттрансплантационные состояния, частое использование уретрального катетера).

Следует отметить, что группу высокого риска представляют женщины с характерным для них промискуитетом, пренебрегающие методами защиты от ИППП. Важно выделить, что назначение антибактериальной терапии при воспалительных заболеваниях органов малого таза может способствовать снижению бессимптомной бактериурии.

Воспалительные заболевания органов мочевой и репродуктивной систем независимо от этиологической природы воспалительного процесса, сопровождаются значительными признаками дисбактериоза, усиливающегося на фоне использования антибактериальной терапии, а у каждой второй больной (51,3%) прослеживается аллергизация организма,

что, в свою очередь, ограничивает возможности антибактериальной терапии.

Целенаправленное и аргументированное лечение позволяет выбрать средство с необходимым спектром антибактериального действия и соответственно с меньшим риском относительно тактики ведения больной (суперинфекция, множественная резистентность и так далее). Однако в клинических условиях лечение часто приходится проводить незамедлительно, не дожидаясь результатов бактериологических исследований. Кроме того, своевременное определение чувствительности микроорганизмов к антибактериальным препаратам проблематично из-за отсутствия стандартизированных методов тестирования, критериев интерпретации результатов для современных антибиотиков (цефалоспорины, фторхинолоны, карбапенемы).

Эмпирическая антибактериальная терапия основана на выборе средств, которые максимально перекрывают возможный спектр микроорганизмов, являющихся наиболее частыми возбудителями заболевания.

При наличии большого перечня препаратов выбор оптимального лекарственного средства зависит непосредственно от самого врача и базируется на:

- спектре и восприимчивости модели этиологических уropатогенов;
- эффективности в отношении конкретного показания в клинических исследованиях;
- переносимости и наличии побочных реакций;
- отсутствии негативных экологических последствий;
- стоимости;
- наличии самого препарата.

В соответствии с рекомендациями Европейской ассоциации урологов к препаратам первого звена отнесены фосфомицин трометамол (3 г в разовой дозе), пивмециллин (400 мг три раза в сутки в течение 3 дней) и нитрофурантоин (100 мг два раза в сутки в течение 5 дней) [37–40].

Альтернативной, однако не менее эффективной линией терапии являются антибиотики фторхинолоновой группы (офлоксацин, ципрофлоксацин, левофлоксацин). Продолжительность терапии неосложненного цистита, по данным разных авторов, составляет от 5 до 14 дней, что определяется особенностями клинического развития воспаления, предпосылками его возникновения, а также фоном, на котором формируется воспалительный процесс [31, 40].

Терапию хронических циститов проводят с учетом трех факторов:

- наличия в анамнезе признаков, свидетельствующих о нарушении протективной системы мочевыводящих путей;
- наличия элементов обструкции и очагового бактериовыделения;
- наличия определенных возбудителей – микроорганизмов анаэробов, *C.trachomatis*, *M.hominis*, *M.genitalium*, *U.urealyticum*, простейших.

При выделении возбудителя в монокультуре и наличии преморбидного фона или в случае рецидива цистита проводят терапию в течение 7–10 дней с включением антибактериального препарата или уроантисептика.

При наличии микробных ассоциаций целесообразно последовательное или одновременное назначение двух препаратов разных групп.

В случае обнаружения простейших, микроаэрофилов, анаэробов или возбудителей с неустановленным положением в таксономичном ряду рациональное лечение следует проводить с определенной этапностью:

- начинать терапию, направленную на устранение простейших (*Trichomonas vaginalis*), которые сами по себе могут быть факультативными хозяевами для других возбудителей;
- лечение анаэробной инфекции, а также устранение хламидий, молликутов.

При ассоциированном поражении и развитии цистита срок проводимой терапии возрастает за счет назначения имидазоловых и хинолоновых производных.

Учитывая то, что острые и хронические неосложненные циститы преобладают у женщин репродуктивного возраста при наличии у них сочетания классической анаэробной микрофлоры с протозойными или смешанными инфекциями (*Trichomonas vaginalis*, *Entamoeba histolytica* и др.), лечение в режиме монотерапии является недостаточным и неэффективным.

В таких случаях при проведении антибиотикотерапии препаратом выбора может быть Тифлокс – комбинированный препарат: соединение антибиотиков фторхинолоновой группы – офлоксацина (200 мг) и нитроимидазоловой группы – орнидазола (500 мг), воздействующих одновременно на грамположительную и грамотрицательную микрофлору, анаэробы и протозойную инфекцию [30, 31]. Схема приема – 1 таблетка 2 раза в сутки. Длительность лечения – 7–10 дней и не менее 3 дней уже после исчезновения симптомов заболевания. Препарат позволяет достигать быстрого терапевтического эффекта за короткие сроки, не имеет выраженных побочных явлений и может быть использован в обычной практике не только специалистами узкого профиля, а также врачом общей практики.

Учитывая существующую патофизиологическую взаимосвязь между частотой возникновения хронических рецидивирующих циститов, пиелонефритов в сочетании с вульвовагинитами и дисбактериозом кишечника на фоне антибактериальной терапии, одновременно назначают пробиотики.

Закономерно нарушает микробиологическое окружение и естественную колонизационную резистентность во всем организме, в том числе и в вагинальном биотопе, системная антибактериальная терапия при генитальной или экстрагенитальной инфекциях. Не исключением в этом отношении являются и местные антибактериальные и антисептические средства, часто применяемые в терапии вагинитов и ИППП, а также с профилактической целью (санация влагалища и профилактика инфекционно-воспалительных осложнений при проведении гинекологических операций и манипуляций). Необходимо учитывать, что антибактериальные средства значительно усложняют дисбиотические расстройства, имеющиеся изначально при любом гинекологическом заболевании, и не способны снизить восприимчивость организма хозяина к повторной колонизации патогенами.

Эффективность применения пробиотиков зависит от разных факторов. Поэтому наше внимание привлек лекарственный пробиотический препарат Лактовит Форте, содержащий споры иммуномодулирующих бактерий *V.coagulans*, фолиевую кислоту и цианокобаламин (витамины B_9 и B_{12}). Такая комбинация способствует восстановлению слизистой оболочки кишечника и его естественной микрофлоры, оказывает иммуномодулирующее действие путем стимулирующего воздействия на определенные звенья клеточного и гуморального иммунитета.

Лактовит Форте при кишечном и вагинальном дисбиозе назначают по 1 таблетке 2 раза в день в течение антибактериальной терапии и 10–14 дней после ее окончания. Такая система назначения данного пробиотического препарата способствует нормализации биоценоза кишечника и урогенитального тракта, повышает сопротивляемость организма в целом, уменьшает риск возникновения рецидивов как циститов, так и воспалительных заболеваний половых органов.

Критерием выздоровления при цистите следует считать отсутствие жалоб, нормализацию анализов мочи в соответствии с референтными значениями в течение года диспансерного наблюдения. Степень нежелательных последствий в отношении рецидивов и осложнений со стороны мочевой системы возрастает при несистемном подходе, а именно – без учета состояния органов малого таза.

Цель исследования: оценка эффективности комплексной терапии хронических рецидивирующих циститов в сочетании с хроническими воспалительными заболеваниями органов малого таза у женщин репродуктивного возраста, а также оценка эффективности применения комбинированного препарата Тифлокс в сочетании с лекарственным пробиотическим препаратом Лактовит Форте.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Было проведено комплексное клинко-микробиологическое обследование 39 женщин в возрасте от 18 до 39 лет с хроническими воспалительными заболеваниями органов малого таза и хроническими рецидивирующими циститами. Бактериоскопическое и бактериологическое исследования биологического материала (моча, выделения из половых путей, соскобы из мочеиспускательного канала и канала шейки матки) были проведены всем женщинам при клиническом обследовании до и после проведения курса противовоспалительной терапии. Для детекции трихомонад, хламидий, молликутов использовали метод амплификации нуклеиновых кислот (МАНК), а именно – полимеразную цепную реакцию (ПЦР). Одновременно определяли бактерии различных таксономических групп, грибы, молликуты в пробах патологического материала.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

При обследовании 39 женщин репродуктивного возраста с хроническими воспалительными заболеваниями органов малого таза и хроническими рецидивирующими циститами выявлено, что длительность проявления рецидивирующих циститов составила от 11 мес до 3 лет, а частота рецидивов – от 2 до 5 раз в год.

Ранее воспалительные заболевания половых органов, являющиеся, на наш взгляд, в 79,5% случаев первопричиной генерализации воспалительного процесса, были диагностированы у 4 (10,8%) женщин. В то же время, анатомо-функциональные изменения половых органов, выявленные нами при клинко-параклиническом обследовании, были значительными: хронические сальпингиты сочетались с оофоритами у 64,1% пациенток, с фоновыми заболеваниями шейки матки – у 38,5%, спаечными изменениями органов малого таза – у 30,8% и сопровождалась нарушением репродуктивной функции – у 28,2% (у 10,3% первичное и 12,8% – вторичное бесплодие, у 5,1% – невынашивание беременности).

Целенаправленный анализ жалоб позволил обратить внимание на:

- периодически возникающую боль в нижних отделах живота – у 53,8% обследованных;
- вторичную альгодисменорею (25,6%);
- диспареунию различной степени выраженности (56,4%);
- межменструальные кровянистые выделения (12,8%).

Видовой спектр микробной флоры, выделенной из мочи обследованных женщин до лечения, n=39

Вид выделенной микробной флоры	Количество обследованных больных		Микробное число					
			+		++		+++	
	Абс. число	%	Абс. число	%	Абс. число	%	Абс. число	%
<i>E. coli</i>	32	82,1	2	5,1	14	35,9	16	41,0
<i>Proteus mirabilis</i>	4	10,3			2	5,1	2	5,1
<i>Staphylococcus epidermalis</i>	4	10,3			1	2,5	3	7,7
<i>Staphylococcus saprophyticus</i>	3	7,7			2	5,1	1	2,5
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	2	5,1			1	2,5	1	2,5
<i>Enterobacter aerogenes</i>	2	5,1			1	2,5	1	2,5
<i>Candida spp.</i>	3	7,7	1	2,5			2	5,1

Примечания: + – низкое микробное число (до 9×10^3 КОЕ/мл); ++ – критическое микробное число (от 1×10^4 до 9×10^4 КОЕ/мл); +++ – высокое микробное число (1×10^5 КОЕ/мл).

Необходимо выделить, что воспалительные заболевания половых органов, сопровождающиеся хроническими рецидивирующими циститами, чаще всего оставались вне поля зрения и своевременно не диагностировались. При этом латентное развитие воспалительных заболеваний органов малого таза (или как принято называть в последнее время – «молчаливое» их течение) и их несвоевременная диагностика способствовали, на наш взгляд, увеличению числа случаев нерасшифрованных заболеваний без учета всех очагов инфицирования и проведения при этом нерационального и не системного лечения.

Так, 89,2% обследованных женщин, обратившихся за помощью к урологу, нефрологу по поводу эпизода обострившегося цистита, не были осмотрены гинекологом и амбулаторно неоднократно получали антибактериальную монотерапию короткими циклами, часто без контроля эффективности проведенного лечения. Иногда пациенты прибегали к самолечению, достигая кратковременного эффекта снятия остроты проявления очередного эпизода цистита, заключая себя в «порочный круг» данной проблемы. К тому же ранее не проводили обследования партнеров 69,2% пациенток.

Анализ данных анамнеза показал, что очередной эпизод цистита проявлялся, как правило, при увеличении сексуальной активности, смене партнера, преимущественно во вторую фазу менструального цикла (у 82,1% обследованных), и достигал своего «апогея» на 5-6-й дни менструального цикла.

При обследовании 39 женщин, обратившихся по поводу обострения цистита в нашу клинику, установлено дизурию с болями (89,0%), частыми и императивными позывами к мочеиспусканию (82,1%), ощущением неполного освобождения

мочевого пузыря (48,7%), болями ощущениями в конце мочеиспускания (35,8%) в сочетании с нейтрофильной лейкоцитурией (71,8%), бактериурией с высоким микробным числом (67,0%), микрогематурией (41,1%), а также протеинурией (17,9%).

При проведении бактериологического обследования мочи в этиологическом спектре выявленных микроорганизмов установлены: *E. coli* – у 32 (82,1%), *Proteus mirabilis* – у 4 (10,3%), *Staphylococcus epidermidis* – у 4 (10,3%), *Staphylococcus saprophyticus* – у 3 (7,7%), *Klebsiella spp.* – у 2 (5,1%), *Enterobacter spp.* – у 2 (5,1%) и *Candida spp.* – у 3 (7,7%) пациенток (табл. 3).

Среди обследованных в этиологическом спектре хронических рецидивирующих циститов чаще определяли микроорганизмы в монокультуре с критическим и высоким микробным числом, у 17 (43,5%) пациенток выявлено микст-инфекцию.

Анализируя спектр микробной флоры, выявленной при исследовании соскобов из мочеиспускательного канала у обследованных больных, отмечено наличие *Candida spp.* – у 13 (33,4%), *Chlamydia trachomatis* – у 3 (7,7%), *Gardnarella vaginalis* – у 4 (10,3%), *Mycoplasma hominis* – у 2 (5,1%), *Ureaplasma urealyticum* – у 4 (10,3%) пациенток.

При исследовании биоматериала, полученного из канала шейки матки у обследованных женщин, установлено, что у 36 (92,3%) пациенток микроорганизмы выявляли в различных микробных ассоциациях. Как демонстрируют полученные результаты, хламидии, уреоплазмы, микоплазмы, грибы, трихомонады фиксировали преимущественно в биоматериале из канала шейки матки и влагалища. В то же время отме-

Таблица 4

Результаты обнаружения инфекционных возбудителей, выделенных из мочеиспускательного канала и канала шейки матки до лечения, n=39

Инфекционный возбудитель	Канал шейки матки, n (%)	Мочеиспускательный канал, n (%)	Количество пациенток с идентичными результатами соскобов из мочеиспускательного канала и канала шейки матки, n (%)
<i>C. trachomatis</i>	4 (10,3)	3 (7,7)	3 (7,7)
<i>U. urealyticum</i>	11 (28,2)	4 (10,3)	4 (10,3)
<i>M. hominis</i>	5 (12,8)	2 (5,1)	2 (5,1)
<i>G. vaginalis</i>	6 (15,4)	4 (10,3)	4 (10,3)
<i>Trichomonas vaginalis</i>	3 (7,7)	–	–
<i>Candida spp.</i>	27 (69,2)	13 (33,4)	14 (33,4)

Видовой спектр микробной флоры, выделенной из мочи обследованных женщин после лечения, n=39

Вид выделенной микробной флоры	Количество обследованных больных, у которых выделена микробная флора		Микробное число					
			+		++		+++	
	Абс. число	%	Абс. число	%	Абс. число	%	Абс. число	%
<i>E. coli</i>	3	7,7	3	7,7	-	-	-	-
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	1	2,5	1	2,5	-	-	-	-
<i>Candida spp.</i>	1	2,5	1	2,5	-	-	-	-

Примечания: + – низкое микробное число (до 9×10^3 КОЕ /мл); ++ – критическое микробное число (от 1×10^4 до 9×10^4 КОЕ/ мл); +++ – высокое микробное число (1×10^5 КОЕ/мл).

чена высокая частота совпадения обнаружения хламидий (7,7%), микоплазм (5,1%), уреоплазм (10,3%), кандид (33,4%), гарднерелл (10,3%) как в биоматериале из мочеиспускательного канала, так и половых органов (табл. 4).

Совпадение полученных результатов исследований биоматериала из мочеиспускательного канала и генитального тракта подтверждают взаимосвязь двух систем, свидетельствуя о таком единении при генерализации инфекции. При этом обнаружение инфекционного возбудителя как в мочеиспускательном канале, так и в канале шейки матки в значительной степени подтверждает не только тесное сосуществование двух систем, но и общность источника развития заболевания.

Повышение частоты обнаружения грибов при этом можно объяснить нарушением со стороны «экосистемы» организма как следствия ранее проводимой антибактериальной терапии, изменения микробиоценоза нижних мочевыводящих путей и влагалища.

Проведенные исследования свидетельствуют о высокой частоте обнаружения в этиологическом спектре возбудителей воспалительных заболеваний органов мочевой и половой систем, относящихся к группе ИППП.

Учитывая результаты клинико-параклинических наблюдений, представленных выше, нами выделены основные принципы этапности лечения воспалительных заболеваний мочевыводящих путей и половых органов у 39 обследованных женщин:

- диагностика заболевания с учетом всех очагов инфицирования;
- одновременное обследование и лечение полового партнера (партнеров);
- этапность противовоспалительной терапии:
 - а) на первом этапе лечения – проведение противовоспалительной терапии с этиологическим обоснованием назначения антибактериального препарата с учетом биологических характеристик установленного микроорганизма, микробного числа, чувствительности к антибиотикам и химиопрепаратам;
 - б) на втором этапе – восстановление микробиоценоза урогенитального тракта, проведение противорецидивной терапии;
- клинический, микробиологический контроль эффективности лечения после завершения терапии, а также клинический, микробиологический контроль проведения лечения через 3 и 6 мес.

При выборе тактики лечения оценивали:

- общее состояние больных;
- локализацию патологического процесса;
- характер патологических изменений со стороны органов малого таза, мочевыводящих путей, а также других органов и систем;
- наличие осложнений, обусловленных развитием воспалительного процесса как со стороны мочевой систе-

мы, так и половых органов (нарушение репродуктивной функции, распространение инфекции в верхние отделы мочевыводительной системы).

Учитывая представленную в статье аргументацию в отношении эффективности использованных препаратов, позволяющих воздействовать на широкий спектр возбудителей, которые являются причиной развития воспалительных заболеваний как со стороны половых органов, так и мочевой системы, мы посчитали перспективным проведение этапного лечения с использованием на первом этапе препарата Тифлокс (комбинация офлоксацина 200 мг и орнидазола 500 мг). Его назначали обследованным женщинам по 1 таблетке два раза в день в течение десяти дней с одновременным назначением лекарственного пробиотика Лактовит Форте (по 1 таблетке 2 раза в день), а также при наличии показаний к применению препаратов противокандидозного действия.

На втором этапе лечения мы обращали внимание на эффективность устранения воспалительного процесса с учетом всех очагов инфицирования, восстановление микробиоценоза слизистых оболочек урогенитального тракта, в связи с чем назначили продолжение приема пробиотика Лактовит Форте в течение месяца с последующей коррекцией состояния системного и местного иммунитета.

Используя комплексность терапевтического подхода при устранении рецидива цистита у женщин с хроническими воспалительными заболеваниями половых органов, мы убедились в позитивной клинической динамике у всех пациенток после первого этапа лечения.

При проведении бактериологического исследования после первого этапа терапии в моче были выявлены *E. coli* с низким микробным числом в монокультуре у 3 (7,7%) женщин, *Klebsiella pneumoniae* с низким микробным числом в монокультуре – у 1 (2,5%) и *Candida spp.* аналогично – у 1 (2,5%) (табл. 5).

Анализируя спектр микробной флоры, выявленной при исследовании соскобов из мочеиспускательного канала у обследованных больных, отмечено наличие *Candida spp.* – у 2 (5,1%), *Mycoplasma hominis* – у 1 (2,5%), *Ureaplasma urealyticum* – у 1 (2,5%) пациентки с длительностью воспалительного процесса более 3 лет, с эпизодами проведения ранее антибактериальной терапии и короткими курсами без контроля ее эффективности.

При микробиологическом исследовании биоматериала из половых органов после лечения у 1 (2,5%) пациентки выявлено микоплазмы, у 2 (5,1%) – кандиды, а в биоматериале из мочеиспускательного канала у 1 (2,5%) пациентки обнаружены микоплазмы, у 1 (2,5%) – уреоплазмы и у 1 (2,5%) – кандиды (табл. 6).

Полученные результаты свидетельствуют об эффективности применения данного терапевтического подхода при устранении клинических проявлений ОЦ на фоне воспалительных заболеваний органов малого таза. Сохранение стабильности достигнутых результатов обеспечивается прове-

Результаты обнаружения инфекционных возбудителей, выделенных из мочеиспускательного канала и канала шейки матки у обследованных пациенток после лечения, n=39

Инфекционный возбудитель	Канал шейки матки, n (%)	Мочеиспускательный канал, n (%)	Количество пациенток с идентичными результатами соскобов из мочеиспускательного канала и канала шейки матки, n (%)
<i>U. urealyticum</i>	-	1(2,5)	-
<i>M. hominis</i>	1 (2,5)	1 (2,5)	1 (100,0)
<i>Candida spp.</i>	2 (5,1)	1 (2,5)	1 (50,0)

дением в дальнейшем этапов противорецидивного лечения (восстановление микробиоценоза слизистых оболочек урогенитального тракта и коррекция местного и системного иммунитета).

При изучении отдаленных результатов эффективности проведенной терапии зафиксировано, что спустя 4 месяцев у 1 (2,5%) женщины и 6 месяцев – у 2 (5,2%) женщин наблюдалось обострение цистита на фоне обострения хронического воспалительного процесса в половых органах, что требовало проведения курса противовоспалительной терапии.

Анализ клинической ситуации в каждом из случаев показал, что мужья обследованных пациенток отказались от необходимого консультирования и терапии, столь важной при устранении всех причин и источников, поддерживающих активность воспалительного процесса со стороны урогенитального тракта. К тому же, они пренебрегали использованием рекомендуемой барьерной контрацепции, являющейся фактором, предупреждающим распространение трансмиссивных инфекций.

Восприятие пары в едином контексте при лечении воспалительных заболеваний мочевыводящих путей и половых органов с учетом эффективности терапии у каждого из партнеров, на наш взгляд, является важным условием успешного лечения.

Таким образом, проведенные исследования позволили убедиться в том, что при предоставлении необходимой медицинской помощи женщинам с инфекциями мочевой системы важно учитывать анатомический уровень поражения, тяжесть и степень изменений при воспалительном процессе как со стороны органов мочевыделительной системы, так и

со стороны половых органов, наличие факторов риска развития сопутствующих заболеваний и возможных последствий для пациента.

Только после клинического анализа всех факторов в совокупности возможно определение дальнейшей тактики лечения инфекций мочевой системы у женщин репродуктивного возраста и назначения им обоснованной и адекватной терапии с учетом всех очагов поражения и возможного спектра возбудителей.

ВЫВОДЫ

Совпадение полученных результатов исследования биоматериала из мочеиспускательного канала и генитального тракта подтверждает взаимосвязь двух систем, особенно при генерализации инфекции. При этом обнаружение инфекционного возбудителя как в мочеиспускательном канале, так и в канале шейки матки, влагалище в значительной степени подтверждает не только тесное сосуществование двух систем, но и общность источника развития заболевания, что необходимо учитывать при проведении противовоспалительной терапии и оценке ее эффективности.

Комплексное лечение с применением комбинированного антибактериального препарата Тифлокс и лекарственного пробиотика Лактовит Форте показали высокую клиническую и микробиологическую эффективность лечения в элиминации возбудителей урогенитальной инфекции и низкое число рецидивов через 3 и 6 месяцев у женщин репродуктивного возраста с инфекциями мочевых путей в сочетании с хроническими воспалительными заболеваниями органов малого таза.

Підходи до лікування інфекцій нижніх сечовивідних шляхів у жінок репродуктивного віку

О.В. Ромащенко, В.Н. Григоренко, В.В. Білоголовська, Л.О. Лебідь, С.С. Волков

Інфекції сечовивідних шляхів (ІСВШ) займають пріоритетну позицію, як за частотою поширення, так і виникнення рецидивів захворювання в амбулаторній і стаціонарній практиці лікаря. Вони обумовлені запальним процесом, переважно бактеріального генезу, розвиваються у різних анатомічних відділах сечової системи – від ниркової фасції до зовнішнього отвору уретри і часто поєднуються із запальними захворюваннями органів малого таза.

Мета дослідження: оцінити ефективність комплексної терапії хронічних рецидивуючих циститів в поєднанні з хронічними запальними захворюваннями органів малого таза у жінок репродуктивного віку.

Матеріали та методи. Проведено комплексне клініко-мікробіологічне обстеження 39 жінок у віці від 18 до 39 років з хронічними рецидивуючими циститами і хронічними запальними захворюваннями органів малого таза і в динаміці спостереження (до і після проведення курсу протизапальної терапії з включенням антибактеріального препарату Тифлокс і лікарського пробиотика Лактовіт Форте).

Результати. В результаті проведеного дослідження встановлено маніфестуючий перебіг хронічних рецидивуючих циститів на тлі латентного розвитку хронічних запальних захворювань органів малого таза. В етіологічному спектрі хронічних рецидивуючих циститів частіше визначались мікроорганізми (переважно *E. coli* – 82,1%) в монокультурі з критичним та високим мікробним числом, у 17 (43,5%) встановлено мікст-інфекцію. Збіг при виявленні хламідій (7,7%), мікоплазм (5,1%), уреоплазм (10,3%), кандид (33,4%), гарднерел (10,3%) як в біоматеріалі із уретри, так і геніталій у зіставленні з спектром клінічних характеристик засвідчує наявність взаємозв'язку сечової та статеві систем, що слід враховувати при проведенні комплексної протизапальної терапії.

Заключення. Лікування хронічних рецидивуючих циститів слід проводити з урахуванням важкості та ступеню змін при запальному процесі як з боку органів сечової, так і статеві систем в єдиному контексті. Лише після клінічного аналізу всіх факторів в поєднанні можливо визначення тактики лікування інфекцій сечової системи у жінок репродуктивного віку та призначення обґрунтованої та адекватної терапії.

Ключові слова: інфекції нижніх сечовивідних шляхів, запальні захворювання органів малого таза, жінки репродуктивного віку, діагностика, лікування гострого і рецидивуючого циститу, Тифлокс, Лактовіт Форте.

СТРАТЕГІЯ ЛІКУВАННЯ НЕУСКЛАДНЕНИХ ІНФЕКЦІЙ НИЖНІХ СЕЧОВИВІДНИХ ШЛЯХІВ (ІСВШ)*



I Емпірична антибактеріальна терапія

Тифлокс – комбінований антибіотик, максимально охоплює можливий спектр збудників ІСВШ у жінок репродуктивного віку



II Відновлення біоценозу слизових оболонок

Лактовіт Форте – пероральний пробіотик, відновлює власну мікрофлору слизових та статевих шляхів, використовується для профілактики рецидивів ІСВШ



Супутня терапія

Мератин Комбі – вагінальні таблетки с повним спектром антимікробної активності та вираженою протизапальною місцевою дією при вагінітах



ПІКЛУЄТЬСЯ
ПРО ВАШЕ ЗДОРОВ'Я!

Представництво в Україні:
01032, м Київ, б-р. Т.Шевченка, 33-Б,
Бізнес-центр «Європа Плаза»
Тел. (044) 498-13-34, 498-13-35
E-mail: office@mili.net.ua

* Григоренко В. та співавт. Стратегія лікування неускладнених інфекцій нижніх сечовивідних шляхів// НМФ -11- 2016
Інструкція для медичного застосування препарату Тифлокс. Р.П. UA 8062/01/01 від 17.10.2014.
Інструкція для медичного застосування препарату Лактовіт Форте. Р.П. № UA/0160/01/01 від 09.12.2013
Інструкція для медичного застосування препарату Мератин Комбі. Р.П. № UA/8091/01/01 від 28.10.2013
Повна інформація міститься в інструкціях для медичного застосування вказаних препаратів. Інформаційне повідомлення для розміщення у спеціалізованих виданнях, призначених для медичних установ та лікарів, а також для розповсюдження на конференціях, семінарах, симпозиумах з медичної тематики.

WWW.MILI.UA

Approaches to Treatment of Infections of Lower Urinary Tracts in Women of Reproductive Age

O.V. Romashchenko, V.M. Grygorenko,
V.V. Biloholovska, L.O. Lebid, S.S. Volkov

Infections of urinary tracts (IUT) occupy a priority place both in the level of their outspread and the emergence of recurrences of the disease in ambulatory and stationary practice of a doctor; they are conditioned by inflammatory process, mostly of bacterial genesis, developed in different anatomic parts of urinary system – from fascia renalis to external urethral opening and often combined with pelvic inflammatory diseases.

Purpose of research: to evaluate the effectiveness of complex therapy of chronic recidivating cystitis in combination with pelvic inflammatory diseases in women of reproductive age.

Materials and Methods. A complex clinical and microbiological examination of 39 women aged from 18 to 39 having chronic recurrent cystitis in combination with pelvic inflammatory diseases in the observation dynamics (before and after the course of anti-inflammatory therapy with the inclusion of Tiflox and probiotic Lactovit Forte) was carried out.

Results. As a result of the carried out research the symptomatic development of chronic recurrent cystitis at the background of latent devel-

opment of pelvic inflammatory diseases was established. In the etiological spectre of chronic recurrent cystitis there were more often microorganisms (mostly E.coli – 82.1%) in the monoculture of critical and high number of microbes, and in 17 (43.5%) mixt-infection was established. Concordance when establishing Chlamydia (7.7%), Mycoplasmas (5.1%), Ureaplasmas (10.3%), Candida (33.4%), and Gardnerella vaginalis (10.3%) both in the biomaterial from urethra and genitals in comparison with the spectre of clinical characteristics certified the presence of interconnection of urinary and reproductive systems, which has to be considered when conducting complex anti-inflammatory therapy.

Conclusion. Treatment of chronic recurrent cystitis should be conducted considering the heaviness and level of changes in the inflammatory process both from the side of urinary and reproductive systems in a single context. Only after the clinical analysis of all factors in combination it is possible to determine the tactics of treatment of infections of urinary system in women of reproductive age with the prescription of grounded and adequate therapy.

Key words: infections of lower urinary tracts, pelvic inflammatory diseases, women of reproductive age, diagnostics, treatment of acute and chronic recurrent cystitis, Tiflox, Lactovit Forte.

Сведения об авторах

Ромашченко Оксана Васильевна - ГУ «Институт урологии НАМН Украины», 04053, г. Киев, ул. В. Винниченко, 9а; тел.: (044) 486-98-90

Григоренко Вячеслав Николаевич – ГУ «Институт урологии НАМН Украины», 04053, г. Киев, ул. В. Винниченко, 9а
Билоголовская Валентина Васильевна – ГУ «Институт урологии НАМН Украины», 04053, г. Киев, ул. В. Винниченко, 9а
Лебедь Лариса Александровна – ГУ «Институт урологии НАМН Украины», 04053, г. Киев, ул. В. Винниченко, 9а
Волков Сергей Сергеевич – ГУ «Институт урологии НАМН Украины», 04053, г. Киев, ул. В. Винниченко, 9а

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Mazzulli T. Resistance trends in urinary tract pathogens and impact on management. *J Urol*, 2002. 168(4 Pt 2): p. 1720–2.
- LVI – nedreurinvägsinfektion hos kvinnor [UTI – lower urinary tract infections in females]. The Medical Products Agency, Sweden, 2007. 18 (2).
- Уніфікований клінічний протокол медичної допомоги «Гострий неускладнений цистит у жінок» № 816 від 23 листопада 2011 р. 4. Bjerklund Johansen TE, et al. Critical review of current definitions of urinary tract infections and proposal of an EAU/ESIU classification system. *Int J Antimicrob Agents*, 2011. 38 Suppl: p. 64–70
- Іванов Д.Д. Інфекції сечових шляхів у практиці сімейного лікаря // *Ліки України*. – 2005. – № 1. – С. 14–16.
- Hooton TM, et al. Diagnosis and treatment of uncomplicated urinary tract infection. *Infect Dis Clin North Am*, 1997. 11 (3): p. 551–81.
- Wagenlehner FM, et al. Uncomplicated urinary tract infections. *Dtsch ArzteblInt*, 2011. 108(24): p. 415–23.
- Stamm WE. Urinary tract infections in young men, in *Urinary tract infections*, T. Bergan, Editor. 1997, Karger: Basel, Switzerland. p. 46–7.
- Hooton TM, Prevention of recurrent urogenital tract infections in adult women, in *EAU/International Consultation on Urological Infections*. K.G. Naber, et al., Editors. 2010, European Association of Urology: The Netherlands. p. 236–239.
- Foxman B, et al. Urinary tract infection among women aged 40 to 65: behavioral and sexual risk factors. *J Clin Epidemiol*, 2001. 54(7): p. 710–8.
- McLellan LK, Hunstad DA Urinary Tract Infection: Pathogenesis and Outlook. *Trends Mol Med*. 2016 Nov; 22(11):946–957.
- Nicolle LE. Urinary tract infections in special populations: diabetes, renal transplant, HIV infection, and spinal cord injury. *Infect Dis Clin North Am*, 2014. 28(1): p. 91–104.
- Синякова Л.А. Гнойный пиелонефрит (современная диагностика и лечение): Дисс. ... д-ра мед. наук. – М., 2002. – С. 34–213.
- Лопаткин Н.А., Деревянко И.И., Нефедова Л.А. Этиологическая структура и лечение инфекционно-воспалительных осложнений в урологической практике // *Материалы Пленума Российского общества урологов*. – Киров, 2000. – С. 5–29.
- Пытель Ю.А., Золотарев И.И. Неотложная урология. – М.: Медицина, 1985. – С. 26–45.
- Карпенко В.С., Переверзев А.С. Клиническая урология. – К., 1976. – С. 3–18.
- Энебаев И.У., Болюяц Э.С. Клинико-лабораторная диагностика и иммунологические особенности урогенитального хламидиоза, уреоплазмоза и их ассоциации // *Актуальные вопросы бесплодного брака, обусловленного болезнями, передающимися половым путем*. – Свердловск, 1989. – С. 39–40.
- Демидов В.Н., Пытель Ю.А., Амосов А.В. Ультразвуковая диагностика в уронефрологии. – М.: Медицина, 1989. – 112 с.
- Бургова А.А., Абдуллаева С.А., Торганова Е.Н. Основные свойства возбудителя хламидиоза и его роль в развитии инфекций урогенитального тракта // *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунологии*. – 1999. – № 4. – С. 107–111.
- Резніченко Г.І. Рациональна терапія вильвовоагінітів змішаної етіології та профілактика рецидивів // *Український журнал дерматології, венерології, косметології*. – 2005. – № 1. – С. 105–106.
- Савичева А.М., Башмакова М.А. Урогенитальный хламидиоз у женщин и его последствия. – Н. Новгород, 1998. – С. 3–89.
- Stamm WE, et al. Management of urinary tract infections in adults. *N Engl J Med*, 1993. 329(18): p. 1328–34.
- Венцовский Б.М., Товстановская В.А., Янковский Д.С. Микробиологические аспекты репродуктивного здоровья женщины и современные подходы к его поддержанию // *Здоровье женщины*. – 2002. – № 3 (11). – С. 86–1.
- Янковский Д.С. Микробная экология человека. Современные возможности ее поддержания и восстановления микрофлоры / Д.С. Янковский. – К.: Эксперт ЛТД, 2005. – 362 с.
- Янковский Д.С. Состав и функции микробиоценозов различных биотопов человека [Текст] / Д.С. Янковский // *Здоровье женщины*. – 2003. – № 4 (16). – С. 145–158).
- Sadeghi-Nejad H., Wasstrman M., Weidner W., Richardsson D., Goldmeier D. Sexually Transmitted Diseases and sexual function // *Journal of Sexual Medicine*. – 2010. – Vol. 7. – P. 389–413.
- Grazziotti A. Menstrual bleeding: pathophysiology and comorbidity // 2012 International Federation of Gynecology and Obstetrics World Congress of Gynecology and Obstetrics. – Roma, Italy. – October 7–12, 2012.
- Berbic M., et al. Inflammation and endometrial bleeding // *Climacteric*. – 2014. – № 17. – P. 47–53.
- Гончук Е.Н., Герасимова Т.В. Менструальный цикл и его связь с системным воспалением // *Здоровье женщины*. – 2016. – № 3 (109). – С. 99–102.
- Потапов В.А. Тифлокс: новый подход к лечению смешанных инфекций органов
- малога таза у женщин // *Мистецтво лікування*. – 2005. – № 4. – С. 86–87.
- Ромашченко О.В., Возіанова С.В., Руденко А.В. Лікування запальних захворювань органів малога таза, спричинених мікст-інфекцією // *Здоровье женщины*. – 2016. – № 6. – С. 34–42.
- Ku JH, et al. Voiding diary for the evaluation of urinary incontinence and lower urinary tract symptoms: prospective assessment of patient compliance and burden. *Neurourology Urodyn* 2004 23(4): p. 331.
- Bradbury SM. Collection of urine specimens in general practice: to clean or not to clean? *J R Coll Gen Pract*, 1988. 38(313): p. 363–5.
- Kunin C. Urinary tract infections, in detection, prevention and management. 1997, Lea & Febiger: Philadelphia.
- Grabe M., Bjerklund-Johansen T.E. et al. Guidelines on Urological Infections. – European Association of Urology, 2013.
- Falagas ME, et al. Antibiotics versus placebo in the treatment of women with uncomplicated cystitis: a metaanalysis of randomized controlled trials. *J Infect*, 2009. 58(2): p. 91–102.
- Gupta K, et al. Short-course nitrofurantoin for the treatment of acute uncomplicated cystitis in women. *Arch Intern Med*, 2007. 167(20): p. 207–12.
- Lecomte F, et al. Single-dose treatment of cystitis with fosfomicintrometamol (Monuril): analysis of 15 comparative trials on 2,048 patients. *Giorn It Ost Gin*, 1997. 19: p. 399–404.
- Nicolle LE. Pivmecillinam in the treatment of urinary tract infections. *J Antimicrob Chemother*, 2000. 46 Suppl 1: p. 35-9; discussion 63–5.
- Пасечніков С.П. Урологія: діючі протоколи надання медичної допомоги. – 2011. – С. 488–489.

Статья поступила в редакцию 20.07.17

Характеристика перебігу пубертатного періоду у дівчаток-підлітків Прикарпатського регіону та основні чинники зниження репродуктивного потенціалу

В.Б. Дзьомбак, О.М. Макачук

Івано-Франківський національний медичний інститут

Репродуктивні можливості суттєво залежать від того, як перебігав період пубертатного розвитку майбутньої жінки, а також так званого внутрішньоутробного дитинства.

Мета дослідження: встановлення особливостей розвитку дівчинки у пубертатний період, оцінювання причин порушення становлення менструальної функції та виділення основних чинників зниження репродуктивного потенціалу.

Матеріали та методи. Проведено медико-соціальний аудит шляхом інтерв'ю, анкетування та вивчення медичної документації (клінічні симптоми екстрагенітальної патології, тривалість захворювання, стан менструальної функції, спадковість, спосіб життя та шкідливі звички) 264 дівчаток для оцінювання імовірних чинників розвитку порушення становлення менструальної функції та розладів оваріально-менструального циклу.

Результати. Період «внутрішньоутробного дитинства» перебігав в умовах ускладненого гестаційного періоду: загроза переривання вагітності, прееклампсія різного ступеня тяжкості, перинатальні інфекції, передчасні пологи, гіпотрофія плода, шкідливі звички батьків, дистрес плода у пологах. Більше двох третин дівчат мають хронічні захворювання внутрішніх органів, у 24,2% – виявлена коморбідність гінекологічної патології та екстрагенітальних захворювань. У структурі гінекологічних захворювань переважають порушення менструального циклу за типом альгодисменореї, передменструального синдрому та ювенільних маткових кровотеч. У сексуально активних підлітків запальні процеси статевих органів виявлено у 46,2% випадків, що, без сумніву, збільшує частку дівчат абсолютного або відносного ризику розвитку безплідності. Дисгормональні захворювання грудної залози відзначено у 16,7%, за наявності гінекологічної патології – у два рази частіше, а при порушенні становлення та розладах менструальної функції – у 53,4%. Порівняльний аналіз продемонстрував найбільш виражений негативний вплив на стан репродуктивного потенціалу та оваріального резерву оперативних втручань на яєчниках та спадкової схильності щодо порушень репродуктивної функції (OR=19,3; 95%: 3,1–92,6).

Заключення. Отримані результати дають можливість класифікувати фактори ризику зниження репродуктивного потенціалу для дівчаток-підлітків та дівчат, що дозволяє оптимізувати формування груп ризику, прогнозувати та моніторувати зниження оваріального резерву та розробляти профілактичні заходи для покращення репродуктивного потенціалу. Найбільш значущими факторами, що знижують репродуктивний потенціал у дівчат, у період «внутрішньоутробного дитинства» були ускладнений перебіг вагітності (тяжкі гестози, ускладнені пологи) та перинатальні інфекції у матері, особливо перенесені на ранніх

термінах, а у підлітковий період – оперативні втручання на яєчниках, дитячі інфекційні захворювання, гіпотиреоз та шкідливі звички (куріння).

Ключові слова: пубертатний період, провідні чинники порушення менструальної функції, репродуктивний потенціал.

Слід зазначити, що на сьогодні морфофункціональні зміни основних систем організму та перебудова регуляторних механізмів у дівчинки-підлітка поєднуються із низкою соціальних навантажень, серед яких: зміни в оцінюванні якості шкільної освіти (незалежне оцінювання тощо), необхідність професійного самовизначення, рання праця, зміна способу життя й поведінки, інтеграція у доросле суспільство. Посилений ріст, підвищена рухова й нервово-психічна активність сучасної молоді приводять до значного напруження в роботі вегетативної нервової системи, усіх ендокринних залоз і усіх ланок обміну речовин. Усе наведене вище разом із низкою несприятливих зовнішніх впливів у пубертатному віці досить часто зумовлює розвиток вегетативної дистонії, лабільності психіки та психоемоційного стану, вираженої нестійкості окремих сторін нервово-психічного складу [5, 7, 8].

Зміни у соціальній сфері, а також негативний екологічний вплив зумовили формування двох полярних за ознаками перебігу пубертату груп дівчаток-підлітків: з одного боку – із вираженою тенденцією до раннього пубертату та статевої соціалізації, з другого боку – це підлітки із затримкою статевого та психосексуального розвитку. Поряд і тим, кількість дітей із нормальним перебігом пубертатного розвитку у популяції зменшилася [5]. Згідно з даними літератури, слід зазначити інші істотні зміни у пубертаті на сьогодні, зокрема зменшення віку його настання. Так, вік менархе у країнах центральної Європи та у США протягом останніх 100 років зменшується на 2–3 міс кожне десятиліття, що пов'язано зі стабільністю соціально-економічних умов, підвищенням якості життя й загального здоров'я популяції [5, 8].

Також у літературних повідомленнях існує думка, що для дівчаток-підлітків нашого часу характерним стає трофологічний синдром із дисгармонійним фізичним розвитком, зниженням функціональних резервів на тлі затримки статевого розвитку. У сучасній популяції школярок, за даними низки авторів, збільшується відсоток дівчат, які відстають за біологічним віком від календарного. Так, серед чотирнадцятирічних дівчат таких 32%, серед шістнадцятирічних – 25%, серед вісімнадцятирічних – 22%. Також існують численні дослідження, які свідчать, що до 14–17 років, коли в цілому завершується формування дівчинки як майбутньої матері і підлітки переходять у репродуктивний період життя, практично у кожній десятій спостерігається дисгармонійний роз-

виток, у кожній четвертій – порушення формування скелета, у 14% – артеріальна гіпертензія. А зміни у стані здоров'я більш ніж у 30% дівчат дозволяють віднести їх до третьої групи здоров'я (хронічні захворювання) [1–3, 6].

Репродуктивні можливості суттєво залежать від того, як перебігав період пубертатного розвитку майбутньої жінки, а також так званого внутрішньоутробного дитинства, позаяк на сьогодні накопичено достатньо фактів щодо впливу патологічних процесів гестаційного періоду матері на формування статевих органів плода та їхню функціональну здатність, однак перинатальні фактори у силу об'єктивних причин оцінюються, як правило, ретроспективно, без документального та лабораторного підтвердження, що без сумніву знижує їхню практичну цінність для своєчасного попередження можливих порушень у репродуктивній сфері. Низка останніх публікацій продемонструвала, що за тяжких форм безплідності, плацентарної недостатності, інфекційних процесів генітального тракту, затримки розвитку плода, а також за наявності шкідливих звичок у матері під час виношування плода спостерігається пригнічення дозрівання статевих залоз та розвиток гіпоплазії яєчників зі зменшенням кількості фолікулів [1–4, 6].

Для обґрунтування репродуктивної поведінки та можливості своєчасної реалізації репродуктивної функції доцільним стало завдання визначення предикторів імовірного низького репродуктивного потенціалу шляхом встановлення значущості пошкоджувальних факторів, починаючи з періоду «внутрішньоутробного дитинства» у дівчаток-підлітків та дівчат.

Мета дослідження: встановлення особливостей розвитку дівчинки у пубертатний період, оцінювання причин порушення становлення менструальної функції та виділення основних чинників зниження репродуктивного потенціалу.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Проведено медико-соціальний аудит шляхом інтерв'ю, анкетування та вивчення медичної документації (клінічні симптоми екстрагенітальної патології, тривалість захворювання, стан менструальної функції, спадковість, спосіб життя та шкідливі звички) для оцінювання імовірних чинників розвитку порушення становлення менструальної функції та розладів оваріально-менструального циклу (ОМЦ). Для вирішення поставленого завдання були проведені обстеження 264 дівчаток, оцінювання їхніх анкет та медичної документації із поглибленим вивченням соціальних факторів, віку першого статевого дебюту, настання менархе та соматичної і гінекологічної патології. За результатами дослідження була розроблена карта обстеження пацієнок, оцінювання періоду «внутрішньоутробного дитинства» проведено на підставі вивчення медичної документації, для виявлення особливостей перебігу вагітності матерів використано карту вагітної (форма 111/у), або інформацію, або інтерв'ю із батьками. У пубертатний період оцінювання імовірних пошкоджувальних факторів проведено згідно з даними амбулаторної карти (форма N 025/у-04) та методом анкетування.

Отримані за розробленою картою обстеження результати опрацьовано статистично та проведено аналіз перебігу антенатального, препубертатного та пубертатного періодів у дівчаток віком до 18 років, яких було промоніторено у центрі планування сім'ї обласного перинатального центру м. Івано-Франківськ.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

У даному дослідженні ретроспективно із медичної документації встановлено ускладнений перебіг вагітності у матерів більшої частини пацієнок (67,8%), що є премоурбідним

фоном для неповноцінного формування статевих органів та статевої сфери дівчаток, а порушення судинного тону су у фетоплацентарному комплексі посилює ішемічні процеси та може бути предиктором передчасного зниження оваріального резерву [2]. Період «внутрішньоутробного дитинства» перебігав в умовах ускладненого гестаційного періоду: загроза переривання вагітності (47,8%), преєклампсія різного ступеня тяжкості (46,2%), перинатальні інфекції (27,6%), передчасні пологи (17,8%), гіпотрофія плода (31,0%), шкідливі звички батьків (29,9%), дистрес плода у пологах (21,9%). Найбільш високу прогностичну значущість мали плацентарна дисфункція, дистрес плода та преєклампсія – особливо тяжкий ступінь (OR=14,6; 95%: 1,39–19,2). У 38,3% спостережень була обтяжена спадковість по материнській лінії щодо порушення репродуктивної функції.

Проведений поглиблений аналіз взаємозв'язку гармонійності фізичного розвитку й комплексної оцінки здоров'я згідно з вивченою медичною документацією засвідчив, що у 53,8% випадків відзначено дисгармонійний фізичний розвиток у дівчат, який поєднується із відхиленнями у стані здоров'я, що є несприятливою прогностичною ознакою імовірного погіршення репродуктивного здоров'я. Отримані дані зменшення частки дівчаток з ранньою появою менархе (до 12,0 року) – до 29 спостережень (10,9%). Більше двох третин (72,3%) дівчат мають хронічні захворювання внутрішніх органів, у 24,2% – виявлена коморбідність гінекологічної патології та екстрагенітальних захворювань.

У структурі гінекологічних захворювань переважають порушення менструального циклу (52,6%) за типом альгодисменореї (29,2%), передменструального синдрому (54,2%) та ювенільних маткових кровотеч (38,6%), причому в основному у дівчаток віком 15–18 років. Не менш рідкісною патологією є гіпоменструальний синдром (23,5%) та вторинна аменорея (15,9%) у поєднанні з проявами гіперандрогенії (40,9%) та метаболічними порушеннями (31,1%). Така висока частота порушень менструальної функції зумовлена тим, що протягом перших двох років після менархе від 55 до 90% циклів (за даними різних авторів) є ановуляторними, до 5-го року після менархе такі цикли становлять близько 20%, тобто механізми овуляції у яєчниках у дівчат-підлітків залишаються нестабільними та незрілими [7, 8].

У 59,9% спостережень відзначено захворювання, які здатні здійснювати негативний вплив на реалізацію репродуктивної функції, у 28,7% – в анамнезі відзначено краснуху та епідемічний паротит. Крім дитячих інфекцій, що впливають на репродуктивний потенціал дівчаток, велику увагу приділяли соматичній патології, особливо у структурі ендокринних порушень. Загальновідомо, що екстрагенітальна патологія у підлітків впливає на стан репродуктивного потенціалу. Проведене оцінювання соматичного здоров'я дозволило зафіксувати у 3 (1,1%) осіб цукровий діабет 1-го типу, значущу частку захворювань органів дихання (29,9%), гіпотиреоз (10,9%), вегетосудинну дистонію (19,38%). З такою самою частотою діагностували захворювання сечовивідної системи та травного тракту. У пубертатний період достовірно частіше виявляли дитячі інфекційні захворювання, такі, як краснуха (54,1%), паротит (32,9%). Більшість дівчаток із порушенням становлення менструальної функції належали до диспансерної групи «часто та тривало хворіючих». Слід відзначити значущу частку дівчаток-підлітків, які палять, – 20,5%. Виявилось, що 65,5% дівчаток-підлітків мають різні хронічні соматичні захворювання, при цьому в кожного підлітка у віці до 14 років діагностують у середньому 2–3 хронічні хвороби, а у віці 15–18 років – більше 3 захворювань. Проведене оцінювання індексу маси тіла (ІМТ) дозволило виявити низький ІМТ у 17,5% спостережень.

До найбільш агресивних факторів у період становлення репродуктивної функції, що визначають репродуктивний потенціал та оваріальний резерв, слід віднести оперативні втручання на органах малого таза та яєчниках, які відзначила третина пацієнток. Порівняльний аналіз продемонстрував, що найбільш виражений негативний вплив на стан репродуктивного потенціалу та оваріального резерву і максимально високе відношення шансів ризику розвитку порушень менструальної функції здійснювали оперативні втручання на яєчниках та спадкова схильність до порушень репродуктивної функції, що збільшувало ризик у 19,3 разу (OR=19,3; 95%: 3,1–92,6).

Тригером змін, у тому числі автоімунних, у яєчниках можуть бути запальні захворювання органів малого таза. За даними літератури, у 22,3% жінок із хронічними сальпінгоофоритами формується оваріальна недостатність із наявністю циркулюючих та фіксованих антиоваріальних антитіл як маркерів автоімунної гіпофункції яєчників [1]. Порушення гормонального гомеостазу, що проявляється у посиленій естрогенній стимуляції на тлі відносної або абсолютної гіпопрогестеронемії, призводять до гіперплазії епітелію, порушення процесів диференціювання й відторгнення поверхневих клітин ендо- та екзоцервіксу [1–4].

В останні десять років відзначено неухильне підвищення частоти патологічних станів шийки матки, що пов'язано з погіршенням як загального здоров'я дівчаток-підлітків, так і зі зміною соціальної поведінки молоді, ростом гінекологічної захворюваності у цій віковій категорії. Без сумніву, що крім екзогенних факторів (інфекційно-запальні чинники, папіломавірусна інфекція, особливості сексуальної поведінки) великий вплив на появу патологічних станів шийки матки справляє стан гормонального фону організму [5, 6]. Найбільш значущу частку становили запальні захворювання: неспецифічний вагініт (17,8%), кандидозний вагініт (10, 9%), ектопія шийки матки (12,1%). У даному дослідженні у сексуально активних дівчат запальні процеси статевих органів виявлено у 46,2% випадків, тоді як у їхніх однолітків, які не мали сексуального досвіду, – у 12,5%, що, без сумніву,

Характеристика течення пубертатного періода у девочек-подростков Прикарпатского региона и основные факторы снижения репродуктивного потенциала В.Б. Дзьомбак, О.М. Макарчук

Репродуктивные возможности в значительной степени зависят от течения пубертатного развития будущей женщины, а также периода «внутриутробного детства».

Цель исследования: установление особенностей развития девочек в пубертатный период, оценка причин нарушения становления менструальной функции и выделение основных факторов снижения репродуктивного потенциала.

Материалы и методы. Проведено медико-социальный аудит методом интервьюирования, анкетирования и изучения медицинской документации (клинические симптомы экстрагенитальной патологии, длительность заболевания, состояние менструальной функции, способ жизни и вредные привычки) 264 девочек для оценки возможных факторов развития нарушения становления менструальной функции и расстройств оваріально-менструального цикла.

