

Здоровье женщины

№7 (123) '2017

ЖУРНАЛ ВЫХОДИТ
С ФЕВРАЛЯ 1998 ГОДА

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ



ISSN 1992-5921

ДИСТАНЦИОННОЕ ОБУЧЕНИЕ.
АППЕНДИКУЛЯРНО-ГЕНИТАЛЬНЫЙ
СИНДРОМ В ДЕТСКОЙ
ГИНЕКОЛОГИИ 11

НАЦИОНАЛЬНЫЙ КОНСЕНСУС
ПО ВЕДЕНИЮ ПАЦИЕНТОК
С ЦЕРВИКАЛЬНЫМИ
ИНТРАЭПИТЕЛИАЛЬНЫМИ
НЕОПЛАЗИЯМИ, ОБУСЛОВЛЕННЫМИ
ПАПИЛЛОМАВИРУСНОЙ
ИНФЕКЦИЕЙ 16

ГЕСТАЦИОННАЯ КОАГУЛОПАТИЯ:
ПРОРЫВ ВО ВЗГЛЯДАХ
НА ПРОФИЛАКТИКУ
КРОВОТЕЧЕНИЙ 40

ХРОНИЧЕСКИЙ
ГЛОМЕРУЛОНЕФРИТ
И БЕРЕМЕННОСТЬ 84

ПЕРВИЧНАЯ ПРОФИЛАКТИКА
РАКА ШЕЙКИ МАТКИ:
РЕСУРСНО-СТРАТИФИЦИРОВАННОЕ
РУКОВОДСТВО АМЕРИКАНСКОГО
ОБЩЕСТВА КЛИНИЧЕСКОЙ
ОНКОЛОГИИ 143

МИРОЛЮТ та МИРОПРИСТОН

для помощи
у пологах



Ця інформація призначена для лікарів. РЛМ/ІІА/6102/01/01 та РЛМ/ІІА/7126/01/01. Міропристон та Міролют - препарати для посвідченого застосування з метою прерування та індуції пологової діяльності. Протипоказання: гіперуявляється до діючих речовин препаратів, тривала стероїдотерапія, терапія та ін. Побічна дія: більший матовий скорочення, нудота та ін. Більш детальна інформація у інструкції до застосування. Увага! Випуск за рецептом. Виробник: ЗАТ "Об'єднана фармацевтична компанія".

STADA
СОЦІАЛЬНА
КОМПАНІЯ РОКУ
2015



9 771992 592002 >

для **зовнішнього**
та **внутрішньо-**
порожнинного
застосування



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



Вагінальні супозиторії від «Кусум» з любов'ю до жінки!

НОВИНКА!



ДЕРМАЗОЛ Р.П. МОЗ України № UA/16144/01/01. Склад. 1 супозиторій містить кетоконазолу 400 мг. **Назва і місцезнаходження виробника.** «Кусум Хелтхекер ПВТ. ЛТД», СП-289 (А), РІККО Індустріал ареа, Чопанкі, Бхіваді, Діст. Алвар (Раджастан), Індія. **Лікарська форма.** Супозиторії вагінальні. **Фармакотерапевтична група.** Протимікробні та антисептичні засоби для застосування у гінекології. Код АТХ G01A F11. **Показання для застосування.** Лікування гострого та хронічного рецидивуючого вульвовагінального кандидозу. Профілактика грибкових інфекцій піхви при зниженій резистентності організму та на тлі лікування препаратами, що порушують нормальну мікрофлору піхви. **Протипоказання.** Індивідуальна підвищена чутливість до будь-яких компонентів препарату. **Побічні ефекти.** Місцеві реакції: подразнення слизової оболонки піхви, що супроводжується свербіжем, відчуттям печіння, гіперемією. **З боку шкіри та підшкірної клітковини:** свербіж, висипання, гіперемія. **Фармакологічні властивості.** Кетоконазол є синтетичною похідною імідазолдіоксолану. Чинить виражену фунгіцидну та фунгістатичну дію на дерматофіти (*Trichophyton spp.*, *Epidermophyton floccosum*, *Microsporum spp.*), дріжджові гриби (*Candida spp.*, *Pityrosporum spp.*, *Torulopsis spp.*, *Cryptococcus spp.*, *Rhodotorula spp.*), диморфні і вищі гриби (зуюміети). Механізм дії спрямований на пригнічення біосинтезу ергостеролу та зміну ліпідного складу мембрани грибів, що призводить до їх лізису. **Категорія відпуску.** Без рецепта.

МІСТОЛ® Р.П. МОЗ України № UA/16131/01/01. Склад. 1 супозиторій містить метронідазолу 500 мг. **Назва і місцезнаходження виробника.** «Кусум Хелтхекер ПВТ. ЛТД», СП-289 (А), РІККО Індустріал ареа, Чопанкі, Бхіваді, Діст. Алвар (Раджастан), Індія. **Лікарська форма.** Супозиторії вагінальні. **Фармакотерапевтична група.** Протимікробні та антисептичні засоби, що застосовуються у гінекології. Код АТХ G01A F01. **Показання для застосування.** Місцеве лікування трихомонадного та неспецифічного вагінітів. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до метронідазолу або до іншого компоненту препарату. Гіперчутливість до похідних імідазолу. Комбінації з дисульфірамом або алкоголем. **Побічні ефекти.** **З боку травного тракту:** незначні розлади шлунково-кишкового тракту (біль в епігастрії, нудота, блювання, діарея), смакові розлади (металевий присмак у роті). **З боку шкіри та її похідних:** прилипи з гіперемією, свербіж, висипи, які можуть супроводжуватися пропасницею, кропив'янка. **Фармакологічні властивості.** Метронідазол належить до нітро-5-імідазолів і має широкий спектр дії. До препарату чутливі: *Peptostreptococcus spp.*, *Clostridium spp.*, *Bacteroides spp.*, *Fusobacterium spp.*, *Porphyromonas*, *Bifidobacteria*, *Helicobacter pylori*, *Prevotella spp.*, *Veillonella*. Метронідазол стримує розвиток найпростіших: *Trichomonas vaginalis*, *Giardia intestinalis* (*Lamblia intestinalis*), *Entamoeba histolytica*. **Категорія відпуску.** За рецептом.

Інформація для професійної діяльності медичних та фармацевтичних працівників.
Повна інформація про лікарський засіб міститься в інструкції для медичного застосування.



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



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

7 (123)/2017

УЧРЕДИТЕЛИ

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
УКРАИНЫ

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

ГУ «ИНСТИТУТ ПЕДИАТРИИ, АКУШЕРСТВА
И ГИНЕКОЛОГИИ НАМН УКРАИНЫ»

ГУ «УКРАИНСКИЙ ИНСТИТУТ
СТРАТЕГИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ
МЗ УКРАИНЫ»

ЩЕРБИНСКАЯ Е.С.

БАХТИЯРОВА Д.О.

АДРЕС ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ И ТЕЛЕФОНЫ РЕДАКЦИЙ И ИЗДАТЕЛЕЙ

Украина, 03039, Киев, а/я 36

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

+38(067) 233-75-91

E-mail: office@zdr.kiev.ua

НАШ ПОДПИСНОЙ ИНДЕКС: 74598

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

Тираж – 5500 экз.

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

РЕКОМЕНДОВАНО

Ученым советом Национальной медицинской
академии последипломного образования
им. П.Л. Шупика. Протокол № 7 от 13.09.2017 г.

Подписано к печати 29.09.2017 г.

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

Фотовывод и печать

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

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

НАЦИОНАЛЬНАЯ АКАДЕМИЯ МЕДИЦИНСКИХ НАУК УКРАИНЫ

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ УКРАИНЫ

ГУ «ИНСТИТУТ ПЕДИАТРИИ, АКУШЕРСТВА
И ГИНЕКОЛОГИИ НАМН УКРАИНЫ»

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

ГУ «УКРАИНСКИЙ ИНСТИТУТ СТРАТЕГИЧЕСКИХ
ИССЛЕДОВАНИЙ МЗ УКРАИНЫ»

ЗДОРОВЬЕ ЖЕНЩИНЫ ЗДОРОВ'Я ЖІНКИ HEALTH OF WOMAN

Всеукраинский научно-практический журнал

ИЗДАЕТСЯ ПРИ ПОДДЕРЖКЕ НАЦИОНАЛЬНОЙ АКАДЕМИИ
МЕДИЦИНСКИХ НАУК УКРАИНЫ,

АССОЦИАЦИИ АКУШЕРОВ-ГИНЕКОЛОГОВ УКРАИНЫ,

АССОЦИАЦИИ ПЕРИНАТОЛОГОВ УКРАИНЫ,

УКРАИНСКОГО ИНСТИТУТА СЕКСОЛОГИИ И АНДРОЛОГИИ

ГЛАВНЫЙ НАУЧНЫЙ КОНСУЛЬТАНТ

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

ГЛАВНЫЕ РЕДАКТОРЫ

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

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

ЗАМ. ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА

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

ЭКСПЕРТНАЯ ГРУППА РЕЦЕНЗЕНТОВ

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

НАУЧНЫЕ КОНСУЛЬТАНТЫ

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

Научный редактор

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

ДИРЕКТОР ПО РЕКЛАМЕ

И.Н. Лукавенко

ОТВЕТСТВЕННЫЙ СЕКРЕТАРЬ

А.А. Попильнюк

РЕКЛАМА

И.В. Арестович

Е.О. Панова

ЛИТЕРАТУРНЫЙ РЕДАКТОР

Н.К. Багдасарян

КОРРЕКТОР

Л. В. Тищенко

ДИЗАЙН И ВЕРСТКА

С.О. Обедникова

Председатель редакционной коллегии

В. В. Каминский

Редакционная коллегия

Т.В. Авраменко
В.А. Бенюк
В.В. Бережной
О. А. Берестовой
В.И. Бойко
Р. Г. Ботчоришвили (Франция)
Г.И. Брехман (Израиль)
Б.М. Венцовский
И.Б. Венцовская
И.Б. Вовк
Ю.В. Вороненко
В.А. Владимиров
Н.И. Геных
И.З. Гладчук
Е.П. Гнатко
О.В. Горбунова
З.М. Дубоссарская
Т.Д. Задорожная
В.Н. Запорожан
С.О. Иванюта
Т.В. Лещева
И.С. Лукьянова
Л.Г. Назаренко
Л.И. Омельченко
С. П. Писарева
В.А. Потапов
А. Г. Резников
Т. Г. Романенко
О.В. Ромащенко
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

7 (123)/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.

RECOMMENDED BY

Academic Council National Medical Academy of
Postgraduate Education Named after PL Shupyk
Protocol №7 from 13.09.2017.

Passed for printing 29.09.2017

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

Reprinting material only with the written permission of
the publisher.

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

Imagesetter and Printing

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

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

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

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

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

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

CHIEF EDITORS

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

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

DEPUTY of CHIEF EDITOR

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

EXPERT GROUP of REVIEWERS

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

SCIENTIFIC CONSULTANTS

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

ADVERTISING DIRECTOR

I.Lukavenko

RESPONSIBLE SECRETARY

A.Popilnyuk

ADVERTISEMENT

I. Arestovich
E. Panova

LITERARY EDITOR

N. Bagdasarian

CORRECTION

L. Tischenko

DESIGN AND IMPOSITION

S. Obednikova

Chairman of Editorial Board
V.V.Kaminskiy

Editorial board

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

СОДЕРЖАНИЕ 7 (123)/2017

ДИСТАНЦИОННОЕ ОБУЧЕНИЕ

Апендикулярно-генітальний синдром у дитячій гінекології

Т.В. Герасимова, О.М. Гопчук11

НОВОСТИ. СОБЫТИЯ

Рациональное ведення пологів. Сучасні підходи до проведення передіндукції та індукції пологів.....14

АКТУАЛЬНЫЕ ТЕМЫ

Національний консенсус щодо ведення пацієнток з цервікальними інтраепітеліальними неоплазіями, зумовленими папіломавірусною інфекцією
Робоча група16

Современная тактика лечения железодефицитной анемии
С.Н. Гайдукова, С.В. Выдыборец25

Новые аспекты в лечении лейомиомы матки, ассоциированной с эндометриозом
В.В. Каминский, Е.В. Прокопович32

Тактика лікування кіст нирок
С.О. Возіанов, А.І. Бойко, Т.І. Шматюк, Д.І. Купрін36

Гестаційна коагулопатія: прорив у поглядах на профілактику кровотеч

М.В. Макаренко, Д.О. Говсєєв, І.В. Сокол,
А.І. Слободенюк, В.О. Берестовий, Р.М. Ворона40

Нові можливості у лікуванні міом тіла матки – HIFU-технологія

Т.М. Козаренко, І.Ю. Карачарова, В.М. Гончаренко,
О.М. Ключов, Т.М. Говоруха.....47

В ПОМОЩЬ ПРАКТИЧЕСКОМУ ВРАЧУ

Клінічна ефективність вагінальних супозиторіїв, що містять мірамістин, у користувачів акушерського пєсарію при неспецифічному вагініті
Д.Г. Коньков, А.В. Старовєр, О.В. Булаєенко,
А.В. Вознюк.....52

Оптимізація прєгравідарної підготовки жінок з міомою матки
А.А. Довгань59

Перспективи безперервного професійного розвитку в умовах приватного медичного центру
І.В. Яроцька, С.Ю. Вдовиченко61

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*

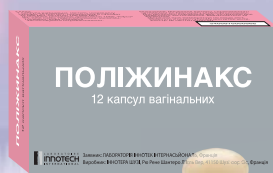
3 активні речовини*

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 вводити інтравагінально (попередньо відірвавши кінець капсули) перед сном протягом 6 днів поспіль.

UA10193/01/01 Наказ МОЗ №1019 від 29.12.2014

Лікування вагініту, спричиненого чутливими мікроорганізмами:*

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

Профілактика інфекційних ускладнень:*

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



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

* Інструкція для медичного застосування препарату "Поліжинакс" та "Поліжинакс Вірго".
Матеріал для розповсюдження в рамках спеціалізованих семінарів, конференцій, симпозіумів з медичної тематики та у спеціалізованих виданнях, призначених для медичних та фармацевтичних працівників.
Характеристики препарату дивіться на стор. 31

ТОТЕМА®

залізо, мідь, марганець

**ФРАНЦУЗЬКА ЯКІСТЬ –
ЗАЛІЗНИЙ РЕЗУЛЬТАТ!**



тотема Fe^{2+}
Mn Cu

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



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



Представництво «Лабораторія Іннотек Інтернасьйональ» в Україні: 01001, Київ, вул. М.Житомирська, 6, тел. (044) 278 06 38, innotech@innotech.com.ua
Склад лікарського засобу: 1 ампула (10 мл) містить заліза (у вигляді заліза глюконату) 50 мг; марганцю (у вигляді марганцю глюконату) 1,33 мг; міді (у вигляді міді глюконату) 0,7 мг.

Показання для застосування. Залізодефіцитна анемія. Профілактичне лікування залізодефіциту у вагітних жінок, недоношених немовлят, близнюків або дітей, які народжені жінками з дефіцитом заліза. Якщо раціон харчування не містить достатньої кількості заліза. **Протипоказання.** Надлишок заліза в організмі. Регулярні гемотрансфузії. Однотимчасове застосування парентеральних форм заліза. Кишкова непрохідність. Залізорефрактерна анемія. Анемія, пов'язана з недостатністю медулярного кровотворення. Гіперчутливість до компонентів препарату. Спадкова непереносимість тимчасова зміна кольору зубної емалі, яка не має ніяких наслідків для здоров'я і зникає після закінчення лікування. Для запобігання такому явищу достатньо розвести розчин препарату у відповідному напої та під час застосування не тримати його довго у ротовій порожнині. Можливі алергічні реакції (свербіж, висипання, кропив'янка, анафілактична реакція); біль у животі, блювання.
Спосіб застосування та дози. Вміст ампули слід розчинити у простій чи підсолодженій воді або в будь-якому іншому напої, крім чаю, кави, молока та напоїв, що містять алкоголь. Лікування залізодефіцитної анемії: дорослим призначають по 100-200 мг заліза на добу, тобто 2-4 ампули препарату; дітям віком від 1 місяця, препарат призначають із розрахунку 5-10 мг заліза на 1 кг маси тіла на добу. Для лікування залізодефіциту застосовують вдвічі меншу дозу препарату ніж для лікування анемії. Профілактика анемії та залізодефіциту: для профілактики анемії в період вагітності препарат призначають вагітним із розрахунку по 50 мг елементарного заліза (1 ампула) на день протягом другого та третього триместрів вагітності, або починаючи з 4-го місяця вагітності. **Категорія відпуску.** Без рецепта. Реєстраційне посвідчення №UA/7854/01/01 Наказ МОЗ № 752 від 23.08.2013

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

СОДЕРЖАНИЕ 7 (123)/2017

Оптимізація діагностики і тактики ведення вагітних з доброякісними пухлинами та пухлиноподібними утвореннями яєчників

В.І. Бойко, Н.П. Сухостаєць63

Лікування хворих з гіперактивним сечовим міхуром, гіпокінетичним тонусом детрузора та поєднаною нейрогенною патологією дистального відділу товстої кишки
П.В. Чабанов66

Особливості професійної захворюваності жінок-медичних працівників

О.С. Шелигін70

Особенности психоэмоциональных нарушений и качества жизни в зависимости от тяжести и формы акне у женщин с бесплодием

А.И. Литус, О.И. Заднипрная72

Characteristic features of puberty in adolescent girls from the Precarpathian region and the main factors of reproductive potential decline

V.B. Dziombak, O.M. Makarchuk77

ЛАБОРАТОРНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Индекс свободного тестостерона или тестостерон общий и свободный: Что оптимально выбрать для диагностики биохимической гиперандрогении?

О.В. Рыкова81

АКУШЕРСТВО

Хронический гломерулонефрит и беременность

Е.В. Исламова84

Плацентарна дисфункція у вагітних із супутньою патологією серцево-судинної системи

О.М. Гопчук88

Профілактика невиношування вагітності у жінок з вродженими аномаліями розвитку матки

В.І. Бойко, Ю.С. Воліна-Стахорна93

Особливості акушерської та перинатальної патології у жінок з недиференційованою дисплазією сполучної тканини

А.Л. Костюк96

ГИНЕКОЛОГИЯ

Новий погляд на ендометріоз: роль відновлення повноцінного імунного нагляду над ектопічними клітинами ендометрія

С.М. Мельников, О.Ф. Тацький99

Комплексная оценка диагностических критериев у женщин с цистоцеле и стрессовым недержанием мочи

А.А. Люлько107

Особливості перебігу післяопераційного періоду при хірургічному лікуванні лапаротомічним та лапароскопічним доступом гінекологічних захворювань у жінок з екстрагенітальною патологією

В.В. Костіков111

Корекція біоценозу піхви із застосуванням Лактагелю після проведення гінекологічних операцій

О.В. Булавенко, В.О. Рудь, С.А. Босий116

Вплив гормональної контрацепції на слизову оболонку шийки матки у жінок з надмірною масою тіла

Н.В. Авраменко, І.Б. Грідіна120

Важка дисплазія епітелію шийки матки та внутрішньоєпітеліальна карцинома (ЦІН 3) з поширенням на склепіння та стінки піхви.

Діагностика та лікування

Н.Ф. Лигирда, В.С. Свінціцький, М.С. Кротевич123

Поєднання аденоміозу і гіперпластичних процесів матки: удосконалена тактика діагностики та лікування

П.М. Прудніков132

ТОРСН-ИНФЕКЦИИ И ЗППП

Стан системи імунітету у жінок з латентною папіломавірусною інфекцією шийки матки

О.Л. Дола135

МЕЖДУНАРОДНЫЕ ПРОТОКОЛЫ И ОБЗОРЫ

Систематический обзор первичных исходов, их оценка в результатах рандомизированных исследований, изучающих лечение преэклампсии

James M.N. Duffy, Martin Hirsch, Chris Gale, Louise Pealing, Anusuya Kawsar, Marian Showell, Paula R. Williamson, Khalid S. Khan, Sue Ziebland, Richard J. McManus139

Первичная профилактика рака шейки матки: ресурсно стратифицированное руководство Американского общества клинической онкологии143



Bionorica®

Порушення менструального циклу?

Циклодинон®

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



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

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

2. W.Wutke 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 золототисячника 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 золототисячника 0,6 г, кореня любистку 0,6 г, листя розмарину 0,6 г.

Показання. Базисна терапія, а також як компонент комплексної терапії при гострих та хронічних інфекціях сечового міхура і нирок; хронічні неінфекційні захворювання нирок; профілактика утворення сечових каменів. **Протипоказання.** Підвищена індивідуальна чутливість до компонентів препарату. Пептична виразка у стадії загострення. Краплі не слід застосовувати як монотерапію у випадках порушень 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., Исламова Е.В. (2009) Безопасность Канефрона Н во время беременности: от клинического опыта к доказательству. Мед. аспекты здоровья женщины, 3(20): 2-5. Кравченко Н.Ф., 2 - Мурашко Л.Е. (2008) Использование препарата Канефрон® Н для профилактики и лечения гестоза при патологии мочевыделительной системы. Репрод. здоровье женщины, 1(35): 48-51. 3 - Каладзе Н.Н., Слободян Е.И. (2012) Патогенетически ориентированный метод оптимизации восстановительного лечения детей, больных хроническим пиелонефритом. Соврем. педиатрия, 2(42): 124-129. 4 - Дудар Л.О., Лобода О.М., Крот В.Ф. та ін. (2009) 12-місячне порівняльне дослідження застосування препарату Канефрон® Н у лікуванні хворих із інфекцією сечової системи. Здоров'я людини, 3(30): 85-90.

Виробник: Біонорика (Німеччина)

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

Для розповсюдження 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 №7 (123)/2017

DISTANCE LEARNING

Appendicular-genital syndrome in pediatric gynecology T.V. Gerasimova, E.N. Gopchuk	11
--	----

NEWS. EVENTS

Rational management of childbirth. Modern approaches to re-induction and induction of childbirth	14
---	----

TOPICAL ISSUES

National consensus on the management of patients with cervical intraepithelial neoplasia caused by papillomavirus infection Workgroup	16
---	----

Modern treatment strategy of iron deficient anemia S.N. Gaidukova, S.V. Vidyborets	25
---	----

New aspects in the treatment of uterine leiomyoma associated with endometriosis V.V. Kaminskiy, E.V. Prokopovych	32
--	----

Tactic of renal cysts treatment S.O. Vozianov, A.I. Boyko, T.I. Shmatiuk, D.I. Kuprin	36
--	----

Gestational coagulopathy: breakthrough in views on prevention of bleeding M. Makarenko, D. Govsieiev, I. Sokol, A. Slobodenyuk, V. Berestovoy, R. Vorona	40
---	----

New possibilities in the treatment of uterine body myomas – HIFU-technology T.M. Kozarenko, I.Yu. Karacharova, V.N. Goncharenko, A.N. Klyusov, T.M. Govoruha	47
---	----

FOR PRACTICING PHYSICIANS

The clinical efficiency of vaginal suppositories containing miramistin, for pregnant women with nonspecific vaginitis before installation of cervical pessaries D.G. Konkov, A.V. Starover, O.V. Bulavenko, A.V. Vozniuk	52
---	----

Optimization of pregravidare training of women with hysteromyoma A.A. Dovgan	59
--	----

Prospects of continuous professional development in the conditions of private medical center I.V. Yarotskaya, S.Yu. Vdovichenko	61
---	----

Optimization of diagnostics and tactics of maintaining pregnant women with benign tumors and tumorous formations of ovaries V.I. Boyko, N.P. Sukhostavets	63
--	----

Treatment of patients with hyperactive bladder, hypokinetic tonus detrusor and combined neurogenic pathology of the distal colon P.V. Chabanov	66
---	----

Features of professional disease of women–medical workers A.S. Shelygin	70
--	----

Peculiarities of psychoemotional violations and quality of life depending on the severity and the form of acne in women with infertility A.I. Litus, O.I. Zadnipyranaya	72
--	----

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	77
--	----

LABORATORY TESTS

The index of free testosterone or testosterone is total and free: What is the optimal choice for the diagnosis of biochemical hyperandrogenism? O.V. Rykova	81
--	----

OBSTETRICS

Chronic glomerulonephritis and pregnancy O.V. Islamova	84
---	----

Placental disfunction at pregnant women with concomitant pathology of cardiovascular system E.N. Gopchuk	88
--	----

Prophylaxis of not incubation of pregnancy at women with congenital anomalies of development of uterus V.I. Boyko, Yu.S. Volina-Stakhornaya	93
---	----

Features of obstetric and perinatal pathology at women with an undifferentiated dysplasia of connecting tissue A.L. Kostiuk	96
---	----

GYNECOLOGY

A new look at endometriosis: the role of restoring of full immune surveillance over ectopic cells of the endometrium S.M. Melnikov, O.F. Tatsky	99
---	----

Complex evaluation of diagnostic criteria in women with cystocele and stress urinary incontinence A.A. Lyulko	107
---	-----

Features of the course of postoperative period during surgical treatment laparotomic and laparoscopic access to gynecological diseases in women with extragenital pathology V.V. Kostikov	111
--	-----

Vaginal gel Lactagel in correction of vaginal biocenosis in patients after gynecological operations O.V. Bulavenko, V.O. Rud, S.A. Bosui	116
--	-----

Use hormonal contraception in women with overweight N.V. Avramenko, I.B. Gridina	120
---	-----

Severe dysplasia of the epithelium of the cervix and intraepithelial carcinoma (CIN 3) with spreading to the vaults and walls of the vagina. Diagnosis and treatment N.F. Lygyrda, V.S. Svintsitsky, M.S. Krotevich	123
--	-----

Combination of adenomyosis and hyperplastic processes of uterus: improvement tactics of diagnostics and treatment P.M. Prudnikov	132
--	-----

TORCH-INFECTIONS AND STDs

The state of the immunity system in women with latent Papillomavirus infection of the cervix O.L. Dola	135
--	-----

INTERNATIONAL PROTOCOLS AND REVIEWS

A systematic review of primary outcomes and outcome measure reporting in randomized trials evaluating treatments for pre- eclampsia James M.N. Duffy, Martin Hirsch, Chris Gale, Louise Pealing, Anusuya Kawsar, Marian Showell, Paula R. Williamson, Khalid S. Khan, Sue Ziebland, Richard J. McManus	139
--	-----

Primary Prevention of Cervical Cancer: American Society of Clinical Oncology Resource-Stratified Guideline	143
---	-----

ГОЛОВНІ ПОДІЇ У ГАЛУЗІ ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ

За підтримки:



Президента України



Кабінету Міністрів
України



Офіційна підтримка:

Міністерства охорони
здоров'я України



Київської міської
державної адміністрації

Під патронатом:



Комітету Верховної Ради України
з питань охорони здоров'я



Національна академія
медичних наук України



Організатори:

НМАПО імені П. Л. Шупика



Компанія LMT

IX МІЖНАРОДНИЙ МЕДИЧНИЙ ФОРУМ



VII МІЖНАРОДНИЙ МЕДИЧНИЙ КОНГРЕС



МІЖНАРОДНИЙ ФОРУМ МЕНЕДЖМЕНТ В ОХОРОНІ ЗДОРОВ'Я

25–27 квітня 2018 року

КРАЇН << 35 90 >> НАУКОВИХ ЗАХОДІВ

ЕКСПОНЕНТІВ << 400 950 >> ДОПОВІДАЧІВ

ВІДВІДУВАЧІВ << 15000 100 >> ЛІКАРСЬКИХ
СПЕЦІАЛЬНОСТЕЙ

Україна, Київ,
вул. Салютна, 2-Б



MEDICAEXPO Міжнародна виставка охорони здоров'я

PHARMAEXPO Міжнародна фармацевтична виставка

- ✓ **Весь спектр обладнання, техніки, інструментарію для медицини, новинки фармацевтичних препаратів від світових та вітчизняних виробників**
- ✓ **Науково-практичні заходи**
- ✓ **Школи та майстер-класи на діючому обладнанні**

З питань участі у виставках:

+380 (44) 206-10-16

@ med@lmt.kiev.ua



З питань участі у Конгресі:

+380 (44) 206-10-99

@ congress@medforum.in.ua

WWW.MEDFORUM.IN.UA

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

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

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

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

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

Эл. адрес: alexandra@zdr.kiev.ua

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

Необходимый минимум – 90% правильных ответов.

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

Фамилии докторов, получивших сертификаты

За правильные ответы на тесты к статье:

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

Илюк Т.А.

За правильные ответы на тесты к статье:

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

Дорожко О.М.

Палош А.Д.

Садова М.А.

За правильные ответы на тесты к статье:

«Сучасні аспекти раціонального вибору нестероїдних
протизапальних препаратів: погляд гінеколога
(Клінічна лекція)» (В.І. Пирогова)

Палош А.Д.

Артюх Л.П.

За правильные ответы на тесты к статье:

«Редкие клинические наблюдения солидной
псевдопапиллярной неоплазмы поджелудочной
железы у беременных» (А.И. Дронов, В.Л. Дронова,
Л.А.Рощина, А.Н.Мокрик)

Артюх Л.П.

Дорожко О.М.

Кокотова Т.Ф.

Малова В.П.

Мустьян С.А.

Садова М.А.

Солыга Г.Н.

За правильные ответы на тесты к статье:

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

Кокотова Т.Ф.

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

Апендикулярно-генітальний синдром у дитячій гінекології

Т.В. Герасимова, О.М. Гопчук

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

За даними МОЗ України, щорічно з приводу гострого апендициту оперують понад 16–17 тис. дівчат. Стан, при якому спостерігається одночасно запальне ураження апендикса та придатків матки, називається апендикулярно-генітальним синдромом. У даній статті висвітлюються проблеми становлення репродуктивної функції у дівчаток, які перенесли оперативне втручання з приводу апендициту.

: апендицит, апендикулярно-генітальний синдром, репродуктивна функція.

Збереження репродуктивного здоров'я жінок в останній час набуває ще більшого значення у зв'язку зі зростанням поширеності гінекологічних захворювань, що впливає на зниження народжуваності в Україні. Особливим у житті жінки є розвиток репродуктивної функції і становлення менструальної функції у дитячому та підлітковому віці. На ці процеси великий вплив мають як екзо-, так і ендогенні чинники. Ними можуть бути: інфекційні захворювання, особливо тонзиларна інфекція, екстрагенітальні захворювання, велику частку яких становлять захворювання травного тракту, особливо гепатит та апендицит [4].

Крім того, у практиці дитячого гінеколога досить часто виникає проблема, пов'язана з встановленням причини абдомінального болювого синдрому. Він може бути зумовлений відхиленнями від анатомо-фізіологічного розвитку або нейропсихологічними факторами у дівчаток та підлітків. Однією з причин абдомінального болювого синдрому може бути апендикулярно-генітальний синдром [6].

Дане повідомлення стосується проблеми становлення репродуктивної функції у дівчаток, які перенесли оперативне втручання з приводу апендициту.

За даними МОЗ України, щорічно з приводу гострого апендициту оперують понад 16–17 тис. дівчат. Жіночий організм у зв'язку з особливостями анатомічних, фізіологічних і навіть психологічних чинників уражується цією патологією у 1,2 рази частіше, ніж чоловічий. Жіноча статевий система найбільш чутлива до несприятливих впливів саме у період статевого дозрівання.

Ускладненнями апендициту можуть бути: перитоніт, апендикулярний інфільтрат та апендикулярно-генітальний синдром. Якщо перші два ускладнення зумовлені затягнутим передопераційним періодом і розвитком деструктивних форм, то третє частіше пов'язане з катаральним апендицитом і периапендицитом. Стан, за якого спостерігається одночасно запальне ураження апендикса та придатків матки, називається апендикулярно-генітальним синдромом.

Наш досвід свідчить про те, що запалення придатків матки спостерігається не лише у дівчат, які ведуть активне статеве життя, але й у незайманих. Вікові піки, в яких найбільш можливим є розвиток аднекситу: 3–5, 11–13, 18–20 років [1]. Слід відзначити, що у 3–5 років діагностують переважно деструктивні форми апендициту, в 11–13 років – переважно катаральні форми.

У кожній третій дівчинки одночасно з гострим апендицитом констатують запалення придатків матки, частіше – катаральний сальпінгіт, рідше – періоофорит і гнійний сальпінгіт. Отже, близько 30% випадків апендициту супро-

воджуються запаленням придатків, що і є апендикулярно-генітальним синдромом.

Ця проблема дуже актуальна, тому що мова йде про найчастіше захворювання у хірургії та гінекології у найбільш вразливого контингенту – неповнолітніх, яким у найближчому майбутньому належить виконати дітородну функцію. У дівчаток, які перенесли апендикулярно-генітальний синдром, частіше виявляють апоплексію яєчника, а у репродуктивному віці – ектопічну вагітність та інші порушення репродуктивної функції.

Обов'язковим супутником запального процесу є інтоксикація, ацидоз, пошкодження мембран, порушення тканинного обміну, розлад гемодинаміки, інвазія мікроорганізмів, крім того, наслідки лікування запального процесу – хіміо- та антибіотикотерапії. Усе це призводить до прориву біологічних тканинних бар'єрів, переважно оваріального гістогематичного і фолікулярного.

Основні зміни, які відбуваються при означеному стані:

1. Морфологічні зміни: набряк, некроз, полінуклеарно та мононуклеарно клітинна інфільтрація, активація процесу дозрівання фолікулів – у відповідь на патологічний фактор.
2. Підключення автоімунних механізмів: реакція бластотрансформації лімфоцитів у присутності аутологічного оваріального антигену.
3. У разі запалення спостерігається множинна обтураційна атрезія малих порожнинних форм, а також кістозна атрезія, що може призвести до порушення упорядкування генетичної інформації в ооцитах першого порядку.

Порушення репродуктивної функції:

1. У кожній четвертій жінки, яка перенесла у дитинстві апендектомію, діагностують первинну безплідність.
2. У кожній третій – порушення менструального циклу (гіпоменструальний синдром, ДМК).
3. Розвиток гіпергонадотропного гіпогонадізму знаходиться у прямому зв'язку з апендицитом.

Наслідками апендикулярно-генітального синдрому є спайковий процес у малому тазі, болювий синдром, субфебрилітет, ознаки інтоксикації.

Патогенетичні механізми виникнення апендикулярно-генітального синдрому можуть мати декілька шляхів розвитку:

- препубертатний період – глистова інвазія, стороннє тіло, вульвіти та вульвовагініти;
- пубертатний період – перехід запального процесу з апендикулярного відростка на праві придатки;
- у більш старшому віці процес овуляції може зумовлювати запалення апендикулярного відростка.

Вихід із фолікула ліквора, насиченого естрадіолом, спричинює розвиток асептичного запалення. Не можна виключити, що апендектомія, яка проведена на цьому етапі індивідуального розвитку, може призвести до розладів на рівні як яєчників, ураховуючи анатомічну близькість апендикса до правого яєчника, так і центральних регулювальних систем внаслідок перенесеного ендогенного стресу.

Наявність інфекції у статевих шляхах (хламідіоз, уреоплазмоз та ін.) може призвести до апендициту.

За даними Київської області, у Київському обласному центрі охорони матері та дитини за 2009 р. було проконсуль-

Патологічні стани репродуктивної системи у дівчаток та підлітків, які перенесли апендектомію

Показник	Усього	Апендицит в анамнезі	
		п	%
Патологічне менархе	348	7	2,01
Порушення менструальної функції:	708	52	7,34
а) гіпоменструальний синдром	440	28	6
б) ювенільні ДМК	217	15	7
в) вторинна аменорея	51	9	18
Функціональні кісти	74	31	42
Запальні процеси статевих органів	634	23	4

товано усього 1839 дівчаток та підлітків з різними патологічними станами. Серед них у 113 дівчат відзначено в анамнезі операції з приводу апендициту (таблиця).

Діагностика

Під час проведення обстеження дівчаток та підлітків з наявним абдомінальним больовим синдромом, який проявляється комплексом больових відчуттів та дискомфортом у животі, необхідно враховувати передумови для виникнення больових відчуттів.

Перше: ріст та розвиток яєчників, які супроводжуються збільшенням і дозріванням фолікулів та натягненням очеревини на матці, що росте, можуть супроводжуватись у дівчаток больовими відчуттями при високому ризикі інфекційних або інфекційно-алергійних процесів.

Друге: у 8–10 років відбувається ритмічне мимовільне скорочення матки, яке у подальшому спостерігається у старших вікових групах, і амплітуда скорочень збільшується під час менструації. Крім того, недостатність прогестерону зумовлює гіпертонус міометрія та перешийка матки, що також є одним із факторів виникнення болю.

Третє: у дівчаток з обтяженим перинатальним періодом частіше спостерігається незрілість нервової системи і рецепторного апарату, що зумовлює розвиток ендокринної патології або порушення обмінних процесів, за яких можуть виникати больові відчуття у животі.

Четверте: психологічний фактор також може сприяти виникненню або посиленню больових відчуттів (конфлікт з батьками, емоційна напруга, недостатність уваги батьків до дитини, перенасичення любовними переживаннями, депресія у жертв статевих домагань). У таких дівчаток інколи можуть спостерігатися елементи агравації. Особи, які знаходяться у конфліктній ситуації на тлі гіпоксії, астенізації, мають знижений поріг больової чутливості, коли навіть фізіологічні нервові імпульси можуть бути сприйняті як больові.

П'яте: порушення гігієни у дівчаток 4–5 років у дошкільних закладах і вдома (гра з піском, не дезинфіковані об'єкти туалету, білизна загального користування) та гельмінтози. У 4–5 років при фізіологічних особливостях статевих органів можливий прямий контакт: у разі запалення зовнішніх статевих органів – загострення апендициту.

Шосте: другий дитячий вік, в якому часто діагностують апендицит, – 13–14 років. У зв'язку з появою овуляції можливе контактне подразнення апендикулярного відростка, що також призводить до його запалення.

Послідовність діагностичного процесу складається з декількох етапів:

1. Збір анамнезу, бімануальне прямокишково-черевне дослідження, УЗД, лабораторне дослідження.

2. Спостереження в динаміці.

У разі гострого інтенсивного болю, який супроводжується інтоксикацією, лихоманкою, перитонеальними явищами, погіршенням самопочуття, дівчинка підлягає не-

гайному направленню у стаціонар незалежно від можливої етіології та патогенезу процесу. Це дозволить зменшити можливість діагностичної помилки.

Диференціальну діагностику проводять між болем «хірургічного» та «гінекологічного» характеру. Для «гінекологічного» болю, на відміну від «хірургічного», характерна низька локалізація: нижня половина живота, гіпогастрії, поперекова область. Іррадіація не характерна, але якщо є, то спрямована у пахову та сідничну ділянки. Біль частіше односторонній, рідше – двосторонній або у центрі.

Ведення дівчаток та підлітків при апендициті.

З метою профілактики ускладнення апендициту, такого, як апендикулярно-генітальний синдром, для становлення репродуктивної функції доцільно ведення таких хворих розділити на наступні етапи:

I етап – передопераційний. Мета його – як можна раніше підтвердити або спростувати діагноз апендициту, не допускаючи перехід у більш тяжкі стадії.

Для досягнення цього:

а) обов'язково запросити на передопераційний консилиум таких спеціалістів, як оториноларинголог, інфекціоніст, підлітковий лікар, підлітковий гінеколог;

б) за можливості використовувати нові об'єктивні методи діагностики: двомірну ехоскопію, пункційну лапароскопію;

в) необхідна ретельна передопераційна підготовка, тривалість якої може коливатися залежно від обставин від 1,5 до 4 год.

Передопераційна підготовка складається з антибактеріальної терапії, дезінтоксикації, імуномодуляції, призначення адаптогенів та вітамінів (особливо вітамінів Е та В₆).

II етап – операція. Сьогодні треба надавати перевагу лапароскопічному методу оперативного втручання. Мета даного етапу – забезпечити щадне ставлення операторів до маткових труб і яєчників. Під час операції обов'язковим є огляд придатків матки. Бажано присутність під час операції гінеколога.

III етап – ранній післяопераційний період. Мета – за можливості попередити спайковий процес та локалізувати запалення. Крім антибактеріальної терапії, десенсибілізації, дезінтоксикації використовується імунокорекція. Показані раннє вставання та лікувальна фізкультура.

IV етап – пізній післяопераційний період. Мета – лікування апендикулярно-генітального синдрому. Залежно від основного симптому (біль, спайковий процес, порушення менструації) переважає та чи інша симптоматична та патогенетична терапія. Використовують лікувальні ректальні свічки, мікроклізмами, повторні курси фізіотерапії, циклічну вітамінотерапію, фітотерапію, рефлексотерапію. Тривалість диспансерного нагляду зазвичай перевищує 6 міс; критерій вилікованості – відсутність скарг та об'єктивних ознак сальпінгоофориту протягом 0,5–1 року.

V етап – заключний, на якому передбачається проведення санаторно-курортного лікування.

Підбиваючи підсумок, необхідно зазначити, що проблема апендикулярно-генітального синдрому є актуальною як у дитячій хірургії та дитячій гінекології, так і в загальнопедіатричній практиці. Особлива відповідальність лягає на лікаря у разі виявлення абдомінального болювого синдрому, позаяк во-

на пов'язана з небезпекою запізнілого розпізнавання серйозної патології. Володіння навиками та знання алгоритму діагностики сприяє пришвидшенню встановлення діагнозу. Своєчасне направлення у стаціонар дозволить уникнути катастрофи, оскільки з'явиться можливість спостереження у динаміці.

Апендикулярно-генітальний синдром в дитячій гінекології **Т.В. Герасимова, Е.Н. Гопчук**

Appendicular-genital syndrome in pediatric gynecology **T.V. Gerasimova, E.N. Gopchuk**

По данным МЗ Украины, ежегодно по поводу острого аппендицита оперируют более 16–17 тыс. девочек. Состояние, при котором наблюдается одновременно воспалительное поражение аппендикса и придатков матки, называется апендикулярно-генитальным синдромом. В данной статье освещаются проблемы становления репродуктивной функции у девочек, которые перенесли оперативное вмешательство по поводу аппендицита.

According to the Ministry of Health of Ukraine, more than 16-17 thousand girls operate every year because of acute appendicitis. The condition in which inflammatory damage to the appendix and appendages of the uterus is simultaneously observed is called appendicular-genital syndrome. This article highlights the problems of the development of reproductive function in girls who have undergone surgery for appendicitis.

аппендицит, апендикулярно-генітальний синдром, репродуктивна функція.

appendicitis, appendicular-genital syndrome, reproductive function.

Сведения об авторах

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

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

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Вольф А.С., Миттаг Ю.Э. Атлас детской и подростковой гинекологии /Вольф А.С. – 2004.
2. Гуркин Ю.А., Маркин Л.Б., Яковлева Э.Б. Детская гинекология. Справочник /Гуркин Ю.А. – М., 2004.
3. Гуркин Ю.А. Гинекология подростков. Практическое руководство /Гуркин Ю.А. – М., 2000.
4. Избранные лекции по гинекологии. Учебное пособие /Под ред. И.Б. Манухина. – М.: Издательский дом «Династия», 2003.
5. Наумкина Е.В., Рудаков Н.В., Рудакова Е.Б., Кучинская Н.В. Микроэкология влагалища при воспалительных заболеваниях придатков матки в подростковом периоде /Бюл. ВСНЦ СО РАМН. 2012; 1 (4): 87–8.
6. Носарь Є.А. Функція статеві системи у дівчат-підлітків, які перенесли оперативне втручання з приводу гострого апендициту: Автореф. дис. ... канд. мед. наук; 14.01.01. – Харків, 2010. – 20 с.

Стаття постулила в редакцію 22.09.17

ТЕСТОВІ ЗАПИТАННЯ

(один або декілька правильних варіантів відповідей на кожне запитання)

1. До ускладнень апендициту належать:
 - ☐ Перитоніт
 - ☐ Апендикулярний інфільтрат
 - ☐ Апендикулярно-генітальний синдром
 - ☐ Усе перераховане.
2. Апендикулярно-генітальний синдром зумовлений:
 - ☐ Затягнутим передопераційним періодом
 - ☐ Розвитком деструктивних форм
 - ☐ Катаральним апендицитом і периапендицитом.
3. Основні зміни, які відбуваються при прориві оваріального гістогематичного і фолікулярного бар'єрів:
 - ☐ Морфологічні
 - ☐ Підключення автоімунних механізмів
 - ☐ Множинна обтураційна атрезія малих порожнинних форм, а також кістозна атрезія.
 - ☐ Усе перераховане.
4. Які порушення репродуктивної функції розвивається після апендектомії?
 - ☐ У кожної четвертої жінки, яка перенесла в дитинстві апендектомію, діагностують первинну безплідність.
 - ☐ У кожної третьої жінки – порушення менструального циклу (гіпоменструальний синдром, ДМК)
 - ☐ Гіпергонадотропний гіпогонадізм
 - ☐ Усе перераховане.
5. Патогенетичні механізми виникнення апендикулярно-генітального синдрому у пубертатний період:
 - ☐ Перехід запального процесу з апендикулярного відростка на праві придатки
 - ☐ Глистова інвазія,
 - ☐ Стороннє тіло
 - ☐ Вульвіти та вульвовагініти.
6. Чи вірно твердження: з появою овуляції можливе контактне подразнення апендикулярного відростка, що також призводить до його запалення?
 - ☐ Так
 - ☐ Ні.
7. Другий дитячий вік, у якому часто діагностують апендицит:
 - ☐ 13–14 років
 - ☐ 10–13 років
 - ☐ 8–10 років.
8. Мета раннього післяопераційного періоду після апендектомії: звести до мінімуму спайковий процес та локалізувати запалення:
 - ☐ Так
 - ☐ Ні.

Рациональне ведення пологів. Сучасні підходи до проведення передіндукції та індукції пологів

21–22 вересня 2017 року в Одесі були проведені Пленум Асоціації акушерів-гінекологів України та науково-практична конференція з міжнародною участю «Акушерство, гінекологія та репродуктологія: освіта, клініка, наука». Основною метою цих заходів був обмін знаннями між фахівцями, які займаються проблемними питаннями акушерства та гінекології.

У перший день науково-практичної конференції з доповіддю на тему «Акушерське сьогодення: можливості раціонального ведення пологів в Україні» виступила завідувач кафедри акушерства, гінекології та медицини плода НМАПО імені П.Л. Шупика, Заслужений лікар України, доктор медичних наук, професор Світлана Іванівна Жук.

У своїй доповіді професор С.І. Жук висловила занепокоєність проблемою зростання кількості кесаревих розтинів в акушерській практиці в Україні. Адже кесарів розтин призводить до безпосередніх інтраопераційних ускладнень та віддалених наслідків для матері й новонародженого. А за статистичними даними в 2014 році за допомогою кесарева розтину на світ з'явилось 24,8% немовлят з усіх новонароджених в Україні.

Кесарів розтин, як і будь-яке оперативне втручання, для матері загрожує анестезіологічними та септичними ускладненнями, пораненням кишечника і сечового міхура безпосередньо під час операції. А у віддаленій перспективі – це зниження якості життя прооперованих жінок, біль та дискомфорт у ділянці рубця навіть через 12 міс після операції. За даними доповідача, такий біль спостерігається у 22% пацієнток. Наступні вагітності ускладнюються вродженням плаценти та її прирощенням до рубця на матці. Під час повторних вагітностей можливі масивні кровотечі, що можуть призвести навіть до втрати матки.

У своєму виступі Світлана Іванівна наголосила на необхідності для збереження здоров'я дитини її появи на світ природним фізіологічним шляхом:

«Новонароджений у процесі підготовки до позаутробного життя проходить фізіологічний, еволюційно відпрацьований процес дозрівання під час пологів. Діти, які позбавлені цього етапу дозрівання, фактично відразу потрапляють від одних умов існування в кардинально інші, через що у них знижені адаптаційні можливості, які в основному проявляються респіраторними розладами. Окрім порушеної ендогенної підготовки легень при кесаревому розтині відсутня і механічна підготовка до розправлення альвеол за рахунок видалення із них амніотичної рідини, що фізіологічно відбувається при просуванні плода через пологові шляхи».

У доповіді пояснюється, звідки у «кесарят» виникають проблеми з імунітетом. Адже діти, які з'являються на світ природним шляхом, отримують материнську мікрофлору, у тому числі лактобактерії, саме при проходженні через пологовий канал. Це стає джерелом початку бактеріальної колонізації новонародженого. А під час кесарева розтину цей процес замінюється госпітальною мікрофлорою, що може мати довготривалі наслідки у формі ко-



лонізації новонародженого умовно-патогенною флорою, частіше за все штамми стафілокока. Сучасні наукові дані свідчать також про те, що у народжених шляхом кесарева розтину значно зростає число автоімунних та алергійних захворювань, таких, як цукровий діабет 1-го типу, хвороба Крона, розсіяний склероз, бронхіальна астма та atopічні дерматити.

Тож, щоб запобігти появі дитини на світ шляхом кесарева розтину, урахувуючи уроки перинатального напрямку акушерства, з'явився новий напрямок медицини – медицина плода.

«Сьогодні відбувається так звана натуралізація акушерства XXI ст., яка схиляється до методів розродження за необхідності через природні пологові шляхи».

З'являється Керівництво ВООЗ «Індукція пологів» (2014 рік), яке є частиною проекту ВООЗ під назвою GREAT «Розробка керівництв, пріоритети в галузі наукових досліджень, синтез доказів, передача знань».

Даний документ та інші клінічні настанови європейських країн були покладені в основу вітчизняної клінічної настанови щодо сучасних підходів до передіндукції та індукції пологів», – зазначила професор С.І. Жук.

Сучасні підходи до родозбудження з попередньою обов'язковою підготовкою шийки матки – це одна з можливостей зниження частоти абдомінального розродження. Сьогодні існує ціла низка механічних та медикаментозних методів підготовки шийки матки до пологів та родозбудження. До механічних методів належить використання катетера Фолея, ламінарії або гігроскопічних дилататорів. Медикаментозні методи включають застосування аналогів ПГЕ₁ (мізопростол), ПГЕ₂ (динопростон) та антипрогестину (міфепристон).

Протягом останніх десятиліть у всьому світі збільшується кількість вагітних, яким застосовується штучно викликані пологи. У розвинених країнах близько чверті термінових пологів проводяться з індукцією пологів. У країнах, що розвиваються, частка таких пологів, як правило, нижча, однак у деяких випадках дані співпадають із даними розвинених країн (ВООЗ, 2014).

Індукція пологів не є абсолютно безпечною процедурою і для багатьох жінок пов'язана з дискомфортом. В Україні індукція пологів застосовується лише за медичними показаннями. На прохання жінки використовувати індукцію пологів заборонено. Проведення детального інформування та консультування породіллі щодо ризиків штучного прискорення пологів для неї та плода без наявних показань дає можливість погодити з жінкою оптимальний план пологів.

Доповідач визначила також основні принципи застосування передіндукції та індукції пологів:

1. Індукція пологів повинна проводитися тільки за наявності чітких медичних показань, коли очікуваний позитивний ефект перевищує потенційні ризики.
2. При застосуванні рекомендацій необхідно враховувати фактичний стан, побажання і переваги кожної жінки, звертаючи особливу увагу на стан шийки матки, конкретний метод індукції пологів та наявні умови, зокрема – наявність в анамнезі пологів і розрив плодових оболонок.
3. Індукцію пологів слід проводити з обережністю, оскільки дана процедура пов'язана з ризиком гіперстимуляції, розривом матки та дистрес-синдромом плода.
4. Під час індукції пологів необхідно забезпечити умови і засоби для оцінювання стану породіллі та плода.
5. Жінки, яким застосовуються методи передіндукції та індукції пологів, повинні постійно перебувати під наглядом.
6. Неефективність індукції пологів не є показанням до кесарева розтину.
7. Індукцію пологів слід здійснювати у тих лікувальних закладах, де можливе проведення кесарева розтину та якісний моніторинг за станом плода.

З доповіді випливає, що сьогодні існує нагальна потреба у перегляді показань до передіндукції та індукції пологів, як з боку матері, так і з боку плода. Це пов'язано з високою кількістю негативних наслідків при індукованому розродженні жінок з екстрагенітальною або акушерською патологією внаслідок неконтрольованого використання стиму-

лювальних засобів та неадекватного визначення показань до операції кесарева розтину.

Ризик негативних наслідків при індукованому розродженні жінок з екстрагенітальною, акушерською патологією та патологією розвитку плода потребує чіткої оптимізації підходів до кваліфікованого розродження шляхом визначення показань до передіндукції та індукції пологів за їхньою пріоритетністю. Доповідач змістила пріоритети у підходах визначення показань до індукції пологів, відзначивши найвищим пріоритетом ситуацію, коли пологи є необхідними за часом, а їхнє відстрочення збільшує потенційні ризики для життя та здоров'я матері і плода. Помірний пріоритет було надано ситуації, коли пологи є доцільними і обґрунтованими, однак остаточне рішення приймається міждисциплінарним консиліумом з урахуванням додаткових факторів.

У доповіді були наведені протипоказання до використання передіндукції та індукції пологів з боку плода. Це зокрема:

- неправильне положення плода (поперечне, косе);
- лицьове або лобне передлежання голівки при передчасному розриві плодових оболонок;
- багатоплідна вагітність за наявності протипоказань до вагінального розродження;
- дистрес плода;
- вади розвитку плода, при яких рекомендовано кесарів розтин.

Передіндукція та індукція пологів розпочинається з оцінювання стану матері та плода. Тільки після збору анамнезу матері, клінічного обстеження, розрахунку терміну вагітності, оцінювання стану шийки матки за шкалою Бішоп та передпологового оцінювання стану плода можна розпочинати стимулювання пологової діяльності.

З огляду на те, що в Україні, як і в усьому світі, частота слабкості пологової діяльності має тенденцію до зростання (від 8% до 17% загальної кількості пологів), а частота екстреного абдомінального розродження внаслідок аномалії пологової діяльності також підвищується, розроблені нові ефективні профілактичні акушерські технології. У доповіді професора С.І. Жук були наведені алгоритми проведення передіндукції при різних ступенях зрілості шийки матки та методи проведення індукції пологів. Українським акушерам-гінекологам необхідно вчитися застосовувати сучасні схеми проведення пологів на практиці.

Наприкінці доповіді професор С.І. Жук дала рекомендації щодо застосування індукції пологів. Індукція пологів веде до скорочення терміну вагітності, що зумовлює певні ризики. Тому її рекомендовано застосовувати лише у тому випадку, коли ризик спонтанного початку пологів є дуже високим. Оцінювання показань та протипоказань, визначення стратегії та вибір часу проведення передіндукції та індукції пологів запобігає можливим ускладненням. Сучасні підходи до проведення пологів здатні значно знизити кількість випадків народження немовлят шляхом кесарева розтину.

*Підготував
Олег Шапаренко*

Національний консенсус щодо ведення пацієнток з цервікальними інтраепітеліальними неоплазіями, зумовленими папіломавірусною інфекцією

Робоча група:

- **Запорожан В.М.** – модератор, президент Асоціації акушерів-гінекологів України, д-р мед. наук, професор, академік НАМН України, віце-президент НАМН України, ректор Одеського національного медичного університету;
- **Камінський В.В.** – модератор, д-р мед. наук, професор, член-кореспондент НАМН України, завідувач кафедри акушерства, гінекології та репродуктології НМАПО імені П.Л.Шупика, головний позаштатний спеціаліст МОЗ України зі спеціальності «Акушерство та гінекологія», директор Київського міського центру репродуктивної та перинатальної медицини;
- **Свинцицький В.С.** – модератор, д-р мед. наук, Національний інститут раку (Київ); головний позаштатний спеціаліст МОЗ України зі спеціальності «Онкогінекологія»;
- **Бенюк В.О.** (Київ);
- **Волошина Н.М.** (Запоріжжя);
- **Гончаренко В.М.** (Київ);
- **Кишакевич І.Т.** (Івано-Франківськ);
- **Ковальчук І.В.** (Київ);
- **Корнацька А.Г.** (Київ);
- **Марічереда В.Г.** (Одеса);
- **Нагорна В.Ф.** (Одеса);
- **Потапов В.А.** (Дніпро);
- **Пирогова В.І.** (Львів);
- **Ревенько О.А.** (Київ);
- **Суменко В.В.** (Київ);
- **Суслікова Л.В.** (Київ);
- **Чайка К.В.** (Київ);
- **Шалько М.Н.** (Київ);
- **Щербина М.О.** (Харків).

Патологічні процеси шийки матки (ШМ) набувають особливої ваги як у клінічній практиці лікаря акушера-гінеколога, так і в аспекті охорони здоров'я в цілому. Їхня частота надзвичайно висока і не має тенденції до зниження. Своєчасне виявлення та адекватне лікування як фонових процесів, так і передракових захворювань ШМ дозволяє попередити виникнення раку (РШМ). Саме тому проблема ранньої діагностики та лікування патологічних станів ШМ щодо репродуктивного здоров'я пацієнток має особливе значення, оскільки відсутність симптомів наявності даного захворювання зумовлює його прогресування. Особливо у сучасному емансипованому світі, коли чоловіки часто поступаються жінці місцем у забезпеченні сім'ї та вихованні дітей.

Багаточисельні дослідження морфологів, онкологів, гінекологів та імунологів свідчать, що до факторів ризику розвитку РШМ належать ДНК-вмістні віруси, такі, як віруси папіломи людини (ВПЛ), які є для цієї патології етіотропним фактором.

Неінтегрована форма інфекції характеризується продукцією непошкоджених вірусних часточок, і саме тоді папіломавірусна інфекція (ПВІ) буває безсимптомною та надзвичайно патогенною.

На сьогодні доведено, що вірусна інфекція може залишатися латентною протягом декількох років, при цьому її наявність підвищує ризик розвитку РШМ у середньому у 300 разів за персистенції штамів високого канцерогенного ризику [4, 5, 7].

У 10% хворих з фоновими процесами (захворюваннями) ШМ діагностують ПВІ. Тому питання стосовно ПВІ заслуговує особливої уваги, оскільки наявність вірусного чинника відносить хворих до групи підвищеного ризику з розвитку РШМ. За численними даними літератури, у 50–84% випадків інфекція ВПЛ та рак поєднуються.

ПВІ можна віднести до захворювань, які впливають на демографічний показник країни, позаяк ПВІ передається

статевим шляхом. У разі вагітності у зв'язку зі змінами імунітету латентна ПВІ переходить в активний стан і прискорює пухлинну трансформацію епітелію шийки матки. Також можливе інфікування під час вагітності та пологів. Як правило, страждають молоді дівчата і чоловіки віком 20–30 років, які потрапляють до лікаря-онколога у запущеному стані, позаяк перехід у злоякісну форму відбувається повільно й практично непомітно для хворого.

Тому у даному документі представлено основні відомості щодо симптомів ПВІ та викладено рекомендації щодо тактики ведення пацієнтів з метою попередження онкозахворюваності у жінок, у яких виявлено цю інфекцію.

Визначення

Папіломавірусна інфекція – це процес, який спричинено вірусом папіломи людини (ВПЛ, HPV – Human papilloma virus), що має здатність до реплікації у людському організмі. Як і решта представників папіломавірусів, він має властивість інфікувати кератиноцити шкіри або слизової оболонки. Більшість відомих типів ВПЛ спричинюють захворювання, що мають асимптомний перебіг, проте деякі з них зумовлюють часті утворення папілом, кератозів, бородавок, а також розвиток злоякісних новоутворень.

Епідеміологія

Захворювання ШМ посідають провідне місце у структурі патології репродуктивної системи і виявляються у 15–20% жінок дітородного віку та у 5–9% жінок менопаузального віку. Навіть випадки доброякісних фонових процесів з усієї кількості звернень по гінекологічну допомогу становлять, за різними даними, 35–80%.

Щорічно у світі реєструють близько півмільйона жінок, які захворіли на РШМ, і до 270 тис. із них помирають протягом першого року після встановлення діагнозу. РШМ посідає друге місце у структурі гінекологічних онкологічних

захворювань у країнах Європейського Союзу (ЄС). Щорічно в ЄС констатують близько 33 000 нових випадків РШМ і до 15 000 випадків смертей від цього захворювання [1]. Захворюваність на РШМ в Україні значно перевищує світові статистичні дані (11,04 проти 7,94 на 100 тис. жінок), а показники смертності перевищують світові майже у 2 рази (4,9 проти 3,2 на 100 тис. жінок).

Щодо поширеності ВПЛ-інфекції, то сьогодні вона є найбільш поширеною у всьому світі – глобальний показник становить 11,7%. Згідно з епідеміологічними дослідженнями, щонайменше 95% випадків плоскоклітинного РШМ містять ДНК ПВЛ. У світовому масштабі близько 630 млн осіб інфіковані ВПЛ [8, 10, 12]. Важливо наголосити, що пік ПВІ припадає на вікову групу 20–25 років, тобто на період репродуктивної та статеві активності жінок. При цьому найчастіше виявляють 5 високоонкогенних генотипів ВПЛ: ВПЛ-16 (47%), ВПЛ-18 (29%), ВПЛ-52 (9%), ВПЛ-31 (8%) і ВПЛ-58 (7%) [2].

Цю інфекцію розглядають як одну з головних причин передраку і РШМ. Дані епідеміологічних досліджень, що встановили зв'язок між ВПЛ і РШМ, були опубліковані у 1990-х роках [2, 6, 7, 9]. За даними ВООЗ (1986), розвиток плоскоклітинного та залозистого РШМ тісно пов'язують з нерозбірливою статевою поведінкою, яка супроводжується часто зміною статевих партнерів та впливом інфекційних агентів, що передаються статевим шляхом.

Етіологія

Доведено, що основною причиною розвитку РШМ (72–90% випадків) є персистувальна ВПЛ-інфекція. Збудником ПВІ є ДНК-вмісний вірус, який належить до роду Alpha papillomavirus сімейства Papillomaviridae, який уражує базальні мембрани слизових оболонок.

Клітини ВПЛ розрізняють за генетичною послідовністю зовнішнього капсидного білка L1. Більше 30 штамів ВПЛ інфікують генітальний тракт. Сьогодні відомі типи ВПЛ високого, потенційно високого і низького онкогенного ризику. До ВПЛ низького ризику належать 6, 11, 34, 35, 40, 42, 43, 44, 54, 55, 61, 62, 70, 71, 74-й типи. До потенційно високого ризику – 26, 53, 66-й типи. До ВПЛ високого ризику належать 16, 18, 31, 33, 45, 51, 52, 58, 59, 39-й типи [1, 3, 4].

Однією з причин, що зумовлює виникнення патології ШМ, є штучні аборти, що призводять до травматизації, нейроендокринних порушень та інфекцій, які неопосередковано впливають на незрілий (неповноцінний) епітелій ШМ. До виникнення патології ШМ можуть призвести й запальні захворювання жіночих статевих органів – одна з актуальних медичних проблем, що суттєво впливає на здоров'я мільйонів жінок дітородного віку. Важливу роль у захворюваності ВПЛ відіграє ранній початок статевого життя, число статевих партнерів, довготривале вживання оральних контрацептивів, безплідність, ожиріння, паління.

Жінка, яка палить, належить до групи підвищеного ризику щодо розвитку передраку і РШМ. Дослідники G.I. Rzepka та співатори (1993), S.E. Waggoner та співатори (1994) встановили, що нікотин накопичується у цервікальному слизі пропорційно його вмістові у крові. Його звичайні концентрації не спричиняють патологічного впливу, але відзначений селективний мітогенний ефект нікотину на клітини ектоцервіксу, а особливо, коли вони уражені ВПЛ.

Є дані, що кожна третя сексуально активна жінка має різноманітні форми клінічних проявів ураження ПВІ. Найбільш часто (95% випадків) ВПЛ локалізується у перехідній зоні ШМ, де виникає неоплазія епітелію ШМ. ВПЛ впливає на патологічну проліферацію циліндричного епітелію. Високоонкогенні типи ПВІ є основною етіопатогенетичною причиною розвитку неоплазій ШМ. ВПЛ вбудову-

ються у геном базальних клітин епітелію і порушують їхню генетичну стабільність, що зумовлює виникнення РШМ.

Процеси, що сприяють відновленню ділянок ШМ та утворенню і росту резервних клітин епітелію, залежать від багатьох факторів. Прямо чи опосередковано, але на стан ШМ впливають: вік, запальні процеси та їхній характер, інфекції, гормональний та імунний стан організму. До факторів, які збільшують ризик виникнення патології ШМ, належать порушення гормонального та імунного стану, менструального циклу, аборти, запальні процеси статевих органів та інше, особливо на фоні інфікованості ПВІ.

Діагностика

Проблема діагностики і лікування передпухлинних і пухлинних захворювань ШМ, асоційованих з ВПЛ, в останні роки набула особливої актуальності у зв'язку з різким зростанням захворюваності на РШМ, високим онкогенним потенціалом вірусу, неефективністю традиційної терапії і відсутністю специфічної противірусної терапії.