Результаты. Период «внутриутробного детства» проходил в условиях осложненного гестационного процесса: угроза прерывания беременности, преэклампсия разной степени тяжести, перинатальные инфекции, преждевременные роды, гипотрофия плода, дистесс плода в родах, вредные привычки родителей. Более двух третей девочек имеют хронические заболевания внутренних органов, у 24,2% – установлена коморбидность гинекологической патологии и экстрагенитальных заболеваний. В структуре гинеколо-

збільшує частку дівчат абсолютного або відносного ризику розвитку безплідності.

Слід також відзначити, що грудна залоза є у першу чергу мішенню для стероїдних гормонів яєчників і також зазнає виражених змін залежно від змін рівнів гонадотропних і статевих гормонів у пубертатний період. Дигормональні захворювання грудної залози у дівчат-підлітків виявлено у 16,7% випадків, за наявності гінекологічної патології – у два рази частіше, а при порушенні становлення та розладах менструальної функції частота мастопатій становила 53,4%.

Отже, практично всі захворювання, які у майбутньому можуть впливати на зачаття та виношування вагітності, зумовлюють розлад менструального циклу. Без сумніву, попередити зниження репродуктивного потенціалу не завжди є можливим, але знання факторів, що призводять до його порушення, дозволяють формувати групи ризику ще на доклінічному етапі. Формування прогностичних критеріїв дозволить розрахувати можливості репродукції із оцінюванням існуючого резерву яєчників, спланувати репродуктивну поведінку дівчини, попередити або реабілітувати можливу патологію, що зумовлює зниження репродуктивного резерву.

ВИСНОВКИ

Отримані результати дають можливість класифікувати фактори ризику зниження репродуктивного потенціалу для дівчаток-підлітків та дівчат, що дозволяє оптимізувати формування груп ризику, прогнозувати та моніторувати зниження оваріального резерву та розробляти профілактичні заходи для покращення репродуктивного потенціалу.

Найбільш значущими факторами, що знижують репродуктивний потенціал у дівчат, у період «внутриутробного дитинства» були: ускладнений перебіг вагітності (тяжкі гестози, ускладнені пологи) та перинатальні інфекції у матері, особливо перенесені на ранніх термінах. У підлітковий період – оперативні втручання на яєчниках, дитячі інфекційні захворювання, гіпотиреоз, шкідливі звички (куріння). Перспективним є подальше вивчення імовірних чинників, що визначають репродуктивну функцію жінки.

гических заболеваний преобладают нарушения менструального цикла по типу альгодисменореи, предменструального синдрома, ювенильных кровотечений. У сексуально активных подростков воспалительные процессы половых органов выявлены в 46,2% случаев, что, без сомнения, увеличивает долю девочек абсолютно или относительного риска развития бесплодия. Дигормональные заболевания грудной железы отмечено у 16,7%, при наличии гинекологической патологии – в два раза чаще, а при нарушении становления и расстройствах менструальной функции – у 53,4%. Сравнительный анализ продемонстрировал наиболее негативное влияние оперативных вмешательств и наследственной предрасположенности на состояние репродуктивного потенциала и оваріального резерва и снижение репродуктивной функции (OR=19,3; 95%: 3,1–92,6).

Заключение. Полученные результаты дают возможность классифицировать факторы риска снижения репродуктивного потенциала для девочек-подростков и девушек, что позволяет оптимизировать формирование групп риска, прогнозировать и мониторировать снижение оваріального резерва и разрабатывать профилактические меры для улучшения репродуктивного потенциала. Наиболее значимыми факторами, влияющими на репродуктивный потенциал девочек, в период «внутриутробного детства» были осложненное течение беременности (тяжелые гестозы, осложненные роды) и перинатальные инфекции у матери, особенно перенесенные в ранних сроках, а в пубертатный период – оперативные вмешательства на яичниках, детские инфекционные заболевания, гипотиреоз и вредные привычки (курение).

Ключевые слова: пубертатный период, основные факторы нарушения менструальной функции, репродуктивный потенциал.

Characteristic features of puberty in adolescent girls from the Precarpathian region and the main factors of reproductive potential decline

V.B. Dziombak, O.M. Makarchuk

Reproductive capacity significantly depends on the period of puberty of a woman-to-be, as well as on the so-called «intrauterine childhood».

The objective: to determine the peculiarities of the development of a girl during her puberty, to evaluate the causes of the menstrual function disturbances and to identify the main factors of the reproductive potential decline.

Patients and methods. The medical and social audit was conducted by interviewing, questioning and studying the medical documentation (clinical symptoms of extragenital pathology, duration of the disease, state of menstrual function, heredity, lifestyle and bad habits) in 264 girls in order to evaluate the probable factors of the development of menstrual function disturbance and ovarian-menstrual cycle disorders.

Results. The period of «intrauterine childhood» was in the context of a complicated gestation period: the threat of abortion, preeclampsia of varying degrees of severity, perinatal infections, preterm labour, fetal hypotrophy, harmful parenting habits, fetal distress during childbirth. More than two thirds of girls have chronic diseases of the internal organs, 24,2% of patients have the comorbidity of gynaecological pathology and extragenital diseases. Menstrual disorders predominate

by type of algodismenorrhea, premenstrual syndrome and juvenile uterine bleeding. In sexually active adolescents the inflammatory processes of the genitals have been revealed in 46,2% of cases, undoubtedly the number of girls with absolute or relative risk of infertility is increasing. Dyshormonal diseases of the mammary glands were noted in 16,7% of cases, in girls with gynaecological pathology – twice as often, and in patients with menstrual function disturbances – 53,4%. The comparative analysis indicated the most obvious negative effect on the reproductive capacity, ovarian reserve of ovarian operations and hereditary predisposition to the disturbed reproductive function (OR=19,3; 95%: 3,1–92,6).

Conclusion. The obtained results help in classifying the risk factors of reduced reproductive potential for female adolescents and girls, which allows to optimize the formation of risk groups, to predict and monitor the reduction of the ovarian reserve and to develop preventive measures for improvement of the reproductive capacity. The most significant causes that reduce the reproductive potential of girls in the period of «intrauterine childhood» are: complicated pregnancy (severe gestosis, complicated childbirth), maternal perinatal infections (especially in the early stages), and in the adolescence – ovarian surgery, childhood infections, hypothyroidism and bad habits (smoking).

Key words: puberty, main causes of menstrual disturbances, reproductive potential.

Сведения об авторах

Макарчук Оксана Михайловна – Кафедра акушерства и гинекологии ННИ ПО ГВУЗ «Ивано-Франковский национальный медицинский университет», 76000, г. Ивано-Франковск, ул. Галицкая, 2.

Дзембак Владимир Богданович – Кафедра акушерства и гинекологии имени И.Д. Ланового ГВУЗ «Ивано-Франковский национальный медицинский университет», 76000, г. Ивано-Франковск, ул. Галицкая, 2; тел.: (050) 521-01-92.
E-mail: O_makarchuk@ukr.net

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Андреева В.О. Состояние овариального резерва у девочек-подростков с аутоиммунным оофоритом / В.О. Андреева, И.А. Герасимова, А.А. Машталова // *Репродуктивное здоровье детей и подростков*. – 2013. – № 1. – С. 35–43.
2. Аронскинд А.В. Сравнительные результаты катamnестического наблюдения детей, перенесших критические состояния неонатального периода / А.В. Аронскинд, О.П. Ковтун, О.Т. Кабдрахманова и др. // *Педиатрия*. – 2010. – Т. 89, № 5. – С. 47–50.
3. Бурлакина Н.А. Влияние соматической патологии на некоторые параметры физического развития девочек в возрасте 10–14 лет / Н.А. Бурлакина, Е.В. Уварова // *Репродуктивное здоровье детей и подростков*. – 2009. – № 4. – С. 78–84.
4. Парашук Ю.С. Негормональное лечение девочек-подростков с патологией пубертатного периода в комплексе этапной реабилитации / Ю.С. Парашук, И.А. Тучкина // *Экспериментальная і клінічна медицина*. – 2005. – № 2. – С. 144–147.
5. Радзинский В.Е. Девушки-подростки: современные тенденции формирования репродуктивного потенциала (обзор литературы) / В.Е. Радзинский, М.Б. Хамошина, М.Г. Лебедева // *Сиб. мед. журн.* – 2010. – Т. 25, № 4–2. – С. 9–14.
6. Цисар Ю.В. Вплив патології щитоподібної залози на менструальну функцію у дівчат пубертатного віку // Ю.В. Цисар, О.А. Андрієць / *Буковинський медичний вісник*. – 2011. – Т. 15, № 2 (58). – С. 130–132.
7. Яковлева Е.Б. Сучасні погляди на проблему пубертатного періоду / Е.Б. Яковлева, М.Ю. Сергієнко, Н.В. Касьянова, О.В. Лоскутова // *Новости медицины и фармации. Акушерство, гинекология, репродуктология*. – 2011. – № 369. – С. 3–4.
8. Agarwal A. Antral follicle count in normal (fertility-proven) and infertile Indian women / A. Agarwal, A. Verma, S. Agarwal // *Indian J. Radiol. Imaging*. – 2014. – Vol. 24, № 3. – P. 297–302.

Статья поступила в редакцию 13.07.17

Вирусные гепатиты у женщин репродуктивного возраста

И.А. Зайцев

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

В Украине в 2015 году родилось 411,8 тыс. детей [1]. С учетом известной распространенности вирусных гепатитов среди беременных (1,1% инфицированы вирусом гепатита В и 3,1% – вирусом гепатита С) теоретически вирусами гепатита В и С могли быть инфицированы 17 295 новорожденных [2]. При этом вероятность развития хронических форм инфекции при перинатальном инфицировании превышает 90%. Последние, как известно, могут прогрессировать в цирроз печени и гепатоцеллюлярную карциному – состояния, потенциально ограничивающие продолжительность жизни. Все это в совокупности с неблагоприятной демографической ситуацией в Украине делает проблему вирусных гепатитов у женщин репродуктивного возраста чрезвычайно актуальной.

Скрининг беременных на гепатит В, точнее, на наличие поверхностного антигена вируса гепатита В (HBsAg), более 30 лет был обязателен, и более или менее точными данными о распространенности гепатита В мы были обязаны именно систематическому скринингу беременных. Скрининг беременных на гепатит С в Украине является рекомендованным, а его стоимость пациентам не возмещается. Поэтому он проводится нерегулярно, и о распространенности маркеров гепатита С мы знаем только из небольших популяционных исследований. Тем не менее, когда скрининг выполняется, в том числе и за собственные средства пациента, он должен быть проведен правильно (табл. 1).

Приводим клинический пример.

Пациентка К., 1985 г.р., стала на учет в женской консультации 02.02.2017 г. Срок беременности определен 12 нед. Была обследована на маркеры гепатита и ВИЧ. Выявлен HBsAg. Пациентке было рекомендовано пройти повторное обследование и обратиться к инфекционисту. При повторных исследованиях 13 и 15 марта 2017 г. HBsAg не обнаружен. Печеночные пробы были в норме. При УЗИ ОБП выявлена гемангиома печени.

Приведенный пример демонстрирует необходимость придерживаться рекомендованной стратегии скрининга и не ограничиваться исследованием лишь одного HBsAg. Вероятнее всего, положительные результаты обследования от 02.02.2017 г. являются лабораторной ошибкой. Однако с учетом того, что пациентка обследовалась повторно спустя полтора месяца, исключить острый гепатит В в начале февраля сложно, так как за это время она могла и вы-

здороветь. Ретроспективно решить вопрос представлялось единственным возможным способом – обследовав пациентку на наличие антител к сердцевинному антигену вируса. Результат оказался негативным, что однозначно свидетельствует о лабораторной ошибке. В то же время, если бы пациентка была обследована на оба маркера сразу, как это предписывается методикой скрининга на гепатит В, подобной проблемы не возникло бы.

Оптимально, когда обследования на различные заболевания, в том числе и инфекционные, оказывающие неблагоприятное влияние на течение беременности и развитие плода, проводятся до беременности, на этапе ее планирования. И хотя это случается намного реже, чем нам хотелось бы, обсудить тактику врача при выявлении у женщины или ее полового партнера вирусного гепатита, безусловно, стоит. Хорошим примером могла бы быть история пациентки П.

У пациентки П., 1977 г.р., хронический вирусный гепатит С, генотип 1в, с минимальной активностью и фиброзом (AO-1FO-1 по шкале METAVIR согласно FibroTest). Перенесенный в прошлом острый гепатит В (со слов пациентки, ранее обнаруживали антитела к HBsAg). О гепатите С знает с 2002 года. Не лечилась. Периодически проходит обследование, которое подтверждает непрогрессирующий характер заболевания. Имеет двух здоровых детей 8 и 10 лет. Причиной визита к инфекционисту без решения вопроса о возможных рисках инфицирования ребенка во время беременности и способах предотвращения передачи гепатита внутри семьи.

Настоящий пример является прекрасной иллюстрацией теоретических данных о низкой вероятности перинатального инфицирования вирусным гепатитом С. С большой долей уверенности можно было бы утверждать, что и третья беременность завершилась бы рождением здорового ребенка. Однако минимальный совокупный риск все же существует и оценивается <5% для внутриутробного, интранатального инфицирования и при грудном вскармливании. Ранее считалось, что это настолько мало, что наличие гепатита С не следовало принимать во внимание при выборе способа родоразрешения (естественные роды или кесарево сечение) или решении вопроса о возможности грудного вскармливания. С другой стороны, решение о невмешательстве, отчасти, было продиктовано еще и отсутствием эффективных средств профилактики, таких, как вакцинация или эффективная терапия, способная

Таблица 1

Маркеры для скрининга на гепатит В и С

Гепатит	Скрининговые маркеры	Код СИНЭВО
В	• HBsAg	• 1035
	• anti-HBc суммарные (IgM+IgG) или IgG	• 2010
С	• anti-HCV суммарные (IgM+IgG) или IgG	• 2013
	• РНК HCV ПЦР	• 3003

привести к излечению и, таким образом, нивелировать, пусть и минимальные, риски инфицирования.

В 2014 году FDA зарегистрировала Софосбувир для лечения вирусного гепатита С. В том же году была зарегистрирована и первая безинтерфероновая схема лечения заболевания. В начале 2015 года стали доступны другие препараты, большинство из которых применяется и ныне и позволяет излечить хронический вирусный гепатит С примерно у 95% пациентов. Таким образом, появление противовирусных препаратов прямого действия внесло существенные коррективы в алгоритм действий врача в случае выявления у планирующей беременность женщины или ее полового партнера маркеров гепатита С (рис. 1).

Поэтому единственно верной рекомендацией пациентке П. было бы предложение пройти курс противовирусной терапии, а затем планировать беременность. Задержка в этом случае составляла бы около 6 мес (лечение гепатита С продолжается 12 нед, еще 12 – оценка его результатов).

Напротив, препараты, которые были бы в состоянии элиминировать хроническую HBV-инфекцию, пока не созданы. И поэтому при выявлении этой инфекции было бы правильно в первую очередь планировать беременность и роды, и только потом – лечение пациентки. Однако принятие решения подобного рода не избавляет врача от необходимости оценить риски влияния беременности на течение гепатита и гепатита – на беременность, включая инфицирование ребенка.

Вероятнее всего, беременность не окажет никакого влияния на течение гепатита в его начальных стадиях. В то же время у больных с циррозом печени (ЦП) беременность может вести к развитию тяжелых осложнений.

К счастью, беременность у больных ЦП маловероятна. По некоторым данным, она оценивается как 45 случаев на 100 000 женщин репродуктивного возраста [3]. Главной причиной этого являются метаболические и гормональные нарушения, которые ведут к ановуляции и аменорее. Вторая причина заключается в том, что ЦП развивается, как правило, в старшем возрасте, когда репродуктивная функция и без того угасает.

Если же беременность у больных ЦП все же развивается, резко возрастает риск кровотечения из вен пищевода, который оценивается в 18–23%. Если диагноз портальной гипертензии был установлен до беременности, риск кровотечения составляет 50% и 78% – если имело место варикозное расширение вен пищевода. Летальность от кровотечения оценивается в 18–50% [3].

У беременных с ЦП существует риск развития аневризмы селезеночной артерии и ее разрыва. Он невелик – всего 2,6%, однако летальность при этом составляет 70–80%. В 75% случаев разрыв селезеночной артерии происходит в III триместре беременности. Послеродовые маточные кровотечения диагностируют у 7–10% больных ЦП [3].

Печеночная недостаточность также развивается достаточно часто – практически у каждой четвертой пациентки с ЦП. Напротив, асцит является относительно редкой находкой, что связывают с повышением внутрибрюшного давления из-за беременности. Одним из проявлений печеночной недостаточности может быть энцефалопатия.

Обычно она провоцируется артериальной гипертензией, гипоксией, приемом лекарственных препаратов (аналгетиков и седативных), гипогликемией, а иногда и обычным запором. Если у больной с ЦП развивается желудочно-кишечное кровотечение или какие-либо инфекционные осложнения, энцефалопатия также присутствует [3].

В свою очередь, ЦП примерно в 2 раза увеличивает вероятность аборта и преждевременных родов (30–40% против 15–20% и 25% против 12,8% соответственно). Перинатальная смертность в группе больных ЦП превосходит популяционную в 16 раз (18% против 1,08%).

У больных хроническим гепатитом риск осложнений беременности существенно ниже, чем у больных ЦП. Однако было бы неправильно считать, что у всех пациенток с хроническим гепатитом он одинаков: чем больше выраженность фиброза, то есть чем ближе гепатит к циррозу, тем выше риски взаимного отягчающего влияния гепатита и беременности. Поэтому правильно прогнозировать риски не по факту наличия у беременной хронического гепатита или цирроза, а по выраженности фиброза. Последний может быть легко оценен при помощи неинвазивных методов (FibroScan, FibroTest, сдвиговолновая УЗИ-эластометрия) (рис. 2).

Оценка влияния гепатита на беременность диктует необходимость определения риска инфицирования плода. В целом, при гепатите В он существенно выше, особенно в родах и при грудном вскармливании, и может достигать 90% (табл. 2).

Высокая вирусная нагрузка, наличие HBeAg (при гепатите В), повышенный уровень трансаминаз, коинфекция ВИЧ увеличивают риск инфицирования, как и некоторые виды акушерского вмешательства (амниоцентез, инвазивный мониторинг плода, разрывы слизистой оболочки влагалища и/или промежности). Есть мнение, что плод женского пола более подвержен риску инфицирования [6], а при наличии инфекции у отца риск инфицирования также возрастает [9].

Наличие более высокого риска инфицирования при гепатите В полностью нивелируется вакцинацией (предотвращает интранатальное и постнатальное инфицирование) и профилактической противовирусной терапией (препятствует внутриутробному инфицированию), которая по показаниям может проводиться с конца II триместра беременности.

Поскольку при гепатите В инфицирование происходит, главным образом, в родах, одновременное использование вакцины и иммуноглобулина (так называемая симультанная вакцинация) эффективно предупреждает инфицирование более чем в 90% случаев. К сожалению, в Украине иммуноглобулин не производится и не зарегистрирован. В связи с этим может быть использована альтернативная ускоренная схема вакцинации (0–1–2–12 мес) вместо стандартной (0–1–6 мес).

К сожалению, у 3–10% новорожденных вакцинация не предупреждает развитие гепатита В, так как инфицирование происходит внутриутробно. Это обычно бывает в случае высокой вирусной нагрузки у HBeAg-позитивной матери. В исследовании E. Wiseman и соавторов [10] внутриутробное инфицирование развивалось исключительно

Таблица 2

Риск перинатального инфицирования при гепатите В и С

	HBV	HCV
Внутриутробно	Низкий (1–3%) [4]	Очень низкий (<1%) [5]
В родах	Очень высокий (10–90%) [6]	Низкий (<3–5%) [6]
При грудном вскармливании	Высокий (50%) [5]	Низкий (<0–1%) [7]



Рис. 1. Алгоритм действий при выявлении у женщины, планирующей беременность, маркеров вирусного гепатита

у женщин, которые были HBeAg-позитивными и имели вирусную нагрузку, превышающую 8 log копий/мл (рис. 3).

Как европейское, так и американское руководства по лечению гепатита В рекомендуют в этом случае профилактическое назначение противовирусной терапии, которая возможна уже с конца II триместра беременности. Из используемых ныне препаратов с этой целью могут применяться тенофовир, ламивудин и телбивудин в обычных для лечения гепатита В дозах. В исследовании GR Nap и соавторов назначение телбивудина в дозе 600 мг/день 135 женщинам с высокой (более 10⁷ копий/мл) вирусной нагрузкой, в совокупности с симультанной вакцинацией новорожденных, предупреждало внутриутробное инфицирование, в то время как у 8 из 88 новорожденных, получивших только симультанную вакцинацию, чьи матери отказались от медикаментозной профилактики внутриутробного инфицирования, был выявлен HBsAg (рис. 4) [11].

Хотя при гепатите С риск перинатального инфицирования намного меньше и, скорее всего, не превышает 5%, его никак нельзя предупредить. Многочисленными исследованиями было продемонстрировано, что, в отличие от коинфицированных ВИЧ больных гепатитом С, кесарево сечение не снижает вероятности его вертикальной передачи [12, 13]. Нет достаточных доказательств того, что кесарево сечение предупреждает трансмиссию и гепатита В, если другие виды профилактических мероприятий проводятся своевременно и в полном объеме [14].

Таким образом, если женщина только планирует беременность, оптимальным способом профилактики вертикальной передачи гепатита С является его лечение до наступления беременности, а гепатита В – симультанная вакцинация в первые сутки жизни новорожденного и медикаментозная профилактика внутриутробного инфици-

Пациент		Биомаркеры	
Дата рождения		Дата сдачи анализов	
Пол	Ж	Альфа2 Макроглобулин	3.65 g/l
Возраст	33	Гаптоглобин	0.08 g/l (1)
		Аполипопротеин А1	1.05 g/l
		Билирубин	9 μmol/l
		Гамма ГТ	264 IU/l
		АЛТ	114 IU/l

Результаты тестов

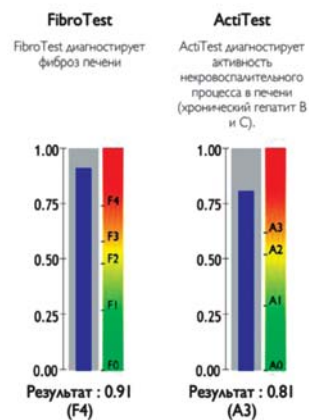


Рис. 2. Результат FibroTest свидетельствует о наличии у пациентки М., 33 лет, страдающей хроническим вирусным гепатитом С, цирроза печени (F4 по шкале METAVIR) с высокой активностью процесса (A3 по шкале METAVIR)

Все новорожденные получили HBIG + первую дозу HBV вакцины в первые 12 час после рождения и дополнительные дозы вакцины через 2, 4, 6 мес

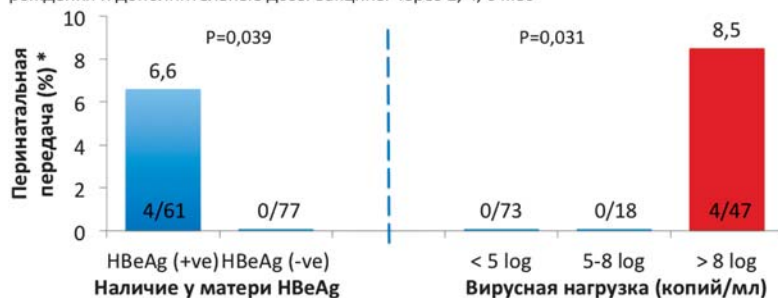


Рис. 3. Риск передачи HBV-инфекции в зависимости от репликативной активности и наличия HBeAg у матери

• HBeAg (+ve) беременные с HBV DNA > 10⁷ копий/мл, получали TBV 600 мг/день начиная с 20-32 нед беременности или были включены в контрольную группу
– Без рандомизации; не лечиться – персональное решение пациентов

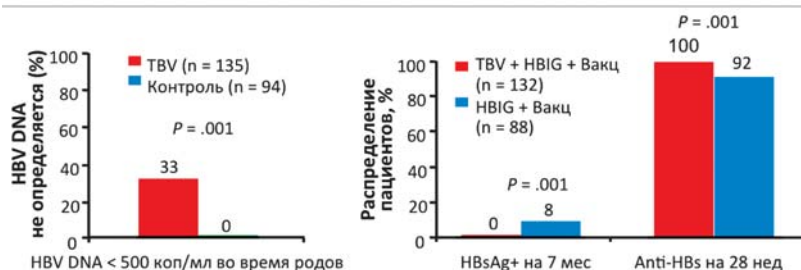


Рис. 4. Профилактика внутриутробного инфицирования HBV телбивудином

рования у матерей с высокой вирусной нагрузкой с конца II – начала III триместра беременности.

Следует считать, что здоровье ребенка определяется здоровьем матери. Поэтому в семьях, где отец ребенка инфицирован гепатитом В или С, должны быть предприняты меры, направленные на предупреждение инфицирования будущей матери. В случае наличия гепатита В у мужа – это должна быть плановая вакцинация женщины по схеме 0–1–6 мес. В случае гепатита С риск инфицирования супругов при половых контактах минимален и, скорее всего, не превышает 5%. Раньше этим можно было пренебречь. Однако в настоящее время следует предлагать лечение гепатита С, которое почти в 95% случаев приводит к элиминации инфекции и, таким образом, нивелирует даже минимальные риски инфицирования. Правда, в этом случае, так же, как и при вакцинации женщины, беременность должна быть отложена на 6 мес (3 мес продолжается лечение гепатита С и в течение 3 мес оцениваются его результаты).

Пожожей тактики следует придерживаться и при экстракорпоральном оплодотворении (ЭКО). Если женщина здорова, а муж болен гепатитом В, ее следует привить и планировать беременность после завершения полного курса вакцинации [15]. Это позволит предупредить инфицирование матери, а от нее – ребенка. Однако вакцинация никак не повлияет на шансы успешного ЭКО: известно, что у мужчин с HBV-инфекцией снижается подвижность сперматозоидов. Пары, где мужчина инфицирован, имеют меньшую частоту фертилизации после ЭКО. Однако этот риск не связан с подвижностью сперматозоидов [16]. Имеется анекдотическое сообщение, где показано, что у 190 HBV-инфицированных женщин, у которых впервые проводилось ЭКО, частота как беременностей (родов), так и имплантаций была выше по сравнению с неинфицированным контролем (53,3% против 24,2% и 43,3% против 18,4% соответственно) [17]. Однако надо полагать, что наличие гепатита у женщины, так же, как и у мужчины, все-таки снижает шансы на успешное ЭКО. Так, N.F. Hanafi и соавторы показали отсутствие ответа на стимуляцию у женщин, больных гепатитом С, намного чаще, чем у серонегативных или анти-HCV-позитивных, но HCV ПЦР-негативных пациенток ($P=0,0001$). [18]. Частота беременности была значительно ниже среди HCV ПЦР-позитивных пациенток по сравнению с остальными группами (5%, 3% и 48%). Возможно, это было связано с выявленной авторами обратной связью между числом ооцитов и вирусной нагрузкой ($0,419$; $P=0,007$). Эти данные говорят в пользу необходимости предшествующего ЭКО лечения гепатита С независимо от того, кто инфицирован в супружеской паре – мужчина или женщина.

И хотя в эксперименте показан мутагенный эффект HCV на хромосомы сперматозоидов с риском генетических изменений и/или хромосомных aberrаций вследствие способности гена С HCV проникать через мембрану сперматозоида и интегрироваться в геном, возможность инфицирования ребенка от больного гепатитом С отца при здоровой матери показана не была [19, 20]. В случае, если мужчина по каким-либо причинам отказывается от лечения гепатита С до проведения ЭКО, следует прибегнуть к отмыванию спермы или ее интрацитоплазматической инъекции [21]. Последний метод значительно снижает риски передачи инфекции от HCV-позитивного мужчины в случае серонегативного статуса женщины [22].

На основании приведенных выше данных, оптимальная тактика подготовки к ЭКО в случае наличия гепатита у одного из супругов должна выглядеть следующим образом – рис. 5.



Рис. 5. Оптимальная тактика подготовки к ЭКО при наличии вирусного гепатита у одного из супругов

Таким образом, в случае наличия гепатита С, как у мужчины, так и у женщины, должна предлагаться противовирусная терапия в расчете на то, что излечение увеличит шансы на успешное ЭКО и полностью предотвратит риск вертикальной трансмиссии гепатита в случае инфекции у женщины. В случае гепатита В у мужчины женщина должна быть вакцинирована до начала процедуры ЭКО. Если инфицирована женщина, мужчина также должен быть вакцинирован до начала ЭКО. Поскольку пока не существует лечения, которое бы привело к гарантированной эрадикации HBV-инфекции, в отношении потомства инфицированной гепатитом В женщины должны быть предприняты меры, предупреждающие или снижающие риск инфицирования: превентивная противовирусная терапия в случае высокой вирусной нагрузки во время беременности и симультанная вакцинация новорожденного.

Все указанные в статье лабораторные исследования выполняются в Медицинской лаборатории Синэво



АНАЛІЗ —
НЕ ТІЛЬКИ В ШАХАХ
ЗРОБИ ХІД РАЗОМ
З «СІНЕВО»



**HBsAg —
ПОВЕРХНЕВИЙ АНТИГЕН
ВІРІОНА HBV**

**ВИКЛЮЧІТЬ ГЕПАТИТ В У СВОГО
ПАЦІЄНТА! ПРИЗНАЧТЕ HBsAg!**

Дослідження доступне у 200 центрах в Україні!

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. http://www.ukrstat.gov.ua/operativ/operativ2007/ds/nas_rik/nas_u/nas_rik_u.html
2. Гураль А.Л., Мариевский В.Ф., Сергеева Т.А. Эпидемиологические аспекты проблемы гепатитов В и С в Украине //В кн.: «Збірник наукових праць співробітників КМАПО ім. П.Л. Шуплика», Київ, 2000. – Вип. 9, книга 4. – С. 56–60.
3. Tan J, Surti B, Saab S. Pregnancy and cirrhosis. Liver Transplant. 2008; 14: 1081–1091.
4. Tang JR, Hsu HY, Lin HH, Ni YH, Chang MH. Hepatitis B surface antigenemia at birth: a long-term follow-up study. J Pediatr. 1998 Sep;133(3):374–7.
5. Tosone G, Maraolo AE, Mascolo S et al. Vertical hepatitis C virus transmission: Main questions and answers. World J Hepatol 2014; 6(8): 538–548.
6. Dunkelberg JC, Berkley EMF, Thiel KW, Leslie KK. Hepatitis B and C in Pregnancy: A Review and Recommendations for Care. J Perinatol. 2014; 34(12): 882–891.
7. ACOG Committee Opinion. Breastfeeding and the risk of hepatitis C virus transmission. Int J Gynaecol Obstet. 1999; 66(3):307–308.
8. European Paediatric Hepatitis C Virus Network: A significant sex – but not elective cesarean section – effect on mother-to child transmission of hepatitis C virus infection. J Infect Dis 2005; 192: 1872-1879.
9. Valladares G, Chacaltana A, Sjogren MH. The management of HCV-infected pregnant women. Ann Hepatol. 2010;9 Suppl:92–97.
10. Wiseman E, Fraser MA, Holden S, et al. Perinatal transmission of hepatitis B virus: an Australian experience. Med J Aust. 2009 May 4;190(9):489–92.
11. Han GR, Cao MK, Zhao W, et al. A prospective and open-label study for the efficacy and safety of telbivudine in pregnancy for the prevention of perinatal transmission of hepatitis B virus infection. J Hepatol 2011;55:1215–1221.
12. Ghamar Chehreh ME, Tabatabaei SV, Khazanehdari S, Alavian SM. Effect of cesarean section on the risk of perinatal transmission of hepatitis C virus from HCV-RNA+/HIVmothers: a meta-analysis. Arch Gynecol Obstet 2011; 283: 255–260.
13. Centers for Disease Control and Prevention, “Recommendations for prevention and control of hepatitis C virus (HCV) infection and HCV-related chronic disease,” Morbidity And Mortality Weekly Report, vol. 47, no. RR19, pp. 1–39, 1998.
14. American College of Obstetricians and Gynecologists. ACOG educational bulletin. Viral hepatitis in pregnancy. Number 248, July 1998 (replaces No. 174, November 1992). Int J Gynaecol Obstet. 1998; 63(2):195–202.
15. Recommendations for reducing the risk of viral transmission during fertility treatment with the use of autologous gametes: a committee opinion. Fertility and Sterility. 2013. Vol. 99, No. 2: 340–346.
16. Oger P, Yazbeck C, Gervais A, et al. Adverse effects of hepatitis B virus on sperm motility and fertilization ability during IVF. Reprod Biomed Online. 2011 Aug;23(2):207–12.
17. Lam PM, Suen SH, Lao TT, et al. Hepatitis B infection and outcomes of in vitro fertilization and embryo transfer treatment. Fertil Steril. 2010 Feb;93(2):480–5.
18. Hanafi NF, Abo Ali AH, Abo el kheir HF. ICSI outcome in women who have positive PCR result for hepatitis C virus. Hum Reprod. 2011 Jan;26(1):143–7.
19. Zhu Y, Ma M, Huang J, et al. Effects of Hepatitis C Virus Infection on Human Sperm Chromosomes. Clin Lab. 2016;62(3):373–9.
20. Ma M, Zhu Y, Wang D, Hou Z, et al. Research on the Vertical Transmission of Hepatitis C Gene from Father-to-child via Human Sperm. Clin Lab. 2016;62(1-2):1–6.
21. Garrido N, Gil-Salom M, Martinez-Jabaloyas JM, Meseguer M. First report of the absence of viral load in testicular sperm samples obtained from men with hepatitis C and HIV after washing and their subsequent use. Fertil Steril. 2009 Sep;92(3):1012–5.
22. Nesrine F, Saleh H. Hepatitis C virus (HCV) status in newborns born to HCV positive women performing intracytoplasmic sperm injection. Afr Health Sci. 2012 Mar;12(1):58–62.

Статья поступила в редакцию 20.07.17

Аналіз випадків абдомінального розродження при аномаліях пологової діяльності

Ю.П. Вдовиченко¹, Н.П. Гончарук², О.Ю. Гурженко¹

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

²Київський міський пологовий будинок № 1

Мета дослідження: аналіз частоти кесаревих розтинів, їхньої структури за показаннями з боку матері; вивчення динаміки частоти кесаревих розтинів при аномаліях пологової діяльності (АПД) як показання до оперативного розродження на базі Київського міського пологового будинку № 1 за 2001–2011 рр. **Матеріали та методи.** Під час проведення дослідження було вивчено та проаналізовано частоту кесаревих розтинів загалом, частоту ургентних кесаревих розтинів, структуру кесаревих розтинів за показаннями з боку матері, встановлено частоту кесаревих розтинів при АПД, а також вивчено динаміку частоти кесаревих розтинів при АПД як одного з основних показань з боку матері. Використовували історію пологів роділь, що завершилися абдомінальним шляхом.

Результати. Відзначено підвищення рівня кесаревих розтинів. Кількість ургентних кесаревих розтинів поступово знижується. Спостерігається значне зниження частоти кесаревих розтинів за аномалій пологової діяльності, що не піддаються медикаментозному лікуванню.

Заключення. Професійне ведення пологів, адекватне обґрунтоване застосування лікарських препаратів, використання у практиці сучасних медичних засобів, об'єктивне оцінювання акушерської ситуації, кардіотокографічний супровід, своєчасне й адекватне застосування епідуральної аналгезії позитивно вплинули на збільшення числа розроджень через природні пологові шляхи, що є пріоритетом у професійному мистецтві акушера-гінеколога.

Ключові слова: кесарів розтин, аномалії пологової діяльності.

Велике мистецтво акушерства завжди мало за мету народження здорової дитини. Науковці всього світу протягом багатьох століть удосконалювали методи діагностики та розродження. Класичне акушерство завжди керувалося і керується головним принципом медицини: «Не нашкодь». І хоча новітні технології, методи знеболювання, медикаментозне забезпечення, на перший погляд, повинні полегшити як ведення вагітності, так і ведення пологів, перед сучасними акушерами-гінекологами постає безліч проблем, що не були вирішені протягом десятиліть. Пологи так і залишаються таємним актом, який невідомо як і коли почнеться та невідомо чим закінчиться. Тому сучасні вчені вирішують ті самі проблеми, що й сотні років тому, – як спрогнозувати, полегшити та досягти кращих результатів без втрат [1, 5, 8, 9].

Проблема аномалій пологової діяльності існувала в усі часи. Їхня діагностика та методи лікування удосконалюються. Проте ця проблема не зникла і вимагає подальшого детального вивчення, впровадження нових методів діагностики, сучасного адекватного медикаментозного супроводу [1, 3, 6, 10–12].

Кесарів розтин не є панацеєю від усіх акушерських проблем. Пологи здоровою дитиною через природні пологові шляхи є вершиною акушерського мистецтва [2, 4].

Аномалії пологової діяльності (АПД) матки під час пологів виявляють у 7–20% жінок [7]. За даними закордонних авторів, у Канаді та США АПД є показанням до абдомінального розродження у 31% випадків [13].

Підвищення частоти кесаревих розтинів до певної міри знижує перинатальну захворюваність та смертність, але не завжди впливає на результат пологів для плода [8].

АПД, що не піддаються медикаментозній корекції, є одним з основних показань до кесарева розтину з боку матері. Тому на сьогодні не викликає сумніву, що для розроблення найбільш ефективних методів профілактики і терапії АПД потрібні фундаментальні знання про механізм скорочення міометрія на молекулярному і клітинному рівнях, а також розуміння процесів, що приводять до структурних змін у шийці матки у ході пологового акту. Проте на даному етапі розвитку акушерської науки відсутні єдині погляди на процеси розвитку АПД та методи їхньої корекції [11, 12].

Мета дослідження: аналіз частоти кесаревих розтинів, їхньої структури за показаннями з боку матері; вивчення динаміки частоти кесаревих розтинів при АПД як показання до оперативного розродження на базі Київського міського пологового будинку № 1 за 2001–2011 рр.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Під час проведення дослідження було вивчено та проаналізовано частоту кесаревих розтинів загалом, частоту ургентних кесаревих розтинів, структуру кесаревих розтинів за показаннями з боку матері, встановлено частоту кесаревих розтинів при АПД, а також вивчено динаміку частоти кесаревих розтинів при АПД як одного з основних показань з боку матері. Використовували історію пологів роділь, що завершилися абдомінальним шляхом.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Установлено частоту кесаревих розтинів за досліджуваній період (мал. 1).

Під час аналізу випадків кесаревих розтинів за 10 років визначено середній рівень частоти, що становить 18,8%.

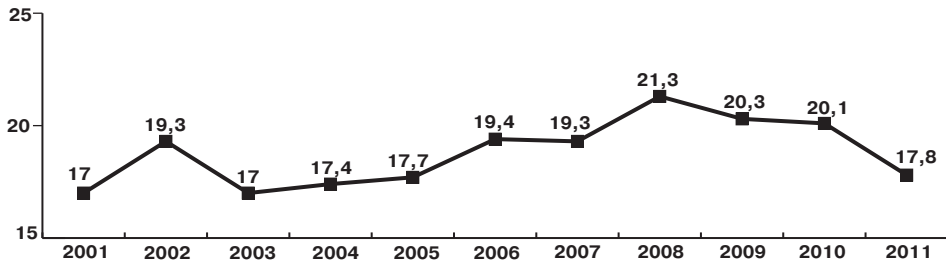
Аналіз продемонстрував достатньо стабільний показник частоти кесаревих розтинів, не відзначено ні піків, ні знижень. Коливання досить незначні – приблизно 2% від середнього рівня, як у бік підвищення, так і зниження.

Найменший рівень – 17% зареєстрований у 2001 р. та 2003 р. Протягом п'яти років відзначається тенденція до підвищення частоти абдомінального розродження – до 21,3% у 2008 р. Надалі частота кесаревих розтинів поступово знижується. Проте не можна констатувати, що ця тенденція збережеться, адже ретроспективно відомо, що зі змінами у протоколах надання медичної допомоги даний показник знову зростатиме.

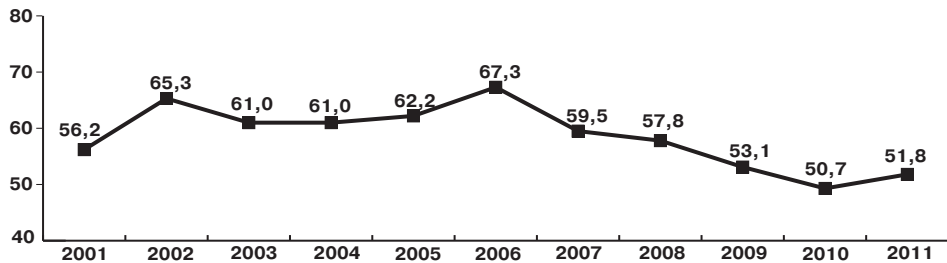
Вивчено рівень кесаревих розтинів в ургентному порядку у Київському міському пологовому будинку № 1 за 2001–2011 рр. (мал. 2).

Визначено середню частоту ургентних кесаревих розтинів, що становила 58,6%. За першу половину досліджуваного періоду даний показник не є стабільним, увесь час коливається у межах 2,4–8,7% у бік збільшення. Проте друга половина проаналізованого періоду демонструє позитивну тенденцію до підвищення частоти планових кесаревих роз-

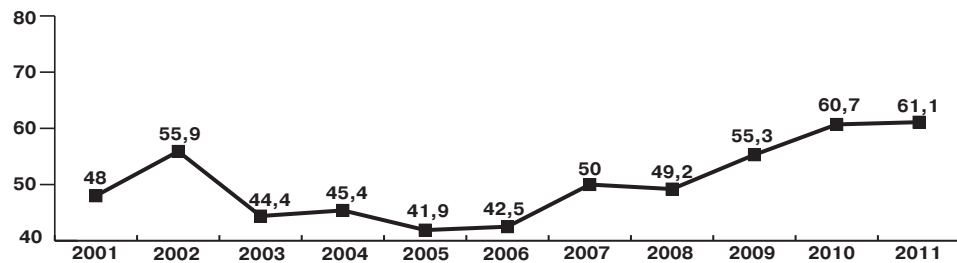
А К У Ш Е Р С Т В О



Мал. 1. Частота кесаревих розтинів у Київському міському пологовому будинку №1 за 2001–2011 рр., %



Мал. 2. Рівень кесаревих розтинів в ургентному порядку у Київському міському пологовому будинку №1 за 2001–2011 рр., %



Мал. 3. Частота випадків абдомінального розрідження за показаннями з боку матері у Київському міському пологовому будинку №1 за 2001–2011 рр., %

тинів. Результати наших досліджень відображають ситуацію, що склалась у світі, – очікувальна тактика ведення пологів, адекватне використання медичних засобів, адекватне своєчасне знеболювання.

Проведено аналіз частоти випадків абдомінального розрідження за показаннями з боку матері у Київському міському пологовому будинку №1 (мал. 3).

З 2002 р. до 2005 р. відзначається зниження частоти кесаревих розтинів за показаннями з боку матері з 55,9% у 2002 р. до 41,9% у 2005 р. Проте надалі рівень кесаревих розтинів поступово збільшується майже на 20% – до 61,1% у 2011 р. Висновки щодо причин такого зростання можна буде зробити після аналізу структури кесаревих розтинів за показаннями з боку матері.

Був проведений аналіз структури кесаревих розтинів за показаннями з боку матері у Київському міському пологовому будинку №1 за період з 2001 до 2011 р.

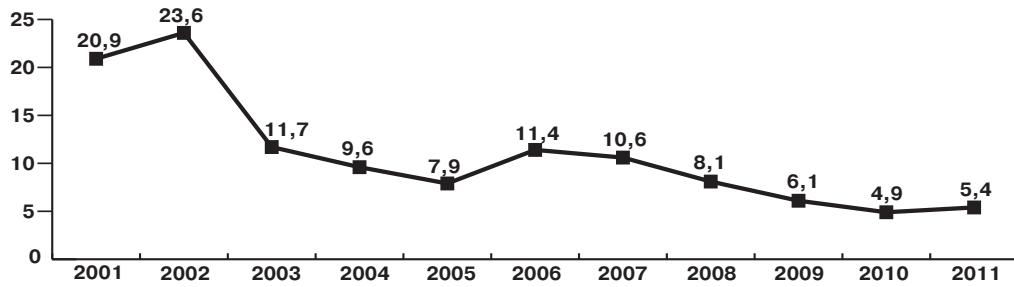
Установлено наступні основні показання до кесарева розтину з боку матері:

- Клінічно вузький таз.
- Передчасне відшарування нормально розташованої плаценти.
- Аномалії пологової діяльності, що не піддаються медикаментозній корекції.
- Неспроможність рубця на матці.
- Екстрагенітальна патологія за наявності запису відповідного спеціаліста.

Частота кесаревих розтинів за показаннями з боку матері відображена у таблиці.

Частота кесаревих розтинів за показаннями з боку матері у Київському міському пологовому будинку №1 за період з 2001 до 2011 рр., %

Показання	Роки										
	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011
Клінічно вузький таз	4,8	6,5	9,6	8,7	9,3	8,8	7,2	9,2	11,8	11,6	9,7
Передчасне відшарування нормально розташованої плаценти	2,3	5,2	2,8	4	2,7	2,2	2,2	3,3	3,9	3,1	3,9
Аномалії пологової діяльності, що не піддаються медикаментозній корекції	20,9	23,6	11,7	9,6	7,9	11,4	10,6	8,1	6,1	4,9	5,4
Неспроможність рубця на матці	6,8	6,6	10,2	13,8	14,5	13,1	20,5	19,6	25	30,7	30
Екстрагенітальна патологія за наявності запису відповідного спеціаліста	9	8,1	5,4	4	1,7	1,7	2,8	2,2	2,6	3,4	2,8



Мал. 4. Частота кесаревих розтинів при аномаліях пологової діяльності, що не піддаються медикаментозній терапії, у Київському міському пологовому будинку № 1 за період з 2001 до 2011 рр., %

Аналіз частоти кесаревих розтинів за показаннями з боку матері продемонстрував, що різні показання мають різну тенденцію. Так, частота абдомінального розродження при клінічно вузькому тазі поступово підвищується з 4,6% у 2001 р. (мінімальне значення за досліджуваний період) до 9,7–11,6% у 2010–2011 рр. Даний факт пояснюється підвищенням частоти народження дітей з великою масою тіла, що має як генетичне, так і сучасне набуте підґрунтя. Так, генетично середні антропометричні дані дітей, народжених у наших широтах, перевищують азіатські та південноєвропейські. До того ж жінки, у тому числі і вагітні, не дотримуються принципів здорового харчування, фаст-фуду тільки погіршують ситуацію.

Показник передчасного відшарування нормально розташованої плаценти не має значних коливань, його середнє значення знаходиться на рівні 3,2%.

Показник кесаревих розтинів при екстрагенітальній патології за наявності висновку спеціаліста поступово знижується за досліджуваний період. Його максимальний рівень 9% на початку – у 2001 р., потім даний показник поступово знижувався до мінімального рівня 1,7% у 2005 та 2006 рр., проте надалі спостерігається зовсім незначна тенденція до його зростання. Даний факт можна пояснити більш ретельним обстеженням жінок, що готуються до вагітності, та вагітних, проведенням більш прискіпливого та комплексного спостереження та консультування із суміжними спеціалістами, адекватного встановлення діагнозу.

На відміну від попередніх показань показник неспроможності рубця на матці постійно зростає. Найменший рівень відзначено у 2001 р. – 6,8%. За час спостереження даний показник зріс у 4,4 разу – до 30% у 2011 р. Це абсолютно прогнозована ситуація, адже утворюється «порочне коло» – чим більше жінок оперують під час пологів, тим більше показник рубців на матці. А якщо додати до цього ще й оперативне лікування міом матки, як лапаротомічне, так і лапароскопічне, то кількість жінок з рубцем на матці зростає в рази. Ще років п'ять-десять тому діагноз «рубець на матці» був стовідсотковим показанням до кесарева розтину, але зараз завдяки впровадженню протоколу надання медичної допомоги при вагінальних пологах у жінок з рубцем на матці вони мають змогу народити через природні пологові шляхи. Головним у даному випадку є професійне ведення пологів, адекватний моніторинг стану роділлі та плода.

Існує безліч причин, що призводять до розвитку АПД. Серед них великі розміри плода, багатоплідна вагітність, багатоводдя, міоми матки та ін. В останні роки у світі спостерігається тенденція щодо збільшення віку жінок, що народжують. Підвищується частота багатоплідних вагітностей зважаючи на зростання застосування додаткових репродуктивних технологій. Обтяжений акушерський та гінекологічний анамнез у роділь теж може призвести до розвитку АПД.

Фактори, що наведені вище, у будь-якому випадку впливають на перебіг вагітності та пологів. Неадекватне, необґрунтоване застосування пологостимулювальних засобів, передчасна або запізнена амніотомія теж призводять до розвитку АПД.

У дослідженні було проаналізовано частоту кесаревих розтинів при АПД, що не піддаються медикаментозній корекції (мал. 4).

Вивчення графіку, що зображений на мал. 4, демонструє поступове зниження рівня абдомінального розродження при АПД, що не коригуються медикаментозно. Найвищою – 23,6% була частота у 2002 р. Надалі рівень постійно знижується. Спостерігається незначний пік у 2006–2007 рр. – 11,4%. Найменший рівень відзначено у 2010 р. – 4,9%.

Визначено декілька причин, за яких знижується частота кесаревих розтинів з причини АПД, що не піддаються медикаментозному лікуванню.

Основним принципом ведення пологів є фізіологічність та якнайменша агресивність. Суворе регламентованість застосування пологостимулювальних препаратів, використання епідуральної аналгезії при дистопії шийки матки та дискоординованій пологовій діяльності покращують результати розродження, збільшуючи шанси жінок народити через природні пологові шляхи. Використання сучасних кардіотокографів дозволяють точніше оцінити характер пологової діяльності та призначити адекватне лікування при будь-яких відхиленнях. До того ж застосовуються новітні утеротонічні медичні засоби, удосконалюються схеми індукції та преіндукції пологової діяльності. Це є основою проведення пологів через природні пологові шляхи з найменшими ризиками як для матері, так і для плода. Адекватне своєчасне знеболювання пологів не лише позитивно впливає на пологову діяльність, а й покращує враження роділлі від пологів, нівелюючи больові відчуття, даючи можливість відпочити.

Отже, арсенал професійно підібраних заходів є запорукою успішного проведення пологів через природні пологові шляхи з найменшими ризиками як для матері, так і для дитини.

ВИСНОВКИ

1. Середній рівень кесаревих розтинів за 2002–2011 рр. становить 18,8%. В останню частину досліджуваного періоду рівень абдомінального розродження поступово знижується. Проте трирічний період не є показовим для встановлення позитивної тенденції зниження частоти абдомінального розродження.

2. Визначено середню частоту ургентних кесаревих розтинів, що становила 58,6%. За першу половину досліджуваного періоду даний показник не є стабільним, увесь час коливається у межах 2,4–8,7% у бік збільшення. Проте останніми роками відзначається превалювання планових абдомінальних розроджень, що демонструє світову тенденцію.

3. Аномалії пологової діяльності, що не піддаються медикаментозній корекції, є одним з основних показань для кесарева розтину з боку матері. Найбільшим (23,6%) рівень був у 2002 р. Надалі рівень постійно знижується. Спостерігається незначний пік у 2006–2007 рр. на рівні 11,4%. Найменший рівень відзначено у 2010 р. – 4,9%.

Анализ случаев абдоминального родоразрешения при аномалиях родовой деятельности**Ю.П. Вдовиченко, Н.П. Гончарук, Е.Ю. Гурженко**

Цель исследования: анализ частоты кесаревых сечений, их структуры по показаниям со стороны матери; изучение динамики частоты кесаревых сечений при аномалиях родовой деятельности (АРД) как показателя к оперативному родоразрешению на базе Киевского городского роддома № 1 за 2001–2011 гг.

Материалы и методы. Во время проведения исследования было изучено и проанализировано частоту кесаревых сечений в общем, частоту urgentных кесаревых сечений, структуру кесаревых сечений по показаниям со стороны матери, установлена частота кесаревых сечений при АРД, а также изучена динамика частоты кесаревых сечений при АРД как одного из основных показаний со стороны матери. Использовали истории родов рожениц, которые завершились абдоминальным путем.

Результаты. Отмечено повышение уровня кесаревых сечений. Количество urgentных кесаревых сечений постепенно снижается. Наблюдается значительное снижение частоты кесаревых сечений при аномалиях родовой деятельности, которые не поддаются медикаментозному лечению.

Заключение. Профессиональное ведение родов, адекватное обоснованное применение лекарственных препаратов, использование на практике современных медицинских средств, объективная оценка акушерской ситуации, кардиотокографическое сопровождение, своевременное и адекватное применение эпидуральной анальгезии положительно повлияли на увеличение числа родоразрешений через естественные родовые пути, что является приоритетом в профессиональной деятельности акушера-гинеколога.