Особливістю ВПЛ-інфекції є той факт, що через епітеліофільність вірусу його не виявляють у крові, а вироблення антитіл імунною системою спостерігається далеко не у всіх інфікованих у зв'язку з нездатністю організму забезпечити тривалентний і надійний імунітет за дуже низького рівня антитіл [1, 3–5]. Як наслідок, ДНК ВПЛ тривалий час зберігається в епітелії ШМ, що призводить до атипової трансформації епітеліальних клітин. У результаті до 88% хворих з неоплазіями епітелію ШМ мають цитологічні ознаки ВПЛ, а інфікування клітини у 80,2% випадків знаходиться саме в зоні трансформації [2, 3].

Філософія цервікального скринінгу базується на «трьох китах»: цитології з ВПЛ-тестуванням, кольпоскопії та гістології. ПАП-тест – найчастіше використовується у різних країнах світу. Це найуспішніший та найдешевший тест в історії медицини, що може завчасно попередити всі типи РШМ при правильному його виконанні.

Скринінг на патологію ШМ є способом запобігання розвитку онкологічного процесу шляхом виявлення і лікування патологічних змін епітелію ШМ жінок, у яких, якщо їх не лікувати, може розвинути інвазивний РШМ. За своєчасного виявлення цих змін та лікування жінки, розтлумачення їй про засоби профілактики та необхідності регулярного спостереження у лікаря, то від РШМ її можна вберегти [15]. На жаль, до цього часу недостатньо застосовуються можливості цитологічного скринінгу, оскільки він надалі залишається опортуністичним, тобто обстеженням за зверненням. Систематичний скринінг дозволяє попередити до 80% випадків виникнення РШМ, як доведено у багатьох країнах Євросоюзу.

Інструментальний метод

Клінічні прояви патології ШМ чітко визначаються при вагінальному дослідженні за допомогою простої та розширеної кольпоскопії.

Кольпоскопія дає клініцисту можливість огляду статевих шляхів (тканин) під збільшенням від 8 до 40 разів. Використання тесту з 3% оцтовою кислотою забезпечує виявлення атипового ацето-білого епітелію (АБЕ). Наявність АБЕ – це важливий кольпоскопічний тест, який використовується в останніх Міжнародних кольпоскопічних термінологіях (Ріо-де-Жанейро, 2011). Певні епітеліальні зміни у пошкоджених зонах епітелію, тобто субклінічні зміни (пошкодження), які містять добре окреслені білі плями, зернисті або гладенькі поверхні та судинні зміни, допомагають знайти місце для подальшого цитологічного обстеження та біопсії.

Кольпоскопія – важливий метод поглибленої діагностики патологічних змін епітелію ШМ. У багатьох країнах кольпоскопія не використовується для скринінгу РШМ. Також вона потребує спеціальної підготовки та практичного досвіду

лікаря, щоб уникнути похибок у діагностиці та лікуванні патологічних станів ШМ.

При візуальному методі діагностики патології ШМ також використовують пробу Шиллера – нанесення водного розчину Люголя на ШМ. Клітини епітелію ШМ, які містять глікоген, забарвлюють у коричневий колір. За наявності захворювань ШМ кількість глікогену скорочується і відповідно зменшується всмоктування. Ці зони трактуються як Люголь-негативні зони. При їхньому виявленні треба проводити поглиблене обстеження – кольпоскопія та ВПЛ-тест за показаннями. Під час проведення розширеної кольпоскопії відбувається вивчення стану покривного епітелію ШМ та піхви, а також тих ділянок, які мають патологічні зміни.

Про наявність ПВІ свідчать наступні зміни кольпоскопічної картини:

- ацето-білий епітелій;
- гострокінцеві та плоскі кондиломи;
- залози з обідками. Там, де розташовуються вивідні протоки залоз, з'являються обідки ацето-білого (диспластичного метаплазованого) епітелію, що може свідчити про персистенцію ВПЛ. У такому випадку обов'язково має бути здійснена прицільна біопсія для гістологічного дослідження, щоб виключити наявність раку;
- атипові судини і атипові зони трансформації;
- мозаїка;
- пунктація (згідно з сучасною термінологією, 2011);
- кератоз (лейкоплакія);
- йоднегативні ділянки епітелію.

З патологічно зміненої ділянки обов'язково слід зробити забір матеріалу для цитологічного і в подальшому – за показаннями – гістологічного дослідження.

Міжнародна класифікація кольпоскопічних термінів, прийнята на VII Всесвітньому конгресі з патології шийки матки і кольпоскопії (Рим, 1990)

- I. Нормальні кольпоскопічні ознаки:
 1. Сквामозний багатошаровий епітелій.
 2. Циліндричний епітелій.
 3. Нормальна зона трансформації.
- II. Аномальні кольпоскопічні ознаки:
 - A. У межах зони трансформації:
 1. Ацето-білий епітелій:
 - а) плоский;
 - б) мікропапілярний або мікрозвивистий.
 2. Пунктація.
 3. Мозаїка.
 4. Кератоз (лейкоплакія).
 5. Йоднегативний епітелій.
 6. Атипові судини.
 - B. Поза зоною трансформації (ектоцервікс, піхва).
 1. Ацето-білий епітелій:
 - а) плоский;
 - б) мікропапілярний або мікрозвивистий.
 2. Пунктація.
 3. Мозаїка.
 4. Лейкоплакія.
 5. Йоднегативний епітелій.
 6. Атипові судини.
- III. Підозра на інвазивний рак при кольпоскопії.
- IV. Незадовільна кольпоскопія:
 1. Межа багатошарового плоского епітелію не візуалізується.
 2. Виразне запалення або атрофія.
 3. Цервікс не візуалізується.
- V. Змішані ознаки:
 1. Ацето-небіла мікропапілярна поверхня.

2. Екзофітна кондилома.
3. Запалення.
4. Атрофія.
5. Виразка.
6. Інші.

Кольпоскопічна класифікація патологічних процесів шийки матки (Коханевич Є.В., Ганіна К.В. та ін. 1967, 1997)

- I. Доброякісні (фонові) патологічні процеси:
 1. Ектопія циліндричного епітелію:
 - а) дисгормональна;
 - б) посттравматична.
 2. Доброякісна зона трансформації (зона доброякісної метаплазії):
 - а) незакінчена зона трансформації;
 - б) закінчена зона трансформації.
 3. Запальні процеси шийки матки:
 - а) екзоцервіцит;
 - б) ендцервіцит.
 4. Справжня ерозія.
 5. Доброякісні поліпоподібні утворення.
 6. Ендометріоз шийки матки.
- II. Передракові стани шийки матки:
 1. Проста лейкоплакія.
 2. Поля дисплазії:
 - а) багатошарового сквामозного епітелію;
 - б) метаплазованого призматичного епітелію.
 3. Папілярна зона дисплазії:
 - а) багатошарового сквामозного епітелію;
 - б) метаплазованого призматичного епітелію.
 4. Передпухлинна зона трансформації.
 5. Кондиломи.
 6. Передракові поліпи.
- III. Преклінічний рак шийки матки:
 1. Проліферувальна лейкоплакія.
 2. Поля атипичного епітелію.
 3. Папілярна зона атипичного епітелію.
 4. Зона атипичної трансформації.
 5. Зона атипичної васкуляризації.
- IV. Клінічно виражений рак:
 1. Екзофітна форма.
 2. Ендофітна форма.
 3. Змішана форма.

Міжнародна класифікація кольпоскопічних термінів (IFCPC, Рю-де-Жанейро, 2011)

- I. Загальні положення:
 1. Адекватна/неадекватна картина (з наведенням причини: об'єктивне оцінювання ШМ утруднене через запалення, кровотечу, рубцеві зміни та ін.).
 2. Межа між багатошаровим плоским та циліндричним епітелієм (візуалізується повністю, частково, не візуалізується).
 3. ЗТ I, II, III типу.
- II. Нормальні кольпоскопічні картини:
 1. Багатошаровий плоский епітелій (зрілий, атрофічний).
 2. Циліндричний епітелій (ектопія).
 3. Метаплазований епітелій (наботові кісти, відкриті залози – крипти).
 4. Децидуоз (при вагітності).
- III. Аномальні кольпоскопічні картини:
 1. Загальні принципи:
 - а) локалізація ураження (у межах чи поза ЗТ відповідно до циферблату);
 - б) розміри ділянки ураження (у відсотковому співвідношенні з ендцервіксом).

2. Ступінь I (слабовиражене ураження):

- а) тонкий ацето-білий епітелій з нерівними нечіткими контурами:
- ніжна мозаїка;
 - ніжна пунктація.

3. Ступінь II (виражене ураження):

- а) щільний ацето-білий епітелій з чіткими контурами;
- б) швидке побіління;
- в) ацето-білий щільний обідок навколо відкритих залоз (крипт):
- груба мозаїка;
 - груба пунктація;
 - всередині ураження – контури більш щільної ацето-білої ділянки;
 - ознака горбкуватості (гребені).

4. Неспецифічні ознаки:

- а) лейкоплакія;
- б) ерозія;
- в) зафарбовані розчином Люголя (проба Шиллера):
- йодпозитивні;
 - йоднегативні.

IV. Підозра на інвазію:

1. Атипові судини. Додаткові ознаки: «ламкі» судини, нерівна поверхня, екзофітне ураження, ділянки некрозу та виразок.

V. Інші кольоскопічні картини:

1. Вроджена ЗТ.
2. Стеноз. Кондиломи.
3. Уроджені аномалії.
4. Поліпи.
5. Наслідки раніше проведеного лікування.
6. Запалення.
7. Ендометриоз.

Лабораторна діагностика

Перший етап скринінгу на патологію ШМ – це цитологічне дослідження. Дану процедуру може виконувати лікар загальної практики або навіть медична сестра після спеціальної підготовки та тренінгу. Тому що від правильного забору матеріалу для цитологічного дослідження залежить не тільки якість діагностики, а навіть здоров'я жінки. Матеріал для цитологічного дослідження потрібно брати з поверхні ШМ, зони трансформації та каналу ШМ. Це дозволяє цитологу оцінити епітелій ШМ і виявити наявність інтраепітеліальних уражень різного ступеня злоякісності.

Батьком цервікальної цитології вважають Дж. Папаніколау, який опублікував у 1928 р. статтю «Нова діагностика раку». У ній він описав тестування, що дозволяє виявляти РШМ на ранніх стадіях. У 1943 р. спільно з Гербертом Траутом він видав монографію «Діагностика раку тіла матки на основі мазка, взятого з піхви». У книзі була описана методика цитологічних досліджень із застосуванням методу фарбування, який до сьогодні пов'язують з його ім'ям – фарбування за Папаніколау. Це стало основою для створення скринінгових програм у наступному десятилітті в різних країнах світу. Упровадження цих програм дозволило знизити захворюваність і смертність від РШМ на 50–80% (70) [12].

Скринінг на патологію ШМ не є тестом на рак. Він виявляє можливі порушення або зміни у клітинах, які можуть переродитися у рак, якщо цьому не запобігти. Більшість змін, виявлені при скринінгу РШМ, успішно лікуються. Якість отримання цитологічного матеріалу та точність лабораторних висновків за даними мікроскопії мазків є важливим компонентом скринінгового тесту.

Однак широке використання традиційної цитології має деякі недоліки, а саме:

- високий відсоток отримання неякісних мазків, що вимагають повторного забору матеріалу;

- складності якісного оцінювання клітинного матеріалу (мала кількість або надлишок клітин, нашарування, механічне пошкодження клітин, неправильна фіксація, присутність клітинних елементів крові, елементів запалення).

Усе це зумовлює ймовірність несвоєчасного виявлення клітин з передраковими змінами через наявність рясного фону або некоректної оцінки характеру змін внаслідок нашарування клітин та інших факторів впливу. Діагностична чутливість цитологічного методу у середньому становить близько 60%, а це означає, що у 40% випадків результати не відповідають ступеню наявних змін (є хибнонегативними).

Так, у 1996 р. у США була вперше представлена методика рідинної цитології (liquid based cytology – LBC). Відмінністю даного методу від традиційного є те, що зібрані клітини епітелію ШМ вміщують у спеціальне рідке середовище і направляють у лабораторію, де мазок готується спеціальним обладнанням і потім проводиться його фарбування. Рідинна цитологія дозволяє усунути деякі недоліки традиційної цитології. Це, у свою чергу, сприяє підвищенню діагностичної чутливості цитологічного скринінгу.

Відмінні риси методу рідинної цитології:

- зберігається увесь зразок, отриманий з ШМ;
- волога фіксація у консервувальній рідині посилює чіткість клітинних структур і виключає появу артефактів під час висушування на повітрі;
- можливість отримання тонкого репрезентативного моношарового препарату, що дозволяє своєчасно виявити поодинокі клітини з передраковими змінами і обґрунтувати додаткове обстеження;
- можливість готувати додаткові препарати (до п'яти), якщо перший виявився незадовільним. Метод дозволяє зберігати зразки тривалий час: 4 тиж – у контейнері та 6 тиж – в умовах холодильника;
- зменшується кількість непридатних для оцінювання препаратів;
- підвищується чутливість до легких форм неоплазій;
- підвищується специфічність загального цитологічного методу;
- зразок може бути використаний для проведення допоміжних досліджень: виявлення інфікування ВПЛ, визначення маркерів проліферації p16/Ki67 та інших маркерів.

Клініцисту необхідно враховувати, що якість цитологічного дослідження стосовно забезпечення ефективності вторинної профілактики (незалежно від того, який метод приготування мазка використовується) залежить від:

- а) суворого дотримання правил підготовки пацієнтки до цитологічного скринінгу;

- б) особливостей отримання повноцінного матеріалу [10].

Ефективність ПАП-тесту традиційного залежить від підготовки пацієнтки, якісного відбору матеріалу гінекологом, правильним нанесенням на скло, адекватної та своєчасної вологої фіксації, правильного забарвлення препаратів та правильної інтерпретації цитологом клітинних змін.

Найбільш ефективним у світі визнано фарбування мазків за Папаніколау, позаяк саме поліхромні фарбники дозволяють добре профарбувати структури цитоплазми та ядра.

Одним з факторів, що забезпечує(ють) ефективність цитологічного дослідження у рамках цервікального скринінгу, є направлення на аналіз, у якому зазначають паспортні дані пацієнтки, клінічний діагноз, дату останньої менструації або тривалості менопаузи, проведене лікування (замісна гормональна терапія, вживання оральних контрацептивів). Усі ці дані дозволять адекватно оцінити характер змін епітелію ШМ і зробити об'єктивний цитологічний висновок. У лабораторії цитолог у першу чергу оцінює повноцінність матеріалу. Згідно з критеріями повноцінного для інтерпретації мазка є

наявність 8000–12 000 клітин плоского епітелію для традиційної цитології або 5000 – для рідинної. При цьому обов'язковою є умова наявності не менше 10 клітин циліндричного та метаблазованого епітелію. Після оцінювання препарату цитолог на підставі характеру клітинних змін формує цитологічний висновок відповідно до прийнятих класифікацій [12].

Сьогодні існує кілька класифікацій:

- для цитологічного обстеження за Папаніколау (класифікація CIN) використовується термінологічна система Бетесда (The Bethesda system, TBS). Класифікація прийнята у 1988 р. у місті Бетесда (Меріленд, США). Доповнена та частково змінена у 2001, 2006, 2012 рр. Остання редакція проведена у 2014 р. Дана класифікація рекомендована в усьому світі як найбільш оптимальна система видачі цитологічних заключень. Вона визначає дворівневу систему обліку для плоскоклітинних інтраепітеліальних уражень (LSIL і HSIL), які віддзеркалюють біологію змін, що відбуваються за наявності ПБІ: продуктивну (епісомальну), що відповідає LSIL, та інтегровану, що відповідає HSIL.
- для гістологічних препаратів: класифікація BOOЗ, класифікація CIN.

На сьогодні основними світовими рекомендаціями у цитологічному скринінгу рекомендовано видавати цитологічні висновки відповідно до системи Бетесда (2014), у якій виділено наступні категорії змін:

- NILM (negative for intraepithelial lesion or malignancy) – негативні щодо інтраепітеліальних уражень і злоякісності.

Для оцінювання **плоского епітелію** ШМ:

- LSIL (low-grade squamous intraepithelial lesion) – інтраепітеліальні ураження низького ступеня злоякісності;
- HSIL (high-grade squamous intraepithelial lesion) – інтраепітеліальні ураження високого ступеня злоякісності;
- ASC-US (atypical squamous cells of undetermined significance) – атипові клітини плоского епітелію неясного значення;
- ASC-H (atypical squamous cells can not exclude HSIL) – атипові клітини плоского епітелію, що не дозволяють виключити HSIL;
- Squamous cell carcinoma – інвазивна плоскоклітинна карцинома.

Для оцінювання **циліндричного епітелію** ШМ:

- AGC favor neoplastic (atypical glandular cells, favour neoplastic) – атипові клітини залозистого епітелію з підозрою на неоплазію;
- AGC-US (atypical glandular cells of undetermined significance) – атипові клітини залозистого епітелію неясного значення;
- AIS (endocervical adenocarcinoma in situ) – ендокервікальна аденокарцинома in situ;
- adenocarcinoma – аденокарцинома.

Однією з особливостей даної класифікації є визначення категорій ASC-US/ASC-H для плоского епітелію і AGC-US/AGC favor neoplastic для залозистого епітелію, які дозволяють своєчасно запідозрити наявність передракових станів і обґрунтувати необхідність більш поглибленого обстеження жінки. Видача висновку цитологічного дослідження відповідно до TBS допомагає стандартизувати формат цитологічних висновків у всьому світі для можливості обміну досвідом тактики ведення різних типів патології. Виділення категорій ASC-US/ASC-H для плоского епітелію і AGC-US/AGC favor neoplastic дає можливість підвищити діагностичну чутливість цитологічного скринінгу. Сьогодні цито-

логічне дослідження у багатьох країнах світу залишається основним методом скринінгу РШМ.

Роботу цитолога та гінеколога об'єднує класифікація. Вона допомагає передати те, що побачив цитолог, та визначитися гінекологу з подальшою тактикою ведення пацієнтки. За класифікацією лікар має визначити клінічно значущу для себе інформацію. Тому що інформація про типи мазків – це далеко не все, що цитолог хоче передати гінекологу. Класифікація повинна відповідати сучасним уявленням про неоплазію.

Очевидно, що термінологія за класифікацією Бетесда відрізняється від традиційних типів, якими звикли користуватися: NILM, LSIL, HSIL, ASCUS, ASC-H, AGC. Слід зазначити, що при використанні даної класифікації не рекомендується використовувати LSIL для опису залозистого епітелію. Необхідно зазначити, що «дисплазія циліндричного епітелію» слабпомірного ступеня у класифікацію Бетесда не включена, а наявна тільки «тяжка дисплазія» (AGC).

Також треба звертати увагу на неопластичні клітинні зміни, зокрема на плоскоклітинні метаблазії, які ведуть неправильно. При неправильному забарвленні вони інтерпретуватимуться як кератози.

Гіперкератози, дискератози, метаблазія, атрофічні зміни – це все варіанти норми, хоча дані зміни не виключають інфікування ПБІ.

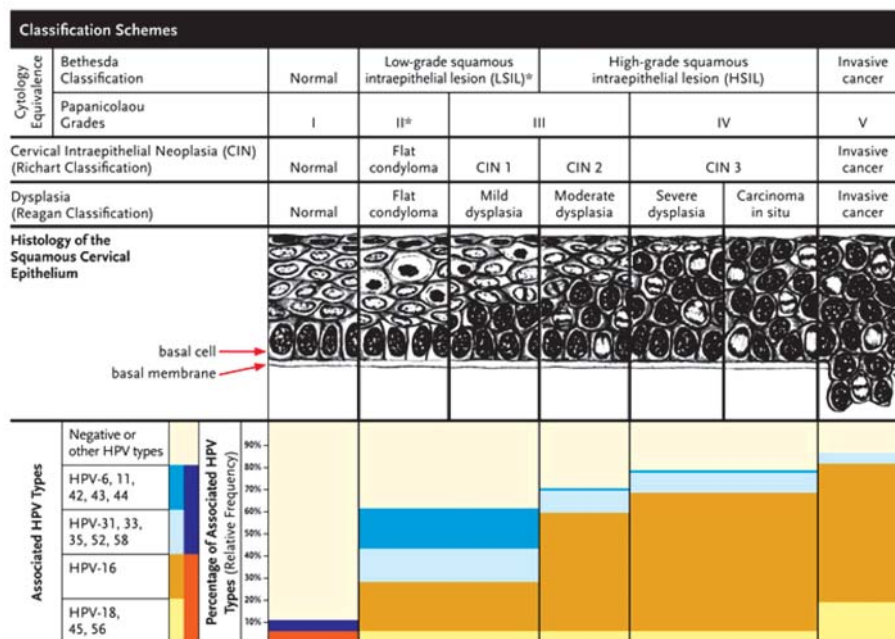
Важливо враховувати, що патологія клітин ділиться на два підтипи: патологія клітин (плоского) багатошарового сквамозного епітелію та патологія клітин залозистого епітелію. Завдяки патології клітин залозистого епітелію відбувається абсолютне неспівпадіння з класифікацією за типами. На сьогодні відзначено збільшення кількості випадків патології саме цього епітелію та ендокервікального раку [13, 15].

Незакінчена зона трансформації і крипти залозистого епітелію в екзо- і ендокервіксі є найбільш уразливими для проникнення ВПЛ і розвитку цервікальної залозистої інтраепітеліальної неоплазії (ЦЗІН) – стану, при якому на екзокервіксі ШМ патології не виявляють, а при кольпоцервікоскопії і ПАП-тесті в ендокервіксі виявляють залозисту неоплазію і її найбільш тяжку форму – аденокарциному [13].

У скринінгові програми США та деяких країн Європи включені обстеження на ВПЛ у жінок після 30 років, що пояснюється доведеною роллю ВПЛ у розвитку РШМ (малоюнок). Включення типоспецифічного ДНК-тесту дозволяє ідентифікувати разом із цитологічними змінами групу жінок із ризиком розвитку цервікальної інтраепітеліальної неоплазії з нормальною цитологією. У частині інфікованих ВПЛ відбувається процес самоелімінації вірусу, а у 10–15% (в однієї жінки з 10–30) інфікованих ВПЛ виявляють цитологічну атипію. Однак здатність до елімінації ВПЛ переважно спостерігається у молодих жінок до 25 років. Після 30 років частіше (все більше) спостерігаються факти персистенції ВПЛ. Слід враховувати, що куріння та імуносупресія подвоюють ризик прогресування цервікальної інтраепітеліальної неоплазії до CINIII у ВПЛ-позитивних жінок. Саме тому ВПЛ-тестування лягло в основу останніх рекомендацій BOOЗ зі скринінгу, діагностики та лікування ракових уражень ШМ.

До цитологічної інтерпретації за TBS також входять патогенні мікроорганізми (трихомонади; гриби, подібні до Candida; шифт флори, характерний для бактеріального вагінозу; бактерії, подібні до актиноміцетів, та клітини, характерні для вірусу простого герпесу та цитомегаловірусу). Особливу увагу треба звертати на віруси. Лікар має розуміти, про що йдеться: чи про віруси простого герпесу та цитомегаловірусу, чи про ВПЛ.

Що повинен знати гінеколог у разі виявлення ПБІ? Для цієї інфекції характерна латентна форма, яка цитологічно не



Співвідношення різних класифікацій

проявляється. Вірус цитологічно проявляє себе у продуктивній фазі специфічним маркером – койлоцитозом.

Під час оброблення великих масивів баз даних цитологічних досліджень було встановлено, що навіть при ASCUS у 2% випадків може бути діагновано рак in situ (CIS). При LSIL CIS може спостерігатися до 10% випадків, а інвазивний рак – у 0,2%.

Відповідно до рекомендацій американських колег, у таких випадках не потрібно застосовувати ні кольпоскопію, ні біопсію, але водночас не потрібно й повертатися до рутинного скринінгу пацієнтки. Натомість необхідно повторити ко-тестінг через 6 та 12 міс. У тому разі, якщо виявлено атипію або ВПЛ-позитивний результат, проводиться звичне обстеження методами кольпоскопії, біопсії та цервікального кюретажу. За умови відсутності змін у цитологічному дослідженні пацієнтку повертають до рутинного скринінгу.

Останні рекомендації ВООЗ пропонують стратегію screen and treat. Скринінг починається з ВПЛ-тесту. Якщо жінка вірус-позитивна, то проводять візуальну інспекцію. За наявності ацето-білої плями або йоднегативної ділянки без проведення біопсії та кольпоскопії показана кріодеструкція. Такою є експертна рекомендація ВООЗ. Проводять кріодеструкцію, а не конізацію, за якої вищий ризик виникнення кровотеч та передчасних пологів. Однак експерти свідчать про меншу кількість рецидивів захворювання при проведенні саме конізації.

Але чи прийнятна дана рекомендація для наших умов? Адже для впровадження системи screen and treat необхідно зробити крок назад. Відповідь на це питання можна знайти у тих же настановах, які стверджують, що цитологія, кольпоскопія, біопсія з наступним лікуванням (тобто те, до чого ми звикли) – прийнятні методи і мають право на життя, якщо вони вже розвинені. Треба чітко розуміти, що ця поважна організація дає рекомендації не лише для Європи, але й для африканських країн та інших країн із низьким рівнем соціального, економічного та медичного розвитку. Запропонований підхід є актуальним лише для тих регіонів України, де не вдається провести цитологічне обстеження. Основна цінність цього документу полягає в урахуванні економічних, соціальних, медичних особливостей кожної країни під час вибору стратегії цервікального скринінгу.

Цікавими є рекомендації Американського Товариства кольпоскопістів і цервікальних патологів, які, як і документ ВООЗ, побачили світ у 2013 р. та стали переглядом консенсусних рекомендацій 2006 р. За цей період проаналізовані і відстежені дані 1,5 млн жінок великого центру у Північній Кароліні з дисплазіями залежно від цитологічних матеріалів та біопсій.

Американська система скринінгу рекомендує його початок з 21 року життя. Від 21 до 29 років виконується рідинна цитологія (РЦ) кожні три роки. РЦ дає можливість оцінити не лише морфологію клітини, але й дослідити ДНК ВПЛ. У віковій категорії від 30 до 65 років до цитології додається ДНК-типінг – у літературі позначається терміном «ко-тестінг» – цитологія та ВПЛ одночасно. Таке дослідження виконується раз на 5 років. Можлива тільки РЦ кожні три роки.

Отже, якщо пацієнтка з нормальною цитологією, але інфікована ВПЛ, то вона має потрапити у поле зору лікаря і пройти періодичні обстеження через півроку та через рік. І лише при повторному підтвердженні наявності ВПЛ показане дообстеження, оскільки присутність ВПЛ у такому разі свідчить про його персистенцію.

У практичній діяльності за класифікацією Бетесда досить рідко установлюють діагноз «Атипові клітини плоского епітелію неясного значення», тобто такі клітини, які не виключають наявності ураження високого ступеня. Але саме у такій категорії хворих досить високою є ймовірність присутності тяжкої та помірної форм дисплазії, що потребує кольпоскопії та біопсії. У тому випадку, коли кольпоскопія не виявляє вогнища, проводять ко-тестінг із наступною кольпоскопією двічі з інтервалом у 6 міс, попередньо застосувавши протизапальну терапію.

Під час кольпоскопії можуть прицільно бути проведені біопсія та гістологічне дослідження з оцінюванням морфологічної картини зміни тканин ШМ. Ця процедура належить до відстроченої за часом. Для забору матеріалу потрібна біопсія ділянки ШМ з патологічними змінами. Щоб процедура мала діагностичну значущість, необхідно порівняти два зразки тканин. Один зразок береться з ділянки ШМ, де найбільш виражені зміни, а інший – з незміненої ділянки

ШМ. Щоб отримати матеріал для дослідження, процедуру проводять під контролем кольпоскопа. Отриманий зразок повинен обов'язково включати не тільки епітелій, а також строму.

Гістологічна класифікація ВООЗ (2003)

I. Плоскоклітинні пухлини та їхні попередники:

1. Плоскоклітинна карцинома неутончена:
 - а) ороговіла;
 - б) неороговіла;
 - в) базалоїдна;
 - г) верукозна;
 - д) бородавчаста;
 - е) папілярна;
 - є) лімфоєпітеліомоподібна;
 - ж) папілярна плоско-перехідноклітинна карцинома.
2. Мікроінвазивна плоскоклітинна карцинома.
3. Плоскоклітинна інтраепітеліальна неоплазія.
4. Плоскоклітинна карцинома *in situ*.
5. Доброякісні плоскоклітинні ураження:
 - а) гострокінцева кондилома;
 - б) плоскоклітинна папілома;
 - в) фіброєпітеліальний поліп.

II. Залозисті пухлини та їхні попередники:

1. Аденокарцинома:
 - а) муцинозна аденокарцинома:
 - ендцервікальна аденокарцинома;
 - кишечна аденокарцинома;
 - перстеноподібно-клітинна аденокарцинома;
 - злоякісна аденома;
 - вілогландулярна аденокарцинома.
 - б) ендометріодна аденокарцинома;
 - в) мезонефральна аденокарцинома;
 - г) світлоклітинна аденокарцинома;
 - д) серозна аденокарцинома.
2. Мікроінвазивна аденокарцинома.
3. Аденокарцинома *in situ*.
4. Дисплазія залозистого епітелію.

III. Інші епітеліальні пухлини:

1. Залозисто-плоскоклітинна карцинома:
 - а) склоподібно-клітинний варіант.
2. Аденокістозна карцинома.
3. Аденоїдна базальна карцинома.
4. Нейроендокринні пухлини:
 - а) карциноїд;
 - б) атиповий карциноїд;
 - в) дрібноклітинна карцинома;
 - г) великоклітинна нейроендокринна карцинома.
5. Нездиференційована карцинома.

Метод гістологічного дослідження у діагностиці ВПЛ має високу прогностичну цінність (більше 90%), але низьку чутливість (усього 50%). Це пояснює необхідність доповнення гістологічного дослідження методом діагностики вірусної інфекції за допомогою ПЛР. Даний молекулярно-біологічний метод дає можливість виявити ознаки інфекції ще задовго до появи перших клінічних проявів або змін на клітинному рівні і з великою точністю визначає певний тип вірусу [14]. Також важливим етапом для визначення інтеграції вірусного геному при повторних позитивних результатах щодо ВПЛ є визначення клітинних біомаркерів p16 та Ki67. Саме наявність обох цих маркерів підтверджує стадію проліферації – необоротну стадію інтеграції ДНК вірусу в геном людини, коли самоелімінація практично неможлива.

У сучасних умовах метод набув найбільшого поширення. Він належить до ампліфікаційних методів діагностики виявлення ДНК папіломавірусу. При проведенні комплексного дослідження, яке включає гістологічне дослідження і вико-

ристання методів виявлення ДНК папіломавірусу, можливо досягти значного зниження рівня захворюваності та смертності від РШМ. Завдяки такому комплексному обстеженню можна проконтролювати концентрацію вірусу в організмі, на підставі чого робиться висновок про перебіг і прогноз захворювання.

Тактика при важких формах ураження добре відома і відпрацьована. Єдине, на що необхідно звернути увагу, так це на пацієток, у яких у висновках фігурують атипові залозисті клітини, аденокарцинома *in situ*. Таким жінкам, а також всім жінкам віком від 35 років і пацієнткам з ожирінням, олігоменореєю та патологічними матковими кровотечами, окрім цервікального кюретажу під контролем кольпоскопії показано робити ендометріальний кюретаж.

У роботі онкогінеколога є важливий момент – результати обстежень повинні корелювати: цитологія має підтверджувати кольпоскопію, кольпоскопія – гістологію. У тих випадках, коли такої кореляції немає, показана діагностична конічна біопсія. Винятком є юні жінки до 24 років, оскільки ризик розвитку у них інвазивного раку є низький.

Лікування

Сьогодні лікування ВПЛ здійснюється різними методами, однак позбутися присутності вірусу в організмі досить важко. Лікування захворювань, що спричинені ВПЛ, на сучасному етапі зводиться до ліквідації клінічних і субклінічних проявів. У кожній конкретній ситуації лікування підбирається персоналізовано.

Мета лікування патології ШМ – ліквідація патологічного процесу і тих змін в організмі, які зумовили його виникнення. Принципами лікування є:

- 1) забезпечення безрецидивності;
- 2) використання органозберігальних методів лікування у жінок репродуктивного віку.

Один із важливих висновків останніх американських рекомендацій: тактика при CIN1 має бути щадною. Це пояснюється даними досліджень: 60% легких форм CIN (дисплазій) регресують без будь-якого лікування, 32% – без змін, в 11% – відбувається перехід у CIN2, 1% – трансформуються в інвазивний рак (Oster A.G.). Ці дані поширюються і на ВПЛ-позитивних жінок (Syrjanen K.J.).

Лікування ПВІ у жінок має проходити одночасно за декількома напрямками. Метою терапії є елімінація вірусу з організму, видалення патологічного вогнища – ураження та попередження рецидивів. Найбільш перспективним вважається комплексне лікування, що включає специфічну протівірусну терапію та місцевий вплив на змінені ділянки ШМ.

Ураховуючи можливі етіопатогенетичні механізми виникнення проліферативних процесів ШМ, у лікуванні даної патології суттєве значення має проведення терапії, спрямованої на ліквідацію етіологічних агентів за допомогою протівірусних препаратів прямої дії та шляхом стимуляції власних захисних ресурсів організму. Ліквідація причинного фактора дозволяє застосовувати щадні методи лікування, що дуже важливо, оскільки передрак і РШМ найчастіше діагностують у жінок репродуктивного віку, які у перспективі бажають мати дітей.

У разі ПВІ можна використовувати препарати інтерферону. В останні роки для лікування генітальної папіломавірусної і герпесвірусної інфекції знайшли використання препарати α -, β -, γ -інтерферону, що мають непряму протівірусну, імуномодулювальну і антипроліферативну дію (Гомберг М.А. і соавт., 1998; Gross G. et al., 1998; Syed T.A. et al., 1998; Perry C.M. et al., 1999; Petersen C.S. et al., 1999; Самгин М.А. і соавт., 2002; Прилепская В.Н. і соавт., 2003).

Що ж до індукторів ендогенного інтерферону, то вони мають низьку перевагу перед препаратами інтерферону (Гом-

берг М.А. и соавт., 1998; Ершов Ф.И. и соавт., 2005). У разі папіломавірусної та герпесвірусної інфекції статевих органів препарати інтерферону підвищують вміст лише α -інтерферону в крові пацієнтів і мають низьку імуномодулювальну активність; індуктори інтерферону виявляють виражену імуномодулювальну дію, стимулюють вироблення α -, β -, γ -інтерферону, відновлюють баланс прозапальних (інтерлейкін-2, фактор некрозу пухлин- α) та протизапальних (інтерлейкін-10) цитокінів [11].

Однак повне знищення вірусу за використання інтерферонів та їхніх індукторів неможливе, адже дисбаланс клітинного імунітету при ПВІ підтверджується такими даними, як поєднання спонтанної регресії гіперпластичних проявів ПВІ з інфільтрацією оточуючих тканин лімфоцитами і макрофагами. Результати деяких досліджень свідчать про зв'язок елімінації ВПЛ з організму з появою відповідей Т-хелперів на С-кінцевий домен вірусного білка Е₂.

Один із найбільш перспективних напрямків у лікуванні та вторинній профілактиці ПВІ є застосування прямих противірусних препаратів – природних флавоноїдів (одержаних з суміші *Herba Deschampsia caespitosa* L. та *Herba Calamagrostis epigeios* L.), які одночасно є імуномодуляторами, активізують апоптоз та здійснюють антипроліферативну дію на клітину. Слід підкреслити, що завдяки здатності безпосередньо впливати на активність вірусоспецифічних ферментів ДНК- та РНК-полімераз, застосування даної групи лікарських засобів чинить виражений прямий віростатичний ефект на віруси ДНК- та РНК-груп, включаючи папіломавірус людини [16–18].

Одночасне комплексне системне та місцеве застосування природних флавоноїдів може використовуватися для успішного лікування CIN I та CIN II без хірургічного втручання [19, 20].

Комплексне системне та місцеве застосування флавоноїдів, інтерферонів у перед- і післяхірургічному лікуванні (ДЕЕ, кріо- або лазерна коагуляція, РХЛ) є незаперечно ефективною підготовкою з метою зниження частоти рецидивів [11] та збереження репродуктивного здоров'я жінок.

Місцеве лікування передбачає видалення змінених ділянок епітелію різними методами: кріодеструкцією, радіохвильовим методом, лазерним випромінюванням, діатермоексцизією чи конізацією.

Лікування хірургічним шляхом означає видалення уражених ділянок. Застосовується в основному за наявності великих уражень тканин, при підозрі на злоякісні утворення.

- **Кріодеструкція** передбачає заморожування новоутворень за допомогою рідкого азоту. Ефективність даного методу досягає 54,8–75%. Така відносно невисока ефективність є наслідком життєздатності вірусу навіть після його заморожування. Кріотерапія нетоксична, але може спричинити біль під час «відтанення» тканин. З побічних ефектів слід відзначити можливість появи пухирів та виразок. При проведенні кріотерапії на ШМ зрідка відбувається глибоке пошкодження тканин, що може призводити до утворення рубцевої деформації, що згодом проявиться у формі стенозу, атрезії каналу ШМ, дистонії ШМ від час пологів.
- За допомогою **радіохвильової коагуляції** усуваються гострокінцеві кондиломи. Для цього застосовується радіохвильовий ніж. За допомогою радіохірургічного впливу можна провести широкий спектр ексцизії ШМ, також виконувати операції LLETZ (обширна петлева ексцизія зони трансформації). Ефект розрізу досягається за допомогою тепла, що виділяється під час опору, який тканини чинять проникненню високочастотних радіохвиль. Останні «випаровують»

клітини, безпосередньо стикаючись з електродом. Петльові та скальпельні електроди використовують для ексцизії, розрізу і «шліфування» тканин; кулькові електроди – для коагуляції. За допомогою радіохірургічного методу також можливе проведення конізації ШМ. Більшість операцій проводять під місцевою анестезією. Перевагами радіохірургічного впливу є: швидкість лікування; відсутність обуглювання, усунення труднощів під час розсікання тканин; відсутність кровотечі і больових відчуттів під час операції. Цей метод лікування не спричинює утворень струпу і рубців, удвічі скорочує терміни епітелізації, зберігає архітектоніку ШМ. Ефективність радіохірургічного лікування становить у середньому від 86 до 90%.

- **Лазерне випромінювання** – ліквідація новоутворень за допомогою лазера. Це єдина процедура, що підходить вагітним для усунення кондилом. Але лікування за допомогою цієї процедури не виключає утворення рубців. Досить ефективним і безпечним методом лікування є використання лазера. Головними перевагами CO₂-лазера є контрольоване випарювання біотканин без некрозу сусідніх ділянок, відсутність поширення пухлинних клітин під час операції і підвищеної відновної здатності країв лазерної рани. З побічних ефектів слід відзначити наявність кровотечі в інтраопераційний період. Загоєння лазерних ран відбувається первинним натягом з мінімальним рубцюванням. Ефективність використання лазерів при комбінованій терапії ПВІ ШМ становить 86–96%. Але одним з важливих недоліків лазеротерапії є ризик рецидивів за наявності зони трансформації 3-го типу, тому що лазерний промінь не зачіпає патологічні процеси, що розташовані у каналі ШМ.
- **Діатермокоагуляція** є методом видалення кондилом високочастотним випромінюванням або електроножем. Діатермоконізація є одним з найбільш радикальних методів видалення вогнищ ураження. Ефективність становить 76,7–90%. Однак підвищена травматичність втручання, часті ускладнення (стенози каналу ШМ, ендометріоз, пошкодження перешийку матки внаслідок глибокого ураження тканин, подальші порушення репродуктивної функції) обмежують її застосування у молодих жінок.
- **Гістеректомія**. Показання: • CIN III з локалізацією у цервікальному каналі; вік жінки старше 50 років, технічна неможливість проведення конізації у зв'язку з анатомічними особливостями; • поєднання з міомою матки або пухлинами яєчників; рецидиви після ексцизійних методів лікування. При розповсюдженні процесу на склепіння піхви показана екстирпація матки з верхньою третиною піхви.

Диспансерне спостереження після лікування доброякісних процесів проводиться протягом 3 міс, при цьому рекомендується обмежити статеве життя та використання місцево свічок з метилурацилом, гіалуронідазою або тіотриазоліном [15].

Після лікування CIN диспансерне спостереження продовжують до 2 років.

Велике значення для кінцевого результату оперативного лікування має ведення післяопераційного періоду. Ексцизія є частою причиною стенозу та інших ускладнень. Це пояснюється тим, що фаза загоєння на ШМ така сама, як і в будь-якій іншій частині людського тіла. Треба розуміти, що після оперативного лікування рана зазнає інфікування анаеробною флорою. У фазі регенерації необхідно підтримати проліферацію.

З метою проведення протирецидивної терапії і сприяння відновленню і зміцненню імунної системи, що особливо важливо у боротьбі з ВПЛ, необхідне призначення препаратів з прямою противірусною дією (флавоноїди).

Важливим моментом є ведення CIN під час вагітності. Американські рекомендації та рекомендації ВООЗ наголошують, що під час вагітності лікуванню підлягає лише інвазивний рак, тому завдання лікаря полягає у виключенні у пацієнтки діагнозу «Інвазивний рак».

Проте лікування жінок під час вагітності має певні труднощі через неможливість використання лікарських засобів багатьох класів, які заборонено чи не рекомендовано до застосування у вагітних. У той самий час препарати, які одночасно поєднують пряму противірусну дію та імуномодуляторну активність і дозволені до застосування у період гестації (природні флавоноїди), можуть не лише підвищити ефективність лікування тих чи інших захворювань, спричинених вірусами, але і за рахунок цього знизити частоту акушерських та перинатальних ускладнень вагітності у таких жінок.

Можливості профілактики РШМ шляхом вакцинації проти ВПЛ

Для профілактики ВПЛ необхідно створити умови для утворення в організмі людини специфічних довготривалих циркулюючих антитіл проти ВПЛ, що можливо тільки у випадку вакцинації. Первинна профілактика РШМ полягає у проведенні заходів стосовно осіб, які не мають ознак захворювання, з метою попередження його розвитку в подальшому. Класичним прикладом первинної профілактики РШМ є вакцинація дівчаток-підлітків до початку статевого життя.

Одним з ефективних методів боротьби з ВПЛ є вакцинація. Сьогодні у клініці використовують два види вакцин для профілактики ВПЛ, і нещодавно з'явилася третя – дев'ятивалентна вакцина, механізм дії яких пов'язаний з включенням клітинного імунітету, а також активацією антитіл класу IgG [16]. Вони виготовлені з очищених структурних білків L1, які формують типоспецифічні для ВПЛ порожні раковини або вірусоподібні частки (VLPs): ВПЛ-6, ВПЛ-11, ВПЛ-16, ВПЛ-18 – чотирьохвалентна вакцина, ВПЛ-16, ВПЛ-18 – двовалентна вакцина і ВПЛ-6, ВПЛ-11, ВПЛ-16, ВПЛ-18, ВПЛ-31, ВПЛ-33, ВПЛ-45, ВПЛ-52, ВПЛ-58 – дев'ятивалентна вакцина.

Вакцини не містять живих біологічних продуктів або вірусних ДНК (неінфекційні). Вакцини проти ВПЛ призначені для профілактики захворювання, але не для терапії. Слід зазначити, що вакцина не захищає проти всіх типів ВПЛ. Це означає, що вона не буде запобігати розвитку усіх випадків цервікального раку або статевих папілом.

Близько 30% випадків цервікального раку не будуть попереджені вакцинацією (необхідно регулярне проведення ПАП-тесту), оскільки вакцина не впливає на інші онкогенні штами. Також вакцина не запобігає виникненню у близько 10% випадків статевих папілом і при цьому не попереджає інших статевих інфекцій.

Вторинна профілактика РШМ полягає у ранньому виявленні і лікуванні жінок, які мають передракові зміни на ШМ, з метою попередження у подальшому розвитку інвазивного раку. Третинною профілактикою РШМ є комплексне чи комбіноване лікування, що включає оперативне втручання у поєднанні з променевою і хіміотерапією на фоні етіотропного лікування.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

- Human papillomavirus infection // Introduction of HPV vaccines in European Union countries – an update. – 2012.
- Bruni L., Diaz M., Castellsague X. Cervical Human Papillomavirus Prevalence in 5 Continents: Meta-Analysis of 1 Million Women with Normal Cytological Findings // J. Infect. Dis. – 2010. – Vol. 202 (15 December). – P. 1790.
- Cutts F.T., Franceschi S., Goldie S. Human papillomavirus and HPV vaccines: a review // Bulletin of the World Health Organization. – 2009.
- Atkinson W., Wolfe S., Hamborsky J. Human Papillomavirus // Epidemiology and Prevention of Vaccine Preventable Diseases [The Pink Book: Course Textbook]. – 12th Edition Second Printing, 2012.
- Atkinson W., Wolfe S., Hamborsky J. Human Papillomavirus // Epidemiology and Prevention of Vaccine Preventable Diseases. [The Pink Book: Course Textbook]. – 12th Edition Second Printing, 2012.
- A. Herbert, C. Bergeron, H. Wiener et al. European guidelines for quality assurance in cervical cancer screening: recommendations for cervical cytology terminology. Cytopathology 2007; 18: 213–219.
- M. Arbyn, A. Anttila, J. Jordan et al. European guidelines for quality assurance in cervical cancer screening Second Edition, 2008.
- Comprehensive Cervical Cancer Control: A guide to essential practice, 2010, World Health Organization, www://whqlibdoc.who.int/publications/2006/9241547006_eng.pdfua=1.
- European guidelines for quality assurance in cervical cancer screening: recommendations for collecting samples for conventional and liquid-based cytology (2007).
- Berzolla C.E. Dysplasia and malignancy in endocervical polyps / C.E. Berzolla // J Womens Health (Larchmt). – 2007. – Nov. 16 (9). – P. 1317–1321.
- Джей Наомі. Папіломавірусна інфекція у жінок / Джей Наомі, Мосціцкі Анна-Барбара // Жінка і здоров'я. – 2010. – Т. 2. – 196.
- Патология шейки и тела матки: руководство для врачей акушеров-гинекологов, онкологов, цитологов, гистологов, преподавателей и студентов мед. ин-тов / под ред. Е.В. Коханевич. – Нежин: Гидромакс, 2009. – 350 с.
- Тимуш Э., Адамс К. Шейка матки. Цитологический атлас / Э. Ти-муш, К. Адамс: пер. с англ. под ред. Н.И. Кондрикова. – М.: Практическая медицина, 2009. – 251 с.
- Данилова Н.В. Опухоли шейки матки. Морфологическая диагностика и генетика: Руководство для врачей / Н.В. Данилова, Ю.Ю. Андреева, Л.Э. Завалишина, Т.В. Кекеева, П.Г. Мальков, Г.А. Франк; под ред. Ю.Ю. Андреевой, Г.А. Франка. – М.: Практическая медицина, 2012. – 116 с.
- Волошина Н.Н., Волошин Н.А. Скрининг и профилактика рака шейки матки. – Запорожье: Печатный мир, 2010. – 155 с.
- Войтенко Г.Н., Коханов И.В. Фармакоэкономическое обоснование применения препарата протефлазид в терапии папилломавирусной инфекции // «Рецепт». – 2016. – Т. 19, № 3.
- Zaporozhan V.N., Marichere V.G., Dimcheva L.I. Застосування флавоно-вих глікозидів у терапії генітальної папіломавірусної інфекції у жінок // Application of flavonivuh glycosides papillomavirusnoy therapy of genital infection in women. Journal of Health Sciences. 2014; 4 (12) : 93–104. ISSN 1429-9623 / 2300-665X.
- Особливості перебігу вагітності та пологів у жінок з багатопліддям / Б.М. Венцківський, І.В. Поладич, В.В. Біла, О.Ю. Костенко, К.С. Казидуб // Медицина транспорту України. – 2015. – № 3–4. – С. 8–15.
- Ventskovsky B. Proteflazid® in the treatment and prevention of human herpesvirus infection in pregnant women: a meta-analysis of clinical trials results / B. Ventskovsky, O. Grynevych, MD, V. Mikhailov, M. Lesnikova, L. Yaschenko, T. Broun // American Journal of Science and Technologies. – 2016. – № 1 (21). – January-June. – P. 983–1002.
- Годлевська Н.А. Ефективність системного та місцевого застосування препарату Протефлазид® у лікуванні патології шийки матки, спричиненої папіломавірусною інфекцією / Н.А. Годлевська, А.В. Старовір // Здоров'я жінчини. – 2012. – № 3 (69). – С. 80–83.
- Годлевська Н.А. Клінічна ефективність місцевого застосування вагінальних супозиторіїв Протефлазид® у лікуванні цервікальної інтраепітеліальної неоплазії легкого та помірного ступенів, зумовленої вірусом папіломи людини / Н.А. Годлевська, А.В. Старовір // Здоров'я жінчини. – 2017. – № 2 (118). – С. 55–60.

Современная тактика лечения железодефицитной анемии

С.Н. Гайдукова, С.В. Выдыборец

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

Рассмотрен современный взгляд на проблему железодефицитной анемии (ЖДА) с точки зрения эпидемиологии, этиологии, патогенеза, представлены современные методы лабораторной диагностики ЖДА. Изложены представления о метаболизме железа в организме и патогенетические механизмы формирования клинических и лабораторных симптомов. Обсуждается диагностическое значение лабораторных методов, применяемых для диагностики ЖДА. Сделан вывод о комплексном подходе при лабораторной диагностике ЖДА. В статье авторы объясняют механизмы низкой эффективности лечения ЖДА и предлагают способы решения проблемы с учетом опубликованных последних научных исследований. В статье затронуты вопросы имплементации Унифицированного клинического протокола первичной, вторичной (специализированной) медицинской помощи «Железодефицитная анемия» в практическую деятельность.

: железодефицитная анемия, обмен железа, препараты железа, лечение.

От дефицита железа в мире страдает 1/5 часть человечества, особенно женщины детородного возраста и дети [1, 2, 4]. Крайним проявлением железодефицитного состояния является развитие железодефицитной анемии (ЖДА) [6, 12]. Удельный вес ЖДА в структуре всех анемий составляет около 80% [1, 2, 6]. В Украине распространенность ЖДА составляет 1011,83 на 100 тыс. взрослого населения, а заболеваемость – 164,11 на 100 тыс. [3]. Клинические проявления ЖДА настолько разнообразны, что, несмотря на давнюю историю изучения, сегодня остается актуальной проблема ее диагностики [4–7, 11, 12]. Практика показывает, что врачи практического здравоохранения если и знакомы с основными методами лабораторной диагностики ЖДА, то недостаточно умело их используют, а полученные результаты не всегда правильно интерпретируют. Такое недостаточное знание сопровождается назначением дополнительных исследований, зачастую дорогостоящих, потерей драгоценного времени на диагностические поиски, что отодвигает во времени назначение патогенетически обоснованного лечения.

Цель исследования: обобщить и систематизировать данные литературы относительно основных методов диагностики ЖДА, их применения, продемонстрировать практическое значение и определить современную стратегию лечения в соответствии с рекомендациями Унифицированного клинического протокола первичной, вторичной (специализированной) медицинской помощи «Железодефицитная анемия».

Для проведения какого-либо диагностического поиска врач должен четко представлять причины, патогенетические механизмы развития и клинические проявления (как классические, так и нетипичные) того или иного заболевания. Все это в полной мере может быть интерполировано на дефицит железа (ДЖ). Поэтому важно вспомнить основные моменты относительно метаболизма железа в организме. У взрослого человека содержится 4–6 г железа (50 мг/кг массы у мужчин и 35 мг/кг у женщин). У доношенных новорожденных содержание железа составляет 70–75 мг/кг массы

тела [6]. Поступление экзогенного железа в организм осуществляется за счет его усвоения из пищевых продуктов. Физиологическая потребность в железе состоит из компенсации его потерь с калом, мочой, потом, а также расходов на синтез гемоглобина, обеспечение деятельности энзимов, обновление запасов в виде депо.

Все железо, которое содержится в организме, условно можно разделить на:

- функциональное – входящее в состав эритрокариоцитов костного мозга и циркулирующих эритроцитов, ферментов и миоглобина;
- транспортное – связанное с трансферрином;
- депонированное – связанное с ферритином и гемосидерином;
- железо, образующее лабильный пул.

Данные о структуре фонда железа в организме, основные железосодержащие субстраты и их физиологические функции приведены в табл. 1. Суточная потребность взрослого человека в железе составляет 1,0–1,5 мг. Следует отметить, что с пищей всасывается около 10% железа.

Если запасы железа в организме достаточны, то такое железо теряется со слущенным эпителием, а при ДЖ большая его часть, не задерживаясь в слизистой оболочке, поступает в кровоток, где соединяется с белком-переносчиком трансферрином. В слизистой оболочке кишечника имеется транспортная система, регулирующая всасывание железа в зависимости от потребности организма. Эта система расположена в двенадцатиперстной кишке и верхнем отделе тощей кишки. При ДЖ всасывание происходит на всем протяжении кишечника. ДЖ сопровождается увеличением содержания трансферрина и трансферриновых рецепторов на поверхности энтероцитов, что приводит к повышению абсорбции и транспортной способности в клетках слизистой оболочки. Основное количество железа, которое необходимо организму для процессов синтеза, поступает из макрофагов при его рециркуляции из стареющих эритроцитов. Этот процесс осуществляется ферропортином, гемовой оксидазой, дуоденальным транспортером двухвалентных металлов (DMT-1). В то же время DMT-1 кроме железа способен связывать и транспортировать другие двухвалентные металлы, например цинк, медь, марганец и др., что в какой-то степени снижает процессы абсорбции железа. Однако, учитывая существенную роль ряда двухвалентных элементов в процессах эритропоэза, не следует пренебрегать этим фактом.

Так, медь относят к биотикам, недостаточность которых приводит к значительным нарушениям в обмене веществ. При нарушении обмена меди могут выявлять нарушения метаболизма железа. Дефицит меди, как и дефицит железа, проявляется гипохромной анемией, которая протекает с нейтропенией. Нейтропения является одним из ранних признаков дефицита меди. Кроме этих признаков выявляют гипокупремию, снижение показателей метаболизма железа, снижение уровня церулоплазмينا в плазме крови, гипопротеинемию, что может сочетаться со склонностью к диарее, изме-

Таблица 1

Структура фонда железа в организме, основные железосодержащие субстраты и их физиологические функции

№ п/п	Субстрат	% в организме	Основная физиологическая функция
1.	Функциональное железо	~73,99	п.п. 1.1-1.7
1.1	Гемоглобин	~70,59	Кислородотранспортная функция с кровью
1.2	Миоглобин	~3,2	Транспорт кислорода в мышцах
1.3	Цитохромы	~0,1	Обеспечение тканевого дыхания
1.4	Пероксидаза	~3,2	Окисление вещества при помощи перекиси водорода
1.5	Каталаза	~0,1	Редукция перекиси водорода
1.6	Ксантиноксидаза	~0,1	Образование мочевой кислоты
1.7	Ацетил-КоА-дегидрогеназа, сукцинатдегидрогеназа, НАД-Н-дегидрогеназа и т.д.	~0,1	Обеспечение окислительно-восстановительных реакций
2.	Транспортное железо	~0,1	Железо в составе белков-носителей
2.1	Трансферрин		Транспортирование железа
3.	Депонированное железо	~26	Железосодержащие субстраты
3.1	Гемосидерин		Белок депо, удельный вес железа, составляет 1/3 массы
3.2	Ферритин		Белок депо железа, лабильная форма, удельный вес железа составляет 1/5 массы
4.	Лабильный пул железа	~	Железо межклеточных промежутков и фиксированное на поверхности клеток

нениями костей. При дефиците меди выявляют гипокуперию и снижение уровня церулоплазмينا в сыворотке крови.

Цинк представлен в структуре более 200 металлоэнзимов, что позволяет говорить о его незаменимости для обеспечения жизнедеятельности организма. Как составляющая часть энзимов цикла Кребса, он обеспечивает окисление двухвалентного железа для активации перекисного окисления липидов. Цинк влияет на включение и высвобождение железа из ферритина, процессы синтеза ДНК, РНК, белков, процессы деления клеток.

Значение марганца в организме как биогенного элемента также велико, поскольку он способен регулировать окислительно-восстановительные процессы, его метаболизм тесно связан с обменом других микроэлементов, прежде всего железа.

Если достигнут баланс железа, то часть его сохраняется в клетках в форме внутриклеточного ферритина. Апоферритин является сохраняющим белком для железа. Это звено в цепи метаболизма железа является медленно обменивающимся пулом железа в эритроцитах. Если в нем нет необходимости, то через несколько дней внутриклеточный ферритин элиминируется при физиологическом слущивании эпителиальных клеток. После того как железо поступило из просвета кишечника в циркулирующую кровь, оно соединяется с трансферрином плазмы крови.

Трансферрин – транспортный белок с молекулярной массой около 88000 Д, который относится к группе бета-глобулинов. Синтез трансферрина происходит в основном в печени и в небольших количествах в лимфоидной ткани, грудной железе, тестикулах и яичниках. Каждая молекула трансферрина может связывать две молекулы трехвалентного железа. В норме трансферрин насыщен железом не полностью, а приблизительно на 30%. Насыщение трансферрина представляет собой соотношение концентрации железа сыворотки к концентрации трансферрина сыворотки (корректирующий коэффициент 1,41) и определяется по формуле:

$$\text{насыщение трансферрина (\%)} = [\text{железо (мкг/дл)} : (\text{трансферрин (мг/дл)} \times 1,41)] \times 100$$

Трансферрин переносит железо к эритрокариотам костного мозга и тканевым депо, осуществляет его обратный транспорт из макрофагов и тканевых депо в места синтеза железосодержащих соединений. Комплекс железо-транс-

феррин связывается со специфическими для трансферрина рецепторами на клетках органов-мишеней. Металлсвязывающий участок молекулы не является специфичным для железа. Трансферрин может связывать также кобальт, магний, медь, цинк и хром, однако сродство к этим металлам ниже, чем к железу. Роль трансферрина сводится также к связыванию избыточно поступившего железа, поскольку вне связи с белком оно токсично для организма. Многие клетки организма нуждаются в трансферрине для роста. В иммунной системе присутствие трансферрина является обязательным условием для митогенной пролиферации Т-лимфоцитов. Трансферрин относят к белкам острой фазы, отражающим иммунологическую реактивность организма. Время распада железо-трансферринового комплекса составляет от 70 до 140 мин.

Депонирование железа осуществляется белками ферритином и гемосидерином. Ферритин определяется почти во всех тканях, особенно высока тканевая концентрация и синтетическая способность в печени, селезенке и костном мозге. Ферритин имеет молекулярную массу 440 000 Д. Белок в свободном от железа виде называется апоферритином. Ферритин состоит из белковой оболочки, которая окружает ядро трехвалентного железа в виде комплексов окиси и фосфата железа. Каждая молекула апоферритина может абсорбировать до 5000 атомов железа, однако большинство молекул ферритина содержат от 1000 до 3000 атомов железа. Функция ферритина сводится в основном к созданию запасов железа и к быстрой мобилизации последнего в зависимости от потребности. У здоровых людей концентрация ферритина в сыворотке крови прямо коррелирует с количеством депонированного железа в организме. Сравнительные исследования показали, что при ДЖ, который не сопровождается соматическими заболеваниями, также, как и при первичной или вторичной перегрузке железом, показатели ферритина в сыворотке крови дают достаточно точное представление о количестве железа в организме. Исходя из этого, в клинической диагностике показатель уровня ферритина рекомендуют использовать как параметр, позволяющий оценивать пул депонированного железа [6, 10].

Гемосидерин – производное ферритина с более высокой концентрацией железа. В организме он присутствует в основном при избыточном отложении железа. Иммунологически подтверждено, что гемосидерин идентичен ферритину,

но с более высоким содержанием железа. Он обнаруживается в макрофагах костного мозга, селезенки, купферовских клетках печени. Гемосидерин содержит трехвалентное железо в форме гидроксидов (29–35% по массе). Гемосидерин легко различим микроскопически, а также идентифицируется при помощи гистохимической реакции с желтой кровяной солью и соляной кислотой.

При помощи лабораторных методов исследования можно количественно оценить:

- содержание железа в сыворотке (определение сывороточного железа);
- способность сыворотки транспортировать железо (определение трансферрина в сыворотке и процент насыщения трансферрина железом, определение общей железосвязывающей способности сыворотки (ОЖСС);
- депонирование и мобилизацию железа из депо (определение ферритина сыворотки);
- состояние эритропоэза (подсчет эритроцитов в периферической крови);
- определение концентрации гемоглобина;
- содержание гемоглобина в одном эритроците (MNC), среднего объема эритроцитов (MCV);
- содержание гепсидина;
- исследование пунктата костного мозга;
- цитохимическое определение железа в эритроцитах и эритроцитах).

Патогенетическим фактором дефицита железа является его отрицательный баланс, обусловленный несоответствием между употреблением с пищей, резорбцией, усвоением или повышенными потерями с кровотечениями [6]. Дефицит железа может возникать вторично при нарушениях метаболизма других микроэлементов – меди, цинка, марганца, молибдена, ванадия и др. Латентный дефицит железа характеризуется уменьшением его тканевых запасов и транспортного фонда, но без снижения уровня гемоглобина. ЖДА характеризуется также уменьшением содержания гемоглобина [4–6]. В отличие от большинства других анемий ЖДА, как правило, не сопровождается значительным уменьшением количества эритроцитов в единице объема крови [12].

Сроки развития железодефицитного состояния или наличие признаков ЖДА определяются величиной запасов железа [4–6]. Клинические проявления ЖДА обусловлены наличием как анемического, так и сидеропенического синдромов. Анемический синдром проявляется неспецифическими симптомами: общей слабостью, повышенной утомляемостью, сонливостью, снижением работоспособности, головной болью, головокружениями, кратковременными потерями сознания, сердцебиением, одышкой при ходьбе и физических нагрузках, бледностью кожи и т.д. Сидеропенический синдром обусловлен дефицитом железа в тканях и его проявлением может быть изменение как кожных покровов (их сухость) так и придатков кожи – ломкость и исчерченность ногтей, выпадение волос, невозможность отрастить длинные волосы из-за их ломкости, ангулярный стоматит, ощущение покалывания и жжения языка, извращения вкуса (pica chlorotica) в виде пристрастия к несъедобным вещам (мела, пепла, глины, земли, льда, зубной пасты и т.д.) и обоняния – пристрастия к запаху резины, бензина, паленого, краски, ацетона и т.д. В ротовой полости, как и по ходу всего пищеварительного тракта, выявляются атрофические изменения, формируется глоссит. Морфофункциональные изменения пищеварительного тракта обуславливают снижение аппетита и анорексию, сидеропеническую дисфагию, отрыжку и рвоту после еды. Наблюдаются уменьшение кислотообразующей функции желудка, активности амилазы, липазы, трипсина. Следствием указанных изменений в пищеварительном тракте является формирование синдрома мальабсорбции.

Проявлением сидеропенического синдрома может быть энурез и дизурические явления. Мышечную слабость, наблюдаемую у преобладающего числа больных ЖДА, объясняют дефицитом железосодержащих ферментов. Дистрофические изменения склер глаз проявляются специфическими изменениями в виде симптома «голубых склер».

Для лабораторной диагностики ЖДА используют множество методов (табл. 2). Прежде всего это гемоглобинометрия, определение количества эритроцитов и их морфологическая характеристика, эритроцитометрия, определение гематокритного числа, цветового показателя и индексов эритроцитов, подсчет количества ретикулоцитов [4–6]. Следует отметить, что врачи практического здравоохранения недооценивают диагностическое значение указанных выше параметров. В поликлиниках и стационарах все еще существует практика «короткого» исследования крови без изучения морфологии эритроцитов и определения количества ретикулоцитов у больных анемией.

Доступным, и в тоже время информативным показателем, который является одним из главных признаков ЖДА, есть цветовой показатель. Он отражает содержание гемоглобина в эритроците и представляет собой расчетную величину [6]. Однако необходимо подчеркнуть, что гипохромия не является специфическим признаком, характерным только для ЖДА. Гипохромными могут быть анемии, обусловленные дефицитом меди, цинка, марганца, нарушением обмена порфиринов, свинцовой интоксикацией, инфекционными и воспалительными процессами [6, 7]. Можно утверждать, что изменения данного показателя следует учитывать в комплексе с другими лабораторными признаками ЖДА.

ЖДА имеет несколько степеней:

- легкая (уровень гемоглобина 90–110 г/л);
- средняя (уровень гемоглобина 89–70 г/л);
- тяжелая (уровень гемоглобина менее 69 г/л).

Результаты эритроцитометрии являются существенным моментом для уточнения характера анемии. Так, для ЖДА свойственно смещение эритроцитометрической кривой Прайс–Джонса влево, поскольку в периферической крови много микроцитов [6]. Микроцитами называют эритроциты с диаметром 6,9 мкм и менее. У здоровых людей эритроциты в зависимости от диаметра распределяются таким образом: нормоциты (диаметр 7,0–8,0 мкм) – 68%, микроциты – 15,2%, макроциты (диаметр 8,0 мкм и более) – 16,8%. Необходимо учитывать, что в период активизации компенсаторно-приспособительных механизмов адаптации организма к гипоксии у больных ЖДА увеличивается количество макроцитов как отражение механизмов, направленных на ее устранение. Истощение же этих механизмов приводит к преобладанию микроцитоза в сочетании с гипохромией. Появляются мишеневидные эритроциты, анулоциты, а при глубоком дефиците железа – каплевидные эритроциты (дакриоциты) и плантоциты. Анизоцитоз и пойкилоцитоз являются лабораторными признаками ЖДА.

Гематокрит – это отношение объема плазмы к форменным элементам. Этот показатель используют для оценки степени анемии, а также для расчетов величин, которые отражают различные характеристики эритроцитов. Использование расчетов с учетом отклонения на гематокритное число делает более точными определения содержания биохимических параметров у больных анемиями и эритроцитозами.

Показатель MCH (Mean Corpuscular Hemoglobin) у больных ЖДА снижен, поскольку он отражает гипохромность. Показатель MCHC (Mean Corpuscular Hemoglobin Concentration) отражает степень насыщения эритроцита гемоглобином в процентах. Для ЖДА свойственно уменьшение данного показателя. Средний объем эритроцитов MCV (Mean Corpuscular Volum) также снижен при ЖДА. Вычис-

Таблица 2

Основные методы лабораторной диагностики ЖДА

Общий развернутый анализ крови с изучением морфологии и индексов эритроцитов
Гемоглобинометрия
Эритроцитометрия
Гематокритное число
Индексы эритроцитов
Цветовой показатель
Среднее содержание гемоглобина в эритроците (MCH)
Средняя концентрация гемоглобина в эритроците (MCHC)
Средний объем эритроцитов (MCV)
Средний диаметр эритроцитов
Показатель анизоцитоза эритроцитов (RDW)
Ретикулоциты и ретикулоцитарная формула
Оценка эффективности эритропоэза
Изучение показателей метаболизма железа
Железо сыворотки крови
Общая железосвязывающая способность сыворотки крови
Латентная железосвязывающая способность сыворотки крови
Коэффициент насыщения железом трансферрина
Уровень ферритина в сыворотке
Десфераловый тест
Исследование мокроты и промывных вод бронхов на гемосидерин
Радиологические методы изучения всасывания и кинетики железа
Анализ мочи на гемосидерин и гемоглобин
Методы спектрального анализа содержания железа и других элементов в биологических жидкостях
Рентген-флюоресцентный анализ
Атомно-абсорбционная спектроскопия
Нейтронно-активационный анализ
Определение содержания гепсидина в сыворотке крови и моче
Стернальная пункция с исследованием миелограммы и окрашиванием мазков костного мозга на железо
Метод Peris с берлинской лазурью
Метод с турбуленовым синим
Реакции с образованием сульфидов железа
Окрашивание на железо в сочетании с ШИК-реакцией
Определение содержания протопорфиринов в эритроцитах

ляют показатель путем деления гематокритного числа на общее количество эритроцитов в 1 мкл крови. Средний диаметр эритроцитов высчитывают путем умножения каждого процента клеток с определенным диаметром на его значение в мкм, сведенным к сумме этих делений, и умножения на 100. Для ЖДА свойственно снижение этого показателя относительно нормы ($7,55 \pm 0,099$ мкм).

Показатель анизоцитоза эритроцитов (RDW) рассчитывают как коэффициент вариации MCV:

$$RDW = SD / MCV \times 100\%,$$

где SD – стандартное среднеквадратическое отклонение объема эритроцитов от среднего значения.

В норме RDW равен 11,5–14,5%, а при ЖДА увеличивается [6].

Следует отметить, что анизоцитоз характеризует колебания объема эритроцитов и улавливается прибором при автоматическом подсчете точнее, чем при визуальной оценке мазка крови. Оценка степени анизоцитоза при помощи микроскопа может сопровождаться целым рядом ошибок. При высушивании эритроцитов в мазке крови их диаметр уменьшается на 10–20%. В толстых мазках эритроциты меньших размеров, нежели в тонких. Избавиться от артефактов позволяет только автоматизированный подсчет с применением кондуктометрического метода.

Определение количества ретикулоцитов в крови является существенным моментом лабораторной диагностики анемий. Для ЖДА свойственно нормальное содержание ретикулоцитов. Ретикулоциты – это молодые эритроциты, которые образуются вследствие утрачивания нормобластами ядер. По Гейльмейеру (1938) выделяют пять степеней зрелости. У здорового человека содержится от 2 до 10 ретикулоцитов на 1000 эритроцитов, причем в норме встречаются только ретикулоциты III и IV степени зрелости в соотношении 1/3:2/3 соответственно. Усиленная регенерация эритроидного ростка кроветворения сопровождается увеличением содержания ретикулоцитов 0, I, II степени зрелости. Такое явление называют левым сдвигом ретикулоцитарного ряда. Увеличение количества ретикулоцитов наблюдают при ЖДА на 7–10-й день при патогенетически обоснованном лечении (ретикулоцитарный криз) [4–6].

Таким образом, эритроциты периферической крови при ЖДА характеризуются гипохромией, микроцитозом, пойкилоцитозом (различная форма), анизоцитозом (разная величина), наличием патологических форм и, как правило, нормальным количеством ретикулоцитов.

Показатели метаболизма железа при ЖДА характеризуются уменьшением содержания железа в сыворотке (в норме у мужчин и женщин соответственно 13–30 мкмоль/л и 12–25 мкмоль/л), увеличением общей железосвязывающей способности сыворотки крови (норма 30–85 мкмоль/л). Разница между показателями общей железосвязывающей способности сыворотки крови и сывороточного железа отражает латентную железосвязывающую способность сыворотки (в норме менее 47 мкмоль/л). При ЖДА этот показатель повышен. Соотношение показателя железа сыворотки и общей железосвязывающей способности выражает насыщение трансферрина железом (норма 16–50%). При ЖДА этот показатель снижается. ЖДА характеризуется уменьшением содержания ферритина в сыворотке крови (норма 15–150 мкг/л). Оценка запасов железа в организме, кроме определения показателя ферритина, может быть осуществлена по десфераловому тесту. Суть последнего состоит в том, что после внутривенного введения 500 мг десферала у здорового человека с мочой выделяется от 0,8 мг до 1,2 мг железа, в то время как у больных ЖДА этот показатель снижен. Следует помнить, что пока-

занием для назначения данного теста может быть только невозможность доказать другими методами предполагаемый дефицит железа в организме больного [6]. Определение протопорфиринов в эритроцитах больных ЖДА показывает их увеличение (норма 18–89 мкмоль). По данным радиологических исследований выявляют увеличение клиренса железа плазмы.

На сегодняшний день наиболее точными методами количественного определения железа в биологических жидкостях и тканях являются: спектральный анализ, нейтронно-активационный, атомно-абсорбционный, рентген-флюоресцентный. Таким образом, ЖДА характеризуется нарушениями метаболизма железа в сыворотке, изменениями транс-

Критерии лабораторной диагностики ЖДА

Лабораторный показатель	Норма	Изменения при ЖДА
Морфологические изменения эритроцитов	Нормоциты – 68% Микроциты – 15,2% Макроциты – 16,8%	Микроцитоз сочетается с анизоцитозом, пойкилоцитозом, в наличии анулоциты, плантоциты
Цветовой показатель	0,86-1,05	Гипохромия, показатель менее 0,86
Содержание гемоглобина	Женщины – не менее 120 г/л Мужчины – не менее 130 г/л	Уменьшено
MCH	27-31 пг	Менее 27 пг
MCHC	33-37%	Менее 33%
MCV	80-100 фл	Снижен
RDW	11,5-14,5%	Увеличен
Средний диаметр эритроцитов	7,55±0,099 мкм	Уменьшен
Количество ретикулоцитов	2 – 10:1000	Не изменено
Коэффициент эффективного эритропоэза	0,06 – 0,08×10 ¹² л/сут	Не изменен или уменьшен
Сывороточное железо	Женщины – 12-25 мкмоль/л Мужчины – 13-30 мкмоль/л	Снижено
Общая железосвязывающая способность сыворотки крови	30-85 мкмоль/л	Повышена
Латентная железосвязывающая способность сыворотки	Менее 47 мкмоль/л	Выше 47 мкмоль/л
Насыщение трансферрина железом	16-15%	Уменьшено
Десфераловый тест	0,8-1,2 мг	Уменьшение
Содержание протопорфиринов в эритроцитах	18-89 мкмоль/л	Повышено
Окраска на железо	В косном мозге присутствуют сидеробласты	Исчезновение сидеробластов в пунктате
Содержание ферритина	15-150 мкг/л	Уменьшение

портного и депонированного фондов железа в организме. Критерии лабораторной диагностики ЖДА приведены в табл. 3.

Таким образом, лабораторным критерием ЖДА является гипохромная анемия, которая сопровождается морфологическими изменениями эритроцитов, уменьшением содержания сывороточного железа, увеличением общей железосвязывающей способности сыворотки крови, уменьшением насыщения трансферрина железом и снижением концентрации ферритина в сыворотке крови.

Во избежание ошибок при интерпретации результатов исследований необходимо помнить следующее. Полученные результаты исследований могут не отражать истинного содержания железа в сыворотке крови, если больной перед исследованием принимал препараты железа (даже кратковременно). Для определения железа следует использовать пластиковые или стеклянные пробирки, промытые перед исследованием соляной кислотой и дважды дистиллированной водой, поскольку обычное промывание не гарантирует защиту от внесения незначительных количеств железа. При центрифугировании пробирки следует закрывать пробками из пластмассы, поскольку в них может попасть железная пыль из центрифуги. Кровь для исследований следует брать натощак утром, поскольку существуют суточные биоритмы колебания концентрации железа в сыворотке. Показатели сывороточного железа могут изменяться в зависимости от фаз менструального цикла.

Учет изложенных выше фактов позволит избежать неточностей в исследованиях и ошибок в диагностике ЖДА.

Таким образом, ЖДА сопровождается формированием вторичных оксидативных нарушений на фоне дефицита железа, степень выраженности которых зависит от соматического состояния пациента и патофизиологических изменений в организме, что требует от врача вдумчивого подхода к выбору препарата для фармакотерапии.

В Украине происходит реформирование системы здравоохранения. Важной составляющей этого процесса является разработка медицинских стандартов, клинических протоколов и локальных протоколов оказания медицинской помощи, базирующихся на данных доказательной медицины. Важным событием стала разработка документа «Унифицированный клинический протокол первичной, вторичной (специализированной) медицинской помощи «Железодефицитная анемия», утвержденного приказом МЗ Украины № 709 от 02.11.2015 г. – «Залізодефіцитна анемія, Адаптована клінічна настанова, заснована на доказах (2015)». Документ четко регламентирует вопросы диагностики, терапии данного заболевания.

Тема безопасности лекарственных препаратов (ЛП) всегда находится в сфере публичных и медицинских интересов общества, поскольку касается самого широкого круга вопросов, которые связаны со здоровьем населения, качеством жизни каждого человека. Сформулированы основные требования к современным ЛП – эффективность, безопасность, доступность, приемлемость для пациента. Эффективность и безопасность ЛП имеют первоочередное значение при их выборе для лечения заболеваний. При этом существует правило – в первую очередь назначают препарат с минимумом побочных реакций (ПР).

Важным моментом разработанного документа «Унифицированный клинический протокол первичной, вторичной (специализированной) медицинской помощи «Железодефицитная анемия» является рекомендация, дающая право врачу подходить индивидуально к вопросам назначения препаратов железа. Прежде чем назначать лечение врач должен четко верифицировать диагноз. Согласно протоколу, кроме анализа жалоб и оценки объективного статуса клиницист должен оценить уровень гемоглобина, отметить наличие микроцитоза и установить снижение показателя содержания ферритина в плазме крови.

В документе указано, что порядок расположения препаратов железа в перечне не следует воспринимать как предпочтение одним – расположенным в начале перечня. Все препараты отличаются по дозировке железа и составу дополнительных компонентов и назначаются в зависимости от клинической ситуации врачом индивидуально.

Указывается, что лечение, как правило, следует проводить пероральными препаратами железа. Парентеральные препараты железа следует назначать только в случае клинически доказанной непереносимости пероральных средств, наличии синдрома мальабсорбции, обострении язвенной болезни, при неспецифическом язвенном колите, состояниях после резекции желудка и тонкого кишечника. Курс терапии должен иметь достаточную продолжительность. При этом необходимо по назначению врача продолжать поддерживающую терапию препаратами железа после нормализации концентрации гемоглобина.

После 21-го дня лечения препаратами железа проводится оценка общего анализа крови: оценивается прирост уровня гемоглобина, который в норме составляет 1 г/л в сутки. Положительная реакция на медикаментозное лечение интерпретируется при увеличении уровня гемоглобина примерно на 20 г/л от начала лечения. Если реакция на лечение положительная, то лечение продолжается в течение 3 мес, при тяжелой степени – 6 мес. После нормализации гемоглобина препараты железа назначают еще в течение 3 мес с целью пополнения депо железа в организме. В том случае, когда реакция интерпретируется как недостаточно эффективная, то ищут причины недостаточного ответа на лечение пероральными препаратами железа.

Причинами неэффективного лечения препаратами железа являются: неправильный диагноз, наличие сопутствующей патологии, не позволяющей предотвратить массивные потери железа (скрытые кровопотери, массивные глистные инвазии кровососущими паразитами), нарушение всасывания, недостаточная доза препарата из расчета на 1 кг массы тела в сутки, нарушение режима и регулярности приема препарата.

Пищевые добавки, содержащие железо, мультивитаминно-минеральные комплексы не могут рассматриваться при лечении ЖДА, поскольку они в лучшем случае содержат количество железа, необходимого для обеспечения физиологического комфорта, а не устранения дефицита железа, способны вызывать побочные эффекты со стороны пищеварительной системы и аллергические реакции.

Одним из эффективных пероральных препаратов железа является комплексный препарат органической соли железа (глюконат) в комбинации с микроэлементами медью и марганцем (коммерческое название Тотема). Медь и марганец участвуют в транспорте, хранении железа, синтезе гемоглобина. Тотема выпускается в виде орального раствора, что повышает биодоступность препарата и снижает вероятность раздражения слизистой оболочки пищеварительного тракта.

Препарат Тотема показан для коррекции ЖДС (прелатентного и латентного) и лечения ЖДА, обусловленной кровопотерями алиментарного происхождения, при повышенных потребностях организма в железе в период интенсивного роста, при беременности и лактации [7].

Уникальность и оригинальность состава препарата (кроме макроэлемента железа входят такие микроэлементы, как марганец и медь) определяет его преимущество перед другими препаратами железа. Медь и марганец всасываются в пищеварительном тракте аналогично железу – через систему двухвалентного транспортера металлов.

Имея возможность находиться в двух валентных состояниях, медь, в зависимости от природы и расположения лигандов, позволяет медьсодержащим белкам контролировать

широкий интервал окислительно-восстановительных процессов: активизирует тирозиназу, моноаминоксидазу, супердисульфатазу и ингибирует липазу, β -глюкоронидазу, амилазу слюны. Благодаря содержанию меди в супероксиддисмутазе, последняя проявляет протекторное действие относительно презептимального пространства и принимает участие в эпителиальной защите гастродуоденальной слизистой оболочки пищеварительной системы. Медь потенцирует действие инсулина и тропных гормонов гипофиза, является антагонистом цинка и селена. При участии меди происходят заключительные процессы созревания предшественников эритроцитов, в частности ретикулоцитов, в зрелую форму – эритроцит. При дефиците меди выявляют гипокупремию и снижение уровня церулоплазмينا в сыворотке.

Транспортировка марганца в крови осуществляется при помощи трансферрина. В этом белке-носителе концентрация марганца составляет 1–2% от концентрации железа в плазме крови. Гематологическим проявлением дефицита марганца является анемия, поскольку данный микроэлемент имеет непосредственное гемостимулирующее действие на красный росток кроветворения [12].

Таким образом, наличие в составе препарата Тотема микроэлементов меди и марганца, содержащихся в количествах, не превышающих суточную физиологическую потребность, их тесную взаимосвязь с метаболизмом железа и многоплановое влияние на обменные процессы и гемопоэз, делают данный препарат незаменимым при лечении ЖДА. Тотема представляет собой уникальный комплексный антианемический препарат, содержащий кроме железа два важнейших незаменимых микроэлемента – медь и марганец – в оптимальных дозах, обеспечивающих физиологические потребности организма в этих микроэлементах, а также максимальный терапевтический эффект при лечении железодефицитной анемии у взрослых и детей [7].

Взрослым препарат назначают из расчета 100–200 мг элементарного железа в сутки. В профилактических целях в период беременности – 50 мг элементарного железа в сутки в течение II и III триместров. Детям, начиная с месячного возраста, назначают по 5–10 мг элементарного железа в сутки на 1 кг массы тела. Продолжительность лечения определяет врач индивидуально.

Взрослым с легкой и средней степенью тяжести ЖДА назначают оральные формы железа из расчета 1–1,5 мг элементарного железа на 1 кг массы больного, при тяжелом течении – не менее 2 мг/кг, детям школьного возраста 2–4 мг/кг, а дошкольного – 4–6 мг/кг. В педиатрической практике существуют специальные формулы, позволяющие высчитывать суточную и курсовую дозу железа.

Критерием эффективности лечения препаратами железа при ЖДА является наличие ретикулоцитоза в периферической крови на 5–10-й день от начала назначения терапии. Отсутствие ретикулоцитоза свидетельствует о том, что лечение патогенетически не обосновано, то есть или диагноз верифицирован неправильно, или недостаточная суточная доза назначенного препарата железа. Косвенным признаком эффективного лечения препаратами железа является повышение концентрации гемоглобина за сутки не менее чем на 1 г/л. Этот показатель может меняться в зависимости от степени выраженности анемии: чем тяжелее течение, тем, как правило, больше прирост гемоглобина. Первый этап лечения пероральными препаратами железа должен длиться до полного восстановления уровня гемоглобина, количества эритроцитов, показателя гематокрита (курс 1,5–2 мес). Следующий этап – насыщение депо железа (курс 2–3 мес). Он необходим для восстановления запасов железа, что контролируется по показателю концентрации ферритина в сыворотке крови (при условии устранения причины, обусловившей дефицит железа). После насыщения депо же-

леза дозу препаратів зменшують до 30–60 мг в сутки. Якщо источник кровопотери неможливо усунути, то прийом препаратів заліза регулярно повторюють під контролем показателів метаболізму заліза і картини периферическої крові.

Висновки

1. Железодефицитная анемия (ЖДА) характеризуется специфическими механизмами формирования клинических и лабораторных проявлений.
2. Существует комплекс лабораторных методов, применение которых значительно повышает верификацию диагноза и сокращает время диагностических поисков.
3. Только комплексная оценка лабораторных и клиниче-

ских данных, их всесторонний анализ позволяют установить точный диагноз ЖДА.

4. При назначении препаратов железа следует учитывать индивидуальные особенности организма пациента, выраженность дефицита железа по показателю уровня ферритина в сыворотке крови, наличие сопутствующей патологии, возраст.

5. Топема представляет собой уникальный комплексный антианемический препарат, содержащий кроме железа два важнейших незаменимых микроэлемента – медь и марганец. Препарат в оптимальных дозах обеспечивает физиологические потребности организма в этих микроэлементах, а также максимальный терапевтический эффект при лечении железодефицитной анемии у взрослых и детей.

Сучасна тактика лікування залізодефіцитної анемії С.М. Гайдуківа, С.В. Видиборець

Розглянуто сучасні погляди на проблему залізодефіцитної анемії (ЗДА) з точки зору її епідеміології, етіології, патогенезу, представлені сучасні методи лабораторної діагностики ЗДА. Викладені уявлення щодо метаболізму заліза в організмі та патогенетичні механізми формування клінічних і лабораторних симптомів. Обговорюється діагностичне значення лабораторних методів, які застосовують для діагностики ЗДА. Зроблено висновок щодо необхідності комплексного підходу у разі лабораторної діагностики ЗДА. У статті автори обґрунтовують механізми низької ефективності лікування ЗДА і пропонують способи вирішення проблеми з урахуванням опублікованих останніх наукових досліджень. У статті розглянуто питання імплементації Уніфікованого клінічного протоколу первинної, вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги «Залізодефіцитна анемія» у практичну діяльність.

залізодефіцитна анемія, обмін заліза, препарати заліза, лікування.

Modern treatment strategy of iron deficient anemia S.N. Gaidukova, S.V. Vydyborets

Modern views of epidemiology, etiology and pathogenesis of iron deficiency anemia (IDA) are considered. This review deals with up-to-date methods of the laboratory diagnostics of IDA. Some ideas of iron metabolism in an organism and pathogenetic mechanisms of clinical and laboratory symptoms are briefly presented. The diagnostic value of laboratory methods for diagnosing IDA is interpreted. A conclusion is drawn about the integrated approach to the diagnostics of IDA diagnostics. Causes of low treatment efficiency are discussed and the ways to address this problem are proposed based on the published results of clinical research. Present article devoted to the steps for implementation unified clinical protocol of the primary, secondary (specialized) medical care "Iron deficiency" to the practical activities.

iron deficiency anemia, iron metabolism, iron medications, treatment.

Сведения об авторах

Гайдуківа Светлана Николаевна – Кафедра гематологии и трансфузиологии Национальной медицинской академии последипломного образования имени П.Л. Шупика, 04112, г. Киев, ул. Дорогожицкая, 9; тел.: (044) 483-16-61

Видиборець Станіслав Владимирович – Кафедра гематологии и трансфузиологии Национальной медицинской академии последипломного образования имени П.Л. Шупика, 04112, г. Киев, ул. Дорогожицкая, 9; тел.: (044) 483-16-61

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. The prevalence of anemia in women: a tabulation of available information. Geneva. World Health Organization. (1992) WHO/MCH/MSM/92.2.
2. Benoist B. [et al. (2008) Worldwide prevalence of anemia 1993 – 2005. WHO global database of anemia. Geneva. World Health Organization.
3. Novak V.L., Masljak Z.V., Buzerak N.F., Primak S.V., Berg L.E., Adzigitova L. V. et al. (2014) Pokaznyky dijal'nosti gematologichnoji sluzby Ukrainy v 2013 rozi. Lviv, 42 p. (in Ukrainian).
4. Breymann C., Honegger C., Holzgreve W., Surbek D. (2010) Diagnosis and treatment of

- iron deficiency anemia during pregnancy and postpartum. Arch. Gynecol. Obstet. vol. 282, no. 5, pp. 577 – 580.
5. Pasricha S.R., Flecknoe – Brown S.C., Allen K.J., Gibson P.R., McMahon L.P., Olynyk J.K. et al. (2010) Diagnosis and management of iron deficiency anemia: a clinical update. Med. J. Aust., vol. 193, no. 9, pp. 525–532.
6. Hoffman R. [et al. (1995) Hematology Basic Principles and Practice. 2nd. ed. Churchill Livingstone Inc.: New York, Edinburgh, London, Melbourne, Tokyo, 2369 p.
7. Konovodova E.N. (2012) Zelezodefizitnye sostojanija: kogda i komu

- naznatshat' TOTEMU? Poliklinika. no. 5, pp. 1–5 (in Russian).
8. Levina A.A., Kazyukova T.V., Tsvetaeva N.V., Sergeeva A.I., Mamukova Yu.I., Romanova E.A. et al. (2008) Gepsidin kak regulator gomeostasa zeleza [Hepsidin as an iron homeostasis regulator]. Pediatrja. vol. 87, no. 1, pp. 67–74. (in Russian).
9. Lanovenko I.I., Timchenko A.S., Zugorka T.N. (2012) Glutathione i oksidativnyj stres [Glutathione and oxidative stress]. Gematologija i perelivanie krvi, no. 34, pp. 138 – 148 (in Ukrainian).
10. Guseva S.A., Olynyk V.S. (2012)

- Sovremennye vzglyady na metabolism zeleza [Modern advances in iron metabolism] Ukrainskij zurnal gematologii i transfuziologii. no. 6(17), pp. 27–33 (in Russian).
11. Vydyborets S.V. (2015) Korrekciya deficiata zeleza: sovremennye aspekti [Correction of iron deficiency: current aspects]. Gematologija transfuziologija: Vostochnaja Evropa. no. 1(1), pp. 117–122 (in Russian).
12. Vydyborets S.V., Gaidukova S.M. (2012) Zelezodefizitna anemija: navchalnyj posibnyk. Vinnitsa – Boryspil': Merk'juri – Podillja. – 256 p. (in Ukrainian).

ПОЛІЖИНАКС

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

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

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

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

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

Протипоказання. Підвищена чутливість до будь-якого компонента (комбінації компонентів) препарату. Через наявність олій 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 дб, профілактичний курс – 6 дб. Не слід переривати курс лікування під час менструації.

Категорія відпуску. За рецептом.
Виробник. Іннотера Шузі, Франція/Innothera Chouzy, France.

Новые аспекты в лечении лейомиомы матки, ассоциированной с эндометриозом

В.В. Каминский^{1,2}, Е.В. Прокопович¹

¹Национальная медицинская академия последипломного образования имени П.Л. Шупика, г. Киев

²Киевский городской центр репродуктивной и перинатальной медицины, г. Киев

Несмотря на высокий уровень развития современной хирургии и фармакологии, ни одна из хирургических методик (гистерэктомия/миомэктомия или эмболизация маточных артерий) или лекарственная терапия не является гарантией отсутствия в будущем рецидива роста миомы матки и эндометриоза. Однако существуют методы достаточно эффективной фармакотерапии их проявлений. В частности, высокую эффективность в отношении симптомов миомы и размеров узлов демонстрируют селективные модуляторы прогестероновых рецепторов (СМПР), что позволяет рассматривать их в качестве полноценной альтернативы хирургическому лечению миомы матки.

оценка эффективности применения СМПР при лечении сочетанных гинекологических заболеваний.

В исследование включены материалы наблюдения за 40 женщинами 20–52 лет с миомой матки на фоне сочетанной гинекологической патологии (эндометриоз, бесплодие), которым произведена энуклеация миоматозных узлов лапаротомическим, лапароскопическим или трансцервикальным доступом.

Пациентки были разделены на две группы. В основной группе (n=20) женщины получали СМПР – улипристала ацетат (УПА) 5 мг в сутки на протяжении 3 мес. Биодоступность УПА составляет 70%. Оптимальная терапевтическая разовая доза при анализируемой патологии составляет 5 мг. Через 3 мес была проведена первая оценка эффективности препарата при сочетанной гинекологической патологии, затем 14 женщин были подвергнуты оперативному лечению, а 6 из 20 обследованных продолжали консервативное лечение еще в течение 1–4 мес. После операции в целях профилактики рецидива развития миомы матки и эндометриоза 8 больных продолжили лечение УПА в течение 4 мес. В группе сравнения (n=20) женщины были подвергнуты оперативному лечению по аналогичным показаниям, но СМПР до операции им не назначали.

Данные исследований свидетельствуют о том, что применение такого селективного модулятора прогестероновых рецепторов, как улипристала ацетат, в лечении миомы матки в сочетании с эндометриозом является безопасным и хорошо переносимым, способствует быстрому стойкому купированию маточных кровотечений, значительному уменьшению размеров узлов и очагов эндометриоза, а достигнутый терапевтический эффект сохраняется и после отмены терапии.

Таким образом, применение препарата улипристала ацетата при лечении миомы матки на фоне сочетанной гинекологической патологии является высокоэффективным и перспективным в качестве самостоятельного и комплексного метода терапии данной категории больных.

: миома матки, эндометриоз, селективные модуляторы прогестероновых рецепторов, улипристала ацетат, комбинированные оральные контрацептивы.

Лейомиома матки и эндометриоз относятся к числу наиболее распространенных гинекологических заболеваний. Так, частота миомы матки среди женщин старше 35 лет достигает 25–40%. Эндометриоз диагностируют у 17–50% женщин детородного возраста. Ситуация осложняется тем, что миома матки и эндометриоз в подавляющем большинстве случаев сочетаются с бесплодием. Данное обстоятельство отчасти обусловлено общностью этиопатогенетических факторов этих заболеваний, что диктует необходимость выработки одних и тех же терапевтических подходов [1, 2, 7].

Однако классическими методами лечения миомы матки и эндометриоза являются хирургические вмешательства, что, однако, не решает всех проблем пациентки с сочетанной гинекологической патологией [3–6, 9–14].

Появление в клинической практике селективных модуляторов прогестероновых рецепторов (СМПР) позволило сохранить репродуктивную функцию у данных больных, отказаться от выполнения радикальных операций, улучшить результаты консервативной терапии [15–20].

Действие этих препаратов связано с прямым влиянием на ткань миомы матки – индукцией апоптоза [15–20]. К основным механизмам действия улипристала ацетата (УПА) относятся:

- прямое влияние на ткань миомы матки – индукция апоптоза за счет инактивации гена BCL-2 и уменьшения клеточной пролиферации за счет угнетения гена PCNA, снижения синтеза эпидермального фактора роста и сосудисто-эндотелиального фактора роста, угнетения синтеза экстрацеллюлярного матрикса путем влияния на систему активина А, активации матриксных протеиназ при отсутствии этих эффектов в интактном миометрии;
- прямое воздействие на гипотиз – достижение аменореи за счет снижения синтеза фолликулостимулирующего гормона, подавления овуляции при сохранении уровня эстрадиола, характерного для середины фолликулярной фазы нормального цикла;
- прямое воздействие на эндометрий – достижение аменореи за счет специфических доброкачественных обратимых изменений в эндометрии.

СМПР обладают минимальным сродством к рецепторам андрогенов, а также рецепторам эстрогенов, глюко- и минералокортикоидов, в связи с чем они лишены многих побочных эффектов, присущих препаратам с неселективным воздействием на рецепторы прогестерона. Их преимуществами являются высокая эффективность, хорошая переносимость, удобство применения и быстрота восстановления менструальной функции [15–20].

Таким образом, при миоме матки СМПР назначают с целью остановки кровотечения и коррекции анемии в предоперационный период, адьювантной терапии после миомэктомии, уменьшения кровопотери во время хирургического вмешательства, создания условий для применения эндоскопических методов и улучшения их результатов, уменьшения размеров опухоли, проведения консервативного лечения женщин детородного возраста и женщин с высоким хирургическим риском [15–20].

Кроме того, на фоне лечения СМПР у больных с миомой матки в сочетании с диффузной железисто-фиброзной масто-

Таблица 1

Клиническая эффективность терапии улипристала ацетатом у больных с сочетанной гинекологической патологией

Показатель	До лечения, n=20	После двух курсов
Меноррагия, n (%)	14 (70)	2 (10)***
Болевой синдром, n (%)	8 (40)	1 (5)***
Напряжение и болезненность грудных желез, n (%)	7 (35)	1 (5)***
Уровень гемоглобина, г/л	99,55±3,22	116,1±5,06*
М-эхо, мм	12,2±3,1	16,1±0,6**
Объем матки, см ³	269,05±32,9	172,4±31,2*
Объем доминантного узла, см ³	22,2±2,8	15,4±1,4*

Примечание. * – p<0,05; ** – p<0,01; *** – p<0,001.

Таблица 2

Сравнительная характеристика течения эндоскопических операций после трехмесячной предоперационной подготовки улипристала ацетатом и без нее

Показатель	Основная группа, n=14	Группа сравнения, n=20
Миомэктомия, n	6	12
Продолжительность операции, мин	76,8±7,36*	161,6±34,8
Интраоперационная кровопотеря, мл	127,2±49,5***	290,5±4,5
Субтотальная гистерэктомия, n	2	2
Продолжительность операции, мин	118,2±17,6*	188,3±25,1
Интраоперационная кровопотеря, мл	175,9±40,1*	710±220
Гистерорезектоскопия, n	6	6
Продолжительность операции, мин	15,1±1,7	28,2±10,2
Интраоперационная кровопотеря, мл	100,0±1,7	110,0±8,5

Примечание. * – p<0,05; ** – p<0,01; *** – p<0,001.

патией исчезает масталгия и нагрубание грудных желез, уменьшается железистый компонент, подавляются пролиферативные процессы [15–20].

Однако по мере накопления клинического опыта появились публикации о развитии побочных эффектов при длительном применении СМПР (4–6 мес) в связи с относительной гипоэстрогенией, о частых рецидивах заболеваний после прекращения лечения, о нецелесообразности назначения препаратов в послеоперационный период и т.д. [15–20].

Все выше перечисленное подтверждает дискуссионный характер использования СМПР в терапии гормонозависимой гинекологической патологии.

Цель исследования: оценка эффективности применения СМПР при лечении сочетанных гинекологических заболеваний.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование включены материалы наблюдения за 40 женщинами 20–52 лет с миомой матки на фоне сочетанной гинекологической патологии (эндометриоз, бесплодие), которым произведена энуклеация миоматозных узлов лапаротомным, лапароскопическим или трансцервикальным доступами, находившихся на обследовании и лечении в акушерско-гинекологическом отделении КУ «Новомосковская ЦГБ» ДООС.

Длительность заболевания с момента установления диагноза составляла от 1 года до 12 лет. По данным анамнестического анализа у обследованных пациенток наиболее часто выявлялись такие соматические заболевания, как хронический тонзиллит, ОРВИ, вегетососудистая дистония, заболевания пищеварительного тракта и гепатобилиарной системы. Всем больным проводили комплексное общеклиническое, биохимическое, бактериологическое, гормональное, трансабдоминальное и трансвагинальное УЗ-обследование с доплерометрией, денситометрию, маммографию или УЗ-обследование грудных желез, раздельное диагностическое выскабливание полости матки и канала шейки матки по показаниям. Учитывали противопопо-

казания к назначению препарата: в исследование не были включены беременные и женщины в период лактации, а также лица с повышенной чувствительностью к аналогичным препаратам белкового происхождения.

Пациентки были разделены на две группы. В основной группе (n=20) женщины получали СМПР – улипристала ацетат (УПА) 5 мг в сутки на протяжении 3 мес. Биодоступность улипристала ацетата составляет 70%. Оптимальная терапевтическая разовая доза при анализируемой патологии составляет 5 мг. Через 3 мес была проведена первая оценка эффективности препарата при сочетанной гинекологической патологии, затем 14 женщин были подвергнуты оперативному лечению, а 6 из 20 обследованных продолжали консервативное лечение еще в течение 1–4 мес. После операции в целях профилактики рецидива развития миомы матки и эндометриоза 8 больных продолжили лечение УПА в течение 4 мес. В группе сравнения (n=20) женщины были подвергнуты оперативному лечению по аналогичным показаниям, но СМПР до операции им не назначали.

Группы подбирали по принципу «случай–контроль» и были сопоставимы по возрасту, региону проживания, социальному положению, профессиональной принадлежности и длительности заболевания.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Клиническая картина сочетанной гинекологической патологии у женщин основной группы характеризовалась наличием меноррагии у 14 пациенток (70%), болевым синдромом из-за сопутствующего эндометриоза и субмукозной локализации миоматозных узлов – у 8 (40%), напряжением и болезненностью грудных желез – у 7 (35%), бесплодием – у 6 (30%), вторичной железодефицитной анемией – у 10 (50%), простой железисто-фиброзной гиперплазией эндометрия без атипии, подтвержденной результатами гистологических исследований, – у 12 (60%) пациенток, включенных в исследование.

После двух курсов УПА отмечали статистически достоверное уменьшение выраженности всех клинических симптомов по сравнению с исходными данными (табл. 1). Уровень гемоглобина после лечения повысился с $99,55 \pm 3,22$ г/л до $116,1 \pm 5,06$ г/л, толщина эндометрия (М-эхо) увеличилась с $12,2 \pm 3,1$ мм до $16,1 \pm 0,6$ мм. Объем матки уменьшился с $269,05 \pm 32,9$ см³ до $172,4 \pm 31,2$ см³, а объем доминантного миоматозного узла – с $22,2 \pm 2,8$ см³ до $15,4 \pm 1,4$ см³. Кроме того, значительно улучшилась ультразвуковая и рентгенологическая картина диффузной фиброзно-кистозной мастопатии смешанного типа, которая была диагностирована до начала лечения у 7 больных.

Шести пациенткам основной группы продолжали давать препарат еще в течение 1–4 мес. Две пациентки в возрасте 51 и 52 лет с рецидивирующей железисто-кистозной гиперплазией эндометрия в анамнезе и отсутствием уменьшения размера миоматозных узлов после трех курсов УПА из-за аллергической реакции прекратили лечение. При диспансерном наблюдении в течение 8 мес они находились в состоянии естественной менопаузы. После третьего курса УПА у одной из пациенток появились незначительные побочные эффекты (потливость, приливы, повышенная утомляемость и раздражительность), которые купировались самостоятельно.

Двум больным в возрасте 35 и 42 лет с миомой матки в сочетании с аденомиозом, диффузной фиброзно-железистой мастопатией и гиперпластическим процессом эндометрия через 1 месяц после четвертого курса УПА был введен внутриматочный контрацептив с левоноргестрелом. Еще двум пациенткам в репродуктивном возрасте, не планирующим беременность, при сочетанной патологии после четырех курсов препарата были назначены комбинированные оральные контрацептивы, содержащие дезогестрел, с целью контрацепции и профилактики рецидивов.

Оперативное лечение эндоскопическими методами было проведено 14 пациенткам основной группы и 20 пациенткам группы сравнения. Объем выполненных операций представлен в табл. 2. Так, консервативная миомэктомия была выполнена в 18 случаях, субтотальная гистерэктомия – в 4 и гистерорезектоскопия – в 12. При проведении сравнительной характеристики течения эндоскопических операций (см. табл. 2) было очевидно уменьшение продолжительности консервативной миомэктомии и субтотальной гистерэктомии после предоперационной двухмесячной подготовки с помощью препарата УПА с одновременным снижением интраоперационной кровопотери. При проведении гистерорезектоскопии также наблюдались аналогичные тенденции, но из-за небольшого клинического материала они не имели статистически достоверных различий.

Нові аспекти у лікуванні лейоміоми матки, асоційованої з ендометріозом В.В. Камінський, Є.В. Прокопович

Незважаючи на високий рівень розвитку сучасної хірургії і фармакології, жодна з хірургічних методик (гістеректомія / міомектомія чи емболізація маткових артерій) або лікарська терапія не є гарантією відсутності у майбутньому рецидиву росту міоми матки і ендометріозу. Однак існують методи досить ефективної фармако-терапії їхніх проявів. Зокрема, високу ефективність щодо симптомів міоми і розмірів вузлів демонструють селективні модулятори прогестеронових рецепторів (СМПР), що дозволяє розглядати їх як повноцінну альтернативу хірургічному лікуванню міоми матки.

Оцінювання ефективності застосування СМПР при лікуванні поєднаних гінекологічних захворювань.

У дослідження включені матеріали спостереження за 40 жінками 20–52 років з міомою матки на тлі поєднаної гінекологічної патології (ендометріоз, безплідність), яким здійснено енуклеацію міоматозних вузлів лапаротомних, лапароскопічних або трансцервікальним доступом.

Пациентки були розподілені на дві групи. В основній групі (n=20) жінки отримували СМПР – улипрісталу ацетат (УПА) 5 мг на добу протягом 3 міс. Біодоступність УПА становить 70%. Оптимальна те-

Одновременно с основной операцией у части больных было проведено рассечение спаек, ликвидация очагов наружного эндометриоза, а также проверена проходимость маточных труб.

На сегодня 16 больных из обеих групп проходят разные курсы реабилитации и подготовки к планируемому зачатию.

Из 14 прооперированных больных основной группы, получавших УПА, 8 пациенток не планировали беременности. В связи с этим после консервативной миомэктомии и гистерорезектоскопии в целях профилактики рецидивов им было продолжено лечение УПА (до 4 курсов), учитывая и предоперационное назначение препарата.

У 10–15% пациенток отмечали утолщение эндометрия (≥ 16 мм по данным УЗИ в конце курса терапии) на фоне применения УПА. Это явление обратимо после прекращения лечения и восстановления менструального цикла. Обратимые изменения в эндометрии классифицировали как изменения эндометрия, вызванные применением модуляторов прогестероновых рецепторов (Progesterone Receptor Modulator Associated Endometrial Changes – PAEC).

ВЫВОДЫ

Таким образом, применение препарата улипрістала ацетат при лечении миомы матки на фоне сочетанной гинекологической патологии является высокоэффективным и перспективным в качестве самостоятельного и комплексного метода терапии данной категории больных.

Снижение синтеза фолликулостимулирующего гормона, подавление овуляции при сохранении уровня эстрадиола в послеоперационный период дает дополнительные преимущества, поскольку предотвращает развитие кровотечений, гематом и спаечного процесса, и, следовательно, эти пациентки имеют благоприятный прогноз для восстановления репродуктивной функции.

Важно отметить, что паллиативные эндоскопические операции после предварительной предоперационной подготовки с помощью улипрістала ацетата в течение 3 мес проходят с минимальной кровопотерей за счет снижения маточного кровотока, индукции апоптоза и уменьшения эндометриоидных гетеротопий, сокращается также продолжительность операций. При продолжительности лечения в течение 3–4 мес не развиваются побочные эффекты препарата. Эти результаты совпадают с данными как отечественных, так и зарубежных авторов и позволяют рекомендовать улипрістала ацетат для лечения больных с сочетанной гинекологической патологией.

рапевтична разова доза при даній патології становить 5 мг. Через 3 міс було проведено перше оцінювання ефективності препарату при поєднаній гінекологічної патології, потім 14 жінок були піддані оперативному лікуванню, а 6 з 20 обстежених продовжували консервативне лікування ще протягом 1–4 міс. Після операції з метою профілактики рецидиву розвитку міоми матки та ендометріозу 8 хворих продовжили лікування УПА протягом 4 міс. У групі порівняння (n=20) жінкам було проведено оперативне лікування за аналогічними показниками, але СМПР до операції їм не призначали.

Дані досліджень свідчать про те, що застосування такого селективного модулятора прогестеронових рецепторів, як улипрістала ацетат, у лікуванні міоми матки у поєднанні з ендометріозом є безпечним і таким, що добре переноситься, сприяє швидкому стійкому купіруванню маткових кровотеч, значному зменшенню розмірів вузлів і вогнищ ендометріозу, а досягнутий терапевтичний ефект зберігається і після відміни терапії.

Отже, застосування препарату улипрістала ацетату при лікуванні міоми матки на тлі поєднаної гінекологічної патології є високоефективним і перспективним у якості самостійного і комплексного методу терапії даної категорії хворих.

міома матки, ендометріоз, селективні модулятори прогестеронових рецепторів, улипрістала ацетат, комбіновані оральні контрацептиви.

New aspects in the treatment of uterine leiomyoma associated with endometriosis

V.V. Kaminskiy, E.V. Prokopovych

Despite the high level of development of modern surgery and pharmacology, none of the surgical techniques (hysterectomy / myometectomy or embolization of the uterine arteries) or drug therapy is not a guarantee of the absence of a future recurrence of uterine fibroids and endometriosis. However, there are methods of effective pharmacotherapy for their manifestations. In particular, selective progesterone receptor modulators (SMPR) demonstrate high efficacy in respect of the symptoms of myoma and the size of the nodes, which allows them to be considered as a complete alternative to the surgical treatment of uterine fibroids.

evaluation of the effectiveness of the use of SMPR in the treatment of combined gynecological diseases.

The study included materials for the observation of 40 women 20–52 years old with uterine myoma against the background of combined gynecological pathology (endometriosis, infertility), which carried out the enucleation of myomatous nodes by laparotomy, laparoscopic or transcervical access.

Patients were divided into two groups. In the main group (n=20), women received SMPR – ulipristal acetate (UPA) 5 mg daily for 3

months. The UPA's bioavailability is 70%. The optimal therapeutic single dose for the analyzed pathology is 5 mg. After 3 months, the first assessment of the effectiveness of the drug with combined gynecological pathology was conducted, then 14 women were exposed to surgical treatment, and 6 of 20 patients continued conservative treatment for another 1–4 months. After the operation to prevent the recurrence of uterine fibroids and endometriosis, 8 patients continued treatment of UPA for 4 months. In the comparison group (n=20), women underwent surgical treatment at similar rates, but the SMPR was not assigned to surgery.

Of the studies indicate that the use of such a selective modulator of progesterone receptors, like vandilite acetate, in the treatment of uterine myomas in combination with endometriosis is safe and well tolerated, leads to rapid persistent coping of uterine bleeding, a significant decrease in the size of nodes and foci of endometriosis, and the achieved The therapeutic effect is maintained even after the abolition of therapy.

Thus, the use of the drug ulipristal acetate in the treatment of uterine fibroate on the background of combined gynecologic pathology is highly effective and promising as an independent and integrated treatment method of this category of patients.

uterine myoma, endometriosis, selective modulators of progesterone receptors, viberpatel acetate, combined oral contraceptives.

Сведения об авторах

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

Прокопович Евгений Владимирович – Национальная медицинская академия последипломного образования имени П.Л. Шупика, 04112, г. Киев, ул. Дорогожицкая, 9. E-mail: pro.eugeny@ukr.net

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Tatarchuk T.F., Cossey N.V. Modern principles of treatment of uterine leiomyoma. Health of Ukraine. Thematic Issue (2012): 10–13.
2. Uterine Myoma, Myomectomy and Minimally Invasive Treatments (2015). DOI 10.1007/978-3-319-10305-1.
3. Kaminsky V.V., P.V.O., Medvedev M.V. Modern principles of organ-preserving treatment of women with leiomyoma of the uterus: methodical recommendations approved by the Ministry of Health of Ukraine. 2012, Dnipropetrovsk, 32.
4. Nosenko E.N. Progesterone and uterine leiomyoma / E.N. Nosenko E.A. Skidanova // Mediko-social problems of the family. – 2013. – Т. 18, № 3. – P. 105–110.
5. Cook H., Ezzati M., Segars J.H., McCarthy K. «The impact of uterine leiomyomas on reproductive outcomes» Minerva Ginecologica, 62(3) (2010): 225–236.
6. Shannon K. Laughlin, Jane C. Schroeder, Donna Day Baird «New Directions in the Epidemiology of Uterine Fibroids» Seminars in Reproductive Medicine, 03(2010): 204–217. DOI: 10.1055/s-0030-1251477.
7. Hauptmann S., Kohler G. «Etiology, Pathogenesis, and Malignant Potential of Uterine Leiomyoma – A Review» Curr Obstet Gynecol Rep, 3(2014): 186–190.
8. Stovall Dale W. «Alternatives to hysterectomy: focus on global endometrial ablation, uterine fibroid embolization, and magnetic resonance-guided focused ultrasound» Menopause, 4(18) (2011): 443–450.
9. Radosa M.P., Owsianowski Z., Mothes A. «Long-term risk of fibroid recurrence after laparoscopic myomectomy» European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology, 180(2014): 35–39.
10. Metwally M., Farquhar C.M., Li T.C. «Is another meta-analysis on the effects of intramural fibroids on reproductive outcomes needed?» Reprod Biomed Online, 23(2011): 2–14.
11. Segars J.H., Parrott E.C., Nagel J.D., Guo X.C., Gao X., Birnbaum L.S., et al. «Proceedings from the Third National Institutes of Health International Congress on Advances in Uterine Leiomyoma Research: comprehensive review, conference summary and future recommendations.» Hum Reprod Update, 20(2014): 309–33.
12. Dickson E., Skinner B.D. «Hysteroscopic Myomectomy: Patient Selection, Preoperative Workup and Surgical Tips and Tricks». Journal of Minimally Invasive Gynecology, 20 (6) (Suppl) (2013): S99.
13. Dariushnia S., Nikolic B., Stokes L., Spie J. «Quality Improvement Guidelines for Uterine Artery Embolization for Symptomatic Leiomyomata» J Vasc Interv Radiol, 25(2014): 1737–1747.
14. Munro M.G., Critchley H.O., Broder M.S., Fraser I.S. «FIGO classification system (PALM-COE IN) for causes of abnormal uterine bleeding in non-gravid women of reproductive age. FIGO Working Group on Menstrual Disorders». Int J Gynaecol Obstet, 113(2011):1–2.
15. Donnez J., Tomaszewski J., Vazquez F., Bouchard R, Lemieszczuk B., Baro F., et al. «REARL-II Study Group. Ulipristal acetate versus leuprolide acetate for uterine fibroids» N Engl J Med, 366(2012): 421–32.
16. Donnez J., Donnez O., Dolmans M. «With the advent of selective progesterone receptor modulators, what is the place of myoma surgery in current practice?» Fertility and Sterility, 102(3) (2014): 640–648.
17. Julie Kim J., Sefton E. «The role of progesterone signaling in the pathogenesis of uterine leiomyoma.» Molecular and Cellular Endocrinology, 358(2) (2012): 223–231.
18. Bouchard P., Chabbert-Buffet N., Fauser B. «Selective progesterone receptor modulators in reproductive medicine: pharmacology, clinical efficacy and safety.» Fertility and Sterility, 96(2011): 5:1175–1189.
19. Rabe T., Ahrendt H.J., Albring C., Bitzer J., Bouchard R, Cirkel U., Egarter C., König K., Harfinger W., Matzko M., et al. «Ulipristal Acetate for Symptomatic Uterine Fibroids and Myoma – Related Hypermenorrhea Joint Statement by the German Society for Gynecological Endocrinology and Reproductive Medicine (DGGEF) and the German Professional Association of Gynecologists (BVF)». J Reproduktions med Endokrinol, 9(2) (2012): 106–26.
20. Donnez J., Vazquez F., Tomaszewski J., Nouri K., Bouchard R, Fauser B.C., et al. «For the REARL-III and REARL-III Extension Study Group. Longterm treatment of uterine fibroids with ulipristal acetate» Fert Steril, 101(2014): 1565–73. e18.

Статья поступила в редакцию 12.08.17

Тактика лікування кіст нирок

С.О. Возіанов^{1,2}, А.І. Бойко¹, Т.І. Шматюк¹, Д.І. Купрін¹

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

²ДУ «Інститут урології» НАМН України, м. Київ

У статті проведено порівняння основних сучасних методів лікування кіст нирок, визначені показання до їхнього застосування та сформований алгоритм оптимальної тактики лікування.

Кісти є захворюванням, що часто діагностують у структурі ниркової патології. Їхня поширеність становить близько 5%. Кісти малих розмірів (діаметром <4 см) часто мають безсимптомний перебіг, їх виявляють випадково під час обстеження з приводу інших захворювань. Кісти середнього та великого розмірів мають різноманітні клінічні прояви. Незамінними методами діагностики є УЗД, КТ, МРТ, УЗД з внутрішньовенним контрастуванням, застосування сучасних онкомаркерів. Сучасному лікарю доступний широкий комплекс технологій та методів для встановлення діагнозу і відповідно правильного вибору оптимального методу лікування.

кісти нирок, рак нирки, діагностика, класифікація, малигізація, лікування.

Кісти є захворюванням, що часто діагностують у структурі ниркової патології. Їхня поширеність становить близько 5% [1]. Кісти малих розмірів (діаметром <4 см) часто мають безсимптомний перебіг, їх діагностують випадково під час обстеження з приводу інших захворювань [2–4]. Кісти середнього та великого розміру мають клінічні прояви у формі болю у попереку, гематурії, інфекції сечовивідних шляхів, гідронефрозу, гіпертензії, можуть маскуватися під кісти інших органів (печінки, підшлункової залози та ін.), також є ризик травматичного чи спонтанного їхнього розриву. Для виявлення даного захворювання найчастіше використовують променеві методи діагностики. УЗД посідає провідне місце у рутинному скринінгу завдяки своїй доступності, низькій вартості та відсутності шкідливого впливу. Важливим є диференціальна діагностика складних кіст нирок з пухлинами, геморагічними та інфекційними кістами. У таких випадках незамінними методами діагностики є КТ, МРТ, УЗД з внутрішньовенним контрастуванням, застосування сучасних онкомаркерів. Для структуризації різноманітних ознак кістозних захворювань нирок при використанні візуальних методів досліджень у 1986 р. була впроваджена у практику класифікація М.А. Bosniak [5]. Вона була доповнена у кінці 90-х років минулого століття та востаннє змінена у 2005 р. [6]. Використовується для оцінювання кістозних новоутворень у нирках.

У даній класифікації кісти нирок розподілені на 5 категорій на підставі їхніх візуальних даних на КТ з метою прогнозування ризику виникнення злоякісних утворень. Отже, сучасному лікарю доступний широкий комплекс технологій та методів для встановлення діагнозу і відповідно правильного вибору оптимального методу лікування.

Для лікування симптоматичних простих кіст нирок (Bosniak I–II) існує широка низка методів: пункція (аспірація) з або без склерозування, лапароскопічні хірургічні методики (трасперитонеальним чи ретроперитонеальним доступом), однопортові хірургічні доступи (у тому числі через природні отвори), використання роботизованих хірургічних методик та відкриті оперативні втручання [7, 8].

Пункція, склеротерапія

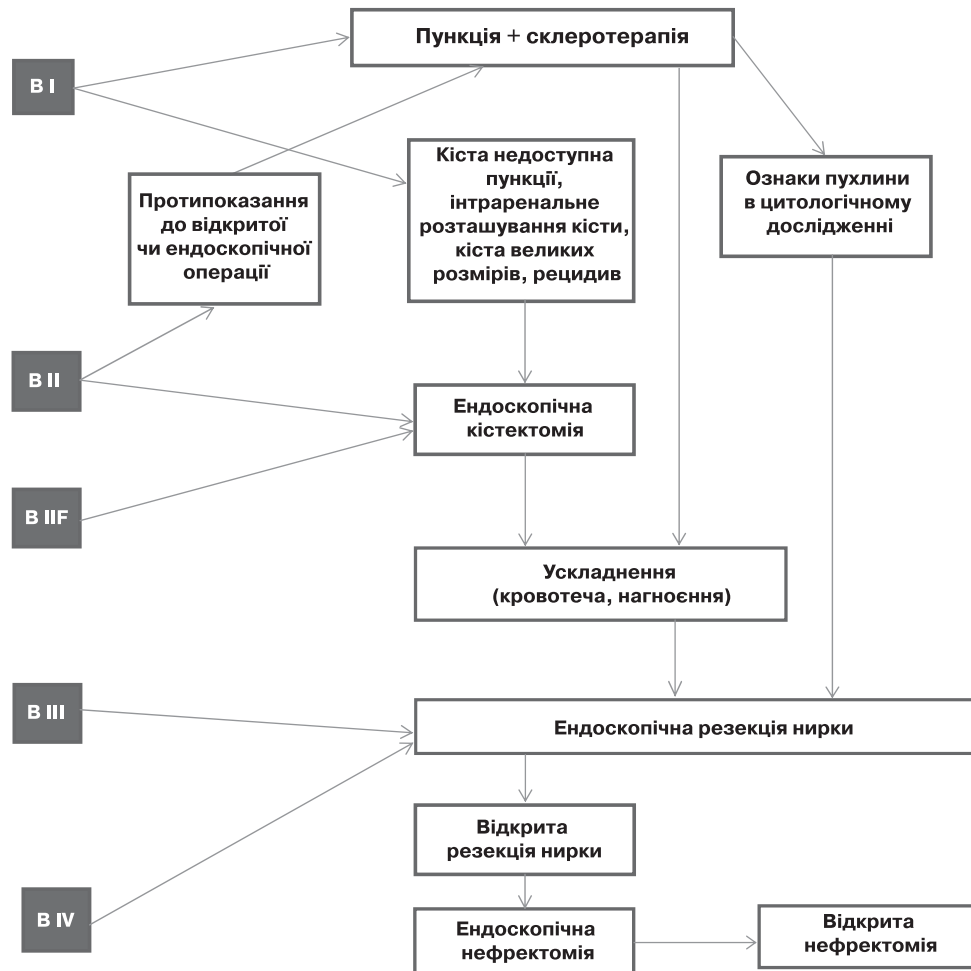
Проста пункція кіст на сучасному етапі розвитку медицини використовується тільки з діагностичною метою, оскільки характеризується високою ймовірністю рецидиву (90%) [9–12]. Набагато ефективнішим є поєднання її із застосуванням склерозивних речовин. Мета пункції із склеротерапією – руйнування секреторного епітелію шляхом введення різних склерозивних агентів у порожнину кісти, щоб знизити ймовірність її рецидиву. Для цього використовують широку низку склерозантів із різною ефективністю. Проте середній рівень ефективності становить 40–77% [9–18]. Хоча згідно з Choi, який вивчав піцибаніл (ОК-432) у групі, в яку входив 61 пацієнт, виявлено його ефективність при розмірі об'єму кісти до 200 мл на рівні 100%, а при об'ємі понад 200 мл – близько 65% [13]. Сьогодні найчастіше використовують 95% спирт [19].

Ефективність цього методу широко варіює залежно від розмірів кісти, виду склерозанту, тривалості післяопераційного спостереження та, власне, від визначення самого поняття «ефективність лікування» (одні автори під цим терміном розуміють повну відсутність кісти, а інші – її зменшення у розмірах).

Ендоскопічні методи лікування

Q. Shao та співавтори у 2013 р. провели дослідження, у якому порівнювали пункцію кісти у поєднанні зі склеротерапією з лапароскопічною резекцією стінок кісти. У дослідження включали пацієнтів з кістами нирок Bosniak I та II. Усього було проліковано 1194 пацієнти (986 пацієнтам було проведено пункцію та склеротерапію 95% розчином спирту, 208 пацієнтам виконували лапароскопічне видалення стінок кіст). Повна регресія кіст спостерігалася у 91% пацієнтів першої групи та у 95% пацієнтів другої групи. Рецидив був відзначений у 8,5% та 1,9% випадків відповідно. Час спостереження становив один рік [20].

Однак Okan Bas та співавтори провели більш тривале спостереження. Вони проаналізували 184 випадки лікування пацієнтів із простими симптоматичними кістами нирок (Bosniak I–II): 149 пацієнтам було виконано лапароскопічне видалення стінок кісти, а у 35 випадках проводили пункцію у поєднанні зі склеротерапією (як склерозант використовували 95% спирт). Час спостереження становив близько 35 міс. Крім того, група лапароскопічно пролікованих пацієнтів була розподілена на дві частини: у 19 пацієнтів був використаний трасперитонеальний доступ (кісти розташовувались на передній поверхні нирки), ретроперитонеальний доступ використовували у 130 пацієнтів (кісти знаходились на задній та латеральній поверхнях). У всіх випадках максимально видаляли стінки кісти. Коагуляцію ложа кісти не проводили з метою уникнення утворення фістули з порожнинною системою та великими судинами нирки. Для попередження рецидиву утворення кісти в її ложе закладали параренальну клітковину. Учені отримали наступні результати: у групі лапароскопічного методу під час контрольного обстеження відсутність кіст констатовано у 96,6% випадків, зменшення симптомів – у 92,6% випадків, натомість у групі склеротерапії



Алгоритм лікування кіст нирки

ці показники становили 60% та 54,2% відповідно, а рівень рецидивування у цій групі – 22,8% (8 випадків). Час спостереження в обох групах становив 35 міс [21].

Отже, лапароскопічне видалення стінок кісти має вищий коефіцієнт ефективності, нижчий рівень рецидивування та мінімальну кількість ускладнень. Пункцію ж кісти зі склеротерапією можна виконувати амбулаторно, вона не потребує загального знеболювання, може використовуватись у пацієнтів з протипоказаннями до лапароскопічного лікування, оскільки є менш травматичним втручанням, хоча має вищий рівень рецидивування.

T.Pinheiro та співавтори провели ретроспективне дослідження за участі 407 пацієнтів, прооперованих з приводу пухлин нирки, 36 з яких класифікували як Bosniak III та IV. Даним пацієнтам виконували лапароскопічну резекцію, відкриту резекцію, лапароскопічну нефректомію та відкриту нефректомію у 67,5%, 10,8%, 10,8% та 8,1% випадків відповідно. Відкриті операції виконували тільки у зв'язку з протипоказаннями до пневмоперитонеуму, зумовленими кардіологічними захворюваннями. Автори рекомендують проводити лікування складних кіст нирок шляхом резекції нирки, оскільки п'ятирічна виживаність у їхньому дослідженні становила 90–100%. Ними було встановлено, що лапароскопічний метод для складних кіст нирок є безпечним, доцільним та ефективним [22].

Ще одне ретроспективне дослідження щодо хірургічного лікування складних кіст нирок було проведено Liu Yu-qing та співавторами. Вони дослідили результати 27 пацієнтів, що

включало 7 випадків кіст Bosniak IIF, 11 випадків – Bosniak III та 9 випадків – Bosniak IV. Відсоток злоякісних пухлин становив 14,3%, 45,5% та 88,9% відповідно у кожній групі. Усім пацієнтам була проведена лапароскопічна резекція нирки. Під час подальшого спостереження протягом від 12 до 48 міс не було виявлено жодного випадку рецидивування [23].

Під час вибору доступу для ендоскопічного лікування варто враховувати розташування кісти. Також існує думка, що ретроперитонеальний доступ порівняно з трансперитонеальним доступом зменшує ризик виникнення гіперкарбії, гіпертермії, післяопераційної кишкової непрохідності, випадкових пошкоджень органів черевної порожнини і формування кил та за наявності інфікованої кісти виключає потрапляння її вмісту у черевну порожнину [24]. Недоліком є невеликий робочий простір, що створює певні труднощі в анатомічній орієнтації і потребує більшого досвіду від хірурга.

Останнім, але не менш важливим, залишається відкритий доступ. Він використовується у випадку, коли операція показана, а виконання малоінвазивного втручання неможливе.

Рецидив кісти, ймовірно, може виникнути через неповну обробку ложа кісти чи неповне видалення стінок кісти. Щоб зменшити ймовірність рецидиву, стінка кісти повинна бути по можливості повністю видалена, а в ложе кісти необхідно помістити паранефральну клітковину [25]. Коагуляцію ложа кісти потрібно проводити дуже обережно та поверхнево, оскільки це може призвести до гематурії та утворення нориці [25, 26]. Також необхідно тампонувати ложе кісти паранефральною кліткови-

ною чи використовувати Surgicel (Ethicon, Inc, Somerville, NJ). Про необхідність цього свідчать дані Porpiglia та співавторів, які дослідили 40 випадків і не виявили жодного рецидиву при використанні цього методу. Тоді як за відсутності такої методики рецидив виникав у 14% випадків [25].

Ураховуючи наведені вище дані, ми пропонуємо наступний алгоритм лікування кіст нирок. Лікування кіст нирок категорії Bosniak I необхідно проводити шляхом їхньої пункції із подальшою склеротерапією. Але якщо кіста недоступна для пункції, має інтрауретеральне розташування, великі розміри або це рецидив, доцільно використовувати лапароскопічне видалення стінок кісти (транс- чи ретроперитонеальним доступом) із тампонадою ложа кісти паранервальною клітковиною. Також цей метод доцільно використовувати у разі виявлення атипичних клітин в обов'язковому цитологічному дослідженні вмісту кісти. У такому випадку необхідно проводити резекцію нирки.

Кісти категорії II та IIF мають більшу ймовірність малігнізації (13–15% та 25–38% відповідно), тому ми рекомендуємо проводити лапароскопічну резекцію стінок таких кіст. За появи ускладнень (нагноєння, кровотеча) доцільно виконувати лапароскопічну резекцію нирки.

Кісти категорії III та IV з вірогідністю малігнізації 40–50% та 90–95% відповідно є злоякісними. Тому в таких випадках доцільно виконувати резекцію нирки. Перевага надається малоінвазивним методам. Проте якщо під час лапароскопічного доступу виникли труднощі, але є можливість виконати резекцію відкритим методом, – необхідно застосувати останній варіант для максимального збереження нефронів нирки. За необхідності нефректомії перевагу повинно надавати найменш травматичному методу.

Більш наочно алгоритм представлений на малюнку.

Пошук альтернативних методів лікування продовжується.

У 2015 р. W. Yu та співавтори провели дослідження, у рамках якого було проліковано 35 пацієнтів з паралельно наявними кістами шляхом видалення стінок кісти методом гнучкої уретероскопії. Кісти дренувались у порожнисту систему

нирки. Середній час операції становив 25 хв, а госпіталізація тривала близько 3 днів. У 3 пацієнтів виникли ускладнення за Clavien I та II. У післяопераційному спостереженні, що тривало 36 міс, у 74,3% пацієнтів не було виявлено кіст, у 4 хворих діагностовано просту кісту діаметром менше 2 см [27]. Отже, гнучка уретероскопія може бути однією з опцій під час вибору сучасного методу лікування кіст нирок.

Mitsuko Yodoa та співавтори при обстеженні пацієнтів з нирково-клітинним раком, яким проводили кріоабляцію, з супутніми простими кістами нирок запропонували використовувати цей метод для лікування простих кіст нирок. Проте кількість пацієнтів була малою, що зумовлює потребу подальшого вивчення цього питання [28].