Ключевые слова: кесарево сечение, аномалии родовой деятельности.

The analysis of abdominal delivery cases at labor activity anomalies**Yu.P. Vdovichenko, N.P. Goncharuk, E.Yu. Gurzhenko**

The objective: analysis of the frequency of cesarean sections, their structure according to the indications from the mother; study of the dynamics of the frequency of cesarean sections in case of abnormalities of labor activity (ALA) as indications for operative delivery on the basis of Kyiv City Maternity Hospital No. 1 for 2001-2011.

Patients and methods. During the study, the frequency of cesarean sections in general, the frequency of urgent cesarean sections, the structure of cesarean sections according to the indications from the mother's side, the frequency of cesarean sections in ALA were studied and analyzed, and the dynamics of the cesarean section rate in ARP as well as one of the main indications with Mother's side. The history of the delivery of labor was used, which culminated in the abdominal route.

Results. An increase in the level of cesarean sections was noted. The number of urgent cesarean sections is gradually decreasing. There has been a significant reduction in the incidence of cesarean sections in anomalies of labor, which are not amenable to drug treatment.

Conclusion. The professional management of births, adequate justified use of medicines, the use of modern medical means in practice, an objective assessment of the obstetrical situation, cardiotocographic support, timely and adequate use of epidural analgesia positively influenced the increase in the number of deliveries through the natural birth canal, which is a priority in the professional activity of the obstetrician-gynecologist.

Key words: caesarian section, anomalies of labor activity.

Сведения об авторах

Вдовиченко Юрий Петрович – 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

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

Гурженко Елена Юрьевна – Кафедра акушерства, гинекологии и перинатологии Национальной медицинской академии последипломного образования имени П.Л. Шупика, 01011, г. Киев, ул. Арсенальная, 5; тел.: (050) 165-75-25

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Духин А.О. Репродуктивное здоровье женщин после хирургического лечения гинекологических заболеваний: Дисс. ... д-ра мед. наук. – М.: 2005. – 335 с.
2. Кир Р.М. Миф об идеальной частоте кесарева сечения: комментарий и историческая перспектива // Медицинские аспекты здоровья женщины. – 2006. – № 3 (3).
3. Курцер М.А., Пороховой В.О., Капранов С.А., Гнетецкая В.А. Высокие технологии в акушерской практике / Современные технологии в диагностике и лечении гинекологических заболеваний. – 2007. – С. 520–521.
4. Лепихов С.В. Критерии родоразрешения кесаревым сечением: показания и последствия // Актуальні проблеми сучасної медицини. – 2010. – Т. 9, № 4. – С. 53–55.
5. Логутова Л.С. Оптимизация кесарева сечения. Медицинские и социальные аспекты: Автореф. дисс. ... д-ра мед. наук. – М., 1996. – 48 с.
6. Савицкий Г.А., Савицкий А.Г. Биомеханика физиологической и патологической родовой схватки. – СПб.: ЭЛБИ, 2003. – 287 с.
7. Сидорова И.С. Современные принципы ведения родов при слабости родовой деятельности / Сидорова И.С., Макаров И.О., Овешникова Т.З. и др. // Акушерство и гинекология. – 2000. – № 5. – С. 22–26.
8. Чернуха Е.А. Ведение родов высокого риска / Чернуха Е.А., Комиссарова Л.М., Пучко Т.К. и др. // Росс. мед. журнал. – 2001. – № 1. – С. 26–31.
9. Фролова О.Г., Николаева Е.И., Рябинкина И.Н. Организация первичной акушерско-гинекологической помощи в условиях реформирования здравоохранения / Акушерство и гинекология. – 2007. – № 3. – С. 59–60.
10. Albers L.L. The duration of labor in healthy women // J. Perinatol. – 1999. – Vol. 19, № 2. – P. 114–119.
11. Alvarez H., Caldeyro-Barcia R. The normal and abnormal contractility of the uterus during labor // Gynaecologie Basel. – 1954. – Bd. 138. – S. 198–212.
12. Hudson CA, López Bernal A. Phosphorylation of proteins during human myometrial contractions: A phosphoproteomic approach. Biochem Biophys Res Commun. 2016 Dec.; P. 84–91.
13. Salim R. Continuous compared with intermittent epidural infusion on progress of labor and patient satisfaction / R. Salim, Z. Nachum, R. Moscovici, M. Lavee, E. Shalev // Obstet. Gynecol. – 2005. – Vol. 106. – № 2. – P. 301–306.

Статья поступила в редакцию 12.06.17

Дослідження ефективності актографії у групі ризику розвитку плацентарної дисфункції у III триместрі вагітності

С.І. Жук, В.І. Ошовський, О.Г. Соловей

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

Мета дослідження: порівняння частоти діагностики патологічних станів плода у групі ризику розвитку плацентарної дисфункції (ПД) у III триместрі вагітності.

Матеріали та методи. У рандомізованому контрольованому дослідженні взяли участь 240 вагітних у III триместрі вагітності з факторами ризику розвитку ПД. У I групі (група втручання, n=115) проведено інструктаж стосовно щоденної актографії. Пацієнткам було рекомендовано рахувати рухи плода після 28 тиж вагітності у вечірній пік емоційної активності (з 20 до 22 год) – щонайменше 10 рухів протягом 2 год. За відсутності достатньої кількості рухів було рекомендовано запис КТГ у ранковий пік емоційної активності (7–11 год). У II (контрольний) групі (n=125) пацієнтки отримували стандартний допологовий догляд.

Результати. Проведено аналіз особливостей перебігу III триместра, пологів та раннього післяпологового періоду. Виявлено, що підрахунок рухів плода у вечірній пік емоційної активності не впливає на перинатальні показники, однак дозволяє покращити виявлення затримки росту плода і не збільшує інтенсивності використання медичних ресурсів.

Заключення. Підвищення материнської обізнаності щодо підрахунку рухової активності плода забезпечує оптимізацію антенатального моніторингу.

Правильне застосування методики підрахунку рухів плода дозволить використовувати додаткові діагностичні методи за наявності тривожних сигналів, що, у свою чергу, може мати економічну доцільність для системи охорони здоров'я. **Ключові слова:** актографія, фетальний моніторинг, плацентарна дисфункція, затримка росту плода.

Рухова активність є простим доступним маркером стану плода, який може оцінювати вагітна, приймаючи таким чином безпосередню участь у фетальному моніторингу [2, 9]. Материнське відчуття поступового зменшення кількості рухів є важливою ознакою і може свідчити про увімкнення компенсаторних реакцій внутрішньоутробного гомеостазу [1–5]. Так, за даними літератури, зниження активності плода може передувати таким станам, як затримка внутрішньоутробного росту плода, передчасні пологи, антенатальна загибель плода [6–8]. Отже, своєчасне інформування жінкою ліка-

ря про зниження рухової активності плода дозволяє прийняти своєчасні діагностичні або лікувальні заходи [2, 10–12].

Методи актографічного моніторингу можна розділити на дві групи: формальний підрахунок рухів плода із заданими межами або суб'єктивне оцінювання вагітною рухової активності (більше чи менше ніж завжди) [15].

Існує брак доказів чутливості і специфічності для різноманітних кількісних визначень зниженої рухової активності плода, які були запропоновані протягом останніх десятиріч. З іншого боку, немає жодних переконливих доказів того, що будь-який з них може знизити перинатальну захворюваність і смертність [2, 3, 13, 14]. Навіть більш точний формальний підрахунок рухів плода ставиться під сумнів серед багатьох фахівців [16]. Критики даного методу наголошують, що перманентна актографія може зумовити у пацієнтки «психологічний дистрес» [2–4] і стати причиною частих необґрунтованих консультацій, а іноді навіть акушерських втручань (індукція пологів, кесарів розтин) [16–18].

Розвиток плацентарної дисфункції (ПД) зумовлений морфофункціональними змінами у плаценті і часто супроводжується гіпоксемією плода та затримкою його росту, що є однією з основних причин перинатальної захворюваності та смертності (20% випадків перинатальної смертності безпосередньо пов'язано з патологією плаценти). При поглибленні гіпоксемії збільшується частка анаеробного гліколізу, що зменшує кількість АТФ у крові плода, а отже – вимагає ергономічного метаболізму.

На нашу думку, актографія у групі ризику розвитку ПД може бути ефективним методом профілактики антенатальної загибелі плода та покращення показників здоров'я новонароджених.

Мета дослідження: порівняння частоти діагностики патологічних станів плода у групі ризику розвитку ПД у III триместрі вагітності.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

У рандомізованому контрольованому дослідженні взяли участь 240 вагітних у III триместрі вагітності з факторами ризику розвитку ПД (табл. 1), випадково віднесені до однієї з двох груп. Набір пацієнток відбувався серед контингенту

Таблиця 1

Фактори ризику розвитку плацентарної дисфункції

Група ризику	Фактор ризику
Персональний ризик	Вік понад 35 або молодше 18 років, паління, ПД в анамнезі, перші майбутні пологи
Плацентарний ризик	Підвищення резистентності у маткових артеріях, патологічні біохімічні показники скринінгу II триместра
Кардіоваскулярний ризик	Гіпертензивні розлади
Тромботичний ризик	Спадкова тромбофілія, тромбози в анамнезі
Метаболічний ризик	Цукровий діабет, надмірна маса тіла

Частота досліджуваних явищ у групах дослідження

Критерій	I група, n=115	II група, n=125	СШ та 95%ДІ
	Абс. число	Абс. число	
Підвищення резистентності в артеріях пуповини	22**	19	0,795 [0,41 - 1,54]
Олігогідрамніон	17**	14	0,38 [0,35 - 1,62]
ЗРП (загальна кількість)	13**	18	0,38 [0,59 - 12,71]
ЗРП, не діагностована до народження	2*	11	5,06 [1,11 - 23,03]
Дистрес плода	9**	12	0,167 [0,05 - 0,57]

Примітки: * – значущі відмінності показників порівняно з іншою групою; ** – незначущі відмінності показників порівняно з іншою групою.

Київського міського пологового будинку №2 та медичного центру «Уніклініка» у терміні 26–28 тиж вагітності протягом другого півріччя 2016 р.

Критеріями виключення з дослідження були: акушерська патологія, діагностована у II триместрі вагітності (пreekлампсія, гестаційний діабет, затримка росту плода), багатоплідність, патологічний каріотип та вади розвитку плода.

Рандомізацію проведено за допомогою програмного забезпечення, у якому генерувався список випадкового розподілу з однаковою ймовірністю у кінцевому підсумку потрапити в одну з двох груп.

У I групі (група втручання, n=115) проведено інструктаж стосовно щоденної актографії. Пацієнткам було рекомендовано рахувати рухи плода після 28 тиж вагітності у вечірній пік емоційної активності (з 20 до 22 год) – щонайменше 10 рухів протягом 2 год. За відсутності достатньої кількості рухів було рекомендовано запис КТГ у ранковий пік емоційної активності (7–11 год). У II (контрольній) групі (n=125) пацієнтки отримували стандартний допологовий догляд. Демографічна і акушерська інформація була ретельно задокументована.

На момент включення у дослідження групи були зіставними за станами соматичного й репродуктивного здоров'я, спадкового анамнезу, антропометричних та лабораторних показників.

Було порівняно частоту діагностики таких станів:

- (1) затримка внутрішньоутробного росту плода;
- (2) дистрес плода;
- (3) олігогідрамніон;
- (4) патологічний кровотік в артеріях пуповини;
- (5) централізація кровообігу плода;
- (6) перинатальна смерть.

До вторинних критеріїв порівняння віднесено такі:

- (1) оцінка за шкалою Апгар на 1-й і 5-й хвилинах;
- (2) затримка внутрішньоутробного росту плода, не діагностована до народження;
- (3) кількість додаткових консультацій;
- (4) використання ресурсів охорони здоров'я (наприклад проведення додаткових записів КТГ);
- (5) втручання до або під час пологів (наприклад частота кесарева розтину).

Статистичне оброблення даних виконували у статистичному пакеті SPSS 13 (©SPSS Inc). Усі отримані кількісні анамнестичні, клінічні, лабораторні й інструментальні дані оброблені методами варіаційної статистики. Для кожного кількісного параметра були визначені: середнє значення, середнє квадратичне відхилення (δ), помилка середнього, медіана, 95% довірчий інтервал; для якісних даних – частота, помилка.

Для порівняння параметричних даних (після перевірки кількісних даних щодо нормального розподілу за допомогою тестів Колмогорова–Смірнова та Шапіро–Вілка) застосовували метод ANOVA (для декількох груп) і t-критерій Стьюдента для двох незалежних вибірок. Статистично значущі-

ми вважали відмінності при $P < 0,05$ (95% рівень значущості) і при $P < 0,01$ (99% рівень значущості).

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

У результаті порівняння частоти первинних критеріїв між групами значущих відмінностей не виявлено (табл. 2).

Частота затримки росту плода (ЗРП) не відрізнялася між групами (див. табл. 2), але такий діагноз частіше встановлювали антенатально у групі актографії, ніж у контрольній групі.

Частота додаткових консультацій у зв'язку з підвищеною материнською стурбованістю щодо рухової активності плода не відрізнялася між групами: 15 (13,0%) – у групі втручання порівняно з 13 (10,4%) у контрольній групі (RR: 1,2 (95% ДІ 0,9–1,7; $p=0,228$).

Під час консультацій у зв'язку зі зниженням рухової активності плода було проведено оцінювання відповідності даних фетометрії гестаційному терміну вагітності. Не визначено статистично значущих відмінностей між групами щодо частоти необґрунтованих додаткових втручань (КТГ, ехоскопія, госпіталізація).

Середній гестаційний вік на момент пологів не мав значущих відмінностей між групами і становив $254 \pm 27,6$ та $258 \pm 25,9$ відповідно ($p=0,402$).

Частота індукції пологів (24; 13/11) не мала значущої різниці між групою втручання і контрольною групою: 6 (46,1%) порівняно з 5 (45,4%) – гестаційний вік, 5 (38,5%) проти 4 (36,3%) – показання з боку плода і 3 (15,3%) порівняно з 2 (18,2%) – показання з боку матері відповідно ($p=0,173$). Частота кесаревих розтинів не відрізнялася між групами і становила 21 (18,2%) та 25 (19,2%) відповідно ($p=0,126$). Показники оцінювання за шкалою Апгар значуще не відрізнялися, перинатальні втрати були відсутні.

Порівняння результатів дослідження в обох групах не надало достовірних даних про те, що підрахунок рухової активності плода у піки емоційної активності впливає на перинатальні наслідки. Для цього існує декілька пояснень.

По-перше, на сьогодні немає засобів лікування ПД та затримки внутрішньоутробного росту плода, а площина наукового пошуку лежить у сфері профілактики даних станів. Отже, суттєво вплинути на результат може лише адекватний моніторинг та визначення оптимального терміну пологів.

По-друге, клінічні рішення, що лежать в основі ургентного розродження у випадку появи несприятливих ознак з боку плода, можуть мати як позитивний (профілактика антенатальної загибелі) так і негативний характер (ятрогенна незрілість).

І по-третє, дане дослідження має невелику кількість спостережень і ставило за мету лише перевірку первинної гіпотези.

Отже, у даному дослідженні не виявлено відмінностей у рівні перинатальної смертності чи захворюваності за використання актографії в емоційній піки рухової активності. Од-

нак констатовано поліпшену ідентифікацію плода з затримкою росту, маркером якої є зниження рухової активності. Антенатальне виявлення таких плодів за допомогою оцінювання рухової активності полегшує та забезпечує своєчасний моніторинг, а отже – потенційно може впливати на перинатальні наслідки, що потребує подальшого вивчення.

У дослідженні встановлено: стурбованість серед фахівців охорони здоров'я щодо підрахунку рухів як економічно недоцільного і трудомісткого є невиправданою, оскільки підрахунок рухової активності плода не призводить до більш інтенсивного використання ресурсів.

ВИСНОВКИ

1. Визначити достовірність впливу запропонованого методу підрахунку рухової активності плода на зниження по-

Исследование эффективности актографии в группе риска развития плацентарной дисфункции в III триместре беременности С.И. Жук, В.И. Ошовский, Е.Г. Соловей

Цель исследования: сравнение частоты диагностики патологических состояний плода в группе риска развития плацентарной дисфункции (ПД) в III триместре беременности.

Материалы и методы. В рандомизированном контролируемом исследовании приняли участие 240 беременных в III триместре беременности с факторами риска развития ПД. В I группе (группа вмешательства, n=115) проведен инструктаж относительно ежедневной актографии. Пациенткам было рекомендовано считать движения плода после 28 нед беременности в вечерний пик эмоциональной активности (с 20 до 22 ч) – не менее 10 движений в течение 2 ч. При отсутствии достаточного количества движений было рекомендовано запись КТГ в утренний пик эмоциональной активности (7–11 ч). Во II (контрольной) группе (n=125) пациентки получали стандартный дородовой уход.

Результаты. Проведен анализ особенностей течения III триместра, родов и раннего послеродового периода. Выявлено, что подсчет шевелений плода в вечерний пик эмоциональной активности не влияет на перинатальные показатели, однако позволяет улучшить выявление задержки роста плода и не повышает интенсивности использования медицинских ресурсов.

Заключение. Повышение материнской осведомленности относительно подсчета двигательной активности плода обеспечивает оптимизацию антенатального мониторинга.

Правильное применение методики подсчета движений плода позволит использовать дополнительные диагностические методы при наличии тревожных сигналов, что, в свою очередь, может иметь экономическую целесообразность для системы здравоохранения.

Ключевые слова: актография, фетальный мониторинг, плацентарная дисфункция, задержка роста плода.

казників перинатальної захворюваності та смертності у групі втручання не вдалося у зв'язку з недостатнім розміром вибірки, що вимагає проведення більш об'ємного багаточетного, рандомізованого, контрольованого дослідження у гетерогенній популяції.

2. Зниження рухової активності плода є одним із маркерів затримки внутрішньоутробного росту плода.

3. Підвищення материнської обізнаності щодо підрахунку рухової активності плода забезпечує оптимізацію антенатального моніторингу.

4. Правильне застосування методики підрахунку рухів плода дозволить використовувати додаткові діагностичні методи за наявності тривожних сигналів, що, у свою чергу, може мати економічну доцільність для системи охорони здоров'я.

The study of the effectiveness of actography in the risk group of placental dysfunction in the third trimester of pregnancy S.I. Zhuk, V.I. Oshovskiy, Ye.G. Solovey

The objective: was to compare the frequency of diagnosis of fetal pathological conditions in the risk group of placental dysfunction (PD) in the III trimester of pregnancy.

Patients and methods. In a randomized controlled study, 240 pregnant women in the III trimester of pregnancy with risk factors for PD development participated. In group I (intervention group, n=115), instruction was given on the daily actography. Patients were advised to consider fetal movements after 28 weeks of pregnancy in the evening peak of emotional activity (from 20 to 22 hours) – at least 10 movements within 2 hours. In the absence of sufficient movements, it was recommended to record CTG in the morning peak of emotional activity (7–11 H). In the 2nd (control) group (n=125), the patients received standard prenatal care.

Results. The features of the course of the III trimester, childbirth and the early postpartum period were analyzed. It was revealed that the calculation of fetal movements in the evening peak of emotional activity does not affect perinatal indices, however it allows to improve detection of fetal growth retardation and does not increase the use of medical resources.

Conclusion. Increasing maternal awareness of the calculation of motor activity in the fetus ensures the optimization of antenatal monitoring. The correct application of the fetal counting technique will allow the use of additional diagnostic methods in the presence of alarm signals, which, in turn, may have economic feasibility for the health-care system.

Key words: actography, fetal monitoring, placental dysfunction, fetal growth retardation.

Сведения об авторах

Жук Светлана Ивановна – Кафедра акушерства, гинекологии и медицины плода Национальной медицинской академии имени П.Л. Шупика, 04074, г. Киев, ул. Мостицкая, 11. E-mail: zhuksvitlana@ukr.net

Ошовский Виктор Иванович – Кафедра акушерства, гинекологии и медицины плода Национальной медицинской академии имени П.Л. Шупика, 04074, г. Киев, ул. Мостицкая, 11. E-mail: pirhospr@gmail.com

Соловей Елена Геннадиевна – Кафедра акушерства, гинекологии и медицины плода Национальной медицинской академии имени П.Л. Шупика, 04074, г. Киев, ул. Мостицкая, 11. E-mail: elena.bukova1986@mail.ru

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Заболотна А.В., Бричевська С.М., Івженко Н.С., Курманська Л.Г., Константинов К.К. Особливості перебігу вагітності і пологів, які обумовили гіпоксію плода та асфіксію новонародженого // Збірник наук. праць Асоціації акуш.-гінек. України. – К.: Абрис, 2000. – С. 477–479.
2. Заболотна А.В., Голянський О.В., Дмитриченко Л.М. Показники біофізичного профілю плода у новонароджених, які народились у стані асфіксії // Збірник наук. праць Асоціації акуш.-гінек. України. – К.: «Інтермед», 2002. – С. 178–181.
3. Lau MS, Tan JV, Tan TY, Gomez JM, Yeo GS. Idiopathic chronic fetomaternal haemorrhage resulting in hydrops – a

case report. Annals of the Academy of Medicine Singapore 2003; 32: 642–644.
4. Leader LR, Baillie P, Van Schalkwyk DJ. Fetal movements and fetal outcome: a prospective study. Obstetrics and Gynecology 1981; 57: 431–436.
5. Liston RM, Cohen AW, Mennuti MT, Gabbe SG. Antepartum fetal evaluation

by maternal perception of fetal movement. Obstetrics and Gynecology 1982; 60: 424–42.
6. Lobb MO, Beazley JM, Haddad NG. A controlled study of daily movement counts in the prevention of stillbirths. Journal of Obstetrics and Gynaecology 1985; 6: 87–91.
7. Malcus P, Bjorklund LJ, Lijja M,

Teleman P, Laurini R. Massive fetomaternal hemorrhage: diagnosis by cardiotocography, Doppler ultrasonography and ST waveform analysis of fetal electrocardiography. *Fetal Diagnosis and Therapy* 2006; 21: 8–12.

8. National Collaboration Centre for Women's and Children's Health. Antenatal care: routine care for the healthy pregnant woman. RCOG Press, London 2003; 105–106.

9. Pearson JF, Weaver JB. Fetal activity and fetal wellbeing: an evaluation. *British Medical Journal* 1976; 1: 1305–1307.

10. Ribbert LS, Nicolaides KH, Visser GH. Prediction of fetal acidemia

in intrauterine growth retardation: comparison of quantified fetal activity with biophysical profile score. *British Journal of Obstetrics and Gynaecology* 1993; 100: 653–656.

11. Saastad E, Froen JF. Reduced fetal movements – clinical management, recommendations and information. *Tidsskrift for den Norske laegeforening* 2005; 125: 2627–2630.

12. Saastad E, Tveit JvH, Bordahl PE, Stray-Pedersen B, Froen JF. Information and maternal concerns for decreased fetal movements. *Proceedings of the Norwegian Perinatal Society Conference*. 2006.

13. Sergent F, Lefevre A, Verspyck E,

Marpeau L. Decreased fetal movements in the third trimester: what to do. *Gynecology, Obstetrics and Fertility* 2005; 33: 861–869.

14. Thomas A, Mathew M, Unciano Moral E, Vaclavinkova V. Acute massive fetomaternal hemorrhage: case reports and review of the literature. *Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica* 2003; 82: 479–480.

15. Tveit JvH, Saastad E, Bordahl PE, Stray-Pedersen B, Froen JF. The epidemiology of decreased fetal movements. *Proceedings of the Norwegian Perinatal Society Conference* Bodo, Norway, 2006.

16. Weisberg L, Kingdom J, Keating S,

Ryan G, Seaward G, Kelly E, et al. Treatment options in fetomaternal hemorrhage: four case studies. *Journal of Obstetrics and Gynaecology Canada* 2004; 26: 893–898.

17. Yigiter AB, Kavak ZN. Normal standards of fetal behavior assessed by four-dimensional sonography. *Journal of Maternal, Fetal and Neonatal Medicine* 2006; 19: 707–721.

18. Zizka Z, Calda P, Zlatohlavkova B, Haakova L, Cerna M, Jirasek JE, et al. Massive fetomaternal transplacental hemorrhage as a perinatology problem, role of ABO fetomaternal compatibility – case studies. *Medical Science Monitor* 2001; 7: 308–311.

Статья поступила в редакцию 08.07.17

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.

Особливості моніторингу стану плода у вагітних з обтяженим акушерським анамнезом

Л.І. Воробей

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

Мета дослідження: встановлення особливостей оцінювання функціонального стану плода у вагітних з перинатальними втратами в анамнезі.

Матеріали та методи. Були обстежені 89 вагітних із перинатальними втратами в анамнезі. Оцінювання функціонального стану плода здійснювали стандартним методом кардіотокографії та визначення варіабельності серцевого ритму плода – методом кардіоінтервалографії.

Результати. Отримані дані свідчать про зниження рівня SDNN, RMSSD і рNN50 у вагітних з перинатальними втратами в анамнезі, що свідчить про перевагу парасимпатичних впливів на міокард плода у стані спокою ($p < 0,05$). Проведені дослідження часових математичних характеристик варіабельності серцевого ритму плода виявили достовірне переважання метаболічно-гуморального контуру регуляції у жінок з фізіологічним перебігом вагітності ($p < 0,05$). Динамічне визначення індексу напруження у вагітних з перинатальними втратами в анамнезі. Кардіотокографія не виявила достовірної різниці функціонального стану плода у жінок досліджуваних груп ($p > 0,05$).

Заключення. У жінок з обтяженим акушерським анамнезом на тлі дизрегуляції вегетативної нервової системи спостерігається значне напруження регуляторних систем і централізація управління серцевим ритмом плодів. Співставлення даних кардіотокографії та виявлених ознак симпатичної гіперактивації за результатами кардіоінтервалографії можуть бути підставою для встановлення доклінічних ознак гестаційної патології у вагітних з перинатальними втратами в анамнезі.

Ключові слова: перинатальні втрати, оцінювання функціонального стану плода, кардіотокографія, кардіоінтервалографія, вегетативна нервова система.

Однією з ключових проблем сучасного акушерства є зростання частоти патології вагітності, тому профілактика акушерських та перинатальних ускладнень залишається надзвичайно актуальною.

Формування функціональної системи «мати–плацента–плід» спрямоване на підтримку оптимальних умов розвитку ембріона та пов'язана з виникненням складних і взаємозумовлених адаптаційних процесів, котрі забезпечують взаємозв'язок організму матері і плода до моменту його народження [13].

Існує багато наукових робіт, що висвітлюють етіопатогенетичні фактори розвитку перинатальних ускладнень, але вплив нейровегетативної дисфункції материнського організму на розвиток акушерської та перинатальної патології вивчений недостатньо.

Вегетативна нервова система (ВНС) є основним регуляторним механізмом, що впливає на функціональний стан органів та систем і адаптує їхню діяльність до умов навколиш-

нього середовища. При цьому у стані спокою переважає вагусна регуляція, а стресова ситуація приводить до активації симпатичної нервової системи (СНС) [20].

ВНС, будучи однією з основних адаптаційних систем, забезпечує формування гестаційного гомеостазу, зокрема бере участь у пристосуванні серцево-судинної системи (ССС) до динамічно мінливих умов [14]. ВНС здійснює координувальну функцію і забезпечує адекватний рівень адаптаційних процесів у функціональній системі «мати–плацента–плід» під час вагітності і пологів [1].

Симпатичний і парасимпатичний відділи ВНС, які є ефекторними ланками, здійснюють динамічне управління кровообігом і вносять значний вклад у формування варіабельності ритму серця і артеріального тиску [10]. Реакції судин плаценти на різноманітні стимули нервового і гуморального характеру є ключовими для перебігу і наслідків вагітності.

Якщо стресовий вплив надзвичайно інтенсивний або надмірно тривалий, адаптаційний синдром через короткочасну стадію резистентності переходить у стадію виснаження, що призводить до патологічних змін адаптаційних систем організму [4].

Реакції гестаційної дезадаптації характеризуються переважанням симпатичних впливів [8].

Перинатальні втрати (ПВ) в анамнезі є психічною травмою. Пережитий стрес на тлі ПВ може негативно впливати на перебіг наступної вагітності [6].

Літературні дані свідчать, що після двох попередніх викиднів ризик втрати наступної вагітності зростає до 38%, а після трьох сягає 40–45% [7].

Патогенний вплив психоемоційного напруження зумовлений, насамперед, порушенням регуляції центральних і периферійних систем гомеостазу. За поглиблення психоемоційних порушень у результаті перенапруження відбувається зрив адаптаційних процесів, який супроводжується пригніченням вегетативних ефекторних систем [19].

Зміни вегетативних процесів у материнському організмі приводять до змін у руховій активності і ритмі серцебиття плода. Провідною ланкою у ланцюзі цих вегетативних реакцій є зміни матково-плацентарного і поєданого з ним плодово-плацентарного кровообігу [9].

Стандартним методом дослідження функціонального стану плода є проведення кардіотокографії (КТГ).

Необхідною умовою успішного антенатального моніторингу методом КТГ є його аналіз у період активного стану плода, що характеризується руховою активністю, акцелераціями і високою варіабельністю частоти серцевих скорочень (ЧСС) [12].

За даними КТГ-реєстрації у спокої плід демонструє запрограмовану ареактивність серцевої діяльності, що може бути розцінено як ознака патології, оскільки цей метод не дозволяє уявити фрактальну структуру ритму плода, а також ініціальні механізми мінливості серцевих циклів [11].

За даними літератури, частка помилкових висновків при КТГ сягає 10–25%, а при формуванні довгострокових прогнозів стає неприпустимо великою [5].

Для оцінювання рівня стресу, адаптаційних можливостей і функціонального стану ВНС використовується аналіз варіабельності серцевого ритму (BCP), що лежить в основі кардіоінтервалографії (КІГ) [15].

Досліджуючи BCP матері і плода в реальному масштабі часу, можна отримати інформацію про стан енергозабезпечення, гуморальної і нейровегетативної регуляції, їхні зміни при стресових та інших станах, адаптаційні можливості і резерви системи «мати–плацента–плід» [16].

Дані BCP відображають життєво важливі показники управління фізіологічними функціями організму – вегетативний баланс і функціональні резерви механізмів його управління [3].

Це дозволяє вивчити функціональний стан організму матері та плода і, таким чином, розробити методи корекції та профілактики акушерських ускладнень.

Ураховуючи викладене вище, своєчасне оцінювання функціонального стану плода, який є відображенням процесів у системі «мати–плацента–плід», надзвичайно актуальне для попередження ускладнень у вагітних з обтяженим акушерським анамнезом.

Мета дослідження: установлення особливостей оцінювання функціонального стану плода у вагітних з ПВ в анамнезі.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Дослідження проводили на базі Київського міського центру репродуктивної та перинатальної медицини.

За даними анамнезу було сформовано дві рандомізовані групи дослідження: у I групу (основну) було включено 89 жінок з ПВ при попередніх вагітностях, у II групу (контрольну) – 87 жінок з фізіологічним перебігом вагітності.

Усі жінки були зрісли за віком, терміном вагітності та паритетом пологів.

З метою вивчення стану плода проводили оцінювання BCP плода у III триместрі вагітності шляхом КІГ, визначеної за допомогою фетального монітору «Кардіолаб Бебі-Кард» НТЦ «ХАІ-Медика» (Харків, Україна). Прийнята у системі методика аналізу BCP плода полягає у вимірюванні параметрів BCP у тимчасовій і частотній області і їхній інтерпретації.

Під час аналізу визначали основні показники спектральної щільності потужності [2, 18, 11]:

– HF (High Frequency) – височастотний компонент, пов'язаний з парасимпатичними реакціями на дихальні рухи живота матері та зі змінами амніотичного тиску.

– LF (Low Frequency) – низькочастотний компонент, відображає активність підкіркових симпатичних центрів та коливання власного осцилятора у системі регуляції тиску.

– VLF (Very Low Frequency) – дуже низькочастотний компонент, пов'язаний з центральною метаболічно-гуморальною регуляцією.

Також вивчали тимчасові математичні характеристики BCP плода [21]:

- SDNN, мс – середньоквадратичне відхилення послідовних RR-інтервалів, показник сумарного ефекту вегетативної регуляції кровообігу, відображає загальний тонус ВНС;

- RMSSD, мс – корінь квадратний середньоквадратичних відхилень послідовних RR-інтервалів, міра потужності височастотних нейрогуморальних впливів, активності парасимпатичної ланки ВНС;

- рNN50 – відсоток кількості пар послідовних кардіоінтервалів, що відрізняються більш ніж на 50 мс, показник співвідношення активності парасимпатичної і симпатичної ланок ВНС;

- АМо – амплітуда моди, відображає ступінь впливу симпатичного відділу ВНС;

- Мо – мода, характеризує активність гуморального каналу регуляції серцевого ритму;

- ІН – індекс напруження, інформує про ступінь напруженості компенсаторних механізмів організму і рівні функціонування центральної контури регуляції ритму серця.

Вихідний вегетативний тонус (ІН1) визначали у спокої. З метою визначення вегетативної реактивності плода після проведення функціональної проби із затримкою дихання на видиху оцінювали ІН2.

Стандартне оцінювання функціонального стану плода проводили шляхом КТГ на апараті «Avalon FM20». Оцінювання КТГ проводили за основними параметрами: базальний ритм частоти серцевих скорочень плода (БЧСС), амплітудно-тимчасові характеристики акцелерацій і децелерацій, варіабельність [22]. Параметри оцінювали за шкалою Фішера (W. Fisher, 1976):

– 8–10 балів – задовільна реактивність серцевої діяльності плода.

– 5–7 балів – ознаки порушення реактивності ССС плода.

– 4 бали і менше – виражені ознаки порушення реактивності ССС плода.

Отримані результати оброблені за допомогою стандартних методів варіаційної статистики. Достовірність відмінностей обчислювали за критерієм Стьюдента.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Результати КІГ дозволяють оцінити стан регуляторних механізмів ВНС, що контролюють функціонування ССС.

При фізіологічній вагітності у плода домінує метаболічна ланка регуляції, спостерігається висока стабілізуюча активність центральної симпатичної регуляції та досить слабка активність тонуусу парасимпатичної нервової системи [2].

Показники BCP плодів у групах дослідження, M±m

Показник	I група	II група
SDNN	16,2±3,9	39,0±5,2
RMSSD	9,6±3,12	25,1±4,64
рNN50	2,1±1,5	9,4±3,1
Mo	0,29±0,05	0,49±0,07
AMo	65,7±5,03	39,4±5,23
VLF	389,1±20,7	1796,5±406,9
LF	32,5±4,9	181,8±14,3
HF	27,4±4,7	89,7±3,2

Зменшення SDNN у вагітних з ПВ – 16,2±3,9 проти 39,0±5,2 у жінок з фізіологічним перебігом вагітності свідчить про зниження механізмів регуляції кардіоритму плода на гіпоталамо-гіпофізарному рівні у жінок I групи, $p < 0,05$ (таблиця).

Одночасне зниження рівня RMSSD у I групі – 9,6±3,12 проти 25,1±4,64 у II групі та рNN50 – 2,1±1,5 проти 9,4±3,1 відповідно констатує перевагу парасимпатичних впливів на міокард плода у жінок з ПВ в анамнезі ($p < 0,05$).

Показник, що характеризує активність гуморального каналу регуляції серцевого ритму (Мо) був достовірно нижчий у плодів I групи (0,29±0,05), ніж у II групі (0,49±0,07).

Показник АМо, який відображає ступінь впливу симпатичного відділу ВНС, навпаки, переважав у пацієток I групи – 65,7±5,03 проти 39,4±5,23 у пацієток з фізіологічним перебігом вагітності ($p < 0,05$).

Проведені дослідження часових математичних характеристик ВСР плода виявили достовірне переважання метаболічно-гуморального контуру у II групі, ніж у вагітних з ПВ (VLF становив 1796,5±406,9 проти 389,1±20,7 відповідно).

У I групі на тлі низьких значень VLF також спостерігались зменшені рівні LF (32,5±4,9 проти 181,8±14,3 у жінок II групи) та HF (27,4±4,7 проти 89,7±3,2 відповідно), що свідчить про зниження як метаболічно-гуморальних, так і парасимпатичних (барорефлекторних) впливів на ССС у жінок з обтяженим акушерським анамнезом – ОАА ($p < 0,05$).

Визначення ІН у спокої та після функціональної навантажувальної проби виявило централізацію регуляції ритму серця та значне напруження компенсаторних механізмів плода у жінок з ОАА.

Так, у вагітних з ПВ в анамнезі відзначено достовірно підвищений рівень ІН1 порівняно з вагітними II групи (996,2±31,7 проти 310,2±18,3 відповідно) та ІН2 (1443,2±37,6 проти 412,1±37,4±21 відповідно) (мал. 1).

Виявлена стабільність даного показника у пацієток II групи після навантажувальної проби відображає функціональну рівновагу серцевої регуляції та відповідно здатність плода зберігати гомеостаз при фізіологічному перебігу вагітності.

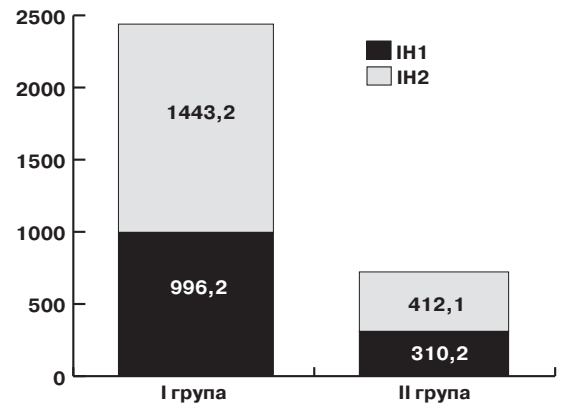
Отримані дані висвітлюють неефективну роботу нейрогуморальних регуляторних впливів у плода на тлі хронічного стресу у матері з ОАА.

Під час аналізу КТГ найбільш достовірним індикатором стану плода є варіабельність частоти серцевого ритму плода. Зниження варіабельності аж до її відсутності спостерігається при дистресі плода, коли компенсаторні механізми фетоплацентарного комплексу не в змозі підтримувати насичення мозку киснем на достатньому рівні. У період спокійного стану плода величина амплітуди осциляцій зазвичай знаходиться на нижній межі нормальних значень [17].

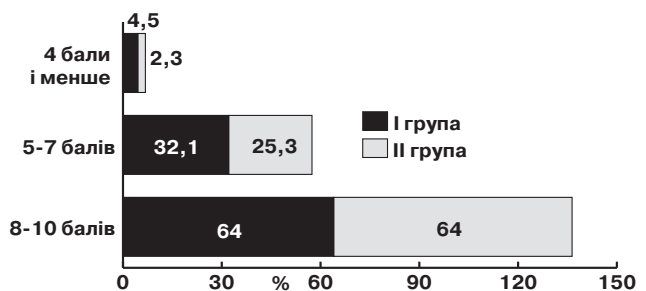
Під час оцінювання функціонального стану плода методом КТГ задовільну реактивність серцевої діяльності плода (8–10 балів) було виявлено у 57 (64%) випадках у жінок з ПВ та в 63 (72,4%) випадках у вагітних II групи. Оцінка 5–7 балів, що відображає ознаки порушення реактивності ССС плода, була зафіксована у 28 (32,1%) пацієток I групи проти 22 (25,3%) жінок з фізіологічним перебігом вагітності. Дистрес плода був діагностований у 4 (4,5%) випадках у жінок з ОАА та у 2 (2,3%) жінок II групи ($p > 0,05$) (мал. 2).

Отже, оцінювання функціонального стану плода методом КТГ не виявило достовірної різниці між досліджуваними групами. Ознаки порушення реактивності ССС плода реєстрували в обох групах, що можна пояснити, насамперед, зниженням варіабельності частоти серцевого ритму плода під час сну як у жінок I, так і II групи.

На підставі зіставлення даних КТГ та виявлених ознак надмірної симпатичної активності за результатами КІГ



Мал. 1. Вегетативна адаптація плода у спокої та після функціональної проби



Мал. 2. Оцінювання функціонального стану плода методом КТГ

можуть бути встановлені доклінічні ознаки гестаційної патології.

Ураховуючи викладене вище, можна відзначити, що метод КІГ є об'єктивним методом дослідження функціонального стану та рівня адаптаційних можливостей плода.

ВИСНОВКИ

1. У вагітних з обтяженим акушерським анамнезом (ОАА) на тлі дизрегуляції вегетативної нервової системи (ВНС) спостерігається значне напруження регуляторних систем з централізацією управління серцевим ритмом плодів.
2. Проведення функціональної проби виявляє значне напруження компенсаторних механізмів плодів у вагітних з ОАА.
3. Кардіотокографія (КТГ) є стандартним ефективним методом дослідження функціонального стану плода, але має залежність від рухової активності плода в період «неспаня-сон».
4. Кардіоінтервалографія (КІГ) є неінвазивним об'єктивним інноваційним методом дослідження адаптаційного потенціалу плода, що не залежить від стану функціональної активності плода та має прогностичне значення задовго до зриву компенсаторно-приспосувальних можливостей ВНС плода.
5. Застосування КІГ-аналізу дозволяє визначити ступінь залучення структур надсегментарного контролю серцево-судинної системи і механізмів нейрогуморальної регуляції ритму серця.
6. Визначення варіабельності серцевого ритму може бути критерієм ранньої діагностики і прогнозу гестаційних ускладнень у жінок з перинатальними втратами в анамнезі.
7. Поєднання КТГ та КІГ може слугувати ефективним методом моніторингу стану плода.

Особенности мониторинга состояния плода у беременных с отягощенным акушерским анамнезом Л.И. Воробей

Цель исследования: установление особенностей оценки функционального состояния плода у беременных с перинатальными потерями в анамнезе.

Материалы и методы. Были обследованы 89 беременных с перинатальными потерями в анамнезе. Оценку функционального состояния плода проводили стандартным методом кардиотокографии и определение изучения вариабельности сердечного ритма – методом кардиоинтервалографии.

Результаты. Полученные данные указывают на снижение SDNN, RMSSD и pNN50 у беременных с перинатальными потерями в анамнезе, что свидетельствует о преобладании парасимпатических влияний на миокард плода ($p < 0,05$). Проведенные исследования временных математических характеристик вариабельности сердечного ритма плода указывают на доминирование метаболически-гуморального контура регуляции у женщин с физиологическим течением беременности ($p < 0,05$). Определение индекса напряжения в динамике фиксирует централизацию регуляции ритма сердца и значительное напряжение компенсаторных механизмов плода именно у беременных с перинатальными потерями в анамнезе. Кардиотокография не выявила достоверной разницы функционального состояния плода у женщин исследуемых групп ($p > 0,05$).

Заключение. У беременных с перинатальными потерями в анамнезе на фоне дисрегуляции вегетативной нервной системы наблюдается выраженное напряжение регуляторных систем и централизация управления сердечным ритмом у плодов. На основании сопоставления данных кардиотокографии и установленных признаков чрезмерной симпатической активации по результатам кардиоинтервалографии могут быть выявлены доклинические признаки гестационной патологии.

Ключевые слова: перинатальные потери, оценка функционального состояния плода, кардиотокография, кардиоинтервалография, вегетативная нервная система.

Fetal monitoring in pregnant women with complicated obstetric history L.I. Vorobey

The objective: to establish the features of fetus functional state definition in pregnant women with perinatal losses in history.

Patients and methods. 89 pregnant women with perinatal losses in history were screened. The fetus functional status evaluation was based on cardiotocography and definition of fetal heart rate variability by cardiointervalography.

Results. Received data showed the decrease of SDNN, RMSSD and pNN50 in pregnant women with perinatal losses in history, indicating the prevalence of parasympathetic effects on the fetal myocardium ($p < 0,05$). Studies of mathematical time characteristics of fetal heart rate revealed a significant overweight of the metabolic-humoral regulatory circuit in women with normal pregnancy ($p < 0,05$). Dynamic stress index evaluation indicates the centralization of heart rate regulation and significant intensity of the fetal compensatory mechanisms in pregnant women with perinatal losses in history. The cardiotocography revealed no difference between the fetal status in women of comparative groups ($p > 0,05$).

Conclusions. In pregnant women with perinatal losses in history owing to autonomic nervous system disregulation a significant intensity of fetal regulatory systems and the centralization of fetal cardiac rhythm control were observed. The cardiotocography and cardiointervalography data with revealed signs of excessive sympathetic activation can serve as preclinical signs of gestational pathology.

Key words: perinatal losses, fetal functional state evaluation, cardiotocography, cardiointervalography, autonomic nervous system.

Сведения об авторе

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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Абзалова Н.А., Игитова М.Б., Трубников П.Н. Оценка адаптационных возможностей доношенного плода на основе кардиоинтервалографии // Сибирский медицинский журнал. – Томск, 2007. – Т. 22. – № 2.
- Абуладзе Г.В., Папिताшвили А.М. Спектральные свойства вариабельности частоты сердечного ритма плода. Норма и клиническое применение // Ультразвуковая и функциональная диагностика. – 2003. – № 2. – С. 128–137.
- Бокерия Л.А., Бокерия О.Л., Волковская И.В. Вариабельность сердечного ритма: методы измерения, интерпретация, клиническое использование // Анналы аритмологии. – 2009. – Т. 6. – № 4.
- Ветчина Е.Г., Мальгина Г.Б. Особенности реакций беременных на психоэмоциональный стресс в различные сроки беременности // Сибирский психологический журнал. – 2001. – № 14–15.
- Гудков Г.В. Антенатальная кардиотокография в снижении перинатальных потерь: Автореф. дисс. ... д-ра мед. наук. – М., 2010.
- Еспаева Р.Н. и др. Факторы риска антенатальной гибели плода // Вестник Казахского Национального медицинского университета. – 2014. – № 2–4.
- Жаркин Н.А., Цыбульская О.В., Бурова Н.А. Современные аспекты профилактики ранней потери беременности // Лекарственный вестник. – 2012. – Т. 6. – № 8. – С. 3–6.
- Кан Н.И., Николаева-Балл Д.Р. Патологические особенности адаптации в системе «мать–плод» при метаболическом синдроме и преэклампсии // Ульяновский медико-биологический журнал. – 2017. – № 1.
- Кипчатова Т.Ю. и др. Соотношения риска прогрессирования фетоплацентарной недостаточности с различными нарушениями вегетативного статуса беременных // Саратовский научно-медицинский журнал. – 2012. – Т. 8. – № 2.
- Киселев А.Р., Гриднев В.И. Колебательные процессы в вегетативной регуляции сердечно-сосудистой системы (обзор) // Саратовский научно-медицинский журнал. – 2011. – Т. 7. – № 1.
- Ляхно И.В. Неинвазивная антенатальная компьютерная электрокардиография плода versus кардиотокография: первый опыт в Украине // Медицина неотложных состояний. – 2012. – № 1 (40).
- Павлова Н.Г. Антенатальная кардиотокография – проблемы и возможности // Журнал акушерства и женских болезней. – 2015. – Т. 64, № 2.
- Стрижаков А. Н. и др. Патология плода и плаценты. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2015.
- Ткаченко Е.В. Значение вегетативных регуляторных процессов в механизмах латерализации сосудистого тонуса при беременности: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. – Ставрополь, 2004.
- Толмачев И.В. Функциональные взаимоотношения системы «мать–плод» в третьем триместре беременности и раннем неонатальном периоде: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. – Томск, 2012.
- Ушакова Г.А. Биофизические механизмы гравидарного гомеостаза // Мать и дитя в Кузбассе. – 2014. – № 4.
- Ушакова Г.А. и др. Современные подходы к оценке сердечного ритма плода (обзор литературы) // Мать и дитя в Кузбассе. – 2016. – № 1.1.
- Ушакова Г.А., Петрич Л.Н. Нейро-вегетативная регуляция кардиоритма матери и плода при хронической плацентарной недостаточности // Мать и дитя в Кузбассе. – 2008. – № 3. – С. 21–25.
- Чехонацкая М.Л. и др. Особенности психоэмоционального статуса у беременных с фетоплацентарной недостаточностью // Саратовский научно-медицинский журнал. – 2012. – Т. 8. – № 2.
- Шилова Н.В. Состояние вегетативной нервной системы у беременных с нейрорегуляторной дистонией при физической реабилитации // Физическое воспитание студентов творческих специальностей. – 2007. – С. 109.
- Яблунский Н.И., Мартыненко А.В. Вариабельность сердечного ритма в помощь практическому врачу. – 2010.
- Robinson B. A Review of the Proceedings from the 2008 NICHD Workshop Standardized Nomenclature for Cardiotocography: Update on Definitions, Interpretative Systems With Management Strategies, and Research Priorities in Relation to Intrapartum Electronic Fetal Monitoring / Robinson B., Nelson L. // Rev. Obstet. Gynecol. – 2008. – V. 1, N 4. – P. 186–192.

Статья поступила в редакцию 14.07.17

Местное лечение инфекционного вагинита: влияние комбинированных препаратов на рост лактобактерий

Медицинські аспекти здоров'я жінки, №3 (108), 2017

Лечение инфекционных заболеваний влагалища должно быть направлено как на элиминацию возбудителя, так и на сохранение нормальной микрофлоры, что способствует профилактике рецидивов. Предлагаем вашему вниманию статью C. Neut, F. Verriere, H.J. Nelis, T. Coenye, в которой представлены результаты исследования чувствительности отдельных штаммов лактобактерий к различным препаратам, показанным для лечения инфекционного вагинита.

Кожа и слизистые оболочки постоянно обсеменяются микроорганизмами, которые формируют физиологические биопленки, защищающие организм человека от колонизации экзогенными патогенами. В эпителии влагалища защита дополнительно обеспечивается молочной кислотой, продуцируемой лактобактериями. Накопление лактата способствует поддержанию pH вагинальной среды на уровне от 3,8 до 4,5, при котором способность к развитию сохраняется лишь у немногих микроорганизмов. В таких условиях влагалище защищено от колонизации разными патогенами, в частности кишечными бактериями (*Enterobacteriaceae*, *Enterococci*, *Clostridium*), что способствует профилактике инфекционных заболеваний влагалища, матки и мочевых путей. Кроме того, некоторые штаммы *Lactobacillus* продуцируют перекись водорода, играющую ключевую роль в регуляции вагинальной микрофлоры, подавляя развитие патогенов. Среди всех штаммов, обладающих этим свойством, наиболее часто выделяются *Lactobacillus gasseri*, *Lactobacillus jensenii* и *Lactobacillus crispatus*.

Изменения влагалищной среды приводят к дисбалансу физиологической микрофлоры, вызывая активизацию патогенных и условно-патогенных бактерий, в результате чего возникает инфекционный вагинит. В зависимости от характера возбудителя вагинит классифицируется на грибковый (преимущественно *Candida*), трихомонадный, бактериальный или смешанной этиологии (несколько микроорганизмов). В зависимости от вида микробной инфекции рекомендуются и различные варианты местного лечения инфекционного вагинита: противогрибковые или противопаразитарные препараты, антисептики, антибиотики либо комбинация этих активных веществ в форме для интравагинального введения (пессарии, капсулы, таблетки, суппозитории).

В отличие от антисептиков, которые имеют широкий спектр действия на все микроорганизмы, антибиотики обладают довольно узкой, направленной на определенные бактерии, активностью. Около 25% случаев вагинита вызваны смешанной микрофлорой, требующей использования местных комбинированных противомикробных средств, например противогрибковых препаратов и антибиотиков.

Известно, что применение антибиотиков перорально вызывает вагинальный микоз. Так, от 3 до 20% пациенток с идиопатическим вульвовагинальным кандидозом принимали пероральные антибиотики, причем риск возникновения кандидоза прямо пропорционален длительности лечения. Развитие индуцированного антибиотикотерапией кандидоза можно объяснить изменением содержания *Lactobacillus*, учитывая доказанную обратную корреляцию между наличием

лактобактерий во влагалище и появлением симптомов вагинита (Razzak M.S. et al., 2011). В исследовании K.J. Agnew и S.L. Hillier (1995) продемонстрировано, что реколонизация влагалища лактобактериями, продуцирующими перекись водорода, через 1 мес после лечения половых инфекций происходит у 40% женщин, принимавших метронидазол перорально, и у 57% – при использовании клиндамицина местного. Однако влияние антимикробных препаратов, используемых для лечения вагинита, на концентрацию *Lactobacillus* изучено недостаточно.

В настоящем исследовании *in vitro* изучался эффект препаратов для местного лечения инфекционного вагинита на рост штаммов *Lactobacillus*. Целью испытания было определить чувствительность лактобактерий к антисептическим, антимикробным и противогрибковым препаратам, применяемым отдельно или в комбинации, и идентифицировать активные вещества и лекарственные формы с наименьшим отрицательным влиянием на баланс нормальной вагинальной микрофлоры.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Innotech International Laboratory (Франция) предоставила для исследования 17 вагинальных препаратов, содержащих 15 наиболее широко используемых в Европе активных ингредиентов (производные азола, нистатин, антибиотики, антисептики и т.п.) (табл. 1). Определялась активность лекарственных средств в отношении трех штаммов *Lactobacillus*: *L. gasseri*, *L. jensenii* и *L. crispatus*.