ВИСНОВКИ

Для успішного лікування кіст нирок необхідно використовувати мультимодальний підхід. Тобто повинні враховуватись розміри та розташування кісти, її структура за класифікацією Bosniak. Важливим моментом є врахування індивідуальних особливостей пацієнта, а саме – вік, попередні оперативні втручання і наявність супутньої патології. Базуючись на статистичних даних, пункцію нирок у поєднанні зі склеротерапією доцільно використовувати тільки при кістах Bosniak I невеликих та середніх розмірів. За великого об'єму кісти доцільно застосовувати ендоскопічне видалення стінок кісти. На нашу думку, використовувати пункцію при кістах II можна тільки за наявності протипоказань до лапароскопічного лікування. Вважаємо, що кісти IIF потрібно лікувати шляхом ендоскопічного видалення її стінок. За виявлення новоутворень III та IV доцільно проводити резекцію нирки. Така тактика зумовлена високою ймовірністю малігнізації. Перевага надається малоінвазивним методикам, проте у випадку труднощів при ендоскопічному доступі необхідно виконувати відкриту резекцію. Це зумовлено необхідністю збереження максимальної кількості нефронів.

Обираючи доступ при ендоскопічному втручанні, необхідно зауважити, що більшість сучасних досліджень свідчать про перевагу ретроперитонеального доступу.

Тактика лечения кист почек

С.А. Возианов, А.И. Бойко, Т.И. Шматюк, Д.И. Куприн

В статье проведено сравнение основных современных методов лечения кист почек, определены показания к их применению и сформулирован алгоритм оптимальной тактики лечения.

Кисты являются заболеванием, часто диагностируемым в структуре почечной патологии. Их распространенность составляет около 5%. Кисты малых размеров (диаметром <4 см) часто имеют бессимптомное течение, их выявляют случайно при обследовании по поводу других заболеваний. Кисты среднего и большого размеров имеют различные клинические проявления. УЗИ, КТ, МРТ, УЗИ с внутривенным контрастированием, применение современных онкомаркеров – это основные инструменты для диагностики кист почек. Современному врачу доступен широкий комплекс технологий и методов для установления диагноза и соответственно правильного выбора оптимального метода лечения.

кисты почек, рак почки, диагностика, классификация, малигнизация, лечение.

Tactic of renal cysts treatment

S.O. Vozianov, A.I. Boyko, T.I. Shmatyuk, D.I. Kuprin

The article is devoted to compare the main modern methods of kidney cysts treatment, to determine their indications for use, and to formulate an algorithm for optimal treatment tactics. Cysts are common in the structure of renal disease. Their prevalence is about 5%. Cysts of small size (<4 cm in diameter) are often asymptomatic, and diagnosed accidentally during the examination of other reasons. Medium and large cysts have a variety of clinical manifestations. Main methods of diagnosis are ultrasound, CT, MRI, contrast-enhanced ultrasound and tumor markers. A modern physician is available a wide range of technologies and methods for diagnosis. They help to choose the optimal method of treatment.

renal cysts, renal cancer, diagnosis, classification, malignancy, treatment.

Сведения об авторах

Возианов Сергей Александрович – Кафедра урологии Национальной медицинской академии последипломного образования имени П.Л. Шупика, ГУ «Институт урологии» НАМН Украины, 04112, г. Киев, ул. Дорогожицкая, 9

Бойко Андрей Иванович – Кафедра урологии Национальной медицинской академии последипломного образования имени П.Л. Шупика, 04112, г. Киев, ул. Дорогожицкая, 9. E-mail: shmatyuk@gmail.com

Куприн Дмитрий Иванович – Кафедра урологии Национальной медицинской академии последипломного образования имени П.Л. Шупика, 04112, г. Киев, ул. Дорогожицкая, 9

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Agarwal M.M. Surgical management of renal cystic disease. / M.M. Agarwal, A.K. Hemal // Curr. Urol. Rep., 2011; 12(1): 3–10.
2. Silverman S.G. Management of the incidental renal mass / S.G. Silverman, G.M. Israel, B.R. Herts [et al.] // Radiology 2008; 249(1):16–31.
3. Curry N.S. Cystic renal masses: accurate Bosniak classification requires adequate renal CT / N.S. Curry, S.T. Cochran, N.K. Bissada // AJR Am J Roentgenol 2000; 175(2):339–42.
4. Israel G.M. How I do it: evaluating renal masses / G.M. Israel, M.A. Bosniak // Radiology 2005; 236(2): 441–50.
5. Bosniak M.A. The current radiological approach to renal cysts. Radiology. 1986; 158:1–10.
6. Muglia V.F. Bosniak classification for complex renal cysts: history and critical analysis / V.F. Muglia, A.C. Westphalen // Radiol Bras. 2014 Nov-Dec; 47(6):368–73.
7. Terada N. The 10-year natural history of simple renal cysts / N. Terada, Y. Arai, N. Kinukawa and A. Terai // Urology 71(1) (2008), 7–10.
8. Luo D.S. Suprapubic-assisted umbilical laparoendoscopic mini-dual-site surgery (SAU-LEMDS) in the treatment of kidney cyst: report of 26 cases / D.S. Luo, G.H. Liu, J.H. Mo // J X-Ray Sci Technol. 2013; 21(3):441–7.
9. Kilinc M. Percutaneous injection sclerotherapy with tetracycline hydrochloride in simple renal cysts / M. Kilinc, O. Tufan, S. Guven [et al.] // Int Urol Nephrol 2008; 40:609–613.
10. Hanna R.M. Aspiration and sclerotherapy of symptomatic simple renal cysts: value of two injections of a sclerosing agent / R.M. Hanna, M.H. Dahniya // AJR Am J Roentgenol 1996; 167:781–783.
11. Holmberg G. Significance of simple renal cysts and percutaneous cyst puncture on renal function / G. Holmberg, S.O. Hietala, K. Karp, L. Ljhgberg // Scand J Urol Nephrol 1994; 28:35–38.
12. Ohkawa M. Percutaneous injection sclerotherapy with minocycline hydrochloride for simple renal cysts / M. Ohkawa, S. Tokunaga, M. Orito [et al.] // Int Urol Nephrol 1993; 25:37–43.
13. Choi Y.D. Clinical experience of single-session percutaneous aspiration and OK-432 sclerotherapy for treatment of simple renal cysts: 1-year follow-up. / Y.D. Choi, W.S. Ham, W.T. Kim [et al.] // J Endourol 2009; 23:1001–1006.
14. Akinci D. Long-term results of single-session percutaneous drainage and ethanol sclerotherapy in simple renal cysts. / D. Akinci, O. Akhan, M. Ozmen [et al.] // Eur J Radiol 2005; 54:298–302.
15. Baysal T. Percutaneous treatment of simple renal cysts with n-butyl cyanoacrylate and iodized oil / T. Baysal, A. Soylu // Diagn Interv Radiol 2009; 15:148–152.
16. Kim S.H. Cyst ablation using a mixture of n-butyl cyanoacrylate and iodized oil in patients with autosomal dominant polycystic kidney disease: the long-term results / S.H. Kim, S.H. Kim, J.Y. Cho // Korean J Radiol 2009; 10:377–383.
17. Yoo K.H. Simple renal cyst sclerotherapy with acetic acid: our 10-year experience / K.H. Yoo, S.J. Lee, S.H. Jeon // J Endourol 2008; 22:2559–2563.
18. Seo T.S. Acetic acid as a sclerosing agent for renal cysts: comparison with ethanol in follow-up results. / T.S. Seo, J.H. Oh, Y. Yoon [et al.] // Cardiovasc Intervent Radiol 2000; 23:177–181.
19. Ham W.S. Comparison of multiple session 99% ethanol and single session OK-432 sclerotherapy for the treatment of simple renal cysts / W.S. Ham, J.H. Lee, W.T. Kim, H.S. Yu and Y.D. Choi // J Urol 180(6) (2008), 2552–2556.
20. Shao Q. Comparison of aspiration-sclerotherapy versus laparoscopic decortication in management of symptomatic simple renal cysts / Q. Shao, J. Xu, T. Adams // Journal of X-Ray Science and Technology 21 (2013) 419–428.
21. Bas O. Management of Renal Cysts / O. Bas, I. Nalbant, N.C. Sener, H. Firat [et al.] JSLS. 2015 Jan-Mar; 19(1).
22. Pinheiro T. Is It Safe and Effective to Treat Complex Renal Cysts by the Laparoscopic Approach? / T. Pinheiro, Jr., F. Sepulveda, R.H. Natalin [et al.] // JOURNAL OF ENDOUROLOGY Volume 25, Number 3, March 2011.
23. Liu Y.Q. Laparoscopic nephron-sparing surgery for treatment of complex cystic renal lesions / Y.Q. Liu, J. Lu, M. Chen, M. Lu, C.L. Xiao, Y. Huang, L.L. Ma // Beijing Da Xue Xue Bao. 2012 Oct 18; 44(5):760–4.
24. Ferzli G. Extraperitoneal endoscopic pelvic lymph node dissection vs. laparoscopic lymph node dissection in the staging of prostatic and bladder carcinoma / G. Ferzli, A. Raboy, D. Kleinerman, P. Albert // J Laparoendosc Surg 1992; 2:219–22.
25. Porpiglia F. Retroperitoneal decortication of simple renal cysts vs decortication with wadding using perirenal fat tissue: results of a prospective randomized trial / F. Porpiglia, C. Fiori, M. Billia, J. Renard, A. Di Stasio, D. Vaccino [et al.] // BJU Int 2009; 103:1532–6.
26. Rani A. Laparoscopic management of symptomatic simple renal cysts. Int Urol Nephrol 2004; 36:5–9.
27. Yu W. Flexible ureteroscopic management of symptomatic renal cystic diseases / W. Yu, D. Zhang, X. He, Y. Zhang, G. Liao, G. Deng, B. Jin // J Surg Res. 2015 Jun 1; 196(1):118–23.
28. Yodoya M. Disappearance of Renal Cysts Included in Ice Ball During Cryoablation of Renal-Cell Carcinoma: A Potential Therapy for Symptomatic Renal Cysts? / M. Yodoya, T. Hiraki, T. Iguchi [et al.] JVIR June 2017 Volume 28, Issue 6, Pages 869–876.

Статья поступила в редакцию 01.09.17

Шановні читачі!

ДП «Преса» розпочинає передплату на журнал «Здоровье женщины» на 2018 рік

Передплату можна оформити за «Каталогом видань України»:

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

НАШ ПЕРЕДПЛАТНИЙ ІНДЕКС: **74598**

Гестаційна коагулопатія: прорив у поглядах на профілактику кровотеч

М.В. Макаренко, Д.О. Говсєєв, І.В. Сокол, А.І. Слободенюк, В.О. Берестовий, Р.М. Ворона
Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, м. Київ

До сьогодні для розуміння механізмів гемостазу використовували «каскадну» (водопаду) модель процесу згортання крові. З кінця XIX сторіччя вчені намагалися розгадати механізм згортання крові і моделювати гемостаз. Спроби оцінити систему у цілому як єдиний функціонуючий комплекс привели до появи методу тромбоеластографії (ТЕГ). вивчення стану системи гемостазу у жінок з низьким рівнем тромбоцитів на підставі даних тромбоеластограм.

На базі КМПБ №5 був проведений аналіз історії пологів жінок з рівнем тромбоцитів менше $150 \cdot 10^9/\text{л}$ у III триместрі вагітності. Вагітним проведено дообстеження методом ТЕГ. За результатами ТЕГ у 91 жінки виявлено зміни системи гемостазу, вони увійшли до основної групи, яка була рандомізовано поділена на дві підгрупи. У I підгрупу увійшли 48 жінок, яким проведено переливання компонентів крові. У II підгрупу увійшли 43 жінки, яким корекцію системи гемостазу не проводили. У контрольну групу увійшли 44 жінки без патологічних змін на тромбоеластограмі та з рівнем тромбоцитів більше $150 \cdot 10^9/\text{л}$.

Порівнюючи крововтрату під час фізіологічних пологів та кесарева розтину у I та II підгрупах і контрольній групі, виявлено достовірно меншу крововтрату у I підгрупі порівняно з II підгрупою ($p < 0,05$). Найменшу крововтрату відзначено у контрольній групі порівняно з основною групою ($p < 0,05$).

1. Дане дослідження демонструє вагомість методу ТЕГ у попередженні кровотеч у жінок із низьким рівнем тромбоцитів. У цілому метод ТЕГ демонструє інтегральний стан системи гемостазу *in vivo*. 2. Визначення показників системи гемостазу надзвичайно важливе, коли очікується «обов'язкова» кровотеча під час пологів, операції тощо. Правильна корекція гемостатичних змін на підставі даних тромбоеластограм допомагає запобігти розвитку масивних кровотеч.

: тромбоеластографія, тромбоеластограма, акушерська кровотеча, тромбоцитопенія, гемостаз.

Причини акушерських кровотеч

Акушерські кровотечі є частими і грізними ускладненнями вагітності та пологів, а в структурі причин материнської смертності вони становлять 25–30% [3, 21]. Тільки 65% пологів через природні шляхи супроводжуються фізіологічною крововтратою, 1/3 пацієнток втрачає від 500 до 1000 мл крові, а у 3–8% випадків обсяг крововтрати перевищує 1200–1500 мл і вважається масивною акушерською кровотечею [17, 30].

За даними ВООЗ, щорічно кровотечі, пов'язані з вагітністю, виникають у 14 млн жінок, з них 125–150 тис. помирають [23]. Передчасне відшарування нормально розташованої плаценти і її передлежання становлять 0,8–0,9% [13, 14, 22, 26]. Унаслідок кесарева розтину підвищується частота кровотеч у 3–5 разів порівняно з природними пологами [16, 32, 43].

Акушерські кровотечі класифікуються залежно від терміну вагітності або тривалості післяпологового періоду. Розрізняють кровотечі у ранні та пізні терміни вагітності, під час пологів і у ранній післяпологовий період, а також у пізній післяпологовий період.

Кровотечі у ранній післяпологовий період можуть бути зумовлені наступними причинами [19, 24, 27]:

- 1) затримкою частин посліду у порожнині матки;
- 2) частковим щільним прикріпленням плаценти;
- 3) гіпо- та атонією матки з наступною коагулопатією;
- 4) розривами матки і м'яких тканин пологових шляхів;
- 5) спадковими або набутими дефектами гемостазу.

Серед набутих захворювань системи гемостазу, що призводять до розвитку коагулопатичних кровотеч, найбільш часто діагностують:

- ДВС-синдром, розвиток якого спричиняють преєклампсія, еклампсія, передчасне відшарування нормально розташованої плаценти, емболія навколоплідними водами, синдром затримки розвитку плода, повне прирощення плаценти, захворювання печінки, масивні трансфузії;

- HELLP-синдром;
- антифосфоліпідний синдром;
- гемолітико-уремічний синдром;
- тромбоцитопенічну пурпуру;
- септичні ускладнення.

Уроджені дефекти системи гемостазу, що призводять до розвитку масивних кровотеч, представлені:

- хворобою Віллебрандта;
- тромбоцитопенічною пурпурою [20].

Фізіологічні зміни системи гемостазу під час вагітності

Система гемостазу (haemostasis з грецької: haima – кров і stasis – стояння) – сукупність біологічних і біохімічних механізмів, що забезпечують збереження рідкого стану циркулюючої крові, підтримання цілісності кровоносних судин і зупинку кровотечі при їхньому пошкодженні [2].

До сьогодні для розуміння механізмів гемостазу використовували «каскадну» (водопаду) модель процесу згортання крові. Вона була запропонована у 1964 р. двома незалежними групами вчених (Davie E.W., Ratnoff O.D.; Macfarlane R.G.), де процес згортання крові підрозділяється на первинний, або судинно-тромбоцитарний, гемостаз і вторинний, або коагуляційний, гемостаз з виділенням в останньому «зовнішнього», «внутрішнього» шляхів активації тромбіну і «спільного шляху». Свого роду третім етапом згортання крові є процес лізису кров'яного згустку (фібринового тромбу) – фібриноліз [8].

Система гемостазу включає такі чинники і механізми:

- забезпечення коагуляції білків крові і тромбоутворення – згортання крові;
- зумовлювання гальмування або блокади коагуляції білків плазми і процесу тромбоутворення – протизгортальна система крові;
- реалізація процесів лізису фібрину – фібринолітична система.

Таблиця 1

Основні зміни у системі гемостазу під час вагітності

Показник	Норма	Наприкінці неускладненої вагітності
Фібриноген, мг/мл	200-450	400-650
Фактор II, %	75-125	100-125
Фактор V, %	75-125	100-150
Фактор VII, %	75-125	150-250
Фактор VIII, %	75-125	200-500
Фактор IX, %	75-125	100-150
Фактор X, %	75-125	150-250
Фактор XI, %	75-125	50-100
Фактор XII, %	75-125	100-200
Фактор XIII, %	75-125	35-75
Антитромбін-III, %	85-110	75-100
Протеїн S, %	80-120	60-80
Протеїн C, %	65-145	70-150

Таблиця 2

Класифікація тромбоцитопеній

1. Тромбоцитопенії, зумовлені зниженою продукцією тромбоцитів (продуктивні)	
2. Тромбоцитопенії, зумовлені підвищеним руйнуванням або споживанням тромбоцитів	2.1. Імунні
	2.2. Неімунні
3. Тромбоцитопенії після масивних кровотеч (розведення)	
4. Тромбоцитопенії при спленомегалії (секвестрація)	
5. Спадкові тромбоцитопенії. Найчастіше продуктивні, однак спостерігаються форми з підвищеним руйнуванням/споживанням	
6. Змішані варіанти тромбоцитопеній	

Активация системи гемостазу під час вагітності створює преморбідний фон для тромбогеморагічних ускладнень. Основні зміни системи гемостазу представлені у табл. 1. Порушення гемостазу підвищують ризик виникнення тяжких кровотеч під час пологів та кесарева розтину. Незважаючи на те що завдяки інтенсивним науковим дослідженням досягнуто певного прогресу у розумінні патогенезу помірних і масивних акушерських кровотеч, визначені поняття про групи ризику, вдосконалена інтенсивна терапія акушерського геморагічного шоку, але проблема профілактики і лікування акушерських кровотеч далека від остаточного вирішення [6, 18, 42].

Причини автоімунних тромбоцитопеній

Причиною акушерських кровотеч можуть бути спадкові та набуті форми тромбоцитопеній [44]. Тромбоцитопенія є найбільш поширеною гематологічною аномалією, яка спостерігається під час вагітності. У близько 10% здорових жінок вагітність перебігає на тлі тромбоцитопенії [9].

Тромбоцити, або кров'яні пластинки, є без'ядерними елементами крові, головна функція яких – забезпечення повноцінного гемостазу у кров'яному руслі організму людини. Однією з основних аномалій тромбоцитів є їхня кількісна недостатність. Зменшення числа тромбоцитів у крові нижче нормальних діапазонів (нормальна кількість тромбоцитів у циркуляторному руслі крові становить 150 000–400 000 в 1 мкл) називають тромбоцитопенією.

За механізмом розвитку тромбоцитопенії можна розділити на (табл. 2):

- продуктивні тромбоцитопенії, тобто пов'язані з порушенням продукції тромбоцитів у кістковому мозку;
- тромбоцитопенії, зумовлені підвищеним руйнуванням/споживанням кров'яних пластинок у циркуляторному руслі або органах макрофагальної системи;

- тромбоцитопенії розведення, які спостерігаються після масивних крововтрат;

- тромбоцитопенії розподілу, зумовлені підвищеною секвестрацією тромбоцитів у селезінці при спленомегалії;
- змішані варіанти тромбоцитопенії [34].

Залежно від патогенезу, тобто механізму вироблення антитромбоцитарних антитіл, розрізняють кілька форм імунних тромбоцитопеній (табл. 3). Найбільш відоме і поширене захворювання цієї групи – ідіопатична тромбоцитопенічна пурпура (ІТП). Частота ІТП становить приблизно 1/10 000 випадків, при цьому у дорослому віці жінки хворіють приблизно у 2 рази частіше, ніж чоловіки (у дитячому віці дівчата та хлопчики хворіють з однаковою частотою) [1, 37]. Раніше діагноз ІТП вважали значною мірою діагнозом виключення інших патологій з аналогічною симптоматикою, проте сьогодні вважається доведеним, що ІТП є автоімунним захворюванням, і тому це захворювання часто, і більш правильно, називають та діагностують як автоімунну тромбоцитопенію. Антитіла при класичній автоімунній тромбоцитопенії виробляються проти незмінених тромбоцитарних антигенів, тобто причиною їхнього утворення є не зміна антигенної структури тромбоцитів, а порушення толерантності імунної системи хворого до власних антигенів [10].

Диференціальна діагностика імунних тромбоцитопеній повинна бути спрямована у першу чергу на доказ її імунної природи та виключення діагнозу продуктивних тромбоцитопеній кісткомозкового генезу, неімунних тромбоцитопеній споживання і спадкових форм [38]. До проведення лабораторних досліджень під час аналізу історії хвороби необхідно звернути увагу на час початку і тривалість захворювання, можливі асоціації з вживанням ліків, вірусними інфекціями і вакцинацією (особливо у дітей), ймовірність ВІЛ-інфікування, історію попередніх переливань тромбо-

Класифікація імунних тромбоцитопеній

Захворювання	Характеристика антитромбоцитарних антитіл
1. Ідіопатична (автоімунна) тромбоцитопенічна пурпура	Автоантитіла проти незмінених антигенів тромбоцитів хворого (зазвичай ГП IIb-IIIa і ГП Ib)
2. Трансімунна неонатальна тромбоцитопенія	Автоантитіла матері з автоімунною тромбоцитопенією, які проникли в організм плода
3. Гаптенові (гетероімунні) тромбоцитопенії	Гаптеніві автоантитіла проти змінених або чужорідних антигенів на поверхні тромбоцитів
3.1 Медикаментозна тромбоцитопенія	Антитіла проти комплексу ліків (гепарин, хінін / хінідин та ін.) з тромбоцитарним антигеном
3.2. Тромбоцитопенії, асоційовані з вірусною інфекцією	Антитіла проти вірусних антигенів, фіксованих на тромбоцитах, або проти змінених тромбоцитарних антигенів, імунні комплекси, фіксовані на тромбоцитах
4. Алоімунні тромбоцитопенії	Алоантитіла проти алоантигенів тромбоцитів плода або тромбоцитів, які переливаються
4.1. Неонатальна алоімунна тромбоцитопенічна пурпура	Алоантитіла матері, які проникли в організм плода. Спрямовані проти алоантигенів тромбоцитів плода і батька, відсутніх на тромбоцитах матері (зазвичай HPA 1a)
4.2. Рефрактерність до переливання тромбоцитів	Алоантитіла проти антигенів тромбоцитів донора(-ів) (зазвичай HLA-антигени)
4.3. Посттрансфузійна тромбоцитопенічна пурпура	Антитіла проти HPA 1a-алоантигенів, перехресно реагуючих з тромбоцитами реципієнта, негативними за HPA 1a-антигеном

цитів, наявність тромбоцитопенії і гематологічних захворювань у родичів [25].

Концепція методу тромбоеластографії

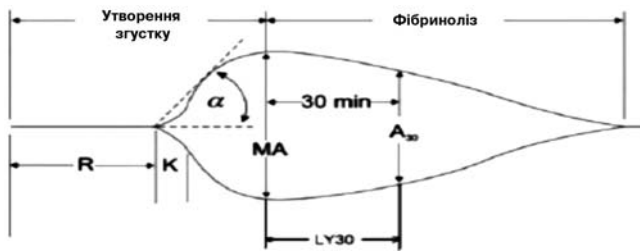
З кінця XIX сторіччя вчені намагалися розгадати механізм згортання крові і моделювати гемостаз. Спроби оцінити систему в цілому як єдиний функціонуючий комплекс привели до появи методу тромбоеластографії (ТЕГ) [28, 39]. Він був запропонований у 1948 р. німецьким дослідником Н. Hartert у журналі «Клінічний тиждень». Уперше ТЕГ була застосована з метою контролю системи гемостазу під час трансплантації печінки. Відродження методу пов'язано з приєднанням сучасних комп'ютерних технологій. Сьогодні найбільш адекватним методом оцінювання порушень системи гемостазу є ТЕГ, яка виступає альтернативою класичній коагулограмі [33, 40, 45].

Метод ТЕГ зараз широко використовується для діагностики і вибору тактики корекції порушень системи гемостазу в хірургії, акушерстві і гінекології, гематології, кардіології, неврології та серцево-судинній хірургії. Дана методика дозволяє виявити не тільки порушення в окремих ланках системи гемостазу, а й проаналізувати клітинно-плазмову взаємодію. Різноманітність розладів у системі гемостазу у хворих з різною основною патологією вимагає ретельного лабораторного контролю для своєчасної діагностики та терапії виявлених порушень. ТЕГ дозволяє контролювати динаміку згортання крові та зміну властивостей кров'яного згустку. Принцип заснований на оцінюванні фізичних в'язкоеластичних властивостей тромбу. Стійкість згустку є похідним безлічі факторів: стану судинної стінки, синтезу тромбіну, фібрину, активації функції тромбоцитів, фібрин-тромбоцитарних взаємодій, порушення активації фібринолізу [5].

Після комп'ютерного оброблення процес тромбоутворення і фібринолізу постає у формі кривої, схема якої зображена на малюнку. Основні показники даної кривої:

а) відрізок R – час від початку дослідження до появи перших ознак тромбоутворення (віدображає утворення тромбопластины – 1-а фаза і тромбіну – 2-а фаза згортання; визначається за відстанню (у мм) від початку запису до появи амплітуди в 1 мм, у нормі R відповідає 9–14 хв; вкорочення відрізка R характерно для гіпертромбопластинемії, подовження – гіпотромбопластинемії);

б) відрізок K – час початкового тромбоутворення (характеризує 3-ю фазу згортання (утворення фібрину); визна-



Процес тромбоутворення та фібринолізу (тромбоеластограма)

чається за відстанню (у мм) від кінця R до амплітуди запису у 20 мм; у нормі дорівнює 5–8 хв; при гіпокоагуляції K подовжується, при гіперкоагуляції – коротшає);

в) кут α – кут між дотичною до кривої і горизонтальною площиною – швидкість зростання згустку і збільшення його міцності.

Показники R, K, α характеризують в основному систему згортання. Максимальна амплітуда (MA) кривої свідчить про максимальну щільність тромбу, яка визначається функцією тромбоцитів та, меншою мірою, фібриногеном. LY30 чи A-30 – показники 30-хвилинного лізису, який визначається відсотком зменшення площі під кривою за 30 хв, характеризує активність системи фібринолізу [4, 7, 11, 29, 31, 35, 36, 41].

Мета дослідження: вивчення стану системи гемостазу у жінок з низьким рівнем тромбоцитів на підставі даних тромбоеластограм.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

На базі КМПБ №5 був проведений аналіз за період з 2013 до 2015 р. 762 історій пологів роділь зі зниженим рівнем тромбоцитів нижче $150 \cdot 10^9/\text{л}$ у III триместрі вагітності. Усі жінки пройшли обстеження згідно з Наказом № 417 від 15.07.2011 р. Міністерства охорони здоров'я України та дообстеження, яке включало визначення: кислотно-лужного стану крові; часу згортання крові за Лі-Вайтом; рівня протейну С; D-димеру; електролітів (K^+ , Na^+ , Ca^{2+}). Стан системи гемостазу визначали методом тромбоеластографії (ТЕГ). Дообстеження пройшли 44 жінки контрольної групи з рівнем тромбоцитів більше $150 \cdot 10^9/\text{л}$ та відсутністю патологічних змін за даними тромбоеластограм. За результатами дообстеження у 91 жінки було виявлено зміни системи гемостазу, вони увійшли до основної групи.

Таблиця 4

Характеристика груп дослідження

Показник	Основна група		Контрольна група, n=44
	I підгрупа, n=48	II підгрупа, n=43	
Паритет I	22	21	24
Паритет II	20	19	17
Паритет III	6	3	3
Середній вік, роки	27±2	24±3	25±2
Середня маса тіла вагітних, кг	77,3±7,7	79,1±6,8	76,1±7,3
Середній зріст вагітних, см	168,2±7,1	169,4±6,9	166,9±7,8
Екстрагенітальна патологія*, n	13	14	13
Ускладнення перебігу вагітності**, n	11	12	10

Примітки: * – хронічний тонзиліт; хронічний гастрит; хронічний холецистит; серцева патологія (пролапс мітрального клапана; відкрите овальне вікно); варикозне розширення вен нижніх кінцівок; інсулінозалежний цукровий діабет; хронічний бронхіт; ** – інфекція нирок під час пологів; гестаційний цукровий діабет; загроза передчасних пологів; анемія під час вагітності; безплідність I – екстракорпоральне запліднення.

Таблиця 5

Порівняння лабораторних показників у досліджуваних та контрольній групах

Показник	I підгрупа (виконана трансфузія компонентів крові), n=48	II підгрупа (трансфузію не виконували), n=43	Контрольна група, n=44	p ¹	p ²
Hb, г/л	121±20,3	117±19,4	120,9±21,1	=0,02	=0,02
RBC, 10 ¹² /л	3,92±0,45	4,01±0,65	3,98±0,78	=0,03	=0,03
PLT, 10 ⁹ /л	100±40	105±38	212±51	=0,76	=0,69
FBG, г/л	5,38±1,8	5,02±1,2	5,47±0,9	=0,03	=0,04
АЧТВ, с	31,7±9,7	33,5±8,7	30,1±4	=0,04	=0,05
МНО	0,98±0,2	0,94±0,17	0,96±0,11	=0,04	=0,03
pH крові	7,45±0,15	7,44±0,09	0,744±0,11	=0,01	=0,02
BE	-1,48±2	-1,68±2,2	-1,6±1,9	=0,043	=0,04
Час згортання крові за Лі-Вайтом, хв	4,2-5,3±1,1-1,2	4,4-5,1±1,2-1,4	4,4-5±1,1-1,1	=0,04	=0,03
Протеїн С, %	89±15	81±1	85±11	=0,03	=0,02
Δ-димер, нг/мл	759±157	721±159	749±139	=0,05	=0,04
K, ммоль/л	4,413±0,17	4,313±0,05	4,56±0,12	=0,02	=0,01
Ca, ммоль/л	1,13±0,08	1,15±0,1	1,18±0,13	=0,01	=0,01
Na, ммоль/л	145,6±9,7	142,6±6,7	141,3±7,6	=0,04	=0,03

Примітки: p¹ – I підгрупа до контрольної групи; p² – II підгрупа до контрольної групи.

Таблиця 6

Порівняння кількості крововтрати під час фізіологічних пологів та кесарева розтину у досліджуваних та контрольній групах

Показник	I підгрупа (проведена компонентна терапія), n=48	II підгрупа (компонентну терапію не проводили), n=43	Контрольна група, n=44	p ¹	p ²
Крововтрата під час кесарева розтину, мл	732,±120,0	977,0±129,0	726,0±119,0	=0,03	=0,51
Крововтрата під час фізіологічних пологів, мл	271,0±90,0	448,0±87,0	259,0±96,0	=0,04	=0,23

Примітки: p¹ – I підгрупа до контрольної групи; p² – II підгрупа до контрольної групи.

Жінки основної групи рандомізовано розподілені на дві підгрупи. У I підгрупу увійшли 48 жінок, яким проведено переливання компонентів крові з метою корекції змін системи гемостазу [12, 15]. У II підгрупі, у яку увійшли 43 жінки, корекцію системи гемостазу не проводили.

У I підгрупі розродження відбувалося природним шляхом (32 жінки), у 16 випадках проведений кесарів розтин. Переливання компонентів крові відбувалося під час першого періоду природних пологів, за добу до планового кесарева розтину або під час операції – при ургентному розродженні. У II підгрупі розроджено 29 жінок через природні пологові

шляхи та у 14 жінок проведений кесарів розтин. У контрольній групі відповідно 29 природних пологів та 15 кесаревих розтинів. Характеристика груп дослідження представлена у табл. 4.

Об'єм крововтрати оцінювали методом зважування згідно з Наказом Міністерства охорони здоров'я України № 205 від 24.03.14 р.

У жінок груп дослідження оцінювали: зміни показників периферійної крові і системи гемостазу – гемоглобін (Hb), гематокрит (Ht), еритроцити (RBC), тромбоцити (PLT), фібриноген (FBG), активовані частковий тромбопластиновий час

(АЧТЧ), міжнародне нормалізоване співвідношення (МНО), рН крові, дефіцит основ (BE), час згортання крові за Лі-Вайтом, рівень протеїну С, D-димеру, електролітів (K^+ , Na^+ , Ca^{2+}); показники тромбоеластограм (табл. 5). Тромбоеластограми реєстрували на приладі TEG® 5000 (Haemoscope Corp., USA).

Статистичний аналіз проведено за допомогою програми STATISTICA 7.0. Для кількісних ознак використовували оцінювання середніх арифметичних: середня (M), середньоквадратичне відхилення (SD). У випадках категоріальних змінних оцінювали значення критерію Пірсона χ^2 , урахувавши ступінь свободи (df). Значущість визначали з урахуванням критичного показника $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Аналізуючи дані, представлені у табл. 5, у I та II підгрупах і контрольній групі не виявлено достовірної різниці між даними лабораторних показників ($p \leq 0,05$), крім рівня тромбоцитів, який більший у контрольній групі ($p < 0,05$).

Порівнюючи крововтрату під час фізіологічних пологів та кесарева розтину у I та II підгрупах та контрольній групі (табл. 6), виявлено достовірно меншу крововтрату у I підгрупі дослідження порівняно з II підгрупою дослідження ($p < 0,05$). Найменшу крововтрату було відзначено у контрольній групі порівняно з основною групою дослідження ($p < 0,05$).

Крововтрату до 25% від об'єму циркулюючої крові (ОЦК) зареєстровано у I підгрупі у 40 жінок (83,4%), у II підгрупі – у 22 жінок (49,8%), у контрольній групі – у 37 жінок (84,3%).

Пологи завжди супроводжуються крововтратою, і від кількості втраченої крові буде залежати настання гемічних змін. Система гемостазу представляє собою баланс між про- і протизгортальними чинниками та антифібринолітичними факторами. Будь-яка крововтрата, порушуючи баланс, сприймається системою гемостазу як сигнал для активації механізмів, що можуть повернути цю розбалансовану систему до вихідного рівня. Механізми, які відновлюють баланс системи, можна представити у формі певного резерву за аналогією з резервом кисню, який штучно створюється у легенях під час преоксигенації у разі проведення інтубаційного наркозу.

Коагуляційний резерв системи гемостазу жінки перед пологамі – це стан гемостазу, який забезпечує природну крововтрату під час розродження. Патологію системи гемостазу можна представити стадійно: компенсація (коагуляційний резерв), субкомпенсація, декомпенсація.

Гестаційна коагулопатія: прорив во взглядах на профилактику кровотечений

М.В. Макаренко, Д.А. Говсеев, И.В. Сокол, А.И. Слободенюк, В.О. Берестовой, Р.М. Ворона

До сьогодні для розуміння механізмів гемостазу використовували «каскадну» (водопада) модель процесу зсвертывання крові. Сконця XIX століття учені намагалися розгадати механізм зсвертывання крові, моделювати гемостаз. Попити оцінити систему в цілому як єдиний функціонуючий комплекс привели до появи методу тромбоеластографії (ТЕГ).

Дослідження стану системи гемостазу у жінок з низьким рівнем тромбоцитів на основі даних тромбоеластограм.

На базі КГРД № 5 проведено аналіз історії родових вагітностей з рівнем тромбоцитів нижче $150 \cdot 10^9/\text{л}$ в III триместрі. Всі жінки дообстежені методом ТЕГ. В основну групу вошла 91 жінка з змінами в системі гемостазу. Основна група рандомізовано розділена на дві підгрупи. В I підгрупу вошли 48 жінок, яким проводили переливання компонентів крові. В II підгрупу вошли 43 жінки,

яким проводили переливання компонентів крові. В контрольну групу вошли 44 жінки з рівнем тромбоцитів вище $150 \cdot 10^9/\text{л}$ і без патологічних змін по даних тромбоеластограм.

Субкомпенсація – це стан системи гемостазу, який потрібно коригувати, запобігаючи розвитку коагулопатичної кровотечі під час пологів.

Декомпенсація гемостазу вагітної перед пологамі – це стан системи гемостазу, який призведе до розвитку коагулопатичної кровотечі навіть за умови фізіологічної крововтрати.

Літературні дані демонструють ефективність методу ТЕГ у вивченні коагуляційних проблем. Так, деякими авторами [4] виконана робота з вивчення практичного використання тромбоеластограм у жінок у III триместрі перед розродженням. Дані тромбоеластограм урахували під час складання протоколу інфузійно-трансфузійної терапії (ІТТ) для лікування масивних акушерських кровотеч. Наведені дані засвідчили, що проведення ІТТ з урахуванням даних тромбоеластограм зменшило крововтрату більше 25% від ОЦК з 27,6% випадків до 16,2% випадків, кількість гістеректомій – з 31% до 10,8% випадків.

Отримані нами результати корелюють з даними, наведеними вище. Так, у II підгрупі даного дослідження у 22 випадках відзначено масивну акушерську кровотечу (більше 25% від ОЦК), у яких з метою хірургічного гемостазу виконано 6 гістеректомій (27,3%). У I підгрупі у 6 жінок відзначено масивну акушерську кровотечу (більше 25% від ОЦК), яка була спинена консервативними методами. Жодної гістеректомії у I підгрупі проведено не було.

ВИСНОВКИ

1. Дане дослідження демонструє вагомість методу тромбоеластографії (ТЕГ) у попередженні кровотеч у жінок з низьким рівнем тромбоцитів. У цілому метод ТЕГ демонструє інтегральний стан системи гемостазу in vivo.

2. Визначення показників системи гемостазу надзвичайно важливе, особливо у тих випадках, коли очікується «обов'язкова» кровотеча під час пологів, операції тощо. Правильна корекція гемостатичних змін на підставі даних тромбоеластограм допомагає запобігти розвитку масивних кровотеч.

3. Метод ТЕГ може бути надійним критерієм не тільки гіпокоагуляційних станів, а й дозволяє визначати нормо- та гіперкоагуляцію. Це надзвичайно важливо під час вагітності, ускладненої антифосфоліпідним синдромом, за якого своєчасна корекція на етапі доклінічних проявів дозволяє запобігти тромбоембологічним ускладненням.

4. Показники коагулограм не можуть повністю відобразити стан компенсації системи гемостазу, тому пошук діагностичної моделі, яка зможе відобразити баланс системи гемостазу, є особливо актуальним.

ны, которым не проводили переливания компонентов крови. В контрольную группу вошли 44 женщины с уровнем тромбоцитов более $150 \cdot 10^9/\text{л}$ и без патологических изменений по данным тромбоеластограмм.

Сравнение кровопотери во время родов и кесарева сечения в I и II подгруппах, а также в контрольной группе, демонстрирует меньшую кровопотерю в I подгруппе в сравнении со II подгруппой ($p < 0,05$). Наименьшая кровопотеря была отмечена в контрольной группе по сравнению с основной группой ($p < 0,05$).

1. Данные исследования демонстрируют значение метода ТЭГ в предотвращении кровотечения у женщин с низким уровнем тромбоцитов. В целом метод ТЭГ демонстрирует общее состояние системы гемостазу in vivo. 2. Определение показателей системы гемостазу является чрезвычайно важным, особенно в тех случаях, когда ожидается «обязательная» кровопотеря во время родов, оперативных вмешательств и т.д. Правильная коррекция гемостатических изменений на основе данных тромбоеластограмм помогает предотвратить развитие массивных кровотечений.

тромбоеластография, тромбоеластограмма, акушерское кровотечение, тромбоцитопения, гемостаз.

Gestational coagulopathy: breakthrough in views on prevention of bleeding

M. Makarenko, D. Govsiev, I. Sokol, A. Slobodenyuk, V. Berestovoy, R. Vorona

Nowadays, for understanding the mechanisms of hemostasis used the «cascade» (the waterfall) model for process of blood clotting. From the end of the 19th century, scientists have been trying to unravel the mechanism of blood clotting, simulate hemostasis. Attempts to assess the system as a whole, as a single functioning complex, led to a method, known as, thromboelastography (TEG).

examine the value of the TEG in prevention of bleeding in pregnant with a low level of platelets.

Analysis of pregnant women during the third trimester with a level of platelets below $150 \cdot 10^9/l$ was done. All women tested with TEG method. The main group (MG) consist of 91 woman with changes in the hemostasis system. MG randomly divided into 2 subgroups. In the I subgroup 48 women received infusion of

blood components. In the II subgroup 43 women without correction in system of hemostasis. The control group (CG) consist of 44 women with platelet level more than $150 \cdot 10^9/l$, without pathological changes according to TEG.

Comparison of blood loss during childbirth and cesarean section in subgroup I and II, as well as in CG, demonstrates less blood loss I subgroup in comparison with II subgroup ($p < 0.05$). Smallest blood loss noted in CG compared to the MG ($p < 0.05$).

1. Our research shows the value of the TEG in bleeding prevention in women with low levels of platelets. In general, TEG method shows the overall status of the hemostatic system in vivo. 2. Determination of indicators of the hemostatic system is extremely important, especially in cases where it expected to «mandatory» blood loss during childbirth, surgeries etc. Proper correction hemostatic changes based on TEG data helps to prevent the development of massive bleeding.

thromboelastography, obstetric hemorrhage, thrombocytopenia, hemostasis.

Сведения об авторах

Макаренко Михаил Васильевич – Кафедра акушерства и гинекологии последипломного образования Национального медицинского университета имени А.А. Богомольца, 03027, г. Киев, проспект Валерия Лобановского, 2; тел.: (044) 275-80-77

Говсеев Дмитрий Александрович – Кафедра акушерства и гинекологии последипломного образования Национального медицинского университета имени А.А. Богомольца, 03027, г. Киев, проспект Валерия Лобановского, 2; тел.: (044) 275-80-77. E-mail: nm@proffkom.com

Сокол Инна Викторовна – Кафедра акушерства и гинекологии последипломного образования Национального медицинского университета имени А.А. Богомольца, 03027, г. Киев, проспект Валерия Лобановского, 2; тел.: (044) 275-80-77

Слободенюк Анна Ивановна – Кафедра акушерства и гинекологии последипломного образования Национального медицинского университета имени А.А. Богомольца, 03027, г. Киев, проспект Валерия Лобановского, 2; тел.: (044) 275-80-77

Берестовой Владислав Олегович – Кафедра акушерства и гинекологии последипломного образования Национального медицинского университета имени А.А. Богомольца, 03027, г. Киев, проспект Валерия Лобановского, 2; тел.: (044) 275-80-77

Ворона Роман Николаевич – Кафедра акушерства и гинекологии последипломного образования Национального медицинского университета имени А.А. Богомольца, 03027, г. Киев, проспект Валерия Лобановского, 2; тел.: (044) 275-80-77; (096) 805-76-45

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Анфимова О.М., Хаспекова С.Г., Масчан А.А., Мазуров А.В. Аутоанти-тела против тромбоцитов при тромбоцитопениях у детей. Бюлл. Эксп. Биол. Мед. – 1995; (12): 636–639.
2. Баркаган З.С. Диагностика и контролируемая терапия нарушений гемостаза / З.С. Баркаган, А.П. Момот. – М.: Ньюдиамед, 2001. – 296 с.
3. Баринов С.В., Долгих В.Т., Медяникова И.В. Гемокоагуляционные нарушения у беременных с гестозом. Журн. акушерства и женских болезней. – 2013; 62 (6): 5–12.
4. Баринов С.В., Медяникова И.В., Долгих В.Т. Оценка эффективности лечения массивных акушерских кровотечений. Общая реаниматология. – 2014; 10 (3): 6–14.
5. Буланов А.Ю., Шулуток Е.М., Щербак О.В. и др. Опыт использования тромбоэластографии в практике специализированного отделения анестезиологии и реаниматологии: Материалы V Всерос. конф. «Клиническая гемостазология и гемореология в сердечно-сосудистой хирургии». – Москва, 3–5 февраля 2011. – С. 81.
6. Вагнер Е.А., Зауольников В.С., Орженберг Я.И. Инфузионно-трансфузионная терапия острой кровопотери. – М.: Медицина, 1986. – 160 с.
7. Деметрива И.И., Чарная М.А., Морозов Ю.А., Гладышева В.Г. Тромбоэластография в кардиохирургии. – М., 2007. – 20 с.
8. Долгов В.В., Свиринов П.В. Лабораторная диагностика нарушений гемостаза. М. – Тверь: Трида, 2005.
9. Мазур Э.М. Тромбоцитопения. В кн: Патология крови. (Ред. Шифман Ф.Дж). – М., Петербург. 2000; 167–172.
10. Мазуров А.В. Патогенез и лабораторная диагностика иммунных тромбоцитопений. Лаборатория. – 1997; 3: 3–6.
11. Макаренко М.В., Говсеев Д.А., Скирда И.И. Тромбоэластография в диагностике и лечении коагулопатий беременных и ассоциированных акушерских синдромов // Збірник наукових праць співробітників НМАПО імені П.Л. Шупика. – К., 2015. – С. 125–128.
12. Макаренко М.В., Говсеев Д.О., Скирда И.И., Ворона Р.М. Трансфузійна тактика в акушерській практиці // Збірник наукових праць XIV з'їзду акушерів-гінекологів України «Проблемні питання акушерства, гінекології та репродуктології в сучасних умовах». – 2016. – С. 25–26.
13. Макаренко М.В. Допоміжні репродуктивні технології та внутрішньоматкова патологія як фактори ризику передлягання плаценти / М.В. Макаренко, Д.О. Говсеев, Л.І. Мартинова, В.О. Берестовий, Р.М. Ворона // Здоровье женщины. – 2016. – № 10. – С. 140–142.
14. Макаренко М.В. Эффективность накладки циркулярного шва мерселевой ниткой при центральном передлежании плаценты / М.В. Макаренко, Д.О. Говсеев, Л.М. Горюнич, Р.М. Ворона // Перинатология и педиатрия. – 2016. – № 3. – С. 20–22.
15. Макаренко М.В. Работа службы трансфузиологии и эфферентной терапии в акушерстве и гинекологии и пути ее оптимизации / М.В. Макаренко, Д.А. Говсеев, И.И. Скирда, С.Н. Жукова // Здоровье женщины. – 2013. – № 9. – С. 38–41.
16. Макацария А.Д. Тромбозы и тромбоэмболии в акушерско-гинекологической клинике: молекулярно-генетические механизмы и стратегия профилактики тромбоэмболических осложнений: рук. для врачей / А.Д. Макацария, В.О. Бицадзе, С.В. Акиншина. – М.: ООО Медицинское информационное агентство, 2007. – 1064 с.
17. Медяникова И.В., Баринов С.В., Долгих Т.И., Полежаев К.Л., Ралко В.В. Нарушения системы гемостаза в акушерской практике: руководство для врачей. – М.: Литтерра; 2014: 128.
18. Момот А.П. Принципы и алгоритмы клинико-лабораторной диагностики нарушений гемостаза. – Барнаул: АГМУ, 2004.
19. Морозов В.В. Некоторые аспекты критических состояний в послеродовом периоде / В.В. Морозов [и др.] // Анестезиология и реаниматология. – 2004. – № 6. – С. 41–44.
20. Новицкий В.В., Гольдберг Е.Д., Уразова О.И. Патология физиологии: учебник / В 2-х томах. – Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2009. – Т. 2. – С. 111.
21. Подольский Ю.С. Особенности патогенеза и коррекции критических состояний в акушерстве. Общая реаниматология. 2012; 8 (4): 103–110.
22. Рымашевский А.Н. Хирургический компонент лечения гипотонических кровотечений / А.Н. Рымашевский [и др.] // Акушерство и гинекология. – 2008. – № 3. – С. 30–34.
23. Трифонова Н.С. Современные методы терапии акушерских кровотечений / Н.С. Трифонова, А.А. Ищенко // Акушерство и гинекология. – 2008. – № 3. – С. 7–9.
24. Федорова Т.А. Анализ многоцентрового применения рекомбинантного коагуляционного фактора VIIa (НовоСэвен) в лечении массивных

кровотечений / Т.А. Федорова, Е.В. Стрельникова, О.В. Рогачевский // Акушерство и гинекология. – 2008. – № 4. – С. 48–52.

25. Чарная М.А., Морозов Ю.А., Гладышева В.Г. Использование метода тромбоэластографии для диагностики и выбора тактики коррекции нарушений системы гемостаза в кардиохирургической клинике // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2010. – № 1. – С. 28–33.

26. Чернуха Е.А. Профилактика и лечение акушерских кровотечений как фактор снижения материнской смертности / Е.А. Чернуха [и др.] // Акушерство и гинекология. – 2008. – № 3. – С. 23–25.

27. Чернуха Е.А. Эволюция методов терапии послеродовых кровотечений / Е.А. Чернуха, Т.А. Федорова // Акушерство и гинекология. – 2007. – № 4. – С. 61–65.

28. Штабницкий А.М. Экспериментальная модель презклампсии, тромбоэластография в акушерстве. – Режим доступа: http://www.rusanesth.com/acusher/st_4.htm

29. Щербакова О.В., Буланов А.Ю., Шулуто Е.М. и др. Метод диффе-

ренциальной экспресс-диагностики периперационных кровотечений // Вестн. Рос. ун-та Дружбы народов. – 2005. – Т. 31. – С. 84–88.

30. Butwick A., Ting V., Ralls L.A., Harter S., Riley E. The association between thromboelastographic parameters and total estimated blood loss in patients undergoing elective cesarean delivery. *Anesth. Analg.* 2011; 112 (5): 1041–1047.

31. Carroll R.C., Craft R.M., Langdon R.J. et al. Early evaluation of acute traumatic coagulopathy by thromboelastography // *Trans Res.* – 2009. – Vol. 154. – P. 34–39.

32. Gungor T, Simsek A, Ozdemir AO, Pektas M, Danisman N, Mollamahmutoglu L. Surgical treatment of intractable postpartum hemorrhage and changing trends in modern obstetric perspective. *Arch Gynecol Obstet.* 2009;280:351–5.

33. Hartert H. Blutgerinnungsstudien mit der thrombelastographie, einem neuen untersuchungsverfahren // *Klin. Wochenschr.* – 1948. – Vol. 26. – P. 577–583.

34. Imbach P. Immune thrombocytopenia in children: the immune character

of destructive thrombocytopenia and treatment of bleeding. *Seminars in thrombosis and haemostasis.* 1995; 21: 305–312.

35. Johansson P.I., Stissing T., Bochen L., Ostrowski S.R. Thromboelastography and Thromboelastometry in assessing coagulopathy in trauma // *Scand. J. Trauma Resus. Emerg. Med.* – 2009. – Vol. 17. – P. 45–53.

36. Kawassaki J., Katori N., Kodaka M. et al. Electron microscopic evaluation of clot morphology during thromboelastography // *Anesth. Analg.* – 2004. – Vol. 99. – P. 1440–1444.

37. Lichtin A. The ITP guideline: what, why and whom? *Blood.* 1996; 88: 1–40.

38. McMillan R. Clinical role of antiplatelet antibody assays. *Seminars in thrombosis and haemostasis.* – 1995; 21: 37–45.

39. Rajpal G., Pomerantz J.M., Ragni M.V., Waters J.H., Vallejo M.C. The use of thromboelastography for the peripartum management of a patient with platelet storage pool disorder. *Int. J. Obstet. Anesth.* 2011; 20 (2): 173–177.

40. Roeloffzen W.W., Kluin Nelemans H.C., Mulder A.B., de Wolf J.T.

Thrombocytopenia affects plasmatic coagulation as measured by thromboelastography. *Blood Coagul. Fibrinolysis.* 2010; 21 (5): 389–397.

41. Stahel P.F., Moore E.E., Schreier S.L. et al. Transfusion strategies in postinjury coagulopathy // *Curr. Opin. Anaesthesiol.* – 2009. – Vol. 22. – P. 289–298.

42. Stirling Y, Woolf L, North WR, Seghatchian MJ, Meade TW. Haemostasis in normal pregnancy. *Thromb Haemost* 1984;52:176–178.

43. Tsuyoshi Baba, Miyuki Morishita, Masami Nagata, Yasushi Yamakawa, Masahiro Mizunuma // Delayed postpartum hemorrhage due to cesarean scar dehiscence. *Arch Gynecol Obstet* (2005) 272: 82–83.

44. Wallenburg HC, van Kessel PH. Platelet lifespan in normal pregnancy as determined by a non-radio-isotopic technique. *Br J Obstet Gynaecol* 1978; 85.

45. White H., Zollinger C., Jones M., Bird R. Can thromboelastography performed on kaolinactivated citrated samples from critically ill patients provide stable and consistent parameters? *Int. J. Lab. Hematol.* 2010; 32 (2): 167–173.

Статья поступила в редакцию 19.09.17

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

Нові можливості у лікуванні міом тіла матки – HIFU-технологія

Т.М. Козаренко¹, І.Ю. Карачарова², В.М. Гончаренко³, О.М. Ключов², Т.М. Говоруха²

¹ДУ «Інститут ядерної медицини та променевої діагностики НАМН України», Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, м. Київ

²Київський міський клінічний онкологічний центр, Центр ядерної медицини

³КЛ «Феофанія» ДУС, м. Київ

Технологія HIFU-абляції має низку переваг порівняно з іншими методами лікування пацієнток з міомою матки, оскільки є неінвазивною, органозберігальною, не чинить клінічно значущої загальної дії на організм, не супроводжується тривалим періодом реабілітації та тимчасовою непрацездатності.

підвищення ефективності лікування жінок, хворих на міому матки, шляхом оптимізації протоколів ультразвукової абляції.

Клінічним матеріалом слугували 90 дистанційних ультразвукових абляцій жінкам з діагнозом «симптомна міома тіла матки», які були виконані у КМКОЦ, Центрі ядерної медицини. Процедуру проводили на апараті JC (виробник: Chongqing Haifu (HIFU) Technology Co., Ltd., Китай).

Потужність під час лікування становила 350 ± 70 Вт, загальна енергія – $282\,487 \pm 47\,650$ Дж, середній час інсонації – 765 ± 137 с. При динамічному спостереженні регресія об'єму міоматозних вузлів у середньому становила: через 1 міс – $25 \pm 14,6\%$, через 3 міс – $33 \pm 12,9\%$, через 6 міс – $61 \pm 17,8\%$. Але у 4 (9,7%) пацієнток спостерігався незадовільний ефект після процедури, лікування було продовжене. Усі пацієнтки фіксували зменшення клінічних симптомів вже у перший місяць після проведення процедури. Під час виконання процедури у 5 (12,2%) пацієнток відзначено появу опіку шкіри 1-го ступеня, у 14 (34,1%) жінок – короткотривале підвищення температури тіла до $37,6^\circ\text{C}$ у день проведення процедури, яка стабілізувалася самостійно протягом 3 діб, у 1 (2,4%) – цистит.

Метод є селективним, не пошкоджує оточуючі тканини і тим самим є безпечним для ендометрія, що важливо для збереження фертильності. Зона фіброзу, яка утворюється після лікування та процесу регресії міоматозного вузла, є безпечною для подальшого виношування вагітності. Для клінічного оцінювання даного методу, його впливу на якість життя, найближчі та віддалені результати необхідно подальше накопичення та аналіз клінічного матеріалу.

міома тіла матки, локальний аденоміоз, ультразвукова абляція, HIFU-технологія, лікування.

Сучасним пацієнтам складно уявити, що декілька десятиріч тому медики не використовували такий метод діагностики, як ультразвукове (УЗ) дослідження (УЗД). Застосування ультразвуку зробило справжню революцію у медицині, наділивши лікарів високоінформативним і безпечним способом обстеження пацієнтів.

Коріння розвитку УЗД як діагностичного методу дослідження в акушерстві та гінекології сягає ще у ті часи, коли за допомогою ультразвукових хвиль вимірювали відстань під водою. Висококачотний сигнал, який не чути

людському вуху, був згенерований англійським вченим F. Galton у 1876 р. У 1880 р. брати Кюрі виявили п'єзоелектричний ефект, що виникає у кварцовому кристалі при механічному впливі, а через 2 роки був згенерований і зворотний п'єзоефект. Це відкриття стало підставою для створення з п'єзоеlementів перетворювача ультразвуку – головного компонента будь-якого УЗ-обладнання. У 1941 р. Д. Строул і Ф. Фаярстоун створили так званий рефлексоскоп – УЗ-прилад, що працював в А-режимі (від англ. amplitude), а потім – у В-режимі (від англ. brightness). Декілька років потому – у 1949 р. Дуглас Хоурі створив перший медичний двовірний УЗ-сканер. Щоб зменшити ступінь відбиття ультразвуку від м'яких тканин, пацієнта занурювали у водяну ванну, де він повинен був знаходитися у нерухомому стані протягом тривалого часу. Саме Хоурі і його колегам належать фундаментальні дослідження, які стали підґрунтям для практичного застосування УЗ-хвиль у біології та медицині. Яскраву сторінку в історію застосування ультразвуку вписав англійський гінеколог Ян Дональд з університетської клініки Глазго, який першим розробив техніку проведення УЗД малого таза у жінок, описав ультразвукову картину багатьох патологічних станів [11, 14]. Ідея використовувати УЗ-енергію крім діагностичної і з лікувальною метою належить Frank Fry. Він в 1950 р. використовував пристрій для застосування сфокусованого УЗ, який дозволяв створювати локальні руйнування заданого розміру у глибоких структурах мозку [9]. Уперше були виміряні кавітаційні порогові у тканинах тварин *in vivo*, що дозволило уточнити уявлення про механізми руйнівної дії ультразвуку [1, 12]. У 90-х роках минулого століття вже використовували апаратуру, позбавлену недоліків раніше створених приладів, що дало новий імпульс до застосування різних джерел енергії для дистанційного руйнування пухлин паренхіматозних органів. У результаті почали активно розвиватися і впроваджуватися у клінічну практику неінвазивні дистанційні методи деструкції тканин, у тому числі тканин міоми тіла матки, за допомогою високоінтенсивного сфокусованого УЗ. Незалежно від використовованого способу візуалізації міоми фактором впливу на тканину вузла є УЗ-хвиля, сфокусовані в одній точці [2, 3, 10].

У структурі гінекологічних захворювань міома матки посідає друге місце після запальних процесів органів малого таза. Частота виявлення міоми матки становить 20–77%. Найчастіше міому матки виявляють у жінок віком від 35 до 55 років (90% від загального числа цієї патології). Лікування пацієнток з міомою матки залишається актуальною проблемою і в сучасній гінекології у зв'язку з негативним впливом пухлини на функціонування репродуктивної системи і загальний стан здоров'я жінки. Вибір методу терапії міоми матки визначається безліччю факторів, зокрема особливостями патогенезу захворювання, формою і темпом росту пухлини,



Мал. 1. Процедура дистанційної ультразвукової абляції

кількістю вузлів, їхньою локалізацією, розмірами, віком жінки, відсутністю або наявністю у неї дітей, сукупністю симптомів супутньої патології [4]. Основним лікувальним завданням є або гальмування пухлинного росту, або видалення пухлини. Безумовно, необхідно індивідуально підходити до вибору методу лікування кожної пацієнтки та якомога рідше використовувати радикальні хірургічні втручання.

На сьогодні можна виділити три основних підходи до лікування міоми матки: хірургічний, малоінвазивний та медикаментозний. Разом з наведеними вище методами перспективним шляхом вирішення цієї проблеми є застосування дистанційної ультразвукової абляції – High Intensive Focused Ultrasound (HIFU), яка є технологією майбутнього та дозволяє проведення операцій без розрізів і проколів. За даними літератури, технологія HIFU-абляції має низку переваг у порівнянні з іншими методами лікування пацієнток з міомою матки, оскільки є неінвазивною, органозберігальною, не чинить клінічно значущої загальної дії на організм, не супроводжується тривалим періодом реабілітації та тимчасовою непрацездатності, що, у цілому, позитивно впливає на якість життя пацієнток [5].

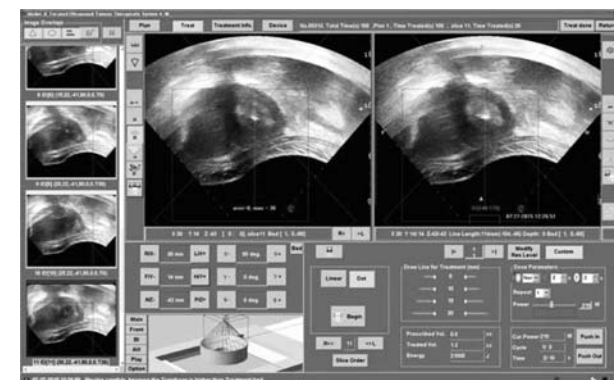
Під терміном «абляція» розуміють прямий фізичний вплив, у даному випадку – на тканину міоми матки, з метою її руйнування. Дистанційні способи абляції вигідно відрізняються від контактних, оскільки принцип їхньої дії заснований на використанні високоінтенсивних сфокусованих ультразвукових хвиль. Існують два різновиди апаратів, у роботі яких застосовується цей принцип: ультразвукова абляція під магнітно-резонансним контролем (найчастіше використовують термін «ФУЗ-абляція») і абляція під динамічним ультразвуковим контролем (або HIFU-абляція) [7]. Сьогодні в усьому світі налічується близько 60 терапевтичних ультразвукових систем HIFU, 35 з них знаходяться в Китаї та Південно-Східній Азії, приблизно 20 – у Європі, 5 – у США, 1 – в Україні (м. Київ). Слід зазначити, що апарат для HIFU-абляції, встановлений у Центрі ядерної медицини Київського міського клінічного онкологічного центру, є єдиним в Україні апаратом подібного класу, доступним широкому загалу пацієнтів [6].

Мета дослідження: підвищення ефективності лікування жінок, хворих на міому матки, шляхом оптимізації протоколів ультразвукової абляції.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Клінічним матеріалом слугували 90 дистанційних ультразвукових абляцій жінкам з діагнозом «симптомна міома тіла матки», які були виконані у період з 2014 р. до 2017 р. у Київському міському клінічному онкологічному центрі, Центрі ядерної медицини.

Середній вік хворих коливався від 28 до 49 років. Найбільша кількість пацієнток (82,8%) були репродуктив-



Мал. 2. Фото екрана при досягненні кавітації

ного віку (від 28 до 42 років); 56 (62%) пацієнток відзначали клінічні прояви; у 29 (32%) жінок безплідність була пов'язана з наявністю міоми тіла матки.

Процедуру проводили на апараті JC (виробник: Chongqing Haifu (HIFU) Technology Co., Ltd., Китай) (мал. 1).

Лікувального ефекту при проведенні ультразвукової абляції досягали за рахунок трьох основних механізмів пошкоджувальної дії HIFU. Перший і основний – це механізм термічної абляції. Ультразвук високої енергії має унікальну властивість проникати через здорові тканини, не пошкоджуючи їх. Проте при фокусуванні у невеликій зоні приводить до моментального підвищення температури до 90 °C, достатньої для розвитку локального коагуляційного некрозу.

Другий механізм – механізм акустичної кавітації, що приводить до тканинного некрозу у результаті дії механічного та термічного стресу. Ультразвук спричиняє вібрацію тканин, при цьому молекулярні структури піддавалися по черговому стисненню і розрідженню. Джерелом мікробульбашок газу були внутрішньоклітинні органели і внутрішньотканнна рідина. При колапсі бульбашок під впливом енергії ультразвукової хвилі вивільнялась величезна кількість енергії, акустичний тиск сягав кількох тисяч Па, температура підвищувалась до 2000–5000 °C, що приводило до загибелі тканин. Пошкодження найдрібніших судин пухлини, яке відбувалося у процесі ультразвукової абляції, було третім механізмом пошкодження пухлинної тканини. Насправді, неможливо виокремити хоча б один із цих механізмів ультразвукової абляції: усі вони відбувалися у розміщеному вузлі одночасно.

Види міоми матки у пацієнток: у 67 (74,4%) жінок – одинарні міоматозні вузли, у 16 (17,6%) – множинні, у 7 (7,7%) – локальний аденоміоз тіла матки. Лікування проводили жінкам з встановленим діагнозом симптомної міоми тіла матки або локального аденоміозу. А також важливим було ба-

Залежність часу інсонації, потужності та енергії від об'єму міоматозного вузла

Об'єм міоматозного вузла, см ³	Час інсонації, с	Потужність, Вт	Енергія, Дж
До 100	508±104	355±19	191 862±58 874
100-300	747±233	351±17	259 835±71 079
Більше 300	1017±110	359±21	368 799±61 367

жання жінки зберегти матку. Усім пацієнткам на доопераційному етапі виконували УЗД та МРТ з внутрішньовенним контрастуванням для визначення структури, локалізації, кількості міоматозних вузлів, оцінювання акустичного шляху. З метою виключення наявності онкологічної патології репродуктивних органів та фонових процесів виконували аспіраційну біопсію ендометрія, цитологічне дослідження шийки матки, бактеріологічне дослідження.

Процедуру проводили під внутрішньовенною глибокою седатцією з використанням короткодійних гіпнотиків. Особливості проведення втручання вимагають забезпечення контакту з пацієнткою під час виконання операції, у тому числі для оцінювання вираженості больового синдрому. Процес абляції здійснювали під УЗ-контролем у режимі реального часу. Час лікувальної маніпуляції залежав від розмірів, кількості та структури вузлів – у середньому від 1 до 3 год. Під час проведення процедури пацієнтки знаходились в апараті, лежачи на животі. Безпосередньо під ними була розташована лікувальна лінза з вмонтованим діагностичним датчиком, що давало змогу спостерігати за сірошкальними змінами у міоматозному вузлі в режимі реального часу. Під час проведення лікування усі хворі на міому матки відчували тепло та неінтенсивний тягнучий біль у зоні інсонації. В усіх випадках жінки, яким провели ультразвукову абляцію, розпочинали професійну діяльність через 1–2 дні після лікування.

Кількість оброблених міоматозних вузлів в однієї пацієнтки варіювала від 1 до 4, розміри – від 2,0 до 10,0 см, вузли візуалізували по передній, задній стінках матки та у дні. Сорок одна пацієнтка була пролікована в один етап, двом пацієнткам абляції були виконані у два етапи з інтервалом в 1 міс.

Основними протипоказаннями до виконання ультразвукової абляції: розміри вузла менше 2 см у товщі передньої стінки і менше 3,5 см – у товщі задньої стінки, а також вузли розмірами більше 10 см; субсерозні вузли на тонкій ніжці, вузли шийки матки, грубі фіброзно-рубцеві зміни шкіри у нижній частині живота, виражений спайковий процес, наявність кальцинатів у міоматозному вузлі, підозра на наявність злоякісного процесу матки і придатків.

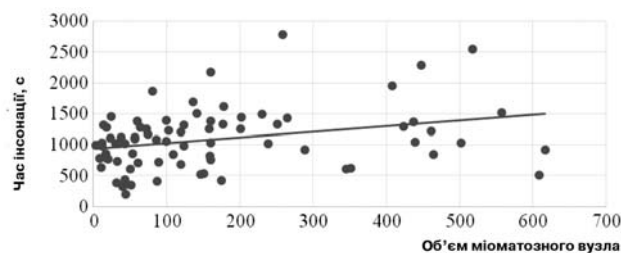
Методи контролю у післяопераційний період – УЗД, МРТ з контрастуванням через 1, 3, 6 міс.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

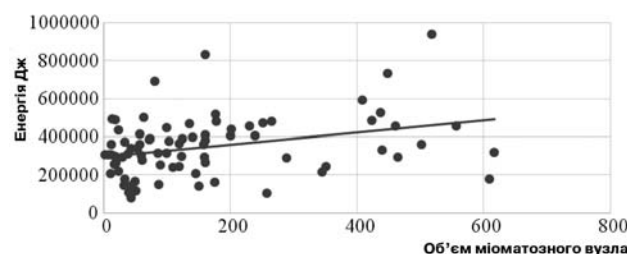
В усіх випадках у процесі абляції міоматозних вузлів було отримано стійкі сірошкальні зміни. Час до появи кавітації, а саме: стійких сірошкальних змін у формі гіперехогенних зон у проекції вузла, – у середньому на 195±150 секунд (мал. 2).



Мал. 5. МРТ-знімки динаміки зменшення об'єму міоматозного вузла протягом трьох місяців



Мал. 3. Залежність часу інсонації від об'єму міоматозного вузла



Мал. 4. Залежність енергії від об'єму міоматозного вузла

Потужність під час лікування становила 350±70 Вт. Як правило, вплив на утворення починали з малої потужності (від 120 Вт); після декількох інсонацій за відсутності у пацієнтки больових відчуттів поступово збільшували потужність до максимальних цифр, але не більше 400 Вт.

Загальна енергія – 282 487±47 650 Дж, середній час інсонації – 765±137 с.

Як видно з даних таблиці, зі збільшенням розміру вузла лінійно зростають кількість загальної енергії (коефіцієнт кореляції 0,369; $p=0,003$) та час інсонації (коефіцієнт кореляції 0,418; $p=0,004$), але потужність залишається незмінною і не залежить від розміру міоми (коефіцієнт кореляції 0,110; $p=0,256$) (мал. 3, 4).

При МРТ-контролі через 1 міс об'єм зони абляції у середньому становив 64% і був достатнім для регресії міоми матки (мал. 5). Під час виконання ехографії фіксували відсутність васкуляризації міоматозних вузлів.

Під час динамічного спостереження регресія об'єму міоматозних вузлів у середньому становила: через 1 міс – 25±14,6%, через 3 міс – 33±12,9%, через 6 міс – 61±17,8%. Зменшення об'єму матки – від 40 до 74%. Усі пацієнтки

відзначали зменшення клінічних симптомів уже у перший місяць після проведення процедури.

За результатами лікування пацієнтки були розподілені на групи:

– у I групі – 35 (38,8%) жінок – відзначено відсутність клінічних симптомів; під час УЗД виявлено підвищення ехогенності міоматозного вузла, під час доплерівського картування – повну відсутність васкуляризації у зоні інсонації; при МРТ-дослідженні органів малого таза з внутрішньовенним введенням парамагнетика визначали чітку зону некрозу, а також зменшення об'єму міоматозного вузла більше ніж на 60%;

– II група – 29 (32,5%) жінок. Усі хворі відзначали відсутність клінічних симптомів; під час сонографічного дослідження фіксували незначне підвищення ехогенності міоматозного вузла, під час доплерівського картування – повну відсутність васкуляризації у зоні інсонації; при МРТ-дослідженні органів малого таза з внутрішньовенним введенням парамагнетика визначали чітку зону некрозу, а також зменшення об'єму міоматозного вузла більше 40%, але менше 60%. В 1 пацієнтки настала вагітність через 6 міс після лікування, пологи – без ускладнень;

– III група – 15 (16,6%) жінок. Усі пацієнтки констатували значне покращання самопочуття під час менструації і зменшення симптомів; при ехографічному дослідженні – структура вузла майже не змінена, під час доплерівського картування – поодинокі судинні локуси по контуру міоматозного вузла; при МРТ-дослідженні органів малого таза з внутрішньовенним введенням парамагнетика – чітка зона некрозу або незначне накопичення контрастної речовини по периферії міоматозного вузла, зменшення об'єму міоми менше ніж 40%;

– IV група – 11 (12,5%) жінок. Усі хворі констатували незначне покращання самопочуття під час менструації; при ультразвуковому дослідженні – структура вузла не змінена, під час доплерівського картування відзначено збереження васкуляризації міоми; при МРТ-дослідженні органів малого таза з внутрішньовенним введенням парамагнетика визначали накопичення контрастної речовини у міоматозному вузлі, зменшення об'єму міоми менше ніж 20%.

Пацієнтки перших трьох груп залишаються на динамічному спостереженні. Ураховуючи незадовільний результат, пацієнткам четвертої групи було запропоновано проведення другого етапу ультразвукової абляції або оперативне втручання. Трьом хворим виконали пангістеректомію, 5 – другий етап ультразвукової абляції – і через 4 міс після

лікування зафіксовано задовільний результат. Одна хвора відмовилась від будь-якого лікування і спостерігається протягом 2 років без суттєвих змін розмірів та структури міоматозного вузла.

Протягом динамічного спостереження за пацієнтками після проведення ультразвукової абляції продовження росту міом відзначено не було.

Слід вважати, що ефективність методу HIFU зумовлена конструктивними технічними можливостями апарату (УЗ-контроль у режимі реального часу, інтенсивність УЗ-випромінювання), що дозволяло контролювано та селективно впливати на максимальний об'єм новоутворення.

Усі пацієнтки почували себе під час лікування задовільно. Під час виконання процедури у 5 (12,2%) пацієнток відзначено появу опіку шкіри 1-го ступеня, у 14 (34,1%) жінок – короткотривале підвищення температури тіла до 37,6°C у день проведення процедури, яка стабілізувалася самостійно протягом 3 діб, у 1 (2,4%) – цистит.

ВИСНОВКИ

Представлене дослідження свідчить про ефективність та безпеку ультразвукової абляції. Метод є селективним, не пошкоджує оточуючі тканини, тим самим є безпечним для ендометрія, що важливо для збереження фертильності. Зона фіброзу, яка утворюється після лікування та процесу регресії міоматозного вузла, є безпечною для подальшого виношування вагітності.

Ультразвукова абляція – органозберігальний, малотравматичний метод – застосована у лікуванні пацієнток з міомою матки при розташуванні міоматозного вузла у тілі матки, розмірах міоматозного вузла по передній, боковій стінці та у проекції дна тіла матки у межах 10–101 мм, по задній стінці – 31–101 мм за умови, що на шляху ультразвукових хвиль відсутні петлі кишечника. Ефективна загальна енергія становила $273\,498 \pm 47\,650$ Дж, середній час інсонації – 757 ± 129 с, потужність під час лікування – 355 ± 2 Вт.

Відсоток зменшення об'єму міоматозних вузлів після застосування ультразвукової абляції при динамічному спостереженні у середньому становив: через 1 міс – $25 \pm 14,6\%$, через 3 міс – $33 \pm 12,9\%$, через 6 міс – $61 \pm 17,8\%$. Але у 4 (9,7%) пацієнток спостерігався незадовільний ефект після процедури, лікування було продовжене.

Для клінічного оцінювання даного методу, його впливу на якість життя, найближчі та віддалені результати необхідно подальше накопичення та аналіз клінічного матеріалу.

Новые возможности в лечении миом тела матки – HIFU-технология

Т.М. Козаренко, И.Ю. Карачарова, В.Н. Гончаренко, А.Н. Ключов, Т.М. Говоруха

Технология HIFU-абляции имеет ряд преимуществ по сравнению с другими методами лечения пациенток с миомой матки, поскольку она неинвазивная, органосохраняющая, не оказывает клинически значимого общего действия на организм, не сопровождается длительным периодом реабилитации и временной нетрудоспособности.

повышение эффективности лечения женщин с миомой матки путем оптимизации протоколов ультразвуковой абляции.

Клинический материал составили 90 стационарных ультразвуковых абляций женщинам с диагнозом «симптоматическая миома тела матки», которые были выполнены в КМКОЦ, Центре ядерной медицины. Процедуру проводили на аппарате JC (производитель: Chongqing Haifu (HIFU) Technology Co., Ltd., Китай).

Мощность при лечении составляла 350 ± 70 Вт, общая энергия – $282\,487 \pm 47\,650$ Дж, среднее время инсонации –

765 ± 137 с. При динамическом наблюдении регрессия объема миоматозных узлов в среднем составила: через 1 мес – $25 \pm 14,6\%$, через 3 мес – $33 \pm 12,9\%$, через 6 мес – $61 \pm 17,8\%$. Но у 4 (9,7%) пациенток наблюдался неудовлетворительный эффект после процедуры, и лечение было продолжено. Все пациентки фиксировали уменьшение клинических симптомов уже в первый месяц после проведения процедуры. При выполнении процедуры у 5 (12,2%) пациенток отмечено появление ожога кожи 1-й степени, у 14 (34,1%) женщин – кратковременное повышение температуры тела до 37,6°C в день проведения процедуры, которая стабилизировалась самостоятельно в течение 3 сут, у 1 (2,4%) – цистит.

Метод является селективным, не повреждает окружающие ткани, тем самым являясь безопасным для эндометрия, что важно для сохранения фертильности. Зона фиброза, которая образуется после лечения и процесса регрессии миоматозного узла, является безопасной для дальнейшего вынашивания беременности. Для клинической оценки данного метода, его влияния на качество жизни, ближайшие и отдаленные результаты необходимо дальнейшее накопление и анализ клинического материала.

миома тела матки, локальный аденомиоз, ультразвуковая абляция, HIFU-технология, лечение.

New possibilities in the treatment of uterine body myomas – HIFU-technology

**T.M. Kozarenko, I.Yu. Karacharova,
V.N. Goncharenko, A.N. Klyusov, T.M. Govoruha**

The technology of HIFU-ablation has a number of advantages in comparison with other methods of treatment of patients with uterine myoma, since it is non-invasive, organ-preserving, has no clinically significant general effect on the body, is not accompanied by a long period of rehabilitation and temporary disability.

was to increase the effectiveness of treatment of women with uterine myoma by optimizing the protocols of ultrasound ablation.

The clinical material consisted of 90 remote ultrasound ablations for women diagnosed with «symptomatic myoma of the uterus body», which were performed at KMECC, the Center for Nuclear Medicine. The procedure was carried out on a JC apparatus (manufactured by: Chongqing Haifu (HIFU) Technology Co., Ltd., China).

The power during treatment was 350 ± 70 W, the total energy was $282\,487 \pm 47\,650$ J, the average time of insonation was 765 ± 137 s.

With dynamic observation, the regression of the volume of myoma nodes on average averaged $25 \pm 14.6\%$ after 1 month, $33 \pm 12.9\%$ after 3 months, and $61 \pm 17.8\%$ after 6 months. But 4 (9,7%) patients had an unsatisfactory effect after the procedure, and the treatment was continued. All patients recorded a decrease in clinical symptoms already in the first month after the procedure. When the procedure was performed, 5 (12,2%) patients had a first-degree skin burn, 14 (34,1%) women had a short-term increase in body temperature to 37.6°C on the day of the procedure, which stabilized independently in for 3 days, in 1 (2,4%) – cystitis.

The method is selective, does not damage surrounding tissues, thereby being safe for the endometrium, which is important for maintaining fertility. The area of fibrosis, which is formed after treatment and the regression process of the myoma node, is safe for further gestation. For the clinical evaluation of this method, its impact on the quality of life, immediate and long-term results, further accumulation and analysis of the clinical material is necessary.

uterine myoma, local adenomyosis, ultrasonic ablation, HIFU-technology, treatment.

Сведения об авторах

Козаренко Татьяна Маратовна – ГУ «Институт ядерной медицины и лучевой диагностики НАМН Украины», Национальная медицинская академия последилового образования имени П.Л. Шупика, 04050, г. Киев, ул. Платона Майборода, 32

Карачарова Ирина Юрьевна – Киевский городской клинический онкологический центр, Центр ядерной медицины, ГУ «Институт ядерной медицины и лучевой диагностики НАМН Украины», 04050, г. Киев, ул. Платона Майборода, 32; тел.: (067) 214-17-17. E-mail: irakaracharova@gmail.com

Гончаренко Вадим Николаевич – Центр женского здоровья, КБ «Феофания», 02000, г. Киев, ул. Академика Заболотного, 21

Клюсов Александр Николаевич – Киевский городской клинический онкологический центр, 03115, г. Киев, ул. Верховинная, 69

Говоруха Татьяна Михайловна – Киевский городской клинический онкологический центр, 03115, г. Киев, ул. Верховинная, 69

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Буров А.К. Воздействие ультразвуковых колебаний высокой интенсивности на злокачественные опухоли у животных и человека/ А.К. Буров, Г.Д. Андреевская// ДАН СССР. – 1956. – Т. 106. – С. 445–448.
2. Гаврилов Л.Р. Эволюция мощных фокусирующих систем для применения в различных областях медицины (обзор)// Акуст. журнал. – 2010. – № 6 (56). – С. 844–861.
3. Гаврилов Л.Р., Цирульников Е.М. Фокусированный ультразвук в физиологии и медицине. – Л.: Наука, 1980. – 199 с.
4. Вишинский А.А., Курашвили Ю.Б., Мышенкова С.А. Цветовое доплеровское картирование в оценке эффективности лечения миомы матки методом ФУЗ-абляции //Материалы IX Всерос. науч. форума «Мать и дитя». – М., 2007. – 696 с.
5. Козаренко Т.М., Карачарова И.Ю., Гончаренко В.М., Говоруха Т.М., Клюсов О.М. Оптимізація сонографічних критеріїв вузлової міоми матки для визначення можливості проведення ультразвукової абляції// Здоровье женщины. – 2015. – 9 (105). – С. 119–122.
6. Козаренко Т.М., Карачарова И.Ю. Ультразвукова абляція (HIFU) – високотехнологічна альтернатива в лікуванні пацієнток із міомою тіла матки// Український Медичний Часопис. – 2016. – № 5 (115). – С. 58–59.
7. Лядов К.В., Сидорова И.С., Курашвили Ю.Б. и др. Дистанционная неинвазивная абляция тканей фокусированным ультразвуком под контролем магнитно-резонансной томографии в лечении миомы матки (руководство для врачей). – 2008.
8. Clement G.T. Perspectives in clinical uses of high-intensity focused ultrasound// Ultrasonics. 2004; 42 (10): 1087–1093.
9. Fruehauf JH, Back W, Eiermann A, et al. High-intensity focused ultrasound for the targeted destruction of uterine tissues: experiences from a pilot study using a mobile HIFU unit. // Archives of Gynecology and Obstetrics 2008; 277: 143–50.
10. Gavrilov L.R. Use of focused ultrasound for stimulation of nerve structures // Ultrasonics. – 1984. – Vol. 22, № 3. – P. 132–138.
11. Gavrilova-Jordan L.P., Rose C.H., Traynor K.D. et al. Successful term pregnancy following MR-guided focused ultrasound treatment of uterine leiomyoma. J. Perinatol. 2007; 27 (1): 59–61.
12. Keshavarzi A, Vaezy S., Noble M.L., Paun M.K., Fujimoto V.Y. Treatment of uterine fibroid tumors in an in situ rat model using high-intensity focused ultrasound. Fertil. Steril. 2003; 80 (2): 761–767.
13. Stewart E., Rabinovici J., Tempny C. et al. Clinical outcomes of focused ultrasound surgery for the treatment of uterine fibroids. Fertil Steril 2006; 85: 22–29.
14. Theodore J. Dubinsky, Carlos Cuevas, Manjiri K. Dighe, Orpheus Kolokythas, Joo Ha Hwang. High-Intensity Focused Ultrasound: Current Potential and Oncologic Applications. AJR 2008; 190:191–199.

Статья поступила в редакцию 07.09.17

Клінічна ефективність вагінальних супозиторіїв, що містять мірамістин, у користувачів акушерського песарію при неспецифічному вагініті

Д.Г. Коньков, А.В. Старовер, О.В. Булаченко, А.В. Вознюк

Національний медичний університет імені М.І. Пирогова, м. Вінниця

Оцінювання клінічної ефективності вагінальних супозиторіїв, що містять мірамістин, під час лікування неспецифічного вагініту у вагітних – користувачів акушерського песарію.

У дослідженні брали участь 58 вагітних у терміні 16–22 тиж з неспецифічним вагінітом, яким з метою профілактики невиношування вагітності на тлі істміко-цервікальної недостатності було показано введення силіконового цервікального акушерського песарію серкляжного типу. В основну групу увійшли 30 жінок, лікування яким проводили супозиторіями із мірамістином (Тамістол®); 28 жінок увійшли у групу порівняння – супозиторії із хлоргексидином. Порівняльне оцінювання ефективності лікування проводили на підставі регресу скарг жінок, результатів бактеріоскопічного та бактеріологічного досліджень одразу та в динаміці після введення песарію.

Місцеве використання супозиторіїв із мірамістином або хлоргексидином мало виражений клінічний ефект під час лікування неспецифічного вагініту у II триместрі вагітності. Проте використання супозиторіїв із мірамістином було більш ефективним, ніж із хлоргексидином, за показниками регресії скарг на свербіж (ВР 3,48; 95% ДІ: 1,29–9,42; $p=0,014$) та відчуття печіння (ВР 3,57; 95% ДІ: 1,09–11,66; $p=0,035$) у піхві, нормалізацією клінічних показників (зникнення клінічної симптоматики через $3,8 \pm 0,9$ доби проти $5,6 \pm 1,3$ доби), зменшенням мікробної контамінації у вагінальних виділеннях вагітних та відсутністю рецидивів.

Використання супозиторіїв Тамістол® для лікування неспецифічного вагініту у II триместрі вагітності напередодні інсталяції цервікального песарію забезпечувало виражений клінічний ефект без подальшого рецидиву захворювання.

вагінальні супозиторії, мірамістин, хлоргексидин, передчасні пологи, істміко-цервікальна недостатність, неспецифічний вагініт, акушерський цервікальний силіконовий песарій.

До групи високого ризику щодо пізніх викиднів та передчасних пологів відносять вагітних з порушенням затульної функції шийки матки. Істміко-цервікальна недостатність – ПЦН (код МКХ-10: О34.3) – це недостатність циркулярних м'язів ділянки внутрішнього зіву, яка спричинює розвиток неспроможності затульної функції шийки матки. Унаслідок цього відзначається вкорочення та дилатація шийки матки без підвищення тонуусу матки, а тільки за рахунок тиску маси плідного яйця, що постійно збільшується. Зазначену патологію діагнос-

тують у 15–20% усіх вагітних. ПЦН є основною причиною невиношування вагітності у II триместрі (до 40%), а у III триместрі ПЦН виявляють у кожному третьому випадку передчасних пологів [4].

Акушерський цервікальний силіконовий песарій серкляжного типу призначений для замикання шийки матки стінками центрального отвору песарію у пацієток з додатковими скаргами на «тиск донизу» у положенні стоячи або при ходьбі, у вагітних, які мають фізичні навантаження (наприклад, яким доводиться стояти протягом довгого часу), з підвищеним внутрішньоматковим тиском (при багатоплідних вагітностях) або при виявленні під час ультразвукового обстеження ознак неспроможності шийки матки.

Механізм дії цервікального серкляжного акушерського песарію [5]:

- створює більш гострий задній матково-цервікальний кут, що, можливо, запобігає прямому тиску на оболонки на рівні внутрішнього вічка. Тим самим внутрішньоматковий тиск переноситься на нижній передній матковий сегмент унаслідок вентрально-косого положення песарію та сакралізації шийки матки;
- запобігає подальшому відкриттю внутрішнього вічка, особливо у положенні стоячи, приводить до зменшення або зникнення лікоподібного розширення у ділянці внутрішнього вічка;
- підтримуючи шийку матки, песарій захищає слизову пробку, яка має велике значення для пролонгування вагітності, тому що закриває шлях для висхідної інфекції;
- песарій послаблює рефлекс Ferguson (тиск на шийку матки або стінки піхви через подразнення рецепторів впливає на гіпоталамо-гіпофізарну систему, що призводить до вивільнення окситоцину та до виникнення переймів).

Слід підкреслити, що переривання вагітності при ПЦН зумовлене не тільки поступовим укороченням вагінальної частини шийки матки, але й тим, що відкриття каналу шийки матки спричинює висхідне поширення вагінальної флори на плодові оболонки, що призводить до їхнього інфікування. Наведені зміни стають додатковим тригером до виникнення переймів, що приводить до вигнання плідного яйця [5].

Ураховуючи той факт, що протягом вагітності концентрація глікогену у піхві збільшується, створюються сприятливі умови для життєдіяльності будь-яких мікроорганізмів, у тому числі патогенних та умовно-патогенних. Присутність лактобактерій у безсимптомних вагітних асоційована зі зниженням імовірності передчасних пологів, необхідності токолізу або введення глюкокортикоїдів для дозрівання легень плода [3, 6].

Серкляжні цервікальні песарії, що використовують для профілактики передчасних пологів, слугують додатковим тлом, на якому розвиваються дисбіотичні процеси, у тому числі у вагінальному біомікроценозі. Ступінь порушення біомікроценозу може бути різним й стосуватися як видового складу асоціантів, так й кількісного рівня кожного виду [6]. Тому зміни, що виникають найчастіше, мають змішаний характер, хоча й якийсь вид може переважати та відігравати провідну роль [1]. Витіснення одним умовно-патогенним видом інших членів мікробної спільноти призводить до розвитку клінічної симптоматики вагініту з вираженою місцевою лейкоцитарною реакцією та іншими ознаками запалення, що сприяє перериванню вагітності, особливо на тлі ІЦН. Усе це диктує необхідність лікування запальних процесів слизової оболонки піхви під час вагітності, а також перед уведенням силіконового акушерського песарію для корекції ознак ІЦН.

Існують два шляхи введення лікарських препаратів: системний та локальний, з яких для терапії інфекційної патології піхви краще застосовувати локальний, що дозволяє знизити фармакологічне навантаження на організм вагітної та плода, а також уникнути виникнення явищ непереносимості. При цьому також перевагу треба надавати препарату з широкою антимікробною дією.

Вагінальне використання протимікробних препаратів у вагітних, яким з метою лікування ІЦН необхідно застосовувати силіконовий цервікальний песарій, має суттєве практичне значення для вдосконалення патогенетично зумовленої профілактики передчасних пологів у пацієнток групи ризику.

Мета дослідження: оцінювання ефективності вагінальних супозиторіїв, що містять мірамистин, для лікування неспецифічного вагініту у вагітних – користувачів акушерського песарію порівняно із лікуванням супозиторіями, що містять хлоргексидин.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

У дослідженні брали участь 58 вагітних у терміні 16–22 тиж з неспецифічним вагінітом, яким з метою лікування та профілактики невиношування вагітності на тлі ІЦН було показано введення силіконового цервікального акушерського песарію серкляжного типу. Жінки були розподілені на дві групи: 30 пацієнток увійшли в основну групу, яким лікування неспецифічного вагініту проводили вагінальними супозиторіями, що містять 15 мг мірамистину (Тамістол®), по 1 супозиторію один раз на добу протягом 7 діб; 28 жінок увійшли у групу порівняння, яким лікування неспецифічного вагініту проводили вагінальними супозиторіями, що містили 16 мг хлоргексидину, по 1 супозиторію двічі на день протягом 7 діб. В обох групах жінкам супозиторії вводили глибоко у піхву. Під час лікування та після введення цервікального акушерського песарію статеве життя було заборонено.

Середній вік жінок основної групи становив $32,6 \pm 4,3$ року, у групі порівняння – $33,2 \pm 4,6$ року. Усі вагітні були у терміні 16–22 тиж з доведеною за результатами трансавагінальної цервікометрії ІЦН (вкорочення та розкриття шийки матки) [2]. У всіх жінок вагітність була повторною. В основній групі пологи в анамнезі мали 20 (66,7%) жінок, у групі порівняння – 19 (67,8%) вагітних. Передчасні пологи та пізні викидні в анамнезі відзначено у 15 (50,0%) жінок основної групи та 14 (50,0%) – групи порівняння.

Діагноз неспецифічного вагініту встановлювали на підставі скарг жінок, даних дзеркального обстеження слизової оболонки піхви та шийки матки, результатів бактеріоскопічного та бактеріологічного дослідження вагінального вмісту.

Під час дзеркального дослідження слизової оболонки піхви та шийки матки оцінювали наявність гіперемії, набряку та інфільтрації слизової оболонки, наявність та кількість вагінальних виділень.

Забір матеріалу для бактеріологічного дослідження проводили під час первинного огляду шийки матки у дзеркалах, а також через 4–8–12 тиж після введення акушерського песарію першим за чергою. Для цього стерильним тампоном забирали вміст заднього склепіння піхви та вміщували у пробірку з транспортним середовищем. У подальшому матеріал висівали на поживні середовища.

Забір матеріалу для бактеріоскопічного дослідження проводили за стандартною методикою. Мазки забарвлювали за методикою Грама та оглядали під мікроскопом. При цьому оцінювали кількість лейкоцитів, наявність та кількість (незначна, помірна, значна) бацилярної, кокової та змішаної флори. Бактеріоскопічне дослідження проводили під час первинного огляду, одразу після закінчення лікування, а також через 4–8–12 тиж після введення акушерського песарію. Результат першого дослідження слугував базовим значенням, показники другого, третього, четвертого та п'ятого дослідження характеризували клінічну ефективність застосованих препаратів. Дане дослідження проводили на клінічній базі кафедри акушерства і гінекології № 1 ВНМУ ім. М.І. Пирогова.

Оцінювання стану шийки матки проводили за результатами інтравагінальної цервікометрії з урахуванням шкали Штембера. Після проведення лікування неспецифічного вагініту всім жінкам вводили силіконовий цервікальний песарій серкляжного типу виробництва «Сімург», Республіка Білорусь.

Основними критеріями оцінювання ефективності терапії вважали:

- зникнення клінічних симптомів захворювання (місцеві прояви, виділення);
- відсутність рецидивів захворювання при динамічному спостереженні;
- нормалізацію бактеріологічних показників.

Порівняльне оцінювання ефективності лікування проводили на підставі регресу скарг жінок, результатів бактеріоскопічного та бактеріологічного досліджень одразу та в динаміці після введення песарію, виникнення рецидиву неспецифічного вагініту протягом часу дослідження.

Критерії включення пацієнток у дослідження були наступні: вагітність у терміні 16–22 тиж, діагностована ІЦН, за якої показано введення силіконового цервікального акушерського песарію, неспецифічний вагініт, бажання та можливість жінок брати участь у дослідженні.

Статистичний аналіз був проведений з використанням програми Statistica 6.0. Відносний ризик (ВР), його стандартна похибка та довірчий інтервал (ДІ) 95% розраховували за формулою:

$$BP = \frac{a/(a+b)}{c/(c+d)},$$

де ВР – відносний ризик, а – кількість жінок із позитивним (поганим) результатом, b – кількість жінок із негативним (добрим) результатом у досліджуваній групі, c – кількість жінок із позитивним (поганим) результатом в основній групі, d – кількість жінок із негативним (добрим) результатом в основній групі.

Дослідження відповідало принципам, викладеним у Гельсінській декларації (1989), Сеул (2008). Жінки, які були задіяні у дослідженні, давали письмову згоду на участь у ньому.

Таблиця 1

Динаміка скарг вагітних груп клінічного дослідження унаслідок різних схем лікування, абс. число (%)

Скарги	Основна група, n=30			Група порівняння, %		
	До лікування	Через 4 доби	Через 7 дб	До лікування	Через 4 доби	Через 7 дб
Виділення: - відсутні - помірні - значні	0 24/80,0 6/20,0	23/76,7 7/23,3 0	30/100,0 0 0	0 23/82,1 5/17,9	16/57,1 12/42,9	28/100,0 0 0
Свербіж у піхві: - відсутній - слабкий - сильний	0 25 (83,3) 5 (16,7)	26 (86,7) 4 (13,3) 0	30 (100,0) 0 0	0 20 (71,4) 8 (28,6)	15 (53,7*) 13 (46,4*) 0	24 (85,7) 4 (14,3) 0
Відчуття печіння у піхві: - відсутнє - слабке - сильне	4 (13,3) 26 (86,6) 0	27 (90,0) 3 (10,0) 0	30 (100,0) 0 0	4 (14,3) 24 (85,7) 0	18 (64,3*) 10 (35,7*) 0	28 (100,0) 0 0
Дискомфорт: - відсутній - слабкий - сильний	0 25 (83,3) 5 (16,7)	26 (86,7) 4 (13,3) 0	30 (100,0) 0 0	0 20 (71,4) 8 (28,6)	19 (67,8) 8 (28,6) 1 (3,6)	24 (85,7) 4 (14,3) 0

Примітка. * – Відмінності статистично значущі порівняно із основною групою дослідження ($p < 0,05$).

Таблиця 2

Динаміка змін слизової оболонки піхви внаслідок різних схем лікування у вагітних із неспецифічним вагінітом, абс. число (%)

Показник	Основна група, n=30			Група порівняння, n=28		
	До лікування	Через 4 доби	Через 7 дб	До лікування	Через 4 доби	Через 7 дб
Гіперемія: - відсутня - помірна - значна	2 (6,7) 23 (76,7) 5 (16,6)	24 (80,0) 6 (20,0) 0	29 (96,7) 1 (3,3) 0	2 (7,1) 20 (71,4) 6 (21,5)	18 (64,3) 10 (35,7)	25 (89,3) 3 (10,7) 0
Інфільтрація: - відсутня - слабка - помірна	16 (53,3) 14 (46,7) 0	27 (90,0) 3 (10,0) 0	30 (100,0) 0 0	14 (50,0) 12 (42,9) 2 (7,1)	18 (64,3*) 10 (35,7*) 0	24 (85,7) 4 (14,3) 0
Набряк: - відсутній - слабкий - помірний	22 (73,3) 8 (26,7) 0	29 (96,7) 1 (3,3) 0	30 (100,0) 0 0	20 (71,4) 8 (28,6) 0	24 (85,7) 4 (14,3) 0	28 (100,0) 0 0

Примітка. * – Відмінності статистично значущі порівняно з основною групою дослідження ($p < 0,05$).

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ
ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

На момент початку дослідження вагітні із неспецифічним вагінітом мали скарги на помірні або значні виділення зі статевих шляхів, свербіж, відчуття печіння та дискомфорт у піхві (табл. 1).

Згідно із результатами даного дослідження на 4-у добу від початку лікування на помірні виділення зі статевих шляхів скаржились 7 (23,3%) пацієнток з основної групи проти 12 (42,9%) із групи порівняння (ВР 1,84; 95% ДІ: 0,84–3,99; $p=0,12$). Через один тиждень від початку терапії вагітні жодна вагітна не скаржилась на патологічні виділення зі статевих шляхів.

На свербіж у піхві після 4-ї доби місцевої терапії продовжували скаржитись 4 (13,3%) вагітні, які отримували мірамістин у супозиторіях, та 13 (46,4%) пацієнток, що використовували супозиторії із хлоргексидином (ВР 3,48; 95% ДІ: 1,29–9,42; $p=0,014$).

Скарги на слабкий свербіж зберігалися на 7-у добу лікування у 4 (14,3%) жінок з групи порівняння, в основній групі свербіж зник у всіх жінок.

Печіння у піхві слабкої інтенсивності на 4-у добу від початку терапії відзначали 3 (10,0%) та 10 (35,7%) вагітних з

основної групи та групи порівняння відповідно (ВР 3,57; 95% ДІ: 1,09–11,66; $p=0,035$). Також слід зазначити, що відчуття печіння повністю зникло у всіх жінок, які були задіяні у нашому клінічному дослідженні, на 7-у добу лікування.

Скарги на дискомфорт у піхві мали 4 (13,3%) та 8 (28,6%) вагітних з основної групи та групи порівняння відповідно (ВР 2,14; 95% ДІ: 0,72–6,34; $p=0,17$). Проте на 7-у добу від початку місцевої терапії зазначена вище симптоматика зберігалася лише у 4 (14,3%) жінок з групи порівняння.

Динаміка змін слизової оболонки піхви під час огляду у дзеркалах у вагітних основної групи та групи порівняння представлена у табл. 2.

На 4-у добу лікування у пацієнток основної групи, які отримували місцеву терапію мірамістином, зменшилися об'єктивні клінічні прояви запального процесу у формі гіперемії та інфільтрації.

Помірну гіперемію стінок піхви на 4-у добу лікування відзначали у 6 (20,0%) вагітних основної групи та у 10 (35,7%) – з групи порівняння (ВР 1,79; 95% ДІ: 0,75–4,27; $p=0,19$). На 7-у добу місцевого лікування помірна гіперемія піхви зберігалася в 1 (3,3%) жінки з основної групи та у 3 (10,7%) – з групи порівняння.

Таблиця 3

Стан вагінальної мікробіоти у жінок із вагінітом залежно від схеми лікування, абс. число (%)

Лактобактерії	Основна група, n=30			Група порівняння, n=28		
	Через 4 тиж	Через 8 тиж	Через 12 тиж	Через 4 тиж	Через 8 тиж	Через 12 тиж
10 ⁶ -10 ⁸	26 (86,7)	24 (80,0)	21 (70,0)	20 (71,4)	14 (50,0*)	10 (35,7*)
10 ⁵ -10 ⁶	4 (13,3)	6 (20,0)	9 (30,0)	8 (28,6)	12 (42,9)	14 (50,0)
<10 ⁵	0	0	0	0	2 (7,1)	4 (14,3)

Примітка. * – Відмінності статистично значущі порівняно із основною групою дослідження (p<0,05).

Таблиця 4

Динаміка представників умовно-патогенної флори у вагітних – користувачів акушерського песарію, абс. число (%)

Показник	Основна група, n=30				Група порівняння, n=28			
	До лікування	Через 4 тиж	Через 8 тиж	Через 12 тиж	До лікування	Через 4 тиж	Через 8 тиж	Через 12 тиж
Gard.vag./ Prev.bivia/ Porph.spp.	22 (73,3)	2 (6,7)	4 (13,3)	4 (13,3)	18 (64,3)	3 (10,7)	6 (21,4)	6 (21,4)
Eubacterium spp.	14 (46,7)	4 (13,3)	6 (20,0)	5 (30,0)	16 (57,1)	4 (14,3)	5 (17,9)	7 (25,0)
Sneathia spp. Lepto.spp. Fusobac.spp.	16 (53,3)	3 (10,0)	5 (16,7)	5 (16,7)	15 (53,6)	2 (7,1)	4 (14,3)	4 (14,3)
Streptococcus spp.	9 (30,0)	1 (3,3)	1 (3,3)	1 (3,3)	8 (28,6)	1 (3,6)	0	2 (7,1)
Candida spp.	14 (46,7)	2 (6,7)	4 (13,3)	3 (10,0)	13 (46,4)	4 (14,3)	6 (21,4)	6 (21,4)

Слабка інфільтрація стінок піхви на 4-у добу від початку терапії була діагностована у 3 (10,0%) та 10 (35,7%) вагітних, які отримували Тамістол® та супозиторії із хлоргексидином відповідно (ВР 3,57; 95% ДІ: 1,09–11,66; p=0,035). Наведену вище симптоматику визначали на 7-у добу тільки у 4 (14,3%) пацієнток з групи порівняння.

Із результатів дослідження найбільш рідко визначали набряк піхви у жінок обох груп дослідження. Так, вже на 4-у добу від початку місцевої терапії лише в 1 (3,3%) жінки основної групи та у 4 (14,3%) – з групи порівняння був виявлений слабкий набряк піхви (ВР 4,29; 95% ДІ: 0,51–36,06; p=0,18).

У цілому зникнення клінічної симптоматики неспецифічного вагініту відзначено через 3,8±0,9 доби лікування в основній групі, а в групі порівняння – через 5,6±1,3 доби.

Аналіз вагінальної мікробіоти груп клінічного дослідження допоміг діагностувати кількісні зміни лактобактерій через 4–8–12 тиж після початку лікування з приводу неспецифічного вагініту у вагітних – користувачів акушерського песарію за результатами бактеріологічного дослідження вагінальних виділень (табл. 3).

Як видно з табл. 3, 26 (86,7%) пацієнток основної групи через 4 тиж після проведеної терапії вагініту мали більшу кількість лактобактерій у вагінальному секреті порівняно із 20 (71,4%) пацієнтками групи порівняння (ВР 0,82; 95% ДІ: 0,63–1,08; p=0,165). При аналогічному порівнянні після 8 тиж проведеного лікування відзначали статистично вірогідне переважання кількості лактобактерій у вагітних основної групи (ВР 0,625; 95% ДІ: 0,41–0,94; p=0,025). Через 12 тиж після терапії було діагностовано зменшення кількості нормальної вагінальної біоти у жінок як основної, так і групи порівняння даного проспективного дослідження. Проте темп зменшення концентрації лактобацил був більш повільним у представниць основної групи дослідження (ВР 0,51; 95% ДІ: 0,295–0,88; p=0,016).

Під час дослідження мікробіоценозу піхви ми також звертали увагу на кількісний склад умовно-патогенних мікроорганізмів (табл. 4). Було діагностовано, що внаслідок лікування відбулося достовірне зменшення показників умовно-патогенної флори порівняно з такими до початку терапії.

Під час аналізу результатів дослідження визначено, що до та в динаміці після лікування значно знизилася частота виявлення різних форм *Gardnerella vaginalis* у вагітних обох груп. Кількість випадків діагностики наявності *Candida albicans* також була нижчою після лікування у всіх жінок, які були задіяні у даному проспективному дослідженні. Також хотілося б зазначити, що через 12 тиж кількість вагітних – користувачів акушерського песарію, у яких висівали представників умовно-патогенної флори, дещо зросла, проте вона була достовірно нижчою відносно початкових показників. Усі показники щодо виявлення умовно-патогенної флори внаслідок проведеної місцевої терапії не мали будь-яких статистично значущих відмінностей між групами дослідження.

Результати бактеріоскопічного дослідження вагінального вмісту до, після лікування, а також через 4–8–12 тиж після введення акушерського песарію, представлені у табл. 5.

Як свідчать отримані бактеріоскопічні результати, до лікування у жінок обох груп кількість лейкоцитів була значною (48,6±8,4 у полі зору у жінок основної та 46,6±7,5 – у жінок групи порівняння), що може означати наявність запального процесу піхви.

Після лікування кількість лейкоцитів нормалізувалась, однак у групі порівняння через 4, 8 та 12 тиж після введення песарію була дещо вищою, ніж у жінок основної групи (20,3±4,5; 20,7±4,4; 19,4±4,3 у полі зору у групі порівняння проти 14,5±2,6; 15,2±3,8; 15,5±3,2 у полі зору в основній групі відповідно). Проте зазначені зміни не були статистично значущими (p>0,05). Стосовно динаміки показників флори внаслідок проведеної терапії – було визначено наявність достовірних змін щодо початкових показників у жінок груп дослідження. Різниця між представницями різних груп дослідження за встановлені терміни спостереження не мала статистичної значущості.

Результати спостереження за жінками обох груп протягом 12 тиж після введення силіконового цервікального песарію виявили, що у жінок основної групи рецидивів захворювання не було, у вагітних групи порівняння – в 1 (3,6%) через 4 тиж та у 2 (7,1%) жінок через 12 тиж відбувся рецидив неспецифічного вагініту, що потребувало проведення санації піхви. Песарій при цьому не видаляли.

Результаты бактериоскопического исследования вагинального вмісту до та після лікування, абс. число (%)

Показник		Основна група, n=30					Група порівняння, n=28				
		До лікування	Через 4 тиж	Через 8 тиж	Через 12 тиж	Після лікування	До лікування	Через 4 тиж	Через 8 тиж	Через 12 тиж	Після лікування
Кількість лейкоцитів у полі зору		48,6±8,4	15,6±2,7	14,5±2,6	15,2±3,8	15,5±3,2	46,6±7,5	17,4±4,6	20,3±4,5	20,7±4,4	19,4±4,3
Кокова флора	+++	7 (23,3)	0	0	1 (3,3)	2 (6,6)	5 (17,6)	1 (3,6)	0	4 (14,3)	4 (14,3)
	++	0	2 (6,6)	2/6,6	2 (6,6)	3 (10,0)	1 (3,6)	3 (10,7)	1 (3,6)	1 (3,6)	2 (7,1)
	+	0	4 (13,3)	6/20	4 (13,3)	3 (10,0)	0	2 (7,1)	4 (14,3)	3 (10,7)	1 (3,6)
Змішана флора	+++	20 (66,6)	0	0	0	0	20 (71,4)	1 (3,6)	1 (3,6)	3 (10,7)	1 (3,6)
	++	2 (6,6)	0	1/3,3	0	1 (3,3)	1 (3,6)	2 (7,1)	2 (7,1)	0	2 (7,1)
	+	0	3 (10,0)	1/3,3	1 (3,3)	0	0	2 (7,1)	4 (14,3)	1 (3,6)	2 (7,1)
Бацилярна флора	+++	1 (3,3)	6 (20,0)	5/16,6	6 (20)	5 (16,6)	0	5 (17,9)	5 (17,9)	3 (10,7)	4 (14,3)

Примітки: +++ – значна кількість; ++ – помірна кількість; + – незначна кількість.

Вагітні обох груп відзначили добру переносимість вагінальних супозиторіїв, що містили мірамистин або хлоргексидин, лише 1 (3,3%) жінка основної групи та 1 (3,6%) – групи порівняння відзначили фіксували дискомфорт після введення свічок.

Результати вагітності у жінок основної групи та групи порівняння були наступними: пологи у строк відбулись у 29 (96,7%) вагітних основної групи та у 26 (92,9%) – групи порівняння. В 1 (3,3%) жінки основної групи та у 2 (7,1%) жінок групи порівняння відбулись передчасні пологи у терміні вагітності 35–36 тиж. Усі діти народилися живими, оцінка за шкалою Апгар становила 8–9 балів. У жодному випадку не було виявлено ознак внутрішньоутробного інфікування плода.

Отже, отримані результати дослідження свідчать про більш виражену клінічну ефективність супозиторіїв, що містять мірамистин, ніж при місцевому використанні хлоргексидину під час лікування неспецифічного вагініту у вагітних напередодні інсталяції цервікального пессарію. Про перевагу клінічної ефективності препарату Тамістол® свідчать достовірне ($p < 0,05$) зменшення вже на 4-у добу від початку лікування кількості скарг на свербіж та відчуття печіння у

піхві; зниження випадків інфільтрації стінок піхви; зменшення мікробної контамінації у вагінальних виділеннях вагітних.

ВИСНОВКИ

1. Місцеве використання супозиторіїв, що містять мірамистин або хлоргексидин, мало виражений клінічний ефект під час лікування неспецифічного вагініту у II триместрі вагітності.

2. Використання супозиторіїв, що містять мірамистин, у вагітних для лікування неспецифічного вагініту напередодні встановлення цервікального силіконового пессарію було більш ефективним, ніж місцеве використання хлоргексидину за показниками регресії скарг на свербіж (ВР 3,48; 95% ДІ: 1,29–9,42; $p = 0,014$) та відчуття печіння (ВР 3,57; 95% ДІ: 1,09–11,66; $p = 0,035$) у піхві, нормалізацією клінічних показників (зникнення клінічної симптоматики через $3,8 \pm 0,9$ доби проти $5,6 \pm 1,3$ доби), зменшенням мікробної контамінації у вагінальних виділеннях вагітних.

3. Місцеве застосування препарату Тамістол® 1 раз на добу або супозиторіїв із хлоргексидином 2 рази на добу протягом 7 днів не призводило до розвитку побічних ефектів. Обидва препарати вагітні переносили добре.

бактериологического исследования сразу и в динамике после введения пессария.

Местное применение суппозитория с мирамином или хлоргексидином имело выраженный клинический эффект при лечении неспецифического вагинита во II триместре беременности. Однако использование суппозитория с мирамином было более эффективным, чем с хлоргексидином, по показателям регрессии жалоб на зуд (ОР 3,48; 95% ДИ: 1,29–9,42; $p = 0,014$) и чувство жжения (ОР 3,57; 95% ДИ: 1,09–11,66; $p = 0,035$) во влагалище, нормализации клинических показателей (исчезновение клинической симптоматики через $3,8 \pm 0,9$ сут против $5,6 \pm 1,3$ сут), уменьшению микробной контаминации в вагинальных выделениях беременных и отсутствию рецидивов.

Использование суппозитория Тамистол® для лечения неспецифического вагинита во II триместре беременности накануне инсталляции цервикального пессария обеспечивало выраженный клинический эффект без дальнейшего рецидива заболевания.

вагинальные суппозитории, мирамистин, хлоргексидин, преждевременные роды, истмико-цервикальная недостаточность, неспецифический вагинит, акушерский цервикальный силиконовый пессарий.

Клиническая эффективность вагинальных суппозиториев, содержащих мирамистин, у пользователей акушерских пессариев при неспецифическом вагините

Д.Г. Коньков, А.В. Старовер, О.В. Булаченко, А.В. Вознюк

оценка клинической эффективности вагинальных суппозиториев, содержащих мирамистин, при лечении неспецифического вагинита у беременных – пользователей акушерского пессария.

В исследовании принимали участие 58 беременных в сроке 16–22 нед с неспецифическим вагинитом, которым с целью профилактики невынашивания беременности на фоне истмико-цервикальной недостаточности было показано введение силиконового цервикального акушерского пессария серпячного типа. В основную группу вошли 30 женщин, лечение которым проводили суппозиториями с мирамином (Тамистол®); 28 женщин вошли в группу сравнения – суппозитории с хлоргексидином. Сравнительную оценку эффективности лечения проводили на основании регресса жалоб женщин, результатов бактериоскопического и

ТАМІСТОЛ®

СУПОЗИТОРІЇ ДЛЯ ВАГІНАЛЬНОГО ЗАСТОСУВАННЯ,
ЩО МІСТЯТЬ МІРАМІСТИН

*Просте рішення
незручних проблем*



- ☀ **МАЄ ПРОТИЗАПАЛЬНИЙ ЕФЕКТ**
- ☀ **ШИРОКИЙ СПЕКТР ПРОТИМІКРОБНОЇ ДІЇ**
- ☀ **ПРИСКОРЮЄ РЕГЕНЕРАЦІЮ ТКАНИН**
- ☀ **АКТИВІЗУЄ МЕХАНІЗМИ ІМУННОГО ЗАХИСТУ**

Інформація для професійної діяльності медичних та фармацевтичних працівників.

Тамістол® — Супозиторії по 0,015 г для ректального та вагінального застосування. РП №UA/13948/01/01 з 06.10.2014 по 06.10.2019. Фармакотерапевтична група. Протимікробні та антисептичні засоби, що застосовуються у гінекології, за винятком комбінацій з кортикостероїдами. Код. АТХ G01 A. Склад: 1 супозиторій містить мірамістину 0,015 г. Показання. В гінекології: гострі і хронічні вагініти бактеріальної або грибкової етіології. Профілактика запальних ускладнень перед проведенням гінекологічних втручань (штучне переривання вагітності, встановлення і видалення внутрішньоматкової спіралі, діатермокоагуляція шийки матки, гістросальпінгографія та інші). У венерології: профілактика захворювань, що передаються статевим шляхом. В проктології: проктит, проктосигмодит, післяопераційні інфекції прямої кишки. Спосіб застосування та дози. В гінекології: інтравагінально, при гострих вагінітах — по 1 супозиторію 2 рази на добу протягом 7 днів, при підгострих і хронічних вагінітах — по 1 супозиторію 1 раз на добу перед сном протягом 14 днів (незалежно від фази менструального циклу). При необхідності курс лікування може бути продовжений. З профілактичною метою застосовують по 1 супозиторію 1 раз на добу протягом 2-3 днів. Протипоказання. Індивідуальна чутливість до компонентів препарату, інтравагінально в період вагітності (безпека застосування не досліджена). Побічні ефекти. Можливе короточасне відчуття печіння, що зникає через 15-20 с і не потребує припинення лікування. Категорія відпуску. Без рецепта. Повна інформація про застосування міститься в інструкції для медичного застосування. Умови зберігання. Зберігати в оригінальній упаковці при температурі не вище 25 °С, в недоступному для дітей місці. Виробник: АТ «Лекхім-Харків», Україна, 61115, м. Харків, вул. 17-го Партізд'їзу, 36. Заявник: Колективне науково-виробничо-впроваджувальне мале підприємство «ІСНА», м. Київ, вул. Дубровицька, 8, оф. 160. Дистрибуція та маркетинг в Україні: ТОВ «Валартін Фарма», Україна 08130, Київська обл., Києво-Святошинський р-н; с. Чайки, вул. Грушевського 60, тел.+38 044 585 1061; e-mail: info@valartin.com

The clinical efficiency of vaginal suppositories containing miramistin, for pregnant women with nonspecific vaginitis before installation of cervical pessaries

D.G. Konkov, A.V. Starover, O.V. Bulavenko, A.V. Vozniuk

to assess the clinical efficacy of vaginal suppositories containing miramistine in the treatment of nonspecific vaginitis in pregnant users of cervical pessaries.

The study involved 58 pregnant women at the gestational age of 16–22 weeks with nonspecific vaginitis who, for preventing of late pregnancy loss, from behind from of cervical insufficiency, who had indications for installation of cervical pessary. 30 women were the main group, treatment – suppositories with miramistin (Tamistol®), 28 women were as comparison group – suppositories with chlorhexidine. A comparative assessment of the effectiveness of treatment was conducted on the basis of regression

of women's complaints, the results of bacterioscopic and bacteriological studies immediately and in dynamics after the installation of pessaries.

Local application of suppositories with miramistine or chlorhexidine, had a pronounced clinical effect in the treatment of nonspecific vaginitis in the second trimester of pregnancy. However, the use of suppositories with miramistine were more effective than the use of chlorhexidine in terms of the regression of complaints of pruritus (RR 3,48; 95% CI: 1,29–9,42; $p=0,014$) and a burning (RR 3,57; 95% CI: 1,09–11,66; $p=0,035$) in the vagina, the normalization of clinical indicators (disappearance of clinical symptoms through $3,8\pm0,9$ days versus $5,6\pm1,3$ days), the decrease in microbial contamination in vaginal discharge of pregnant women and absence of recurrences.

Use of suppositories Tamistol® for the treatment of nonspecific vaginitis in the second trimester of pregnancy, before installation of cervical pessary provided an expressive clinical effect without further recurrence of the disease.

vaginal suppositories, miramistin, chlorhexidine, premature birth, cervical insufficiency, nonspecific vaginitis, cervical pessary

Сведения об авторах

Коньков Дмитрий Геннадьевич – Кафедра акушерства и гинекологии № 1 Национального медицинского университета имени М.И. Пирогова, 21018, г. Винница, ул. Пирогова, 56; тел.: (0432) 57-03-60. E-mail: drdiokonkov@gmail.com

Старовер Анжелика Викторовна – Кафедра акушерства и гинекологии № 1 Национального медицинского университета имени М.И. Пирогова, 21018, г. Винница, ул. Пирогова, 56; тел.: (0432) 57-03-60. E-mail: staroverlika@gmail.com

Булаченко Ольга Васильевна – Кафедра акушерства и гинекологии № 1 Национального медицинского университета имени М.И. Пирогова, 21018, г. Винница, ул. Пирогова, 56; тел.: (0432) 57-03-60. E-mail: remedivin@gmail.com

Вознюк Андрей Викторович – Кафедра акушерства и гинекологии № 1 Национального медицинского университета имени М.И. Пирогова, 21018, г. Винница, ул. Пирогова, 56; тел.: (0432) 57-03-60

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Доброхотова Ю.Э. Невынашивание беременности: инфекционные факторы / Ю.Э. Доброхотова // Медицинские аспекты здоровья женщины. – 2013. – № 5 (69). – С. 32–37.
2. Комплексна прогностична оцінка стану шийки матки щодо виникнення істміко-цервікальної недостатності / Д.Г. Коньков, О.В. Булаченко, А.В. Старовер та ін. // Інформаційний лист на нововведення в

сфері охорони здоров'я № 170. – 2016. – 4 с.

3. Неспецифический вагинит у беременных: возможно ли лечение с сохранением вагинальных лактобацилл? / Н.В. Спиридонова, Е.И. Басина, Е.В. Мелкадзе // Акушерство. Гинекология. Репродукция. – 2012. – Т. 6, № 1. – С. 6–13.
4. Профілактика пізніх викиднів та передчасних пологів / Д.Г. Коньков,

О.В. Булаченко, А.В. Старовер, О.В. Астахова // Інформаційний лист на нововведення в сфері охорони здоров'я № 171. – 2016. – 5 с.

5. Профілактика передчасних пологів: методичні рекомендації / автори-укладачі: Д.Г. Коньков, О.В. Булаченко, С.Р. Галич, І.А. Жабченко, А.В. Старовер, О.Ю. Журавльов // Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова;

Одеський національний медичний університет; ДУ «Інститут педіатрії, акушерства та гінекології» НАМН України; ЗАО «МП Симург» (Білорусь). – К., 2017. – 36 с.

6. Bacterial vaginosis as a risk factor for preterm delivery: a meta-analysis / H. Leitch, B. Bodner-Adler, M. Brunbauer et al. // Am. J. Obstet. Gynecol. – 2003. – Vol. 189. – P. 139–147.

Стаття постуила в редакцію 31.08.17

Оптимізація прегравідарної підготовки жінок з міомою матки

А.А. Довгань

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

удосконалення тактики прегравідарної підготовки жінок з міомою матки.

Під наглядом перебували 100 пацієнток активного і пізнього репродуктивного віку (від 22 до 44 років) з основним діагнозом «Міома матки», встановленим на підставі комплексного обстеження. Усім пацієнткам була проведена консервативна міомектомія лапаротомічним та лапароскопічним доступом поза вагітністю, проведено курс комплексної реабілітаційної терапії у ранній та пізній післяопераційний періоди, простежено найближчі і віддалені результати.

Ефективність прегравідарної підготовки пацієнток з міомою матки становила 67,0%. При цьому достовірно велика частота настання вагітності відзначена у групі пацієнток, які отримували у післяопераційний період терапію агоністами ГнРГ (73,0%), у тому числі у жінок з репродуктивними проблемами (52,0%). Крім того, призначення агоністів ГнРГ після операції дозволяє зменшити кількість рецидивів захворювання у віддалений період.

Удосконалена методика прегравідарної підготовки дозволяє покращити репродуктивний прогноз жінок з міомою матки.

міома матки, прегравідарна підготовка, оптимізація.

Міома матки – доброякісна пухлина, яку найчастіше діагностують у жінок репродуктивного віку [1, 2]. Частота її досягає 35–45%, при цьому у 60% жінок вона є причиною безплідності [3, 4]. Вагітність на тлі міоми матки часто ускладнюється загрозою переривання, відшаруванням плаценти, плацентарною дисфункцією, а під час пологів – високим ризиком порушення скорочувальної діяльності матки й кровотеч. «Омолодження» міоми матки, сучасна тенденція планування вагітності у віці понад 30–35 років роблять проблему міоми матки і вагітності особливо актуальною [5–7].

Незважаючи на численні дослідження, присвячені цій проблемі, не уточнена роль міомектомії щодо прегравідарної підготовки, дискусійними залишаються питання визначення віку пацієнтки для міомектомії, кількості й величини вузлів, що підлягають видаленню, доступу для виконання хірургічного втручання, особливостей хірургічної технології, необхідності наступної реабілітації.

Мета дослідження: удосконалення тактики прегравідарної підготовки жінок з міомою матки.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Під спостереженням перебували 100 пацієнток активного й пізнього репродуктивного віку (від 22 до 44 років) з основним діагнозом «Міома матки», встановленим на підставі комплексного обстеження. Усім пацієнткам було виконано консервативну міомектомію лапаротомічним та лапароскопічним доступом поза вагітністю, проведено курс комплексної реабілітаційної терапії у ранній та пізній післяопераційний періоди, простежено найближчі й віддалені результати.

У дослідження включали пацієнток репродуктивного віку з міомою матки, які бажали зберегти репродуктивну функцію, з такими показаннями до оперативного лікування: порушення менструальної функції (маткові кровотечі), великі розміри вузла (вузлів), субмукозне і доцентрове збільшення вузлів, біль, анемізація хворої, субсерозне розташування вузла (на ніжці), атипичне розташування (шийкове, перешийкове, інтралігаментарне), безплідність, невиношування вагітності, дизуричні розлади.

Для вирішення поставленої мети у процесі аналізу матеріалу формували окремі групи хворих залежно від:

- темпу росту міоми;
- розміру матки на момент оперативного втручання;
- кількості вузлів;
- локалізації й характеру збільшення основних вузлів;
- морфологічної будови вилучених міоматозних вузлів;
- характеру післяопераційної реабілітації.

Удосконалена нами реабілітаційна методика включала наступні моменти:

- лікування хворих з міомою матки репродуктивного віку, зацікавлених у збереженні фертильності, повинне бути комбінованим і включати проведення міомектомії з наступним застосуванням агоністів гонадороліпін-рилізінг-гормону (ГнРГ) або гестагенів;
- використання короткого курсу (3 міс) лікування агоністами ГнРГ як другого етапу органозберігального лікування у хворих з лейоміомою матки, що дозволяє підвищити ймовірність настання вагітності та знизити кількість рецидивів після проведеного хірургічного втручання;
- для оптимізації тактики хірургічного лікування доцільне проведення комплексного передопераційного обстеження пацієнток, що включає трансвагінальне ультразвукове дослідження у комбінації з доплерометрією і дозволяє неінвазивним шляхом оцінити темпи росту міоми, ймовірність розвитку деструктивних змін у вузлах, а також оцінити морфологічні особливості будови пухлини;
- проведення динамічного ультразвукового контролю у післяопераційний період, що дозволяє оцінити ступінь відновлення міометрія в області рубця і має велике значення для наступного виношування вагітності та визначення способу розродження.

До комплексу проведених досліджень були включені клінічні, лабораторні, інструментальні, функціональні та статистичні методи.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Міома матки спричинює репродуктивні проблеми у 41,2% жінок, при цьому у 31,2% пацієнток призводить до безплідності, у 14,2% хворих є причиною невиношування вагітності. Факторами ризику репродуктивних проблем за міомою матки є великі розміри, швидке збільшення пухлини, вік пацієнтки понад 30–35 років, комбінація міоми матки із запальними захворюваннями органів малого таза, ендометріозом, синдромом полікістозних яєчників.

Ультразвукове дослідження із застосуванням доплерографії дозволяє прогнозувати темпи росту вузла й ризик деструкції у ньому. Достовірними критеріями швидкого росту вузла є наявність низькошвидкісного і низькорезистентного кровотоку, а також зниження систоло-діастолічного відношення як у периферійній, так і в центральній частині вузлів. Достовірними критеріями порушення постачання у вузлах міоми є наявність високошвидкісного й високорезистентного кровотоку по капсулі вузла в комбінації з низькошвидкісним і низькорезистентним кровотоком у центральній частині вузла.

Вміст рецепторів до статевих стероїдних гормонів у вузлах міоми матки залежить від віку пацієнток, розмірів міоми і морфологічної будови пухлини та не залежить від кількості і локалізації міоматозних вузлів. Вірогідно більша кількість рецепторів естрадіолу та прогестерону виявлена у пацієнток пізнього репродуктивного віку. У міоматозних вузлах більших розмірів відзначено високий вміст рецепторів прогестерону й низький – рецепторів естрадіолу. Вірогідно більшу кількість рецепторів стероїдних гормонів виявлено в міоматозних вузлах з підвищеною проліферативною активністю.

Оптимизация прегравидарной подготовки женщин с миомой матки А.А. Довгань

усовершенствование тактики прегравидарной подготовки женщин с миомой матки.

Под наблюдением находились 100 пациенток активного и позднего репродуктивного возраста (от 22 до 44 лет) с основным диагнозом «миома матки», установленным на основании комплексного обследования. Всем пациенткам была произведена консервативная миомэктомия лапаротомическим и лапароскопическим доступом вне беременности, проведен курс комплексной реабилитационной терапии в ранний и поздний послеоперационный периоды, прослежены ближайшие и отдаленные результаты.

Эффективность прегравидарной подготовки пациенток с миомой матки составила 67,0%, при этом достоверно высокая частота наступления беременности отмечена в группе пациенток, получавших в послеоперационный период терапию агонистами ГнРГ (73,0%), в том числе у женщин с репродуктивными проблемами (52,0%). Кроме того, назначение агонистов ГнРГ после операции позволяет уменьшить количество рецидивов заболевания в отдаленный период.

Усовершенствованная методика прегравидарной подготовки позволяет улучшить репродуктивный прогноз женщин с миомой матки.

миома матки, прегравидарная подготовка, оптимизация.

Показанням до проведення міомектомії у пацієнток, що планують вагітність, є міоми будь-якої локалізації понад 4–5 см у діаметрі, особливо з ультразвуковими критеріями швидкого росту вузлів і ризиком порушення постачання в них. Консервативна міомектомія дозволяє вилучити всі вузли, адекватно захити ложі вузлів, досягти повного гемостазу і тим самим створити сприятливі умови для формування морфологічно повноцінного спроможного рубця. Ультразвуковими критеріями спроможного рубця на матці після міомектомії є товщина й гомогенність міометрія, відсутність деформацій і включень у структурі рубця, адекватна васкуляризація.

ВИСНОВКИ

Ефективність прегравидарної підготовки пацієнток з міомою матки становила 67,0%. При цьому вірогідно вищу частоту настання вагітності відзначено у групі пацієнток, що отримували у післяопераційний період терапію агоністами ГнРГ (73,0%), у тому числі у жінок з репродуктивними проблемами (52,0%). Крім того, призначення агоністів ГнРГ після операції дозволяє знизити кількість рецидивів захворювання у віддалений період.

Optimization of pregravidare training of women with hysteromyoma A.A. Dovgan

to improve tactics of pregravidare training of women with hysteromyoma.

Under observation there were 100 patients of active and late genesial age (from 22 to 44 years), with the main diagnosis hysteromyoma established on the basis of complex inspection. To all patients the conservative myomectomy by laparotomy that laparoscopic accesses out of pregnancy was made, a course of complex rehabilitational therapy in the early and late postoperative period is conducted, the next and remote results are tracked.

Efficiency of pregravidary training of patients with a hysteromyoma made 67,0%, thus authentically larger frequency of offensive of pregnancy is noted in group of the patients receiving in the postoperative period therapy by agonists of GNRG (73,0%), including at women with genesial problems (52,0%). Besides, purpose of agonists of GNRG after operation allows to reduce number of recurrence of a disease in the remote period.

The advanced technique of pregravidary preparation allows to improve the genesial forecast of women with hysteromyoma.

hysteromyoma, pregravidary preparation, optimization.