Активные вещества исследовались отдельно с определением минимальной ингибирующей концентрации (МИК) посредством стандартизированного метода последовательных микроразведений. МИК устанавливали как минимальную концентрацию активного вещества, подавляющую видимый рост лактобактерий, и сравнивали с предельно допустимыми концентрациями (critical concentrations), которые ежегодно определяются Французским обществом микробиологии для всех существующих на рынке антибиотиков. Более низкая и более высокая предельная концентрация антибиотика соответствует минимальной и максимальной дозе, эффективной в отношении бактериальных штаммов и безопасной для человека. Чувствительность или устойчивость микроорганизмов к определенному антибиотику оценивается в зависимости от уровня МИК по отношению к величине предельной концентрации (выше или ниже).

Некоторые исследуемые препараты содержали более одного активного компонента. В таких случаях определялось минимальное ингибирующее разведение. Для этого единица комбинированного средства (пессарий, вагинальная капсула, таблетка или суппозиторий) растворялась в 5 мл физиологического раствора (исходный раствор). Затем проводились серийные разведения этого раствора – от 1:2 (50%, наивысшая концентрация) до 1:1000 (0,1%, наиболее низкая концентрация). После определения минимального ингибирующего разведения комбинированного препарата, полученного для трех штаммов *Lactobacillus*, рассчитывалась соответствующая ему концентрация каждого активного ингредиента.

Исследуемые фармацевтические препараты и их активные ингредиенты

Препарат	Активный ингредиент	Доза	Количество, мг/мл
<i>Антисептики</i>			
Хлорхинальдол + проместрин	Хлорхинальдол	200 мг	40
	Проместрин	10 мг	2
Хлоргексидин	Хлоргексидина глюконат	16 мг	3,2
Повидон-йод	Повидон-йод	250 мг	5
<i>Противогрибковые средства</i>			
Клотримазол	Клотримазол	200 мг	40
Фентиконазол 40	Фентиконазол	200 мг	40
Фентиконазол 120	Фентиконазол	600 мг	120
Кетоконазол	Кетоконазол	400 мг	80
Миконазол	Миконазол	400 мг	80
Натамицин	Натамицин	100 мг	20
<i>Антибиотик/противогрибковое средство</i>			
Клиндамицин + кетоконазол	Клиндамицин	100 мг	20
	Кетоконазол	400 мг	80
Метронидазол + миконазол	Метронидазол	100 мг	20
	Миконазол	100 мг	20
Метронидазол + миконазол + полимиксин В + неомицин	Метронидазол	400 мг	80
	Миконазол	100 мг	20
	Полимиксин В	5 мг	1
	Неомицин	45 мг	9
	Centella asiatica	15 мг	3
Метронидазол + неомицин + нистатин	Метронидазол	500 мг	100
	Неомицин	65 000 ME	13
	Нистатин	100 000 ME	20
Нистатин + неомицин + полимиксин В	Нистатин	100 000 ME	20
	Неомицин	35 000 ME	7
	Полимиксин В	35 000 ME	7
Орнидазол + неомицин + нистатин	Орнидазол	500 мг	100
	Неомицин	100 мг	20
	Нистатин	100 000 ME	20
Тернидазол + неомицин + нистатин	Тернидазол	200 мг	40
	Неомицин	100 мг	20
	Нистатин	100 000 ME	20
<i>Антипаразитарное/противогрибковое средство</i>			
Нифурател + нистатин	Нифурател	500 мг	100
	Нистатин	200 000 ME	40

С целью оценки эффекта препаратов на рост лактобактерий изучалось предельное значение минимального ингибирующего разведения. Этот порог соответствовал допустимой концентрации активных ингредиентов во влагалище после местного применения препарата. Состав лекарственного средства рассматривался как отрицательно действующий на *Lactobacillus*, если полученное значение минимального ингибирующего разведения было ниже или равно пороговому. И, наоборот, комбинированный препарат рассматривался как неактивный в отношении лактофлоры, если величина минимального ингибирующего разведения превышала допустимый порог. Согласно данным литературы, концентрация активных ингредиентов в тканях после местного применения лекарственного средства ниже концентрации, соответствующей

шей разведению комбинированного препарата 1:100, но выше таковой, соответствующей разведению 1:1000. Поэтому пороговое значение минимального ингибирующего разведения определено как 1:128, или 0,8% исходного раствора.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Из 17 исследованных препаратов восемь представляли собой комбинации антибактериальных и противогрибковых средств или противогрибковых и антипаразитарных. Остальные девять содержали только один активный ингредиент: шесть – лишь противогрибковый, три – антисептический.

В табл. 2 представлены МИК 15 активных веществ для каждого из трех штаммов лактобактерий. Для антисептичес-

МИК активных ингредиентов (n=15) в отношении штаммов *Lactobacillus*

Активные вещества	Минимальная ингибирующая концентрация				
	Группа	Вещество	<i>L. crispatus</i>	<i>L. gasseri</i>	<i>L. jensenii</i>
Антисептики		Хлоргексидин, %	0,04	0,01	0,02
		Поливинилпирролидон (повидон), %	0,078	0,078	0,078
Противогрибковые		Клотримазол, мг/л	>4	>4	>4
		Эконазол, мг/л	>4	>4	>4
		Кетоконазол, мг/л	>4	>4	>4
		Миконазол, мг/л	>4	>4	>4
		Натамицин, мг/л	>512	>512	>512
		Нистатин, мг/л	>16	>16	>16
Антибиотики		Хлорамфеникол, мг/л	8	8	8
		Клиндамицин, мг/л	>8	>8	>8
		Метронидазол, мг/л	>512	>512	>512
		Неомицин, мг/л	128	512	128
		Орнидазол, мг/л	>16	>16	>16
		Полимиксин В, мг/л	256	256	256

ких средств (хлоргексидин и поливинилпирролидон) получены показатели МИК в отношении всех штаммов *Lactobacillus* намного ниже предельной концентрации, установленной для этих веществ. Для всех антибиотиков и противогрибковых препаратов значения МИК были выше пороговых концентраций.

Что же касается величин минимального ингибирующего разведения 17 препаратов, то в целом они совпадали с МИК активных компонентов. Например, для комбинации нистатин + неомицин + полимиксин В концентрации составляющих ее веществ при минимальном ингибирующем разведении соответствовали МИК, рассчитанными отдельно для каждого активного компонента (между 110 и 440 мг/л для полимиксина В и неомицина; между 310 и 1250 мг/л для нистатина).

Для двух тестируемых антисептических препаратов (повидон-йод и комбинация хлорхинальдол + проместрин) получены показатели минимального ингибирующего разведения, намного превышающие пороговое значение 0,8%. С другой стороны, этот показатель для антисептика хлоргексидина глюконата был ниже порога в отношении *L. gasseri*.

При оценке антифунгальных препаратов (клотримазол, фентиконазол 40 и 120 мг/мл, кетоконазол, миконазол, натамицин) получены довольно стойкие результаты очень высокого минимального ингибирующего разведения в отношении трех штаммов *Lactobacillus* для пяти из шести исследуемых веществ. Только для миконазола этот показатель оказался ниже допустимого порога в отношении *L. crispatus*.

Что касается комбинированных препаратов (антибиотик/противогрибковое средство и противопаразитарное/противогрибковое), то у шести из восьми тестируемых значение минимального ингибирующего разведения было ниже или равно предельному разведению 0,8%. Так, минимальное ингибирующее разведение комбинаций метронидазол + неомицин + нистатин и тернидазол + неомицин + нистатин для *L. crispatus* составило 0,8%. Для препаратов, содержащих метронидазол + миконазол, орнидазол + неомицин + нистатин и клиндамицин + кетоконазол, получены значения минимального ингибирующего разведения ниже этого порога для двух штаммов, тогда как для препарата нифурател + нистатин — в отношении всех исследуемых микроорганизмов.

В этом испытании *in vitro* продемонстрирована эффективность 17 фармацевтических препаратов, используемых для местного лечения инфекционного вагинита, а также их

активных ингредиентов в отношении трех основных штаммов *Lactobacillus*.

На основании полученных результатов можно предположить, что исследуемые микроорганизмы устойчивы к антибактериальным и противогрибковым лекарственным средствам. В то же время вещества, обладающие антисептическими свойствами, могут оказывать деструктивное действие на лактобактерии *in vivo*, поскольку их МИК ниже предельно допустимых концентраций.

Следует отметить, что предельные концентрации согласуются с содержанием веществ в плазме. Результаты данного исследования касаются местного применения, когда концентрация лекарственного средства в ткани более высокая, чем плазменный уровень, который достигается после перорального приема. Поэтому в ходе исследования определялось минимальное ингибирующее разведение комбинированных вагинальных препаратов, предельное значение которого установлено на уровне 0,8%, что соответствует допустимой местной концентрации вещества. Этот порог может использоваться для оценки потенциального отрицательного эффекта лекарственного средства на микрофлору влагалища. Из 17 протестированных препаратов восемь подавляли рост, как минимум, одного из трех штаммов *Lactobacillus*.

Среди исследованных антисептических средств два (повидон-йод и хлорхинальдол + проместрин) не влияли на рост исследуемых лактобактерий. Эти препараты могут быть рекомендованы для дополнительного лечения вагинита.

Анализируя результаты (очень высокие значения минимального ингибирующего разведения) исследования препаратов, содержащих только противогрибковое средство, можно предположить, что они не влияют на лактобактерии, как ожидалось. Однако миконазол может ингибировать развитие штамма *L. crispatus*. Высокой концентрацией активного ингредиента можно объяснить отрицательный эффект этого препарата на рост лактобактерий.

Среди комбинированных препаратов (антибиотик/антифунгальное и антибиотик/антипаразитарное средство) только два из восьми не препятствовали росту *in vitro* трех штаммов *Lactobacillus*. Для осуществления такого действия требуется доза этих средств (метронидазол + миконазол + полимиксин В + неомицин и нистатин + неомицин + полимиксин В), в 2–8 раз превышающая допустимую во влагалище после местного применения. Остальные шесть комбина-

ций активных веществ подавляли рост одного (метронидазол + неомицин + нистатин и тернидазол + неомицин + нистатин), двух (克林дамицин + кетоконазол; метронидазол + миконазол и орнидазол + неомицин + нистатин) и даже трех (нифурадел + нистатин) штаммов *Lactobacillus* при допустимых концентрациях. Таким образом, можно предположить, что использование какого-либо из этих лекарственных препаратов может нарушить баланс вагинальной микрофлоры в отличие от комбинаций метронидазол + миконазол + полимиксин В + неомицин + Centella asiatica или нистатин + неомицин + полимиксин В, не действующих на лактобактерии влагиалища в допустимых концентрациях.

Устойчивость лактобактерий различается в зависимости от условий роста: в присутствии только лишь активного ингредиента или комбинированного препарата. Результаты, полученные в отношении минимального ингибирующего разведения комбинированных средств, не всегда согласовывались с таковыми относительно МИК активных компонентов. Оказалось, что некоторые комбинации отрицательно влияют на рост *Lactobacillus*, если МИК их активных ингредиентов превышает предельную концентрацию.

Большинство вагинальных препаратов применяются в высоких дозах, и, как показало данное исследование, концентрация активного ингредиента препарата в минимальном ингибирующем разведении может быть выше, чем МИК того же вещества в чистой форме. Таким образом, назначаемая доза будет выше той, к которой резистентна лактофлора. Например, препараты неомицин + нистатин + полимиксин В, метронидазол + неомицин + нистатин и тернидазол + неомицин + нистатин содержат два одинаковых активных веществ

(неомицин и нистатин). Однако в первой комбинации, которая не нарушает роста лактобактерий в предельно допустимых дозах, концентрация антибиотика ниже. Этим хотя бы частично объясняется различие влияния трех препаратов на содержание лактобактерий.

Ранее в исследованиях *in vitro* не изучалось такого большого количества (n=17) препаратов, применяемых для лечения инфекционного вагинита. В некоторых из них (Aroutcheva A., Simoes J.A. et al., 2001) установлено отрицательное воздействие отдельных активных веществ (克林дамицина, метронидазола) на рост лактофлоры.

В этой работе имеется ограничение, свойственное всем исследованиям *in vitro*: результаты, свидетельствующие об эффективности антибактериального средства, не гарантируют таковую *in vivo*. Поэтому чувствительность лактобактерий *in vitro* может не соответствовать результатам влияния вагинального препарата на всю лактофлору *in vivo*. Тем не менее результаты этого исследования помогают сосредоточить внимание клиницистов на том, какие вагинальные препараты могут уменьшать долю *Lactobacillus* в микрофлоре влагиалища, способствуя рецидивированию инфекции.

ВЫВОДЫ

Создание высоких концентраций активных ингредиентов препаратов в слизистой оболочке влагиалища способствует ингибированию роста одного или нескольких штаммов *Lactobacillus*, что оказывает отрицательное воздействие на баланс нормальной вагинальной флоры. Это следует учитывать при выборе лекарственных средств первой линии терапии инфекционного вагинита.

Подготовила Виктория Лисица

По материалам: C. Neut, F. Verriere, H.J. Nelis, T. Coenye. Topical Treatment of Infectious Vaginitis: Effects of Antibiotic, Antifungal and Antiseptic Drugs on the Growth of Normal Vaginal Lactobacillus Strains. Open Journal of Obstetrics and Gynecology. 2015; 5: 173-180.

ПОЛІЖИНАКС

Склад: 1 капсула вагінальна містить неомицину сульфат 35 000 МО, поліміксину В сульфат 35 000 МО, нистатин 100 000 МО.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Категорія відпуску. За рецептом.

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

Профілактика ускладнень вагінальної гістеректомії

О.В. Голяновський¹, І.А. Губар², Д.В. Кульчицький²

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

²Центральна районна лікарня, м. Вишгород (Київська область)

У статті представлені дані щодо удосконалення методики вагінальної гістеректомії (ГЕ) із застосуванням медикаментозних засобів і технічного супроводу у разі генітального пролапсу.

Мета дослідження: визначення клінічної ефективності профілактичних заходів, удосконаленої нами методики вагінальної ГЕ у разі повного випадіння матки з використанням лікарських препаратів і технічного супроводу.

Матеріали та методи. В основну групу увійшла 21 жінка з повним випадінням матки, яким було проведено вагінальну ГЕ без придатків матки за удосконаленою нами методикою, а в контрольну групу – 17 жінок, яким було виконано вагінальну ГЕ за стандартною методикою. У двох групах після вагінальної ГЕ проводили передню та задню кольпоперинеорафію з леваторопластиком.

Результати. Удосконалена нами методика проведення вагінальної ГЕ з використанням медикаментозних препаратів (гідрорепакування розчину з 0,4 мг терліпресину) і технічного супроводу (використання радіохвильового скальпеля та аргоноплазмової коагуляції тканин), за даними нашого дослідження, суттєво зменшує вірогідність інтраопераційних ускладнень та покращує перебіг післяопераційного періоду щодо репаративних процесів і зменшення частоти геморагічних та гнійно-запальних захворювань після хірургічного втручання.

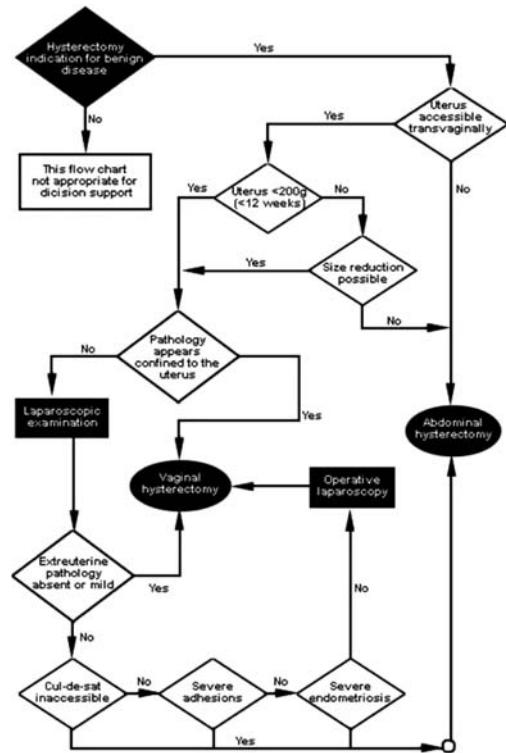
Заключення. Проведене клінічне дослідження визначило ефективність комплексної методики хірургічного лікування повного випадіння матки та профілактики можливих ускладнень оперативного втручання.

Ключові слова: вагінальна гістеректомія, кольпоперинеорафія, леваторопластика, синтетичний аналог вазопресину, аргоноплазмова коагуляція.

Гістеректомія (ГЕ) – одне з найпоширеніших хірургічних втручань у жінок, що сягає своїм корінням давніх часів. У створенні історії цієї операції взяли участь визначні історичні постаті – творці медицини сьогодення. Саме їхні іноді героїчні спроби, боротьба зі скептицизмом медичної спільноти середньовіччя, прагнення удосконалити існуючі хірургічні методики дозволили з'явитися найбільш ефективним методам допомоги гінекологічним пацієнткам. А впровадження основ асептики та антисептики, різноманітних анестезіологічних методик, сучасних антибіотиків, кровозамінників та шовних матеріалів зробили ГЕ менш травматичною та відносно безпечною операцією.

Незважаючи на наявність альтернативних варіантів лікування гінекологічної патології, ГЕ залишається найбільш поширеним хірургічним втручанням у гінекологічній практиці. За світовими даними, більше 600 000 гістеректомій виконують щороку у США [13].

Основними показаннями до проведення ГЕ є симптомна лейоміома матки, ендометріоз, пролапс органів малого таза та рецидивні аномальні маткові кровотечі [13]. На сьогодні існують три хірургічні доступи до органів малого таза: вагінальний, абдомінальний та лапароскопічний.



Мал. 1. Алгоритм вибору хірургічного доступу для проведення вагінальної гістеректомії

Нещодавно M.D. Blikkendaal зі співавторами порівняли клінічні результати абдомінальної, вагінальної та лапароскопічної ГЕ у 2232 пацієнток з надмірною масою тіла та вираженим ожирінням (ІМТ ≥ 35 кг/м²). Дослідники виявили, що абдомінальна ГЕ порівняно з іншими операціями асоціювалася з більшою кількістю післяопераційних ускладнень (ранова інфекція, розходження післяопераційних швів, більш тривале перебування пацієнток у лікарні) [4].

Більшість наукових джерел стверджують, що вагінальна ГЕ – найбільш безпечна, ефективна та економічно обґрунтована хірургічна методика видалення матки [3, 6]. Однак найчастіше обирають абдомінальний доступ – 66% всіх ГЕ виконують трансабдомінально, 22% – вагінально та 12% – лапароскопічно [11, 14].

Для визначення стадії пролапсу тазових органів використана сучасна міжнародна класифікація POP-Q (1998) [15], яка була запропонована для застосування у практичній діяльності гінекологів Міжнародним товариством з питань нетримання сечі (International Continence Society, ICS). Ця класифікація дозволяє провести кількісне оцінювання опущення стінок піхви за допомогою вимірювання 9 параметрів у сагітальній площині. Згідно з цією класифікацією виділя-

ють 4 стадії пролапсу тазових органів, і для проведення даного дослідження були відібрані жінки з III–IV стадією пролапсу (повне або майже повне випадіння матки).

S.R. Kovacs зі співавторами (2004) наводять дівий, на нашу думку, алгоритм вибору хірургічного доступу для проведення ГЕ (мал. 1) [8].

Згідно з результатами порівняльного огляду Кокранівської бібліотеки, вагінальний доступ під час ГЕ порівняно з іншими приводить до кращих результатів та меншої кількості інтра- та післяопераційних ускладнень [12]. Так, вагінальна ГЕ, порівняно з абдомінальною, асоціювалась з коротшим терміном перебування в лікарні, швидшим поверненням до звичного ритму життя, меншою кількістю епізодів гарячки чи неспецифічних інфекцій. До того ж тривалість оперативного втручання під час вагінальної ГЕ нижча порівняно з лапароскопічним методом.

Частота інтраопераційних кровотеч під час вагінальної ГЕ варіює від 1,4% до 2,6%, в той самий час частота травмування сечівника та сечового міхура становить 0,88–1,76% [12]. Тому доцільним є призначення препаратів транексамової кислоти у групі жінок з високим ризиком геморагічних ускладнень. Частота виникнення гарячкових станів після вагінальної ГЕ сягає 15% та може бути знижена профілактичним призначенням антибіотиків. Інфекційно-запальні стани ускладнюють перебіг післяопераційного періоду після вагінальної ГЕ у близько 4% пацієнток [5].

Ні на хвилину не зупиняється наукова думка, постійно створюють нові та впроваджують ефективні удосконалення відомих методик. В останні десятиріччя спочатку абдомінальні хірурги, а потім і їхні колеги – акушери-гінекологи почали з успіхом використовувати радіохвильовий скальпель і аргоноплазмову коагуляцію (АПК) тканин під час хірургічних втручань.

Мета дослідження: визначення клінічної ефективності профілактичних заходів, удосконаленої нами методики вагінальної ГЕ у разі повного випадіння матки з використанням лікарських препаратів і технічного супроводу.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Проспективне дослідження проводили у гінекологічному відділенні Центральної районної лікарні м. Вишгород (Київська область) та на інших клінічних базах кафедри акушерства та гінекології № 1 Національної медичної академії післядипломної освіти імені П.Л. Шупика.

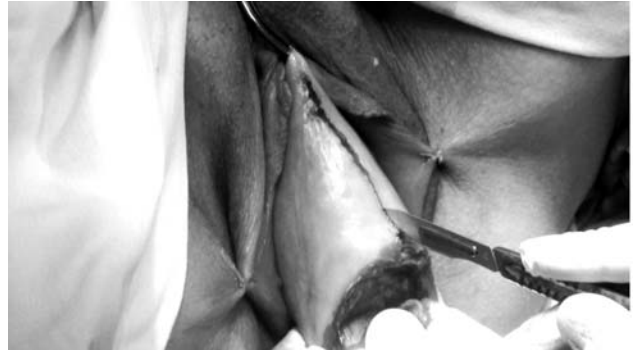
В основну групу увійшла 21 жінка з повним випадінням матки, яким було проведено вагінальну ГЕ без придатків матки за удосконаленою нами методикою (хід операції наведено нижче), а в контрольну групу – 17 жінок, яким було виконано вагінальну ГЕ за стандартною методикою. У двох групах після вагінальної ГЕ проводили передню та задню кольпоперинеорафію з леваторопластиком.

Удосконалена методика проведення вагінальної ГЕ включала застосування гідропрепарування тканин перед розрізом стінок піхви радіохвильовим скальпелем із введенням вазоконстрикторів з подальшим використанням АПК тканин та біполярного коагулятора з метою мінімізації кровотечі та профілактики гнійно-запальних ускладнень. Модифікована методика проведення вагінальної ГЕ, запропонована нами, включає наступні кроки її виконання:

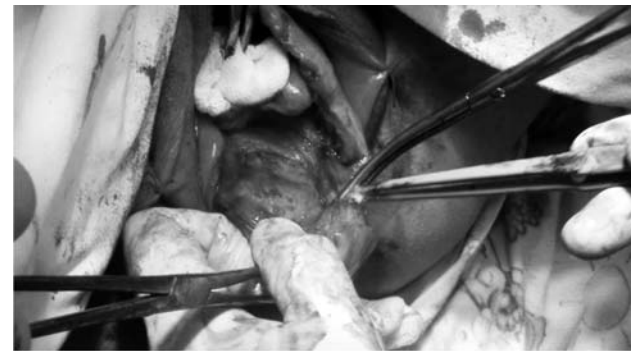
1. Гідропрепарування тканин на відстані 2–3 см від зовнішнього вічка шийки матки циркулярно і продольно у напрямку до зовнішнього вічка сечівника (терліпресин 0,4 мг + дексаметазон 4 мг + 20,0 мл фізіологічного розчину) (мал. 2).

2. Циркулярний розріз радіохвильовим скальпелем глибиною 2–3 мм на відстані 3 см від зовнішнього вічка шийки матки. Продольний розріз передньої стінки піхви від циркулярного розрізу до зовнішнього сфінктера сечівника (на 2 см нижче).

3. Відсепарування сечового міхура до очеревини переднього склепіння – міхурово-маткова складка. Розріз очеревини, прошивання лігатурию.



Мал. 2. Продольний розріз передньої стінки піхви після гідропрепарування розчином з терліпресином



Мал. 3. Коагуляція і перетин кардинальних і крижово-маткових зв'язок біполярним пінцетом



Мал. 4. АПК зв'язок і судин парацервікальної клітковини

4. Відсепарування заднього склепіння. Накладання застискачів та перетин кардинальних та крижово-маткових зв'язок (білатерально) після коагуляції їх біполярним пінцетом (мал. 3). Накладання вікрилових лігатур на ці зв'язки.

5. Задня кольпотомія. Оброблення тканин у ділянці судин аргоновою плазмою – АПК тканин (мал. 4).

6. Матку виводять через переднє склепіння. Накладання вікрилових лігатур на маткові судини, власні зв'язки яєчника, круглі маткові зв'язки.

7. Видалення матки. Коагуляція кукс зв'язок та гемостаз АПК. Ушивання очеревини. Зв'язування кукс зв'язок екстраперитонеально.

8. Фіксація крижово-маткових зв'язок до розрізу задньої стінки піхви. Занурення сечового міхура окремими вікриловими лігатурами. Передня кольпорафія.

9. Задня кольпоперинеорафія, леваторопластика з попереднім гідропрепаруванням (терліпресин 0,2 мг + дексаметазон 4 мг + 20,0 мл фізіологічного розчину). Ушивання промежини безперервним косметичним вікриловим швом (№ 3).

Основні показники та ускладнення вагінальної гістеректомії у групах дослідження

Показник	Група дослідження		
	Основна, n ₁ =21	Контрольна група, n ₂ =17	p _{1,2}
Тривалість операції, хв	57,0±3,1	69,0±2,7	<0,05
Тривалість перебування у стаціонарі, л/дні	6,0±0,5	9,0±1,0	<0,05
Об'єм крововтрати, мл	125,0±22,0	217,0±27,0	<0,05
Розходження післяопераційних швів	-	1	-
Дизуричні розлади	1	3	-
Гнійно-запальні ускладнення	-	3	-
Пошкодження суміжних органів	-	1	0

АПК – метод монополярної високочастотної хірургії, основними перевагами якого є [2, 7]:

- безконтактна коагуляція тканин;
- об'єктивно контролювана глибина прогріву тканин (максимально до 3 мм);
- висока ефективність гемостазу;
- виражена бактерицидна дія;
- активація репаративних процесів;
- зниження частоти поєднаних ускладнень;
- зниження тривалості оперативного втручання;
- зниження вираженості післяопераційного болювого синдрому.

З метою зниження обсягу крововтрати та підвищення ефективності гемостазу ми пропонуємо використовувати під час гідропрепарування розчин терліпресину, розведеного у фізіологічному розчині.

Терліпресин – синтетичний аналог вазопресину, природного гормону задньої частки гіпофіза. Фармакологічна дія терліпресину полягає у поєднанні специфічного ефекту речовин, утворених у результаті його ферментативного розщеплення. Власне терліпресин є неактивним щодо гладком'язових тканин, але він слугує хімічним депо для фармакологічно активних речовин, які утворюються у результаті ферментативного розщеплення. Цей ефект розвивається повільніше, ніж ефект лізин-вазопресину, але триває значно довше.

Помітними ефектами терліпресину є виражений вазоконстриктивний та антигеморагічний. Активні метаболіти терліпресину зумовлюють спазм артерій та венул, що при місцевому введенні (під час вагінальної ГЕ) забезпечує швидкий (протягом 10 хв) та тривалий судинозвужувальний ефект [1].

У групі жінок з високим ризиком розвитку геморагічних ускладнень, підвищенням фібринолітичної активності крові доцільно перед хірургічним втручанням вводити препарати транексамової кислоти із розрахунку 15 мг/кг внутрішньовенно струминно за 10–15 хв до початку операції.

Особливостями ведення післяопераційного періоду в обох групах дослідження була рання активація – на другу добу, вилучення сечового катетера на третю добу після промивання сечового міхура розчином фурациліну (1:5000,0). Призначали дієтичне харчування, починаючи з другої доби післяопераційного періоду: в основному рідка їжа без клітковини.

Також в основній групі у перед- та післяопераційний періоди призначали свічки у піхву для профілактики інфекційно-запальних ускладнень після хірургічного втручання та покращання репаративних процесів (вагінальний гель, що містить декаметоксин, – 1,0 мг; гіалуронат натрію – 25 мг і лактатний буфер – до 5,0 мл). Антибактеріальну терапію цефалоспоринами I–II покоління проводили у профілактичному режимі (3,0 г) за відсутності інтраопераційних ускладнень та низького прогностичного ризику виникнення інфекційних ускладнень.

З метою протизапальної дії та зменшення ризику виникнення тромбоемболічних ускладнень в основній групі ректально призначали супозиторії з мелоксикамом 15 мг (№ 7). У разі

середнього ступеня ризику виникнення тромбоемболічних ускладнень призначали препарати низькомолекулярних гепаринів в обох групах дослідження. З метою покращання репаративних процесів після операції та зменшення набряку тканин призначали фізіотерапевтичні процедури – магнітотерапію на ділянку промежини – 15 хв 1 раз на добу, починаючи з третьої доби; сухе оброблення швів промежини 1 раз на добу розчином йодонату протягом 5 дб.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Пацієнтки обох груп дослідження були репрезентативними за віком, екстрагенітальною захворюваністю, соціальним статусом. Середній вік жінок у групах становив 61,3±2,1 року, пенсіонерки, з екстрагенітальних захворювань переважала хронічна артеріальна гіпертензія.

Проведення вагінальної ГЕ у випадках повного випадіння матки за стандартною методикою без гідропрепарування тканин передньої і задньої стінок піхви з розчинами, що містять препарати вазоконстриктивної дії, доволі часто супроводжується підвищеною крововтратою, пошкодженням суміжних органів, погіршенням репарації тканин.

Удосконалена нами методика проведення вагінальної ГЕ з використанням медикаментозних препаратів (гідропрепарування розчину з 0,4 мг терліпресину) і технічного супроводу (використання радіохвильового скальпеля та АПК тканин), за даними нашого дослідження, суттєво зменшує вірогідність інтраопераційних ускладнень та покращує перебіг післяопераційного періоду щодо репаративних процесів і зменшення частоти геморагічних та гнійно-запальних захворювань після хірургічного втручання. Основні дані проведеного дослідження представлені у таблиці.

Як видно з таблиці, достовірно меншими в основній групі дослідження були тривалість проведення вагінальної ГЕ, тривалість перебування жінок після хірургічного втручання у гінекологічному стаціонарі та об'єм крововтрати під час цієї операції (p<0,05). Крім того, в основній групі практично не спостерігали ускладнень післяопераційного періоду за виключенням одного випадку дизуричних розладів у жінки з хронічним циститом та вираженим cystocele. У контрольній групі кількість післяопераційних ускладнень була вищою, ніж в основній групі.

Достовірно кращі показники в основній групі щодо тривалості вагінальної ГЕ, тривалості перебування жінок у стаціонарі, об'єму крововтрати, а також кількості післяопераційних ускладнень ми, у першу чергу, пов'язуємо з удосконаленою методикою проведення вагінальної ГЕ з використанням радіохвильового скальпеля, АПК тканин, гідропрепарування тканин розчином з терліпресином, а також з особливостями ведення жінок основної групи у післяопераційний період: інтравагінально гель з декаметоксином та гіалуроновою кислотою; ректально – свічки з мелоксикамом – 15 мг; магнітотерапія на ділянку промежини.

Використання радіохвильового монополярного розсічення спільно з біполярною коагуляцією та подальшим аргано-

плазмовим обробленням оперованих тканин дозволяє отримати розріз з мінімальною перифокальною деструкцією тканин та якісним гемостазом.

Оскільки за АПК відбувається поверхнєве висушування тканини, то її електричний опір зростає, а факел аргонної плазми автоматично відхиляється на тканини з найменшим опором, у результаті чого відбувається рівномірна коагуляція всієї зони впливу з глибиною від 0,5 до 3,0 мм залежно від тривалості впливу та обраного режиму. Перегріву та обуглювання тканин (карбонізації) не відбувається, позаяк аргон, який є інертним газом, перешкоджає горінню.

У результаті глибокого прогрівання тканин у ділянці шва відбувається активізація репаративних процесів за рахунок посилення неангіогенезу. Крім того, факел аргонної плазми під час впливу на тканину зумовлює її поверхнєве нагрівання, що чинить прямий термічний вплив на мікробний агент, знищуючи його. Саме такі переваги клінічного використання АПК, насамперед зважаючи на підсушування та зменшення набряку тканин, спостерігали в основній групі дослідження. Це значно зменшувало больові відчуття у післяопераційний період у жінок цієї групи, створювало умови до ранньої активації, зменшувало тривалість перебування у стаціонарі, а отже загалом покращувало якість життя пацієнток у післяопераційний період.

Профілактика ускладнень вагінальної гістеректомії

О.В. Голяновский, И.А. Губар, Д.В. Кульчицкий

В статье представлены данные усовершенствованной методики вагинальной гистеректомии (ГЭ) с использованием медикаментозных средств и технического сопровождения в случае генитального пролапса.

Цель исследования: определение клинической эффективности профилактических мероприятий, усовершенствованной нами методики вагинальной ГЭ в случае полного выпадения матки с использованием лекарственных препаратов и технического сопровождения.

Материалы и методы. В основную группу включена 21 женщина с полным выпадением матки, которым было проведено вагинальную ГЭ без придатков матки по усовершенствованной нами методике, в контрольную группу – 17 женщин, которым было выполнено вагинальную ГЭ по стандартной методике. В двух группах после вагинальной ГЭ проводили переднюю и заднюю кольпоперинеорафию с леваторопластикой.

Результаты. Усовершенствованная нами методика проведения вагинальной ГЭ с использованием медикаментозных препаратов (гидропрепарирование раствора с 0,4 мг терлипессина) и технического сопровождения (использование радиочастотного скальпеля и аргоноплазменной коагуляции тканей), по данным нашего исследования, существенно уменьшает вероятность интраоперационных осложнений и улучшает течение послеоперационного периода относительно репаративных процессов и уменьшения частоты геморрагических и гнойно-воспалительных заболеваний после хирургического вмешательства.

Заключение. Проведенное клиническое исследование определило эффективность комплексной методики хирургического лечения полного выпадения матки и профилактики возможных осложнений оперативного вмешательства.

Ключевые слова: вагинальная гистеректомия, кольпоперинеорафия, леваторопластика, синтетический аналог вазопрессина, аргоноплазменная коагуляция тканей.

ВИСНОВКИ

Проведення дослідження встановило високу клінічну ефективність профілактичних заходів, удосконаленої нами методики вагінальної гістеректомії у разі повного випадіння матки з використанням медикаментозних препаратів і технічного супроводу.

Використання радіохвильового скальпеля, аргоноплазмової коагуляції тканин, гідропрепарування розчином вазоконстриктора (терліпресин 0,4 мг) під час виконання вагінальної гістеректомії достовірно зменшує тривалість хірургічного втручання, об'єм інтраопераційної крововтрати, тривалість перебування у стаціонарі, кількість ускладнень і больові відчуття у жінок у післяопераційний період.

У групі жінок з високим ризиком розвитку геморагічних ускладнень, підвищенням фібринолітичної активності крові доцільно перед хірургічним втручанням вводити препарати транексамової кислоти із розрахунку 15 мг/кг внутрішньовенно струминно за 10–15 хв до початку операції.

З метою профілактики гнійно-запальних ускладнень і покращання репаративних процесів у післяопераційний період показано інтравагінальне призначення комбінованого гелю, ректальних нестероїдних протизапальних свічок та магнітотерапії на ділянку промежини.

Prevention of complications of vaginal hysterectomy

O.V. Golyanovsky, I.A. Gubar, D.V. Kulchitsky

The article presents data on the improved technique of vaginal hysterectomy (GE) with the use of medications and technical support in case of genital prolapse.

The objective: was to determine the clinical effectiveness of preventive measures, the improved technique of vaginal GE in case of complete loss of the uterus with the use of drugs and technical support.

Patients and methods. The main group included 21 women with total uterine prolapse, who underwent vaginal GE without uterine appendages according to the procedure we improved, and in the control group – 17 women, who underwent vaginal GE with a standard procedure. In the two groups after the vaginal GE, anterior and posterior colpoperineoraphy was performed with levatoroplasty.

Results. We have improved the technique of conducting vaginal GE with the use of medications (hydropreparation of the solution with 0.4 mg of terlipressin) and technical support (use of the radiofrequency scalpel and argon-plasma tissue coagulation), according to our study, significantly reduces the likelihood of intraoperative complications and improves postoperative period with respect to reparative Processes and a decrease in the frequency of hemorrhagic and pyoinflammatory diseases after surgery Skogen intervention.

Conclusion. The clinical study determined the effectiveness of a comprehensive surgical technique for the complete loss of the uterus and prevention of possible complications of surgical intervention.

Key words: vaginal hysterectomy, colpo-perineorrhaphy, levatoroplasty, synthetic analogue of vasopressin, argon-plasma coagulation of tissues.

Сведения об авторах

Голяновский Олег Владимирович – Кафедра акушерства и гинекологии № 1 Национальной медицинской академии последилового образования имени П.Л. Шупика; Киевский областной центр охраны здоровья матери и ребенка, 04107, г. Киев, ул. Багатовутовская, 1; тел.: (044) 489-49-35, (067) 741-77-68. E-mail: Golyanovskyy@bigmir.net

Губар Ирина Анатольевна – Центральная районная больница, 07300, г. Вышгород, ул. Кургузова, 1; тел.: (045) 965-49-45; (050) 344-56-35. E-mail: iryna.vetrova5@gmail.com

Кульчицкий Дмитрий Викторович – Центральная районная больница, 07300, г. Вышгород, ул. Кургузова, 1; тел.: (045) 965-49-45; (093) 149-13-54

СПИСОК ЛИТЕРАТУРИ

1. Глушко О.І., Голяновський О.В. Акушерська гіпотонічна кровотеча: пошук оптимальної моделі лікування // Здоров'я жінчини. – 2011. – № 10. – С. 26-28.
2. Оленева М.А., Есипова Л.Н., Вученович Ю.Д. Аргонплазменная коагуляция тканей при кесаревом сечении.-Status Praesens.-2010;2:4:61-64.
3. ACOG Committee Opinion No. 444: choosing the route of hysterectomy for benign disease. – Obstet Gynecol., 2009.- Nov.114(5):1156-8.
4. Blikkendaal MD, Schepers EM, van Zwet EW, Twijnstra AR, Jansen FW. Hysterectomy in very obese and morbidly obese patients: a systematic review with cumulative analysis of comparative studies. Arch Gynecol Obstet. 2015 Oct. 292 (4):723-38.
5. Clarke-Pearson DL, Geller EJ. Complications of hysterectomy. – Obstet. Gynecol. – 2013 Mar. 121(3):654-73.
6. Gupta J. Vaginal hysterectomy is the best minimal access method for hysterectomy. – Evid. Based Med. – 2015, Oct.7.
7. Grund K.E., Straub T., Farin G. New haemostatic techniques: argon plasma coagulation. – Baillieres Best PractRes.Clin.Gastroenterol.-1999;13:1:67 – 84.
8. Kovac SR. Clinical opinion: guidelines for hysterectomy. Am. J Obstet. Gynecol. – 2004 Aug. 191(2):635-40.
9. Kulkarni MM, Rogers RG. Vaginal hysterectomy for benign disease without prolapse. – Clin Obstet Gynecol. – 2010 Mar. 53(1):5-16.
10. Landeen LB, Bell MC, Hubert HB, Bennis LY, Knutsen-Larson SS, Seshadri-Kreaden U. Clinical and cost comparisons for hysterectomy via abdominal, standard laparoscopic, vaginal and robot-assisted approaches. – SD Med. – 2011, Jun. 64(6):197-9, 201, 203 passim.
11. Lucero M, Shah AD. Vaginal hysterectomy for the prolapsed uterus. – Clin Obstet Gynecol. – 2010, Mar. 53(1):26-39.
12. Nieboer TE, Johnson N, Lethaby A, Tavender E, Curr E, Garry R, et al. Surgical approach to hysterectomy for benign gynaecological disease. – Cochrane Database Syst Rev. – 2009, Jul 8. – CD003677.
13. Whiteman MK, Hillis SD, Jamieson DJ, Morrow B, Podgornik MN, Brett KM. Inpatient hysterectomy surveillance in the United States, 2000-2004. – Am J Obstet Gynecol. – 2008 Jan. 198(1):34.e1-7.
14. Wu JM, Wechter ME, Geller EJ, Nguyen TV, Visco AG. Hysterectomy rates in the United States, 2003. Obstet Gynecol. – 2007, Nov. 110(5):1091-5.
15. Bump R. C., Mattiasson A., Bo K. et al. The standardization of terminology of female pelvic organ prolapse and pelvic floor dysfunction. – Am J Obstet Gynecol. – 1996;175(1):10-7.

Статья поступила в редакцию 19.07.17

**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

Оптимизация лечения пациенток с фолликулярными кистами яичников

И.В. Лакно¹, А.Э. Ткачев, О.С. Сегал, С.А. Жданюк, А.А. Аблязова, Н.В. Несмиян

¹Харьковская медицинская академия последипломного образования

²Харьковский городской перинатальный центр

В основе опухолевидных образований яичников лежат функциональные нарушения гипоталамо-гипофизарно-яичниковой системы, что приводит к гиперэстрогении. Препараты, содержащие индол-3-карбинол, обладают антиэстрогенным эффектом.

Цель исследования: изучение эффективности использования Мастофемина для лечения пациенток с кистами яичников.

Материалы и методы. В исследовании приняли участие 110 пациенток репродуктивного возраста, 30 из которых были практически здоровы и вошли в I группу исследования. Во II (сравнения) группе 38 женщинам с фолликулярными кистами назначали комбинированные оральные контрацептивы с 30 мкг этинилэстрадиола в циклическом режиме в течение 3 мес. В III (основной) группе 42 пациенткам дополнительно к комбинированным оральным контрацептивам назначали Мастофемин по 1 капсуле 2 раза в сутки.

Результаты. У пациенток с фолликулярными кистами яичников отмечено наличие сочетанной патологии грудных желез и клинической симптоматики, связанной с гиперэстрогенией. Оперативное лечение ввиду недостаточной эффективности консервативного подхода было проведено у 21,1% пациенток II группы и 7,1% женщин III группы. В ходе катamnестического наблюдения в течение полугодия в основной группе пациенток, получавших Мастофемин, рецидивирования кист яичников не было. А в группе сравнения у 10,5% женщин вновь возникли ретенционные кисты яичников.

Заключение. Применение Мастофемина дополнительно к комбинированным оральным контрацептивам для лечения фолликулярных кист яичников способствовало повышению комплаентности и эффективности терапии.

Ключевые слова: фолликулярные кисты яичников, индол-3-карбинол, Мастофемин.

Опухолевидные образования яичников являются одними из частых гинекологических заболеваний у женщин репродуктивного возраста. В основе этой патологии, как правило, лежат функциональные нарушения гипоталамо-гипофизарно-яичниковой системы, что определяет склонность к рецидивированию [4, 11]. Фиброзно-кистозная мастопатия является частой коморбидностью опухолевидных заболеваний яичников [1]. При всей хрестоматийности диагностики и лечения кист яичников до сих пор не существует радикальных подходов, полностью и необратимо нормализующих регуляторные механизмы, морфологию и яичниковый стероидогенез.

Ключевым звеном патогенеза многих вариантов опухолевидных образований яичников является гиперэстрогения, что опосредует некоторые клинические симптомы и стимулирует рост кисты. Традиционные методы консервативного лечения связаны с уменьшением или исключением синтеза гонадотропинов путем назначения комбинированных оральных контрацептивов, прогестинов или антагонистов гонадотропин-рилизинг-гормона [4]. При отсутствии эффекта проводят оперативное лечение лапароскопическим доступом.

Многообещающей альтернативой является использование препаратов индол-3-карбинола, обладающих антиэстрогенным эффектом. При этом индол-3-карбинол тормозит эстрогензависимую пролиферацию и дифференциацию клеток, связанную с α -рецепторами [2, 5, 7, 9]. Это обуславливает его дозозависимый эффект. Сегодня имеются данные, подтверждающие эффективность индол-3-карбинола в профилактике рака шейки матки, грудных желез, предстательной железы, тела матки и кожи [6–8, 10–12]. Его метаболит дииндолметан способен не только блокировать эффект эстрадиола, но и останавливать опухолевый рост [9]. У больных раком грудной железы дииндолметан показал способность эффективно вмешиваться в метаболизм эстрогенов и обеспечивать оптимальный уровень глобулина, связывающего половые стероиды (SHBG) [12].

Известно, что цервикальная интраэпителиальная неоплазия возникает не только под влиянием папилломавирусной инфекции, но и в условиях дополнительной хронической эстрогенной стимуляции. Эти закономерности сохраняются и в отношении рака вульвы. Установлено, что местное лечение интраэпителиальной неоплазии вульвы в комбинации с приемом индол-3-карбинола сопоставимо по эффективности с применением хирургических подходов [5]. Также известно, что индол-3-карбинол влияет на апоптоз клеток злокачественных опухолей. Было установлено, что комбинированное использование индол-3-карбинола, генистеина и лиганда, индуцирующего синтез фактора некроза опухоли альфа, повышает эффективность химиотерапии рака эндометрия благодаря увеличению уровня апоптоза в опухолевых клетках [8]. Также доказано увеличение эффективности химиотерапии рака яичников бортезомибом в случае дополнительного назначения индол-3-карбинола [11].

Антиэстрогенный эффект индол-3-карбинола сопоставим по механизму действия с тамоксифеном и опосредован снижением уровня фолликулостимулирующего и лютеинизирующего гормонов [3]. Поэтому индол-3-карбинол способен блокировать овуляцию. Как известно, «холостые овуляции» представляют собой значительный фактор риска развития рака яичников. Указанная особенность может быть также использована у пациенток с синдромом овуляторной боли. В эксперименте было установлено, что применение индол-3-карбинола в комбинации с противодиабетическим веществом линаглиптином не только нормализовало эндокринные показатели, но и восстановило морфологическую структуру яичников на фоне поликистоза [4].

В Украине широкое применение получил препарат, созданный на основе фитоэкстрактов, – Мастофемин (производство ПАО «Киевмедпрепарат», корпорация «Артериум»). В его состав входит индол-3-карбинол (200 мг), экстракт плодов прутняка обыкновенного (4 мг) и масло мяты перечной (7,5 мг). Наличие экстракта прутняка позволяет оптимизировать дофаминергические влияния на уровне подкорковых структур головного мозга и снизить уровень пролактина, а мята перечная обладает седативным, спазмо-

Клинические характеристики обследованных пациенток

Показатель	I группа, n=30	II группа, n=38	III группа, n=42
ИМТ, кг/м ²	26,8±2,4	27,1±3,1	27,0±2,6
Нарушения менструальной функции, %	-	36,8±6,1	35,7±5,9
Болевой синдром, %	-	28,9±4,0	30,9±6,3
Фиброзно-кистозная мастопатия, %	-	44,7±8,2	47,6±10,3

Таблица 2

Ультразвуковые характеристики обследованных пациенток

Показатель	I группа, n=30		II группа, n=38		III группа, n=42	
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
Объем пораженного яичника (в контроле объем яичника с доминантным фолликулом), см ³	7,4±2,6	-	26,3±4,1*	15,8±2,6*	26,7±5,3*	8,7±2,4**
Объем контралатерального яичника, см ³	7,2±1,5	-	8,6±1,9	6,5±1,1	8,7±2,2	5,2±1,3
Толщина эндометрия (М-эхо), мм	6,4±1,8	-	9,2±2,3	5,1±2,6	9,3±2,4	3,2±1,0

Примечание: * – различия статистически значимы по сравнению с контролем (p<0,05); ** – различия статистически значимы по сравнению со II группой (p<0,05).

литическим, желчегонным эффектами и нормализует деятельность пищеварительного тракта [1].

Цель исследования: изучение эффективности использования Мастофемина для лечения пациенток с кистами яичников.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследовании приняли участие 110 пациенток репродуктивного возраста, которые были разделены на несколько групп. В I группу вошли 30 практически здоровых пациенток, проходивших обследование. Во II (сравнения) группе 38 женщинам с фолликулярными кистами назначали комбинированные оральные контрацептивы (КОК) с 30 мкг этинэстрадиола в циклическом режиме в течение 3 мес. В III (основная) группе 42 пациенткам с фолликулярными кистами яичников дополнительно к КОК назначали Мастофемин по 1 капсуле 2 раза в сутки.

Всем обследованным пациенткам помимо общеклинического обследования проводили кольпоскопию, онкоцитологию, скрининг на онкомаркеры яичников, УЗИ органов малого таза и грудных желез. По данным ультразвукографии фолликулярные кисты у пациенток, включенных в исследование, представляли собой тонкостенные жидкостные образования диаметром до 5 см. Средний возраст обследованных по группам составил: 24,2±4,6, 23,1±5,2 и 25,6±4,3 года соответственно.

Критериями исключения было наличие сочетанной гинекологической патологии, в частности, злокачественных новообразований, миомы матки, эндометриоза, подтвержденного при лапароскопии, воспалительных заболеваний органов малого таза и др., эндокринной патологии экстрагенитальных органов, заболеваний сердечно-сосудистой системы, печени, тромбофилия, беременность, период лактации.

Полученные результаты обработаны методами параметрической статистики (среднее – M, ошибка – m) с помощью пакета программ SPSS с использованием теста ANOVA.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В ходе проведенных исследований было установлено, что у пациенток основных клинических групп не было отмечено признаков метаболического синдрома (табл. 1). Индекс массы тела (ИМТ) был слегка повышен во всех группах пациенток, включенных в исследование. Из клинических про-

явлений у женщин с фолликулярными кистами были отмечены нарушения менструальной функции и болевой синдром. Гипер-, полименорея и межменструальные кровотечения диагностировали у более чем трети контингента II и III клинических групп. Учитывая, что в патогенезе изучаемого заболевания значительную роль играет гиперэстрогения, то нарушения менструальной функции могли быть связаны с гиперплазией эндометрия [8]. Боль у обследованных женщин имела непостоянный ноющий, тупой характер и локализовалась в нижних отделах живота. Отдельные пациентки указывали на наличие иррадиации в область поясницы или внутреннюю поверхность бедра. Острых явлений и взаимосвязи с менструальным циклом отмечено не было.

Обращало на себя внимание наличие патологии грудных желез в виде фиброзно-кистозной мастопатии у почти половины обследованных пациенток с фолликулярными кистами яичников. К этому, по-видимому, приводило постоянное воздействие эстрогенов на ткань грудных желез, что потенцировалось возможным повышенным уровнем пролактина [1].

Таким образом, у пациенток с фолликулярными кистами яичников была отмечена склонность к наличию пролиферативных процессов в органах репродуктивной системы.

При ультразвукографии органов малого таза были установлены следующие особенности – табл. 2. У пациенток II и III групп объем пораженного и контралатерального яичников, а также толщина М-эхо были значительно больше, чем в контрольной группе. Под влиянием проведенного лечения значительная положительная динамика указанных показателей была отмечена у женщин, получавших вместе с КОК препарат Мастофемин. По-видимому, лечебный эффект Мастофемина был связан как со снижением активности гонадотропинов и закономерным угнетением синтеза эстрадиола, так и с блокадой тканевых и клеточных механизмов действия эстрогенов.

Необходимо отметить, что у 55,3% женщин II группы на фоне применения КОК наблюдалось появление отечности и болезненности грудных желез. Указанные явления отмечали в течение первого месяца лечения у 21,4 % пациенток III группы [1]. В дальнейшем в основной группе признаков мастодинии не наблюдалось. Таким образом, применение Мастофемина способствовало повышению комплаентности консервативного лечения пациенток с кистами яичников, что увеличивало приверженность к терапии.

Оперативное лечение ввиду недостаточной эффективности консервативного подхода было проведено у 21,1%

пациенток II группы и 7,1% женщин III группы. В ходе катмнестического наблюдения в течение полугода в основной группе пациенток, получавших Мастофемин, рецидивирования кист яичников не было. А в группе сравнения у 10,5% женщин вновь возникли ретенционные кисты яичников. Это можно объяснить феноменом «рикошета», возникающего после отмены КОК. У пациенток, получавших Мастофемин, по-видимому, отмечается последствие в виде восстановления регуляторных механизмов функции яичников.

Оптимізація лікування пацієнток з фолікулярними кістами яєчників

I.В. Лахно, А.Е. Ткачов, О.С. Сегал, С.О. Жданюк, А.О. Аблязова, Н.В. Несміян

В основі пухлиноподібних утворень яєчників лежать функціональні порушення гіпоталамо-гіпофізарно-яєчничкової системи, що призводить до гіперестрогенії. Препарати, що містять індол-3-карбінол, справляють антиестрогенну дію.