Сведения об авторе

Довгань Андрей Анатольевич – Национальная медицинская академия последипломного образования имени П.Л. Шупика, 04112, г. Киев, ул. Дорогожицкая, 9; тел.: (044) 205-49-46

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Адамьян Л.В., Зарубиани З.Р., Киселев С.И. Лапароскопия и гистерорезектоскопия в хирургическом лечении миомы матки у женщин детородного возраста. *Акушерство и гинекология* 2012;3:40–4.
2. Базанов П.А., Волков Н.И. Миома

- матки и нарушения репродуктивной функции. *Проблемы репродукции* 2012;4:8:16–8.
3. Буянова С.Н., Логутова Л.С., Бабунашвили Е.Л. Репродуктивный прогноз при миоме матки. *Рос. вестник акушера-гинеколога* 2013;3:4:47–9.

4. Вихляева Е.М. О стратегии и тактике ведения больных с миомой матки. *Вестник Рос. ассоциации акушеров-гинекологов* 2010;3:21–2.
5. Andersen J. Growth factors and cytokines in uterine leiomyomas. *Semin Reprod Endocrinol* 2010;14(3):269–82.

6. Candiani GB, Fedele L. Risk of recurrence after myomectomy. *Br J Obstet Gynaecol* 2011;98(4): 385–9.
7. Fauconnier A, Chapron C. Recurrence of leiomyomata after myomectomy. *Human Reproduction Update* 2010;6(6):595–602.

Статья поступила в редакцию 01.09.17

Перспективи безперервного професійного розвитку в умовах приватного медичного центру

І.В. Яроцька, С.Ю. Вдовиченко

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

У статті представлені перспективи сучасних форм (1–2-денні школи-семінари та майстер-класи) безперервного професійного розвитку лікарів різних спеціальностей. Упровадження запропонованого підходу дозволить підвищити якість підготовки вітчизняних лікарів.

безперервний професійний розвиток лікарів, приватний медичний центр.

Підписання документа про асоціацію України з Європейським Союзом означає запровадження низки важливих змін, які розпочинаються в Україні, у тому числі в системі охорони здоров'я. В Україні система БПР існує вже багато років, але на законодавчому рівні офіційно цю дефініцію не визначено та немає стандартів для різних категорій медиків.

Важливим питанням якості медичної освіти є процеси безперервного професійного розвитку (БПР) лікарів. Необхідність навчання лікаря протягом його професійного життя у світі є аксіомою. В Україні система БПР існує вже багато років, але на законодавчому рівні офіційно цю дефініцію не визначено та немає стандартів для різних категорій медиків.

Національна медична академія післядипломної освіти (НМАПО) імені П.Л. Шупика багато років пропонує ввести професійне ліцензування кожного лікаря у разі отримання ним нової спеціальності замість архаїчних кваліфікаційних категорій, які давно втратили свою стимулювальну функцію. Для продовження дії ліцензії пропонується кожні п'ять років проводити атестацію з урахуванням щорічно накопичених лікарем навчальних кредитних балів, а для моніторингу БПР – створення системи електронних портфоліо. Крім того, до ліцензування доцільно залучати громадські професійні об'єднання. НМАПО імені П.Л. Шупика вважає за доцільне осучаснити перелік та значущість різних форм підвищення кваліфікації: крім традиційних передатестаційних циклів та тематичного удосконалення враховувати акредитовані майстер-класи, школи-семінари, тренінги, самоосвіту через дис-танційні освітні ресурси, у тому числі й зарубіжні [2].

Академічний медичний центр було створено як приватний багатопрофільний медичний заклад, що відповідає високим стандартам із надання широкого спектра медичних послуг, у якому мають можливість консультувати, проводити діагностичні заходи та оперативні втручання на сучасному

обладнанні провідні фахівці, доценти, професори, члени-кореспонденти та академіки вищих навчальних закладів та Національної академії медичних наук України.

Колектив Академічного медичного центру працює у тісному альянсі за багатьма напрямками медицини. Успішна медична діяльність центру перевірена роками практики і підтверджена довірою пацієнтів. Саме академічний підхід експертів, високий професіоналізм, командна співпраця, порядність та етика допомагають поповнювати наш колектив молодими кваліфікованими кадрами.

З 2017 року в Академічному медичному центрі створено Навчальний центр, який має договір про співпрацю з Національною медичною академією післядипломної освіти імені П.Л. Шупика. Основна мета створення Навчального центру – підвищення ефективності безперервного професійного розвитку лікарів України з використанням сучасних інформаційних технологій із залученням провідних вітчизняних та закордонних фахівців.

Наші викладачі мають великий науковий, педагогічний та практичний досвід роботи за своїм напрямком. Окрім короткотривалих циклів тематичного удосконалення (5 днів – 39 годин) підготовлено 1–2-денні школи-семінари, тренінги та майстер-класи стосовно сучасних технологій та використання останніх навчально-методичних розробок. Одним з провідних постулатів у роботі Навчального центру є: «лікар має право самостійно обирати форму та тривалість безперервного професійного навчання та лекторів».

На сьогодні вже проведено два цикли тематичного удосконалення «Сучасні аспекти допоміжних репродуктивних технологій». Підготовлені програми майстер-класів та шкіл-семінарів з питань оперативної гінекології, репродуктивної хірургії, допоміжних репродуктивних технологій, ембріології, пренатальної діагностики, доплерівських досліджень у гінекології та внутрішній медицині, гастроентерології, ендокринології, хірургії, пластичній хірургії та ін.

Викладачі тематичних курсів, майстер-класів та шкіл-семінарів нашого Навчального центру завдяки командній співпраці допоможуть засвоїти широку інформаційну базу, освоїти нові технології, опанувати теоретичні та практичні навички.

Навчальний центр є відкритим для співпраці як з лікарями, так і з провідними фахівцями у галузі медичної освіти.

Перспективы непрерывного профессионального развития в условиях приватного медицинского центра

И.В. Яроцкая, С.Ю. Вдовиченко

В статье представлены перспективы современных форм (1–2-дневные школы-семинары и мастер-классы) непрерывного профессионального развития врачей различных специальностей. Внедрение предлагаемого подхода позволит повысить качество подготовки отечественных врачей.

непрерывное профессиональное развитие врачей, приватный медицинский центр.

Prospects of continuous professional development in the conditions of private medical center

I. V. Yarotskaya, S. Yu. Vdovichenko

In the article prospects of modern forms (1–2 day schools seminars and master classes) continuous professional development of doctors of various specialties are presented. Introduction of offered approach will allow to increase quality of training of domestic doctors.

continuous professional development of doctors, private medical center.

Сведения об авторах

Яроцкая Ирина Владимировна – Национальная медицинская академия последипломного образования имени П.Л. Шупика, 04112, г. Киев, ул. Дорогожицкая, 9. E-mail: prore-first@nmapo.edu.ua

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

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Проблеми та перспективи вищої медичної освіти у реалізації Національної стратегії реформування системи охорони здоров'я України / В.М. Мороз, Ю.Й. Гумін-

ський, Л.В. Фоміна, Т.Л. Полеса // Тези доповідей навчально-методичної конференції (Вінниця, 25 березня 2015 р.). – Вінниця, 2015. – С. 3–6.

2. Напрями розвитку системи медичної освіти в Україні: погляд у майбутнє / Ю.В. Вороненко // Матеріали XIV Всеукраїнської науково-практичної конференції з міжнародною учас-

тю, присвяченої 60-річчю ТДМУ «Сучасні підходи до вищої медичної освіти в Україні», 18–19 травня 2017 року, м. Тернопіль. – Т. 1. – С. 23–25.

Стаття постуила в редакцію 06.09.17

ДО УВАГИ АВТОРІВ! АЛГОРИТМ РЕЄСТРАЦІЇ ORCID

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.

Оптимізація діагностики і тактики ведення вагітних з доброякісними пухлинами та пухлиноподібними утвореннями яєчників

В.І. Бойко, Н.П. Сухоставець

Медичний інститут Сумського державного університету МОН України

оптимізація діагностики та тактики ведення вагітності у жінок з доброякісними пухлинами та пухлиноподібними утвореннями яєчників шляхом удосконалення діагностичних та лікувально-профілактичних заходів.

Обстежено 129 пацієнток у різні терміни вагітності, з яких у 104 були діагновані доброякісні пухлини та пухлиноподібні утворення яєчників.

Клінічний перебіг вагітності у жінок з доброякісними пухлинами та пухлиноподібними новоутвореннями яєчників характеризується високою частотою загрози переривання у I (49,7%) та II триместрах (50,8%). Рівень інших ускладнень залежить від тактики ведення, причому він значно вище у разі відмови жінок від оперативного лікування та їхнього консервативного ведення: плацентарна дисфункція – 44,0% та 16,2% відповідно; дистрес плода – 30,0% та 6,7%; розродження шляхом операції кесарева розтину – 33,3% та 10,8%; порушення постнатальної адаптації новонароджених – 9,5% та 6,8% відповідно.

Удосконалений та впроваджений алгоритм ведення жінок з доброякісними пухлинами та пухлиноподібними новоутвореннями яєчників дозволяє покращити акушерські та перинатальні наслідки розродження жінок групи високого ризику.

доброякісні пухлини та пухлиноподібні утворення яєчників, вагітність, тактика ведення.

Проблема діагностики і лікування пухлин і пухлиноподібних утворень яєчників складна і надзвичайно актуальна, оскільки цю патологію часто діагностують у гінекологічній практиці, і вона посідає друге місце серед новоутворень репродуктивної системи жінок [1–4]. Незважаючи на значне число наукових публікацій за даним напрямком, не можна вважати всі питання повністю вирішеними. Одним з таких, на нашу думку, є поєднання новоутворень яєчників з вагітністю і розвиток у цих жінок акушерських і перинатальних ускладнень. За даними сучасної літератури [5–7], під час вагітності доброякісні серозні пухлини діагностують у 21% випадків серед всіх пухлин яєчників, а муюинозні – відповідно у 22%. На думку цих же авторів, найчастіше під час гестаційного періоду виявляють дермоїдні кісти (зрілі тератоми).

Не викликає сумнівів той факт, що поєднання вагітності і доброякісних пухлин яєчників (ДПЯ) та пухлиноподібних утворень яєчників (ПУЯ) підвищує ризик розвитку таких ускладнень, як порушення кровопостачання і перекут ніжки пухлини, розрив її капсули та ін. Абсолютно окремим самостійним питанням є виникнення акушерських і перинатальних ускладнень у жінок цієї групи, а також можлива тактика розродження. У вітчизняній і зарубіжній літературі це питання практично не висвітлено, а поодинокі публікації мають несистематизований, фрагментарний характер і не дозволяють адекватно вирішувати всі проблеми, що виникають. На наш погляд, все викладене вище є достатнім обґрунтуванням актуальності вибраного наукового завдання.

Мета дослідження: оптимізація діагностики та тактики ведення вагітності у жінок з ДПЯ та ПУЯ шляхом удосконалення діагностичних та лікувально-профілактичних заходів.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Для оцінювання морфофункціонального стану фетоплацентарної системи у вагітних після оперативного втручання з приводу ДПЯ і ПУЯ (і без них) було обстежено 129 пацієнток у різні терміни вагітності, яких було госпіталізовано в акушерсько-гінекологічні відділення м. Суми, що є клінічними базами кафедри акушерства і гінекології медичного інституту Сумського державного університету МОН України. Проведене відкрите, контрольоване, суцільне, когортне дослідження. Відповідно до мети і завдань були сформовані 3 клінічні групи:

- 1-а група – основна: 74 вагітні з ДПЯ і ПУЯ, щодо яких було здійснено оперативне лікування; з них у 27 вагітних перебіг вагітності і пологів було відстежено ретроспективно.
- 2-а група – порівняння: 30 вагітних з ДПЯ і ПУЯ, у яких оперативне лікування не проводили; з них у 5 (16,7%) випадках вперше виявлені ДПЯ та ПУЯ під час кесарева розтину.
- 3-я група – контрольна: 25 пацієнток з вагітністю, що перебігає фізіологічно, які не мають ДПЯ та ПУЯ.

Усі жінки були репродуктивного віку – від 18 до 38 років. Середній вік пацієнток становив відповідно: у 1-й групі – $26,94 \pm 0,56$ року; у 2-й – $26,44 \pm 0,85$ року; у 3-й групі – $26,77 \pm 0,76$ року. Тобто досліджувані групи були зіставні за віком пацієнток, у більшості з них мали відбутися перші пологи: у 1-й групі – у 59,4% випадків, у 2-й групі – у 73,3%, у 3-й групі – у 72,0% відповідно.

Критерії включення в основну групу:

- наявність одноплідної вагітності;
- виявлення яєчникового утворення доброякісної природи;
- інформована згода пацієнтки на оперативне видалення яєчникового утворення.

Критерії виключення:

- наявність багатоплідної вагітності;
- синдром гіперстимульованих яєчників, у поєднанні з вагітністю;
- відмова від оперативного втручання; наявність раку яєчника.

- I етап – формування груп дослідження;
- II етап – комплексна діагностика ДПЯ та ПУЯ з установленням завершального діагнозу;
- III етап – комплексне оцінювання морфофункціонального стану фетоплацентарної системи:
 - ультразвукове дослідження (УЗД);
 - доплерометрія маткових судин, артерії пуповини;
 - визначення гормонів плаценти;
 - гістологічне і стереоморфометричне дослідження плаценти;
- IV етап – математичне оброблення даних.

РЕЗУЛЬТАТЫ ДОСЛІДЖЕННЯ
ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Результати проведених досліджень свідчать, що у жінок з діагностованими під час вагітності ДПЯ та ПУЯ в анамнезі ця патологія виявлена у 65,7%. Причому у 33,3% випадків було проведено оперативне лікування, а у 32,4% – консервативне. Частота діагностики при постановці на облік щодо вагітності становить 64,9%.

Інформативність діагностики доброякісних пухлин та пухлиноподібних утворень яєчників у разі визначення рівня СА-125 становить 90,0%, а за оцінювання клінічних проявів (більшовий синдром) та УЗД – відповідно 93,7%.

За оперативного лікування доброякісних пухлин та пухлиноподібних утворень яєчників основним методом є лапароскопія – у 85,1% випадків. Лапаротомічне лікування проводять у 14,9% випадків щодо великих розмірів новоутворень (від 9 до 15 см) та діагностики цієї патології від 22 до 26 тиж вагітності.

Під час аналізу термінів оперативного лікування основна частина жінок (77,2%) була прооперована стосовно доброякісних пухлин та пухлиноподібних новоутворень яєчників у II триместрі вагітності; 13,3% – у III триместрі і тільки 9,5% – у I триместрі гестації.

Консервативне ведення вагітних з доброякісними пухлинами та пухлиноподібними новоутвореннями яєчників можливо тільки за наявності ультразвукових ознак кіст жовтого тіла та нормального рівня СА-125.

Основним обсягом хірургічного втручання у вагітних з доброякісними пухлинами та пухлиноподібними новоутвореннями яєчників є одностороння цистектомія (90,0%); у 3,3% випадків проводять двосторонню цистектомію; у 3,3% – додаткову коагуляцію та у 3,3% – каутеризацію контралатерального яєчника.

Під час морфологічного визначення видалених доброякісних пухлин та пухлиноподібних новоутворень яєчників встановлено наступну структуру: серозна цистаденома – у 18,2% випадків; зріла тератома – у 16,9%; кіста жовтого тіла – у 13,0%; проста кіста яєчника – у 11,7%; муцинозна цистаденома – у 10,4%; ендометріодна кіста – у 9,1%; межова пухлина – у 9,1%;

параоваріальна кіста – у 6,5%; фолікулярна кіста – у 2,6%; дифузійна серозна-муцинозна кіста – в 1,4% та пухлина строми статевого тяжа – в 1,4% випадків.

Клінічний перебіг вагітності у жінок з ДПЯ та ПУЯ характеризується високою частотою загрози переривання у I (49,7%) та II триместрах (50,8%). Рівень інших ускладнень залежить від тактики ведення, причому він значно вище у разі відмови жінок від оперативного лікування та їхнього консервативного ведення: плацентарна дисфункція – 44,0% та 16,2% відповідно; дистрес плода – 30,0% та 6,7%; розродження шляхом операції кесарева розтину – 33,3% та 10,8%; порушення постнатальної адаптації новонароджених – 9,5% та 6,8% відповідно.

Отримані результати дозволяють рекомендувати для практичної охорони здоров'я наступне:

- для оптимізації діагностики доброякісних пухлин та пухлиноподібних новоутворень яєчників необхідно враховувати анамністичні дані, результати клінічних та додаткових методів обстеження (ультразвукове обстеження та визначення рівня СА-125);
- терміни оперативного втручання залежать від якості діагностики, клінічного перебігу вагітності, причому оптимальним методом хірургічного лікування є лапароскопія у терміні до 22 тиж. За великих розмірів (більше 9 см) та після 22 тиж перевагу треба віддавати лапаротомії;
- консервативне ведення вагітних можливо тільки за наявності ехографічних ознак кісти жовтого тіла та позитивної клінічної динаміки;
- тактика ведення вагітності після оперативного лікування доброякісних пухлин та пухлиноподібних новоутворень яєчників не має специфічних особливостей та визначається загальними факторами перинатального ризику.

ВИСНОВКИ

Результати проведених досліджень свідчать про високу актуальність наукового завдання щодо тактики ведення вагітних з доброякісними пухлинами та пухлиноподібними новоутвореннями яєчників. Удосконалений та впроваджений алгоритм ведення цих жінок дозволяє покращити акушерські та перинатальні наслідки розродження жінок групи високого ризику.

Оптимизация диагностики и тактики ведения
беременных с доброкачественными опухолями и
опухолевидными образованиями яичников
В.И. Бойко, Н.П. Сухоставец

оптимизация диагностики и тактики ведения беременных у женщин с доброкачественными опухолями и опухолевидными образованиями яичников путем усовершенствования диагностических и лечебно-профилактических мероприятий.

Обследовано 129 пациенток в различные сроки беременности, из которых у 104 были диагностированы доброкачественные опухоли и опухолевидные образования яичников.

Клиническое течение беременности у женщин с доброкачественными опухолями и опухолевидными образованиями яичников характеризуется высокой частотой угрозы прерывания в I (49,7%) и II триместрах (50,8%). Уровень остальных осложнений зависит от тактики ведения, причем он значительно выше при отказе женщин от оперативного лечения и их консервативном ведении: плацентарная дисфункция (44,0% и 16,2%); дистресс плода (30,0% и 6,7%); родоразрешение путем операции кесарева сечения (33,3% и 10,8%) и нарушения постнатальной адаптации новорожденных (9,5% и 6,8% соответственно).

Усовершенствованный и внедренный алгоритм ведения женщин с доброкачественными опухолями и опухолевидными образованиями яичников позволяет улучшить акушерские и перинатальные исходы родоразрешения женщин группы высокого риска.

доброкачественные опухоли и опухолевидные образования яичников, беременность, тактика ведения.

Optimization of diagnostics and tactics
of maintaining pregnant women with benign tumors
and tumorous formations of ovaries
V.I. Boyko, N.P. Sukhostavets

optimization of diagnostics and tactics of conducting pregnancy at women with benign tumors and tumorous formations of ovaries by improvement of diagnostic and treatment-and-prophylactic actions.

129 patients in various durations of gestation from which 104 were with benign tumors and tumorous formations of ovaries were surveyed.

The clinical course of pregnancy at course of pregnancy at women with benign tumors and tumorous formations of ovaries is characterized by the high frequency of threat of discontinuing in I (49,7%) that II trimesters (50,8%). Level of other complications depends on maintaining tactics, and it considerably vichy at refusal of women of expeditious treatment and their conservative maintaining: placental dysfunction – 44,0% and 16,2%; fetus distress – 30,0% and 6,7%; delivery by operation of cesarean section – 33,3% and 10,8%; disturbances of post-natal adaptation of newborns – 9,5% and 6,8% respectively.

The improved and introduced algorithm of maintaining women with benign tumors and tumorous formations of ovaries allows to improve obstetric and perinatal outcomes of delivery of women of group of high risk.

benign tumors and tumorous formations of ovaries, pregnancy, maintaining tactics.

Сведения об авторах

Бойко Владимир Иванович – Кафедра акушерства и гинекологии медицинского института Сумского государственного университета, 40018, г. Сумы, ул. Санаторная, 31; тел.: (0542) 66-09-48

Сухооставец Наталия Петровна – Кафедра акушерства и гинекологии медицинского института Сумского государственного университета, 40018, г. Сумы, ул. Санаторная, 31; тел.: (0542) 66-09-48

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Левашова И.И., Логутова Л.С., Попов А.А., 2010. Акушерская тактика при сочетании беременности с опухолями яичников // Материалы 11 Российского форума «Мать и дитя»: Москва: 80–81.
2. Логутова Л.С., Попов А.А., Левашова И.И., 2009. Беременность и опухоли яичников // Вестник Российской ассоциации акушеров-гинекологов: 3: 14–17.

3. Мананникова Т.Н., Логутова Л.С., Буянова С.Н., 2010. Проблемы репродукции при сочетании беременности с опухолями яичников // Медико-социальные аспекты репродуктивного здоровья женщин.-Москва: Academia: 139–141.
4. Островерха М.Р., 2013. Диагностика и лечение доброкачественных опухолей яичников при беременности // Актуальні проблеми акушерства

і гінекології, клінічної імунології та медичної генетики: Зб.наук.праць: вип.19: Київ–Луганськ:132–135.
5. Островерха М.Р., 2013. Тактика ведення вагітності у жінок із доброякісними пухлинами яєчників // Зб. наук. праць співробітників НМАПО імені П.Л. Шупика: вип. 22: кн. 3: 68–72.
6. Попов А.А., Левашова И.И., Логутова Л.С., 2016. Лапароскопия в аку-

шерстве // Лапароскопия и гистероскопия в диагностике и лечении гинекологических заболеваний: М.: 33–34.
7. Романенко Т.Г., Островерха М.Р., 2014. Профилактика акушерских и перинатальных осложнений у женщин, прооперированных по поводу доброкачественных кист яичников во время беременности // Здоровье женщины: 2: 47–50.

Статья поступила в редакцию 01.09.17

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 возникать 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

Лікування хворих з гіперактивним сечовим міхуром, гіпокінетичним тонусом детрузора та поєднаною нейрогенною патологією дистального відділу товстої кишки

П.В. Чабанов

ДУ «Інститут урології НАМН України», м. Київ

У статті представлені результати лікування хворих з гіперактивним сечовим міхуром, гіпокінетичним тонусом детрузора та поєднаною нейрогенною патологією дистального відділу товстої кишки.

підвищення ефективності лікування хворих з гіперактивним сечовим міхуром, гіперкінетичним тонусом детрузора (м'яза-виштовхувача сечі) та поєднаною нейрогенною патологією дистального відділу товстої кишки.

Комплексна діагностика та консервативне лікування було проведено хворим з гіперактивним сечовим міхуром, гіпотонічними тонусом детрузора та поєднаною патологією дистальних відділів товстої кишки (36 (53%) жінок і 32 (47%) чоловіки). Середній вік жінок становив $43,4 \pm 2,1$ року, чоловіків – $39,8 \pm 1,9$ року. Середня тривалість захворювання у жінок – $19,7 \pm 1,5$ міс та $22,4 \pm 1,8$ міс у чоловіків.

Після завершення шести курсів лікування у групі чоловіків відзначали покращання стану хворих. Зафіксовано, що полакіурія зменшилась до $7,9 \pm 1,1$ разу на день (68,4%; $p < 0,001$), ніктурія – до $1,5 \pm 0,1$ разу (80%; $p < 0,02$), імперативні позиви – до $2,3 \pm 0,1$ разу на добу (87%; $p < 0,02$), нетримання сечі – до $1,1 \pm 0,1$ разу (63,6%; $p < 0,05$). Після завершення шести курсів лікування у групі жінок фіксували значне покращання як клінічних, так і лабораторних результатів електроміографії та урофлоуметрії хворих. Зафіксовано, що полакіурія зменшилась до $8,2 \pm 0,9$ разу на день (76,8%; $p < 0,02$), ніктурія – $1,7 \pm 0,01$ разу (88,2%; $p < 0,001$), кількість імперативних позивів зменшилась до $2,4 \pm 0,1$ разу на добу (87,5%; $p < 0,001$), нетримання сечі – до $1,5 \pm 0,1$ разу (80%; $p < 0,001$).

Для виключення органічних захворювань нирок, сечовивідних шляхів, травного тракту та центральної нервової системи особи, у яких діагностовано нейрогенну патологію нижніх сечовивідних шляхів і дистальних відділів товстої кишки, повинні бути всебічно обстежені за допомогою урологічних, неврологічних, рентгенологічних, електроміографічних, уродинамічних методів.

нейрогенні розлади сечовипускання, нейрогенна дисфункція кишечника, детрузор, урофлоуметрія, електроміографія.

Проблема нейрогенних розладів функції тазових органів протягом останніх десятиліть залишається у центрі уваги урологів та колопроктологів у зв'язку зі складною медичною та соціальною реабілітацією пацієнтів з цією патологією [3]. Нейрогенна дисфункція тазових органів проявляється сенсорними та евакуаторними порушеннями нижніх сечовивідних шляхів та товстої кишки [1, 2].

Покращання якості життя хворих з поєднаною нейрогенною патологією сечового міхура та товстої кишки залежить від правильної діагностики та вибору тактики лікування [5–9].

Мета дослідження: підвищення ефективності лікування хворих з гіперактивним сечовим міхуром, гіперкінетичним тонусом детрузора (м'яза-виштовхувача сечі) та поєднаною нейрогенною патологією дистального відділу товстої кишки.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Для досягнення мети був використаний принцип комплексного дослідження, який включав загальноклінічні, інструментальні, урологічні, неврологічні, рентгенологічні, електроміографічні дослідження, що дозволило виключити органічні захворювання нирок, сечовивідних шляхів, травного тракту та центральної нервової системи. Консервативна терапія включала проведення електростимуляції за стимулювальною методикою. З метою контролю ефективності лікування усім хворим до початку та після першого, третього та шостого курсів проводили урофлоуметрію (УФМ). Усі хворі заповнювали опитувальник для оцінювання стану сечового міхура та дистальних відділів товстої кишки.

Комплексна діагностика та консервативне лікування було проведено хворим з гіперактивним сечовим міхуром, гіпотонічними тонусом детрузора та поєднаною патологією дистальних відділів товстої кишки (36 (53%) жінок і 32 (47%) чоловіки). Середній вік жінок становив $43,4 \pm 2,1$ року, чоловіків – $39,8 \pm 1,9$ року. Середня тривалість захворювання у жінок – $19,7 \pm 1,5$ міс та $22,4 \pm 1,8$ міс у чоловіків.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

У групі чоловіків середній показник полакіурії до лікування становив $13,3 \pm 1,2$ разу, ніктурії – $2,7 \pm 0,5$ разу на добу, імперативних позивів – $4,4 \pm 0,6$ разу на добу, а імперативне нетримання сечі відзначали у середньому $1,8 \pm 0,1$ разу на добу. Показник за опитувальником РРВС становив $4,3 \pm 0,7$ бала.

Під час оцінювання симптомів клінічних проявів патології дистальних відділів товстої кишки у чоловіків до лікування спостерігалися: закреп – $2,7 \pm 0,2$ разу, нетримання газів – $3,1 \pm 0,2$ разу, нетримання рідкого калу – $2,1 \pm 0,1$ разу, нетримання твердого калу – $1,5 \pm 0,1$ разу. За даними опитувальника CRADI-8 було отримано у цій групі хворих до лікування $13,6 \pm 0,2$ бала.

УФМ-дослідження у хворих цієї групи зафіксувало наступні середні значення основних показників, а саме: об'єм сечовипускання (V) становив $234 \pm 3,9$ мл, час сечовипускання (T) – $21,0 \pm 1,7$ с, максимальна об'ємна швидкість потоку сечі (Q_{\max}) – $16,2 \pm 1,4$ мл/с, середня швидкість сечовипускання (Q_{ave}) $11,1 \pm 1,2$ мл/с, час досягнення максимальної швидкості (TQ_{\max}) – $13,1 \pm 1,2$ с.

Показник полакіурії після першого курсу лікування становив $11,6 \pm 1,1$ разу ($p > 0,2$) на добу, що відповідає зменшенню на 14,7%, ніктурії – $2,1 \pm 0,5$ разу на добу ($p > 0,2$), що відповідає зменшенню на 28,6%, імперативних позивів – $3,8 \pm 0,3$ разу на добу ($p < 0,2$), що відповідає 15,8%, а імпера-

тивне нетримання сечі відзначено $1,5 \pm 0,1$ разу на добу ($p < 0,05$), тобто менше на 20%. При оцінюванні результатів за опитувальником РРВС зафіксовано покращання на 13,2%, а саме – $3,8 \pm 0,2$ бала ($p < 0,2$).

При оцінюванні симптомів патології дистальних відділів товстої кишки у хворих групи чоловіків були зафіксовані наступні зміни: кількість закріпів зменшилась до $2,5 \pm 0,1$ разу (8%; $p < 0,001$), нетримання газів – до $2,8 \pm 0,2$ разу (10,7%; $p < 0,001$), нетримання рідкого калу у пацієнтів цієї групи – до $1,9 \pm 0,1$ разу (10,5%; $p < 0,001$), нетримання твердого калу – до $1,3 \pm 0,1$ разу (15,4%; $p < 0,001$). За даними опитувальника CRADI-8 було встановлено зменшення до $11,4 \pm 0,1$ бала (19,3%; $p < 0,001$).

Показники УФМ змінювались наступним чином, а саме: об'єм сечовипускання (V) становив $229 \pm 3,8$ мл (2,2%; $p > 0,2$), час сечовипускання (T) – $19,1 \pm 1,6$ с (10%; $p > 0,2$), максимальна об'ємна швидкість потоку сечі (Q_{\max}) – $18,2 \pm 1,5$ мл/с (11%; $p > 0,2$), середня швидкість сечовипускання (Q_{ave}) – $11,9 \pm 1,1$ мл/с (6,7%; $p > 0,2$), час досягнення максимальної швидкості (TQ_{\max}) – $12,3 \pm 1,2$ с (6,5%; $p > 0,2$).

Після третього курсу лікування відзначали наступні зміни: полакіурія – $9,3 \pm 0,9$ разу на день (43%; $p < 0,01$), ніктурія – $1,9 \pm 0,2$ разу (42,1%; $p < 0,05$), імперативні позиви на сечовипускання – $2,6 \pm 0,1$ разу на добу (69,2%; $p < 0,05$), нетримання сечі – $1,3 \pm 0,1$ разу (38,5%; $p < 0,05$).

На підставі оцінювання ефективності лікування після третього курсу за допомогою опитувальника РРВС отримано $3,1 \pm 0,2$ бала (38,7%; $p < 0,05$).

Аналізуючи динаміку змін симптомів патології дистальних відділів товстої кишки у хворих групи чоловіків, було зафіксовано: кількість закріпів зменшилась до $2,1 \pm 0,1$ разу (28,6%; $p < 0,01$), нетримання газів – до $2,4 \pm 0,1$ разу (29,1%; $p < 0,01$), нетримання рідкого калу – до $1,6 \pm 0,1$ разу (31,2%; $p < 0,01$), нетримання твердого калу – до $1,2 \pm 0,1$ разу (25%; $p < 0,05$). За даними опитувальника CRADI-8 було відзначено зменшення до $9,2 \pm 0,1$ бала (47,9%; $p < 0,001$).

Показники УФМ після третього курсу лікування були наступні: об'єм сечовипускання (V) становив $222 \pm 3,7$ мл (5,4%; $p < 0,05$), час сечовипускання (T) – $18,2 \pm 1,6$ с (15,4%; $p > 0,2$), максимальна об'ємна швидкість потоку сечі (Q_{\max}) – $19,8 \pm 1,5$ мл/с (18,2%; $p < 0,1$), середня швидкість сечовипускання (Q_{ave}) – $12,1 \pm 1,2$ мл/с (8,3%; $p > 0,2$), час досягнення максимальної швидкості (TQ_{\max}) – $11,2 \pm 1,1$ с (17%; $p > 0,2$).

Після завершення шести курсів лікування у групі чоловіків відзначали покращання стану хворих. Зафіксовано, що полакіурія зменшилась до $7,9 \pm 1,1$ разу на день (68,4%; $p < 0,001$), ніктурія – до $1,5 \pm 0,1$ разу (80%; $p < 0,02$), імперативні позиви – до $2,3 \pm 0,1$ разу на добу (87%; $p < 0,02$), нетримання сечі – до $1,1 \pm 0,1$ разу (63,6%; $p < 0,05$).

Щодо оцінювання ефективності лікування на підставі даних опитувальника РРВС, то покращання становило $2,3 \pm 0,1$ бала (87%; $p < 0,05$).

Стосовно симптомів патології дистальних відділів товстої кишки у хворих цієї групи відзначено, що кількість закріпів зменшилась до $1,5 \pm 0,1$ разу (80%; $p < 0,05$), нетримання газів – до $1,7 \pm 0,1$ разу (82,4%; $p < 0,05$), нетримання рідкого калу – до $1,1 \pm 0,1$ разу (90,9%; $p < 0,001$), нетримання твердого калу – до $0,8 \pm 0,01$ разу (87,5%; $p < 0,001$). За даними опитувальника CRADI-8 було визначено зменшення до $7,7 \pm 0,1$ бала (76,6%; $p < 0,05$).

Показники УФМ після шостого курсу лікування були наступні: об'єм сечовипускання (V) становив $216 \pm 3,6$ мл (8,3%; $p < 0,01$), час сечовипускання (T) – $14,1 \pm 1,5$ с (49%; $p < 0,01$), максимальна об'ємна швидкість потоку сечі (Q_{\max}) – $21,3 \pm 1,7$ мл/с (24%; $p < 0,05$), середня швидкість сечовипускання (Q_{ave}) – $15,3 \pm 1,3$ мл/с (27,4%; $p < 0,05$), час досягнення максимальної швидкості (TQ_{\max}) – $8,7 \pm 0,9$ с (50,6%; $p < 0,01$).

Динаміка змін показників УФМ у чоловіків після першого та після шостого курсів лікування наведена на мал. 1.

Середній показник полакіурії у групі жінок до лікування становив $14,5 \pm 1,4$ разу, ніктурії – $3,2 \pm 0,4$ разу на добу, імперативних позивів – $4,5 \pm 0,6$ разу на добу, а імперативного нетримання сечі – $2,7 \pm 0,2$ разу на добу. Показник оцінювання даних опитувальника РРВС становив $4,3 \pm 0,7$ бала.

Оцінювання симптомів клінічних проявів патології дистальних відділів товстої кишки у жінок до лікування засвідчило, що закріп спостерігався у середньому $3,2 \pm 0,2$ разу, нетримання газів – $3,5 \pm 0,2$ разу, нетримання рідкого калу – $2,4 \pm 0,1$ разу, нетримання твердого калу – $1,8 \pm 0,1$ разу. При оцінюванні даних опитувальника CRADI-8 отримано у цій групі хворих до лікування $14,1 \pm 0,2$ бала.

УФМ у хворих жіночої групи засвідчила, що середнє значення основних показників таке: об'єм сечовипускання (V) становив $312 \pm 10,2$ мл, час сечовипускання (T) – $29,3 \pm 1,9$ с, максимальна об'ємна швидкість потоку сечі (Q_{\max}) – $16,6 \pm 1,6$ мл/с, середня швидкість сечовипускання (Q_{ave}) – $10,4 \pm 1,2$ мл/с, час досягнення максимальної швидкості (TQ_{\max}) – $5,8 \pm 0,4$ с.

Показник полакіурії після першого курсу лікування становив $12,1 \pm 1,4$ разу ($p > 0,2$) на добу, що відповідає зменшенню на 19,8%, ніктурії – $2,6 \pm 0,4$ разу на добу ($p > 0,2$), що відповідає зменшенню на 23%, імперативних позивів – $3,4 \pm 0,2$ разу на добу ($p < 0,05$), що відповідає 32,3%, а імперативне нетримання сечі відзначено $2,1 \pm 0,1$ разу на добу ($p < 0,01$), що менше на 28,6%. За даними опитувальника РРВС було отримано покращання на 26,5%, а саме – $3,4 \pm 0,2$ бала ($p > 0,2$).

Під час оцінювання симптомів патології дистальних відділів товстої кишки у хворих даної групи були зафіксовані наступні зміни: кількість закріпів зменшилась до $2,9 \pm 0,2$ разу (10,3%; $p > 0,2$), нетримання газів – до $3,2 \pm 0,2$ разу (9,4%; $p > 0,2$), нетримання рідкого калу – до $2,1 \pm 0,1$ разу (14,3%; $p < 0,05$), нетримання твердого калу – до $1,7 \pm 0,1$ разу (5,9%; $p > 0,2$). За даними опитувальника CRADI-8 отримано зменшення до $12,5 \pm 0,1$ бала (12,8%; $p < 0,05$).

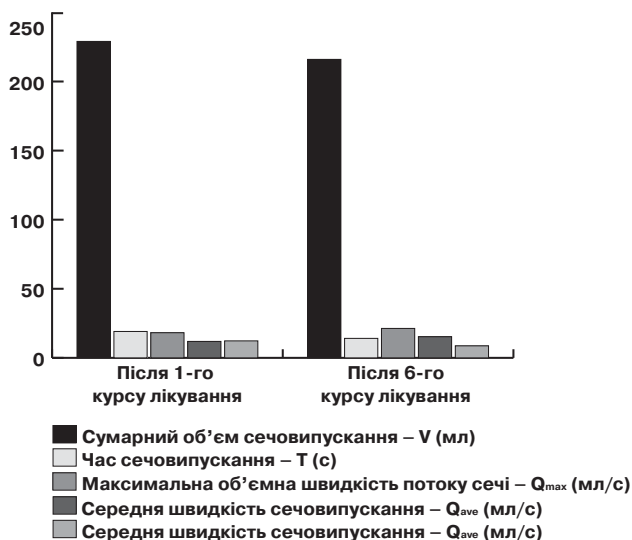
Щодо динаміки змін показників УФМ отримані наступні результати, а саме: об'єм сечовипускання (V) становив $296 \pm 9,7$ мл (5,4%; $p > 0,2$), час сечовипускання (T) – $25,1 \pm 1,8$ с (16,7%; $p < 0,2$), максимальна об'ємна швидкість потоку сечі (Q_{\max}) – $18,6 \pm 1,7$ мл/с (10,7%; $p > 0,2$), середня швидкість сечовипускання (Q_{ave}) – $11,7 \pm 1,3$ мл/с (11,1%; $p > 0,2$), час досягнення максимальної швидкості (TQ_{\max}) – $5,3 \pm 0,4$ с (9,4%; $p > 0,2$).

Після третього курсу лікування за клінічними змінами спостерігалось наступне. Стосовно полакіурії покращання становило $10,3 \pm 1,1$ разу на день (40,8%; $p < 0,05$), ніктурії – $2,2 \pm 0,1$ разу (45,5%; $p < 0,05$). Щодо імперативних позивів на сечовипускання покращання становило $2,9 \pm 0,1$ разу на добу (55,2%; $p < 0,01$), нетримання сечі – $1,9 \pm 0,1$ разу (42,1%; $p < 0,001$).

На підставі оцінювання ефективності лікування після третього курсу за допомогою опитувальника РРВС отримано $2,9 \pm 0,1$ бала, що становить 48,3% ($p < 0,001$).

Аналізуючи динаміку змін симптомів патології дистальних відділів товстої кишки у хворих групи жінок було зафіксовано: кількість закріпів зменшилась до $2,5 \pm 0,2$ разу (28%; $p < 0,05$), нетримання газів – до $2,7 \pm 0,1$ разу (29,6%; $p < 0,05$), нетримання рідкого калу – до $1,8 \pm 0,1$ разу (33,3%; $p < 0,05$), нетримання твердого калу – до $1,5 \pm 0,1$ разу (20%; $p < 0,05$). При оцінюванні даних опитувальника CRADI-8 було зафіксовано зменшення до $10,7 \pm 0,1$ бала (31,8%; $p < 0,05$).

Показники УФМ після третього курсу лікування були наступні: об'єм сечовипускання (V) становив $278 \pm 9,5$ мл (12,2%; $p < 0,05$), час сечовипускання (T) – $21,4 \pm 1,7$ с (36,9%; $p < 0,01$), максимальна об'ємна швидкість потоку сечі (Q_{\max}) – $20,1 \pm 1,7$ мл/с (17,4%; $p < 0,02$), середня швидкість сечовипускання (Q_{ave}) – $13,1 \pm 1,2$ мл/с (20,6%; $p < 0,02$), час досягнення максимальної швидкості (TQ_{\max}) – $4,9 \pm 0,3$ с (18,4%; $p < 0,01$).



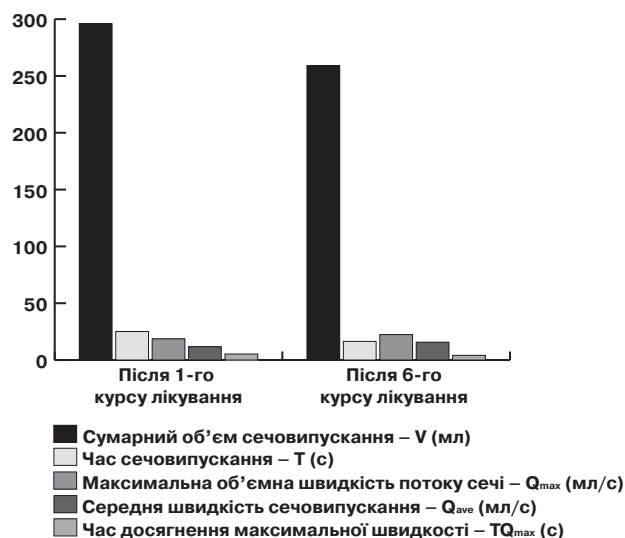
Мал. 1. Динаміка змін показників УФМ у чоловіків у результаті лікування

Після завершення шести курсів лікування у групі фіксували значне покращання як клінічних, так і лабораторних результатів електроміографії (ЕМГ) та УФМ хворих. Зафіксовано, що полакіурія зменшилась до $8,2 \pm 0,9$ разу на день (76,8%; $p < 0,02$), ніктурія – до $1,7 \pm 0,01$ разу (88,2%; $p < 0,001$), кількість імперативних позивів зменшилась до $2,4 \pm 0,1$ разу на добу (87,5%; $p < 0,001$), нетримання сечі – до $1,5 \pm 0,1$ разу (80%; $p < 0,001$).

Щодо оцінювання ефективності лікування на підставі даних опитувальника РРВС, то покращання становило $2,4 \pm 0,1$ бала (79,2%; $p < 0,01$).

Стосовно симптомів патології дистальних відділів товстої кишки у хворих групи жінок було відзначено, що кількість закрепів зменшилась до $1,7 \pm 0,1$ разу на добу (88,2%; $p < 0,01$), нетримання газів – до $1,9 \pm 0,1$ разу (84,2%; $p < 0,01$), нетримання рідкого калу – до $1,3 \pm 0,1$ разу (84,6%; $p < 0,01$), нетримання твердого калу – до $1,02 \pm 0,1$ разу (76,5%; $p < 0,001$). При оцінюванні даних опитувальника CRADI-8 констатовано зменшення до $7,9 \pm 0,1$ бала (78,5%; $p < 0,001$).

Показники УФМ після шостого курсу лікування наступні: об'єм сечовипускання (V) становив $259 \pm 8,6$ мл (20,5%;



Мал. 2. Динаміка змін показників УФМ у жінок у результаті лікування

$p < 0,001$), час сечовипускання (T) – $16,4 \pm 1,4$ с (78,7%; $p < 0,001$), максимальна об'ємна швидкість потоку сечі (Q_{\max}) – $22,4 \pm 1,8$ мл/с (25,9%; $p < 0,05$), середня швидкість сечовипускання (Q_{ave}) – $15,7 \pm 1,4$ мл/с (33,8%; $p < 0,01$), час досягнення максимальної швидкості (TQ_{\max}) – $4,1 \pm 0,4$ с (41,5%; $p < 0,01$). Динаміка змін показників УФМ у жінок після першого та шостого курсів лікування наведена на мал. 2.

ВИСНОВКИ

1. Для виключення органічних захворювань нирок, сечовивідних шляхів, травного тракту та центральної нервової системи особи, у яких діагностовано нейрогенну патологію нижніх сечовивідних шляхів і дистальних відділів товстої кишки, повинні бути всебічно обстежені за допомогою урологічних, неврологічних, рентгенологічних, електроміографічних, уродинамічних методів.

2. Уродинамічне дослідження та електроміографія відображають функціональний стан нижніх сечовивідних шляхів і дистальних відділів товстої кишки та є об'єктивним критерієм для діагностики, вивчення причин і патофізіологічних механізмів формування поєднаної патології.

Лечение больных с гиперактивным мочевым пузырем, гипокинетическим тонусом детрузора и сочетанной нейрогенной патологией дистального отдела толстой кишки

П.В. Чабанов

В статье представлены результаты лечения больных с гиперактивным мочевым пузырем, гипокинетическим тонусом детрузора и сочетанной нейрогенной патологией дистального отдела толстой кишки.

повышение эффективности лечения больных с гиперактивным мочевым пузырем, гиперкинетическим тонусом детрузора (мышцы-выталкивателя мочи) и сочетанной нейрогенной патологией дистального отдела толстой кишки.

Комплексная диагностика и консервативное лечение было проведено больным с гиперактивным мочевым пузырем, гипотоническим тонусом детрузора и сочетанной патологией дистальных отделов толстой кишки (36 (53%) женщин и 32 (47%) мужчин). Средний возраст женщин составил $43,4 \pm 2,1$ года, мужчин – $39,8 \pm 1,9$ года. Средняя продолжительность заболевания у женщин – $19,7 \pm 1,5$ мес и $22,4 \pm 1,8$ мес у мужчин.

После завершения шести курсов лечения в группе

мужчин отмечали улучшение состояния больных. Зафиксировано, что полакиурия уменьшилась до $7,9 \pm 1,1$ раза в день (68,4%; $p < 0,001$), никтурия – до $1,5 \pm 0,1$ раза (80%; $p < 0,02$), императивные позывы – до $2,3 \pm 0,1$ раза в сутки (87%; $p < 0,02$), недержание мочи – до $1,1 \pm 0,1$ раза (63,6%; $p < 0,05$).

После завершения шести курсов лечения в группе женщин фиксировали значительное улучшение как клинических, так и лабораторных результатов электромиографии и урофлоуметрии больных. Зафиксировано, что полакиурия уменьшилась до $8,2 \pm 0,9$ раза в день (76,8%; $p < 0,02$), никтурия – до $1,7 \pm 0,01$ раза (88,2%; $p < 0,001$), количество императивных позывов уменьшилось до $2,4 \pm 0,1$ раза в сутки (87,5%; $p < 0,001$), недержание мочи – до $1,5 \pm 0,1$ раза (80%; $p < 0,001$).

Для исключения органических заболеваний почек, мочевыводящих путей, пищеварительного тракта и центральной нервной системы лица, у которых диагностировано нейрогенную патологию нижних мочевыводящих путей и дистальных отделов толстой кишки, должны быть всесторонне обследованы с помощью урологических, неврологических, рентгенологических, электромиографических, уродинамических методов.

нейрогенные расстройства мочеиспускания, нейрогенная дисфункция кишечника, детрузор, урофлоуметрия, электромиография.

Treatment of patients with hyperactive bladder, hypokinetic tonus detrusor and combined neurogenic pathology of the distal colon
P.V. Chabanov

The article presents the results of treatment of patients with hyperactive bladder with hypokinetic detrusor tone and combined neurogenic pathology of the distal colon.

to increase the effectiveness of treatment of patients with hyperactive bladder, hyperkinetic tonus of detrusor (muscle - urine ejector) and combined neurogenic pathology of the distal colon.

Complex diagnostics and conservative treatment was conducted in patients with hyperactive bladder, hypotonic tonus of detrusor and combined pathology of the distal colon (36 (53%) women and 32 (47%) men). The average age of women was 43.4 ± 2.1 years, men – 39.8 ± 1.9 years. The average duration of the disease in women was 19.7 ± 1.5 months and 22.4 ± 1.8 months for men.

After the completion of six courses of treatment, the improvement in the condition of patients was noted in the group of men. It was

noted that polukiasis decreased to 7.9 ± 1.1 times a day (68.4%, p < 0.001), nocturia to 1.5 ± 0.1 times (80%, p < 0.02), mandatory desires – up to 2.3 ± 0.1 times a day (87%, p < 0.02), urinary incontinence – up to 1.1 ± 0.1 times (63.6%, p < 0.05).

After the completion of the six courses of treatment, the group recorded a significant improvement in both the clinical and laboratory results of electromyography (EMG) and UFS patients. It was noted that polukuria decreased to 8.2 ± 0.9 times a day (76.8%, p < 0.02), nocturia 1.7 ± 0.01 times (88.2%, p < 0.001), the number of mandatory urges decreased to 2.4 ± 0.1 times a day (87.5%, p < 0.001), urinary incontinence – up to 1.5 ± 0.1 times (80%, p < 0.001).

To exclude organic diseases of the kidneys, urinary tract, digestive tract and central nervous system of man, in which the neurogenic pathology of the lower urinary tract and distal colon is diagnosed, should be comprehensively examined with the help of urological, neurological, x-ray, electromyography, urodynamic methods.

neurogenic disorders of urination, neurogenic bowel dysfunction, detrusor, uroflowmetry, electromyography.

Сведения об авторе

Чабанов Павел Викторович – ГУ «Институт урологии НАМН Украины», 04053, г. Киев, ул. В. Винниченко, 9-а; тел.: (044) 486-55-52

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Moalli P.A., Jones Ivy S., Meyn L.A., Zyczynski H.M. Risk factors associated with pelvic floor disorders in women undergoing surgical repair. *Obstet Gynecol.* 2003. 101(5 Pt 1): 869–74.
2. Шелыгин Ю.А., Титов А.Ю., Шехтер А.Б., Фролов С.А., Мудров А.А., Тишенина Р.С., Бирюков О.М., Джанаев Ю.А., Шахматов Д.Г., Гуллер А.Е. Характер гормонального и морфологического статуса у женщин с синдромом опущения промежности. *Колоректология.* 2011. 3: 3–13.
3. Lukacz E.S., Lawrence J.M., Contreras R., Nager C.W., Luber K.M. Parity, mode of delivery, and pelvic floor disorders. *Obstet Gynecol.* 2006. 107(6): 1253–60.
4. Renzi A., Izzo D., Di Sarno G., De Iuri A., Bucci L., Izzo G., Di Martino N. Cine-defecographic findings in patients with obstructed defecation syndrome. A study in 420 cases. *Minerva Chir.* 2006. 61(6): 493–9.
5. Soares F.A., Regadas F.S., Murad-Regadas S.M., Rodrigues L.V., Silva F.R., Escalante R.D., Bezerra R.F. Role of age, bowel function and parity on anorectocoele pathogenesis according to cine-defecography and anal manometry evaluation. *Colorectal Dis.* 2009. 11(9): 947–50.
6. Nygaard I., Shaw J., Egger M.J. Exploring the association between lifetime physical activity and pelvic floor disorders: study and design challenges. *Contemp Clin Trials.* 2012. 33(4): 819–27.
7. Pemberton J.H., Swash M., Henry M.M. *The Pelvic Floor: Its function and disorders.*: Harcourt Publisher Limited and Mayo Foundation for Medical Education and Research, 2002, p. 265–285.
8. Roig J.V., Buch E., Alos R., Solana A., Fernandez C., Villoslada C., Garcia-Armengol J., Hinojosa J. Anorectal function in patients with complete rectal prolapse. Differences between continent and incontinent individuals. *Rev Esp Enferm Dig.* 1998. 90(11): 794–805.
9. Blandon R.E., Bharucha A.E., Melton L.J., 3rd, Schleck C.D., Zinsmeister A.R., Gebhart J.B. Risk factors for pelvic floor repair after hysterectomy. *Obstet Gynecol.* 2009. 113(3): 601–8.

Статья поступила в редакцию 11.09.17

Особливості професійної захворюваності жінок–медичних працівників

О.С. Шелигін

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

оцінювання професійної захворюваності жінок–медичних працівників.

Проведене комплексне клініко-лабораторне і функціональне оцінювання стану здоров'я, у тому числі і репродуктивного, у 100 жінок–лікарів різних спеціальностей і у 100 жінок–середніх медичних працівників.

Результати проведених досліджень свідчать про високу частоту професійної захворюваності медичних працівників різних ланок – лікарів і медсестер.

Отримані дані необхідно враховувати під час розроблення алгоритму діагностичних і лікувально-профілактичних заходів.

медичні працівники, професійна захворюваність.

В умовах сьогодення пріоритетним є проблема охорони і зміцнення здоров'я працюючого населення, перш за все жінок, з метою збереження трудового потенціалу і створення умов для економічного розвитку країни [1–3]. Специфіка трудової діяльності медичних працівників пов'язана з дією професійних чинників, здатних призвести до захворювання, втрати працездатності, інвалідності, а у низці випадків бути безпосередньою загрозою життю [1–3]. Проблема охорони репродуктивного здоров'я медичних працівників багатогранна, і її рішення передбачає взаємодію різних напрямів охорони здоров'я і соціальної політики держави з урахуванням національних особливостей і міжнародних стандартів.

Незважаючи на важливість проблеми, у літературі недостатньо доказових даних щодо професійної захворюваності для жінок–медичних працівників, що, безумовно, суттєво впливає на стан їхньої репродуктивного здоров'я.

Мета дослідження: оцінювання професійної захворюваності жінок–медичних працівників.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

З метою виявлення основних особливостей професійної захворюваності жінок–медичних працівників було проведено комплексне клініко-лабораторне і функціональне оцінювання стану здоров'я, у тому числі і репродуктивного, у 100 жінок–лікарів різних спеціальностей і у 100 жінок–середніх медичних працівників.

У дослідження були включені медпрацівники відділень різного профілю: терапевтичного, хірургічного, інтенсивної терапії і реанімації, офтальмологічного, кардіологічного, пульмонологічного, інфекційного, лабораторно-діагностичного, функціонально-діагностичного і фізіотерапевтичного, рентгенологічного, акушерсько-гінекологічного і стоматологічного.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

У структурі професійної патології медичних працівників переважають алергійні, інфекційні захворювання, отруєння, хвороби ока і його придаткового апарату, нервової системи, системи кровообігу.

Під час порівняльного аналізу виявлено, що у медичних сестер відзначено значно вищий рівень професійних

алергійних захворювань, ніж у лікарів. Крім того, виявлені відмінності щодо нозологічних форм захворювань. У середнього медичного персоналу реєстрували найвищий рівень захворювань шкіри алергійної етіології – полівалентну лікарську алергію і алергію до дезінфікувальних засобів, контактні дерматити, набряк Квінке, екзему кисті. Результати гігієнічного оцінювання умов праці засвідчили, що медичні сестри більше, ніж лікарі, мали контакт з речовинами подразнювальної дії під час виконання лікувальних маніпуляцій (приготування розчинів, підготовка і проведення внутрішньом'язових і внутрішньовенних ін'єкцій, крапельниці, видача таблетованих і порошкових препаратів, оброблення, дезінфекція інструментів, робочого місця).

Рівень професійної захворюваності дихальної системи алергійної етіології у групах лікарів і медичних сестер практично однаковий. Захворювання дихальної системи алергійної етіології представлені бронхіальною астмою, обструктивним бронхітом, емфіземою легенів, ринофарингітом, ринокон'юнктивітом тощо. Основним шкідливим виробничим чинником, який є причиною даних професійних захворювань, був контакт з випарами і суспензіями лікарських і дезінфікувальних засобів, присутніх у повітрі робочої зони. Про зв'язок шкідливої дії професійної приналежності свідчить той факт, що зі всіх випадків алергійних захворювань $26,2 \pm 2,2\%$ виявлено у процедурних медичних сестер, $16,2 \pm 1,7\%$ – у палатних медичних сестер, $14,7 \pm 1,5\%$ – у фахівців лабораторної ланки, $7,5 \pm 0,8\%$ – у фтизіатрів, $5,2 \pm 0,5\%$ – у фахівців стоматологічного профілю.

У структурі професійних захворювань серед медичних працівників туберкульоз становив $18,9 \pm 1,8\%$ випадків. При цьому у лікарів рівень захворюваності у два рази вищий, ніж у середнього медичного персоналу. У $80,0\%$ випадків професійні захворювання з діагнозом «Туберкульоз» були зареєстровані у фтизіатрів. Останні випадки професійного туберкульозу виявлені у фахівців терапевтичного профілю, процедурних, палатних медичних сестер, дезінфекторів і лаборантів. Був знайдений прямий кореляційний зв'язок умов праці з показниками з даної захворюваності ($r = +0,9$).

У структурі професійної патології захворювання з діагнозом «Хронічний вірусний гепатит В, С і В/С» становили $18,4 \pm 1,8\%$ випадків. Провідне місце посідав гепатит С, який діагностували у $77,0\%$ випадків. Необхідно відзначити те, що лікарі у три рази частіше хворіли на вірусні гепатити, ніж середній медичний персонал. Чинником, що слугував причиною професійного захворювання, був контакт з інфікованим біологічним матеріалом, недосконалість і(або) невикористання засобів індивідуального захисту. Під час аналізу професійних захворювань з діагнозом «Хронічна інтоксикація речовинами подразнювальної дії» встановлено, що $71,7 \pm 3,5\%$ випадків виявлено у фахівців лабораторної ланки, $14,5 \pm 1,5\%$ – у патологоанатомів і $14,8 \pm 1,5\%$ – у стоматологів.

Серед чинників, які спричинили розвиток професійного захворювання, був контакт з речовинами подразнювальної дії (хімічні реактиви, дезінфікувальні засоби), відсутність або несправність витяжних вентиляційних пристроїв.

Усі випадки професійних хвороб ока і його придаткового апарату були представлені катарактою, $80,9 \pm 2,9\%$ виявлені у фахівців фізіотерапевтичного профілю і $20,3 \pm 2,9\%$ – у лаборантів-рентгенологів. Причина даного професійного захворювання – порушення санітарних норм і правил під час експлуатації фізіотерапевтичного устаткування, у тому числі лазерного, а також унаслідок порушень заходів щодо охорони праці при експлуатації рентгенологічного устаткування.

Професійні захворювання нервової системи були представлені поліневропатією верхніх кінцівок у стоматологів, хронічною вертеброгенною цервікалією і вегетосенсорною поліневропатією верхніх кінцівок у медсестер-масажисток. Виробничий чинник, що був причиною професійного захворювання, – це важкість трудового процесу: тривале знаходження в умовах вимушеної робочої пози, напруження нервово-м'язового і суглобового апаратів.

Професійні хвороби системи кровообігу у формі варикозного розширення вен нижніх кінцівок зареєстровані у хірургів і акушерів-гінекологів, що було наслідком тривалого знаходження в умовах вимушеної робочої пози стоячи.

Під час аналізу розподілу професійної захворюваності за стажем і віком встановлена певна динаміка і відмінності між лікарями і середнім медичним персоналом. Максимальну реєстрацію туберкульозу відзначено у стажовому проміжку від 1 до 9 років у лікарів ($13,2\%$) і медсестер ($7,4\%$). Найвищі показники захворювань дихальної системи алергічної етіології зафіксовані на другому (10–19 років), третьому (20–29 років) і четвертому (30–39 років) стажовому десятилітті у лікарів ($6,3$; $9,4$; 11% відповідно) та середнього медичного персоналу ($11,4$; $12,2$; $5,3\%$ відповідно). Вірусний гепатит у лікарів розподіляється за стажем у тих самих часових проміжках ($9,4$; $9,4$; $10,9\%$ відповідно), а у середнього медичного персоналу його реєстрували на другому і третьому стажовому десятилітті ($6,2$; $3,1\%$ відповідно).

Особенности профессиональной заболеваемости женщин–медицинских работников А.С. Шельгин

оценка профессиональной заболеваемости женщин–медицинских работников.

Проведена комплексная клинико-лабораторная и функциональная оценка состояния здоровья, в том числе и репродуктивного, у 100 женщин–врачей различных специальностей и у 100 женщин–средних медицинских работников.

Результаты проведенных исследований свидетельствуют о высокой частоте профессиональной заболеваемости медицинских работников различных звеньев – врачей и медсестер.

Полученные данные необходимо учитывать при разработке алгоритма диагностических и лечебно-профилактических мероприятий.

медицинские работники, профессиональная заболеваемость.

Під час розподілення професійної захворюваності за віком спостерігалася інша картина: туберкульоз рівномірно розподілювався по всіх вікових групах. Найвищі показники захворювань дихальної системи алергічної етіології були зареєстровані у віці 40–49 років (у лікарів – $9,4\%$, у медсестер – $12,2\%$) і у віці 50–59 років (у лікарів – $17,5\%$, у медсестер – $10,2\%$). Вірусний гепатит максимально реєстрували у віці 40–49 років (у лікарів – $11,3\%$, у медсестер – $4,7\%$); 50–59 років (у лікарів – $9,3\%$, у медсестер – $2,7\%$) і 60–73 роки (у лікарів – $8,4\%$).

Необхідно відзначити, що у $80,0\%$ випадків професійні захворювання у медичних працівників реєстрували під час звернення до лікувально-профілактичних установ, а в останніх – під час періодичних медичних оглядів.

При аналізі професійної захворюваності медичних працівників встановлено, що в структурі патології переважали алергічні захворювання ($53,0 \pm 3,6\%$), далі – інфекційна патологія ($37,3 \pm 3,5\%$), вона ж має найбільші темпи приросту. Основними шкідливими виробничими чинниками, що сприяють розвитку професійної патології, є хімічний і біологічний.

Привертає увагу той факт, що незважаючи на важкість трудового процесу умови праці фахівців оцінюють як шкідливі, проте не реєструють професійних захворювань репродуктивної системи (опущення, випадіння внутрішніх статевих органів). На це необхідно звернути увагу під час медичних оглядів.

ВИСНОВКИ

Отже, результати проведених досліджень свідчать про високу частоту професійної захворюваності медичних працівників різних ланок – лікарів і медсестер. Отримані результати необхідно враховувати під час розроблення алгоритму діагностичних і лікувально-профілактичних заходів.

Features of professional disease of women–medical workers A.S. Shelygin

an assessment of a professional case rate of women–medical workers.

The complex clinical-laboratory and functional assessment of a state of health, including genetical, at 100 women of doctors of various specialties and at 100 women of average medical workers is carried out.

Results of the spent researches testify to high frequency of professional disease of medical workers of a various link – doctors and nurses.

The received results are necessary for considering by working out of algorithm of diagnostic and treatment-and-prophylactic actions.

medical workers, professional disease.

Сведения об авторе

Шельгин Александр Сергеевич – Кафедра акушерства, гинекологии и перинатологии Национальной медицинской академии последипломного образования имени П.Л. Шупика, 01011, г. Киев, ул. Арсенальная, 5; тел.: (044) 286-52-09

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

- Горблянский Ю.Ю., 2012. Актуальные вопросы профессиональной патологии медицинских работников: метод. рекомендации // Ростовский Государственный медицинский университет. – Ростов н/Д: 2012:35.
- Баке М.Ч., 2012. Факторы риска

- здоровья медицинских работников // Медицина труда и промышленная экология:3:28–33.

3. Веккер И.Р., Сетко Н.П., Антонен-

- ко Б.Н., 2011. Роль факторов окружающей среды в перинатальной патологии // Гигиена и санитария: 3: 29–32.

Статья поступила в редакцию 20.09.17

Особенности психоэмоциональных нарушений и качества жизни в зависимости от тяжести и формы акне у женщин с бесплодием

А.И. Литус, О.И. Заднипрная

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

изучение особенностей психоэмоционального статуса женщин, страдающих бесплодием и акне в зависимости от тяжести и клинко-морфологической формы угревой болезни.

В исследование включены 184 женщины: 111 из них вошли в основную группу (инфертильные женщины с акне), 40 – в группу сравнения А (женщины с акне и сохранной репродуктивной функцией), 33 – в группу сравнения Б (инфертильные женщины без дерматологических проблем). Проводили оценку анамнеза, дерматологического и гинекологического статуса, исследование гормонального фона, оценку психоэмоционального состояния и качества жизни (Госпитальная шкала тревоги и депрессии – HADS; дерматологический индекс качества жизни – ДИКЖ, психологический и социальный эффект воздействия угрей – опросник APSEA).

В ходе исследования прослежена достоверная прямая зависимость выраженности психоэмоциональных расстройств и степени нарушения качества жизни от тяжести акне, а также его клинко-морфологической формы. В то же время даже при минимальной степени тяжести угревой болезни и при наименее тяжелой комедональной форме заболевания психоэмоциональные расстройства достигали степени клинической выраженности, а дерматоз непосредственно значительно влиял на качество жизни пациенток (в соответствии со значениями ДИКЖ), оказывая сильный психологический и социальный эффект на повседневную активность (по шкале APSEA), в том числе и обуславливая их низкую самооценку.

В ходе исследования подтверждена коморбидность психоэмоциональных расстройств и акне, а также зависимость выраженности психоэмоциональных нарушений и снижения качества жизни инфертильных женщин с акне от тяжести угревой болезни и ее клинко-морфологической формы.

женщины с акне и бесплодием, качество жизни, психоэмоциональные расстройства, психологический и социальный эффект акне, тяжесть акне, форма акне.

Несмотря на, казалось бы, достаточную освещенность проблемы акне, в том числе у женщин, в специализированной литературе до сих пор остаются малоизученными вопросы, касающиеся сочетания угревой болезни с патологией другой сферы [12]. И прежде всего это касается проблемы развития акне у женщин, страдающих бесплодием, которая на сегодня остается практически неизученной. До сих пор отсутствуют сведения как об особенностях течения заболевания, так и о психосоциальных аспектах и качестве жизни этой категории пациенток.

Общезвестно, что заболевания фациальной локализации являются актуальной проблемой современной дерматологии не только в силу их тяжести, длительности и зачастую малой эффективности лечения, но и в силу вызываемых ими эффек-

тов, приводящих к социальной дезадаптации людей, страдающих дерматозами [1–5, 9]. И это не случайно, так как лицо является одним из ключевых средств межличностной коммуникации, своеобразной визитной карточкой, поэтому наличие косметического дефекта играет важную роль в развитии психоэмоциональных расстройств у пациентов и может явиться причиной развития психогений, прежде всего у женщин [4–6, 11, 16]. В связи с этим вопрос изучения состояния психоэмоциональной сферы и качества жизни инфертильных пациенток в зависимости от тяжести акне и его формы приобретает особую актуальность.

Цель исследования: изучение особенностей психоэмоционального статуса женщин, страдающих бесплодием и акне, в зависимости от тяжести и клинко-морфологической формы угревой болезни.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследовании приняли участие 184 женщины, 111 из которых вошли в основную группу (инфертильные женщины с акне в возрасте $31,0 \pm 5,1$ года), 40 – в группу сравнения А (пациентки с акне и сохранной репродуктивной функцией в возрасте $27,04 \pm 4,1$ года); 33 – в группу сравнения Б (женщины с бесплодием без дерматологических проблем в возрасте $29,7 \pm 4,6$ года).

Пациенты основной группы были рандомизированы на группы в зависимости от клинко-морфологической формы и тяжести угревой болезни. Комедональная форма акне была выявлена у 13 (11,7%), папулопустулезная – у 70 (63,1%), индуративная – у 15 (13,5%), конглобатная – еще у 13 (11,7%) обследуемых. В соответствии с дерматологическим индексом акне (ДИА) легкая форма ($4,2 \pm 1,6$ балла) диагностирована у 26 (23,5%), средней степени тяжести ($7,9 \pm 1,5$ балла) – у 41 (36,9%), тяжелая ($12,3 \pm 1,3$ балла) – у 44 (39,6%) обследуемых ($p=0,00001$).

В ходе исследования помимо изучения анамнеза, оценки дерматологического и гинекологического статуса, исследования гормонального фона проводили комплексную оценку психоэмоционального состояния и качества жизни пациенток с помощью специфических шкал: уровень тревожности и депрессивности оценивали по Госпитальной шкале тревожности и депрессии (HADS – Hospital Anxiety and Depression scale), психологического и социального эффекта воздействия угрей – с помощью опросника APSEA (Assesment of Phsychological and Social Effects of Acne), качества жизни пациенток с акне – по шкале дерматологического индекса качества жизни (ДИКЖ).

Распределение выборочных совокупностей на нормальность проверяли с использованием критериев Колмогорова–Смирнова и Шапиро–Уилка. Для оценки влияния категориальных факторов на показатели качества жизни использовали однофакторный и многофакторный дисперсионный анализ, для сравнения групп – параметрические и непараметрические статистические критерии (t-критерий Стьюдента, U-критерий Уилкоксона для независимых выборок). Множественные срав-

**Сравнительная характеристика жалоб и симптомов,
отражающих влияние заболевания на качество жизни обследуемых женщин, n (%)**

Жалобы и симптомы	Основная группа, n=111	Группа сравнения А, n=40	Группа сравнения Б, n=33
Неуверенность в себе	63 (56,8)	19 (47,5) [*]	12 (36,4) ^{**}
Плаксивость	80 (76,6)	23 (57,5) [*]	5 (15,2) ^{**}
Эмоциональная лабильность	55 (49,5)	20 (50,0)	12 (36,4) ^{**}
Раздражительность	79 (71,2)	25 (62,5) [*]	5 (15,2) ^{**}
Тревога	97 (87,4)	23 (57,5) [*]	22 (67,6) ^{**}
Апатия/подавленность	82 (73,9)	27 (67,5)	23 (69,7)
Расстройства сна	40 (36,0)	15 (37,5)	11 (33,3)
Расстройства аппетита	50 (45,1)	20 (50,0)	12 (36,4) [#]
Снижение либидо	80 (76,6)	27 (67,5)	21 (63,6) [*]
Суицидальные мысли	27 (24,3)	7 (17,5) ^{#*}	7 (21,2) [*]

Примечания: * – $p < 0,05$ между основной группой и группой сравнения Б; # – $p < 0,05$ между группами сравнения А и Б;

^{*} – $p < 0,05$ между основной группой и группой сравнения А.

нения проводили с помощью дисперсионного анализа, а также непараметрических критериев (критерий Краскелла–Уоллиса и медианный критерий). Показатели, представленные категориальными переменными, сравнивали с применением критерия хи-квадрат. Для анализа данных использовали статистические пакеты прикладных программ STATISTICA 10.0 En и Medstat. В качестве подтверждения достоверности различий рассматривали общепринятую величину вероятности – $p < 0,05$. Корреляционный анализ проводили с помощью метода ранговой корреляции Спирмена (с).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Подавляющее большинство пациенток, включенных в исследование, помимо жалоб, сопряженных с идеями физического недостатка – косметического дефекта (обозображенности кожи лица и открытых частей тела), предъявляли многочисленные жалобы, которые могут быть объединены понятием «гипотимия» [18] (табл. 1).

Как видно из данных табл. 1, большинство пациентов основной группы указывали на чувство неуверенности в себе, снижение настроения, эмоциональную лабильность, подавленность, плаксивость, раздражительность, чувство собственной неполноценности, пессимистическое отношение к будущему, сложности в межличностном общении, ограничение круга общения ближайшими родственниками, уже привычными, по мнению больных, к изменениям их внешнего облика, обусловленным кожными высыпаниями (так называемое избегающее поведение) [15, 17, 18, 24]. При этом каждая четвертая (24,3%) пациентка основной группы предъявляла жалобы, имевшие преувеличенный характер, не соответствующий тяжести дерматологического процесса. Это согласуется с литературными данными, свидетельствующими о том, что субъективная оценка больными степени тяжести поражения кожи четко коррелирует с выраженностью психоэмоциональных расстройств, в большинстве случаев она существенно преувеличена по отношению к объективной степени тяжести акне [1–5, 21, 22]. Как известно, характер жалоб и их эмоциональная окраска не всегда отражают выраженность клинических проявлений угревой болезни [12]. Нередко больные с легким течением акне сильнее обеспокоены своим недугом, чем лица с более тяжелыми формами заболевания, так как кожная проблема в случае психологической фиксации на заболевании выступает в качестве психотравмирующего фактора [14, 19, 20, 23].

Исследование состояния психоэмоциональной сферы у инфертильных пациенток с акне выявило ее нарушения у по-

давляющего большинства пациенток, включенных в исследование. А, как известно, все психические расстройства, развивающиеся на фоне акне, являются причинами дезадаптации в социальной, профессиональной и семейной жизни и способны нарушать комплаенс к проводимой терапии [8, 9]. Лишь 15,3% обследуемых основной группы не испытывали тревожности (при 7,5% – в группе сравнения А и 27,3% – в группе сравнения Б; $p < 0,05$), а примерно каждая пятая (18,9%) – депрессии (при этом в группе сравнения А количество женщин, не испытывающих ее, было меньше – 7,5%, а в группе сравнения Б больше – 21,2%, чем в основной группе; $p < 0,05$).

Несмотря на то что у 23,4% инфертильных пациенток с акне была зарегистрирована субклинически выраженная тревога, большая часть (61,3%) обследуемых была подвержена клинически выраженной тревоге (в то время как в группе сравнения Б достоверно реже, чем в двух других группах, диагностировали клинически очерченную тревожность – 36,4% и достоверно чаще ее субклинический вариант – 36,4%; $p < 0,05$). При этом уровень тревожности в целом у пациентов с акне соответствовал уровню клинической выраженности ($11,8 \pm 4,4$ балла при $11,3 \pm 2,3$ балла в группе сравнения А). В то же время выраженность тревожности у пациенток группы сравнения Б лишь достигала субклинического уровня ($7,5 \pm 3,6$ балла; $p = 0,0000004$).

При оценке частоты развития депрессии в основной группе установлено, что подавляющее большинство (81,1%) пациенток было ей подвержено, при этом значительная часть (64,9%) женщин с акне и бесплодием пребывала в состоянии клинически выраженной депрессии. В отличие от женщин группы сравнения Б, в которой статистически значимо ($p < 0,05$) реже (24,2%) регистрировали клинически очерченную депрессивность, в то время как ее субклиническая выраженность была зафиксирована у каждой второй (54,5%) женщины этой группы. Анализ степени депрессии в сравнении с группой Б продемонстрировал ее меньшую выраженность у последних (клинически выраженная – $11,7 \pm 3,8$ балла и субклинически – $7,2 \pm 3,9$ балла соответственно; $p = 0,0000003$).

Весьма закономерным является выявление у подавляющего большинства (80,2%) женщин с акне и бесплодием сочетания тревожности и депрессии. Схожая картина прослеживалась и в обеих группах сравнения (82,5% и 72,7% соответственно), что позволяет применить к выявленным психоэмоциональным нарушениям термин «тревожно-депрессивные расстройства». А как доказано, и тревожность, и депрессия могут существенно осложнять течение и прогноз многих заболеваний, в том числе и акне [6–8].

Представляет интерес тот факт, что уровень тревожности и

Уровень тревожно-депрессивных расстройств, снижения качества жизни, психологического и социального эффекта влияния акне у пациенток с бесплодием в зависимости от тяжести заболевания

Шкала, баллы	Степень тяжести акне (M±σ, 95% ДИ)			Уровень статистической значимости (p)
	Легкая, n=26	Средняя, n=41	Тяжелая, n=44	
ДИКЖ	11,1±5,8 (9,4; 14,1)	12,9±5,8 (11,4; 15,3)	15,0±6,7 (13,2; 17,1)	0,02
Тревоги	10,8±5,1 (8,4; 13,2)	11,7±4,3 (10,2; 13,4)	12,5±4,1 (11,9; 14,2)	0,16*
Депрессии	10,2±4,4 (8,3; 12,4)	11,9±3,7 (11,1; 13,3)	12,3±3,5 (11,4; 13,3)	0,045
APSEA	72,2±33,3 (59,3; 85,1)	88,9±24,8 (81,4; 97,1)	96,0±24,1 (89,4; 104,2)	0,0009

Примечание: * – статистически недостоверно.

депрессивности у пациенток основной группы достоверно зависел от уровня эстрадиола. На фоне его снижения уровень тревожности (14,1±1,3 балла против 11,1±0,6 балла у пациенток с нормальным его содержанием; $p=0,05$), как и депрессивности (13,9±1,1 балла против 11,3±0,6 балла соответственно; $p=0,05$) имел клиническую выраженность. Полученные результаты согласуются с литературными данными, свидетельствующими о существенном вкладе эстрогенов в развитие тревожно-депрессивных расстройств, как в эксперименте, так и в клинической практике (на сегодня эстрогены активно применяют в лечении депрессивных состояний) [10, 13]. Это обусловлено влиянием эстрогенов на нейротрансмиттерные системы: серотониновую, ацетилхолиновую, норадреналиновую, дофаминовую, ГАМК-ергическую и опиоидную. А, как установлено, депрессия развивается в результате функционального центрального дефицита некоторых биогенных аминов, прежде всего серотонина, норадреналина и дофамина в специфических синаптических участках, особенно в лимбической системе (миндалевидное ядро, гиппокамп, гипоталамус), в метаболизме которых участвует эстрадиол [10].

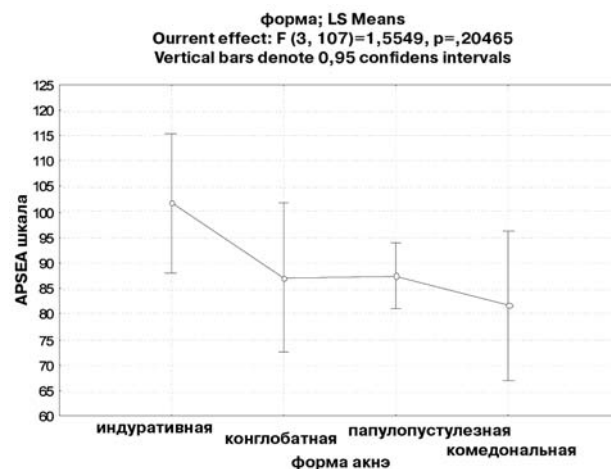
Изучение выраженности нарушений психоэмоциональной сферы и качества жизни обследуемых в зависимости от тяжести акне установило, что несмотря на то что в целом инфертильные пациентки с угревой болезнью испытывали клинически выраженную тревожность и депрессию, чаще всего в виде их сочетания, а также отмечали снижение качества жизни, все же прослеживается усиление психологического дискомфорта и ухудшение качества жизни обследуемых по мере утяжеления заболевания (табл. 2).

И хотя, по литературным данным, зачастую степень выраженности психогенных реакций при акне, развивающихся в результате его психотравмирующего воздействия, связанного с субъективно тяжелыми проявлениями болезни, распространёнными представлениями об опасности диагноза, а также ограничениями, налагаемыми им на бытовую и профессиональную деятельность, не коррелирует с тяжестью кожного процесса [14, 15], в данном исследовании была выявлена определенная зависимость. Так, исходя из данных табл. 2, прослеживается достоверное влияние степени тяжести акне на уровень депрессивности: по мере нарастания кожных проявлений происходило утяжеление депрессивности от субклинического ее варианта при легкой степени тяжести до уровня клинической очерченности – при тяжелой степени акне. В пользу последнего свидетельствует также тот факт, что в целом у инфертильных женщин с акне вне зависимости от формы угревой болезни установлена прямая статистически значимая ($p<0,05$) слабой силы корреляционная связь между депрессивностью и тяжестью кожного процесса ($s=0,25$). Такой же силы и направленности достоверная ($p<0,05$) корреляционная связь зарегистрирована между тревожностью и степенью тяжести основного заболевания ($s=0,21$). Это является свидетельством того, что психоэмо-

циональное состояние инфертильных женщин с акне напрямую зависит от тяжести основного процесса.

Оценивая качество жизни женщин с акне и бесплодием, следует отметить, что значения как ДИКЖ, так и шкалы APSEA возрастали по мере нарастания тяжести процесса. Косвенным подтверждением зависимости качества жизни обследуемых от тяжести основного процесса является выявление достоверной ($p<0,05$) прямой умеренной силы связи ($s=0,31$) между шкалой APSEA и ДИА (фактически тяжестью болезни), статистически значимой ($p<0,05$) прямой слабой силы корреляционной связи между психологическим и социальным эффектом воздействия угрей и непосредственно тяжестью акне ($s=0,30$), а также ДИКЖ и степенью тяжести угревой болезни ($s=0,27$), ДИКЖ и ДИА ($s=0,26$). Изложенное выше демонстрирует взаимозависимость психоэмоциональных расстройств и качества жизни инфертильных пациенток с акне, а также их корреляцию с тяжестью кожного процесса. Это, в свою очередь, согласуется с литературными данными, приводимыми рядом исследователей, свидетельствующими о корреляции показателей, характеризующих качество жизни (в частности ДИКЖ), со степенью тяжести заболевания, то есть при более тяжелом течении дерматоза наблюдается более выраженное снижение качества жизни [8].

Однако следует обратить внимание на то, что несмотря на наличие статистически значимой разницы рассматриваемых показателей в зависимости от степени тяжести акне психологический и социальный эффект влияния угрей на качество жизни пациенток при всех степенях тяжести заболевания укладывается в рамки оказываемого сильного (73–108 баллов по шкале APSEA) и очень сильного эффекта влияния акне на качество



Выраженность психологического и социального эффекта акне при различных клинко-морфологических формах заболевания

их жизни (11–20 баллов по шкале ДИКЖ). Это свидетельствует о значительном влиянии угревой болезни на повседневную жизнь инфертильных женщин с акне, их самооценку и настроение даже при легкой степени тяжести угревой болезни. Вероятно, получение высоких значений этих индексов во многих исследованиях и позволило авторам сделать вывод об отсутствии корреляции между тяжестью заболевания и уровнем тревожно-депрессивных расстройств, а также степенью нарушений качества жизни пациенток с акне.

В тоже время анализ психоэмоциональных расстройств и качества жизни пациенток с акне и бесплодием в зависимости от клинко-морфологической формы угревой болезни не выявил достоверных различий между ними по степени выраженности тревожности, депрессии и ДИКЖ ($p > 0,05$). Однако результаты оценки психологического и социального эффекта воздействия угрей (шкала APSEA) свидетельствуют о том, что несмотря на то что заболевание оказывает сильное влияние во всех группах, все же пациентки с индуративной формой акне испытывают достоверно более сильный психологический и социальный эффект влияния угрей на свою жизнь (рисунок).

Особый интерес представляют результаты корреляционного анализа при различных клинко-морфологических формах угревой болезни, демонстрирующие определенные взаимозависимости, прежде всего между психоэмоциональными расстройствами и качеством жизни пациенток. Так, при наименее тяжелых (комедональной и папулопустулезной) формах акне зафиксирована прямая различной (сильной/умеренной) силы статистически значимая ($p < 0,05$) корреляционная связь между ДИКЖ и психологическим и социальным эффектом воздействия угрей ($c = 0,83$ и $c = 0,31$ соответственно), ДИКЖ и тревожностью ($c = 0,76$ и $c = 0,64$ соответственно), депрессивностью и тревожностью ($c = 0,54$ и $c = 0,71$ соответственно), а также тревожностью и значениями шкалы APSEA ($c = 0,69$ и $c = 0,32$ соответственно). Помимо этого, при папулопустулезной форме была выявлена достоверная ($p < 0,05$) средней силы прямая корреляционная связь между депрессивностью и психологическим и социальным эффектом воздействия угрей ($c = 0,49$), а также ДИКЖ и депрессивностью ($c = 0,38$). Регистрируемый тренд рассматриваемых показателей подтверждает тесную взаимосвязь психоэмоциональной сферы и качества жизни у пациенток с бесплодием и акне даже не при самых тяжелых формах угревой болезни.

Схожие тенденции, свидетельствующие о взаимосвязи психоэмоциональных расстройств и качества жизни инфертильных женщин, зарегистрированы и при тяжелой индуративной форме заболевания, что подтверждается выявлением достоверной ($p < 0,05$) прямой умеренной силы корреляционной связи между тревожностью и депрессивностью ($c = 0,62$), тревожностью и значениями шкалы APSEA ($c = 0,59$).

Особливості психоемоційних розладів та якості життя залежно від тяжкості та форми акне у жінок з безплідністю О.І. Літус, О.І. Задніпряна

вивчення особливостей психоемоційного статусу жінок, які страждають на безплідність і акне, залежно від тяжкості та клініко-морфологічної форми вугрової хвороби.

До дослідження залучено 184 жінки: 111 з них увійшли до основної групи (інфертильні жінки з акне), 40 – до групи порівняння А (пацієнтки з акне та збереженою репродуктивною функцією), 33 – до групи порівняння Б (інфертильні жінки без дерматологічних проблем). Проводили оцінювання анамнезу, дерматологічного і гінекологічного статусу, дослідження гормонального фону, оцінювання психоемоційного стану та якості життя (дерматологічний індекс якості життя – ДІЯЖ; Госпітальна шкала тривожності і депресії – HADS, психологічний і соціальний ефект впливу вугрів – опитувальник APSEA).

Виявлення же достовірної ($p < 0,05$) обратной умеренной силы корреляционной связи между давностью акне и ДИКЖ ($c = -0,33$), а также психологическим и социальным эффектом воздействия угрей ($c = -0,33$), помимо этого слабой силы связи между продолжительностью угревой болезни и тревожностью ($c = -0,28$), а также депрессивностью ($c = -0,28$) при папулопустулезной форме заболевания, свидетельствует о том, что женщины с этой формой заболевания и значительным стажем акне через некоторое время адаптировались к своей проблеме. Это снизило психологическое давление акне на повседневную жизнь и улучшило их социальную адаптацию. Примечательно, что подобный тренд выявлен и при индуративной форме. Помимо этого, наличие обратной умеренной силы корреляционной связи ($c = -0,63$; $p < 0,05$) между возрастом пациенток и оказываемым наличием угрей психологическим и социальным эффектом (шкала APSEA) также подтверждает факт адаптации инфертильных женщин с акне к заболеванию при индуративной форме по мере взросления.

Не может не беспокоить тот факт, что пациентки, имеющие более тяжелую конглобатную форму акне, так и не смогли в полной мере адаптироваться к своей болезни в силу сохранения у них выраженных психоэмоциональных расстройств и снижения качества жизни даже при длительном анамнезе заболевания. Указанное выше подтверждается наличием статистически значимой ($p < 0,05$) сильной степени прямой корреляционной связи между возрастом женщин и тревожностью ($c = 0,76$), депрессивностью и психологическим и социальным эффектом воздействия угрей ($c = 0,77$), умеренной силы связи между ДИКЖ и тревожностью ($c = 0,56$) при этой форме заболевания.

ВЫВОДЫ

В ходе данного исследования подтверждена коморбидность психоэмоциональных расстройств и акне, прослежена достоверная прямая зависимость выраженности психоэмоциональных расстройств и степени нарушения качества жизни от степени тяжести акне, а также его клинко-морфологической формы. В то же время даже при минимальной степени тяжести угревой болезни и при наименее тяжелой комедональной форме заболевания психоэмоциональные расстройства достигали степени клинической выраженности, а дерматоз непосредственно значительно влиял на качество жизни пациенток (в соответствии со значениями ДИКЖ), оказывая сильный психологический и социальный эффект на повседневную активность (по шкале APSEA), в том числе и обуславливая их низкую самооценку.

Перспективы дальнейших исследований заключаются в разработке маршрута пациентов с акне и бесплодием с учетом степени психоэмоциональных расстройств и снижения качества жизни.

У ході дослідження простежена достовірна пряма залежність вираженості психоемоційних розладів і ступеня порушення якості життя від тяжкості акне, а також його клініко-морфологічної форми. У той же час навіть за мінімального ступеня тяжкості вугрової хвороби і при найменш важкій комедональній формі захворювання психоемоційні розлади досягали ступеня клінічної вираженості, а дерматоз безпосередньо значно впливав на якість життя пацієнток (відповідно до значень ДІЯЖ), справляючи сильний психологічний і соціальний ефект на повсякденну активність (за шкалою APSEA), у тому числі і зумовлюючи їхню низьку самооцінку.

У ході дослідження підтверджена коморбідність психоемоційних розладів з акне, а також залежність вираженості психоемоційних порушень і зниження якості життя інфертильних жінок з акне від тяжкості вугрової хвороби і її клініко-морфологічної форми.

жінки з акне та безплідністю, якість життя, психоемоційні розлади, психологічний і соціальний ефект акне, тяжкість акне, форма акне.

Peculiarities of psychoemotional violations and quality of life depending on the severity and the form of acne in women with infertility

A.I. Litus, O.I. Zadnipyryanaya

the study of the psychoemotional status of women with infertility and acne, depending on its severity and clinical-morphological form.

The study included 184 women: 111 were the main group (infertile women with acne), 40 – the comparison group of A (women with acne and normal reproductive function), 33 – the comparison group B (infertile women without dermatological problems). Were analyzed such factors as anamnesis, dermatological and gynecological status, hormonal background analysis, assessment of the psychoemotional state (HADS – Hospital Anxiety and Depression scale), quality of life (DLQI – Dermatological Life Quality Index), psychological and social effect of acne (APSEA – Assessment of Psychological and Social Effects of Acne).

In the course of the study, a reliable direct dependence of the severity of psychoemotional disorders and the degree of disruption of the quality of life on the severity of acne, as well as its clinical and morphological form, was traced. Even with a minimum degree of severity of acne and with a mild comedonal form of the disease, psychoemotional disorders reached a degree of clinical severity, and dermatosis strongly influenced the quality of life of patients (in accordance with DLQI values), had a strong psychological and social effect on daily activity and self-esteem (APSEA) of patients.

Thus, the study confirmed the comorbidity of psychoemotional disorders and acne, as well as the dependence of the severity of psychoemotional disorders and a decrease in the quality of life of infertile women with acne due to the severity of the acne and its clinical and morphological form.

women with acne and infertility, quality of life, psychoemotional disorders, psychological and social effect of acne, severity of acne, acne form.

Сведения об авторах

Литус Александр Иванович – Кафедра дерматовенерологии Национальной медицинской академии последипломного образования имени П.Л. Шупика, 04112, г. Киев, ул. Дорогожицкая, 9

Заднипрная Ольга Игоревна – Кафедра дерматовенерологии Национальной медицинской академии последипломного образования имени П.Л. Шупика, 04112, г. Киев, ул. Дорогожицкая, 9; тел.: (066) 066-39-13. E-mail: olamagnet77@gmail.com

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Арипова М.Л. Психозоматическое состояние пациентов с тяжелой степенью акне на фоне терапии изотретиноном / М.Л. Арипова, С.А. Хардинова // Вест. дерматол. и венерол. – 2015. – № 5. – С. 122–127.
2. Волкова Н.В. Психосоматические аспекты акне / Н.В. Волкова, Л.К. Глазкова // Рос. журн. кож. и венерол. бол. – 2013. – № 4. – С. 51–54.
3. Волошина Н.О. Оцінка якості життя у хворих на вульгарні вугри (акне) / Н.О. Волошина // Буков. мед. вісник. – 2014. – Т. 8 (71), № 3. – С. 39–42.
4. Голоусенко И.Ю. Качество жизни и психологический статус женщин с акне / И.Ю. Голоусенко, К.Б. Ольховская, А.О. Ляпон // Леч. дело. – 2012. – № 4. – С. 15–19.
5. Заднипрная О.И. Психосоциальные аспекты акне vulgaris у женщин, или болезнь с характером / О.И. Заднипрная, О.С. Третьякова // Психиатрия, психотерапия и клин. психология. – 2016. – № 2 (24). – С. 266–276.
6. Калюжна Л.Д. Тяжкі форми акне: можливість лікування / Л.Д. Калюжна, А.В. Петренко // Укр. Мед. Часопис. – 2014. – № 6 (104).
7. Калюжная Л.Д. Тяжелые формы угревой болезни / Л.Д. Калюжная // Клин. иммунолог., аллерг. и инфектология. – 2009. – № 6–7. – С. 25–26.
8. Качук Ю. Современные возможности коррекции постакне / Ю. Качук // Нувель Эстетик. – 2016. – № 6 (100).
9. Лавров А.А. Вопросы комплаентности и психозоматических проблем в терапии акне / А.А. Лавров, Л.Р. Сакания, И.М. Корсунская // Cons. Medicum. Дерматология (Прил.). – 2015. – № 3. – С. 27–31.
10. Ордян Н.Э. Влияние пренатального стресса и 17 β -эстрадиола на тревожность и депрессивное поведение овариозэктомизированных самок крыс / Н.Э. Ордян, С.Г. Пивина, В.К. Акулова, В.В. Ракицкая // Журнал высшей нервной деятельности. – 2013. – Т. 63, № 3. – С. 395–404.
11. Перламутров Ю.Н. Клинико-психологические отклонения у больных акне и методы их коррекции / Ю.Н. Перламутров, К.Б. Ольховская // Клин. дерматол. и венерол. – 2012. – № 4. – С. 70–72.
12. Проценко Т.В. Особенности клиники и течения разных форм акне у больных на фоне хеликобактер-ассоциированного гастрита и лямблиоза / Т.В. Проценко, В.Г. Гурьянов, В.Б. Андрийчук // Дерматология та венерология. – 2013. – № 1 (59). – С. 64–68.
13. Сафина М.Р. Синдром поликистозных яичников: мультидисциплинарная проблема в руках семейного врача / М.Р. Сафина, О.С. Лобачевская, Н.А. Елинская // Мед. новости. – 2011. – № 2. – С. 45–50.
14. Шакирова А.Т. Влияние комплаенса у пациентов молодого возраста с акне средней и тяжелой степени на эффективность лечения и показатели качества жизни / А.Т. Шакирова // Междунар. журнал прикладных и фундаментальных исследований. – 2017. – № 2–1. – С. 33–36.
15. Янец О.Е. Оптимизация комплексной терапии угревой болезни и оценка дерматологического индекса качества жизни / О.Е. Янец, О.Б. Немчинова // Медицина и образование в Сибири. – 2012. – Т. 27, № 3. – С. 120–122.
16. Al Robaee AA. Assessment of general health and quality of life in patients with acne using a validated generic questionnaire. Acta Dermatovenerol Alp Panonica Adriat 2009; 18 (4): 157–64.
17. Bez Y., Yesilova Y., Kaya M., Sir A. (2011) High social phobia frequency and related disability in patients with acne vulgaris. Eur J Dermatol. 21; 5: 756–760.
18. Brown G.E., Malakouti M., Sorenson E. (2015) Psychodermatology. Adv Psychosom Med. 34:123–34.
19. Dunn LK, O'Neill JL, Feldman SR. (2011) Acne in adolescents: quality of life, mood, and psychological disorders. Dermatol Online J. 17 (1): 1.
20. Jafferany M., Stoep A.V., Dumitrescu A. (2010) Psychocutaneous disorders: a survey study of psychiatrists' awareness and treatment patterns. South Med J. 103; 12:1199–203. doi: 10. 1097/ SMJ. 0b 013 e3181fa73ef
21. Jones-Caballero M, Pedrosa E, Penas PF. (2008) Self-reported adherence to treatment and quality of life in mild to moderate acne. Dermatology. 217 (4): 309–14.
22. Krejci-Manwaring J, Kerchner K, Feldman S et al. (2006) Social sensitivity and acne: the role of personality in negative social consequences and quality of life. Int J Psychiatry Med. 36 (1): 121–30.
23. Magin P, Adams J, Heading G et al. (2006) Psychological sequelae of acne vulgaris: results of a qualitative study. Can Fam Physician. 52: 978–9.
24. Ocek T., Kani A.S., Ba A. (2015) Psychodermatology: Knowledge, Awareness, Practicing Patterns, and Attitudes of Dermatologists in Turkey. Prim Care Companion CNS Disord. 17; 2. Collection 2015 DOI: 10. 4088/ PCC. 14m 01628.
25. Zarea I, Belghith I, Ben Alaya N, Trojjet S, Mokni M, Ben Osman A. (2013) Severity of acne and its impact on quality of life. Skin med. 11(3):148–53.

Статья поступила в редакцию 20.09.17

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

Ivano-Frankivsk National Medical University

Reproductive capacity significantly depends on the period of puberty of a woman-to-be, as well as on the so-called «intrauterine childhood».

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.

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.

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).

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).

puberty, main causes of menstrual disturbances, reproductive potential.

It should be noted that nowadays morphological and functional changes in the basic systems of the body and the restructuring of the regulatory mechanisms in adolescent girls are connected with a number of social burdens, among which: changes in the assessment

of the quality of school education (independent assessment, etc.), the necessity for professional self-determination, early career, change in lifestyle and behaviour, integration in an adult society. Strong growth, increased movement and neuropsychiatric activity of modern youth lead to significant stress in the autonomic nervous system, all endocrine glands and all parts of the metabolism. Factors mentioned above and a number of adverse external influences in puberty age often cause the development of vegetative dystonia, lability of the psyche and psycho-emotional state, the expressed instability of some aspects of the neuropsychic state [5, 7, 8].

Changes in the social sphere, as well as negative environmental impacts, led to the formation of two polar groups, based on the course of puberty of teenage girls: on the one hand, with a pronounced tendency to early puberty and sexual socialization; on the other hand – teenagers with a delay in sexual and psychosexual development. Along with that, the number of children with normal course of puberty development in the population is decreased [5]. It should also be mentioned that nowadays puberty period begins earlier than years ago. Thus, the age of menarche in Central Europe and in the United States during the last 100 years is reduced by 2–3 months every decade, due to the stability of socio-economic conditions, an increase in the quality of life and general health of the population [5, 8].

Basing on literature reports, it is known that for modern teenage girls the trophic syndrome with disharmonious physical development, decrease of functional reserves against the background of delayed sexual development is typical. According to many authors, in the modern population of schoolgirls the percentage of girls lagging behind the biological age from the calendar one – increases. So, among 14-year-old teens there are 32% of such girls, among the 16-year-olds – 25%, among the 18-year-olds – 22%. There are also numerous studies indicating that up to the age of 14–17, when the formation of a girl as a mother-to-be is finished and adolescents enter the reproductive period of life, almost every tenth girl has a disharmonious development, every fourth one has the disturbance of the skeleton formation, 14% of girls have arterial hypertension. And changes in the health status in more than 30% of girls allow them to be attributed to the third group of health (chronic diseases) [1–3, 6].

Reproductive capacity significantly depends on the period of puberty development of a woman-to-be, as well as on the so-called «intrauterine childhood». It has been proven by many scientists that pathologic processes of the maternal gestational period have a great influence on the formation of genital organs and their functional capacity, but perinatal factors, for objective reasons, are usually evaluated retrospectively, without documentary and laboratory evidence, which undoubtedly reduces their practical value for the timeous prevention of possible disturbances in the reproductive sphere. A number of recent publications have shown that in severe forms of infertility, placental insufficiency, infectious processes of the genital tract, delayed fetal development and due to maternal harmful habits, the inhi-

bition of maturation of the gonads and the development of hypoplasia of the ovaries with a decrease in the number of follicles are observed [1–4, 6].

To substantiate the reproductive behaviour and the possibility of timely implementation of the reproductive function, it is important to determine the predictors of a probable low reproductive potential by establishing the significance of damaging factors from the period of «intrauterine childhood» in adolescent girls and girls.

was 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 order to evaluate the probable factors of the development of menstrual function disturbance and ovarian-menstrual cycle (OMC) disorders. To solve the task we have examined 264 girls. An assessment of their questionnaires and medical records, a profound study of social factors, the age of the first sexual debut, the onset of menarche, somatic and gynaecological pathology have been performed. According to the results of the study we have made the patients' examination card, the assessment of the period of «intrauterine childhood» was carried out on the basis of the study of medical documentation; in order to identify the peculiarities of mother's pregnancy we used the antenatal record (form 111/u) or interview with parents. In the puberty period the estimation of probable damaging factors was carried out according to the out-patient card (form N 025/u-04), and by the method of questioning.

Based on the interview schedule, the obtained results were statistically analyzed and an analysis of the antenatal, prepubertal and pubertal periods of girls under the age of 18, who were monitored at the family planning center of the regional perinatal center in Ivano-Frankivsk, was performed.

RESULTS OF THE STUDY AND THEIR DISCUSSION

The research retrospectively revealed from the medical records a complicated pregnancy in mothers in more than half of the observations (67.8%), which is a premorbid background for the malformation of the genitalia and the sexual sphere of the girls. Disturbances of vascular tone in the fetoplacental complex enhance ischemic processes and may be a predictor of premature decline in ovarian reserve [2]. The period of «intrauterine childhood» was in the context of a complicated gestation: the threat of abortion (47.8%), preeclampsia of varying degrees of severity (46.2%), perinatal infections (27.6%), preterm labour (17.8%), fetal hypotrophy (31.0%), bad parenting habits (29.9%), fetal distress in childbirth (21.9%). The most significant were placental dysfunction, fetal distress and preeclampsia (especially severe) – (OR=14.6; 95%: 1.39–19.2). In 38.3% cases we observed the maternal heredity concerning the reproductive function abnormality.

The profound analysis of correlation between the harmony of physical development and comprehensive assessment of health according to the studied medical documentation showed that in 53.8% of cases dysharmonic physical development of girls was noted, which is connected with adverse health conditions, and is an unfavourable prognostic sign of probable deterioration of reproductive health. More than two thirds (72.3%) of girls have chronic diseases of the internal organs, in 24.2% the comorbidity of gynaecological pathologies and extragenital diseases were revealed.

In the structure of gynaecological diseases, menstrual distur-

bances are met in 52.6% of cases, algiosomenorrhea – in 29.2%, premenstrual syndrome – in 54.2%, juvenile uterine bleeding – in 38.6%, mainly in girls aged 15–18 years old. Among widespread pathologies are hypomenstrual syndrome (23.5%) and secondary amenorrhea (15.9%) in combination with hyperandrogenism (40.9%) and metabolic disorders (31.1%). Such high frequency of menstrual dysfunctions is due to the fact that during the first two years after menarche from 55 to 90% of cycles (according to various authors) are anovulatory, by 5 years after menarche such cycles make up about 20%, that is, mechanisms of ovulation in ovaries of adolescent girls remain unstable and immature [7, 8].

In 59.9% of cases the diseases that have a negative effect on the reproductive function were noted, 28.7% of girls had a rubella and epidemic parotitis in their case histories. In addition to childhood infections that affect the reproductive potential of girls, much attention is paid to somatic pathology, especially in the structure of endocrine disorders. It is well-known that extragenital pathology in adolescents affects the state of reproductive potential. The analysis of the state of somatic health revealed 3 patients (1.1%) with type 1 diabetes, a significant number of respiratory diseases (29.9%), hypothyroidism (10.9%), vegetative-vascular dystonia (19.38%), the diseases of the urinary system and the gastrointestinal tract were met with the same frequency. In the puberty period, infectious diseases such as rubella (54.1%), parotitis (32.9%) happened more frequently. Most girls with disturbances of the menstrual function belonged to the dispensary group as «frequently and chronically ill children». It should be noted that 20.5% of adolescent girls smoke. It turned out that 65.5% of teenage girls have different chronic somatic diseases; every adolescent under the age of 14 years has on average 2–3 chronic diseases, and at the age of 15–18 years – more than 3 diseases. The assessment of the body mass index (BMI) made it possible to note the low BMI in 17.5% of cases.

Among the most aggressive factors during the reproductive function development which determine reproductive potential and ovarian reserve are surgery on the pelvic organs and ovaries. The comparative analysis showed that the most negative effects on the reproductive capacity and ovarian reserve and the highest possible risk of having menstrual disorders had ovarian surgery and hereditary predisposition for a disturbed reproductive function, which increased the risk by 19.3 times (OR=19.3; 95%: 3.1–92.6).

The trigger of changes, including autoimmune ones, in the ovaries may be inflammatory diseases of the pelvic organs. The scientific data indicate that 22.3% of women with chronic salpingo-oophoritis developed ovarian insufficiency with the presence of circulating and fixed anti-ovarian antibodies as markers of autoimmune hypofunction of the ovaries [1]. Disturbance of hormonal homeostasis, which is manifested in enhanced estrogenic stimulation on the background of relative or absolute hypoprogesteroneemia, leads to hyperplasia of the epithelium, changes in the processes of differentiation and rejection of endo-exocervix surface cells [1–4]. In the last 10 years there has been noticed a steady increase in the frequency of pathological condition of the cervix due to the deterioration of the general health of adolescent girls, changes in social behaviour of young people, and the increase in gynaecological morbidity in this age category. Undoubtedly, in addition to exogenous aspects (infectious-inflammatory factors, papilloma virus infection, sexual behaviour), the great influence on the development of pathological conditions of the cervix has the state of the endocrine profile of the body [5, 6]. Inflammatory diseases: nonspecific vaginitis (17.8%), candidiasis vaginitis (10.9%), ectopia of the cervix (12.1%). The study revealed that sexually active girls had genital inflammatory processes in 46.2% of cases, while their peers who had no sexual experience – 12.5%, which undoubtedly increases the proportion of girls with an absolute or relative risk of infertility.

It should also be noted that the mammary gland is primarily a target for steroid hormones of the ovaries and also undergoes pro-

nounced changes depending on changes in levels of gonadotropic and sex hormones in the puberty period. Dyshormonal diseases of the mammary gland in adolescent girls were noted in 16.7%, if there are any gynaecological pathology – twice as often and in case of disorders of menstrual function the frequency of mastopathy is 53.4%.

Thus, almost all diseases that in future can affect conception and pregnancy, cause menstrual cycle disorder. Of course, it is not always possible to prevent a reduction in reproductive potential, but awareness of the factors contributing to its damage allows forming risk groups even before the clinical stage. The formation of prognostic criteria will allow to estimate the possibility of reproduction taking into account the existing ovarian reserve, to plan the reproductive behaviour of a girl, to prevent or rehabilitate a possible pathology that contributes to reducing the reproductive reserve.

Характеристика течения пубертатного периода у девочек-подростков Прикарпатского региона и основные факторы снижения репродуктивного потенциала В.Б. Дзьомбак, О.М. Макачук

Репродуктивные возможности в значительной степени зависят от течения пубертатного развития будущей женщины, а также периода «внутриутробного детства».

установление особенностей развития девочек в пубертатный период, оценка причин нарушения становления менструальной функции и выделение основных факторов снижения репродуктивного потенциала.

Проведен 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 овариально-менструального цикла.

Период «внутриутробного детства» проходил в условиях осложненного гестационного процесса: угроза прерывания беременности, преэклампсия разной степени тяжести, перинатальные инфекции, преждевременные роды, гипотрофия плода, дистресс 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 гинекологических 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 абсолютного или относительно риска развития бесплодия. Дисгормональные заболевания грудной железы отмечены 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 овариального резерва и снижение репродуктивной функции (OR=19,3; 95%: 3,1–92,6).

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 овариального 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 в ранних сроках у матери, а в пубертатный период – оперативные вмешательства на яичниках, детские инфекционные заболевания, гипотиреоз и вредные привычки (курение).

пубертатный период, основные факторы нарушения менструальной функции, репродуктивный потенциал.

CONCLUSIONS

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 the 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). Further study of probable factors that imply the reproductive function of women is rather advanced.

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

Репродуктивні можливості суттєво залежать від того, як перебігав період пубертатного розвитку майбутньої жінки, а також так званого внутрішньоутробного дитинства.

встановлення особливостей розвитку дівчинки у пубертатний період, оцінювання причин порушення становлення менструальної функції та виділення основних чинників зниження репродуктивного потенціалу.

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 овариально-менструального циклу.

Період «внутрішньоутробного дитинства» перебігав в умовах ускладненого гестаційного періоду: загроза переривання вагітності, преєклампсія 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 коморбидність 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 овариального резерву оперативних втручань на яєчниках та спадкової схильності щодо порушень репродуктивної функції (OR=19,3; 95%: 3,1–92,6).

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 овариального 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).

пубертатний період, провідні чинники порушення менструальної функції, репродуктивний потенціал.

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

REFERENCES

1. Andreyeva V.O., Gerasimova I.A., Mashtalova A.A. (2013). Sostoyaniye ovarial'nogo rezerva u devochek-podrostkov s autoimmunym ooforitom [State of ovarian reserve in adolescent girls with autoimmune oophoritis]. *Reproduktivnoye zdorov'ye detey i podrostkov*, 1, 35–43 (in Russian).
2. Aronskind A.V., Kovtun O.P., Kabdrakhmanova O.T. (2010). Sravnitel'nyye rezul'taty katamnesticheskogo nablyudeniya detey, pere-nesshikh kriticheskiye sostoyaniya neonatal'nogo perioda [Comparative results of follow-up observation of children who underwent critical states of the neonatal period]. *Pediatrics*, 89(5), 47–50 (in Russian).
3. Burlakina N.A., Uvarova Ye.V. (2009). Vliyaniye somaticheskoy patologii na nekotoryye parametry fizicheskogo razvitiya devochek v vozraste 10–14 let [The influence of somatic pathology on some parameters of the physical development of girls aged 10–14 years]. *Reproduktivnoye zdorov'ye detey i podrostkov*, 4, 78–84 (in Russian).
4. Parashchuk Yu.S., Tuchkina I.A. (2005). Negormonal'noye lecheniye devochek-podrostkov s patologiyey pubertatnogo perioda v komplekse etapnoy reabilitatsii [Non-hormonal treatment of adolescent girls with pathology of the pubertal period in the complex of stage rehabilitation]. *Ekspymental'na i klinichna medytsyna*, 2, 144–147 (in Russian).
5. Radzinskiy V.Ye., Khamoshina M.B., Lebedeva M.G. (2010). Devushki-podrostki: sovremennyye tendentsii formirovaniya reproduktivnogo potentsiala (obzor literatury) [Adolescent girls: current trends in the formation of reproductive potential (review of literature)]. *Sib. med. zhurn.*, 25(4–2), 9–14 (in Russian).
6. Tsysar Yu.V., Andriyets' O.A. (2011). Vplyv patolohiyi shchytopodibnoyi zalozy na menstrual'nu funktsiyu u divchat pubertatnoho viku [Influence of the thyroid gland pathology on menstrual function in girls of puberty age]. *Bukovyns'kyy medychnyy visnyk*, 15 (2,58), 130–132 (in Ukrainian).
7. Yakovlyeva E.B., Serhiyenko M.Yu., Kas'yanova N.V., Loskutova O.V. (2011). Suchasni pohlyady na problemu pubertatnoho periodu [Modern approach to the problem of puberty period]. *Novosti meditsyny i farmatsii. Akusherstvo, ginekologiya, reproduktologiya*, 369, 3–4 (in Ukrainian).
8. Agarwal A., Verma A., Agarwal S. (2014). Antral follicle count in normal (fertility-proven) and infertile Indian women. *Indian J. Radiol. Imaging*, 24(3), 297–302.

Статья поступила в редакцию 31.07.17

Индекс свободного тестостерона или тестостерон общий и свободный:

Что оптимально выбрать для диагностики биохимической гиперандрогении?

О.В. Рыкова

Медицинская лаборатория «Синэво», г. Киев

Журнал «З турботою про Жінку». № 4(79) травень-червень 2017

Одной из самых распространенных причин нарушений в репродуктивной сфере (нарушения менструальной функции и овуляции, бесплодие и невынашивание беременности) является гиперандрогения. По данным разных авторов, данная эндокринопатия наблюдается у 10–20% женщин. Это состояние, клинически проявляющееся сходной клинической картиной различной степени выраженности, патогенетически значительно варьирует в зависимости от этиологической причины: от избыточной продукции андрогенов яичниками или надпочечниками, повышенной конверсии на периферии, снижения продукции глобулина, связывающего половые гормоны (ГСПГ), до повышенной тканевой чувствительности. Именно поэтому при сходной клинической симптоматике потребуется различная тактика ведения женщины, направленная на конкретную патогенетическую причину. В данном случае лабораторная диагностика позволяет разобраться в этиологических причинах патологии.

Первым этапом обследования женщин с нарушениями в репродуктивной сфере является оценка андрогенного статуса – выявление биохимической гиперандрогении (ГА) и оценка степени повышения уровня андрогенов.

В 2016 году в Украине вышло Национальное руководство по ведению пациенток с гиперандрогенией, где отмечено, что наиболее информативными показателями в диагностике биохимической ГА являются определение уровня тестостерона свободного и индекса свободного тестостерона (ИСТ).

Определение уровня тестостерона свободного (Т св.) как гормонально активной фракции общего тестостерона (Т общ.) было бы оптимальным тестом выявления ГА. В целом ряде исследований доказано, что уровень Т св. достоверно выше коррелирует с клиникой ГА, чем уровни Т общ. Это связано с тем, что не всегда ГА сопровождается повышением синтеза Т общ. Определение уровня Т св. позволит выявить женщин с биохимической ГА на фоне нормальных уровней Т общ.

Однако сегодня во всех мировых рекомендациях отмечается, что для точного определения Т св. необходимо использовать следующие лабораторные методы:

- тандемную масс-спектрометрию: современный метод наиболее точного определения. Дорогой метод, что ограничивает его использование в повседневной практической работе;
- равновесный диализ – трудоемкий и дорогой метод определения Т св., который дает хорошую корреляцию с уровнями данного гормона, определенными масс-спектрометрией.

Таким образом, для точного определения Т св. необходимы чувствительные методы, которые сегодня в мире и Украине не нашли широкого внедрения.

Данный факт определяет целесообразность выявления биохимической гиперандрогении по результатам расчетного показателя – индекса свободного тестостерона (ИСТ). Эта

рекомендация есть во всех руководствах по вопросам диагностики заболеваний, сопровождающихся ГА, различных мировых сообществ.

Какие основания данной рекомендации?

Известно, что Т общ. состоит из:

- фракции Т, связанной с ГСПГ. Это гормонально неактивная фракция, и она в среднем у женщин составляет около 60%. В данном случае ГСПГ обеспечивает своего рода депо андрогенов;
- фракции Т, связанной с альбумином. Эта фракция в среднем составляет 38–39% и относится к биодоступной (гормонально активной) фракции тестостерона;
- фракции Т св. Это гормонально активная фракция, которая у женщины составляет всего 1–2% (рис. 1).

Таким образом, ключевым в определении уровня биодоступного тестостерона является ГСПГ, и сегодня именно он находится в центре внимания многих исследований, посвященных не только вопросам гиперандрогении, но и инсулинорезистентности и метаболического синдрома, оценке рисков сердечно-сосудистых заболеваний и др.

ГСПГ представляет собой плазменный гликопротеин (90 000 Да), синтез которого происходит в печени. Целый ряд факторов регулируют уровень синтеза данного глобулина. В первую очередь это уровни гормонов.

Повышают синтез ГСПГ:

- эстрогены, тиреоидные гормоны.

Повышение уровня синтеза ГСПГ приводит к увеличению фракции тестостерона, связанного с данным глобулином и гормонально неактивного. В результате уровни биодоступного тестостерона снижаются, что может в редких случаях приводить к возможному компенсаторному повышению уровня синтеза Т общ. для обеспечения достаточного для организма уровня активного тестостерона. Данная ситуация может наблюдаться при приеме эстрогенсодержащих

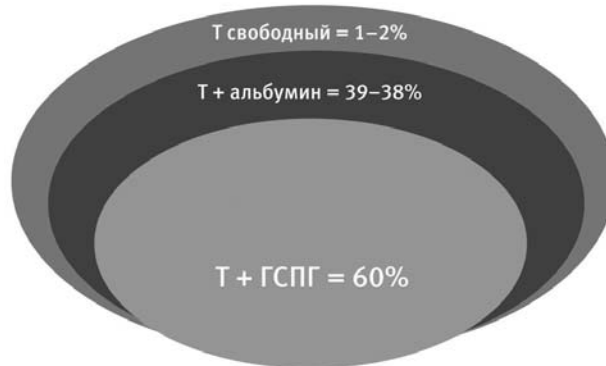


Рис. 1.



Рис. 2. Алгоритм диагностики биохимической гиперандрогении

препаратов (тамоксифена или ралоксифена), тиреотоксикозе, заболеваниях печени (особенно при портальной гипертензии на фоне первичного цирроза).

Интерпретация повышенных уровней Т общ. требует обязательного учета возможного наличия факторов, повышающих синтез ГСПГ (медикаментозный анамнез, оценка функции щитовидной железы, печени). На повышение синтеза ГСПГ для лечения ГА направлено действие эстрогенного компонента препаратов первой линии лечения данного состояния – комбинированных оральных контрацептивов (КОК).

Снижают синтез ГСПГ:

- андрогены, пролактин, инсулин, гормон роста, прогестерон.

Если рассмотреть данный перечень гормонов с точки зрения состояний, которые сопровождаются клиникой ГА, то мы увидим перечень, который необходимо исключить при установлении диагноза синдрома поликистозных яичников (СПКЯ): гиперпролактинемия, инсулинорезистентность, акромегалия, гипотиреоз и целый ряд других заболеваний, сопровождающихся ГА (ВДКН, объемные образования в яичниках и надпочечниках).

Снижение синтеза ГСПГ – один из патогенетических механизмов развития клиники ГА при данных заболеваниях и залог эффективности назначения КОК, которые способствуют повышению синтеза данного глобулина. Необходимо учитывать, что не всегда будет увеличиваться синтез Т общ., достаточно, что снижен уровень ГСПГ, а следовательно, гормонально неактивной фракции тестостерона. В результате повышен уровень биодоступного тестостерона, приводящий к развитию клиники ГА.

Особенности влияния уровня ГСПГ на андрогенный статус учтены в алгоритме установления диагноза биохимической ГА и полностью описаны в документе Европейского общества эндокринологов по диагностике и лечению СПКЯ, 2014 г.

На схеме (рис. 2) видно, что диагноз биохимической ГА будет установлен не только в случаях определения повышенных уровней Т общ. (при условии, что исключены все возможные факторы, повышающие синтез ГСПГ, описанные выше), но и на фоне нормальных уровней Т общ.: низкие уровни ГСПГ и повышенные уровни биодоступной фракции тестостерона.

В ряде исследований последних лет показано, что ГСПГ показал высокую чувствительность как маркер не только гиперандрогении, но и инсулинорезистентности.

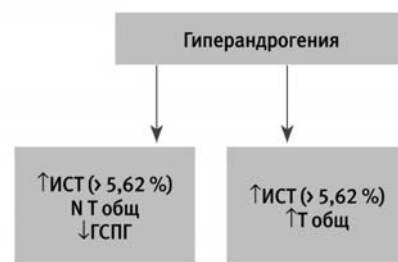


Рис. 3.

Это дает основания для широкого внедрения ИСТ в повседневные алгоритмы обследования женщин с клиникой ГА для:

1. Установления диагноза биохимической ГА;
2. Выявления ИР;
3. Прогнозирования развития метаболического синдрома и гестационного диабета.

Доказательная база использования ИСТ в алгоритме диагностики биохимической ГА

Мировые руководства:

- Azziz R. et al. The Androgen Excess and PCOS Society criteria for the polycystic ovary syndrome: the complete task force report. Fertility and Sterility 2009;
- Legro R.S. et al. Diagnosis and Treatment of Polycystic Ovary Syndrome: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. J Clin Endocrinol Metab. Published online October 24, 2013;
- ConwayGetal. «The polycystic ovary syndrome: a position statement from the European Society of Endocrinology», Eur J Endocrinol. 2014.

Украина:

- Национальный консенсус по тактике ведения женщин с гиперандрогенией, 2016 г.

Клинические ситуации и алгоритм интерпретации ИСТ

Индекс свободного тестостерона – это показатель, который рассчитывается по следующей формуле:

$$\text{Тестостерон общий} / \text{ГСПГ} \times 100\%.$$

Наиболее оптимальным вариантом диагностики биохимической ГА является определение ИСТ на первом этапе обследования всех женщин с подозрением на наличие ГА. Это позволит врачу оценить уровни синтеза Т общ., ГСПГ и индекс, отражающий уровни Т св.

В бланке результата врач сможет оценить каждый показатель по отдельности и в комплексе и не только установить диагноз ГА, но и прогнозировать развитие метаболического синдрома и гестационного диабета во время беременности в случаях выявления сниженного уровня ГСПГ. Кроме того, данный индекс будет обоснованным диагностическим шагом в случаях, когда уже проведено лабораторное определение уровней Т общ. и Т св., но их уровни находятся в пределах референтных значений.

При интерпретации результатов необходимо учитывать не только повышен или нет уровень Т общ., но и снижен или нет уровень ГСПГ и повышен ли индекс (рис. 3).



АНАЛІЗ —
НЕ ТІЛЬКИ В ШАХАХ
ЗРОБИ ХІД РАЗОМ
З «СІНЕВО»



ІНДЕКС ВІЛЬНОГО ТЕСТОСТЕРОНУ

**ВИЗНАЧТЕ ГІПЕРАНДРОГЕНІЮ У СВОГО
ПАЦІЄНТА! ПРИЗНАЧТЕ ІВТ!**

Дослідження доступне у 200 центрах в Україні!

Хронический гломерулонефрит и беременность

Е.В. Исламова

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

В статье представлены основные данные по общим вопросам эпидемиологии, этиологии, патогенеза и классификации хронического гломерулонефрита (ХГН) в Украине. Освещены основные сведения про особенности клиники данного заболевания у беременных, про течение и осложнения беременности, особенности развития плода у беременных, страдающих хроническим пиелонефритом. Отдельно раскрыты вопросы, посвященные оптимальной тактике диагностики и лечения ХГН у беременных с характеристикой лекарственных препаратов и их групп, применимых у данной категории пациентов. Описаны правила ведения беременности, родоразрешения и послеродового периода.

хронический гломерулонефрит, беременность, лечение.

Хроническая патология почек по-прежнему остается актуальной проблемой в акушерстве [1]. В первую очередь это касается хронического гломерулонефрита (ХГН). ХГН – это иммунно опосредованное заболевание почек с преимущественным поражением клубочков, последующим вовлечением в патологический процесс почечных канальцев и промежуточной (интерстициальной) ткани [2, 3].

Эпидемиология

Распространенность ХГН в Украине колеблется от 96,7 до 123,7 на 100 тыс. населения [4]. Частота данной патологии у беременных составляет 0,1–0,2% [1]. Социальное значение ХГН обусловлено заболеваемостью лиц молодого возраста, их ранней инвалидизацией и смертностью [5].

Этиология

Этиологический фактор ХГН в каждом конкретном случае выявить практически невозможно. По данным разных авторов, в 20–30% случаев ХГН является следствием перенесенного острого гломерулонефрита [1, 4, 5]. Что касается ХГН с невыявленной этиологией, то речь может идти о персистенции различных инфекционных факторов – стрептококковой, стафилококковой, вирусной инфекции (герпес-вирусной, цитомегаловирусной и т.д.), а также о воздействии неинфекционных факторов – хронического переох-

лаждения, лекарственных препаратов, сывороток, вакцин, химических веществ, алкоголя [1, 5–9].

Патогенез

В настоящее время общепринятой является иммуноспалительная теория патогенеза ХГН, согласно которой в возникновении и развитии болезни основную роль играют иммунные процессы. Под влиянием этиологического фактора возникают антитела к чужеродным или собственным антигенам, формируются иммунные комплексы. В дальнейшем иммунные комплексы, откладываясь в структурах клубочков, вызывают развитие целого ряда биохимически-клеточных реакций, ведущих к повреждению клубочковых структур и, в конечном итоге, к разрыву клинической картины болезни.

Патогенез ХГН является многогранным и до конца не выявленным. Если в период инициации болезни изначальную роль играют иммунные механизмы, то дальнейшее прогрессирование ХГН происходит за счет влияния комплекса факторов – аутоиммунных, гемодинамических, метаболических [10]. В последнее время придается большое значение активации тромбоцитов, системы гемокоагуляции [11].

Классификация ХГН

С 2006 года в Украине принята новая классификация болезней мочевой системы в нефрологической практике [12]. Основой формирования диагноза является концепция хронической болезни почек (ХБП). Основным показателем стадий ХБП является скорость клубочковой фильтрации (СКФ), которая вычисляется по специальной формуле с учетом возраста больного, массы тела, пола и уровня креатинина крови. Выделяют 5 стадий ХБП (табл. 1).

При формировании диагноза ХГН указывают стадию ХБП, наличие нефротического или нефритического синдрома вторичной артериальной гипертензии (АГ), анемии и морфологической формы ХГН (в случае проведенной нефробиопсии). Для нефротического синдрома характерна протеинурия 3,5 г/л в сутки и более, гипопроteinемия менее 60 г/л, гиперхолестеринемия, отечность.

Нефритический синдром характеризуется умеренной или выраженной протеинурией, АГ и нарушением функции почек (СКФ < 60 мл/мин).

Таблица 1

Классификация стадий ХБП

Стадия	Характеристика стадии	СКФ, мл/мин
I	Поражение почек с нормальной или повышенной СКФ	≥90
II	Поражение почек с умеренным снижением СКФ	60-89
III	Средняя степень снижения СКФ – начальная почечная недостаточность	30-59
IV	Значительная степень снижения СКФ – выраженная почечная недостаточность	15-29
V	Терминальная стадия	<15

Таблица 2

Классификация АГ по уровню АД

Степень	АД, мм рт.ст.
I (легкая)	140/90-159/99
II (умеренная)	160/100-179/109
III (тяжелая)	≥180/110

Степень вторичной АГ определяется в соответствии с рекомендациями ВОЗ и Международной ассоциации гипертензии, 1999 г. (табл. 2).

Анемия при ХГН классифицируется так же, как анемия беременных (нижняя граница нормы гемоглобина при беременности составляет 110 г/л).

На практике используется морфологическая классификация ХГН (табл. 3) в связи с тем, что особенности морфологии позволяют более точно оценить состояние воспалительного процесса, прогноз и тактику лечения. Клинические проявления ХГН коррелируют с патоморфологической картиной – агрессивное поражение почек сопровождается более тяжелой клиникой.

Клиника

Клиническая симптоматика ХГН у беременных зависит от тяжести болезни, стадии ХБП. Чаще всего наблюдаются клинические формы ХНГ, характеризующиеся незначительной протеинурией, эритроцитурией, без гипертонии. Однако встречаются и более тяжелые формы, для которых характерны отеки, протеинурия более 3 г/сут, гиподиспротеинемия, гиперлипидемия, гиперкоагуляция крови. ХБП III–V стадии характеризуется повышением в крови уровня мочевины и креатинина, значительной анемией, снижением концентрационной способности почек, высокой гипертензией, дистрофическими изменениями в других органах.

Настоящие обострения ХГН в период гестации диагностируют не очень часто, однако они всегда имеют тяжелое течение. В подавляющем большинстве у беременных с ХГН наблюдается протеинурия разной степени выраженности (от наличия следов белка в моче до 10 г/л и более в сутки), которая определяется с ранних сроков беременности. У некоторых больных констатируют незначительную боль в поясничной области, гематурию, отеки, АГ, анемию, снижение СКФ, рост азотемии. Иногда ХГН у беременных может протекать бессимптомно.

Течение и осложнения беременности

Беременность на фоне ХГН нередко протекает с развитием таких акушерских осложнений, как ранняя преэклампсия (возникающая до 28 нед гестации), угроза прерывания беременности, отслойка нормально расположенной плаценты, преждевременные роды, задержка внутриутробного роста плода, дистресс и внутриутробная гибель плода [13–16]. Наиболее частым осложнением беременности у женщин с ХГН является преэклампсия. Это осложнение может иметь внезапное начало, прогрессирующее течение, и диагностируют его более чем у 40 процентов беременных с ХГН [1]. Течение и исход беременности напрямую зависит и от степени поражения почек [17]. У женщин с ХБП I–II стадий с незначительной протеинурией, при отсутствии отеков и АГ, прогноз чаще всего благоприятный. При ХБП III–V стадий беременность опасна для больной и ее плода.

Особенности развития плода

Развитие плода зависит от тяжести ХГН. При ХБП I–II стадий прогноз благоприятный, развитие плода не отличается от такового у здоровых женщин. Однако при тяжелом течении ХГН, ХБП III–V стадий развитие ребенка значительно нарушается. Довольно часто наблюдается задержка роста плода, возникает дистресс.

Диагностика

Диагноз ХГН устанавливают на основании жалоб больных, анамнеза (наличие патологии почек до беременности), данных физикального обследования (отек лица, конечностей, бледность кожи, повышение артериального давления и т.п.),

Таблица 3

Морфологическая классификация ХГН

ХГН:
– с минимальными изменениями
– мезангиопролиферативный
– мембранозный
– мембранно-пролиферативный
– фокально-сегментарный гломерулосклероз
– фибропластический

Таблица 4

Гипотензивная терапия АГ у беременных с ХГН

Препаратами выбора являются:
– α_2 -адреноагонист центрального действия (метилдофа)
– антагонисты кальция дигидропиридинового ряда
– β -блокаторы
Препараты, имеющие вспомогательное значение:
– другие α_2 -адреноагонисты центрального действия (клонидин)
– β -блокаторы комбинированного центрального и периферического действия (урапидил)

лабораторных данных (протеинурия, эритроцитурия, повышение уровня креатинина, мочевины, гипопроteinемия и др.), инструментальных исследований (нефробиопсия). Дифференциальную диагностику проводят с наличием таких заболеваний, как хронический пиелонефрит, интерстициальный нефрит, преэклампсия, диабетическая нефропатия; мочекаменная болезнь, опухоль почки, аномалии развития почек.

Лечение

Лечение проводится с учетом тяжести течения ХГН. Оно включает щадящий режим, диету, санацию очагов инфекции, патогенетическую и симптоматическую терапию.

Патогенетическое лечение гломерулонефрита при беременности ограничивается, не используются цитостатики вследствие эмбриотоксического и тератогенного действия. Глюкокортикоидные гормоны (ГКС) показаны при прогрессировании морфологических изменений в почках. Назначать ГКС следует после проведения нефробиопсии. Это исследование должно быть проведено до 22 нед беременности в специализированном нефрологическом стационаре.

Антикоагулянты используют у беременных с ХГН и нефротическим синдромом при наличии дополнительных факторов риска.