Мета дослідження: вивчення ефективності використання Мастофеміну для лікування пацієнток з кістами яєчників.

Матеріали та методи. У дослідженні взяли участь 110 пацієнток репродуктивного віку, 30 з яких були практично здорові і увійшли до I групи дослідження. У II (порівняння) групі 38 жінок з фолікулярними кістами призначали комбіновані оральні контрацептиви з 30 мкг етинілестрадіолу у циклічному режимі протягом 3 міс. У III (основній) групі 42 пацієнткам додатково до комбінованих оральних контрацептивів призначали Мастофемін по 1 капсулі 2 рази на добу.

Результати. У пацієнток з фолікулярними кістами яєчників відзначено наявність поєднаної патології грудних залоз і клінічної симптоматики, пов'язаної з гіперестрогенією. Оперативне лікування у зв'язку з недостатньою ефективністю консервативного підходу було проведено у 21,1% пацієнток II групи і 7,1% жінок III групи. У ході катмнестичного спостереження протягом півроку в основній групі пацієнток, які отримували Мастофемін, рецидивів кіст яєчників не було. А у групі порівняння у 10,5% жінок знову виникли ретенційні кісти яєчників.

Заключення. Застосування Мастофеміну додатково до комбінованих оральних контрацептивів для лікування фолікулярних кіст яєчників сприяло підвищенню комплаєнтності і ефективності терапії.

Ключові слова: фолікулярні кісти яєчників, індол-3-карбінол, Мастофемін.

ВЫВОДЫ

1. У пациенток с фолликулярными кистами яичников отмечено наличие сочетанной патологии грудных желез и клинической симптоматики, связанной с гиперэстрогенией.

2. Применение Мастофемина дополнительно к КОК для лечения фолликулярных кист яичников способствовало повышению комплаентности и эффективности терапии.

3. Использование Мастофемина обеспечивало последствие в виде нормализации регуляции функции яичников, что исключало рецидивирование.

Optimization of treatment of patients with follicular ovarian cysts

I.V. Lakhno, A.E. Tkachov, O.S. Segal, S.O. Zhdanyuk, A.O. Ablyazova, N.V. Nesmiyan

The reason of tumor-like ovarian cysts are functional disorders of the hypothalamic-pituitary-ovarian axis which leads to hyperestrogenicity. Medical preparations containing indole-3-carbinol have an evident antiestrogenic effect.

The objective: to study the efficacy of using Mastofemin for the treatment of patients with ovarian cysts.

Patients and methods. The study involved 110 patients of reproductive age, 30 of them were healthy and were included in Group I. There were 38 women with follicular cysts in Group II whom 30 mg of ethinylestradiol-containing combined oral contraceptives in cyclic regimen for 3 months were prescribed. There were 42 patients in Group III who were additionally to combined oral contraceptives prescribed Mastofemin for 1 capsule 2 times daily.

Results. The presence of combined breast pathology and clinical symptoms associated with hyperestrogenicity has been noted in patients with follicular ovarian cysts. The operative treatment due to the lack of effectiveness of the conservative approach was performed in 21,1% of patients in Group II and 7,1% of women in Group III. There was no recurrence of ovarian cysts during further observation within six months in the main Group of patients receiving Mastofemin. 10,5% of women have the reappeared ovarian retention cysts in the Group II.

Conclusion. The use of Mastofemin in addition to combined oral contraceptives for treating women with follicular ovarian cysts contributed to increased compliance and therapeutic efficacy.

Key words: ovarian follicular cysts, indole-3-carbinol, Mastofemin.

Сведения об авторах

Лахно Игорь Викторович – Кафедра акушерства, перинатологии и гинекологии Харьковской медицинской академии последипломного образования, 61176, г. Харьков, ул. Амосова, 58. E-mail: igorlakhno71@gmail.com.

ORCID ID 0000-0002-7914-7296

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Суханова А.А., Мельник Ю.М., Карлов О.О. Сучасні підходи до лікування мастопатії у пацієнток репродуктивного віку // Здоровье женщины. – 2016. – № 5. – С. 50–56.
2. Enríquez J., Velázquez-Cruz R., Parra-Torres A., et al. The anti-estrogenic activity of indole-3-carbinol in neonatal rat osteoblasts is associated with the estrogen receptor antagonist 2-hydroxyestradiol // J Endocrinol Invest. – 2016. – Vol. 39, No 10. – P. 1149–58.
3. Gao X., Petroff B.K., Oluola O., et al. Endocrine disruption by indole-3-carbinol and tamoxifen: blockage of ovulation // Toxicol Appl Pharmacol. – 2002. – Vol. 183, No 3. – P. 179–88.
4. Kabel A.M., Al-Shehri A.H., Al-Talhi R.A., Abd Elmaaboud M.A. The promising effect of linagliptin and/or indole-3-carbinol on experimentally-induced polycystic ovarian syndrome // Chem Biol Interact. – 2017. – Vol. 273. – P. 190–199.
5. Lawrie T.A., Nordin A., Chakrabarti M., et al. Medical and surgical interventions for the treatment of usual-type vulval intraepithelial neoplasia // Cochrane Database Syst Rev. – 2016. - Is.1. – CD011837.
6. Megna B.W., Carney P.R., Kennedy G.D. Intestinal inflammation and the diet: Is food friend or foe? // World J Gastrointest Surg. – 2016. – Vol. 8, No 2. – P. 115–23.
7. Meng Q., Yuan F., Goldberg I.D., et al. Indole-3-carbinol is a negative regulator of estrogen receptor-alpha signaling in human tumor cells // J Nutr. – 2000. – Vol. 130, No 12. – P. 2927–31.
8. Parajuli B., Shin S.J., Kwon S.H., et al. The synergistic apoptotic interaction of Indole-3-Carbinol and Genistein with TRAIL on endometrial cancer cells // J Korean Med Sci. – 2013. – Vol. 28, No 4. – P. 527–33.
9. Pfeifer B.L., Fahrendorf T. Indol-3-Carbinol – ein Glucosinolat-Derivat aus Kreuzblütler-Gemüsen // Deutsche Zeitschrift für Onkologie. – 2015. – Vol. 47. – P. 20–27.
10. Qi M., Anderson A.E., Chen D.Z., et al. Indole-3-carbinol prevents PTEN loss in cervical cancer in vivo // Mol Med. – 2005. – Vol. 11, No 1. – P. 59–63.
11. Taylor-Harding B., Agadjanian H., Nassanian H., et al. Indole-3-carbinol synergistically sensitises ovarian cancer cells to bortezomib treatment // Br J Cancer. – 2012. – Vol. 106, No 2. – P. 333–43.
12. Thomson C.A., Chow H.H.S., Wertheim B.C., et al. A randomized, placebo-controlled trial of diindolylmethane for breast cancer biomarker modulation in patients taking tamoxifen // Breast Cancer Res Treat. – 2017. – Vol. 165, No 1. – P. 97–107.

Статья поступила в редакцию 20.07.17



Особлива опіка про жіночі груди



Мастофемін

Негормональний вплив на гіперпроліферативні процеси в репродуктивних органах жінки

Індол-3-карбінол сприяє

- Синтезу 2-гідроксиестрогену, який попереджає проліферацію клітин в естрогенчутливих клітинах¹
- Підвищенню синтезу антионкобілків та зниженню експресії пухлинних генів¹
- Індукції апоптозу пухлинних клітин, заражених HPV¹
- Зниженню активності циклооксигенази-2¹

Екстракт плодів прутняка сприяє зниженню гіперпролактинемії²

Олія м'яти перцевої

- Сприяє посиленню функції утворення та виділення жовчі³
- Володіє м'якими спазмолітичними та заспокійливими властивостями³

Активні інгредієнти: 1 капсула містить: індол-3-карбінол — 200 мг, олія м'яти перцевої — 7,5 мг, екстракт плодів прутняка звичайного — 4 мг. **Рекомендації щодо застосування:** рекомендується вживати як додаткове джерело індол-3 карбінолу, флавоноїдів, терпенів та дитерпенів з метою нормалізації функціонального стану при порушенні метаболічних процесів в молочних залозах і для зменшення

гіперпроліферативних процесів в репродуктивних органах жінок. **Спосіб застосування та рекомендована добова доза:** вживати дорослим (жінкам) по 1 капсулі 1–2 рази на добу під час їди; запивати достатньою кількістю питної води. Рекомендована тривалість застосування при порушенні метаболічних процесів в молочних залозах становить 3 місяці, при гіперпроліферативних процесах

в репродуктивних органах жінок — 6 місяців. При необхідності курс застосування можна повторити. **Застереження щодо застосування:** не перевищувати рекомендовану добову дозу. Не рекомендовано вживати разом з продуктами, що знижують кислотність шлункового соку. **Протипоказання:** індивідуальна чутливість до компонентів, вагітність та період лактації, злякисні новоутворення молочної залози.

1. Ашрафян Л.А., Киселев В.И. Опухоли репродуктивных органов (этиология и патогенез)// М.: Изд-во Димитрейд График Групп, 2007. с. 216, ил. 28 - ISBN 5-93620-035-3

2. Татарчук Т.Ф, Исламова А.О./ Природа в сохранении репродуктивного здоровья женщины // Репродуктивная эндокринология. – 2013. – № 6(14). – с. 38–48. ISSN 2309-4117

3. Лікарські рослини: Енциклопедичний довідник / Відп. ред. А.М.Гродзінський. – К.: Видавництво «Українська Енциклопедія» ім. М.П.Бажана, 1992. – с. 544: іл. – ISBN 5-88500-055-7.

Дієтична добавка. Не є лікарським засобом. Інформація виключно для медичних і фармацевтичних працівників. Для використання в професійній діяльності. Інформація наведена в скороченому вигляді. Повна інформація викладена в тексті етикетування до Висновку ДСЄЕ і Додатках до ТУ добавки дієтичної «Мастофемін». Висновок ДСЄЕ № 05.03.02-04/12277 від 25.03.2015 р; ТУ У 10.8-00480862-002:2015 дієсний до 19.03.2020 р. Виробник: ПАТ «Київмедпрепарат», Україна, 01032, м. Київ, вул. Сакаганського, 139, тел.: (044) 490-75-22, факс: (044) 495-75-17. Дата останнього перегляду інформаційного матеріалу: 27.07.2017 р.

До складу Корпорації «Артеріум» входять ПАТ «Київмедпрепарат» і ПАТ «Галичфарм».

«Артеріум» Фармацевтична Корпорація
www.arterium.ua

Ближче до людей



Особливості гормонального гомеостазу та його роль у реалізації проліферативних процесів екзо- та ендоцервіксу при фонових захворюваннях шийки матки, асоційованих із функціональними кістами яєчників

Н.І. Матвійків, О.М. Макачук

Івано-Франківський національний медичний університет

Відомо, що шийка матки є гормонозалежним органом, що свідчить про певну спільність патогенетичних механізмів, які є підґрунтям для розвитку фонових процесів у шийці матки.

Мета дослідження: оцінювання особливостей гормонального статусу фонових захворювань шийки матки (ФЗШМ) у жінок репродуктивного віку із доброякісними пухлинами яєчників.

Матеріали та методи. Проведене оцінювання стану гормонального гомеостазу шляхом дослідження стероїдних та гонадотропних гормонів у крові жінок із ФЗШМ та функціональними кістами яєчників (основна (перша) група – 60 пацієнток) та жінок із оперативними втручаннями на придатках з приводу пухлинних новоутворень (група порівняння (друга) – 60 пацієнток). У контрольну групу увійшли 20 здорових жінок.

Результати. Проведені бактеріологічне та бактеріоскопічне дослідження виявили високі показники інфікованості урогенітальною інфекцією у жінок обох досліджуваних груп (94,2%). Особливо привертає увагу високий ступінь інфікованості слизових оболонок урогенітального тракту у пацієнток першої групи дослідження. Під час проведення розширеної кольпоскопії у пацієнток першої групи у 2,9 разу частіше було виявлено ектопію циліндричного епітелію, удвічі частіше – ендометріоз шийки матки та поліпи, у 13,3% – діагностовано кондиломатозний цервіцит як прояв папіломавірусної інфекції, тоді як у другій групі у 2,5 разу частіше діагностовано ендоцервіцит та у 1,8 разу частіше – ерозований ектропіон шийки матки ($p < 0,05$). Слід зазначити, що у 94 (78,9%) випадках цитологічні мазки були класифіковані за II типом цитограми – запальний тип мазка, із них у 32,5% були виявлені проліферативні зміни епітелію. У пацієнток обох досліджуваних груп спостерігалася тенденція до підвищення у крові концентрації пролактину у 1,8 разу та тестостерону – у 1,6 разу, що є свідченням функціональної гіперпролактинемії та гіперандрогенемії у даної категорії жінок.

Заключення. У пацієнток із ендокринною дисфункцією на тлі пухлинних новоутворень придатків та фоновими захворюваннями шийки матки частіше відзначали ектопію циліндричного епітелію, проліферувальний ендоцервікоз та ендометріоз шийки матки, що, очевидно пов'язано зі значним відсотком інфікування у даній групі, у тому числі і вірусної етіології, а також з тривалими дисгормональними змінами репродуктивної сфери жіночого організму.

Ключові слова: доброякісні пухлини яєчників, фонові захворювання шийки матки, гормональний статус, мікробіоценоз піхви.

Відомо, що шийка матки є гормонозалежним органом, що свідчить про певну спільність патогенетичних механізмів, які є підґрунтям розвитку фонових захворювань шийки матки (ФЗШМ). Однак анатомічно та функціонально шийка матки певною мірою є автономною, у зв'язку з чим багато аспектів її патології, у тому числі і асоціація з пухлинними новоутвореннями яєчників, залишаються невивченими [1, 3].

На сьогодні значну увагу приділяють стану шийки матки при різноманітній інфекційній патології, особливо при папіломавірусній інфекції [4, 6]. У низці літературних повідомлень було продемонстровано, що при ендометріозі частота патології екзоцервіксу була у 3 рази, а ендоцервіксу – у 13 разів вищою, ніж у популяції. В останні роки з'явилися дані щодо ролі функціональних гормональних порушень у патогенезі ФЗШМ, які демонструють підвищення їхньої частоти у 5 разів при порушенні менструального циклу [1–3, 6, 7]. Однак дані літератури щодо частоти патологічних процесів екзо- та ендоцервіксу при доброякісних пухлинах яєчників та після оперативного втручання і травми яєчничкової тканини у результаті таких втручань, особливостях клінічного перебігу, структури та частоти рецидивів поодинокі та суперечливі [2, 5].

Усе зазначене вище стало обґрунтуванням для проведення даного наукового дослідження.

Мета дослідження: оцінювання особливостей гормонального статусу ФЗШМ у жінок репродуктивного віку із доброякісними пухлинами яєчників.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Згідно з метою та завданням дослідження було вивчено стан гормонального гомеостазу на підставі оцінювання рівня стероїдних та білкових гонадотропних гормонів фолікулоstimулявального гормону (ФСГ), лютеїнізуючого гормону (ЛГ) та пролактину у крові жінок із ФЗШМ та функціональними кістами яєчників – основна (перша) група (60 пацієнток) та жінок групи порівняння (друга – 60 пацієнток) із оперативними втручаннями на придатках з приводу пухлинних новоутворень. У контрольну групу увійшли 20 здорових жінок.

Гормональне обстеження проводили у першу (5–7-й дні) та у другу (21–23-й дні) фази оваріально-менструального циклу (ОМЦ). Стан шийки матки оцінювали за сукупністю даних візуального огляду, розширеної кольпоскопії, бактеріоскопічного, цитологічного та морфологічного методів дослідження. Отримані результати опрацьовані методом варіаційної математичної статистики.

**РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ
ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ**

За даними літератури, найбільш часто захворювання шийки матки виникають у жінок активного репродуктивного віку [3, 6]. Це підтверджується і даним дослідженням – частка хворих до 30 років становила дві третини у групах дослідження. Під час вивчення соціального статусу встановлено, що частіше, у більшості осіб, патологічні зміни шийки матки спостерігалися у жінок з низьким соціальним становищем – непрацюючих, а також студенток та осіб з відсутністю стабільної роботи.

У першій групі ектопію шийки матки діагностовано у 22 (36,67%) пацієнток, у 7 (11,60%) – поліпи шийки матки, у 31 (51,67%) – ендо- та екзоцервіцити, тоді як у жінок другої групи явища ендо- та екзоцервіциту виявляли у 38,9% спостережень, в 11 (18,3%) осіб діагностовано справжню ерозію і у 26 (43,33%) – ектопію циліндричного епітелію шийки матки. А найбільш тяжкі патологічні процеси у формі лейкоплакії фіксували у пацієнток із гіперандрогенією.

Разом із тим, проведені бактеріологічне та бактеріоскопічне дослідження виявили високі показники інфікованості урогенітальною інфекцією у жінок обох досліджуваних груп (94,2%). Особливо привертає увагу високій ступінь інфікованості слизових оболонок урогенітального тракту у пацієнток першої досліджуваної групи із ФЗШМ та пухлинними новоутвореннями яєчників. На підставі комплексної оцінки виділено наступні типи мікробіоценозу у жінок досліджуваних груп: у пацієнток першої групи з практично однаковою частотою виділено два патологічні варіанти дисбіозу – неспецифічний вагініт та бактеріальний вагіноз, тоді як у другій групі пацієнток переважали клінічні прояви бактеріального вагінозу та кандидозного вагініту – у двох третинах спостережень (68,3%) ($p < 0,05$).

За даними, отриманими при обстеженні жінок з ФЗШМ, асоційованими із пухлинними новоутвореннями яєчників, визначали індивідуальну тактику подальшого ведення таких пацієнток, а також вибір лікувальної програми.

Під час оцінювання ступеня гормональної дисфункції найчастіше в обстежених виявляли синдром полікістозних яєчників (СПКЯ) – 51,67% випадків, гіперпролактинемію – у 20,83% спостережень та недостатність лютеїнової фази – у 27,50% пацієнток.

Це дозволило виділити групи хворих із гіперандрогенними станами, до яких увійшла більша частина пацієнток, в основному із СПКЯ – жінок, у яких рівень тестостерону у межах нормальних значень або дещо підвищений, а також пацієнток із недостатністю лютеїнової фази. Тобто слід відзначити, що у більшості пацієнток спостерігався стан хронічної ановуляції. При проведенні розширеної кольпоскопії у пацієнток першої групи було встановлено у 2,9 разу частіше ектопію циліндричного епітелію ($p < 0,05$), удвічі частіше – ендометріоз шийки матки та поліпи ($p < 0,05$), у 8,3% спостережень підтверджено гострий період герпетичної інфекції, у 13,3% – виявлено кондиломатозний цервіцит як прояв папіломавірусної інфекції, тоді як у другій групі у 2,5 разу частіше діагностовано цервіцит ($p < 0,05$) та у 1,8 разу частіше – ерозивний ектопіон шийки матки ($p < 0,05$). Слід зазначити, що у 94 (78,9%) випадках цитологічні мазки були класифіковані за II типом цитограми – запальний тип мазка, із них у 32,5% були виявлені проліферативні зміни епітелію.

У контексті доцільності оцінювання гормонального дисбалансу у жінок з ФЗШМ, асоційованими із функціональними кістами яєчників, було проведено дослідження концентрації основних гонадотропних та стероїдних гормонів у динаміці ОМЦ. Дослідження на 5–7-й день менструального циклу у пацієнток другої групи встановило певне зниження концентрації ФСГ порівняно з даними пацієнток, які увійшли до групи контролю ($p > 0,05$), достовірно вищі рівні ЛГ – на 33,04%, ніж у здорових жінок ($p > 0,05$), що свідчить про значні порушення продукції гонадотропних гормонів у цієї категорії

пацієнток вже у першій фазі ОМЦ. Крім того, у даній групі пацієнток встановлено відсутність коливання концентрації естрадіолу та збільшення рівня прогестерону (на 52,06%).

В обох групах дослідження – основній і порівняння спостерігалася тенденція до підвищення у крові пацієнток концентрації пролактину в 1,8 разу та тестостерону – в 1,6 разу, що є свідченням функціональної гіперпролактинемії та гіперандрогенемії у даної категорії жінок.

Найбільш виражені достовірні ($p < 0,05$) зміни концентрацій гонадотропних та статевих гормонів у хворих із ФЗШМ, асоційованими із функціональними кістами яєчників, виявили у другу фазу ОМЦ, особливо у пацієнток першої групи. У даної категорії жінок концентрація ЛГ була вірогідно підвищена у 2,6 разу, ФСГ – в 1,5 разу. Разом з тим, на 21–23-й день ОМЦ спостерігалось підвищення концентрації естрадіолу (в 1,6 разу; $p < 0,05$) на тлі значного зниження концентрації прогестерону (у 3,2 разу; $p < 0,05$), а також зберігалася тенденція до збільшення концентрації пролактину (в 1,9 разу) та тестостерону (в 1,6 разу). Виявлене порушення пролактинсекретувальної функції гіпофіза із закономірним достовірним підвищенням рівня гормону, особливо у другій фазі ОМЦ, але на тлі вже вихідної гіперпролактинемії, без сумніву, спричинює значні порушення у регуляції функції яєчників, а саме: уповільнення дозрівання фолікулів та зниження функціональної активності жовтого тіла. Поряд із тим, пролактин стимулює ріст рецепторів естрадіолу в епітеліальних клітинах та збільшує їхню рецептивну чутливість, зумовлюючи активну проліферативну дію навіть невеликих концентрацій естрогенних гормонів. Це створює поряд з іншими факторами додаткові передумови для розвитку в них гіперпластичних та диспластичних змін. Ураховуючи, що пролактин може посилювати дію тестостерону, вірогідно припущення про те, що у хворих із ФЗШМ, асоційованими із функціональними кістами яєчників та гіперпролактинемією, разом із порушенням механізму цитоплазматичного приєднання прогестерону різко посиленій процес приєднання андрогенів [1, 3]. Про посилення андрогенної активності яєчників та надниркових залоз можуть свідчити клінічні ознаки гіперандрогенії у третини пацієнток досліджуваних груп.

Отже, на 21–23-й день менструального циклу для пацієнток із ФЗШМ, асоційованими із функціональними кістами яєчників, характерним є достовірне (у 3,2 разу) зниження концентрації прогестерону, тобто наявна абсолютна недостатність прогестерону ($p < 0,05$). Тоді як для групи жінок із оперованими яєчниками характерною є відносна гіпоестрогенемія (продукція естрадіолу є помірною проти даних контролю). Виявлені порушення синтезу гонадотропних та статевих гормонів і, як наслідок, зміна гормональної насиченості епітелію піхви як органа-мішені були підставою для проведених досліджень, висвітлених в розділах подальшого наукового пошуку, – це вивчення особливостей мікробіоценозу піхви, оскільки стан даної системи безпосередньо пов'язаний із гормональним гомеостазом організму.

Отже, у хворих із ФЗШМ, асоційованими із функціональними кістами яєчників, виявлені значні порушення нормального ритму секреції та вмісту у крові гонадотропних та яєчникових гормонів з підвищенням вмісту гонадотропінів у другу фазу циклу на тлі відносної гіперпролактинемії, гіперандрогенії та недостатньої секреції прогестерону. Причому рівень естрогенового пулу був підвищений у пацієнток із функціональними кістами яєчників та відображав депресії його синтезу у випадку оперативної травми яєчкової тканини.

Аналіз отриманих результатів свідчить про поліетіологічність виникнення ФЗШМ у жінок із доброякісними пухлинами яєчників. Основними причинами є як гормональні, так і інфекційні чинники, взаємодія яких призводить до утворення замкнутого кола, що підтримує патологічний процес. Тому під час вибору тактики лікування необхідно впливати на всі ланки цього ланцюга.

ВИСНОВКИ

На підставі проведеного наукового пошуку продемонстрована необхідність обов'язкового детального обстеження шийки матки у пацієнок із доброякісними пухлинними новоутвореннями придатків із проведенням розширеної кольпоскопії, цитологічного та гістологічного дослідження, позаяк ці жінки є групою ризику щодо розвитку захворювань шийки матки.

Підвищена секреція лютеїнізуючого гормону (ЛГ) у хворих із фоновими захворюваннями шийки матки (ФЗШМ), асоційованими із функціональними кістами яєчників, особливо при оперативному втручанні, посилює синтез попередників стероїдних гормонів, у результаті чого індукується продукція андрогенів, що зумовлює високий вміст тестостерону у крові, або його знаходження на верхній межі норми, або із перевищенням референтних показників у здорових жінок. У всіх хворих із ФЗШМ, асоційованими із функціональними кістами яєчників, виявлено порушення пролактинсекретувальної функції гіпофіза із закономірним достовірним підвищенням рівня гормону, особливо у другій фазі ОМЦ, але на тлі вже вихідної гіперпролактинемії, що створює разом з іншими факторами додаткові передумови для розвитку в них гіперпластичних та диспластичних змін.

**Особенности гормонального гомеостаза и его роль в реализации пролиферативных процессов экзо- и эндоцервикса при фоновых заболеваниях шейки матки, ассоциированных с функциональными кистами яичников
Н.И. Матвийкив, О.М. Макачук**

Известно, то шейка матки – это гормонально зависимый орган, что свидетельствует об определенной общности патогенетических механизмов, которые лежат в основании развития фоновых процессов в шейке матки.

Цель исследования: оценка особенностей гормонального статуса фоновых заболеваний шейки матки (ФЗШМ) у женщин репродуктивного возраста с доброкачественными опухолями яичников.

Материалы и методы. Проведено оцінку стану гормонального гомеостаза шляхом дослідження стероїдних та гонадотропних гормонів в крові жінок із ФЗШМ і функціональними кістами яєчників (основна (перва) група – 60 пацієнок) і жінок з оперативними втручаннями на яєчниках по поводу опухолевидных новообразований (группа сравнения (вторая) – 60 пацієнок). В контрольную группу вошли 20 здоровых пациенток.

Результаты. Проведенные бактериологическое и бактериоскопическое исследования констатировали высокие показатели инфицированности урогенитальной инфекцией у женщин обеих обследованных групп (94,2%). Особенно привлекает внимание высокая степень инфицированности слизистых оболочек урогенитального тракта у пациенток первой группы. При проведении расширенной кольпоскопии у пациенток первой группы установлено в 2,9 раза чаще эктопию цилиндрического эпителия, в два раза чаще – эндоцервикоз шейки матки и полипы, у 13,3% – выявлено кондиломатозный цервицит как проявление папилломавирусной инфекции, тогда как во второй группе в 2,5 раза чаще диагностировали эндоцервицит, в 1,8 раза чаще – эрозивный эктропион шейки матки ($p < 0,05$). Следует отметить, что в 94 (78,9%) случаях цитологические мазки были классифицированы по II типу цитогаммы – воспалительный тип мазка, из них у 32,5% были выявлены пролиферативные изменения эпителия. В обеих исследованных группах пациенток наблюдали тенденцию к повышению в крови концентрации пролактина в 1,8 раза и тестостерона – в 1,6 раза, что свидетельствует о функциональной гиперпролактинемии и гиперандрогении у данной категории женщин.

Заключение. У пациенток с эндокринной дисфункцией на фоне опухолевидных новообразований яичников и фоновыми заболеваниями шейки матки чаще отмечено эктопию цилиндрического эпителия, пролиферирующий эндоцервикоз и эндоцервикоз шейки матки, что наверняка связано со значительной долей инфицирования в данной группе, в том числе и вирусной этиологии, а также с длительными дисгормональными изменениями репродуктивной сферы женского организма.

Ключевые слова: доброкачественные опухоли яичников, фоновые заболевания шейки матки, гормональный статус, микробиоценоз влагалища.

Порушення синтезу ЛГ та фолікулостимулювального гормону (ФСГ) у хворих із ФЗШМ, асоційованими із функціональними кістами яєчників, підвищена концентрація естрадіолу, особливо у пацієнок першої групи, призводять до порушення фолікулогенезу, овуляції та наступних секреторних перебудов ендометрія та циклічних змін поверхневого епітелію шийки матки. Очевидно, що у даній категорії пацієнок ступінь дисбалансу стероїдних гормонів підвищувався на тлі тривалих хронічних запальних процесів, які супроводжують розвиток доброякісних пухлинних новоутворень придатків.

Аналіз гістологічних заключень дозволив відзначити збільшення у першій групі майже втричі даних щодо проліферувального ендочервікозу, тоді як стаціонарний ендочервікоз реєстрували удвічі рідше. Також достовірно різним був відсоток ендометріозу шийки матки ($p < 0,05$). У пацієнок із ендокринною дисфункцією на тлі пухлинних утворень придатків та ФЗШМ частіше відзначено ектопію циліндричного епітелію, проліферувальний ендочервікоз та ендометріоз шийки матки, що, очевидно пов'язано зі значущим відсотком інфікування у даній групі, у тому числі і вірусної етіології, а також з тривалими дисгормональними змінами репродуктивної сфери жіночого організму.

**Peculiarities of hormonal homeostasis and its role in implementation of proliferative processes of exo-endocervix in the background cervical lesions associated with functional ovarian cysts
N.I. Matviyukiv, O.M. Makarchuk**

It is known that the cervix is a hormone-dependent organ, indicating a certain unity of pathogenetic mechanisms underlying the development of the background cervical lesions.

The objective: to evaluate the peculiarities of the hormonal status of the background cervical lesions in women of reproductive age with benign ovarian tumours.

Patients and methods. It has been performed an assessment of the hormonal homeostasis state by studying the steroid and gonadotropic hormones in the blood of women with the background cervical lesions (BCL) and functional ovarian cysts (the main group (60 patients) and women with surgical interventions on the ovaries with tumours (comparative group (60 patients). The control group consisted of 20 healthy women.

Results. The bacteriological and bacterioscopic examination revealed high rates of contamination with urogenital infection in women of both groups (94,2%); special attention should be paid to the high degree of infection of the urogenital mucous membrane in the patients of the first group under study. The extended colposcopy showed that patients of the first group had ectopy of cylindrical epithelium 2,9 times more often, endometriosis of the cervix and polyps – twice as often, 13,3% of women had condylomatous cervicitis as a manifestation of papillomavirus infection. While in patients of the second group endocervicitis was diagnosed 2,5 times more often, and erosive uterine cervical ectropion – 1,8 times more often ($p < 0,05$). It should be noted that in 94 cases (78,9%), cytological smears were classified according to type II cytograms – inflammatory type of smear, in 32,5% of which the proliferative epithelial changes were detected. In both groups patients tended to increase the prolactin concentration in their blood by 1,8 times and testosterone by 1,6 times, indicating functional hyperprolactinemia and hyperandrogenemia in this category of women.

Conclusion. Patients with endocrine dysfunction on the background of ovarian tumour formations and BCL suffer more often from ectopy of the cylindrical epithelium, proliferating endocervicitis and endometriosis of the cervix, which is obviously associated with a significant percentage of infections in this group, including viral aetiology, and also with prolonged dys hormonal changes in the reproductive sphere of the female body.

Key words: benign tumours of ovaries, background cervical lesions, hormonal state, vaginal microbiocenosis.

Сведения об авторах

Макарчук Оксана Михайловна – Кафедра акушерства и гинекологии НИИ ПО ГВУЗ «Ивано-Франковский национальный медицинский университет», 76000, г. Ивано-Франковск, ул. Галицкая, 2

Матвийкив Назар Игоревич – Кафедра акушерства и гинекологии НИИ ПО ГВУЗ «Ивано-Франковский национальный медицинский университет», 76000, г. Ивано-Франковск, ул. Галицкая, 2; тел.: (050) 521-01-92. E-mail: O_makarchuk@ukr.net
ORCID 0000-0002-5423-4377

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Вознесенская Н.В. Диагностическая значимость метода изучения морфологии цервикальной слизи для оценки уровня гормональной насыщенности в динамике менструального цикла /Н.В. Вознесенская, И.В. Кожемятова, М.Л. Албутова // Материалы Всероссийской конференции «Инновационные технологии ранней диагностики и лечения в медицинской практике». – Ульяновск, 2009. – С. 84–89.
2. Герасимова Т.В. Оптимізація діагностики та лікування функціональних кист яєчників /Т.В. Герасимова //Медицинские аспекты здоровья женщины. – № 5 (80). – 2014. – С. 65–73.
3. Григорян О.Р. Роль эндогенных половых стероидов в генезе предраковых заболеваний и рака шейки матки при эндокринопатиях /О.Р. Григорян, Ж.А. Ужегова, Е.Н. Андреева// Проблемы эндокринологии. – 2007. – Т. 53, № 2. – С. 15–19.
4. Жук С.И. Состав микрофлоры кишечника и влагалища у женщин раннего репродуктивного возраста на фоне дисгормональных расстройств /С.И. Жук, Е.А. Ночвина // Збірник наукових праць асоціації акушерів-гінекологів України. – К.: Інтермед, 2006. – С. 273–276.
5. Кулаков В.И. Изменения репродуктивной системы и их коррекция у женщин с доброкачественными опухолями и опухолевидными образованиями яичников / В.И. Кулаков, Р.Г. Гатаулина, Г.Т. Сухих – М.: Триада-Х, 2005–256 с.
6. Роговская С.И. Распространенность папилломавирусной инфекции в России /С.И. Роговская, И.В. Михеева, О.Ю. Шипулина, Г.Н. Минкина, Н.М. Подзолкова, В.Е. Радзинский, Г.А. Шипулин // Эпидемиология и вакцинопрофилактика. – 2012. – № 1. – С. 25–33.
7. Юнгер В.І. Оцінка мікробіоценозу піхви при фоні процесів шийки матки на тлі місцевої імунорекції /В.І. Юнгер //Таврический медико-биологический вестник. Труды Крымского государственного университета им. С.И. Георгиевского. Проблемы, достижения и перспективы развития медико-биологических наук и практического здравоохранения. – 2010. – Т. 149, ч. IV. – С. 303.

Статья поступила в редакцию 13.07.17

НОВОСТИ МЕДИЦИНЫ

БЕССОННИЦА? ПРИЧИНЫ В ГЕНАХ!

Бессонница – проблема, которая рано или поздно приходит к каждому. Долгое время с ней борются как с психологической проблемой. Это не удивительно, так как в современном обществе нас на каждом шагу подстерегают стрессы, перегрузки, хроническая усталость.

Но является ли стресс единственной и основной причиной бессонницы? Последние исследования проведенные нейробиологами Нидерландов, Германии и Исландии, дали ответ – четкое "нет". Ученые определили, что бессонница имеет генетическое начало. Это подтверждается и предыдущими исследованиями, которые определили, что бессонница, часто имеет семейный характер.

В ходе исследований ученые провели анализ генома более ста тысяч человек. Чтобы выявить генетические факторы, связанные с жалобами на бессонницу, были проведены исследования ассоциации генома (GWAS) и исследования генофондной ассоциации генома (GWGAS). В результате было выделено семь вариантов генома, которые способствуют развитию бессонницы. Некоторые варианты этих ген совпадают с генами ответственными за развитие депрессии, синдрома беспокойных ног и других сопутствующих синдромов. В ходе этого исследования было совершенно еще одно удивительное открытие. Из-за разных механизмов в организмах у женщин и мужчин, разные

гены отвечают за развитие бессонницы. Результаты исследования дают новое представление о генетической архитектуре бессонницы и доказывают, что бессонница не может возникнуть только на почве нервного расстройства и стрессов.

Ведущий автор исследований профессор Ван Сомерен из Нидерландского института, уверен, что данное открытие приведет к перевороту в лечении бессонницы. И он абсолютно прав! Новое открытие приведет к новому подходу в лечении бессонницы, созданию новых препаратов, которые будут упразднять проблему не только с психологической стороны.

Источник: med-expert.com.ua

Immunological interaction of organisms of the women with infertility included in the IVF program

N. V. Lytvyn

Ivano-Frankivsk National Medical University

It is known from scientific research that immune effector mechanisms that are under the regulatory influence of the pituitary gonadotropins and sex hormones at the local level become critical for successful implantation. In such patients, at the pre-conceptual stage and at the stage of the program of fertilization of «in vitro fertilization» (IVF), pathological mechanisms of violation of trophoblast invasion are triggered, in which activated in the early stages of pregnancy development, the immune-pathological process leads to the implementation of the mechanism of miscarriage. Since all the processes of immunological recognition, protection or detachment in married couples with unsuccessful implantation attempts within the IVF program in early pregnancy, undergo directly at the conception cycle, immunotherapy should be started immediately before pregnancy, which creates preconditions for the formation of complete trophoblast invasion.

The objective: to evaluate some of the indicators of the cytokine profile in women with infertility and clinical manifestations of subchorionic hematoma in the first trimester of pregnancy.

Patients and methods. We have performed a clinical and laboratory-instrumental examination of 80 women with infertility, treated under the conditions of IVF program, with manifestations of subchorionic hematoma. The control group included 20 patients with no reproductive function impairment. In parallel, studies and analysis of the peculiarities of vascular endothelial function and cytokine profile were performed using immunoassay.

Results. At the pre-conceptual stage against the background of accustomed miscarriage in anamnesis, an increase in 3,2 times of IL-1 β concentration in the peripheral blood of the studied groups of women ($p < 0,05$), TNF- α – in 7,3 times and a decrease in 2,6 times of the content of IL-4 against the data of the control group ($p < 0,01$) were observed. Estimation of the cytokine status in this category of patients during the nidation stage and the development of the fetal egg allowed to mark a progressive increase in 3,6 times of the IL-1 β level, as well as a significantly higher was percentage of TNF- α level in 4 times as compared to the control ($p < 0,05$), while IL-4 level remained lower in 3,0 times as for the control indexes ($p < 0,05$).

Conclusions. The performed studies of the immune system in pregnant women with treated infertility showed moderate inhibition and an imbalance of immunological parameters characteristic for pregnancy with the presence of maternal suppression. The analysis of the obtained results testifies to the necessity of general immune-correction and prophylactic treatment in this category of patients. Thus, it is evident that the inadequate activation of the local protective factors of the immune system plays a major role in the pathogenetic mechanisms of miscarriage initiating, which requires the expansion of the boundaries of scientific research and is a promising direction for further research.

Key words: *infertility, miscarriage, subchorionic hematoma, auxiliary reproductive technologies, cytokines.*

It is known from scientific research that immune effector mechanisms, being under the regulatory influence of pituitary gonadotropins and sex hormones at the local level, become critical for successful implantation [2]. In such patients, at the pre-conceptual stage and at the stage of in vitro fertilization program (IVF), pathological mechanisms of trophoblast invasion disorders are triggered, the so-called “vicious circle” is formed, in which the activated immune-pathological process in the early stages of development of pregnancy leads to the implementation of the miscarriage mechanism [1, 8].

Taking into account the above-mentioned data, the specialists are united in the opinion of the necessity of fundamentally different therapeutic tactics in case of the use of assisted reproductive technologies, taking into account the methods of immunological examination and immune correction [7]. According to scientific sources, nowadays, after numerous studies and comprehensive discussion, it is considered generally known that immunological disorders, which are at the basis of early miscarriages, are caused by alloimmune and autoimmune mechanisms. In autoimmune processes a fertilized egg is affected by thrombosis of the trophoblast vessels, limitation of its invasion, as well as a result of a direct damaging effect of auto-antibodies on phospholipids of the forming placenta [5]. In alloimmune responses, the cellular immune reaction of a woman is directed against antigens of an embryo of paternal origin; this also creates barriers in the formation of protective immune-modulation [8]. Endometrium is an active place of production and the influence of cytokines. The embryo is capable of communicating with the endometrium using cytokines and cytokine receptor language. The necessary steps in implantation mechanisms are cytokine dialogue at the implantation stage and the formation of a fetal egg [3]. Alongside with this fact, it is known that among other mediators of intercellular interaction a special role belongs to the so-called growth factors, among which the TGF- β – cytokine of immunosuppressive action deserves attention [4]. The physiological level of this immunosuppressive cytokine, necessary for the normal course of pregnancy, is ensured by intensive synthesis at the level of the fetoplacental complex. TGF- β regulates the processes of trophoblast invasion, possessing immunosuppressive properties, synthesis of pro-inflammatory cytokines (IL-1, IL-6, IL-8, TNF- α), reduces their production in amnion and cells of the decidual membrane and suppresses NK-cells activated by lymphokines [4]. The influence of TGF- β on the course of pregnancy remains poorly understood, there are only some reports of changes in its content during the complicated course of pregnancy [4].

Data of scientific studies, covering the problem of reproductive immunology, state that with the activation of immune mechanisms in the pathogenesis of local non-progressive chorion detachment and repeated unsuccessful attempts of auxiliary reproductive technologies, the chance of successful carriage without optimal therapy is quite low (about 30%) [9]. However, despite the topicality of these points, many of the problems associated with reasoning of the advisability of the use of immunomodulatory therapy methods, remain unresolved. Thus, not all

researchers see the necessity of the appointment of gestogens, corticosteroids, the discussion issues of the beginning and duration of the courses of antithrombotic therapy remain controversial, etc. [6].

Since all the processes of immunological recognition and, as a result, protection or detachment in married couples with unsuccessful implantation attempts under the IVF program in early periods of pregnancy undergo directly in the conception cycle, in connection with what immune-correcting therapy should be started immediately before pregnancy, that creates the preconditions for the formation of a complete trophoblast invasion.

The objective: of this work was to evaluate some of the indicators of the cytokine profile in women with treated infertility and clinical manifestations of subchorionic hematoma in the first trimester of pregnancy.

PATIENTS AND METHODS

To solve these problems, we have performed the detailed clinical and laboratory-instrumental examination of 80 women with infertility, treated according to the IVF program, and with manifestations of subchorionic hematoma. The control group included 20 patients without disorder of reproductive function, without somatic and gynecological pathology.

In parallel, studies and analysis of the peculiarities of vascular endothelial function and cytokine profile were performed by immunoassay. An important step of our research was to study the peculiarities of immune regulation in this category of patients by identifying the products of cytokines belonging to the two polar types of the immune response – Th1 and Th2, as well as assessing the level of TGF- β and the degree of their effect realization. These parameters were evaluated by enzyme immunoassay method using the «StatFax 303 Plus» (USA) with the help of «ProCon IL-1 β » reagent kits (Proteinovy Kontur Ltd., Russia), «Accucyte Human IL-4» (Cytimmune Sciences Inc., USA), «Biotrak FNH human ELISA system» (Amersham Pharmacia Biotech, UK). To determine the content of IL, a solid-phase enzyme-linked immunosorbent method using chromium peroxidase as an indicator enzyme was used.

All types of statistical processing are performed using the standard package «Statistica for Windows – 6.0». The reliability of the obtained results was determined using Student's criterion.

RESULTS

An analysis of the age composition of women included in assisted reproductive technology programs has shown that more often early reproductive loss was observed in patients aged 26–30 years and more – in 48,27% of cases, that is, the genesis of this complication has a close relationship with the long-term effect, and hence, a more pronounced degree of neuro-endocrine and psycho-emotional changes. In 52,5% of patients there were clinical signs of the threat of abortion with more than two episodes of bloody discharge, at the pre-conceptual stage, the diagnostic algorithm allowed the establishment in 46,25% – chronic genital infections, and in half of cases – ureaplasma infection (21,25%), in 13,75% – chlamydia, in 18,75% – a viral infection, in 7,5% – mycoplasma one. Thus, a high percentage of urogenital infection in women with infertility, whose pregnancy was complicated by the development of clinical manifestations of subchorionic hematoma and early reproductive losses, as well as a high percentage of vaginal dysbiosis, attract attention.

The evaluation of the effectiveness of ART programs in this category of patients allowed marking in 38,75% of cases more than three attempts of IVF in anamnesis, in 52,5% of observations the IVF program was performed for the first time.

As our studies have shown, at the preconceptional stage in this category of patients there is an increase of the concentration of IL-1 β in the peripheral blood (up to 96,32 \pm 1.66 pg/ml)

($p<0,05$) – in 3,2 times, TNF- α – in 7,3 times and a decrease in 2,6 times of the content of IL-4 (up to 5,12 \pm 0,22 pg/ml) compared with the control group data ($p<0,01$). Normally, trophoblast and fetoplacental macrophages synthesize TNF- α and IL-1 β , which affect the functional activity of the endothelium, as well as their production in the villous trophoblast increases in hypoxia. It can be assumed that an increase of TNF- α production leads to a change in the function of the endothelium, an increase of endothelin-1 production, and a decrease in the synthesis of nitric oxide in this category of patients. In addition, erythropoietin, which is one of the transcription regulators under hypoxia, is synthesized in the placental cells [8]. As it is well-known, the embryo, having passed the epithelium and completing the invasion, secretes its own IL-1 β and possibly a number of other cytokines, induces receptors for IL-1 β in surrounding stroma, which provides the implantation process [8]. Thus, a significantly high level of IL-1 β can be a marker of impaired processes of implantation and placentation, as well as serve as a criterion for premature detachment of chorion and the formation of subchorionic hematomas.

According to literature data, the difference in TNF- α and IL-1 β level changes is in favor of a prolonged ischemia of the chorion and placenta, leading to the formation of primary placental insufficiency [8]. In addition, it is known that during physiological pregnancy, the content of IL-1 β in the blood varies depending on the terms of placentation [3]. In this research the study of its concentration in women from the group of risk as for the unsuccessful IVF attempts, an imbalance of pro- and anti-inflammatory interleukins was detected at preconceptional stages, IL-4 was depressively reduced in 61,25% of women, and in patients with successful attempt of implantation and transplantation of embryo – was within the control group's indexes.

The evaluation of the cytokine status in this category of patients during the nidation stage and the fetal egg development allowed marking a dynamically progressive increase of IL-1 β level in 3,8 times, as well as a significantly higher concentration of TNF- α – in 4,0 times compared to control ($p<0,05$). While the level of IL-4 remained low, it was 3,0 times lower against the control data ($p<0,05$). Similar results were obtained regarding the low level of TGF- β in peripheral blood at the monitoring stage of the first trimester of pregnancy, especially notional these indexes were in patients with recurrent episodes of subchorionic hematoma and their progressive course. The obtained results indicate an additional activation of Th1 and relative selective Th2-type suppression of the immune response in this category of patients at the preconception stage. The study of Th1 cytokine levels and their natural antagonists, synthesized by the Th2-type, determined that in the dynamics of the first trimester of pregnancy in patients with clinical manifestations of subchorionic hematoma included in the IVF program, there is a more pronounced prevalence of pro-inflammatory cytokines, especially of TNF- α level over the regulatory cytokines. It is important that in women from the group of risk, there was a significant increase of TNF- α and IL-4 depression characterized by immunosuppressive activity that provides implantation of the embryo. Thus, high levels of IL-1 β and TNF- α may be markers for impaired processes of implantation and placentation, while lowering of IL-4 level is a prognostic unfavorable factor, whereas in women with successful IVF attempt and embryo transfer, the elevated level of IL-4 is accompanied by high indicator of the effectiveness of IVF program and prolongation of pregnancy.

This suggests that in such a group of pregnant women there is an imbalance of not only hormonal homeostasis and neuro-protective defense, but also in the immune chain of regulation of the activity of adaptational processes of the organism. In pregnant women included in the IVF program, these data increase during the first trimester of gestation, which suggests that in the

diagnosis and complex treatment of such a category of pregnant women it is necessary to correct the medicinal therapy differentially. There were performed studies of the immune system and the current literature data show moderate inhibition and imbalance of immunological parameters characteristic of pregnancy with the presence of maternal suppression in pregnant women with treated infertility. With the progression of pregnancy progressive growth of the immune deficiency was noted – with violation of immune-regulation processes and with the transition of quantitative immunodeficiency to a qualitatively new condition – the change of immune-regulatory processes, as a result of which the process of maternal immune-suppression was violated. The analysis of the obtained results testifies to the necessity of general immune-correction and prophylactic treatment in this category of patients.

CONCLUSIONS

Thus, a change in the balance of pro-inflammatory cytokines can induce structural and functional changes in endothelial cells. In addition, the increased production of pro-inflammatory cytokines on the background of insufficient expression of anti-inflammatory IL-4 and TGF- β , which has immunosuppressive

Иммунологические взаимодействия организма у женщин с бесплодием, включенных в программу IVF Н.В. Литвин

Из научных исследований известно, что иммунные эффекторны механизмы, находясь под регуляторным влиянием гипофизарных гонадотропинов и половых гормонов на локальном уровне, становятся критическими для успешной имплантации. У таких пациенток еще на прекоцепционном этапе и на этапе программы оплодотворения *in vitro fertilization (IVF)* запускаются патологические механизмы нарушения инвазии трофобласта, при которых активированный на ранних этапах развития беременности иммунопатологический процесс приводит к реализации механизма выкидыша. Все процессы иммунологического распознавания, защиты или отторжения у супружеских пар с неудачными попытками имплантации в рамках программы IVF на ранних сроках беременности проходят непосредственно в цикле зачатия, поэтому иммунокорригирующая терапия должна быть начата непосредственно к наступлению беременности, что создает предпосылки к формированию полноценной инвазии трофобласта.

Цель исследования: оценка некоторых показателей цитокинового профиля у женщин с бесплодием и клиническими проявлениями ретрохориальной гематомы в I триместре беременности.

Материалы и методы. Проведено клиническое и лабораторно-инструментальное обследование 80 женщин с бесплодием, леченным в рамках программы IVF, с проявлениями ретрохориальной гематомы. В группу контроля вошли 20 пациенток без нарушения репродуктивной функции. Параллельно было проведено исследование и анализ особенностей функции эндотелия сосудов и цитокинового профиля методом иммуноферментного анализа.

Результаты. На прекоцепционном этапе на фоне привычного невынашивания в анамнезе наблюдается рост в 3,2 раза в периферической крови женщин исследуемых групп концентрации IL-1 β ($p < 0,05$), TNF- α в 7,3 раза и снижение в 2,6 раза содержания IL-4 против данных группы контроля ($p < 0,01$). Оценка цитокинового статуса у данной категории пациенток на этапе nidации и развития плодного яйца позволила отметить прогрессирующее повышение в 3,8 раза уровня IL-1 β , а также достоверно выше был процентный уровень TNF- α – в 4,0 раза по сравнению с контролем ($p < 0,05$). В то время как уровень IL-4 оставался ниже в 3,0 раза по сравнению с показателями контроля ($p < 0,05$).

Заключение. Проведенные исследования иммунной системы у беременных с леченым бесплодием показали умеренное угнетение и дисбаланс иммунологических показателей, характерных для беременности с наличием процесса материнской супрессии. Анализ полученных результатов свидетельствует о необходимости проведения общей иммунокоррекции и профилактического лечения у данной категории пациенток. Таким образом, очевидным является факт, что в инициации патогенетических механизмов невынашивания основную роль играет недостаточная активация местных защитных факторов иммунной системы, что требует расширения границ научного поиска и является перспективным направлением дальнейших исследований.

Ключевые слова: бесплодие, невынашивание беременности, ретрохориальная гематома, вспомогательные репродуктивные технологии, цитокины.

effect, can lead to an inadequate inflammatory response from the mother's organism and, as a consequence, to a violation of the invasive capacity of the trophoblast.

The obtained data confirm that in the patients with treated infertility and subchorionic hematomas in the first trimester of pregnancy, the increase of the level of pro-inflammatory cytokines – IL-1 β , TNF- α with the simultaneous decrease of the level of anti-inflammatory IL-4 and TGF- β is observed. This suggests that in such a group of pregnant women there is an imbalance of not only in the metabolic and hormonal homeostasis, but also in the immune-regulatory link of implantation mechanisms, and in pregnant women with signs of subchorionic hematoma these indices grow even more pronounced. The obtained by us results demonstrate a significant violation of local immune responses conditioned by the imbalance of cytokine production, that in future may initiate the implementation of miscarriage mechanisms.

It is obvious that the inadequate activation of the local protective factors of the immune system plays an important role in the initiating of pathogenetic mechanisms of miscarriage, which requires the expansion of the boundaries of scientific research and is a promising direction for further research.

Имунологічні взаємодії організму у жінок із безплідністю, включених у програму IVF Н.В. Литвин

Із наукових досліджень відомо, що імунні ефекторні механізми, знаходячись під регуляторним впливом гіпофізарних гонадотропінів та статевих гормонів на локальному рівні, стають критичними для успішної імплантації. У таких пацієнток ще на прекоцепційному етапі та на етапі програми запліднення *in vitro fertilization (IVF)* запускаються патологічні механізми порушення інвазії трофобласта, при яких активований на ранніх етапах розвитку вагітності імуннопатологічний процес призводить до реалізації механізму викидня. Усі процеси імуннологічного розпізнавання, захисту або відторгнення у подружніх пар із невдалими спробами програми IVF на ранніх термінах вагітності проходять безпосередньо у циклі зачаття, тому імунотропінальна терапія повинна бути розпочата безпосередньо до настання вагітності, що створює передумови для формування повноцінної інвазії трофобласта.

Мета дослідження: оцінювання деяких показників цитокинового профілю у жінок із безплідністю та клінічними проявами ретрохоріальної гематоми у I триместрі вагітності.

Матеріали та методи. Проведено клінічне та лабораторно-інструментальне обстеження 80 жінок із безплідністю, лікованою у рамках програми IVF, із проявами ретрохоріальної гематоми. У групу контролю увійшли 20 пацієнток без порушення репродуктивної функції. Паралельно було проведено дослідження та аналіз особливостей функції ендотелію судин та цитокинового профілю методом імунотропінального аналізу.

Результати. На прекоцепційному етапі на тлі звичного невиношування в анамнезі спостерігається зростання у 3,2 разу у периферійній крові жінок досліджуваних груп концентрації IL-1 β ($p < 0,05$), TNF- α у 7,3 разу та зниження у 2,6 разу вмісту IL-4 проти даних групи контролю ($p < 0,01$). Оцінювання цитокинового статусу у даній категорії пацієнток на етапі nidації та розвитку плідного яйця дозволило відзначити прогресуюче підвищення у 3,8 разу рівня IL-1 β , а також достовірно вищий був відсотковий рівень TNF- α – у 4,0 разу порівняно з контролем ($p < 0,05$). У той час як рівень IL-4 залишався нижчим у 3,0 разу від показників контролю ($p < 0,05$).

Заключення. Проведені дослідження імунної системи у вагітних з лікованою безплідністю засвідчили помірне пригнічення та дисбаланс імуннологічних показників, характерних для вагітності з наявністю процесу материнської супресії. Аналіз отриманих результатів свідчить про необхідність проведення загальної імунотропінальної та профілактичного лікування у даній категорії пацієнток. Отже, в ініціації патогенетичних механізмів невиношування основну роль відіграє недостатня активізація місцевих захисних факторів імунної системи, що вимагає розширення меж наукового пошуку та є перспективним напрямком подальших досліджень.

Ключові слова: безплідність, невиношування вагітності, ретрохоріальна гематома, допоміжні репродуктивні технології, цитокини.

Information about the author

Lytvyn Nataliia Vasylivna – Department of Obstetrics and Gynecology named after I.D. Lanovy, SHEI «Ivano-Frankivsk National Medical University», 2 Halytska Str., Ivano-Frankivsk, 76000; Municipal Clinical Maternity Hospital, 47 Chornovil Str., Ivano-Frankivsk, 47, 76018; phone (067) 271-31-64. E-mail: Fairorchid85@gmail.com

REFERENCES

1. Boychuk LH. 2009. The peculiarities of obstetric complications and perinatal consequences in women with infertility, treated with the use of assisted reproductive technologies. Zb. nauk. prats Asotsiatsiyi akusheriv-hinekologiv Ukrainy. – K.: Intermed: 51–54.
2. Vatsyk MM. 2007. Immunological aspects of miscarriage that occurred after in vitro fertilization program. Halytskyi likarskyi visnyk. 14; 4: 24–26.
3. Mykhaylyshyn LO. 2013. Causes and prevention of repeated negative fertilization attempts in vitro. Reproduktyvna endokrynolohiya. 3(11): 51–60.
4. Sehediy LI. 2016. Immunological support of the physiological course of pregnancy and immunopathogenetic aspects of reproductive losses (review of literature). Aktualni pytannya pediatriyi, akusherstva ta hinekolohiyi. 1: 123–128.
5. Serova OF, Zarochentseva NV, Marchenko SYu. 2011. New aspects of the genesis of early reproductive losses. Zhurn. akusherstva i ginekologii. 4: 11–16.
6. Tumanova LYe, Molchanova OO, Kolomiyets OV. 2014. The course of pregnancy, childbirth and state of newborns in women after IVF by ICSI method. Perynatolohyya i neonatolohyya. 4: 34–38.
7. Shcherbyna MO, Antonian MI. 2013. Optimization of pregnancy after application of extracorporal fertilization. Tavrycheskiy mediko-biologicheskii vestnik. 16; 2: 258–260.
8. Gorbach TV., Denisenko SA, Martynova SN., Gopkalov VG. 2013. Functional biochemistry of the mother-placenta-fetus system: metod. ukaz. dlia studentov II kursa med. fakulteta. Kharkov: HNMU: 64.
9. Asato K, Mekaru K, Heshiki C. et al. 2014. Subchorionic hematoma occurs more frequently in vitro fertilization pregnancy. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 181: 41–44.

Статья поступила в редакцию 09.07.17

Н О В О С Т И М Е Д И Ц И Н Ы

ОТКАЗ ОТ УПОТРЕБЛЕНИЯ ТРАНСЖИРОВ
ПОНИЗИТ РИСК ИНСУЛЬТА

Исследователи из Йельского университета обнаружили, что отказ от употребления продуктов с высоким содержанием трансжиров может снизить риск возникновения инсульта и сердечного приступа.

Трансжирные кислоты или трансжиры содержатся в таких продуктах, как чипсы, крекеры, жареные продукты и хлебобулочные изделия.

Такие выводы ученые сделали после изучения статистики госпитализации людей в штате Нью-Йорк с 2002 по 2013 годы. В тех округах штата Нью-Йорка, где население в течение трех последних лет сократило употребление

трансжиров, число обращений в медицинские учреждения из-за случаев сердечного приступа и инсульта в среднем сократилось на 6,2 процента (по сравнению с соседними регионами).

"Сведение к минимуму или исключение из рациона трансжиров может значительно снизить риск возникновения инсульта и сердечного приступа... Запрет трансжиров на государственном уровне может стать настоящей победой для миллионов людей", - заявил один из авторов исследования.

Трансжирные кислоты или трансжиры содержатся в таких продуктах, как чипсы, крекеры,

жареные продукты и хлебобулочные изделия. Употребление продуктов с высоким содержанием трансжиров повышает риск сердечно-сосудистых заболеваний, которые являются основной причиной смерти во всем мире. В последние годы в Нью-Йорке и других американских городах принимаются меры по сокращению трансжиров в ресторанах и закусочных. Управление по контролю над продуктами и лекарствами США (FDA) заявило о решении исключить трансжиры из продуктов питания полностью к 2018 году.

Источник: riaami.ru

Імунологічні взаємодії організму у жінок із безплідністю, включених у програму IVF

Н.В. Литвин

Івано-Франківський національний медичний університет

Із наукових досліджень відомо, що імунні ефекторні механізми, знаходячись під регуляторним впливом гіпофізарних гонадотропінів та статевих гормонів на локальному рівні, стають критичними для успішної імплантації. У таких пацієнток ще на прекоцепційному етапі та на етапі програми запліднення *in vitro fertilization (IVF)* запускаються патологічні механізми порушення інвазії трофобласта, при яких активованій на ранніх етапах розвитку вагітності імунопатологічний процес призводить до реалізації механізму викидня. Усі процеси імуннологічного розпізнавання, захисту або відторгнення у подружніх пар із невдалими спробами програми IVF на ранніх термінах вагітності проходять безпосередньо у циклі зачаття, тому імунотропувальна терапія повинна бути розпочата безпосередньо до настання вагітності, що створює передумови для формування повноцінної інвазії трофобласта.

Мета дослідження: оцінювання деяких показників цитокінового профілю у жінок із безплідністю та клінічними проявами ретрохоріальної гематоми у I триместрі вагітності.

Матеріали та методи. Проведено клінічне та лабораторно-інструментальне обстеження 80 жінок із безплідністю, лікованою у рамках програми IVF, із проявами ретрохоріальної гематоми. У групу контролю увійшли 20 пацієнток без порушення репродуктивної функції. Паралельно було проведено дослідження та аналіз особливостей функції ендотелію судин та цитокінового профілю методом імуноферментного аналізу.

Результати. На прекоцепційному етапі на тлі звичного невиношування в анамнезі спостерігається зростання у 3,2 разу у периферійній крові жінок досліджуваних груп концентрації IL-1 β ($p < 0,05$), TNF- α у 7,3 разу та зниження у 2,6 разу вмісту IL-4 проти даних групи контролю ($p < 0,01$). Оцінювання цитокінового статусу у даної категорії пацієнток на етапі нідації та розвитку плідного яйця дозволило відзначити прогресуюче підвищення у 3,8 разу рівня IL-1 β , а також достовірно вищий був відсотковий рівень TNF- α – у 4,0 разу порівняно з контролем ($p < 0,05$). У той час як рівень IL-4 залишався нижчим у 3,0 разу від показників контролю ($p < 0,05$).

Заключення. Проведені дослідження імунної системи у вагітних з лікованою безплідністю засвідчили помірне пригнічення та дисбаланс імуннологічних показників, характерних для вагітності з наявністю процесу материнської супресії. Аналіз отриманих результатів свідчить про необхідність проведення загальної імункорекції та профілактичного лікування у даної категорії пацієнток. Отже, в ініціації патогенетичних механізмів невиношування основну роль відіграє недостатня активація місцевих захисних факторів імунної системи, що вимагає розширення меж наукового пошуку та є перспективним напрямком подальших досліджень.

Ключові слова: безплідність, невиношування вагітності, ретрохоріальна гематома, допоміжні репродуктивні технології, цитокіни.

Із наукових досліджень відомо, що імунні ефекторні механізми, знаходячись під регуляторним впливом гіпофізарних гонадотропінів та статевих гормонів на локальному рівні, стають критичними для успішної імплантації [2]. У таких пацієнток ще на прекоцепційному етапі та на етапі програми запліднення *in vitro fertilization (IVF)* запускаються патологічні механізми порушення інвазії трофобласта, формується так зване порочне коло, при якому активованій на ранніх етапах розвитку вагітності імунопатологічний процес призводить до реалізації механізму викидня [1, 8].

Беручи до уваги викладені дані, спеціалісти єдині у думці щодо необхідності принципово відмінної лікувальної тактики в випадку використання допоміжних репродуктивних технологій із урахуванням методик імуннологічного обстеження та імункорекції [7]. Як свідчать наукові джерела, на сьогодні після проведення численних досліджень та всебічного обговорення вважається загально визнаним, що імуннологічні порушення, які лежать в основі ранніх втрат, зумовлені алоімунними та автоімунними механізмами. При автоімунних процесах плідне яйце уражається у результаті тромбозу судин трофобласта, обмеження його інвазії, а також у результаті прямого пошкоджувального впливу автоантитіл на фосфоліпиди плаценти, яка формується [5]. При алоімунних реакціях клітинна імунна відповідь жінки спрямована проти антигенів ембріона батьківського походження, що також створює перешкоди у формуванні захисної імунотропувальності [8]. Ендометрій є активним місцем продукування та впливу цитокінів. Ембріон здатний спілкуватися з ендометрієм, використовуючи цитокіни та цитокінрецепторну мову. Необхідними кроками у механізмах імплантації є цитокіновий діалог на етапі імплантації та формування плідного яйця [3]. Разом з тим відомо, що серед інших медіаторів міжклітинної взаємодії особлива роль належить так званім ростовим факторам, серед яких на увагу заслуговує TGF- β – цитокін імунотропувальної дії [4]. Фізіологічний рівень цього імунотропувального цитокіну, необхідний для нормального перебігу вагітності, забезпечується завдяки інтенсивному синтезу на рівні фетоплацентарного комплексу. TGF- β регулює процеси інвазії трофобласта, володіючи імунотропувальними властивостями, синтез прозапальних цитокінів (IL-1, IL-6, IL-8, TNF- α), знижує їхню продукцію в амніоні та клітинах децидуальної оболонки та пригнічує активовані лімфоцитами NK-клітини [4]. Вплив TGF- β на перебіг вагітності залишається недостатньо вивченим, існують тільки окремі повідомлення про зміни його вмісту під час ускладненого перебігу вагітності [4].

Дані наукових досліджень, що висвітлюють проблему імуннології репродукції, констатують факт, що за активації імунних механізмів у патогенезі локального непрогресивного відшарування хоріона та неодноразових невдалих спроб допоміжних репродуктивних технологій шанс успішного виношування без оптимальної терапії є досить низьким (близько 30%) [9]. Однак незважаючи на актуальність наведених моментів багато проблем, пов'язаних із обґрунтованими доцільністю використання методів імунотропувальної терапії, залишаються невирішеними. Так, не всіма дослідни-

ками вбачається необхідність призначення гестагенів, кортикостероїдів, дискусійними залишаються питання початку та тривалості курсів антитромботичної терапії тощо [6].

Поаяк усі процеси імунологічного розпізнавання і, як результат, захисту або відторгнення у подружніх пар із невдалими спробами імплантації у рамках програми IVF на ранніх термінах вагітності проходять безпосередньо у циклі зачаття, імунокоригувальна терапія повинна бути розпочата безпосередньо до настання вагітності, що створює передумови для формування повноцінної інвазії трофобласта.

Мета дослідження: оцінювання деяких показників цитокінового профілю у жінок із лікованою безплідністю та клінічними проявами ретрохоріальної гематоми у I триместрі вагітності.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Для розв'язання поставлених завдань нами проведено поглиблене клінічне та лабораторно-інструментальне обстеження 80 жінок із безплідністю, лікованою у рамках програми IVF, із проявами ретрохоріальної гематоми. У групу контролю увійшли 20 пацієнок без порушення репродуктивної функції, без соматичної та гінекологічної патології.

Паралельно було проведено дослідження та аналіз особливостей функції ендотелію судин та цитокінового профілю методом імуноферментного аналізу. Вагомим кроком у дослідженні було вивчення особливостей імунної регуляції у даної категорії пацієнок шляхом визначення продукції цитокінів, що належать до двох полярних типів імунної відповіді – Th1 та Th2, а також оцінювання рівня TGF- β та ступеня реалізації їхнього ефекту. Дані параметри оцінювали методом імуноферментного аналізу на аналізаторі «StatFax 303 Plus» (США) за допомогою наборів реагентів «ProCon IL-1b» (ООО «Протеиновый контур», Росія), «Accucyte Human IL-4» (Cytimmune Sciences Inc., США), «Biotrak FNH human ELISA system» (Amersham Pharmacia Biotech, Велика Британія). Для визначення вмісту інтерлейкінів (IL, використовували твердофазний імуноферментний метод із застосуванням пероксидази хрому як індикаторного ферменту.

Усі види статистичного оброблення виконано за допомогою стандартного пакета «Statistica for Windows-6,0». Достовірність отриманих результатів визначали за допомогою критерію Стьюдента.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Аналіз вікового складу жінок, включених у програми допоміжних репродуктивних технологій (ДРТ), продемонстрував, що частіше ранні репродуктивні втрати відзначали у пацієнок віком 26–30 і більше років – 48,27% випадків, тобто генез даного ускладнення має тісний зв'язок з довготривалою дією, а значить, і більш вираженим ступенем нейроендокринних та психоемоційних змін. У 52,5% пацієнок спостерігали клінічні ознаки загрози переривання вагітності – більше двох епізодів кров'янистих виділень, на преконцепційному етапі діагностичний алгоритм дозволив встановити у 46,25% хронічні генітальні інфекції, причому у половині випадків – уреоплазмозу (21,25%), у 13,75% – хламідійну, у 18,75% – вірусну інфекцію, у 7,5% – мікоплазмозу. Отже, привертає увагу високий відсоток урогенітальної інфекції у жінок із безплідністю, вагітність яких ускладнилася розвитком клінічних проявів ретрохоріальних гематом та ранніми репродуктивними втратами, а також високий процент дисбіозу піхви.

Оцінювання результативності програм ДРТ у даної категорії пацієнок дозволило відзначити у 38,75% випадків більше трьох спроб IVF в анамнезі, у 52,5% спостережень програма IVF проведена вперше.

Як засвідчили наші дослідження, уже на преконцепційно-

му етапі у даної категорії пацієнок спостерігається зростання у периферійній крові концентрації IL-1 β (до 96,32 \pm 1,66 пг/мл; $p<0,05$) у 3,2 разу; TNF- α – у 7,3 разу та зниження у 2,6 разу вмісту IL-4 (до 5,12 \pm 0,22 пг/мл) проти даних групи контролю ($p<0,01$). У нормі трофобласт та фетоплацентарні макрофаги синтезують TNF- β та IL-1 β , що впливають на функціональну активність ендотелію, також їхня продукція у висинчастому трофобласті збільшується при гіпоксії. Можна припустити, що збільшення продукції TNF- α приводить до зміни функції ендотелію, збільшення продукції ендотеліну-1, та зменшення синтезу оксиду азоту у даної категорії пацієнок. Крім того, у клітинах плаценти синтезується і еритропоетин, який є одним з регуляторів транскрипції в умовах гіпоксії [8]. Як відомо, ембріон, пройшовши епітелій та завершуючи інвазію, секретує власний IL-1 β і, можливо, низку інших цитокінів, індукуює рецептори для IL-1 β в оточуючій стромі, що і забезпечує процес імплантації [8]. Отже, значуще високий рівень IL-1 β може бути маркером порушення процесів імплантації та плацентації, а також бути критерієм передчасного відшарування хоріона та формування ретрохоріальних гематом.

Як свідчать дані літератури, різноспрямованість змін рівня TNF- α та IL-1 β свідчить на користь тривалої шемії хоріона та плаценти, що призводить до формування первинної плацентарної недостатності [8]. Крім того, відомо, що при фізіологічній вагітності вміст у крові IL-1 β змінюється залежно від термінів плацентації [3]. У представленому науковому пошуку дослідження його концентрації у жінок із групи ризику щодо невдалих спроб IVF вже на преконцепційному етапі виявлено дисбаланс про- та протизапальних інтерлейкінів: IL-4 був депресивно знижений у 61,25% жінок, а у пацієнок із успішною спробою імплантації та переносу ембріона – знаходився у межах показників контрольної групи.

Оцінювання цитокінового статусу у даної категорії пацієнок на етапі нідаті та розвитку плідного яйця дозволило відзначити динамічно прогресуюче підвищення у 3,8 разу рівня IL-1 β , також достовірно вищою була концентрація TNF- α – у 4,0 разу у порівнянні з контролем ($p<0,05$). У той час як рівень IL-4 залишався низьким – у 3,0 разу проти показників контролю ($p<0,05$). Аналогічні результати отримано і щодо низького рівня TGF- β у периферійній крові на етапі моніторингу I триместра вагітності. Особливо значущими ці показники були у пацієнок із повторними епізодами ретрохоріальних гематом та їхнім прогресуючим перебігом. Отримані результати свідчать про додаткову активацію Th1- і відносно вибірккову супресію Th2-типу імунної відповіді у даної категорії пацієнок ще на преконцепційному етапі. Проведені дослідження рівнів цитокінів Th1-типу та їхніх природних антагоністів, що синтезуються ланкою Th2-типу, виявили, що у динаміці I триместра вагітності у пацієнок із клінічними проявами ретрохоріальних гематом, включених у програму IVF, спостерігається більш різке переважаання прозапальних цитокінів, особливо рівня TNF- α , над регуляторними цитокінами. Важливим є те, що у жінок з групи ризику зафіксовано значуще у рази підвищення рівня TNF- α та депресія IL-4, для якого характерна імуносупресивна активність, що забезпечує імплантацію ембріона. Отже, високі рівні IL-1 β та TNF- α можуть бути маркером порушення процесів імплантації та плацентації, а зниження рівня IL-4 є прогностично несприятливими фактором, тоді як у жінок з успішною спробою IVF та переносом ембріона підвищений рівень IL-4 супроводжується високим показником результативності програми IVF та пролонгування вагітності.

Це свідчить, що у даної групи вагітних виникає дисбаланс не тільки у гормональному гомеостазі та нейропротективному захисті, але й в імунній ланці регуляції діяльності адаптаційних процесів організму. У вагітних, включених у програму IVF, ці показники зростають протягом I триместра гестації, що свідчить про те, що у діагностиці та комплексному лікуванні такої категорії вагітних необхідно диференційовано підходити до

медикаментозной коррекции. Проведені дослідження імунної системи та існуючі літературні дані щодо вагітних з лікованою безплідністю демонструють помірне пригнічення та дисбаланс імунологічних показників, характерних для вагітності з наявністю процесу материнської супресії. При прогресуванні вагітності відзначалося прогресивне наростання імунодефіциту з порушенням процесів імунорегуляції та з переходом кількісного імунодефіциту в якісно новий стан – зміну імунорегуляторних процесів, в результаті чого порушувався процес материнської імуносупресії. Аналіз отриманих результатів свідчить про необхідність проведення загальної імунокорекції та профілактичного лікування у даної категорії пацієнток.

ВИСНОВКИ

Отже, зміна балансу прозапальних цитокінів здатна індукувати структурні та функціональні зміни в ендотеліальних клітинах. Крім того, посилена продукція прозапальних цитокінів на тлі недостатньої експресії протизапального IL-4 та TGF- β , що справляють імуносупресивний ефект, може призводити до неадекватної запальної відповіді

Иммунологические взаимодействия организма у женщин с бесплодием, включенных в программу IVF Н.В. Литвин

Из научных исследований известно, что иммунные эффекторный механизмы, находясь под регуляторным влиянием гипофизарных гонадотропинов и половых гормонов на локальном уровне, становятся критическими для успешной имплантации. У таких пациенток еще на прекоцепционном этапе и на этапе программы оплодотворения in vitro fertilization (IVF) запускаются патологические механизмы нарушения инвазии трофобласта, при которых активированный на ранних этапах развития беременности иммунопатологический процесс приводит к реализации механизма выкидыша. Все процессы иммунологического распознавания, защиты или отторжения у супружеских пар с неудачными попытками имплантации в рамках программы IVF на ранних сроках беременности проходят непосредственно в цикле зачатия, поэтому иммунокорректирующая терапия должна быть начата непосредственно к наступлению беременности, что создает предпосылки к формированию полноценной инвазии трофобласта.

Цель исследования: оценка некоторых показателей цитокинового профиля у женщин с бесплодием и клиническими проявлениями ретрохориальной гематомы в I триместре беременности.

Материалы и методы. Проведено клиническое и лабораторно-инструментальное обследование 80 женщин с бесплодием, леченным в рамках программы IVF, с проявлениями ретрохориальной гематомы. В группу контроля вошли 20 пациенток без нарушения репродуктивной функции. Параллельно было проведено исследование и анализ особенностей функции эндотелия сосудов и цитокинового профиля методом иммуноферментного анализа.

Результаты. На прекоцепционном этапе на фоне привычного невынашивания в анамнезе наблюдается рост в 3,2 раза в периферической крови женщин исследуемых групп концентрации IL-1 β ($p < 0,05$), TNF- α в 7,3 раза и снижение в 2,6 раза содержания IL-4 против данных группы контроля ($p < 0,01$). Оценка цитокинового статуса у данной категории пациенток на этапе nidации и развития плодного яйца позволила отметить прогрессирующее повышение в 3,8 раза уровня IL-1 β , а также достоверно выше был процентный уровень TNF- α – в 4,0 раза по сравнению с контролем ($p < 0,05$). В то время как уровень IL-4 оставался ниже в 3,0 раза по сравнению с показателями контроля ($p < 0,05$).

Заключение. Проведенные исследования иммунной системы у беременных с леченым бесплодием показали умеренное угнетение и дисбаланс иммунологических показателей, характерных для беременности с наличием процесса материнской супресии. Анализ полученных результатов свидетельствует о необходимости проведения общей иммунокоррекции и профилактического лечения у данной категории пациенток. Таким образом, очевидным является факт, что в инициации патогенетических механизмов невынашивания основную роль играет недостаточная активация местных защитных факторов иммунной системы, что требует расширения границ научного поиска и является перспективным направлением дальнейших исследований.

Ключевые слова: бесплодие, невынашивание беременности, ретрохориальная гематома, вспомогательные репродуктивные технологии, цитокины.

з боку материнського організму і, як наслідок, до порушення інвазивної здатності трофобласта.

Отримані дані дозволяють стверджувати, що у пацієнток із лікованою безплідністю та ретрохоріальними гематомами у I триместрі вагітності спостерігається підвищення рівня прозапальних цитокінів – IL-1 β , TNF- α із одночасним зниженням рівня протизапального IL-4 та TGF- β . Це свідчить, що у такої групи вагітних виникає дисбаланс не тільки у метаболічному та гормональному гомеостазі, але й в імунорегуляторній ланці імплантаційних механізмів, причому у вагітних із ознаками ретрохоріальної гематоми дані показники зростають ще більш виражено. Отримані результати демонструють значущі порушення локальних імунних реакцій, зумовлених дисбалансом продукції цитокінів, що у майбутньому може ініціювати реалізацію механізмів невиношування.

Очевидним залишається твердження, що в ініціації патогенетичних механізмів невиношування основну роль відіграє недостатня активація місцевих захисних факторів імунної системи, що вимагає розширення меж наукового пошуку та є перспективним напрямком подальших досліджень.

Immunological interaction of organisms of the women with infertility included in the IVF program N.V. Lytvyn

It is known from scientific research that immune effector mechanisms that are under the regulatory influence of the pituitary gonadotropins and sex hormones at the local level become critical for successful implantation. In such patients, at the pre-conceptual stage and at the stage of the program of violation of trophoblast invasion are triggered, in which activated in the early stages of pregnancy development, the immune-pathological process leads to the implementation of the mechanism of miscarriage. Since all the processes of immunological recognition, protection or detachment in married couples with unsuccessful implantation attempts within the IVF program in early pregnancy, undergo directly at the conception cycle, immunotherapy should be started immediately before pregnancy, which creates preconditions for the formation of complete trophoblast invasion.

The objective: to evaluate some of the indicators of the cytokine profile in women with infertility and clinical manifestations of subchorionic hematoma in the first trimester of pregnancy.

Patients and methods. We have performed a clinical and laboratory-instrumental examination of 80 women with infertility, treated under the conditions of IVF program, with manifestations of subchorionic hematoma. The control group included 20 patients with no reproductive function impairment. In parallel, studies and analysis of the peculiarities of vascular endothelial function and cytokine profile were performed using immunoassay.

Results. At the pre-conceptual stage against the background of accustomed miscarriage in anamnesis, an increase in 3,2 times of IL-1 β concentration in the peripheral blood of the studied groups of women ($p < 0,05$), TNF- α – in 7,3 times and a decrease in 2,6 times of the content of IL-4 against the data of the control group ($p < 0,01$) were observed. Estimation of the cytokine status in this category of patients during the nidation stage and the development of the fetal egg allowed to mark a progressive increase in 3,6 times of the IL-1 β level, as well as a significantly higher was percentage of TNF- α level in 4 times as compared to the control ($p < 0,05$), while IL-4 level remained lower in 3,0 times as for the control indexes ($p < 0,05$).

Conclusions. The performed studies of the immune system in pregnant women with treated infertility showed moderate inhibition and an imbalance of immunological parameters characteristic for pregnancy with the presence of maternal suppression. The analysis of the obtained results testifies to the necessity of general immune-correction and prophylactic treatment in this category of patients. Thus, it is evident that the inadequate activation of the local protective factors of the immune system plays a major role in the pathogenetic mechanisms of miscarriage initiating, which requires the expansion of the boundaries of scientific research and is a promising direction for further research.

Key words: infertility, miscarriage, subchorionic hematoma, auxiliary reproductive technologies, cytokines.

Сведения об авторе

Литвин Наталия Васильевна – Кафедра акушерства и гинекологии имени И.Д. Ланового ГВНЗ «Ивано-Франковский национальный медицинский университет», 76000, г. Ивано-Франковск, ул. Галицкая, 2; Городской клинический родильный дом, 76018, г. Ивано-Франковск, ул. Черновола, 47; тел.: (067) 271-31-64. E-mail: Fairorchid85@gmail.com
ORCID 0000-0002-7962-5702

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Бойчук Л.Г. Особливості акушерських ускладнень та перинатальних наслідків у жінок з неплідністю, лікованою з застосуванням допоміжних репродуктивних технологій / Л.Г. Бойчук // 36. наук. праць Асоціації акушерів-гінекологів України. – К.: Інтермед, 2009. – С. 51–54.
2. Вацик М.М. Імунологічні аспекти невиношування вагітності, що настала внаслідок екстракорпорального запліднення / М.М. Вацик // Галицький лікарський вісник. – 2007. – Т. 14, № 4. – С. 24–26.
3. Михайлишин Л.О. Причини і профілактика повторних негативних спроб запліднення in vitro / Л.О. Михайлишин // Репродуктивна ендокринологія. – 2013. – 3 (11). – С. 51–60.
4. Сегедій Л.І. Імунологічне забезпечення фізіологічного перебігу вагітності та імунопатогенетичні аспекти репродуктивних втрат (огляд літератури) / Л.І. Сегедій // Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології. – 2016. – № 1. – С. 123–128.
5. Серова О.Ф. Новые аспекты генеза ранних репродуктивных потерь / О.Ф. Серова, Н.В. Зароченцева, С.Ю. Марченко // Журн. акушерства и гинекологии. – 2011. – № 4. – С. 11–16.
6. Туманова Л.Є. Перебіг вагітності, пологів та стан новонароджених у жінок після ЕКЗ методом ІКСІ / Л.Є. Туманова, О.О. Молчанова, О.В. Коломієць // Перинатологія і неонатологія. – 2014. – № 4. – С. 34–38.
7. Щербина М.О. Оптимізація ведення вагітності після застосування екстракорпорального запліднення / М.О. Щербина, М.І. Антонян // Тавричеський медико-біологічний вестник. – 2013. – Т. 16, № 2. – С. 258–260.
8. Функциональная биохимия системы мать–плацента–плод: метод. указ. для студентов II курса мед. факультета / Сост. Т.В. Горбач, С.А. Денисенко, С.Н. Мартынова, В.Г. Гопкалов. – Харьков: ХНМУ, 2013. – 64 с.
9. Subchorionic hematoma occurs more frequently in vitro fertilization pregnancy / K. Asato, K. Mekaru, C. Heshiki [et al.] // Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. – 2014. – 181. – P. 41–44.

Статья поступила в редакцию 09.07.17

НОВОСТИ МЕДИЦИНЫ

КОРЕЙСКИЕ УЧЕНЫЕ СДЕЛАЛИ ИЗ МИДИЙ КЛЕЙ ДЛЯ РАН, ПРЕДОТВРАЩАЮЩИЙ ШРАМЫ

Клейкие вещества нередко используются в медицине, чтобы стянуть края раны во избежание появления заметных рубцов. Однако они не спасают рану от пересыхания, могут вызывать раздражение и не влияют на то, как выстраиваются нити коллагена при заживлении.

На последний аспект влияет белок декорин, который обеспечивает формирование хорошо организованных однородных волокон и предотвращает формирование избыточной рубцовой ткани. Но его использование обходится довольно дорого.

Ученые обратили внимание, что выделяемое мидиями клейкое ве-

щество позволяет им прикрепляться к скалам в океане, а, значит, влажная среда для него не помеха. Для создания нового клея они использовали это вещество и пептид, который с коллагеном.

Средство было протестировано на крысах. Ученые оставляли на их теле глубокие, до восьми мм, порезы и наносили на них клей, а затем накрывали пластиком. Раны контрольной группы были накрыты пластиком без применения клея. Спустя 11 дней раны подопытной группы затянулись, на 28 день - полностью зажили, оставив лишь небольшие следы. Раны контрольной группы заживали дольше, после них на

коже крыс остались заметные фиолетовые шрамы. Кроме того, у подопытной группы восстановились фолликулы и сосуды, чего не произошло у контрольной.

Результаты на людях не были бы настолько впечатляющими, считают исследователи. Человеческая кожа плотнее и заживает в целом хуже, чем крысиная. Однако ученые планируют продолжить эксперименты, следующим их шагом будут опыты на свиньях, кожа которых по структуре намного ближе к человеческой. О результатах исследования они рассказали в журнале Biomaterials.

Источник: med-expert.com.ua

Атерогенні прогностичні маркери прееклампсії (Аналітичний огляд літератури та власні спостереження)

А.В. Аксьонова

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

У статті проаналізовано дані вітчизняних та зарубіжних наукових публікацій щодо сучасних аспектів прогнозування прееклампсії на підставі вивчення атерогенних маркерів та їхньої можливої ролі у формуванні даного ускладнення при вагітності. За допомогою ROC-аналізу та бінарної логістичної регресії статистично доведена достовірність досліджуваних атерогенних маркерів та проведено персоналізоване оцінювання вірогідності розвитку патології з урахуванням відхилень клінічних показників відносно порогових оцінок. **Ключові слова:** прееклампсія, атерогенні маркери, прогнозування, ліпідний обмін, дисліпідемія, ROC-аналіз, бінарна логістична регресія.

Прееклампсія (ПЕ) є найбільш важким ускладненням вагітності, пологів та післяпологового періоду з недостатньо вивченим патогенезом і відсутністю достовірних методів прогнозування [13].

В Україні ПЕ виявляють у 12–17% випадків при вагітності, і вона посідає 2–3-є місце у структурі материнської та 2-е місце у структурі перинатальної смертності [8, 11, 14, 29]. ПЕ розвивається у 8–12% здорових вагітних та у 20–40% вагітних з екстрагенітальною патологією [43]. За даними National Institute for Health and Care Excellence (London: NICE, 2011), у жінок, які перенесли ПЕ, у 16% випадків підвищується ризик виникнення її знову під час наступної вагітності; у випадку важкої ПЕ, або ускладненої HELLP-синдромом, та у випадку передчасних пологів до 28 тиж ризик її розвитку у майбутньому становить 55% [46]. Згідно з даними Фонду, що займається проблемами ПЕ, вона є причиною більш ніж 100 000 з 500 000 передчасних пологів у США (PE Foundation, 2014) [42]. При цьому перинатальна смертність коливається у межах від 10 до 30%, перинатальна захворюваність – від 463 до 780‰ [5].

Адекватне розродження ліквідує клінічні прояви ПЕ, однак дана категорія жінок має підвищені ризики розвитку серцево-судинних (ССЗ) та церебральних захворювань протягом багатьох років після пологів [19,28]. Ці дані підтверджуються результатами проведених масштабних ретроспективних епідеміологічних досліджень, що демонструють підвищений ризик розвитку різних видів серцево-судинної патології у жінок, в анамнезі яких відзначена ПЕ [23]. Згідно із сучасними результатами проведеного мета-аналізу, поширеність артеріальної гіпертензії (АГ) у жінок з попередньо перенесеною ПЕ становить у середньому >50% протягом 14 років після вагітності, ризики виникнення якої від 3 до 4 разів більше порівняно з жінками без супутньої ПЕ [17]. Аналогічно ризик смерті від ССЗ і захворювань судин головного мозку приблизно у 2 рази є вищим серед жінок з анамнезом ПЕ. У жінок, у яких ПЕ виникла раніше 34 тиж, або у випадках ПЕ у поєднанні з передчасними пологами ще більш високий ризик смерті від ССЗ, що становить від 4 до 8 разів вище порівняно з фізіологічним перебігом вагітності [23, 44].

У зв'язку з цим сьогодні залишається актуальним пошук раних чутливих, неінвазивних, простих у виконанні та достовірних з точки зору доказової медицини предикторів розвитку даного ускладнення вагітності та розроблення на підставі цих даних чітких профілактичних заходів [10, 41], ефективність застосування яких знаходиться у прямій залежності від терміну гестації, коли проявляються симптоми, що передують ПЕ. Протягом багатьох років досліджувались різні біофізичні та біохімічні маркери периферійної крові та сечі, зміна рівнів значного числа яких спостерігається вже з I–II триместрів вагітності. Обґрунтованість використання їх в основному базувалась на особливостях патофізіології ПЕ – в основі генералізована ендотеліальна дисфункція (ЕД). Серед біомаркерів ПЕ розглядаються наступні фактори: розчинний ендоглін (sEng), Р-селектин, плацентарний протеїн-13 (PP13, galectin-13), пентраксин-3 (PTX3), вісфатин, адреномедулін, автоантитіла до рецепторів 1-го типу ангіотензину II типу, доплерометрична оцінка кровотоку у маткових артеріях та ін.; пропонується аналіз протеомного профілю сироватки крові вагітних (маспектрометрія) [8, 35].

Однак на сьогодні бракує достовірних даних щодо залучення атерогенних факторів у патофізіологію ПЕ та можливої їхньої важливої прогностичної ролі у розвитку даного патологічного стану при вагітності.

За даними міжнародних джерел, ПЕ та атеросклероз як поліетіологічні захворювання мають деяку схожість патогенетичних моментів, що проявляється змінами в обміні ліпідів, залученням клітин імунної системи у патологічний процес з розвитком оксидативного стресу (ОС) і ЕД, наявністю загальних чинників ризику і подібних типових уражень, віддалених наслідків у формі ССЗ та метаболічного синдрому [18]. Також обговорюється концепція ролі ПЕ як дебюта комплексу метаболічних порушень, що призводять до розвитку інсулінорезистентності, атеросклерозу та серцево-судинних ускладнень [30, 40]. Зважаючи на це, актуальним є дослідження теорії порушення ліпідного обміну у випадку розвитку ПЕ, що зазнає різних хімічних модифікацій з накопиченням ліпідів у кровотоці та токсичною дією на клітини ендотелію. Цій концепції присвячено порівняно невелике число публікацій, але, тим не менш, вона дає варіанти можливої відповіді на низку невирішених патогенетичних питань [24].

За даними різних авторів, до підвищеного ризику розвитку ПЕ призводить дисліпідемія, а саме – збільшення рівня холестерину низької щільності, а також збільшення співвідношення концентрації тригліцеридів (ТГ) до концентрації ліпопротеїдів високої щільності (ЛПВЩ) – ТГ/ЛПВЩ [32]. Вважається, що гіпертригліцеридемія, що визначається до 20 т.в., пов'язана з ризиком розвитку ПЕ і, особливо, з ранньою маніфестацією її клінічних проявів [12]. Деякі дослідження зафіксували високі рівні атерогенних ліпопротеїдів низької щільності (ЛПНЩ) у плазмі крові у

жінок з ПЕ, які мають підвищену схильність до окисненої модифікації, що збільшує їхній негативний ефект на ендотеліальні клітини [1]. Однак дані літератури різномірні і не дозволяють дійти єдиних висновків щодо значущості дисліпідемії у патології та ранній діагностиці ПЕ, тому дослідження у даній галузі є особливо актуальними.

Як зазначалося вище, зміни рівнів ліпопротеїдів відіграють ключову роль у патогенезі ПЕ [37]. При ПЕ пошкодження ендотелію і в результаті – його функцій є важливими факторами, що спричинюють пошкодження систем організму [36]. Порушення ліпідного метаболізму спричиняє ЕД [4], і зроблено припущення, що ЛПНЩ можуть призвести до ЕД у випадку ПЕ [9, 16, 24]. Ліпопротеїди, багаті на ТГ, також можуть активувати ЕД [37] і атеротромбоз [34]. Гормони також беруть участь у патогенезі ПЕ. Суттєвим модулятором гіпертригліцеридемії є естроген, позаяк під час вагітності його рівень підвищується, що приводить до збільшення біосинтезу ендогенних ТГ у печінці, які переносять ліпопротеїди дуже низької щільності (ЛПДНЩ) [15]. Цей процес, ймовірно, зумовлений гіперінсулінізмом, який починається під час вагітності [9]. У випадку ПЕ рівень ТГ збільшується, і, швидше за все, вони депонуються у судинах, що мають схильність до їхнього накопичення, таких, як маткові спіральні артерії, і зумовлюють пошкодження ендотелію як безпосередньо, так і опосередковано через пошкодження ЛПДНЩ [7]. Крім того, ця гіпертригліцеридемія може бути пов'язана з гіперкоагуляцією [16, 36].

Основу фізіологічних змін у гепатобілярній системі вагітних становлять гормональні перебудови в організмі матері і плода, що ініційовані різними адаптаційними механізмами, у тому числі переключенням енергетичного обміну з вуглеводного на ліпідний, що приводить до значної його трансформації. Відомо, що ліпідний обмін зростає у ІІІ триместрі вагітності та супроводжується підвищенням вмісту ТГ, холестерину (ХС), неетерифікованих жирних кислот, ЛПНЩ на тлі зниження рівня ЛПВЩ, що дозволяє зберегти запаси ХС в організмі матері для потреб плода. Підвищення рівня ТГ та накопичення ЛПНЩ збільшують ризик розвитку ЕД [26]. ЛПВЩ чинять стабілізуювальну дію на частинку ЛПНЩ, затримуючи її окиснення та сприяючи відтоку ХС від клітин. Тому зниження концентрації ЛПВЩ може зумовлювати утворення окиснених ЛПНЩ. Модифіковані ЛПНЩ токсично діють на клітини організму (у першу чергу на ендотеліальні) і активують клітини імунної системи [3]. Модифіковані ліпопротеїди, особливо окиснені ЛПНЩ та ЛПДНЩ, а при достатньо високих концентраціях – навіть нативні ЛПНЩ та ЛПДНЩ, можуть відігравати роль основного патогенетичного механізму розвитку ЕД [33].

У низці досліджень проводили оцінювання рівнів ліпідів у жінок з ПЕ порівняно з фізіологічною вагітністю; однак результати є суперечливими. За даними деяких досліджень було встановлено подібні рівні загального холестерину (ЗХ) в обох групах, у низці досліджень зафіксовано значно вищі рівні ЗХ у групі жінок з ПЕ [47], у той час як інші науковці реєстрували більш низькі рівні ЗХ у вагітних з ПЕ [27]. У більшості досліджень, які оцінювали рівні ЛПВЩ у вагітних, визначили подібні їхні концентрації або нижчі у групах жінок з ПЕ, хоча у деяких з них навіть виявили більш високі рівні у жінок з ПЕ [38]. І навпаки, у багатьох дослідженнях спостерігали подібні або вищі рівні ЛПНЩ у жінок з ПЕ; натомість у деяких з них повідомлено про нижчі рівні ЛПНЩ [25].

З групи ліпідів найбільш пов'язані з ризиком ПЕ були ТГ [33]. Про це повідомлено у більш ніж 80% досліджень, які їх оцінювали. Наскільки відомо, жодне дослідження не встановило, що рівні ТГ були значно нижчими у жінок з ПЕ.

Отже, враховуючи таку високу невідповідність, важко

синтезувати і вкладатись з будь-яким рівнем визначеності взаємовідносин між рівнями ліпідів під час вагітності та ризиком розвитку ПЕ.

Літературні дані свідчать, що жінки, які мають в анамнезі випадок ПЕ, з часом матимуть більш високий ризик розвитку ССЗ. Ці ретроспективні дослідження рекомендуються співвідносити між ПЕ і довгостроковим ризиком розвитку ССЗ, однак науковці не змогли продемонструвати механізми, що лежать в основі виникнення даних ризиків. Більш ймовірно, що жінки вагітніли, маючи ожиріння, і тому протягом вагітності демонстрували деякі з факторів ризику атеросклерозу. Це свідчать про наявність фенотипу метаболічного синдрому при вагітності, що є незалежним фактором ризику виникнення хвороб ССС [31].

Отже, у результаті огляду великої кількості літературних джерел запропоновано три біологічних механізми, за якими дисліпідемія призводить до підвищеного ризику розвитку ПЕ [21]. По-перше, підвищення рівня ліпідів плазми може спричинити ЕД вторинно по відношенню до оксидативного стресу [39]. Ця гіпотеза підтверджується тим фактом, що ТГ накопичуються в ендотеліальних клітинах і зменшують викид простагліцину, ейкозаноїдів, які пригнічують активацію тромбоцитів і діють як вазодилататори [48]. Другим можливим механізмом є сам патологічний процес ПЕ, за якого виникає дизрегуляція ліпопротеїнази – ферменту, який допомагає розщепити ліпіди, що реалізується у дисліпідемію [39]. Третій механізм може бути реалізований за допомогою метаболічного синдрому (інсулінорезистентність, гіперглікемія, центральне ожиріння, артеріальна гіпертензія і дисліпідемія), при якому дисліпідемія відіграє незначну роль у каскаді біологічних механізмів, що призводять до більш високого ризику розвитку ПЕ [39]. Також можливо, що істинний механізм полягає у поєднанні усіх трьох, наведених вище.

На додаток до біологічних доказів про роль дисліпідемії у генезі ПЕ свідчить зростаюча кількість генетичних досліджень. Проте на сьогодні ще не відомо, які гени беруть участь і як їхні алелі зумовлюють розвиток ПЕ [45]. Широкомасштабні асоціативні дослідження декількох генів-кандидатів та геному (повногеномний скринінг асоціацій – GWAS, 2015) були проведені у матері (за відсутності ембріонального геному) для того, щоб визначити генетичний фон ПЕ [20, 45]. Нещодавно був проведений мета-аналіз з метою оцінювання об'єднаного ефекту генетичних алелів, визначених на сьогодні, і їхнього зв'язку з розвитком ПЕ. Автори ідентифікували 7 генетичних варіантів в 6 генах, які були пов'язані з ПЕ [22].

Однак кількість проведених досліджень ще є недостатньою для підтвердження остаточної гіпотези щодо впливу порушеного ліпідного обміну під час вагітності на ризик розвитку ПЕ і щодо можливості використання показників ліпідограми як ранніх прогностичних та діагностичних маркерів. Це зумовлює актуальність досліджень в даній галузі.

За даними проведених нами досліджень [2, 6], для більш точного прогнозування необхідно комбінувати визначення в крові атерогенних факторів, маркерів ангіогенезу, ОС та ЕД із проведенням доплерометричного дослідження M_{AP} з визначенням пульсаційного індексу, зміни яких будуть прогнозувати розвиток ПЕ. За отриманими результатами для оцінювання прогностичної значущості окремих рівнів деяких атерогенних факторів – ТГ та ЛПВЩ для вірогідності розвитку ПЕ була використана методика ROC-аналізу. Її метою є передбачення ймовірного перебігу вагітності на підставі індивідуальних показників ліпідного обміну, що залучені у каскад механізмів розвитку ЕД та ПЕ.

Оцінювання дискримінаційної адекватності моделі та здатності стратифікувати пацієнтів за прогнозом розвитку

Оцінювання параметрів прогностичної моделі порогових рівнів ТГ та ЛПВЩ для прогнозування розвитку ПЕ

Показник, ммоль/л	Порогове значення	Чутливість, % (95%ДІ)	Специфічність, % (95%ДІ)	Прогностична точність, % (95%ДІ)	Оцінка адекватності моделі (AUC, p)
ТГ	> 1,73	76,5 (60,9-87,6)	90,4 (79,4-95,8)	84,9 (75,8-90,9)	AUC=0,932; p<0,0001
ЛПВЩ	< 1,19	91,2 (77,0-96,9)	84,9 (72,9-92,2)	87,4 (78,8-92,8)	AUC=0,967; p<0,0001

даного ускладнення при вагітності також базувалося на методі ROC-аналізу (Receiver Operating Characteristic), що включає аналіз ROC-кривих з визначенням площі під кривою (AreaUnderCurve, AUC) та порогового значення. Цей рівень показника відображає той рівень ТГ та інших показників, перевищення якого/яких у вагітної дозволяє прогнозувати виникнення патології з високою прогностичною точністю (на підставі чутливості та специфічності даного критерію), перехід вагітної до прогностично несприятливої групи розвитку ПЕ.

Оцінка площі під кривою визначає прогностичну спроможність предиктора. Для оцінювання AUC можна застосувати експертну шкалу, згідно з якою інтервал AUC 0,9–1,0 вважається відмінним, 0,8–0,9 – дуже добрим, 0,7–0,8 – добрим, 0,6–0,7 – середнім, а 0,5–0,6 – незадовільним. Результати оцінювання прогностичної значущості рівнів ТГ та ЛПВЩ за вірогідністю розвитку ПЕ представлені на мал. 1 і 2 та відповідно у таблиці.

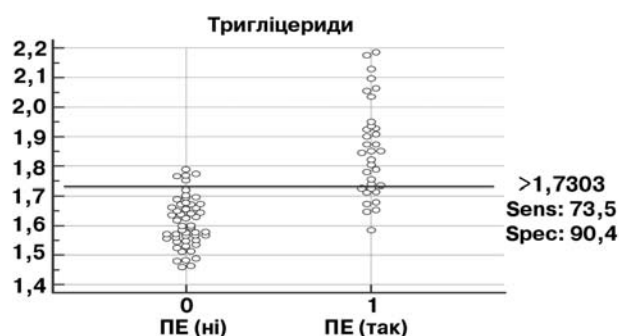
Отримані результати свідчать, що відхилення (перевищення) відносно зазначених порогових рівнів – ТГ>1,73 ммоль/л при зниженні ЛПВЩ <1,19 ммоль/л є прогностично значущими чинниками ризику розвитку ПЕ у вагітних. Наведені моделі є статистично значущими (p<0,0001). Після побудови бінарної логістичної регресії продемонстровано, що ризик розвитку ПЕ підвищується у 2,8 разу при показниках ТГ, визначених у ІІ триместрі вагітності, >1,73 ммоль/л і у 4,5 разу при рівнях ТГ>1,86 ммоль/л з можливим формуванням тяжких її форм. Прогностична точність предиктора становить 84,9% при ДІ 75,8–90,9%. Разом із гіпертригліцеридемією на ризики розвитку ПЕ впливає паралельне зниження концентрації ЛПВЩ у сироватці крові жінок, і при їхніх значеннях <1,19 ммоль/л шанси на формування патології зростають у 1,4 разу. Прогностична точність маркера у даному випадку становить 87,4% при ДІ 78,8–92,8%.

Отже, оцінювання компонентів ліпідного обміну і дисліпідемії зокрема може допомогти з'ясувати патогенетичні аспекти даного ускладнення вагітності та сприяти пошуку нових предикторів її розвитку. Упровадження в практику сучасних методів прогнозування та попередження ПЕ

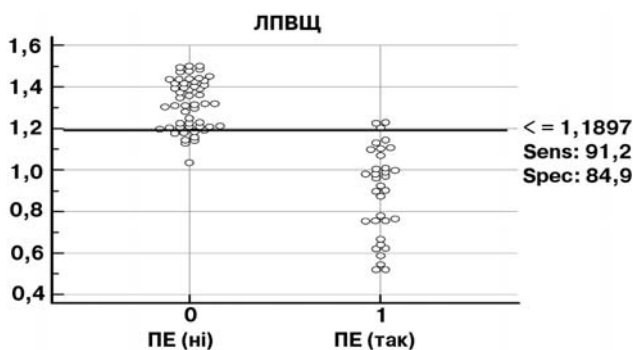
Атерогенные прогностические маркеры преэклампсии (Аналитический обзор литературы и собственные наблюдения)
А.В. Аксёнова

В статье проанализированы данные отечественных и зарубежных научных публикаций о современных аспектах прогнозирования преэклампсии на основе изучения атерогенных маркеров и их возможной роли в формировании данного осложнения при беременности. С помощью ROC-анализа и бинарной логистической регрессии статистически доказана достоверность исследуемых атерогенных маркеров и проведена персонализированная оценка вероятности развития патологии с учетом отклонений клинических показателей относительно пороговых оценок.

Ключевые слова: преэклампсия, атерогенные маркеры, прогнозирование, липидный обмен, дислипидемия, ROC-анализ, бинарная логистическая регрессия.



Мал. 1. Розподіл рівнів ТГ (ммоль/л) у вагітних залежно від наявності чи відсутності ПЕ та оцінка прогностичного рівня показника для розвитку ПЕ



Мал. 2 Розподіл рівнів ЛПВЩ (ммоль/л) у вагітних залежно від наявності чи відсутності ПЕ та оцінка прогностичного рівня показника для розвитку ПЕ

буде сприяти зменшенню рівнів даної патології, фатальних ускладнень, материнської та перинатальної захворюваності та смертності і зниженню частоти кардіометаболічної патології у подальшому.

Atherogenic predictive markers of preeclampsia (Analytical review of literature and own observations)
A.V. Aksonova

The article analyzes the data of domestic and foreign scientific publications of modern aspects of prediction of preeclampsia based on the study of atherogenic markers and their possible role in the formation of this complication in pregnancy. With the help of ROC-analysis and binary logistic regression, the reliability of atherogenic markers was statistically proved and a personalized assessment of the probability of the pathology development was made, taking into account the deviations of clinical indices relative to threshold estimates.

Key words: pre-eclampsia, atherogenic markers, prognosis, lipid metabolism, dyslipidemia, ROC-analysis, binary logistic regression.

Сведения об авторе

Аксёнова Анастасия Валериевна – Кафедра акушерства и гинекологии №1 Национального медицинского университета имени А.А. Богомольца, 03150, г. Киев, ул. Предславинская, 9. E-mail: aks.anastasiia@gmail.com

СПИСОК ЛИТЕРАТУРИ

- Бахтина Т.П., Ковалев В.В. Характеристика липидного обмена и перекисного окисления липидов у беременных с преэклампсией различной степени тяжести // Сибирский медицинский журнал – 2013. – № 6. – С. 73–76.
- Венцівська І.Б., Аксьонова А.В., Юзвенко Т.Ю. Роль показників ліпідограми протягом вагітності в прогнозуванні ризику розвитку преєклампсії // Міжнародний ендокринологічний журнал (International journal of endocrinology), 2016. – № 5 (77). – С. 51–55.
- Грищенко О.В., Сторчак А.В., Тоан Буй Сон. Роль матрикса соединительной ткани в обеспечении функциональной активности эндотелия у беременных // Репродуктивная эндокринология. – 2011. – № 1. – С. 36–41.
- Джеријева И.С., Волкова Н.И. Артериальная гипертензия и метаболические нарушения // Клиническая медицина. – 2010;88(2):4–8.
- Иванов И.И., Черипко М.В., Косолапова Н.В., Прочан Е.Н. Преэклампсия беременных: особенности патогенеза, тактики ведения // Таврический медицинско-биологический вестник. – 2012. – Т. 15, № 2, ч. 2 (58). – С. 273–286.
- Венцівська І.Б., Аксьонова А.В., Юзвенко Т.Ю. Атерогенні показники та кардіальні індекси в прогнозуванні розвитку преєклампсії та її кардіометаболічних наслідків // EUREKA: Health Sciences, № 6 (November). – С. 30–36.
- Мавзютов А.Р., Бондаренко К.Р., Еникеев А.Н., Бондаренко В.М. Системная эндотоксемия как патогенетический фактор осложнения беременности // Журнал микробиологии. – 2012;5: 16–21.
- Маричереда В.Г. Аналіз сучасних і перспективних біомаркерів преєклампсії (Огляд літератури і власні дані. Частина. I, II) // Педіатрія, акушерство та гінекологія. – 2011. – № 5. – С. 79–85.
- Маричереда В.Г. Роль дисліпидемії в розвитку преєклампсії / В.Г. Маричереда // Здоровье женщины. – 2011. – № 7. – С. 121–123.
- Муцалханова Ю.С. Прогностические маркеры преэклампсии / Ю.С. Муцалханова // Современные проблемы науки и образования. – 2015. – № 5. – С. 326.
- Невідкладні стани в акушерстві: підручник для студентів / за ред. проф. Б.М. Венцівського, А.Я. Сенчук, О.О. Зелінського. – К.: «Здоров'я матері і дитини», 2013. – С. 5–7.
- Перепелица С.А., Седнев О.В. Патогенетическая роль нарушения обмена холестерина и триглицеридов в развитии критических состояний // Обшая реаниматология. – 2015, 11, 5. – С. 67–74.
- Савельева Г.М. и соавт. Эклампсия в современном акушерстве // Акушерство и гинекология. – 2010. – № 6. – С. 4–9.
- Серов В.Н., Ветров В.В., Воинов В.А. Преэклампсия. – С.Петербург, 2011. – 250 с.
- Хворик Н.В., Цыркунов В.М. Липидный дистресс-синдром при беременности, осложненной нарушением функции печени // Здоровоохранение, 2012. – № 4. – С. 4–9.
- Atherosclerosis, American Association of Clinical Endocrinologists Task Force for Management of Dyslipidemia and Prevention of. American Association of Clinical Endocrinologists' Guidelines for Management of Dyslipidemia and Prevention of Atherosclerosis. Endocrine Practise. 2012;18(Suppl. 1).
- Bellamy L, Casas JP, Hingorani AD, Williams DJ. Pre-eclampsia and risk of cardiovascular disease and cancer in later life: systematic review and meta-analysis. BMJ. 2007;335:974.
- Belo L, Santos-Silva A, Quintanilha A, Rebelo I. Similarities between pre-eclampsia and atherosclerosis: a protective effect of physical exercise? // Curr Med Chem. 2008;15(22):2223–9.
- Brown MC, Best KE, Pearce MS, Waugh J, Robson SC, Bell R. Cardiovascular disease risk in women with pre-eclampsia: systematic review and meta-analysis // European journal of epidemiology. Jan 2013;28(1):1–19.
- Bryant EK, Dressen AS, Bunker CH, et al. A Multiethnic Replication Study of Plasma Lipoprotein Levels-Associated SNPs Identified in Recent GWAS // PLoS one. 2013;8(5):e63469.
- Bukan N, Kandemir O, Nas T, Gulbahar O, Unal A, Cayci B. Maternal cardiac risks in pre-eclamptic patients // The journal of maternal-fetal & neonatal medicine: the official journal of the European Association of Perinatal Medicine, the Federation of Asia and Oceania Perinatal Societies, the International Society of Perinatal Obstet. Jul 2012;25(7):912–914.
- Buurma AJ, Turner RJ, Driessen JH, et al. Genetic variants in preeclampsia: a meta-analysis // Human reproduction update. Jan 8 2013.
- Camille E. Powe, Richard J. Levine and S. Ananth Karumanchi Preeclampsia, a Disease of the Maternal Endothelium. The Role of Antiangiogenic Factors and Implications for Later Cardiovascular Disease // Circulation. 2011;123:2856–2869.
- Cassandra N., Smith Caitlin J., Saftlas Audrey F., Robinson Jennifer G., Ryckman Kelli K. Maternal Hyperlipidemia and the Risk of Preeclampsia: a Meta-Analysis // Am J Epidemiol. 2014 Aug 15; 180(4): 346–358.
- Charlton F, Tooher J, Rye KA, Hennessy A. Cardiovascular risk, lipids and pregnancy: preeclampsia and the risk of later life cardiovascular disease // Heart Lung Circ. 2014 Mar; 23(3):203–12.
- Demirci Oya. Serum lipids level assessed in early pregnancy and risk of pre-eclampsia // J. Obstet. Gynaecol. Res. Vol.37, No.10:1427–1432, October 2011.
- Ekhator CN, Ebomoyi MI. Blood glucose and serum lipid profiles during pregnancy // African journal of diabetes medicine, Vol. 20, № 1, May 2012. – pp. 16–19.
- El-Nakhal Samar. Case-control study of risk factors associated with preeclampsia in the Gaza Strip // Journal of Medicine and Medical Sciences, 2015, Vol. 6(9). – pp. 229–233.
- Ghulmiyyah L, Sibai B. Maternal mortality from preeclampsia/eclampsia // Seminars in perinatology. Feb 2012; 36(1): 56–59.
- Goldberg AS, Hegele RA. Severe hypertriglyceridemia in pregnancy // J Clin Endocrinol Metab 2012;97:2589–96.
- Hooijschuur MC, Ghossein-Doha C, Al-Nasiry S, Spaanderman ME. Maternal metabolic syndrome, preeclampsia, and small for gestational age infancy // Am J Obstet Gynecol. 2015 Sep; 213(3): 370.e1–7.
- Kalar Musleh Uddin, Kalar Nabila, Mansoor Farah, Rehman Malik Abdul, Lessley Todd, Kreimer Susanne, Abbasi Ayesha, Bilal Muhammad. Preeclampsia and Lipid levels – a case control study // International Journal of Collaborative Research on Internal Medicine & Public Health. Vol. 4 No. 10 (2012): 1738–1745.
- Kaloti Amandeep Singh, Kaur Charanjeet, Goel R.K. et al. Study of lipid profile trends in woman of pregnancy induced hypertension on cases in a rural set up // Journal of evolution of medical and dental sciences/Volume 2, Issue 13/April № 1, 2013. – P. 2024–2031.
- Kashinakunti SV, Sunitha H, Gurupadappa K, Manjula R. Lipid Profile In Pre-eclampsia – A Case Control Study // Journal of Clinical and Diagnostic Research. 2010;(4):2748–51.
- Khalil A., Cowans N.J. First-trimester markers for the prediction of preeclampsia in woman with a-priori high risk // Ultrasound Obstet Gynaecol 2010; 35:671–679.
- Lima VJ, Andrade CR, Ruschi GE et al. Serum lipid levels in pregnancies complicated by preeclampsia. Sao Paulo Med J. 2011;129 (2):73–6.
- Meena Mittal, C. V. Kulkarni, Ashok Panchohia, R. K. Mittal. Evaluation of serum lipid profile in cases of preeclampsia and eclampsia // Int J Reprod Contracept Obstet Gynecol. 2014; 3(3): 732–734
- Mittal Meena, Kulkarni C.V., Panchohia Ashok, Mittal R.K. Evaluation of serum lipid profile in cases of preeclampsia and eclampsia // Int J Reprod Contracept Obstet Gynecol. 2014; 3(3): 732–734.
- Niromanesh S, Shirazi M, Dastgerdy E, Sharbat FR, Shirazi M, Khazaeipour Z. Association of hypertriglyceridaemia with pre-eclampsia, preterm birth, gestational diabetes and uterine artery pulsatility index // The National medical journal of India. Sep-Oct 2012;25(5):265–267.
- Palinski Wulf. Effect of Maternal Cardiovascular Conditions and Risk Factors on Offspring Cardiovascular Disease // Circulation. 2014; 129: 2066–2077.
- Poon LC, Nicolaidis KH. Early prediction of preeclampsia. Obstet Gynecol Int. 2014;2014:297397.
- Preeclampsia Foundation. 2010. Available at: www.preeclampsia.org
- Raymond D, Peterson E. A critical review of early-onset and late-onset preeclampsia // Obstetrical & gynecological survey. Aug 2011;66(8):497–506.
- Saxena AR, Karumanchi SA, Brown NJ, Royle CM, McElrath TF, Seely EW. Increased sensitivity to angiotensin II is present postpartum in women with a history of hypertensive pregnancy // Hypertension. 2010; 55: 1239–1245.
- Teslovich TM, Musunuru K, Smith AV, et al. Biological, clinical and population relevance of 95 loci for blood lipids // Nature. Aug 5 2010; 466(7307): 707–713.
- Townsend Rosemary, O'Brien Patrick, Khalil Asma. Current best practice in the management of hypertensive disorders in pregnancy // Integr. Blood Press Control. 2016; 9:79–94.
- Vani L, Gayathri A. et al. Lipid profile parameters in normal and preeclampsia complicating pregnancies – A prospective observational study // The Ame J Sci et Med Res, 2015, 1(1). – P. 61–66.
- Wiznitzer A, Mayer A, Novack V, et al. Association of lipid levels during gestation with preeclampsia and gestational diabetes mellitus: a population-based study // American journal of obstetrics and gynecology. Nov 2009; 201(5): 482e 481–488.

Статья поступила в редакцию 21.07.17

Задержка роста плода – диагностика и лечение

Институт акушеров и гинекологов Ирландского Королевского Врачебного Колледжа и Директорат клинической стратегии и программ Исполнительной службы здравоохранения

Версия: 1.1 Дата публикации: март 2014 г.

Руководство № 28. Дата пересмотра: март 2017 г. *Сокращенный вариант. Адаптировано – С.А. Шурьяк*

1. История изменений

Дата пересмотра: март 2017 г.

2. Основные рекомендации.

1.1. Для оценки факторов риска задержки роста плода (ЗРП) следует всесторонне изучить медицинскую и акушерскую историю каждой пациентки, обращающейся по поводу антенатального ухода, в идеале до наступления 14-й недели беременности. Кроме того, определение предполагаемой даты родов (ПДР) должно происходить во время этого посещения, основываясь на менструальной истории или, предпочтительнее, на данных ультразвуковой диагностики.

1.2. При обращении для каждой женщины следует рассмотреть вопрос о создании индивидуальной диаграммы роста плода, которая может помочь в интерпретации измерений роста плода и сонографической оценки массы плода на протяжении всей беременности.

1.3. При наличии значимых факторов риска развития ЗРП рекомендуется последовательное измерение роста плода, объема амниотической жидкости и пупочной артерии с 26-й недели беременности с интервалом от 2 до 4 недель до родов.

1.4. При наличии значимых факторов риска развития ЗРП для профилактики рекомендуется использовать низкие дозы ацетилсалициловой кислоты (НДА) до 16-й недели беременности. Лечение низкомолекулярными гепаринами (НМГ) должно рассматриваться индивидуально и обсуждаться с опытным врачом.

1.5. Женщины с неблагоприятным исходом беременности в анамнезе (то есть перинатальная смерть, ЗРП, приведшая к преждевременным родам в сроке <34 недель, прерывание беременности в среднем триместре или повторное прерывание беременности, значительная медицинская сопутствующая патология) должны наблюдаться в клинике с регулярным сонографическим обследованием (Рекомендации 3).

1.6. Все женщины должны пройти всестороннюю оценку анатомии плода (специалистом по УЗИ или врачом, имеющим опыт УЗИ) между 20-й и 22-й неделями беременности, чтобы исключить структурные аномалии и оценить маркеры хромосомных аномалий. Направление к специалисту по фетальной медицине должно происходить по местному протоколу.

1.7. Клиническая оценка размера плода должна проводиться при каждом посещении. Измерение роста (ИР) должно быть записано в см и внесено в индивидуальную карту при ее наличии. Пациентка направляется на сонографическое обследование при подозрении на ЗРП или возникновении новых факторов риска.

1.8. Клиническая оценка размера плода может быть затруднена у женщин с множественными фибромиомами или с увеличенным индексом массы тела. В этом случае следует использовать сонографическую оценку массы плода.

1.9. Критерии для диагностики ЗРП включают предполагаемую массу плода (ПМП) <10-го персентилля по данным УЗИ. В частности, РВП <3-го персентилля и/или аномальный кровоток при доплеровском исследовании в артериях

пуповины (АП) значительно увеличивают риск неблагоприятного перинатального исхода.

1.10. Биометрию плода следует проводить не чаще чем каждые 2 недели.

1.11. Как только диагностируется ЗРП, рекомендуется назначение измерения роста плода раз в 2 недели. Кроме того, следует провести доплеровское исследование в артериях пуповины и объема амниотической жидкости.

1.12. Если доплеровское исследование артерии пуповины демонстрирует повышенную резистентность (индекс пульсации >95-го персентилля), сонографическое наблюдение следует проводить с интервалом в неделю или чаще, если это будет сочтено необходимым лечащим врачом.

1.13. Могут быть проведены дополнительные доплеровские измерения, такие, как оценка средней мозговой артерии (СМА) или венозного протока (ВП), однако они не должны использоваться как показания к родоразрешению.

1.14. Если в артериях пуповины отсутствует конечный компонент диастолического кровотока до наступления 34-й недели беременности, рекомендуется ежедневный мониторинг, проведение дважды в неделю доплеровского исследования АП и оценки объема амниотической жидкости. Во многих случаях это может потребовать госпитализации в больницу, чтобы обеспечить выживание плода. Необходимо ежедневное наблюдение консультирующим врачом.

1.15. Если в АП есть обратный диастолический кровоток (до 30 недели беременности), рекомендуется госпитализация в больницу с ежедневным мониторингом, проведением доплера АП и оценки объема амниотической жидкости три раза в неделю. Для определения жизнеспособности плода и назначения дальнейшего лечения необходима консультация специалиста по фетальной медицине.

1.16. В случаях отсутствия конечного компонента диастолического кровотока роды следует проводить не позднее 34-й недели беременности. Более ранние роды могут быть показаны в случаях недостаточного роста плода в интервалах между измерениями или ухудшения сонографических показателей (доплер, околоплодная жидкость).

1.17. В случаях реверсного кровотока роды должны проводиться не позднее 30-й недели беременности. Более ранние роды могут быть показаны при ухудшении сонографических показателей.

1.18. Назначение пренатальных кортикостероидов для созревания легких плода следует проводить между 24⁺⁰ и 34⁺⁰ неделями беременности, но может применяться до 38⁺⁰ недели в случае планового кесарева сечения. Стероиды следует назначать согласованно. Не рекомендуется использовать несколько курсов стероидов.

1.19. Решение относительно оптимальных сроков родов должно приниматься на индивидуальной основе и может потребовать участия опытного специалиста по акушерству или фетальной медицине, в частности, при тяжелой, очень ранней ЗРП.

1.20. В случае ограниченного ЗРП (ПМП <10-го персентилля и нормальный доплер АП) роды могут быть отложены до 37-й недели и даже до 38–39-й недели беременности.

1.21. Сульфат магния для нейропротекции плода следует

вводить до 32-й недели гестации в соответствии с Национальным руководством № 23.

1.22. Способ родоразрешения должен обсуждаться на индивидуальной основе, но кесарево сечение предпочтительно при наличии изменений при доплеровском исследовании или при очень преждевременных родах.

1.23. Если применяется индукция родов у женщин с аномальным доплером в АП, после начала схваток необходимо проводить непрерывную кардиотокографию с готовностью к проведению немедленного кесарева сечения.

1.24. У всех новорожденных с ЗРП следует регистрировать рН артериальной и венозной крови.

1.25. Во всех случаях, когда ЗРП диагностируется пренатально или при рождении, настоятельно рекомендуется гистопатологическое исследование плаценты, чтобы понять причины возникновения и для планирования действий при последующих беременностях.

1.26. Женщинам, родившим ребенка с задержкой развития в термине <34 недели беременности, следует предлагать постнатальное консультирование, гистологическое исследование плаценты и проведение исследований для выявления причин возникновения ЗРП, таких, как скрининг тромбофилии.

1.27. Планирование будущих беременностей и профилактические меры (в частности, прекращение курения, лечение ацетилсалициловой кислотой) должны быть внесены в историю болезни и обсуждены с матерью. Учитывая, что риск повторного ЗРП составляет приблизительно 25%, следует поощрять раннее наблюдение у врача при последующей беременности.

3. Цели и сферы применения

Это руководство в первую очередь предназначено для акушеров, стажеров и акушерок, работающих в Ирландии, но также может быть полезно женщинам и их партнерам, врачам общей практики и комиссарам здравоохранения. Целью этого руководства является стандартизация и улучшение дородового ухода за беременными с внутриутробной ЗРП на основе наилучшего подхода к клинической практике, основанного на фактических данных.

В этом руководстве не рассматриваются:

- Лечение ЗРП с хромосомными и/или структурными аномалиями.
- Лечение ЗРП при многоплодной беременности.
- Лечение ЗРП при беременности на сроках, которые считаются нежизнеспособными (то есть срок вынашивания <24 недель и предполагаемая масса плода <500 г).

Это руководство предназначено для помощи в принятии клинических решений. Учитывая сложность и неоднородность клинической проблемы, в отдельных случаях медицинский работник, после тщательного рассмотрения, может принять решение не следовать этому руководству, если он считает это лучшим для пациента.

4. Глоссарий

Учитывая несоответствия терминологии и определений, используемых для описания субоптимального роста внутриутробно, будут использоваться следующие термины для целей настоящего руководства:

- Задержка роста плода (ЗРП) – будет использоваться в качестве общего термина для описания плодов с ПМП <10-го перцентиля.
- Малый плод для гестационного возраста (МГВ) или ограниченная ЗРП – будут использоваться для описания физиологически малого плода (то есть ПМП <10-го перцентиля, нормальный объем амниотической жидкости и нормальная доплеровская пуповинная артерия).

- Задержка внутриутробного развития плода (ЗВУР) – будет использоваться для описания патологически малого плода (то есть РМП <10-го перцентиля, олигогидрамнион, аномальные результаты доплеровского исследования АП и/или ПМП <3-го перцентиля).

5. Предпосылки

Определение, диагностика и перинатальные исходы ЗРП

Задержка роста плода (ЗРП) является общей и сложной клинической проблемой, которая создает значительные риски заболеваемости. В дополнение к инфекционным заболеваниям и врожденным порокам развития ЗРП был идентифицирован как основная причина перинатальной смертности (Manning et al., 2013).

Внутриутробная задержка роста плода затрагивает до 10% беременностей и часто упоминается как малый для гестационного возраста (МГВ), задержка внутриутробного развития плода (ЗВУР) или задержка роста плода (ЗРП) в непосредственной и запутанной манере. Традиционно предполагаемая масса плода (ПМП) или окружность живота (ОЖ) ниже 10-го перцентиля вызывают опасения по поводу субоптимального внутриутробного роста, однако различие между нормальным и патологическим ростом часто не может быть надежно установлено на этих основаниях. Кроме того, приблизительно 70% плодов ниже 10-го перцентиля имеют нормальный перинатальный исход (Lees et al., 2013). Риск неблагоприятного исхода пропорционален степени ограничения роста, причем те из них, у которых ОЖ ниже 3-го перцентиля и/или наблюдаются аномальные значения при доплеровском исследовании артерии пуповины (АП), подвергаются наибольшему риску заболеваемости или смертности (Unterscheider et al., 2013). Кроме того, анализ траекторий роста плода был определен как важный фактор в дифференциации между физиологическим МГВ и патологическим ЗВУР (Barker et al., 2013).

Субоптимальный рост плода связан с неблагоприятными краткосрочными и долгосрочными последствиями. Неонатальные осложнения включают гематологические и метаболические проблемы и нарушенную терморегуляцию. Кроме того, к перинатальной заболеваемости добавляются внутрижелудочковые кровотечения, некротизирующий энтероколит, судороги, сепсис, респираторный дистресс-синдром, ретинопатия недоношенных и неонатальная смерть.

Наряду с серьезным перинатальным воздействием последствия ЗРП могут проявляться во взрослой жизни в виде метаболических заболеваний, возникающих в результате пренатального перепрограммирования и послеродового компенсационного догоняющего роста. В настоящее время установлено, что неблагоприятная внутриутробная среда увеличивает риски возникновения заболеваний в зрелом возрасте, таких, как метаболический синдром, гипертония, резистентность к инсулину и сахарный диабет 2-го типа, ишемическая болезнь сердца и инсульт (Barker et al., 1990, 1993).

Аntenатальная диагностика и распознавание факторов риска

Аntenатальная диагностика ЗРП вызывает особую озабоченность, учитывая, что в настоящее время только одна треть таких беременностей диагностируется пренатально (Chauhan et al., 2013; McCowan et al., 2010). Пальпация брюшной полости и измерение высоты стояния дна матки (ВДМ) имеют слабую чувствительность и специфичность. Однако они являются единственными доступными методами физического обследования. Повторяющееся сонографическое измерение ПМП нецелесообразно для всех беремен-

ностей, поэтому измерение ВДМ можно использовать в качестве первичной оценки гестационного срока беременности (Rondo et al., 2003) или массы плода (Mongelli et al., 2004). Чаще всего оно используется для скрининга роста плода.

Проспективное, нерандомизированное контролируемое исследование 1272 пациентов (Gardosi et al., 1999) выявило повышение шансов обнаружения ЗРП по индивидуальным диаграммам ВДМ (48% против 29%, коэффициент шансов 2,2, 95% доверительный интервал 1,1–4,5) с уменьшением ложноположительных оценок. В другом исследовании измерение ВДМ в см и нанесение рисунка на индивидуальной диаграмме показывает улучшенное, но все же низкое обнаружение ЗРП антенатально по сравнению с обычными методами – 36% против 16% (Wright et al., 2006). Эта тревожно низкая частота обнаружения ЗРП приводит к значительному увеличению риска неблагоприятных перинатальных исходов для таких беременностей. В частности, беременность с нераспознанной ЗРП более чем в 8 раз повышает риск мертворождения по сравнению с беременностью без ЗВУР (19,8 против 2,4/1000 родов) (Gardosi et al., 2013). Поэтому представляется разумным рассмотреть возможность использования индивидуальных стандартов, которые могут помочь в интерпретации результатов клинической оценки.

Важнейшее значение имеет распознавание факторов риска, которые могут приводить к субоптимальному росту плода в утробе матери. ЗРП является проявлением лежащих в его основе плацентарных, фетальных, наследственных и экологических причин и, следовательно, представляет собой гетерогенное состояние.

Сонографические исследования

Сонографическое исследование, в частности доплер, беременностей с ЗВУР играет решающую роль для улучшения перинатальных результатов путем увеличения пренатальной выживаемости и своевременных родов. В рандомизированных контролируемых исследованиях очень мало данных для того, чтобы выбрать оптимальную тактику для схем родового наблюдения при беременности с ЗРП (Grivell et al., 2012). В частности, ни одно одиночное обследование не дает достаточно данных для прогнозирования результатов ЗВУР, и поэтому рекомендуется комбинация исследований для тщательной оценки плодов с задержкой развития.

Биометрия, популяция и индивидуальная оценка массы плода

Оценка с помощью ультразвука назначается при подозрении на небольшой размер плода. Формула Хадлока является наиболее широко распространенным методом оценки массы плода с использованием комплексного сонографического измерения головы плода, брюшной полости и бедренной кости (Hadlock et al., 1985). ПМП ниже 10-го персентиля относится к субоптимальному росту плода. На оценку массы плода также влияет ультразвуковое оборудование, опыт оператора, его подготовка и компетентность. Кроме того, любая интерпретация массы плода в отношении гестационного возраста основывается на точном датировании срока беременности.

Индивидуализация роста плода учитывает вариации материнской конституции (этничность, рост, масса тела, соответствие) и была предложена для более подходящей идентификации ЗРП (Gardosi et al., 1992). Индивидуальный стандарт роста был разработан с использованием данных о беременности более 11 000 женщин в Ирландии (Unterscheider et al., 2013). Полезность индивидуализации массы плода в условиях Ирландии подтверждается при анализе 1,116 PORTO эмбрионов с ПМП <10-го персентиля. Если бы в первоначальном

исследовании использовались индивидуальные нормы, 28% случаев не были бы обозначены как ЗРП, что также привело бы к улучшению выявления младенцев с риском неблагоприятного перинатального исхода (OR=1,25). Этот вывод согласуется с другими исследованиями, посвященными этому вопросу (Figueras et al., 2007; Groom et al., 2007; McCowan et al., 2005).

Дополнительные данные ультразвука, такие, как подробная информация об анатомии плода, морфологии плаценты, объеме амниотической жидкости и АП, могут помочь в дифференциации между физиологическим и патологическим ЗРП. Если имеются указания на какие-либо дополнительные сонографические отклонения, такие, как полигидрамнионы/ангидрамниозы, структурные аномалии или другие маркеры, направление к специалисту по фетальной медицине проводится в соответствии с местным протоколом.

Как только была диагностирована ЗРП, должно быть назначено последовательное измерение роста плода с оценкой амниотической жидкости и доплером АП раз в 14 дней. В дальнейшем рекомендуется последовательное отслеживание роста. Этот подход полезен, поскольку он позволяет изучать график роста, что еще большее способствует дифференциации физиологического и патологического ЗРП (Barker et al., 2013). Измерение биометрии с менее чем двухнедельными интервалами не рекомендуется из-за ограничений и диапазона ошибок ультразвука и скоростью роста плода. Кроме того, единичная оценка биометрии в третьем триместре не улучшает перинатальный исход и поэтому не рекомендуется, если не назначена по клиническим показаниям (Bricker et al., 2008).

Доплеровское исследование

В дополнение к оценке биометрии в различных исследованиях были описаны доплеровские картины отклонений у плодов с ЗВУР, помогающие пониманию базовой патофизиологии и оптимизации стратегии ведения и назначению оптимальных сроков родов.

Допплер АП широко используется в качестве основного инструмента оценки ЗВУР (Alfirevic et al., 2010). Несколько исследований способствовали пониманию доплеровских изменений, происходящих при ЗВУР. Однако эти исследования были либо ретроспективными, либо имели небольшое количество пациентов. Кроме того, важно отметить, что на самом деле большинство из этих работ описывают изменения, которые относятся к доплеровским аномалиям внутри популяции плодов с ЗВУР, а не к предсказательным факторам для отдельных плодов. Поэтому представляется правдоподобным, что такие данные не могут быть фактически применены к последовательному наблюдению за отдельным плодом в клинической практике (Unterscheider et al., 2013).

В качестве многообещающего предиктора преэклампсии (ПЭ) и ЗРП было предложено доплеровское исследование маточной артерии (МА), в частности, сохранение наполнения МА или индекса пульсации (PI) >95-го персентиля. Было установлено, что этот подход не имеет большого значения для беременных с низким уровнем риска и лучше подходит для прогнозирования ПЭ, но с умеренной чувствительностью (Snossen et al., 2008). Поэтому доплеровское исследование МА не рекомендуется, в частности, при отсутствии полезных методов лечения.

Как указывает клиническое руководство SMFM по доплеровским исследованиям ЗВУР, существует большое разнообразие доплеровских изменений в пуповинной, средней мозговой артерии (СМА) и венозного протока (ВП). Цереброплацентарное отношение (ЦПО) оценивается с использованием доплера СМА и рассчитывается путем деления индекса пульсации СМА на индекс пульсации АП с нормаль-

ным значением >1 . ЦПО <1 означает перераспределение кровотока с повышенным притоком крови к мозгу плода и рассматривается как адаптивный ответ на субоптимальную внутриутробную среду. Проспективные данные исследования PORTO показали, что повышение кровотока в головном мозге тесно связано с неблагоприятными перинатальными исходами и что интеграция оценки ЦПО может быть полезной (специфичность 87%, чувствительность 61%). В качестве более точного предиктора ухудшения состояния плода с ЗВУР было предложено доплеровское исследование вен, в частности D-доплер. Хотя некоторые авторы предложили использование доплера ВП для принятия решения о родах, его использование ограничено, поскольку отклонения ВП проявляются только у небольшого числа плодов с ЗВУР, обычно требующих родоразрешения (Ferrazzi et al., 2002; Би-лардо и др., 2004).

На сегодня по-прежнему отсутствуют рандомизированные исследования, доказывающие роль дополнительного доплеровского исследования СМА и ВП при менеджменте ЗВУР. Рандомизированное исследование TRUFFLE представляет собой трехъярусное интервальное исследование, оценивающее роль ВП в определении сроков родов. Ожидается, что в ближайшее время будут опубликованы основные результаты этого исследования, которые могут изменить взгляды на роль доплера в менеджменте ЗВУР (Lees et al., 2005; 2013).

Кардиотокография (КТГ)

Учитывая, что ни один индивидуальный тест не может точно спрогнозировать перинатальный исход, состояние плода часто оценивается при помощи нескольких методов. КТГ широко применяется в качестве основного метода антенатального мониторинга плода для оценки его текущего состояния. КТГ хотя и является высокочувствительным методом, имеет 50% ложноположительную долю при прогнозировании неблагоприятного исхода (Evertson et al., 1979). Кроме того, мета-анализ (Pattison et al., 2000) не продемонстрировал полезного эффекта от его применения при беременностях с высоким риском для снижения перинатальной смертности. КТГ полезно при обнаружении острой гипоксии, но плохо выявляет хроническую гипоксию. Тем не менее нормальные результаты КТГ значительно чаще сопровождаются нормальными родами и нормальным перинатальным исходом, чем аномальные результаты. Использование компьютерной КТГ (Dawes et al., 1992) считается более надежным, объективным и точным, чем визуальный осмотр (Bracero et al., 1999).

Биофизический профиль (БФП)

Сочетание биофизических тестов с доплеровским ультразвуком может помочь улучшить прогноз неблагоприятных исходов и определить термин родоразрешения до того, как произойдет гибель плода. Оценка БФП является неинвазивным тестом для определения состояния плода (Manning et al., 1980). Аномальный балл является предиктором значимой ацидемии плода (Manning et al., 1995). БФП объединяет 5 параметров, чтобы получить максимум 10 баллов (0 – ненормальный, 2 – нормальный):

- Измерение амниотической жидкости
- Фетальные дыхательные движения
- Движения тела плода
- ЧСС плода
- КТГ (в общем случае, если все сонографические переменные в норме, КТГ может быть исключен. При этом максимальный балл составит 8 из 8).

Обычно для проведения БФП требуется менее 5 минут (Manning et al., 1981). Однако параметры профиля зависят

от цикла сна плода. Таким образом, должно происходить непрерывное наблюдение в течение не менее 30 минут до того, как переменная может быть определена как отсутствующая (ненормальная). Добавление проведения БФП к доплеровскому ультразвуку может улучшить распознавание плодов с повышенным риском неблагоприятных неонатальных исходов, но данных проспективных рандомизированных исследований недостаточно. После оценки результатов родоразрешение показано при баллах $\leq 4/10$, и тщательное наблюдение и рассмотрение необходимости родоразрешения должны проводиться при баллах $\leq 6/10$. Также важно признать ограниченность применения БФП для информирования о состоянии плода при недоношенных беременностях с ЗРП.

Сроки и методы родоразрешения

Менеджмент ЗРП в части оптимального срока родов, в частности, при тяжелой ЗРП и значительной недоношенности, требует тщательного соблюдения клинического баланса между риском рождения мертвого плода из-за задержки родов и ятрогенной недоношенностью, потенциально вызывающей значительную заболеваемость или неонатальную смерть при преждевременном вмешательстве. Сроки родов должны быть индивидуализированы в зависимости от предполагаемой основной причины ЗРП. В некоторых случаях оптимальный способ родов определяется после междисциплинарного консилиума с участием специалистов по фетальной медицине.

Основными целями продления внутриутробного срока являются:

- предотвращение смертности (24–26 недель)
- выживание (26–28 недель)
- предотвращение заболеваемости (28–30 недель)
- донашивание (>30 недель).

Важными детерминантами перинатального исхода являются гестационный возраст и масса тела при рождении с наилучшими перспективами интактной выживаемости при массе более 800 г и сроках беременности более 29 недель (Baschat et al., 2007). Поэтому время родов зависит от степени задержки роста и гестационного возраста при установлении диагноза. Дополнительная информация об интервальном росте, объеме амниотической жидкости, доплере АП, БФП и КТГ также важны для определения оптимальных сроков родов.

Ограниченная ЗРП

В случае ограниченной ЗРП (биометрия <10 -го перцентиля, нормальный объем амниотической жидкости и нормальный доплер пуповинной артерии) разумно откладывать роды, до крайней меры, до 37-й недели или даже до 38–39-й недели беременности. Исследование внутриматочного роста плода, не соразмерного срокам (DIGITAT), сравнивало индукцию родов и выжидательное лечение у 650 женщин с подозрением на ЗВУР между 36^{+0} и 41^{+0} неделями беременности. Результаты были сопоставимы по сравнению с общей неонатальной заболеваемостью (5,3% против 6,1%) и общей долей кесарева сечения (14% против 13,7%). Интересно, что младенцы в выжидательной группе чаще имели массу тела при рождении <3 -го перцентиля по сравнению с группой с индуцированными родами (30,6% против 12,5%). Это предполагает, что у значительной части плодов в выжидательной группе была сильнее выражена ЗВУР, и является убедительным аргументом в пользу индукции родов после диагностирования ЗВУР. Авторы делают вывод о том, что, по-видимому, «эквивалентный эмбриональный и материнский результат для индукционного и выжидательного метода у женщин с подозрением на ЗВУР указывает на то, что оба подхода приемлемы» (Boers et al., 2007; 2012).

Учитывая повышенный риск мертворождения (ОР 2,3) при беременности с ЗРП после 37-й недели (Trudell et al., 2013), индукцию родов или кесарево сечение следует проводить в период между 37-й и 38-й неделями. Это относится, в частности, к плодам <3-го персентиля, для которых в 7 раз выше риск мертворождения, чем для плодов между 5-м и 10-м персентилями (Pilliod et al., 2012).

Осложненная ЗРП

Аномальный доплер пуповинной артерии при ЗРП дает наивысший риск перинатальной заболеваемости и смертности, и этот повышенный риск существует независимо от гестационного срока при родах (Unterscheider et al., 2013). Поэтому в случаях осложненной ЗРП (биометрия <10-го персентиля с аномальными значениями доплера пуповинной артерии, такими, как индекс повышенной пульсации >95-го персентиля, нулевой или реверсный диастолический кровоток) для предотвращения респираторной недостаточности следует своевременно вводить антенатальные кортикостероиды между 24⁺⁰ и 34⁺⁰ неделями.

Существует растущее число доказательств и данных по долгосрочным последствиям, позволяющих рекомендовать продолжение введения стероидов даже после 36-й недели для профилактики неонатальной респираторной заболеваемости после планового кесарева сечения (Stutchfield et al., 2005; 2013). В этом многоцентровом рандомизированном исследовании доля госпитализации в отделение интенсивной терапии новорожденных (ОИТН) с респираторной недостаточностью была ниже у младенцев, получавших стероиды за 48 часов до родов, и этот эффект наблюдался для 37 недель (11,4% против 5,2%), 38 недель (6,2% против 2,8%) и 39 недель (1,5% против 0,6%). Авторы заключают, что антенатальные стероиды следует назначать при плановом кесаревом сечении на 37–38-й неделе беременности.

В рандомизированном исследовании по ограничению роста (GRIT) сравнивали немедленные и отсроченные роды между 24-й и 36-й неделями беременности с учетом выживания до выписки из стационара и факторов развития в возрасте двух лет. GRIT обнаружило, что когда акушеры были не уверены в сроках родов, они были готовы ждать 4 дня. Результаты в соответствующих группах были сопоставимы по смертности до выписки (10% против 9%). Не было выявлено никакой явной пользы как от немедленных, так и от отсроченных родов с тенденцией к большей инвалидности в группе с немедленными родами (5% против 1%).

В случаях повышенной резистентности в АП разумно проводить сонографическое наблюдение с недельным интервалом или чаще, если это будет сочтено лечащим врачом необходимым. Роды следует назначать на 37-й неделе, а индукция родов возможна при тщательном КТГ-контроле после начала схваток и родов (Hornbuckle et al., 2000).

При нулевом или реверсном кровотоке в АП роды следует проводить раньше. При этом пациенты должны быть обеспечены ежедневным КТГ-обследованием. В большинстве случаев это потребует госпитализации, хотя некоторые лечебные заведения имеют возможность проводить ежедневную КТГ как амбулаторную процедуру. После введения кортикостероидов роды должны произойти не позднее 34-й недели в случаях нулевого кровотока и не позднее 30-й недели – в случаях реверсного. Если в отношении оптимального срока родов существует неопределенность, необходимо провести консультации со специалистами по фетальной медицине и неонатологами для назначения лечения и определения сроков родов.

Сульфат магния, который первоначально использовался для профилактики и лечения судорог у женщин с ПЭ, явля-

ется эффективным фетальным нейропротекторным средством при введении до 32 недель беременности и должен назначаться в соответствии с руководством № 23.

Исследования – дородовые и послеродовые

Учитывая связь ЗВУР с генетическими синдромами, анеуплоидией и внутриутробными инфекциями, тщательная и подробная оценка анатомии плода имеет важное значение для определения основной причины ЗРП. При наличии сопутствующих структурных нарушений, полигидрамниона или других маркеров рекомендуется обратиться к специалисту по фетальной медицине, поскольку могут быть оправданы амниоцентез и/или TORCH-скрининг.

Плацентарная патология, такая, как материнские и эмбриональные сосудистые повреждения, аномалии развития плаценты или воспалительные поражения, связывается с неблагоприятными результатами беременности, включая ЗРП, преждевременными родами и мертворождением (Redline, 2008). Оценка плаценты, пуповины и плодного пузыря может дать важное представление о внутриматочной среде и объяснить происхождение ЗРП. Знание этиологии ЗРП помогает менеджменту при последующих беременностях, учитывая, что некоторые из патологий, как правило, повторяются. Чтобы проиллюстрировать важность плацентарной гистопатологии и ее применения в клинической практике, приводим несколько примеров:

- Неинфекционный хронический плацентит неизвестной этиологии связан с ожирением матери и имеет тенденцию к повторению в последующих беременностях. Существует неопределенность в отношении профилактики, однако в таких случаях может назначаться лечение НДА.
- Фетальная тромботическая васкулопатия была описана в сочетании с родительскими тромбофилиями, и поэтому может быть показано тестирование на тромбофилию у обоих родителей.
- Массивное осаждение фибрина и плацентарные инфаркты редки и, как полагают, обусловлены материнской мальперфузией, гиперкоагуляцией и травмой трофобласта. Они повторяются в 50% случаев.
- Плацентарные инфаркты связаны с аномалиями развития плаценты. Лечение НМГ потенциально улучшает плацентацию и результаты беременности (Kingdom et al., 2011; Dodd et al., 2013).

Риск повторения и стратегия профилактики

Для женщин, которые рожали детей с ЗРП при первой беременности, значительно повышен риск рецидива ЗРП. Эта информация имеет важное значение для консультирования пациентов и соответствующего ухода при последующей беременности. Риск рецидивов был количественно оценен в большом проспективном исследовании с участием 259 481 беременной, которые в течение периода исследования выносили 2 последовательные одноплодные беременности (Voskamp et al., 2013). В этом исследовании частота ЗРП составляла 5% (определялась как масса тела при рождении ниже 5-го персентиля), риск рецидивирующей ЗРП составлял 23%, и этот показатель был значительно выше по сравнению с женщинами, которые родили нормально развитого младенца при первой беременности (3,4%).

К сожалению, не было обнаружено, что какие-либо конкретные вмешательства или методы лечения уменьшают тяжесть задержки внутриутробного роста плода. Профилактические стратегии включают изменение факторов образа жизни, таких, как прекращение курения и диетологические рекомендации по питанию. В зависимости от основной причи-

ны ЗРП можно рассматривать лечение НДА при ЗРП вследствие плацентарных причин, материнской гипертензивной болезни или при антифосфолипидном синдроме. Наибольший защитный эффект ацетилсалициловой кислоты проявляется, когда ее применение начинали до 16-й недели беременности (Vujold et al., 2010; Roberge et al., 2013). Предварительные данные показали, что использование низкомолекулярного гепарина (НМГ) у женщин с особенно высоким риском развития осложнений беременности из-за плацентарной дисфункции может значительно снизить риск перинатальной смертности, преждевременных родов и низкой массы тела при рождении. Лечение НМГ может быть многообещающим методом для профилактики этих осложнений, хотя полные данные по новорожденным до сих пор отсутствуют (Dodd et al., 2013; Kingdom et al., 2011).

6. Методология

Был проведен поиск по текущим международным руководствам в Канаде, Великобритании и США. Кроме того, в Medline искали литературу, опубликованную до 10 ноября 2013 года. Выбор статей был ограничен публикациями на английском языке. Используемыми поисковыми словами были: «задержка роста плода», «ЗВУР», «МГВ», «доплеровское наблюдение», «перинатальная заболеваемость» и «смертность». Были изучены соответствующие мета-анализы, систематические обзоры, интервальные и обсервационные исследования.

7. Клинические рекомендации

Как лучше определить задержку развития?

- Критерии для диагностики ЗРП включают ПМП <10-го персентиля при ультразвуковом исследовании на основе точных измерений, признавая при этом ограниченность данного критерия для прогнозирования перинатального исхода (70% плодов в этой когорте будут без патологий).
- В частности, ПМП <3-го персентиля и/или аномальные данные доплеровского исследования артерий пуповины значительно увеличивают риск неблагоприятного перинатального исхода.
- Дополнительные проблемы могут быть связаны с недостаточным интервальным ростом при оценке биометрии (даже если ПМП >10-го персентиля).
- Использование индивидуальных стандартов массы плода с учетом вариации конституции матери (этническая принадлежность, рост, масса тела) улучшает диагностику ЗРП.

Как лучше всего определить плод с задержкой развития?

- Пальпация брюшной полости и измерение высоты стояния дна матки (ВДМ) имеют слабую чувствительность и специфичность. Однако они являются единственными доступными физикальными методами обследования.
- Измерение ВДМ в см и построение индивидуальной диаграммы показывают лучшее по сравнению с обычными методами, но все же низкое атенатальное обнаружение ЗРП.
- Ультразвуковые измерения показаны при подозрении на небольшой размер эмбриона. Эти измерения должны проводиться на соответствующем оборудовании врачом, который имеет опыт сонографических исследований.
- При наличии значимых факторов риска развития ЗРП последовательная оценка роста плода рекомендуется с 26 недель беременности с интервалом от 2 до 4 недель до момента рождения.

Какая терминология используется?

- Термин «ЗРП» можно использовать в качестве общего термина для описания плодов с ПМП <10-го персентиля.
- Термины «МГВ» или «ограниченная ЗРП» можно использовать для описания физиологически малого плода (то есть ПМП <10-го персентиля с нормальным объемом амниотической жидкости и нормальным доплером АП).
- Термин «ЗВУР» можно использовать для описания патологически малого плода (то есть ПМП <10-го персентиля, олигогидрамнион, аномальные показания доплера АП и/или низкая скорость интервального роста и/или ПВП <3-го персентиля).

Каковы оптимальные сонографические диагностика и контроль?

- Сонографическое наблюдение, в частности доплер, при беременности с ЗВУР играет решающую роль в улучшении перинатальных исходов.
- Не существует единственного теста для прогнозирования исходов ЗВУР, поэтому рекомендуется комбинация исследований при тщательном наблюдении плода с задержкой развития.
- Биометрию плода следует оценивать не чаще чем каждые 2 недели.
- После диагностирования ЗРП рекомендуется измерение роста плода раз в 2 недели. Дополнительно должны проводиться измерения объема амниотической жидкости и доплер АП.
- Допплер АП широко используется в качестве основного инструмента оценки ЗВУР.
- На сегодня все еще не хватает доказательств, полученных в рандомизированных контролируемых и/или опытных исследованиях, для назначения дополнительного доплеровского исследования средней мозговой артерии и венозного протока.
- В случаях повышенной резистентности в пуповинной артерии (индекс пульсации >95-го персентиля) срок между наблюдениями должен быть уменьшен до недельных интервалов – или чаще, если это будет сочтено лечащим врачом необходимым.
- В случаях нулевого кровотока до 34 недель беременности рекомендуется ежедневный контроль КТГ и введение кортикостероидов.
- Если в пуповинной артерии обнаружен нулевой кровоток, наблюдение должно проводиться дважды в неделю до момента родов. Целесообразно привлечение специалиста по фетальной медицине для назначения лечения и определения терминов родоразрешения.
- Если в пупочной артерии наблюдается реверсный кровоток, наблюдение должно проводиться три раза в неделю до родов. Целесообразно привлечение специалиста по фетальной медицине для назначения лечения и определения терминов родоразрешения.

Нужно ли привлекать специалистов по фетальной медицине?

- Консультация специалистов по фетальной медицине требуется, когда присутствуют дополнительные данные, такие, как патология амниотической жидкости, другие маркеры или структурные аномалии. В таких случаях можно назначать амниоцентез и тестирование на цитомегаловирус и токсоплазмоз (скрининг TORCH).
- Мнение специалистов по фетальной медицине важно в случаях очень раннего и тяжелого ЗВУР (то есть гестационный возраст <24 недель и ПМП <500 г) для определения жизнеспособности плода.

Требуется ли в каждом случае ЗРП проводить роды в третичном центре?

- Нет. Однако целесообразно проконсультироваться с коллегами-неонатологами, чтобы обсудить индивидуальный случай, в частности, на очень ранних сроках беременности и при очень низкой ПМП (то есть при тяжелом ЗВУР с критически аномальными доплеровскими значениями или патологической КТГ). В отдельных случаях перевод в центр третичного уровня может считаться необходимым.
- Кортикостероиды для созревания легких плода следует назначать между 24⁺⁰ и 34⁺⁰ неделями беременности, однако они могут назначаться до 38⁺⁰ недель, в частности, если роды осуществляются плановым кесаревым сечением (в соответствии с местным протоколом) и в установленном порядке (в течение 7 дней до рождения).
- Сульфат магния для нейропротекции плода следует назначать, когда роды предполагаются до 32-й недели беременности.

Каковы оптимальные сроки родов?

- Каждые роды должны быть индивидуализированы в зависимости от предполагаемой основной причины ЗРП. В некоторых случаях оптимальное время родов определяется после консилиума с участием специалистов по фетальной медицине.
- В случаях ограниченной ЗРП, при которой основной причиной считается физиологическая, с адекватным интервальным ростом плода между измерениями и в сочетании с нормальным объемом амниотической жидкости и нормальными показателями доплера АП роды могут быть отложены до 37-й недели. В некоторых случаях является разумным отсрочить роды до 38–39 недель беременности. Отсрочка родов свыше 40-й недели беременности не рекомендуется.
- В случае повышенной резистентности в пуповинной артерии (индекс пульсации >95-го персентилля) наблюдение должно быть усилено и роды должны проводиться не позднее чем на 37-й неделе беременности.
- В случаях нулевого кровотока в пуповинной артерии

роды должны осуществляться не позднее чем на 34-й неделе беременности.

- В случаях реверсного кровотока в пуповинной артерии роды должны осуществляться не позднее чем на 30-й неделе беременности.
- Родоразрешение следует проводить при аномальной КТГ после установления жизнеспособности. Использование компьютеризированной КТГ улучшает интерпретацию результатов, в частности, при недоношенной беременности.
- Сегодня аномалии кровотока в венозном протоке и средней мозговой артерии не должны учитываться при определении термина родов.

Каков оптимальный способ родоразрешения?

- Термины каждых родов должны быть индивидуализированы в зависимости от предполагаемой основной причины ЗРП. В некоторых случаях оптимальное время родов определяется после консилиума с участием специалистов по фетальной медицине.
- Кесарево сечение следует назначать в случаях нулевого кровотока в пуповинной артерии или на очень ранних сроках беременности (<34 недель) в зависимости от базовой этиологии, способности к деторождению, репродуктивной истории и тонууса шейки матки.
- Индукция родов должна предлагаться у всех остальных женщин.
- Постоянный мониторинг КТГ рекомендуется после появления регулярных схваток и начала родов.

Что можно сделать для предотвращения ЗРП в последующих беременностях?

- Риск рецидива ЗРП при последующей беременности составляет около 25%.
- Рекомендуется рассмотреть основные причины (гистология плаценты, сопутствующие заболевания матери) и изменяемые факторы риска (рекомендовано прекращение курения).
- Следует рассматривать назначение ацетилсалициловой кислоты в дозе 75 мг ежедневно до 16 недель или низкомолекулярный гепарин (только в отдельных случаях и после обсуждения с опытным акушером).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

Отчеты и рекомендации

1. American College of Obstetricians and Gynecologists. (2013). «Fetal Growth Restriction». ACOG Practice Bulletin No. 134.
2. Health Research and Information Division, the Economic and Social Research Institute (ESRI), Ireland. (2010) «Perinatal Statistics Report» National Perinatal Reporting System (NPRS).
3. National Perinatal Epidemiology Centre (NPEC). (2011) Perinatal Mortality in Ireland Annual Report.
4. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists (2013) «The Investigation and Management of the Small-for-Gestational-Age Fetus». RCOG Green-top Guideline No. 31.
5. Society for Maternal-Fetal Medicine Publications Committee, Berkley E., Chauhan S., Abuhamad A. (2012). «Doppler assessment of the fetus with

intrauterine growth restriction». American Journal of Obstetrics & Gynecology; 206(4): 300–308.

6. Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada. (2013) «Clinical Practice Guideline No. 295. Intrauterine Growth Restriction: Screening, Diagnosis, and Management». Journal of Obstetrics and Gynaecology Canada; 35(8):741–748.

Статьи

1. Alfrevic Z, Stampalija T, Gyte GM. (2010) «Fetal and umbilical Doppler ultrasound in high-risk pregnancies». Cochrane Database of Systematic Reviews; CD007529.
2. Barker DJ. (1990) «The fetal and infant origins of adult disease». The BMJ; 301(6761):1111.
3. Barker DJ, Gluckman PD, Godfrey KM, Harding JE, Owens JA, Robinson

JS. (1993) «Fetal nutrition and cardiovascular disease in adult life». Lancet; 341(8850):938–941.

4. Barker ED, McAuliffe FM, Alderdice F, Unterscheider J, Daly S, Geary MP, et al. (2013) «The Role of Growth Trajectories to Identify Fetal Growth Restriction». Obstetrics & Gynecology; 122:248–54.
5. Baschat AA, Cosmi E, Bilardo CM, et al. (2007). «Predictors of neonatal outcome in early-onset placental dysfunction». Obstetrics & Gynecology; 109:253–261.
6. Bilardo CM, Wolf H, Stigter RH, Ville Y, Baez E, Visser GH, et al. (2004). «Relationship between monitoring parameters and perinatal outcome in severe, early intrauterine growth restriction». Ultrasound in Obstetrics & Gynecology; 23:119–25.
7. Boers KE, Bijlenga D, Mol BW, et al. (2007). «Disproportionate Intrauterine

Growth Intervention Trial At Term: DIGITAT». BMC Pregnancy and Childbirth; 7:12.

8. Boers KE, van Wyk L, van der Post JA, et al. (2012) «Neonatal morbidity after induction vs expectant monitoring in intrauterine growth restriction at term: a subanalysis of the DIGITAT RCT». American Journal of Obstetrics & Gynecology; 206(4):344 e341–347.
9. Bracer LA, Morgan S, Byrne DW. (1999) «Comparison of visual and computerized interpretation of nonstress test results in a randomized controlled trial». American Journal of Obstetrics & Gynecology; 181 (5 Pt 1):1254–8.
10. Bricker L, Neilson JP, Dowsell T. (2008) «Routine ultrasound in late pregnancy (after 24 weeks' gestation)». Cochrane Database of Systematic Reviews; (4):CD001451.
11. Bujold E, Roberge S, Lacasse Y, Bureau M, Audibert F, Marcoux S,

- Forest JC, Giguere Y. (2010) «Prevention of preeclampsia and intrauterine growth restriction with aspirin started in early pregnancy: a meta-analysis». *Obstetrics & Gynecology*; 116(2 Pt1): 402–14.
12. Chauhan SP, Beydoun H, Chang E, et al. (2013) «Prenatal Detection of Fetal Growth Restriction in Newborns Classified as Small for Gestational Age: Correlates and Risk of Neonatal Morbidity». *American Journal of Perinatology*.
13. Nossen JS, Morris RK, ter Riet G, et al. (2008) «Use of uterine artery Doppler ultrasonography to predict pre-eclampsia and intrauterine growth restriction: a systematic review and bivariable meta-analysis». *Canadian Medical Association Journal*; 178(6):701–11.
14. Dawes GS, Moulden M, Redman CW. (1992) «Short-term fetal heart rate variation, decelerations, and umbilical flow velocity waveforms before labor». *Obstetrics & Gynecology*; 80:673–8.
15. Dodd JM, McLeod A, Windrim RC, Kingdom J. (2013) «Anti-thrombotic therapy for improving maternal or infant health outcomes in women considered at risk of placental dysfunction». *Cochrane Database of Systematic Reviews*; 7:CD006780. doi: 10.1002/14651858.CD006780.pub3.
16. Evertson LR, Gauthier RJ, Schiffrin BS, Paul RH. (1979) «Antepartum fetal heart rate testing. Evolution of the non-stress test». *American Journal of Obstetrics & Gynecology*; 133:29–33.
17. Ferrazzi E, Bozzo M, Rigano S, Bellotti M, Morabito A, Pardi G, et al. (2002) «Temporal sequence of abnormal Doppler changes in the peripheral and central circulatory systems of the severely growth-restricted fetus». *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology*; 19:140–6.
18. Figueras F, Figueras J, Meler E, et al. (2007) «Customized birthweight standards accurately predict perinatal morbidity». *Archives of Disease in Childhood – Fetal and Neonatal Edition*; 92:F277–F280.
19. Gardosi J, Chang A, Kalyan B, Sahota D, Symonds EM. (1992) «Customised antenatal growth charts». *The Lancet*; 339(8788):283–287.
20. Gardosi J & Francis A. (1999) «Controlled trial of fundal height measurement plotted on customised antenatal growth charts». *British Journal of Obstetrics and Gynaecology*; 106: 309–317.
21. Groom KM, Poppe KK, North RA, et al. (2007) «Small-for-gestational age infants classified by customized or population birthweight centiles: Impact of gestational age at delivery». *American Journal of Obstetrics & Gynecology*; 197:239.e1-239.e5.
22. Grivell RM, Wong L, Bhatia V. (2012) «Regimens of fetal surveillance for impaired fetal growth». *Cochrane Database of Systematic Reviews*; 6:CD007113.
23. Hadlock FP, Harrist RB, Sharman RS, Deter RL, Park SK. (1985) «Estimation of fetal weight with the use of head, body, and femur measurements – a prospective study». *American Journal of Obstetrics & Gynecology*; 151(3):333–337.
24. Hornbuckle J, Vail A, Abrams KR, Thornton JG. (2000) «Bayesian interpretation of trials: the example of intrapartum electronic fetal heart rate monitoring». *British Journal of Obstetrics and Gynaecology*; 107: 3–10.
25. Kingdom JC, Drewlo S. (2011) «Is heparin a placental anticoagulant in high-risk pregnancies?» *Blood*; 118(18): 4780-8.
26. Lees C, Baumgartner H. (2005) «The TRUFFLE study—a collaborative publicly funded project from concept to reality: how to negotiate an ethical, administrative and funding obstacle course in the European Union». *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology*; 25:105–7.
27. Lees C et al. (2013) «Perinatal morbidity and mortality in early-onset fetal growth restriction: cohort outcomes of the trial of randomized umbilical and fetal flow in Europe (TRUFFLE)». *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology*; 42:400–408.
28. Manning E, Corcoran P, Meaney S, Greene RA, on behalf of the Perinatal Mortality Group (2011) «Perinatal Mortality in Ireland Annual Report». *National Perinatal Epidemiology Centre*.
29. Manning FA, Platt LD, Sipes L. (1980) «Antepartum fetal evaluation: development of a fetal biophysical profile». *American Journal of Obstetrics & Gynecology*; 136(6):787–95.
30. Manning, FA. (1995) «Dynamic ultrasound-based fetal assessment: the fetal biophysical profile score». *Clinical Obstetrics and Gynecology*; 38:26.
31. Manning FA, Baskett TF, Morrison I, Lange I. (1981) «Fetal biophysical profile scoring: a prospective study in 1,184 high-risk patients». *American Journal of Obstetrics & Gynecology*; 140(3):289.
32. McCowan LM, Roberts CT, Dekker GA, et al. (2010) «Risk factors for small-for-gestational-age infants by customized birthweight centiles: data from an international prospective cohort study». *British Journal of Obstetrics and Gynaecology*; 117(13):1599–1607.
33. McCowan LM, Harding JE, Stewart AW (2005) «Customized birthweight centiles predict SGA pregnancies with perinatal morbidity». *British Journal of Obstetrics and Gynaecology*; 112:1026–1033.
34. Mongelli M & Gardosi J. (2004) «Estimation of fetal weight by symphysis–fundus height measurement». *International Journal of Gynaecology & Obstetrics*; 85: 50–51.
35. Pattison N, McCowan L. (2000) «Cardiotocography for antepartum fetal assessment». *Cochrane Database of Systematic Reviews* CD001068.
36. Pilliod RA, Cheng YW, Snowden JM, Doss AE, Caughey AB. (2012) «The risk of intrauterine death in the small-for-gestational-age fetus». *American Journal of Obstetrics & Gynecology*; 207:318.e1-6.
37. Redline RW. (2008) «Placental pathology: a systematic approach with clinical correlations». *Placenta*; 29(Suppl A): S86–91.
38. Roberge S, Giguere Y, Villa P, Nicolaides K, Vainio M, Forest JC, von Dadelszen P, Vaiman D, Tapp S. (2013) «Early Administration of Low-Dose Aspirin for the Prevention of Severe and Mild Preeclampsia: A Systematic Review and Meta-Analysis». *American Journal of Perinatology*.
39. Rondo PH, Maia Filho NL & Valverde KK. (2003) «Symphysis–fundal height and size at birth». *International Journal of Gynaecology & Obstetrics*; 81: 53–54.
40. Strutchfield P, Whitaker R, Russell I, et al. (2005) «Antenatal betamethasone and the incidence of neonatal respiratory distress after elective caesarean section: pragmatic randomised trial». *The BMJ*; 331: 662–4.
41. Strutchfield PR, Whitaker R, Gliddon AE, Hobson L, Kotecha S, Doull IJM. (2013) «Behavioural, educational and respiratory outcomes of antenatal betamethasone for term caesarean section (ASTECS trial)». *Archives of Disease in Childhood – Fetal and Neonatal Edition*; 98:F198-200.
42. Trudell AS, Cahill AG, Tuuli MG, Macones GA, Odibo AO. (2013) «Risk of stillbirth after 37 weeks in pregnancies complicated by small-for-gestational-age fetuses». *American Journal of Obstetrics & Gynecology*; 208:376e1-7.
43. Unterscheider J, Geary MP, Daly S, McAuliffe FM, Kennelly MM, Dornan J, et al. (2013) «The customised fetal growth potential: a standard for Ireland». *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*; 166(1):14–7.
44. Unterscheider J, Daly S, Geary MP, Kennelly MM, McAuliffe FM, O'Donoghue K, Hunter A, Morrison JJ, Burke G, Dicker P, Tully EC, Malone FD. (2013) «Optimizing the Definition of Intrauterine Growth Restriction—Results of the Multicenter Prospective PORTO Study». *American Journal of Obstetrics & Gynecology*; 208(4):290.e1-6.
45. Unterscheider J, Daly S, Geary MP, Kennelly MM, McAuliffe FM, O'Donoghue K, Hunter A, Morrison JJ, Burke G, Dicker P, Tully EC, Malone FD. (2013) «Predictable Progressive Doppler Deterioration in IUGR – Does it really exist?» *American Journal of Obstetrics & Gynecology*. doi:pii: S 0 0 0 2 - 9 3 7 8 (1 3) 0 0 9 2 7 - 7 . 10.1016/j.ajog.2013.08.039.
46. van Wyk L, Boers KE, van der Post JA, et al. (2012) «Effects on (neuro)developmental and behavioral outcome at 2 years of age of induced labor compared with expectant management in intrauterine growth-restricted infants: long-term outcomes of the DIGITAT trial». *American Journal of Obstetrics & Gynecology*; 206(5):406 e401-407.
47. Voskamp BJ, Kazemier BM, Ravelli AC, Schaaf J, Mol BW, Pajkrt E. (2013) «Recurrence of small-for-gestational-age pregnancy: analysis of first and subsequent singleton pregnancies in The Netherlands». *American Journal of Obstetrics & Gynecology*; 208(5): 374 e1-6.
48. Wright J, Morse K, Kady S et al. (2006) «Audit of fundal height measurements plotted on customised growth charts». *MIDIRS Midwifery Digest*; 16(3): 341–345.

Статья поступила в редакцию 21.07.17

Патология эклампсии: серия вскрытий

Jonathan L. Hecht, Jaumeordi, Carla Carrilho, Mamudo R. Ismail, Zsuzsanna K. Zsengeller, S. Ananth Karumanchi, and Seymour Rosen

Сокращенный вариант. Адаптировано – С.А. Шуряк

Цель исследования: описание основных поражений в печени, головном мозге и почках, обнаруженных при вскрытии женщин, умерших от эклампсии, и характеристика поражения эндотелия.

Материалы и методы. Случаи были отобраны в исследовании, охватывающем 317 материнских смертей (2003–2006 гг.), проведенном в Центральной больнице Мапуту (Мапуту, Мозамбик) в сотрудничестве с ISGlobal (Барселона, Испания).

С целью определения соответствующих поражений были проанализированы гистологические препараты с использованием эндотелиальных, гистиоцитарных и тромбоцитарных маркеров (CD31, CD34, CD68, CD42B). Мелондиальдегидное окрашивание проводили для демонстрации образования свободных радикалов.

Результаты. Поражение головного мозга характеризовалось периваскулярным «отеком» (68,4%), кровоизлияниями (36,8%), образованием гемосидерина (31,6%), тромбозом мелких сосудов (10,5%) и паренхиматозным некрозом (15,8%). В секциях печени были установлены перипортальный/портальный некроз и наличие фибрина в синусоидах (72,2%) с ассоциированным медиальным некрозом печеночных артерий (44,4%). В почках наблюдался гломерулярный эндотелиоз. Эндотелиальные, гистиоцитарные и тромбоцитарные маркеры указывают на капиллярное поражение в интактной паренхиме головного мозга. Окрашивание для обнаружения образования свободных радикалов было положительным преимущественно в областях повреждения тканей, но неповрежденные глиальные/нейронные элементы были фокально позитивными в качестве свидетельства широкого распространения окислительного стресса.

Заключение. Патологические изменения в случаях эклампсии включают значительно распространенное повреждение эндотелия /сосудов в уязвимых слоях органов.

Ключевые слова: ангиогенные факторы, плацента, преэклампсия.

Преэклампсия и эклампсия – это специфические для беременности заболевания, характеризующиеся впервые возникшей гипертензией и протеинурией после 20-й недели беременности, которые могут прогрессировать до серьезного повреждения органов-мишеней: почек, печени и головного мозга. Это основная причина заболеваемости и смертности матерей и плодов во всем мире [1]. Недавние исследования эклампсии были сосредоточены на патогенной роли циркулирующих антиангиогенных белков и повреждении эндотелия [2]. Повышенные уровни антиангиогенных факторов, включая растворимую fms-подобную тирозинкиназу-1 (sFlt-1) и растворимый эндоглин (sEng), секретируемый плацентой, коррелировали с клиническими проявлениями преэклампсии и эклампсии [3–5]. На моделях животных показано, что высокие уровни sFlt-1 и sEng воспроизводят патологические признаки тяжелой преэклампсии [6]. Кроме того, у пациентов с преэклампсией обнаружено наличие окисли-

тельного стресса, который, по-видимому, коррелирует с тяжестью заболевания [7].

Гистологические данные, связанные с тяжелой и фатальной эклампсией, были хорошо описаны [8]. Теперь мы предлагаем обновленное гистологическое описание поражений печени, мозга и почек у 19 женщин, умерших от клинической эклампсии, с акцентом на эндотелиальное/сосудистое поражение.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Выбор когорты

Девятнадцать случаев были отобраны из проведенного в Мозамбике проспективного исследования аутопсий женщин, умерших в процессе родов в центральной больнице Мапуту (Мапуту, Мозамбик). Исследование проводилось в период с октября 2002 года по декабрь 2004 года совместно с Центром международных исследований в области здравоохранения ISGlobal-Barcelona (CRESIB, Барселона, Испания) [9]. Были включены все случаи, в которых причиной смерти являлась эклампсия. Количество случаев больше, чем первоначально сообщалось (12), потому что мы включили еще семь случаев, полученных из исследования после первоначальной публикации. Все случаи связаны с тяжелой эклампсией, приведшей к смерти. Однако карты пациентов из первоначального исследования были недоступны, поэтому мы не можем сделать подробную клиническую корреляцию соответствия развития коагулопатии, задержки роста плода или инфаркта плаценты и клинического хода заболевания.

Цель первоначальной серии аутопсий заключалась в том, чтобы установить причину смерти с акцентом на инфекционные заболевания. Эклампсия составляла 8,7% случаев, и эти случаи не были широко исследованы патологоанатомами, кроме как для исключения альтернативных причин смерти, особенно инфекции. Другие клинические данные, относящиеся к эклампсии, были рассмотрены во время вскрытия, но не были закодированы в базе данных исследований.

Ограниченная клиническая информация по 12/19 женщинам включала средний возраст при смерти 24,6 года (диапазон: 17–38), среднее число родов (паритет) 2,3 и беременностей 2,3 (диапазон: 1–9), средний гестационный возраст при рождении 30,7 недели (диапазон: 22–40 недель, всего два случая – более 36 недель). Среднее максимальное систолическое артериальное давление составляло 185 мм рт.ст., а среднее максимальное диастолическое артериальное давление составляло 125 мм рт.ст. Данных о протеинурии не было.

Среди 19 женщин 11 были ВИЧ-положительные, а ВИЧ-статус двух женщин был неизвестен. Девять из 19 женщин также имели в анамнезе малярию.

Это было проспективное исследование, которое включало все последовательные материнские смерти в течение периода исследования. В каждом случае семья давала вербальное информированное согласие на вскрытие. Протокол исследования был одобрен Национальным комитетом по этике в Мозамбике, комитетом по обзору этики клинической больницы Барселоны и институциональным смотровым советом Медицинского центра Бет-Израэль Дняконесс.

Лабораторные методы

Для выявления соответствующих поражений были проанализированы окрашенные гематоксилином и эозином (H & E) препараты, парафиновые блоки были окрашены Люксол быстрым голубым (Luxol fast blue, LFB) (мозг) и трихромом по Массону (печень), эндотелиальными, гистиоцитарными и тромбоцитарными маркерами (CD31, CD34, CD68, CD42B), а для выявления генерации свободных радикалов – малондиальдегидом (MDA).

Иммуногистохимия

Иммуногистохимическую окраску проводили на срезах 4 мкм фиксированной формалином, включенной в парафин ткани с использованием демаскировки антигена и двухступенчатого полимерного метода, конъюгированного с пероксидазой (Envision Plus-DAKO, Санта-Барбара, Калифорния, США). Хромогеном был DAB Plus (DAKO, Санта-Барбара, Калифорния, США). Было использовано автоматическое окрашивание (Dako Autostainer). Первичные антитела (источник, клон, разведение) были CD31 (Dako; JC70A, предварительно разбавлен), CD34 (Dako; QBEnd 10, предварительно разбавлен), десмин (Dako; D33, предварительно разбавлен), CD68 (Dako; KP1, предварительно разбавлен) и CD42B (Leica, Buffalo Grove, IL USA, MM2 / 174, 1: 100). Окраска MDA выполнялась вручную с использованием термического восстановления (раствор для демаскировки антигена, основанный на лимонной кислоте pH6, Vector Laboratories, Берлингем, Калифорния, США). Препараты промывали в забуференном фосфатом физиологическом растворе (PBS) с последующим 15-минутным гашением эндогенной пероксидазы 3% раствором перекиси водорода в дистиллированной воде.

Для блокирования неспецифического связывания препараты инкубировали при 37 °C с 2,5% нормальной конской сывороткой в PBS в течение 40 мин. Кроличьи поликлональные антитела (anti-MDA rabbit polyclonal ab #ab6423 IgG; ABCAM) использовали 1:500 в течение 40 мин при температуре 37 °C. Затем препараты промывали в PBS и проявляли с использованием набора для обнаружения полимеров ImmPRESS(tm) HRP Anti-Rabbit IgG (Пероксидаза) в соответствии с указаниями (Vector Laboratories). Препараты контрастировали гематоксилином, дегидратировали и приготавливали для микроскопического исследования.

РЕЗУЛЬТАТЫ**Матка**

Все пациентки были сразу после родов. Однако плацента не была доступна для осмотра патологоанатомом. В плацентарной площадке матки присутствовала децидуальная васкулопатия в виде разрывов эндотелия и фибриноидного некроза неизмененных маточных артерий (рис. 1). Это повреждение морфологически подобно тому, что наблюдаются в свободных мембранах в плацентах, полученных после тяжелой преэклампсии [10].

Печень

В большинстве случаев наблюдаются связанные с эклампсией изменения в печени (таблица, рис. 2 и 3). Поражения преимущественно присутствовали в перипортальных образцах. Острые изменения включали портальные кровоизлияния и перипортальную дилатацию синусоидов. Подострые повреждения включали некроз гепатоцитов с заметным перипортальным отложением фибрина, некоторые – с сопутствующим вращением эндотелия, простирающимся от областей смежного некроза. Печеночные артерии были нормального калибра, но в большинстве случаев наблюдалось, по меньшей мере, их фокальное интрамуральное утолщение за счет фибриноидной трансформации. Тромбоз небольших печеночных артерий фиксировали редко. Поражения, как правило, ограничивались перипортальной зо-

ной, но в некоторых случаях выявляли сливной некроз. Степень некроза может быть связана с сердечно-сосудистым коллапсом, но детальная клиническая информация не доступна для корреляции. Не было обнаружено существенной жировой трансформации гепатоцитов, а замороженные ткани для гистохимического окрашивания не были доступны. Не было обнаружено ни лобулярного, ни портального воспаления, а также застоя желчи.

Окрашивание CD31 и CD34 (рис. 4 и 5) показало уменьшение интенсивности окраски синусоидов. Гранулярная окраска присутствовала в области отложения фибрина, представляя связанные тромбоциты, выделенные окраской CD42B. При окраске портальных трактов CD31 было зафиксировано расширение и фрагментация артериальной стенки с прерывистым окрашиванием эндотелия. Окрашивание CD31 контрольной печени (фиг.5C) показывает его специфичность к эндотелиальным клеткам портальной артерии и печеночных синусоидов. Фоновое окрашивание при использовании CD34 обычно было менее интенсивным, но фрагментация артериальной стенки была явной.

Головной мозг

Паренхиматозное поражение преобладало в белом веществе и варьировалось от легкого отека до обширного некроза белого вещества (рис. 6 и 7). Большие области геморрагического некроза могли представлять области вклинения (корреляция с макроскопическим обследованием не была доступна в наших случаях), но результаты согласуются с данными, которые были описаны на магнитно-резонансной томографии у женщин с эклампсией [11].

Наблюдалось расширение периваскулярного пространства головного мозга Вирхова–Робина, наиболее заметное в белом веществе. Эти сосудистые поражения также фиксировали в жизнеспособных тканях без отека. Вокруг больших артерий это пространство содержало гемосидерин-нагруженные макрофаги, что указывает на хроническое просачивание через стенку сосудов, однако при H&E эндотелий и медиа не имели признаков поражения и не было обнаружено наличия тромбов за пределами зон паренхиматозного инфаркта с вторичным тромбозом.

Окраска CD31 (рис. 7) показала меньшую интенсивность окрашивания эндотелия относительно контрольной нормы. В периваскулярном пространстве обнаружены окрашенные частицы, соответствующее тромбоцитам (CD42B-положительные) и макрофагам (CD68-положительные). Макрофаги также наблюдались в очагах инфаркта.

При окраске MDA обнаружено повышенную экспрессию в кортикальных нейронах и глии при начальном поражении, неповрежденный мозг вдали от областей некроза и кровоизлияния (рис. 8). Это предполагает подострое/хроническое и более обширное повреждение, чем было замечено при H&E.

Почки

Эклампсия ассоциируется с характерным почечным поражением, известным как гломерулярный эндотелиоз, при котором наблюдается потеря эндотелиальных клеток гломерулярных клубочков и эндотелиальной фенестрации [12]. Мы выявляли гломерулярные повреждения почек, включая набухание эндотелия с расширенными бескровными клубочками и «затупленными» дольками (рис. 9), что было описано ранее [12]. В двух случаях фиксировали некроз афферентной артериолы или капсулы клубочка.

В других доступных для обзора органах были обнаружены неспецифические изменения, связанные с коагулопатией и микроангиопатией. Наблюдался общий застой легких с очагами альвеолярных кровоизлияний. В селезенке обнаружено массивное расширение красной пульпы с непостоянным экстрамедуллярным гемопоэзом.

Надпочечники и сосудистые сплетения головного мозга не были доступны для обзора.

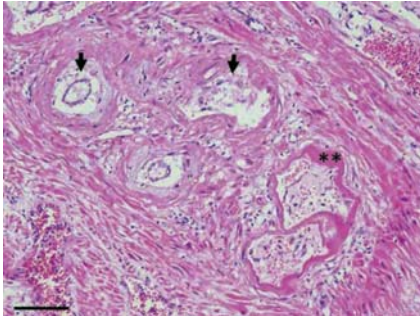


Рис. 1. Плацентарная площадка матки с децидуальной васкулопатией в III триместре. Хроническое поражение сосудов с фрагментацией эндотелия, отслоением (стрелка) и фибриноидным некрозом (***) стенки сосуда. Масштаб 100 мкм

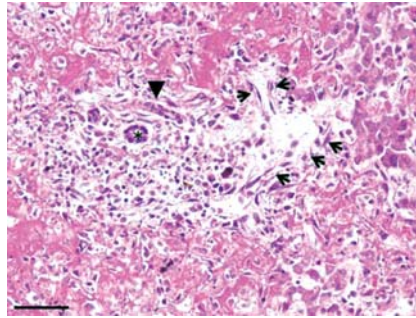


Рис. 2. Портальный тракт с дилатацией и муральной деструкцией печеночной артерии. Около остатков артерии (головка стрелки) находится нетипичное пространство, выложенное пухлыми, несколько дезорганизованными эндотелиальными клетками (стрелки). Потеря гепатоцитов и синусоидальный фибриноид видны выше и ниже портального тракта. Желчные протоки (*) не подвержены воздействию. В макрофагах отмечается небольшое количество пигмента гемосидерина. Масштаб 100 мкм

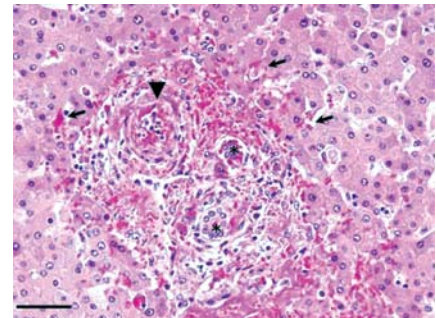


Рис. 3. Портальный тракт с менее выраженным поражением. Артерия (головка стрелки) более легко узнаваема, но ее стенки с фибриноидными изменениями. На нижнем крае поля наблюдаются синусоидальные перипортальные отложения фибрина с некрозом гепатоцитов. В портальном тракте зафиксировано стромальное кровоизлияние, распространяющееся в пространство Disse (стрелки). Не наблюдается воспаления, стаза желчи или стеатоза. Желчные протоки (*) не поражены. Масштаб 100 мкм

ОБСУЖДЕНИЕ

Мы приводим описание результатов аутопсий, связанных с эклампсией, подтверждая характерные поражения в мозге, печени и почках и подчеркивая роль эндотелиального повреждения во всех органах. В данном исследовании предлагается обновленная интерпретация патологического процесса эклампсии с использованием иммуногистохимического метода для подтверждения повреждающего действия циркулирующих плацентарных факторов на эндотелий восприимчивых сосудов.

Головной мозг

Поражение головного мозга, типично описанное при эклампсии, включает в себя массивный отек мозга и белого вещества, изменения, описанные при синдроме обратимой задней лейкоэнцефалопатии, а также очевидный и обширный некроз [11]. Однако помимо отека головного мозга мы смогли идентифицировать ранние поражения, такие, как потеря эндотелиальных маркеров CD31 и CD34 в отдельных капиллярах при интактности остальных смежных капилляров. В этих сосудах всякий раз присутствовали тромбоциты, иногда приликая к поверхности просвета и образуя агрегаты. Маленькие зоны некроза были выделены пятнами LFB при паразитальной интактности окружающих аксонов. Области некроза содержали CD68-положительные макрофаги и клеточные фрагменты и были положительными для маркера тромбоцитов CD42B. В визуально неповрежденных областях обнаружено экспрессию MDA в нейронах и глии, предполагающую нитративный стресс и образование свободных радикалов как более тонкое повреждение большей области мозга. Повреждения в головном мозге не являются специфическими. Мы наблюдали подобные изменения при других формах системного эндотелиального повреждения, таких, как тромботическая микроангиопатия, которая включает атипичный гемолитический уремический синдром, злокачественную гипертензию и антифосфолипидный синдром.

Печень

Характер поражения печени уникален для эклампсии. Повреждения печени также отражали повреждение эндотелия, но обычно были более развиты и ассоциировались с некрозом и отложением фибрина. Последовательная картина повреждения печени была хорошо документирована Шиха-

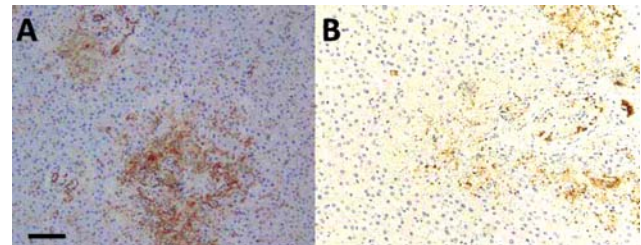


Рис. 4. Окрашенные CD31 (A) портальные тракты с гранулами фибриноидных отложений, представляющие собой захваченные тромбоциты (B) в тромбе (окрашивание CD42B). Масштаб 100 мкм

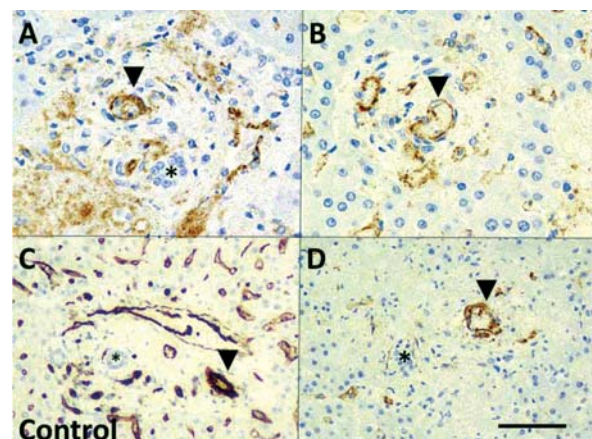


Рис. 5. Окрашенные CD31 портальные тракты с увеличением и фрагментацией артериальной стенки с прерывистым окрашиванием эндотелия (A, B). Окрашивание CD31 контрольной печени (C) показывает его специфичность для эндотелиальных клеток портальной артерии и синусоидов. Окрашивание CD34 (D) менее интенсивно, но фрагментация артериальной стенки очевидна. Желчные протоки (*), артерии (головка стрелки). Масштаб 100 мкм

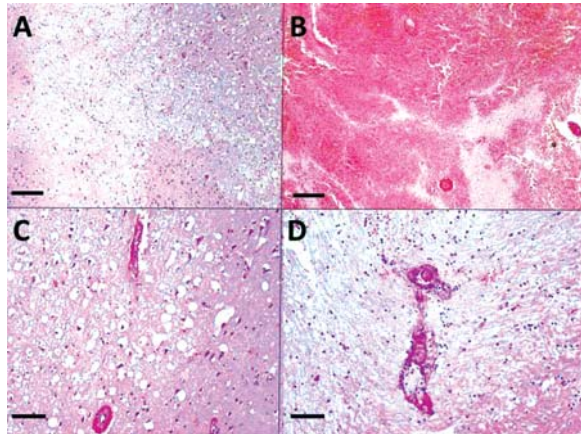


Рис. 6. Секции головного мозга с разными вариантами ишемического повреждения с заметным отеком и фрагментацией (А) и зонами геморрагического некроза (В). В артериях малого калибра наблюдается расширение периваскулярного пространства с кровоизлияниями и тромбозом с муральным некрозом (D). Масштаб панелей А–В 100 мкм. Масштаб панелей С–D 50 мкм

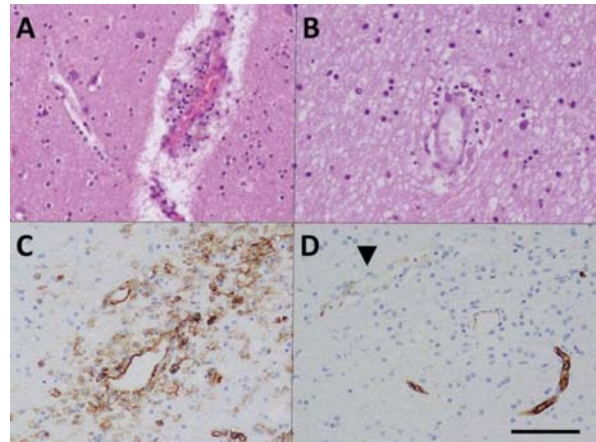


Рис. 7. Секции мозга с небольшими артериями с фрагментацией эндотелия (А). Обращает внимание нерегулярный контур просвета сосуда и дезорганизация стенки сосудов с соответствующими вкраплениями лимфоцитов (В). В некоторых периваскулярных пространствах присутствует hemosiderin, что предполагает подострое кровоизлияние. В периваскулярном пространстве и паренхиме ткани мозга CD31-окрашивание (С) показывает нерегулярность стенки сосуда с окрашенными частицами, вероятно, тромбоцитами (окраска CD42В не показана). CD34 (D) фиксирует потерю окраски в пораженных артериях из-за повреждения и потери эндотелиальных клеток. Масштаб 100 мкм

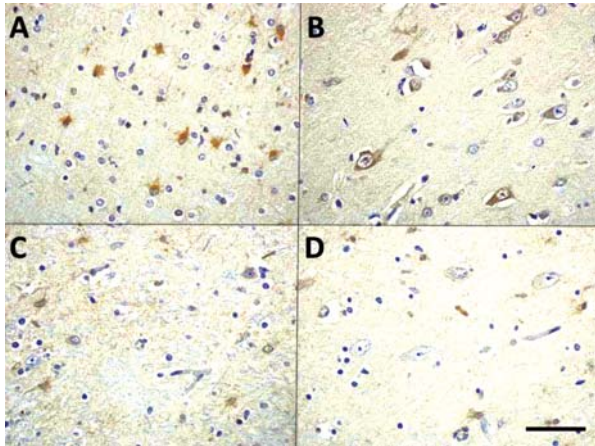


Рис. 8. Малондиальдегидная иммуногистохимия фиксирует повышенное окрашивание в глии и нейронах в исследуемых случаях (А–В) по сравнению с контрольными (С–D). Масштаб 50 мкм

ном и Линчем [8]. Первоначальные локальные кровоизлияния, простирающиеся от поврежденных печеночных артерий и расширенных синусоидов, приводят к осаждению фибрина в течение 3–18 ч с дальнейшим процессом восстановления и эндотелизации в течение следующих 2 дней. У выживших женщин наблюдается разрешение повреждений с инфильтрацией макрофагов в течение следующих нескольких недель.

Интересным аспектом поражений печени было их постоянное перипортальное расположение, эта особенность давно является общепризнанной [13,14]. Шихан и Линч предположили, что начальным событием было системное вазомоторное повреждение артерий, что привело к локальному увеличению артериального давления в синусоидах. Вместе с тем в нашей серии представлены поражения в различные периоды, которые совпадали с началом процесса и предшествовали возникновению тяжелых симптомов, включая «токсический кризис» (судороги или кома). Наличие фибриноидного некроза в печеночных артериях, скорее, связано с васкулопатией, а не с вторичными изменениями вследствие обширного осаждения фибрина. Long et al. описывают пери-

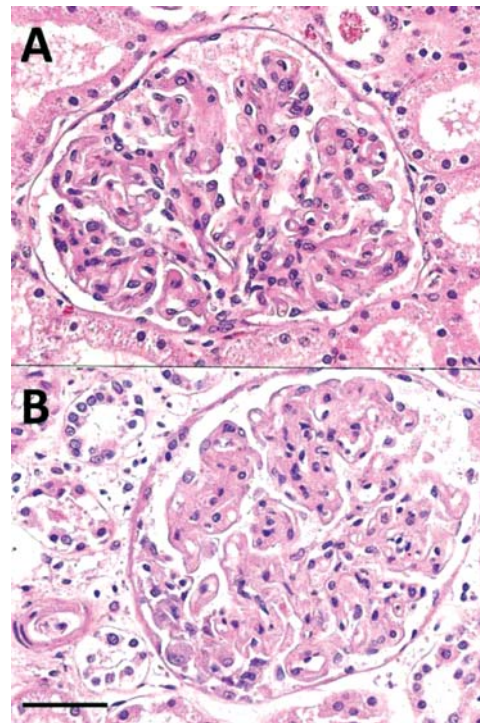


Рис. 9. Секция почек с гломерулярным эндотелиозом с увеличенными бескровными гломерулами и «затупленными» лобулами. Масштаб 50 мкм

портальное повреждение как результат плохой перфузии в печеночной артерии из-за высоких уровней ренина при эклампсии [15]; перфузия или гипоксическое повреждение обычно влияют на периферическую область Зоны 3, связанную с уменьшением градиента кислорода между Зоной 1 и

Частота острых и подострых поражений головного мозга и печени

Поражение	Число случаев	%
<i>Мозг, n=19</i>		
Расширение периваскулярного пространства	13	68,4
Периваскулярное кровоизлияние (острое)	7	36,8
Периваскулярный гемосидерин (хронический)	6	31,6
Тромбоз мелких сосудов (острый)	2	10,5
Адгезия тромбоцитов	2	10,5
Сосуды только с набуханием /разрывом эндотелия	3	15,8
Паренхимальный ишемический некроз, острый (фрагментация ткани и кровоизлияние)	3	15,8
Паренхимальный ишемический некроз, подострый (некроз с макрофагами)	2	10,5
<i>Печень, n=18</i>		
Портальное / перипортальное кровоизлияние с некрозом гепатоцитов (острое)	12	66,7
Перипортальное отложение фибрина в синусоидах с организацией (подострое)	13	72,2
Перипортальная эндотелизация синусоидов	11	61,1
Перипортальный некроз (острый)	13	72,2
Артериальный тромбоз	1	5,6
Медиальный некроз	8	44,4
Только набухание /разрыв эндотелия	6	33,3

Зоной 3. Видимые отложения фибрина в синусоидах также нехарактерны для ишемического повреждения.

Гистологические изменения в мозге и печени показывают значительно распространенное поражение с участием сосудов размером от артерий до капилляров. Это может быть связано с прямым воздействием циркулирующих антиаггиогенных факторов на эндотелий.

Животные модели эклампсии с измененной экспрессией sFlt-1 или связанные с ангиогенными белками, такими, как растворимый эндоглин (sEng), демонстрируют признаки тяжелой преэклампсии [6, 16] с эндотелиозом, сходным с децидуальной васкулопатией, наблюдаемой в человеческой плаценте [17]. У крыс, получавших sEng после того, как были подвержены первичному воздействию sFlt-1, обнаружены поражения печени, подобные тем, которые наблюдаются при эклампсии. Кроме того, экспериментальная сверхэкспрессия sFlt-1 у мышей через вирусный вектор вызывает картину некроза печени, подобную той, которая наблюдается при тяжелой преэклампсии [18]. Другие сывороточные факторы также могут играть определенную роль.

Abildgaard et al. предполагают, что повреждение гепатоцитов может быть вызвано FasL, полученным из плаценты (CD95L).

Содержание FasL в ворсистом трофобласте выше при гемолизе, повышенном содержании ферментов печени и HELLP-синдроме, чем при преэклампсии, а концентрация FasL в материнской крови повышается при HELLP. FasL запускает продукцию фактора некроза опухоли альфа (TNF- α), который может индуцировать апоптоз и некроз гепатоцитов [19].

Почка

Одним из первых заметных клинических проявлений преэклампсии является протеинурия. Однако гистологические изменения в почках гораздо менее выражены, чем в других органах, без некроза или кровоизлияний. Эндотелиоз является первичным гломерулярным поражением при преэклампсии, но его трудно продемонстрировать без электронной микроскопии при легких повреждениях. Здесь мы демонстрируем наличие эндотелиального повреждения в печени, головном мозге и почках женщин, умерших от эклампсии. Характерными особенностями этих поражений являются отек, отложение

фибрин, кровоизлияние и некроз в окружающих тканях, предполагающие повышенную проницаемость стенок сосудов, спазм или окклюзию поврежденных сосудов. Однако, в отличие от децидуальной васкулопатии в плаценте, в сосудах печени и мозга редко обнаруживается заметный тромбоз и muralный некроз. Отсутствие деструктивных изменений в виде децидуальной васкулопатии, обнаруженной в плаценте, указывает на более острое поражение системных сосудов.

Несмотря на разницу в морфологии, возможно, что тип повреждения в децидуальных и системных сосудах одинаков. Эклампсия не оказывает одинакового воздействия на все органы. Поражение преимущественно затрагивает области сосудистой сети с фенестрированным эндотелием, вызывая кровоизлияние в мозг, надпочечники и печень [20]. Известно, что сосудистая система этих органов чувствительна к воздействию фактора роста эндотелия сосудов (VEGF) из-за поддержания эндотелиальной фенестрации и гомеостаза [2].

Возможно, антагонизм VEGF через sFlt-1 напрямую вызывает повреждение эндотелия и потерю фенестрации, что приводит к гипертонии и метаболическому стрессу при тяжелой преэклампсии и эклампсии [21–23]. Это подтверждает необходимость в дальнейших исследованиях с использованием электронной микроскопии для характеристики сосудистых поражений на человеческих и животных моделях тяжелой преэклампсии.

В почках, по-видимому, поражается только гломерулярная сосудистая сеть. Мы предполагаем, что почка отличается от других органов тем, что управление кровотоком модулируется функцией клубочкового пучка. Кроме того, экспрессия VEGF в клубочках человека очень велика, что делает их особенно восприимчивыми к высокому содержанию анти-VEGF-веществ, приводящих к поражению (эндотелиозу), а связывание лигандов уменьшает количество таких элементов в эфферентном артериолярном кровотоке [24]. К тому же поражение клубочкового пучка само по себе уменьшает эфферентный артериолярный кровоток. Таким образом, комбинация связывания лигандов и уменьшения гломерулярного кровотока теоретически служит для защиты тканей почек. Более того, уменьшение гломерулярного кровотока уменьшает тубулярный транспорт и соответственно потреб-

ность в кислороде, поэтому увеличивается доступность кислорода для почечной паренхимы.

ВЫВОДЫ

Мы предоставили обновленное описание классических поражений эклампсии и использовали эндотелиальные,

гистиоцитарные и тромбоцитарные маркеры для изучения и описания особенностей эндотелиального и сосудистого повреждения. Будущие исследования необходимы для корреляции повреждений плаценты и уровня антиангиогенных факторов с распространением эндотелиального повреждения при эклампсии.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Duley L. The Global Impact of Pre-Eclampsia and Eclampsia, *Semin. Perinatol.* 2009;33:130–137.
- Powe CE, Levine RJ, and Karumanchi SA. Preeclampsia, A Disease of the Maternal Endothelium: The Role of Antiangiogenic Factors and Implications for Later Cardiovascular Disease, *Circulation.* 2011;123:2856–2869.
- Hod T, Cerdeira AS, and Karumanchi SA. Molecular Mechanisms of Preeclampsia, *Cold Spring Harbor Perspect. Med.* 2015;5:a023473. ?
- Levine RJ, Lam C, Qian C, Yu KF, Maynard SE, Sachs BP, Sibai BM, Epstein FH, Romero R, Thadhani R, Karumanchi SA, and Group CS. Soluble Endoglin and other Circulating Antiangiogenic Factors in Preeclampsia, *N. Engl. J. Med.* 2006: 355: 992–1005.
- Vaisbuch E, Whitty JE, Hassan SS, Romero R, Kusanovic JP, Cotton DB, Sorokin Y, and Karumanchi SA. Circulating Angiogenic and Antiangiogenic Factors in Women with Eclampsia, *Am. J. Obstetrics Gynecol.* 2011; 204: 152 e1–e9.
- Venkatesha S, Toporsian M, Lam C, Hanai J, Mammoto T, Kim YM, Bdoolah Y, Lim KH, Yuan HT, Libermann TA, Stillman IE, Roberts D, D'Amore PA, Epstein FH, Sellke FW, Romero R, Sukhatme VP, Letarte M, and Karumanchi SA. Soluble Endoglin Contributes to the Pathogenesis of Preeclampsia, *Nat. Med.* 2006: 12:642–649.
- Roberts JM and Hubel CA. Oxidative Stress in Preeclampsia, *Am. J. Obstetrics Gynecol.* 2004;190: 1177–1178.
- Sheehan HL and Lynch JB. Pathology of Toxaemia of Pregnancy. Williams and Wilkins Company, Baltimore, 1973.
- Menendez C, Romagosa C, Ismail MR, Carrilho C, Saute F, Osman N, Machungo F, Bardaji A, Quinto L, Mayor A, Nanche D, Dobano C, Alonso PL, and Ordi J. An Autopsy Study of Maternal Mortality in Mozambique: The Contribution of Infectious Diseases, *PLoS Med.* 2008;5:e44.
- Hecht JL, Zsengeller ZK, Spiel M, Karumanchi SA, and Rosen S. Revisiting Decidual Vasculopathy, *Placenta.* 2016;42:37–43.
- Schwartz RB, Feske SK, Polak JF, DeGirolami U, Iaia A, Beckner KM, Bravo SM, Klufas RA, Chai RY, and Repke JT. Preeclampsia-Eclampsia: Clinical and Neuroradiographic Correlates and Insights into the Pathogenesis of Hypertensive Encephalopathy, *Radiology.* 2000;217:371–376.
- Stillman IE and Karumanchi SA. The Glomerular Injury of Preeclampsia, *J. Am. Soc. Nephrol.: JASN.* 2007;18:2281–2284.
- Antia FP, Bharadwaj TP, Watsa MC and Master J. Liver in Normal Pregnancy, Pre-eclampsia, and Eclampsia, *Lancet.* 1958;2:776–778.
- Tsokos M, Longauer F, Kardosova V, Gavel A, Anders S, and Schulz F. Maternal Death in Pregnancy from HELLP Syndrome. A Report of Three Medico-Legal Autopsy Cases with Special Reference to Distinctive Histopathological Alterations, *Int. J. Legal Med.* 2002;116:50–53.
- Long RG, Scheuer PJ, and Sherlock S. Pre-Eclampsia Presenting with Deep Jaundice, *J. Clin. Pathol.* 1977;30:212–215.
- Maynard SE, Min JY, Merchan J, Lim KH, Li J, Mondal S, Libermann TA, Morgan JP, Sellke FW, Stillman IE, Epstein FH, Sukhatme VP, and Karumanchi SA. Excess Placental Soluble Fms-Like Tyrosine Kinase 1 (sFlt1) May Contribute to Endothelial Dysfunction, Hypertension, and Proteinuria in Preeclampsia, *J. Clin. Invest.* 2003;111:649–658.
- McCarthy FP, Kingdom JC, Kenny LC, and Walsh SK. Animal Models of Preeclampsia; Uses and Limitations, *Placenta.* 2011;32:413–419.
- Mahasreshiti PJ, Kataram M, Wang MH, Stockard CR, Grizzle WE, Carey D, Siegal GP, Haisma HJ, Alvarez RD, and Curiel DT. Intravenous Delivery of Adenovirus-Mediated Soluble FLT-1 Results in Liver Toxicity, *Clin. Cancer Res.: Off. J. Am. Assoc. Cancer Res.* 2003;9:2701–2710.
- Abildgaard U and Heimdal K. Pathogenesis of the Syndrome of Hemolysis, Elevated Liver Enzymes, and Low Platelet Count (HELLP): A Review, *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* 2013;166:117–123.
- Govan AD. The Histology of Eclamptic Lesions, *J. Clin. Pathol. Suppl.* 1976;10:63–69.
- Iwakiri Y, Shah V, and Rockey DC. Vascular Pathobiology in Chronic Liver Disease and Cirrhosis - Current Status and Future Directions. *J. Hepatol.* 2014;61:912–924.
- Lazarus A and Keshet E. Vascular Endothelial Growth Factor and Vascular Homeostasis, *Proc. Am. Thoracic Soc.* 2011;8:508–511.
- Maharaj AS, Walshe TE, Saint-Geniez M, Venkatesha S, Maldonado AE, Himes NC, Matharu KS, Karumanchi SA, and D'Amore PA. VEGF and TGF-beta are Required for the Maintenance of the Choroid Plexus and Ependyma, *J. Exp. Med.* 2008;205:491–501.
- Brown LF, Berse B, Tognazzi K, Manseau EJ, Van de Water L, Senger DR, Dvorak HF, and Rosen S. Vascular Permeability Factor mRNA and Protein Expression in Human Kidney, *Kidney Int.* 1992;42:1457–1461.

Статья поступила в редакцию 21.07.17

К СВЕДЕНИЮ АВТОРОВ ЖУРНАЛА «ЗДОРОВЬЕ ЖЕНЩИНЫ»

Материалы исследования должны сопровождаться официальным направлением от учреждения, в котором оно было выполнено, с визой руководства (научного руководителя), заверенной круглой печатью учреждения, и экспертным заключением о возможности публикации в открытой печати.

На последней странице статьи должны быть собственноручные подписи всех авторов, фамилия, имя и отчество (полностью), почтовый адрес предприятия, номера телефонов (служебный), степень, звание, должность. Обязательно наличие контактного телефона автора/ов, с которым/и редакция может общаться по возникшим вопросам.

1. Статья подается на украинском или русском и английском языках в 2 экземплярах, которые подписаны всеми авторами.

2. Каждый автор должен указать свои данные на украинском или русском и английском языках (фамилию, имя, отчество, научное звание (должность), научную степень, отрасль специализации, место работы, служебный адрес, почтовый индекс, служебный телефон или адрес электронной почты).

3. УДК и фамилию автора необходимо указать на первой странице, далее должны следовать название статьи и название

организации, на базе которой были проведены исследования, наблюдения и т.д.

4. Текст статьи и материалы к ней должны быть отредактированы и проверены автором. Содержание статьи должно иметь практическую направленность. К статье должны быть приложены все используемые в работе таблицы, иллюстрации, список литературы и акт экспертизы.

- заглавия научных статей должны быть информативными.
- в заглавиях статей можно использовать только общепринятые сокращения.
- в переводе заглавий статей на английский язык не должно быть никаких транслитераций, кроме непереводаемых названий собственных имен, приборов и других объектов, имеющих собственные названия; также не используется непереводаемый сленг.
- в списке литературы должно быть не менее 7 ссылок. Авторы несут ответственность за точность ссылок. Список цитированной литературы подается в соответствии с общепринятыми правилами оформления.

Для регистрации статьи в наукометрических базах необходимо подготовить дополнительный список литературы на английском языке в виде отдельного файла в таком формате:

ФИО авторов. год. Название статьи. Источник. Том (если есть); номер: страницы.

Пример указан ниже.

Пример цитированной литературы в соответствии с общепринятыми правилами оформления	Пример цитированной литературы для регистрации в наукометрических базах
Astley S.J. Measuring the facial phenotype of individuals with prenatal alcohol exposure: correlations with brain dysfunction / S.J. Astley, S.K. Clarren // Alcohol Alcohol. – 2001. – V. 36. – P. 147–159.	Astley SJ, Clarren SK. 2001. Measuring the facial phenotype of individuals with prenatal alcohol exposure: correlations with brain dysfunction. Alcohol Alcohol. 36:147–159.
Maternal First-Trimester Enterovirus Infection and Future Risk of Type 1 Diabetes in the Exposed Fetus / H.R. Viskari, M. Roivainen, A. Reunanen [et al.] // Diabetes Care. 2012 Jun;35(6):1328–32.	Viskari HR, Roivainen M, Reunanen A et al. 2012, Jun. Maternal First-Trimester Enterovirus Infection and Future Risk of Type 1 Diabetes in the Exposed Fetus. Diabetes Care. 35(6):1328–32.

5. К статье следует приложить рефераты на украинском, русском и английском языках с обязательным указанием фамилий и инициалов авторов на этих языках. Объем резюме не должен превышать 200–250 слов. Обязательно указываются «ключевые слова» (от 3 до 8 слов) в порядке значимости, способствующие индексированию статьи в информационно-поисковых системах. Резюме является независимым от статьи источником информации. **Резюме к оригинальной статье должно быть структурированным: а) цель исследования; б) материалы 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.



МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
НАЦІОНАЛЬНА МЕДИЧНА АКАДЕМІЯ ПІСЛЯДИПЛОМНОЇ ОСВІТИ імені П.Л.ШУПИКА
ІНСТИТУТ ПЕДІАТРІЇ, АКУШЕРСТВА ТА ГІНЕКОЛОГІЇ НАМН УКРАЇНИ
НАУКОВО-ПРАКТИЧНИЙ ЖУРНАЛ «ЗДОРОВ'Я ЖІНКИ»



НАУКОВО-ПРАКТИЧНІ СЕМІНАРИ «МІЖНАРОДНІ ТА ВІТЧИЗНЯНІ СТАНДАРТИ НАДАННЯ ГІНЕКОЛОГІЧНОЇ ДОПОМОГИ»

План-графік проведення навчальних семінарів
у дистанційному режимі у форматі телемосту

№	Дата проведення	Місце проведення
1.	15.02.2017	м. Київ – м. Дніпро – м. Запоріжжя – м. Кривий Ріг
2.	20.04.2017	м. Київ – м. Вінниця – м. Житомир
3.	17.05.2017	м. Київ – м. Черкаси – м. Кропивницький – м. Чернігів
4.	25.05.2017	м. Київ – м. Тернопіль – м. Хмельницький
5.	14.09.2017	м. Київ – м. Одеса – м. Миколаїв – м. Херсон
6.	11.10.2017	м. Київ – м. Львів – м. Луцьк – м. Рівне
7.	09.11.2017	м. Київ – м. Івано-Франківськ – м. Ужгород – м. Чернівці
8.	29.11.2017	м. Київ – м. Харків – м. Полтава – м. Суми



«ЗДОРОВ'Я ЖІНКИ У 21 СТОЛІТТІ»



План-графік проведення
майстер-класів у виїзному форматі

№	Дата проведення	Місце проведення
1.	22.02.2017	м. Харків
2.	01.03.2017	м. Львів
3.	28.03.2017	м. Івано-Франківськ
4.	05.04.2017	м. Одеса
5.	26.09.2017	м. Київ
6.	04.10.2017	м. Вінниця
7.	25.10.2017	м. Хмельницький
8.	21.11.2017	м. Дніпро

Запрошуємо лікарів-акушерів-гінекологів, лікарів-онкологів, лікарів-онкогінекологів, лікарів загальної практики – сімейних лікарів закладів охорони здоров'я відвідати дані навчальні заходи

Участь у семінарах безкоштовна.

Семінари проводяться згідно наказу МОЗ України № 132-Адм від 15.12.2016 року.

Всі учасники, що прослухають курс лекцій отримають сертифікат МОЗ України



німесулід
Німесил®

30 пакетиків, гранули для оральної суспензії¹

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

курс лікування до 15 діб¹

Нестероїдний протизапальний засіб¹



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

інгібує колагеназу (до 91,9%)^{4*}

інгібує IL-1^{5*}, IL-6^{5*,6}, IL-8^{5*} та субстанцію «Р»⁶

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

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

Фармакотерапевтична група: неселективні нестероїдні протизапальні засоби. Код АТХ М01А Х17.

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

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

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

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

Повний перелік показань, протипоказань, побічних ефектів, а також іншу більш докладну інформацію дивіться в інструкції для медичного застосування препарату Німесил® №222 від 16.04.2015.

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

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

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

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

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

⁵ Kimura T, Iwase M, Kondo G, Watanabe H, Ohashi M, Ito D, Nagumo M. Suppressive effect of selective cyclooxygenase-2 inhibitor on cytokine release in human neutrophils. Int Immunopharmacol. 2003 Oct;3(10-11):1519-28.

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

⁷ Bennett A and Villa G. Nimesulide: an NSAID that preferentially inhibits COX-2, and has various unique pharmacological activities. Exp. Opin. Pharmacother., 1 (29), 277-286, 2000.

* Дослідження «in vitro».

** У високих концентраціях, експериментальні дослідження на тваринах.

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



BERLIN-CHEMIE
MENARINI