В режиме данных больных исключены тяжелая физическая работа, связанная с длительным пребыванием на ногах, хождением, перегреванием, переохлаждением, на вредных предприятиях. Рекомендуется дневной отдых в постели. Полный постельный режим показан только при обострении болезни или прогрессировании ее симптомов. Диета при ХГН должна быть витаминизированной, сбалансированной, включать физиологическое количество белков, жиров и углеводов, с исключением экстрактивных веществ, острых приправ, продуктов, вызывающих жажду. При нефротическом синдроме показано ограничение поваренной соли до 3–5 г в сутки. Хроническая почечная недостаточность требует ограничения количества белковой пищи [18, 19] и использования препаратов, обеспечивающих организм незаменимыми аминокислотами [20, 21].

При АГ показана гипотензивная терапия (табл. 4).

Для лечения анемии тяжелой степени назначают препараты человеческого рекомбинантного эритропоэтина при одновременном назначении препаратов железа.

В настоящее время при лечении хронической болезни почек у беременных, в том числе ХГН, используются фито-препараты. Одним из них является Канефрон® Н. Важный момент состоит в том, что данный препарат содержит стандартизированные по содержанию ключевых биологически активных веществ компоненты лекарственных растений: листьев розмарина, корня любистка и травы золототысячника. Канефрон® Н обладает выраженным противовоспалительным, антибактериальным, мягким мочегонным, спазмолитическим и нефропротекторным (антипротенирующим) действием. Последнее свойство особенно важно и выгодно отличает Канефрон® Н от других лекарственных средств растительного происхождения при лечении ХГН, поскольку интенсивность склеротических процессов в почечной паренхиме прямо зависит от уровня протеинурии. Среди всех современных фитопрепаратов Канефрон® Н имеет наибольшую доказательную базу эффективности и безопасности в лечении беременных, а также при лечении ХГН и некоторых других дисметаболических поражений почек (диабетическая нефропатия) [21–24].

В отделении внутренней патологии беременных ГУ «ИПАГ НАМН Украины» широко используется Канефрон® Н при лечении ХГН. Кроме этого, в отделении имеется опыт по применению препаратов кверцетина (Корвитин и Квертин).

Кверцетин – представитель группы биофлавоноидов. Обладает мембраностабилизирующим, антиоксидантным действием, является ингибитором ряда оксидантных ферментов, преимущественно липогеназ, тем самым способствуя угнетению синтеза тромбоксана [25].

Эти препараты используют в клинике для улучшения азотовыделительной функции почек у беременных с ХБП III–IV стадий.

Хронічний гломерулонефрит і вагітність О.В. Ісламова

У статті представлені основні дані щодо загальних питань епідеміології, етіології, патогенезу і класифікації хронічного гломерулонефриту (ХГН) в Україні. Висвітлено основні відомості про особливості клініки даного захворювання у вагітних, про розвиток і ускладнення вагітності, особливості розвитку плода у вагітних, які страждають на хронічний пієлонефрит. Окремо розкриті питання, присвячені оптимальній тактиці діагностики та лікування ХГН у вагітних з характеристикою лікарських засобів і їхніх груп, які можна застосовувати у даній категорії пацієнтів. Описано правила ведення вагітності, пологів та післяпологового періоду.

хронічний гломерулонефрит, вагітність, лікування.

Сведения об авторе

Ісламова Елена Васильевна – ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии НАМНУ», 04050, г. Киев, ул. Платона Майбороды, 8; тел.: (067) 263-36-77. E-mail: alena.pud.isl@gmail.com

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Шехтман М.М. Руководство по экстрагенитальной патологии у беременных. – М.: Трида-Х, 2011. – С. 568–594.
2. Протоколи лікування ХГН (Наказ № 593 МОЗ України від 02.12.2004 р.).
3. Основы нефрологии / за ред. проф. М.О. Колесника. – К., 2008. – С. 21–58.
4. Основы внутренней медицины
5. /В.Г. Передерий, С.М. Ткач. – К., 2009. – Т. 2. – С. 726–746.
6. Гломерулонефрит. Інфекції сечової системи. Хронічна ниркова недостатність / Методичний посібник-практикум для лікарів-нефрологів, слухачів циклів післядипломної освіти з питань клінічної нефрології. – К., 2010. – С. 24–35.
7. Аринский И.Ф. Персистирующие

После проведения курса лечения препаратами кверцетина отмечается улучшение функции почек, повышение СКФ.

Тактика ведения беременности

Адекватная тактика ведения беременных с ХГН включает госпитализацию данных больных в стационар не менее трех раз. Первая госпитализация показана в ранние сроки (до 12 нед) в специализированное лечебно-профилактическое учреждение для решения вопроса о допустимости вынашивания беременности. Вторая госпитализация показана в сроке до 20 нед для решения вопроса о необходимости прерывания беременности в позднем сроке. Третья – накануне родов в сроке 36 нед для проведения коррекции лечения, подготовки к родам и решения вопроса о сроке и методе родоразрешения. При тяжелом течении ХГН или присоединении осложнений беременности показана госпитализация в стационар в любом сроке.

Показанием к прерыванию беременности до 12 нед является АГ II степени и выше (при неконтролируемом АД), протеинурия >3,5 г/л, гипопроteinемия, ХБП III–V стадий. Прерывание беременности в позднем сроке показано только при ХБП III–V стадий.

Роды

Срок родоразрешения больных с ХГН зависит от тяжести болезни, наличия осложнений ХГН и беременности. Родоразрешение проводят через естественные родовые пути под наблюдением терапевта, под контролем АД и – при необходимости – его коррекции. Оперативное родоразрешение показано только при неконтролируемой АГ или наличии акушерских показаний.

Послеродовой период

В послеродовой период показано тщательное наблюдение за больной с ХГН, динамический контроль показателей крови и мочи, постоянный контроль АД, коррекция гипотензивного лечения.

При тяжелом течении ХГН, ХБП III–V стадий грудное вскармливание противопоказано.

Chronic glomerulonephritis and pregnancy O.V. Islamova

The main data on general issues of epidemiology, etiology, pathogenesis and classification of chronic glomerulonephritis (CGN) in Ukraine were described in the article. The main information on the peculiarities of this clinic disease in pregnant women, on the course and complications of pregnancy, features of fetal development in pregnant women suffering from chronic pyelonephritis were highlighted. Separately, the questions devoted to the optimal tactics of diagnosis and treatment of CGN in pregnant women with characteristics of medicines and their groups applicable in this category of patients are disclosed. The rules for management of pregnancy, delivery and postpartum period are described.

chronic glomerulonephritis, pregnancy, treatment.

8. Лындин А.А. Герпесвирусная инфекция и ее роль в поражении почек // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2010. – Т. 55, № 6. – С. 69–77.
9. Рациональная диагностика и фармакотерапия заболеваний внутренних органов / под ред. проф. О.Я. Бабака. – К., 2009. – С. 169–176.
10. Эффективность двокомпонентной
- герпесвирусные инфекции у больных хроническим гломерулонефритом / И.Ф. Баринский, Н.В. Шабалина, А.А. Никитина // Клиническая практика. – 2012. – № 3. – С. 21–24.
7. Герпесвирусная инфекция і гломерулонефрит у дітей / В.Т. Кругликов, І.В. Багдасарова, І.В. Круглікова [та ін.] // Укр. журн. нефрології та діалізу. – 2015. – Т. 46, № 2. – С. 61–67.

гіпотензивної терапії у гіпертензивних хворих на хронічний гломеруло-нефрит з ознаками симпатичної гіперактивності /І.В. Мухін// Український журнал нефрології та діалізу. – 2007. – № 4 (6). – С. 56–62.

11. Хронические болезни почек и беременность: этиология, патогенез, классификация, клиническая картина, перинатальные осложнения / И.Г. Никольская, С.В. Новикова, И.В. Барина, А.В. Федотова и др.// Российский вестник акушера гинеколога. – 2012. – № 12 (5). – С. 21–30.

12. Класифікація хвороб сечової системи та ведення регіональних та національного реєстрів хворих з хронічною хворобою нирок /М.О. Колесник, М.В. Голубчиков, Н.О. Сайдакова, Г.С. Владзієвська та ін. //Методичні рекомендації. – 2006. – 37 с.

13. Fischer M.J. Chronic kidney disease and pregnancy: maternal and fetal

outcomes //Adv. Chronic Kidney Dis. – 2007. – Vol. 14 (2). – P. 132–145.

14. The kidney in normal pregnancy and preeclampsia. / T. Cornelis, A. Odutayo, J. Keunen, M. Hladunewich //Semin Nephrol. – 2011 Jan. – Vol. 31 (1). – P. 4–14.

15. Monitoring renal function in hypertensive pregnancy /A.M. Сфій, Е.М. Lam, P. von Dadelszen, A. Mattman, L.A. Magee/Hypertens Pregnancy. – 2010. – Vol. 29 (3). – P. 318–329.

16. Edipidis K. Pregnancy in women with renal disease. Yes or no?/ K. Edipidis //Hippokratia. – 2011 Jan. – Vol. 15(Suppl 1). – P. 8–12.

17. Bellizzi V. Low-Protein Diet or Nutritional Therapy in Chronic Kidney Disease? / V. Bellizzi // Blood Purif. – 2013. – Vol. 36. – P. 41–46.

18. Chauveau P. The use of a diet with limited use of protein with food: what's new? / P. Chauveau // J. Ren.I Nutr. – 2012. – Vol. 2, No 2, Suppl. 1. – S2–S5.

19. Використання малобілкової дієти та препаратів кетоамінокислот у лікуванні хворих на хронічну хворобу нирок: методичні рекомендації (192.11/106.12.) / М.О. Колесник, І.О. Дудар, О.М. Лобода, Е.К. Крasiuk. – К., 2012. – 22 с.

20. Никула Т.Д. Українські малобілкові страви та амінокислоти / кетокислоти в лікуванні хронічної хвороби нирок : зб. наукових праць (Вип. 19) За ред. Т.Д. Никули Національний мед. ун-т ім. О.О. Богомольця МОЗ України // Актуальні проблеми нефрології. – К.: Задруга, 2013. – С. 7–22.

21. Медведь В.И. Безопасность препарата Канефрон Н во время беременности: от клинического опыта к доказательствам / В.И. Медведь, Е.В. Исламова //Природная медицина. – 2013. – № 2 (14). – С. 15–18.

22. Martynyuk L. Effect of the Herbal Combination Canephron N on Diabetic

Nephropathy in Patients with Diabetes Mellitus: Results of a Comparative Cohort Study / L. Martynyuk, O. Ruzhitska //The Journal of Alternative and Complementary Medicine. – 2014. – Vol. 20 (6). – P. 472–478.

23. Naber K.G. Efficacy and safety of the phytotherapeutic drug Canephron N in prevention and treatment of urogenital and gestational disease: review of clinical experience in Eastern Europe and Central Asia / K.G. Naber // Res. Rep. Urol. – 2013. – N 5. – P. 39–46.

24. Gaybullaev A.A. Effects of the herbal combination Canephron N on urinary risk factors of idiopathic calcium urolithiasis in an open study / A.A. Gaybullaev, S.S. Kariev // Z. Phytotherapy. – 2013. – N 34. – P. 16–20.

25. Лана В.І. Профілактика та лікування пізнього гестозу у жінок з діабетичними ангіопатіями: Автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.01.01 // ІПАГ АМН України. – К., 2001. – 21 с.

Стаття поступила в редакцію 12.09.17

Плацентарна дисфункція у вагітних із супутньою патологією серцево-судинної системи

О.М. Гопчук

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

вивчення впливу препарату Тівомакс на показники матково-плацентарно-плодового кровообігу у пацієнток з плацентарною дисфункцією та супутньою екстрагенітальною патологією судинної системи.

У дослідження включено 60 вагітних із діагнозом «плацентарна дисфункція», після 22 тиж гестації та супутньою екстрагенітальною патологією судинної системи, що включає варикозну хворобу, тромбофлебіт та ендартеріїт. Усіх пацієнток випадковим чином було розподілено на основну (30 пацієнток) та контрольну (30 пацієнток) епідемічно рівнозначні групи.

У процесі обстеження були застосовані клінічні, лабораторні та інструментальні (ультразвукові) методи дослідження. Спостереження за пацієнтками проводили як під час вагітності, так і у післяпологовий період.

Вивчення ефективності препарату Тівомакс, 4,2% розчину для інфузій, на тлі базової загальноприйнятої схеми лікування плацентарної дисфункції засвідчило, що під впливом запропонованої терапії відбувається нормалізація доплерограм за рахунок зниження периферійного опору у мікроvasкулярному руслі плаценти, підвищення плацентарної перфузії та оптимізація кровотоку у судинах.

Призначення препарату Тівомакс сприяє нормалізації показників доплерограми за рахунок зниження периферійного опору у мікроvasкулярному руслі. Препарат Тівомакс не спричинює побічних реакцій, негативних змін лабораторних показників крові. Своєчасна корекція ведення вагітності та пологів, мендікаментозна терапія, що проводиться відповідно до доплерометричних показників, можуть знизити перинатальну захворюваність та смертність.

: Тівомакс, L-аргінін, ендотелій, акушерство і гінекологія, плацентарна дисфункція, серцево-судинна патологія, екстрагенітальна патологія.

На сьогоднішній розвиток сучасної медичної науки передбачає комплексний підхід до збереження здоров'я жінки. Актуальним є не тільки прекоцепційний підхід з метою зниження перинатальних втрат, а й введення принципів інтерконцепції, тобто створення умов для збереження соматичного, репродуктивного здоров'я та якості життя протягом усього репродуктивного періоду жінки, а також профілактики виникнення тяжкої соматичної патології.

Як відомо, порушення з боку серцево-судинної системи належать до найбільш частих та значущих проблем серед усіх екстрагенітальних патологій. В останні роки у жінок, що вирішили реалізувати свої репродуктивні плани, відзначається збільшення поширення захворювань серцево-судинної системи, зокрема ураження судин кінцівок – варикозна хвороба, ендартеріїти, тромбофлебіти тощо [1, 8]. При цьому їхня наявність не тільки повною мірою позначається на якості життя жінки, але і асоціюється із високим ризиком виникнення перинатальних втрат та ускладнень вагітності. Визначаючи оптимальний підхід до ведення вагітних із екстрагенітальною патологією, включаючи судинну патологію, завжди варто враховувати ключові механізми розвитку цих станів [9]. Розуміння особливостей патоге-

незу захворювання забезпечує можливість впливати на основні фактори її розвитку, тим самим дозволяючи знизити можливість виникнення ускладнень, зберегти життя матері та дитини.

Досить частим ускладненням у вагітних із захворюванням судин є плацентарна дисфункція. До основних причин розвитку плацентарної дисфункції належать порушення матково-плацентарного та плодово-плацентарного кровотоку, метаболічної та синтетичної функцій плаценти. Патологія матково-плацентарного кровотоку характеризується порушенням надходження крові у міжворсинчастий простір, утрудненням відтоку крові з нього та зміна реологічних та коагуляційних властивостей крові [2, 3]. В основі патогенезу плацентарної дисфункції при судинних патологіях лежить ендотеліальна дисфункція, що спричинює розвиток судинних порушень, які зумовлюють погіршення транспортування кисню та поживних речовин до тканин плода [10].

На сучасному етапі плацентарну дисфункцію розглядають як клінічний синдром, зумовлений морфофункціональними змінами у плаценті і порушеннями компенсаторно-приспосувальних механізмів, що забезпечують функціональну повноцінність органу. Він є результатом складної реакції плода і плаценти на різні патологічні стани материнського організму і проявляється у комплексі порушень транспортної, трофічної, ендокринної та метаболічної функцій плаценти, що лежать в основі патології плода та новонародженого [11].

Автори виділяють первинну і вторинну плацентарну дисфункцію. Первинна плацентарна дисфункція розвивається у терміни формування плаценти (до 16-го тижня вагітності), і з найвищою частотою її діагностують у жінок зі звичним невиношуванням, а також у вагітних з безплідністю в анамнезі. Вторинна плацентарна дисфункція, як правило, виникає після завершення процесів формування плаценти і зумовлена екзогенним впливом, перш за все, перенесеними під час вагітності захворюваннями [5].

Серед вагітних з плацентарною дисфункцією у 16–25% жінок відзначають прояви патології з боку судин, зокрема ендартеріїту, варикозної хвороби та ускладненої її форми – тромбофлебіту. Значну роль у розвитку судинної патології відіграють дисфункція ендотелію і зміни гемостазу, зокрема гіперкоагуляція. Дисфункція ендотелію призводить до зміни судинної реактивності, активації каскаду внутрішньосудинного згортання і порушення цілісності судини. Ендотеліальна дисфункція розвивається у вагітних, що мають вихідну судинну патологію. Основними маркерами дисфункції ендотелію є зниження продукції простагліну, відносно збільшення рівня тромбоксану, а також таких факторів ендотеліальної дисфункції, як гомоцистеїн (ГЦ) і фібрoneктин (ФН) [6].

Ендотеліальна дисфункція відображає генералізоване порушення всіх функцій ендотелію, що супроводжується порушенням регуляції судинного тону, проникності, збільшенням прокоагулянтної, проагрегантної, антифібринолітичної та протизапальної активності ендотеліального шару. Процес імплантації, інвазії трофобласта і подальше успішне функціонування плаценти є складним процесом взаємодій ендотелію із клітинами та активними речовинами, які містяться у крові, що має складну регуляцію. Цей процес об'єктивно порушується при тромбофілії, ав-

Розподілення судинної патології в обстежених пацієнток, n (%)

Супутня патологія судинної системи	Основна група, n=30	Контрольна група, n=30
Варикозна хвороба	26 (86,7)	25 (83,4)
Тромбофлебіт	3 (10,0)	2 (6,6)
Ендартеріїт	1 (3,3)	3 (10,0)

тоїмунному ендартеріїті і часто призводить до розвитку плацентарної дисфункції та синдрому затримки розвитку плода.

Ендотеліальні пошкодження все частіше стали визначати як найважливіші фактори різноманітних ускладнень вагітності, у тому числі і синдрому втрати плода. У першу чергу виникають чисельні ушкодження ендотеліального шару ворсин плаценти, що призводить до порушення цілісності щіткової облямівки і пошкодження синцитіотрофобласта та відповідно до порушення функції плаценти. Подальший несприятливий вплив факторів спричинює оголення базального шару і навіть стромі ворсин і вивільнення додаткових плацентарних агентів коагуляції (тромбоксану A_2 , тканинного фактора, колагену). Оголення колагену базального шару ворсин, який є потужним активатором фактора Хагемана, призводить до запуску внутрішнього шляху коагуляції материнської крові у міжворсинчастому просторі. Клінічно це проявляється первинною або вторинною плацентарною недостатністю, випадками вагітності, що завершила, загрозою абортів і передчасних пологів та іншими важкими ускладненнями вагітності та пологів [7].

Основним фактором, який призводить до генералізованої дисфункції судин та реологічних властивостей крові, є дефіцит оксиду азоту (NO), який утворюється у судинному ендотелії і є потужним вазодилататором. Амінокислота L-аргінін – субстрат для синтезу NO. Аргінін – умовно незамінна амінокислота. Середній добовий рівень її споживання становить 5,4 г. Він є необхідним попередником для синтезу білків і багатьох біологічно важливих молекул. Однак головна роль аргініну в організмі людини – бути субстратом для синтезу NO. Фізіологічна судинна адаптація до вагітності (збільшення об'єму крові, хвилинного обсягу серця і зниження судинної резистентності) супроводжується збільшенням ендогенної продукції NO і підвищенням чутливості до NO гладеньких м'язів судин. Експериментальні дослідження засвідчили роль посилення оксидативного стресу і зниження біодоступності таких вазодилататорів, як NO, у патогенезі судинної патології під час вагітності, оскільки саме вагітність часто стає пусковим фактором порушень з боку судин. Ця асоціація характеризується швидким початком та проявом симптомів і частковою регресією після пологів. Лікування під час вагітності спрямоване на усунення симптомів та попередження ускладнень [12].

Патогенетично зумовленим для профілактики і лікування судинної патології, що супроводжується плацентарною недостатністю, є призначення препаратів L-аргініну, який коригує ендотеліальну дисфункцію. В Україні аргінін зареєстровано у формі внутрішньовенних інфузій 4,2% розчину (Тівомакс, ПАТ «Фармацевтична фірма «Дарниця»).

Мета дослідження: вивчення впливу препарату Тівомакс на показники матково-плацентарно-плодового кровообігу у пацієнток з плацентарною дисфункцією та супутньою екстрагенітальною патологією судинної системи.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

У дослідження включено 60 вагітних із діагнозом «плацентарна дисфункція», після 22 тиж гестації та супутньою екстрагенітальною патологією судинної системи, що включає варикозну хворобу, тромбофлебіт та ендартеріїт.

Усіх пацієнток випадковим чином було розподілено на основну (30 пацієнток) та контрольну (30 пацієнток) епідемічно рівнозначні групи.

У процесі обстеження були застосовані клінічні, лабораторні та інструментальні (ультразвукові) методи досліджен-

ня. Спостереження за пацієнтками проводили як під час вагітності, так і у післяпологовий період.

Клінічні методи включали аналіз анамнестичних даних, при якому особливу увагу приділяли наявності в анамнезі пацієнток соматичних захворювань, що супроводжуються судинними порушеннями, а також аналіз даних акушерсько-гінекологічного анамнезу. При цьому оцінювали загальний стан вагітних, дані об'єктивного загальносоматичного та гінекологічного оглядів.

Візуальні методи включали ультразвукову фетометрію та доплерометрію кровотоку у магістральних артеріях функціональної системи мати–плацента–плід. Гіпотрофію плода встановлювали у тих випадках, коли фетометричні параметри (БПР, ОГ, ОЖ, ДС) плода були нижче 10-го перцентилі для даного терміну вагітності. На підставі даних ультразвукової фетометрії виділяли симетричну та асиметричну форми гіпотрофії плода. Симетричною формою гіпотрофії плода вважали зменшення всіх фетометричних розмірів плода по відношенню до 10-го перцентилі для даного терміну вагітності. Асиметричну форму встановлювали при зменшенні лише розмірів живота плода по відношенню до 10-го перцентилі для даного терміну вагітності, інші розміри – у межах норми.

Доплерометричні дослідження плацентарного кровотоку проводили в артеріях пуповини, середньої мозкової артерії плода, а також у правій та лівій маткових артеріях вагітної. Для оцінювання кровотоку застосовували якісний аналіз отриманих кривих швидкостей кровотоку (КШК). Такий аналіз дозволяє нівелювати вплив кута встановлення датчика на отримані результати. Під час виконання якісного аналізу КШК вираховували наступні показники: систоло-діастолічне співвідношення (СДС) та індекс резистентності (ІР). Чисельні значення зазначених індексів обчислювали автоматично за допомогою комп'ютера ультразвукового приладу на підставі вимірювання максимальної систолічної та кінцевої діастолічної швидкостей отриманої КШК.

Пацієнтки обох груп отримували базове лікування протягом 10 днів. Крім того, пацієнткам, що входили до основної групи, призначали препарат Тівомакс, 100 мл 4,2% розчину L-аргініну внутрішньовенно краплинно протягом 10 днів.

Аргінін після попередньої біотрансформації в NO виявляє судинодилататорну дію, позитивно впливає на згортання крові та функціональні властивості циркулюючих елементів крові. У результаті вазодилататорних та антигіпоксичних ефектів аргініну покращується материнсько-плодова гемодинаміка, знижується внутрішньоутробна гіпоксія плода. Завдяки ендотелій-протективній дії препарат аргініну зменшує проникність та тромборезистентність судин, попереджує гіперкоагуляцію, знижує чуттєвість судин до судинозвужувальних агентів, які зумовлюють генералізований вазоспазм.

Отримані результати оброблені статистичними методами за допомогою відповідних комп'ютерних програм.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Дані щодо розподілення супутньої екстрагенітальної патології у групах дослідження наведено у табл. 1.

Відповідно до схеми рандомізації пацієнток було розподілено на дві групи – основну, яка отримувала препарат Тівомакс на тлі базової терапії, та контрольну, що отримувала лише базову терапію.

До клінічного дослідження було включено вагітних у віці від 18 до 38 років. Середній вік жінок основної групи

Розподіл пацієнток у групах дослідження за паритетом, n

Показник	Основна група, n=30	Контрольна група, n=30
Першороділлі	15	16
Повторновагітні першороділлі	6	7
Повторнороділлі	9	7

Таблиця 3

Показники материнсько-плодової гемодинаміки в основній та контрольній групах

Показник	Маткова артерія		Артерія пуповини	
	Основна група	Контрольна група	Основна група	Контрольна група
СДС	1,49±0,41	1,88±0,28	2,17±0,54	2,56±0,48
ІР	0,29±0,17	0,42±0,20	0,67±0,09	0,77±0,06
СШК	59,7±1,96	54,2±1,89	71,8±2,55	66,3±2,15

становив 27,2 року, контрольної групи – 25,8 року. Половина вагітних в обох групах була у віці 18–15 років, друга за кількістю категорія – пацієнтки у віці 26–35 років.

У дослідження було включено вагітних після 22 тиж гестації. Середній гестаційний строк становив в основній групі 34,1 тижня, у контрольній групі – 32,7 тижня. При цьому першороділлями були 21 та 23 жінки в основній та контрольній групах відповідно (табл. 2). Під час вивчення гінекологічного анамнезу встановлено, що на хронічний салпінгофорит страждають 9 (30,0%) жінок основної групи та 10 (33,3%) контрольної, порушення менструального циклу в анамнезі мали відповідно 4 (13,3%) та 6 (20,0%) жінок, медичні аборти були в анамнезі у 6 (20,0%) та 7 (23,3%) пацієнток відповідно до груп. Значну частину обстежених – 18 (60,0%) в основній групі та 17 (56,6%) – у групі порівняння становили пацієнтки із ризиком переривання вагітності.

Зміни у структурі та розмірах плаценти за даними ультразвукової плацентографії спостерігалися у всіх обстежених жінок. Характерним для плацентарної дисфункції було стоншення плаценти, середня товщина якої становила в основній групі 21,2 мм, у групі порівняння – 21,7 мм.

На етапі скринінгу проводили ультразвукову фетометрію. У всіх випадках визначали зниження маси тіла плода менше 10-го перцентилля для відповідного терміну вагітності. Оскільки термін гестації значно варіював, дані ультразвукової фетометрії вираховували окремо для різних термінів вагітності в діапазонах: до 30 тиж, 31–35 тиж, більше 35 тиж.

Симетрична форма синдрому внутрішньоутробного розвитку плода внаслідок плацентарної дисфункції була виявлена у 17 (56,7%) пацієнток основної групи та 15 (50,0%) – контрольної, асиметрична – відповідно у 10 (33,3%) та 7 (23,3%), змішана – у 3 (10,0%) та 8 (26,7%) відповідно.

При доплерометричному вивченні матково-плацентарного кровообігу було зареєстровано зміни гемодинаміки у формі змін індексів судинного опору в артерії пуповини (СДС >3), в аорті плода (СДС >5), у середньомозковій артерії плода (СДС <4,4). Також було відзначено зниження середньої швидкості току крові в судинах пуповини плода.

Усі вагітні проходили об'єктивне обстеження, що включало вимірювання ЧСС, АТ, аускультатию серця та легень, пальпацію живота, огляд шкіри та слизових оболонок. У більшості вагітних не виявлено порушень показників, що характеризують стан гемодинаміки та дихання.

Вагітні обох груп отримували лікування протягом 10 днів. Випадків дострокового припинення лікування не було зафіксовано. До кінцевого аналізу ефективності та толерантності було включено 30 жінок основної групи та 30 – контрольної. Після проведення курсу лікування в обох групах досліджування було повторно проведено доплерометричне оцінювання матково-плацентарного кровообігу. Також у післяпологовий період пацієнтки знаходилися під спостереженням щодо прояву відстрочених побічних ефектів терапії.

Згідно з отриманими даними, групи статистично відрізнялися за декількома параметрами біофізичного профілю плода у процесі лікування. Так, СДС правої артерії пуповини та ІР правої артерії пуповини в основній групі після проходження курсу лікування були нижчими, ніж у контрольній групі. Крім того, середня швидкість кровотоку (СШК) лівої артерії пуповини та середньомозкової артерії плода були значуще вищими в основній групі дослідження по відношенню до контрольної групи. У цілому позитивна динаміка доплерометричних показників була більш виражена в основній групі (табл. 3).

Переконливим підтвердженням купірування внутрішньосудинного тромбоутворення є зниження концентрації розчинного фібрину мономерного комплексу (РФМК) у крові до 2,0±0,2 у вагітних із тромбофілічними змінами у системі гемостазу.

Вивчення ефективності препарату Тівомакс, 4,2% розчину для інфузій, на тлі базової загальноприйнятої схеми лікування плацентарної дисфункції засвідчило, що під впливом запропонованої терапії відбувається нормалізація доплерограм за рахунок зниження периферійного опору у мікроvasкулярному руслі плаценти, підвищення плацентарної перфузії та оптимізація кровотоку у судинах. Так, в основній групі після закінчення курсу лікування у більшості пацієнток нормалізувалося СДС, а також статистично значуще збільшилася СШК у магістральних артеріях плаценти та плода. У 26 (86,7%) пацієнток основної групи усі вивчені показники відповідали критерію «лікування ефективне», у 4 (13,3%) вагітних хоча і спостерігалася значна позитивна динаміка, але показники фетоплацентарної гемодинаміки відповідали критерію «лікування не ефективне». У контрольній групі частка пацієнток, у яких було визначено критерій «лікування ефективне», становила 23 (76,7%), що на 10,0% менше порівняно з основною групою.

За час проведення дослідження не зареєстровано клінічно значущих змін лабораторних показників.

ВИСНОВКИ

Плацентарна дисфункція супроводжувалася екстрагенітальною патологією з боку судинної системи, зокрема варикозною хворобою, тромбофлебітом тощо. Тактика лікування має бути спрямована на усунення патології шляхом впливу на ендотелій судин. L-аргінін як субстрат NO-синтази є оптимальним для лікування таких станів, як сповільнення кровотоку мікроциркуляторного русла, порушення гемостазу, підвищення резистентності судин тощо. Призначення препарату Тівомакс, 100 мл 4,2% розчину для внутрішньовенних інфузій, підвищує ефективність лікування фетоплацентарної дисфункції. Призначення препарату Тівомакс сприяє нормалізації показників доплерограм за рахунок зниження периферійного опору у мікроvasкулярному руслі. Препарат Тівомакс не спричинює побічних реакцій, негативних змін лабораторних показників крові. Свочасна корекція ведення вагітності та пологів, медикаментозна терапія, що проводиться відповідно до доплерометричних показників, можуть знизити перинатальну захворюваність та смертність.

Тівомакс

АРГІНІНУ
ГІДРОХЛОРИД

-Дарниця



Якість підтверджена
сертифікатом GMP

L-АРГІНІН для ЗМІЦНЕННЯ Й ОНОВЛЕННЯ СУДИН!

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



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

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

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

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

З повною інформацією про препарат можна ознайомитись в інструкції для медичного застосування лікарського засобу Тівомакс-Дарниця. Р. П. МОЗ України № UA/13827/01/01. Наказ МОЗ України № 616 від 03.09.2016.
1. Березин А.Е. Роль ендотеліальної дисфункції в розвитку кардіоваскулярних захворювань: перспективи фармакологічної корекції донаторами оксида азоту. – Укр. Мед. Часопис, 2015, 10 серпня (електронна публікація); www.umj.com.ua. 2. Чурсина Т.Я. і др. Самая могущественная аминокислота кардиологии: реалии и перспективы использования L-аргинина для регуляции микроциркуляторного кровотока. – Therapia, № 5 (109) 2016.

UA.TIW16.08.01

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

ФАРМАЦЕВТИЧНА ФІРМА
Дарниця

Плацентарная дисфункция у беременных с сопутствующей патологией сердечно-сосудистой системы
Е.Н. Гопчук

Placental dysfunction at pregnant women with concomitant pathology of cardiovascular system
E.N. Gopchuk

изучение влияния препарата Тивомакс на показатели маточно-плацентарно-плодного кровообращения у пациенток с плацентарной дисфункцией и сопутствующей экстрагенитальной патологией сосудистой системы.

В исследование включены 60 беременных с диагнозом «плацентарная дисфункция», после 22 нед гестации и сопутствующей экстрагенитальной патологией сосудистой системы, что включает варикозную болезнь, тромбоз и эндартериит. Все пациентки случайным образом были разделены на основную (30 пациенток) и контрольную (30 пациенток) эпидемиологически равнозначные группы.

В процессе обследования были применены клинические, лабораторные и инструментальные (ультразвуковые) методы исследования. Наблюдение за пациентками проводили как во время беременности, так и в послеродовой период.

Изучение эффективности препарата Тивомакс, 4,2% раствора для инфузий, на фоне базовой общепринятой схемы лечения плацентарной дисфункции показало, что под влиянием предложенной терапии происходит нормализация доплерограмм за счет снижения периферического сопротивления в микроваскулярном русле плаценты, повышение плацентарной перфузии и оптимизация кровотока в сосудах.

Назначение препарата Тивомакс способствует нормализации показателей доплерограммы за счет снижения периферического сопротивления в микроваскулярном русле. Препарат Тивомакс не имеет побочных реакций, негативных изменений лабораторных показателей крови. Своевременная коррекция ведения беременности и родов, медикаментозная терапия, проводимая в соответствии с доплерометрическими показателями, могут снизить перинатальную заболеваемость и смертность.

Тивомакс, L-аргинин, эндотелий, акушерство и гинекология, плацентарная дисфункция, сердечно-сосудистая патология, экстрагенитальная патология.

study of the effect of Tivomax on the parameters of utero-placental-fetal blood circulation in patients with placental dysfunction and concomitant extragenital pathology of the vascular system.

The study included 60 pregnant women diagnosed with the diagnosis «placental dysfunction», after 22 weeks of gestation and concomitant extragenital pathology of the vascular system, including varicose veins, thrombophlebitis and endarteritis.

All patients were randomly divided into the main (30 patients) and control (30 patients) epidemically equivalent groups.

During the survey, clinical, laboratory and instrumental (ultrasound) methods of examination were used. Observation of patients was carried out both during pregnancy and in the postpartum period.

The study of the efficacy of Tivomax, 4.2% solution for infusions, against the background of the generally accepted regimen for the treatment of placental dysfunction showed that under the influence of the proposed therapy, dopplerogram normalization occurs by decreasing peripheral resistance in the microvascular bed of the placenta, increasing placental perfusion, and optimizing blood flow in the vessels.

The purpose of the drug Tivomax contributes to the normalization of the dopplerogram by reducing the peripheral resistance in the microvascular bed. The drug Tivomax has no adverse reactions, negative changes in laboratory blood counts. Timely correction of management of pregnancy and childbirth, drug therapy, conducted in accordance with dopplerometric indicators, can reduce perinatal morbidity and mortality.

Tivomax, L-arginine, endothelium, obstetrics and gynecology, placental dysfunction, cardiovascular pathology, extragenital pathology.

Сведения об авторе

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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Давыдова Ю.В. Плацентарные синдромы в клинике экстрагенитальной патологии с точки зрения эндотелиальной дисфункции: современные представления и пути коррекции / Ю.В. Давыдова, А.Ю. Лиманская, М.П. Дулит // Здоровье женщины. – 2015. – № 5. – С. 83–86.
2. Абрамченко В.В. Профилактика и лечение гипотрофии плода и плацентарной недостаточности / В.В. Абрамченко // Фармакотерапия гестоза. – СПб., 2005. – С. 378–400.
3. Климов В.А. Эндотелий фетоплацентарного комплекса при физиологическом и патологическом течении беременности / В.А. Климов // Акушерство и гинекология. – 2007. – № 2. – С. 7–10.
4. Слюсарь Т.И. Изменение показателей фетоплацентарного комплекса у пациенток с задержкой внутриутробного развития плода и антенатальными потерями в анамнезе / Т.И. Слюсарь, О.Н. Пилипенко, О.А. Желоманова, И.И. Левченко // Здоровье женщины. – 2015. – № 3. – С. 156–158.
5. Федорова М.В. Плацентарная недостаточность / М.В. Федорова // Акуш. и гинек. – 1997. – № 5. – С. 40–43.
6. Жирова Н.В. Особенности течения беременности у женщин в зависимости от функционального состояния сосудистого эндотелия и его роль в формировании плацентарной недостаточности: Автореф. дис. ... канд. мед. наук / Н.В. Жирова. – Барнаул, 2005. – 24 с.
7. Горпинченко И.И. Эректильная дисфункция / И.И. Горпинченко, Я.О. Мирошников // Медицина світу. – 2009. – 85 с.
8. Савельев В. С. Клинические аспекты флебологии / В.С. Савельев, А.И. Кириченко, С.Г. Гаврилов // Проблемы клинической медицины. – 2007. – № 2. – С. 10–14.
9. Sheppard S.J. Risk factors and mediators of the vascular dysfunction associated with hypertension in pregnancy / S.J. Sheppard, R.A. Khalil // Cardiovasc Hematol Disord Drug Targets. – 2015. – Vol. 10. – P. 33–52.
10. Morris R.K. Systematic review and meta-analysis of the test accuracy of ductus venosus Doppler to predict compromise of fetal/neonatal wellbeing in high risk pregnancies with placental insufficiency / R.K. Morris, T.J. Selman, M. Verma // Eur.J.Obstet.Gynecol. Reprod. Biol. – 2015. – Vol. 152. – P. 3–12.
11. Benirschke K. Pathology of the Human Placenta / K. Benirschke, P. Kaufmann // New York: Springer. – 2010. – 947 p.
12. Greer I.A. Prevention and management of venous thromboembolism in pregnancy // Clin Chest Med. – 2013. – Vol. 24. – P. 123–137.

Статья поступила в редакцию 19.06.17

Профілактика невиношування вагітності у жінок з вродженими аномаліями розвитку матки

В.І. Бойко, Ю.С. Воліна-Стахорна

Медичний інститут Сумського державного університету МОН України

зниження частоти невиношування вагітності у жінок з вродженими аномаліями розвитку матки (ВАРМ) на підставі наукового обґрунтування та впровадження удосконаленого алгоритму діагностичних та лікувально-профілактичних заходів.

Були проведені ретроспективне обстеження 100 жінок з ВАРМ, проспективне обстеження 30 жінок з ВАРМ, які отримували лікування за удосконаленим нами алгоритмом.

Частота невиношування у І триместрі вагітності у жінок з аномаліями розвитку матки становила 8,0%, а основними причинами були: замерла вагітність (3,0%); передчасне відшарування хоріона (3,0%) та інтраамніальне інфікування (2,0%). У жінок з ВАРМ рівень передчасних пологів досягає 24,0%, причому є дві основні причини – передчасний розрив плодових оболонок (10,0%) та неефективне лікування загрози переривання вагітності (10,0%), а у 4,0% – антенатальна загибель плода.

Використання удосконаленого нами алгоритму дозволяє знизити частоту невиношування з 8,0% до 3,3%; передчасних пологів – з 24,0% до 13,3%, а також сумарну частоту перинатальної патології – на 10,0%.

невиношування, вроджені аномалії розвитку матки, профілактика.

Проблема невиношування вагітності є однією з найбільш важливих у сучасному акушерстві у зв'язку з постійно зростаючою частотою за відсутності суттєвого зниження перинатальних втрат [1–2]. Серед основних причин такої тенденції виділяють наступні: підвищення частоти генітальної і екстрагенітальної патології, початкових дисгормональних порушень, хронічне інфікування тощо [3–4].

В особливу групу ризику щодо розвитку невиношування вагітності входять жінки з вродженими аномаліями розвитку матки (ВАРМ) [6, 7]. Зростання частоти ВАРМ, яке виявлено в останні роки, пов'язують зі збільшенням хромосомної патології, використанням допоміжних репродуктивних технологій тощо.

Незважаючи на велике число наукових публікацій з проблеми невиношування вагітності у жінок різних груп не можна вважати її повністю вирішеною, особливо стосовно прогнозування, а також ефективності використовуваних лікувально-профілактичних заходів у жінок з ВАРМ.

Усе викладене вище стало підставою для проведення справжнього наукового дослідження, що дозволяє вирішити важливе наукове завдання сучасного акушерства.

Мета дослідження: зниження частоти невиношування вагітності у жінок з ВАРМ на підставі наукового обґрунтування та впровадження удосконаленого алгоритму діагностичних та лікувально-профілактичних заходів.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Проведено двоетапне дослідження, внаслідок чого створено два інформаційних масиви. Перший інформаційний масив включав результати ретроспективного аналізу медичної документації когорти вагітних з аномаліями розвитку матки

вертикального типу, розроджених у пологових будинках м. Суми (клінічна база кафедри акушерства та гінекології медичного інституту Сумського державного університету МОН України), за період з 2005 до 2014 р. (100 історій пологів і розвитку новонароджених) для вивчення особливостей перебігу вагітності і перинатальних результатів, а також розроблення оптимальних технологій спостереження і розродження даних пацієнток – 1-а основна ретроспективна група.

На другому етапі дослідження проводили диспансерне спостереження з ранніх термінів вагітності 30 жінок з аномаліями розвитку матки, які увійшли до 2-ї основної проспективної групи (2014–2016 рр.), а також 30 пацієнток з нормальною анатомією внутрішніх статевих органів, що не мали обтяженого акушерського анамнезу, обстежених у ті самі терміни і за тими самими параметрами, які увійшли у 3-ю, контрольну, групу.

Удосконалений нами алгоритм включав наступне:

– у І триместрі вагітності: верифікація форми аномалії (найбільш оптимальні терміни для верифікації за результатами УЗД – від 8 до 12 тиж); виявлення супутніх аномалій сечовидільної системи (УЗД нирок); дослідження гормонального фону; обстеження інфекційного фону та створення умов для сприятливого розвитку плідного яйця (індивідуальний підбір гормональної терапії – гестагени та глюкокортикоїди, спазмолітики);

– у II триместрі вагітності: оцінювання ризику виникнення ІЦН та відповідна корекція (акушерський песарій); індивідуальний підбір токолітичної терапії, доплерометричний контроль у та після 20 тиж вагітності; за наявності плацентарної дисфункції – відповідна корекція дисметаболических порушень.

У комплексі проведених досліджень були включені клінічні, ехографічні, лабораторні, морфологічні та статистичні методи [5].

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Результати проведених досліджень свідчать, що усі жінки обстежених груп були у віці від 18 до 43 років. Середній вік у групах становив відповідно: в основній ретроспективній – $27,1 \pm 0,4$ року; в основній проспективній – $27,2 \pm 1,0$ року; у контрольній – $27,1 \pm 0,8$ року. Тобто за віком групи зіставні ($p > 0,05$).

Більшість обстежуваних жінок у всіх групах були у віці від 19 до 35 років (у ретроспективній групі – 91,0%, у проспективній групі – 86,7%, у контрольній групі – 90,0%). Серед жінок цих груп, за винятком контрольної, зразково однакова кількість жінок «юного» і «літнього» дітородного віку.

У ході дослідження був вивчений характер соматичної патології у пацієнток ретроспективної, проспективної і контрольної груп.

За частотою і спектром супутньої екстрагенітальної патології групи були зіставні ($p > 0,05$), тобто значущих відмінностей у групах не виявлено, тоді як достовірні відмінності спостерігалися у всіх основних групах порівняно з контролем.

Також були проаналізовані основні дані акушерсько-гінекологічного анамнезу: статистично достовірних відмінностей між ретроспективною і проспективною групами не виявлено ($p < 0,05$), тоді як порівняно з контролем у всіх основних групах спостерігалися достовірні відмінності.

Гінекологічно здорових жінок у ретроспективній групі було статистично значуще ($p < 0,01$) менше, ніж у контрольній. Питома вага безплідності в анамнезі – у 5 разів вище, ніж у контролі.

ПМФ відзначено у 21,0%, альгодисменорея – у 39,0% пацієнток, що вище, ніж у групі контролю, проте відмінності не досягли статистичної значущості. Позаматкову вагітність у жінок з аномаліями розвитку матки виявляли достовірно частіше, ніж у пацієнток групи контролю, при цьому 50% становили пацієнтки з асиметричною аномалією внутрішніх статевих органів – одностороною маткою, атопічна вагітність локалізувалася у рудиментарному розі.

Важливо відзначити також статистично значущу відмінність питомої ваги гіперандрогенії у ретроспективній групі ($19,0 \pm 1,9\%$) у порівнянні з контролем ($6,7 \pm 0,6\%$), що є однією з причин підвищення питомої ваги ІЦН у жінок з аномаліями розвитку матки.

Достовірно вище частота запальних захворювань внутрішніх статевих органів серед жінок ретроспективної групи ($12,0 \pm 1,2\%$) у порівнянні з групою контролю ($3,3 \pm 0,3\%$).

За даними ретроспективного дослідження, зі 100 жінок цієї групи обтяжений акушерський анамнез (ОАА) установлений у 73 пацієнток ($73,0 \pm 7,6\%$), для порівняння: у групі контролю – лише у $13,3 \pm 6,2\%$ жінок ($p < 0,01$). У середньому на одну жінку доводилося по 1,5 вагітності (проти 0,6 у контролі).

Статистично значуще вище порівняно з контрольною групою ($p < 0,01$) була питома вага передчасних пологів в анамнезі ($6,7 \pm 0,6\%$ жінок), мимовільних викиднів ($39,0 \pm 3,9\%$ жінок), звичного невиношування ($17,0 \pm 1,7\%$ жінок). У $6,0 \pm 0,6\%$ жінок ретроспективної групи в анамнезі були перинатальні втрати; у $31,0 \pm 3,0\%$ пацієнток діагностована безплідність.

Результати проведених досліджень свідчать, що частота

невиношування у I триместрі вагітності у жінок з аномаліями розвитку матки становить 8,0%, а основними причинами є: замерла вагітність (3,0%); передчасне відшарування хоріона (3,0%) та інтраамніальне інфікування (2,0%).

У жінок з ВАРМ рівень передчасних пологів досягає 24,0%, причому є дві основні причини – передчасний розрив плодових оболонок (10,0%) та неефективне лікування загрози переривання вагітності (10,0%), а у 4,0% – антенатальна загибель плода.

Сумарна частота репродуктивних втрат (невиношування та передчасні пологи) залежить від форми ВАРМ: при внутрішній перегородці матки – 36,0%; при дворогій матці – 32,1%; при сідлоподібній матці – 21,7%; при подвоєнній матці – 16,7% та при односторогій матці – 13,3%.

Характерною особливістю формування хоріона у пацієнток з аномаліями розвитку матки була його підвищена здібність до міграції, причому у 13,3% випадків плідне яйце локалізувалося у нижній третині порожнини матки, у 13,3% констатували передлежання хоріона, у 16,7% – хоріон доходить до внутрішнього зіву. Мігруючи у подальшому, хоріон змінює основну локалізацію, розташовуючись спочатку переважно у дні, потім по задній або по передній стінці: зі збільшенням терміну гестації поширюється у дні, частково по передній або по задній і по боковій стінках.

Використання удосконаленого нами алгоритму дозволяє знизити частоту невиношування з 8,0% до 3,3%; передчасних пологів – з 24,0% до 13,3%, а також сумарну частоту перинатальної патології – на 10,0%.

ВИСНОВКИ

Результати проведених досліджень свідчать про високу частоту невиношування вагітності у жінок з вродженими аномаліями розвитку матки. Проведений ретроспективний аналіз дозволив науково обґрунтувати необхідність удосконалення алгоритму діагностичних та лікувально-профілактичних заходів. Упровадження удосконаленого нами алгоритму дозволило суттєво знизити частоту невиношування вагітності у I триместрі, а також передчасних пологів, що дозволило покращити перинатальні наслідки розродження.

Профилактика невынашивания беременности у женщин с врожденными аномалиями развития матки

В.И. Бойко, Ю.С. Волина-Стаخورная

снижение частоты невынашивания беременности у женщин с врожденными аномалиями развития матки (ВАРМ) на основе научного обоснования и внедрения усовершенствованного алгоритма диагностических и лечебно-профилактических мероприятий.

Были проведены ретроспективное обследование 100 женщин с ВАРМ, проспективное обследование 30 женщин с ВАРМ, которые получали лечение по усовершенствованному нами алгоритму.

Частота невынашивания в I триместре беременности у женщин с аномалиями развития матки составила 8,0%, а основными причинами были: замершая беременность (3,0%); преждевременная отслойка хоріона (3,0%) и интраамниальное инфицирование (2,0%). У женщин с ВАРМ уровень преждевременных родов достигает 24,0%, причем основными являются две причины – преждевременный разрыв плодных оболочек (10,0%) и неэффективное лечение угрозы прерывания беременности (10,0%), а у 4,0% – антенатальная гибель плода.

Использование усовершенствованного нами алгоритма позволяет снизить частоту невынашивания с 8,0% до 3,3%; преждевременных родов – с 24,0% до 13,3%, а также суммарную частоту перинатальной патологии – на 10,0%.

невынашивание, врожденные аномалии развития матки, профилактика.

Prophylaxis of not incubation of pregnancy at women with congenital anomalies of development of uterus

V.I. Boyko, Yu.S. Volina-Stakhornaya

depression of frequency of not incubation at women with congenital anomalies of development of uterus on the basis of scientific justification and introduction of advanced algorithm of diagnostic and treatment-and-prophylactic actions.

Retrospective inspection of 100 women with congenital anomalies of development of uterus, prospective inspection of 30 women with congenital anomalies of development of uterus who received the algorithm improved by us.

Not incubation frequency in 1 trimester of pregnancy at women with anomalies of development of uterus made 8,0%, and the main reasons were: the stood pregnancy (3,0%); premature amotio of chorion (3,0%) and intraamniale becoming infected (2,0%). At women with congenital anomalies of development of uterus level of premature births reaches 24,0%, and the main are two reasons – premature rupture of fetal covers (10,0%) and noneffective treatment of threat of an abortion (10,0%), and at 4,0% the antenatal death of fetus takes place.

Use of the algorithm improved by us allows to reduce not incubation frequency from 8,0% to 3,3%; premature births – from 24,0% to 13,3%, and also the cooperative frequency of perinatal pathology – for 10,0%.

not incubation, congenital anomalies of development of a uterus, prophylaxis.

Сведения об авторах

Бойко Владимир Иванович – Кафедра акушерства и гинекологии медицинского института Сумского государственного университета, 40018, г. Сумы, ул. Санаторная, 31; тел.: (0542) 66-09-48

Волина-Стахорная Юлия Сергеевна – Кафедра акушерства и гинекологии медицинского института Сумского государственного университета, 40018, г. Сумы, ул. Санаторная, 31; тел.: (0542) 66-09-48

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

- | | | | |
|--|---|--|---|
| 1. Адамян Л.И., 2014. Оперативная гинекология детей и подростков. М.: Элком: 208. | 3. Коколина В.Ф., 2015. Гинекология детского возраста. М.: Медпрактика : 267 с. | 5. Милованов А.П., 2009. Патология системы мать–плацента–плод. М.: Медицина: 447 с. | научных работ співробітників НМАПО імені П.Л.Шупика: 24: 6: 165–169. |
| 2. Богданова Е.А., 2010. Гинекология детей и подростков. М.: Медицинское информационное агентство : 332. | 4. Мартыш Н.С., 2015. Клинико-эхографические особенности аномалий развития матки и влагалища // Sono Ace International: 6: 60–71. | 6. Сазонова М.О., 2015. Перинатальні наслідки плацентарної дисфункції у жінок з аномаліями розвитку матки // Збірник | 7. Сазонова М.О., 2016. Профілактика перинатальної патології у жінок з аномаліями розвитку матки // Здоров'я жінчини: 5: 87–91. |

Статья поступила в редакцию 01.09.17

Н О В О С Т И М Е Д И Ц И Н Ы

ИЗЛЕЧЕНИЕ ДВОИХ ДЕТЕЙ ОТ РАКА
С ПОМОЩЬЮ РЕДАКТОРА ГЕНОВ

С каждым годом развитие медицины идет вперед. Каждый шаг - это своя маленькая победа. Последние тенденции в развитии медицины указывают путь к внимательному изучению генетики. Коррекция генов позволяет бороться с самыми сложными заболеваниями. Двое маленьких пациентов (одному 18 месяцев, второму - 16 месяцев) излечились от острой стадии лейкемии. Терапия, основанная на антигенных рецепторах и коррекции генома, позволила прийти младенцам к успешному выздоровлению.

С помощью связи с сигнализировавшими доменами, активиру-

ются Т-клетки, которые имеют одну из основных ролей в активации иммунного ответа. Таким образом, для борьбы с раком организм использует собственные иммунные клетки, которые отредактированы для успешного противостояния болезни.

Конечно, обозначить четкую роль данной процедуры в случаях выздоровления детей очень сложно. До того, как была применена данная технология, маленькие пациенты уже проходили химиотерапии и пересадку стволовых клеток.

Однако, врачи клиники считают, что это определенный про-

рыв в лечении раковых заболеваний. Данная методика требует еще многих клинических испытаний и наблюдений, однако она подаёт большие надежды, в развитии методик лечения.

Напомним, что это не первые исследования генетического редактора. С помощью данной методики, ранее было успешно излечение взрослой мыши от заболевания дистрофии Дюшенна острой формы. В 2015 году, был спасен больной лейкемией с помощью той же модификации генов.

Источник: med-expert.com.ua

Особливості акушерської та перинатальної патології у жінок з недиференційованою дисплазією сполучної тканини

А.Л. Костюк

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

вивчення особливостей акушерської та перинатальної патології у жінок з недиференційованою дисплазією сполучної тканини.

Обстежено 100 пацієнток з клініко-лабораторними ознаками недиференційованої дисплазії сполучної тканини. На підставі отриманих результатів пацієнтки були розподілені на дві групи: основну групу – 50 жінок (вираженість ≥ 6 балів), яких розцінювали як пацієнток з вираженою недиференційованою дисплазією сполучної тканини, і групу порівняння – 50 жінок (вираженість < 6 балів), яких розцінювали як пацієнток без вираженої недиференційованої дисплазії сполучної тканини.

Результати проведених досліджень свідчать про високу частоту акушерської та перинатальної патології у вагітних жінок з клініко-лабораторними та функціональними ознаками недиференційованої дисплазії сполучної тканини.

Отримані результати є підставою для удосконалення алгоритму діагностичних та лікувально-профілактичних заходів у жінок з недиференційованою дисплазією сполучної тканини.

недиференційована дисплазія сполучної тканини, акушерська та перинатальна патологія.

Недиференційована дисплазія сполучної тканини (нДСТ) зумовлена як значною поширеністю даної патології у популяції (частота окремих її проявів, за даними різних авторів, коливається від 26 до 80%), так і різноманітністю та важкістю її клінічних проявів [1, 2]. Сьогодні дисплазія сполучної тканини (ДСТ) трактується як група генетично гетерогенних та клінічно поліморфних патологічних станів, для яких характерне порушення формування сполучної тканини (СТ) в ембріональний та постнатальний періоди, і поєднує в собі низку генних синдромів (Марфана, Елерса–Данлоса) та недиференційовані форми з мультифакторіальними механізмами розвитку.

Незважаючи на високий ризик виникнення ускладнень при диференційованій дисплазії сполучної тканини (дДСТ), на практиці особливо часто доводиться стикатися з нДСТ. На відміну від синдромних форм прояву, нДСТ нерідко залишаються без належної уваги. У той самий час універсальність сполучнотканинного дефекту при нДСТ передбачає різноманітність вісцелярних змін, частина з яких може мати серйозні клінічні наслідки.

В акушерській практиці проблема нДСТ вельми актуальна, оскільки поширеність даного синдрому сягає 80% серед жінок репродуктивного віку [3, 4]. Ураховуючи системність ураження, нДСТ може чинити негативний вплив на перебіг вагітності, призводити до виникнення перинатальної захворюваності та смертності новонароджених. Так, загроза переривання вагітності становить 50% у жінок з нДСТ [5, 6]. Також при нДСТ дуже часто спостерігається плацентарна

дисфункція (ПД), передчасне вилиття навколоплідних вод тощо [1, 7].

Проте відомості про особливості перебігу вагітності та пологів у таких жінок суперечливі, ефективність використовуваних лікувально-профілактичних заходів недостатня та суперечлива, що стало підставою для проведення наукового дослідження з даного питання.

Мета дослідження: вивчення особливостей акушерської та перинатальної патології у жінок з нДСТ.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Було обстежено 100 пацієнток з клініко-лабораторними ознаками нДСТ.

На підставі отриманих результатів пацієнтки були розподілені на дві групи: основну групу – 50 жінок (вираженість нДСТ ≥ 6 балів), які вважалися пацієнтками з вираженою нДСТ, та групу порівняння – 50 жінок (вираженість нДСТ < 6 балів), які вважалися пацієнтками без вираженої нДСТ.

Критеріями залучення пацієнток у дослідження були:

- наявність ознак нДСТ;
- вік пацієнток від 18 до 45 років;
- термін вагітності 38–40 тиж;
- наявність рубця на матці після операції кесарева розтину.

Критерії виключення:

- диференційовані форми ДСТ;
- тяжка екстрагенітальна патологія;
- багатоплідна вагітність.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Усі пацієнтки були зіставні за віком та соматичним здоров'ям. Вік залучених до дослідження вагітних коливався від 22 до 45 років і становив у середньому $30,2 \pm 1,2$ року та $28,2 \pm 0,9$ року відповідно по групах.

У соматичному анамнезі пацієнток основної групи серед захворювань серцево-судинної системи значний відсоток становив порок мітрального клапана (ПМК) – 20,0% (OR=4,4; CI=2,9–5,8) і вегетосудинна дистонія (ВСД) – 46,0%, (OR=1,7; CI=1,4–2,6). Крім того, у пацієнток даної групи у 2,5 рази частіше реєстрували варикозну хворобу. Під час вивчення захворювань травного тракту була відзначена більш висока частота виникнення хронічного гастриту – 22,0% (OR=1,6; CI=1,3–2,2) та гастродуоденіту – 8,0% (OR=3,2; CI=2,1–4,9) в основній групі. Також у цій групі вдвічі частіше діагностували виразкову хворобу дванадцятипалої кишки та дискінезію жовчовивідних шляхів (OR=0,3; CI=0,1–1,7). Серед захворювань сечовидільної системи у пацієнток основної групи частіше діагностували хронічний пієлонефрит – 20,0% (OR=3,3; CI=2,1–4,9), і лише у цій групі відзначено нефроптоз (4,0%) та сечокам'яну хворобу (6,0%).

За даними низки авторів [1, 2], до найчастіших клінічних проявів нДСТ належить міопія. Згідно з отриманими результатами, відзначено високу частоту міопії в основній групі з переважанням міопії середнього – 20,0% та високого – 8,0% ступеня (OR=1,4; CI=1,1–2,9), з хірургічною корекцією – 4,0%. Крім того, в основній групі у 4 рази частіше виявляли астигматизм. Аналіз захворювань ендокринної системи у групах не виявив достовірних відмінностей за частотою, тоді як в основній групі частіше відзначали вузловий зоб – 4,0% (OR=2,0; CI=0,1–2,8) та автоімунний тиреоїдит – 8,0% (OR=1,4; CI=0,9–2,6). Крім того, лише в основній групі відзначено патологію грудних залоз (фіброзно-кістозну мастопатію) – 10,0%, з них 2,0% пацієнток свідчили про перенесені операції на грудній залозі в анамнезі. Під час вивчення опорно-рухового апарату з метою уточнення міри вираженості нДСТ було виявлено переважання сколіозу та плоскостопості в основній групі. Крім того, 12,0% (OR=2,3; CI=1,3–3,9) обстежених пацієнток основної групи інформували про вихви в анамнезі.

Інші автори відзначають, що нДСТ впливає на стан репродуктивного здоров'я, перебіг вагітності і пологів, що зумовило зацікавленість вивчення акушерського і гінекологічного анамнезу [3, 4].

Переважну більшість пацієнток обох груп раніше спостерігали та лікували з приводу різних захворювань жіночих статевих органів. Під час вивчення структури гінекологічної захворюваності в основній групі було відзначено високу частоту виникнення цервіциту – 66,0% (OR=1,4; CI=1,2–2,3) та хронічного сальпінгоофориту – 16,0% (OR=3,3; CI=2,1–3,8). Дисфункцію яєчників діагностували лише у пацієнток основної групи – 10,0% (OR=2,4; CI=1,9–3,7). Достовірних відмінностей стосовно інших нозологій у групах виявлено не було (ендометріоз – 8,0 і 6,0% (OR=1,2; CI=0,5–2,0), безплідність – 10,0 і 10,0% (OR=1,2; CI=0,2–2,2) відповідно).

За даними літератури [5–7], автоімунний компонент є одним із значущих факторів у патогенезі ДСТ, у зв'язку з чим було проведено аналіз вихідної інфекційно-запальної захворюваності з визначенням спектра можливих збудників. Серед збудників у пацієнток основної групи переважали вірус простого герпесу (ВПГ) – 20,0% (OR=1,7; CI=0,5–2,4) та цитомегаловірус (ЦМВ) – 14,0% (OR=2,4; CI=0,2–3,7), а також уреаплазма – 18,0% (OR=1,2; CI=0,3–1,8) та мікоплазма – 6,0% (OR=2,0; CI=0,1–1,2).

Більшість пацієнток, включених у дослідження, народжували повторно. У кожній четвертій пацієнтки основної групи і кожній п'ятій пацієнтки групи порівняння відзначено штучні аборти в анамнезі. Проте в основній групі у 4 рази частіше відзначали ранні викидні – 12,0% (OR=3,9; CI=2,7–7,0), також лише у цій групі відзначено пізні мимовільні викидні – 8,0%. Наведене вище свідчить про несприятливий акушерський анамнез при нДСТ, що необхідно враховувати під час планування вагітності у даних пацієнток.

Одним із частих ускладнень I триместра у вагітних з нДСТ є ранній токсикоз, який досягає 48,6% [1]. При цьому спостерігається пряма достовірна кореляція між ступенем тяжкості клінічної картини і частотою розвитку та тяжкістю раннього токсикозу. У даному дослідженні також відзначено високу частоту раннього токсикозу. Так, перебіг даної вагітності у I триместрі у пацієнток основної групи ускладнювався раннім токсикозом у 58,0% (OR=1,4; CI=1,2–3,9). Крім того, відшарування хоріона реєстрували у 8,0% (OR=1,6; CI=1,2–4,9), а загрозу переривання – у 48,0% (OR=1,5; CI=1,2–2,7). Останнє узгоджується з даними літератури [2], де інформується про високу частоту загрози переривання вагітності (до 50%) у жінок з нДСТ.

Також був установлений ускладнений перебіг II триместра у формі загрози переривання у 42,0% (OR=3,1; CI=1,3–8,6), з формуванням істміко-цервікальної недостатності (ІЦН) – у 8,0% випадків (OR=3,1; CI=1,6–8,9), що потребувало проведення хірургічної корекції у пацієнток основної групи. Слід зазначити, що у переважній більшості пацієнток хірургічну корекцію проводили і під час попередньої вагітності. Також в основній групі частіше відзначали преєклампсію (4,0%) і гіперандрогенію (6,0%).

З особливостей перебігу III триместра вагітності слід зазначити високу частоту загрози передчасних пологів – 20,0% (OR=2,1; CI=1,6–4,5), плацентарної дисфункції – 34,0% (OR=3,7; CI=2,1–7,9) і дистресу плода – 18,0% (OR=2,7; CI=1,8–5,3). Також у пацієнток основної групи частіше реєстрували патологію навколоплідних вод у формі багато- і маловоддя, однак ці відмінності не мали статистичної значущості.

Більшість пацієнток було розроджено через природні пологові шляхи – 80,0 і 84,0% відповідно. Слід зазначити, що основними показаннями до оперативного розродження були передчасне вилиття навколоплідних вод за відсутності ефекту від пологозбудження – 10,0 і 4,0% (OR=2,0; CI=1,2–4,5); слабкість пологової діяльності – 12,0 і 2,0% (OR=1,6; CI=0,9–6,2); дистрес плода – 6,0 і 2,0% (OR=1,5; CI=1,2–6,3) відповідно.

За даними сучасної літератури [5], у пацієнток з ДСТ відзначається більш висока частота аномалій пологової діяльності і, як наслідок, більш тривалі пологи. Тривалість I періоду пологів становила 9 год 31 хв і 8 год 53 хв, II періоду – 22 і 19 хв, а III періоду – 16 і 9 хв відповідно в основній групі і групі порівняння. Тобто, незважаючи на відсутність достовірних відмінностей було встановлено, що у пацієнток з нДСТ відзначали більш тривалий перебіг пологів, зумовлений, очевидно, особливостями структурної організації СТ. Зазначеним може бути зумовлена більш висока частота ускладненого перебігу пологів. В основній групі під час пологів вірогідно частіше діагностували слабкість пологової діяльності – 12,0% випадків. Також частіше відзначали слабкість перейм і дискоординацію пологової діяльності, що не мали статистичної значущості, однак виявилися показаннями до екстреного оперативного розродження. Крім того, перебіг пологів у пацієнток основної групи частіше ускладнювався розривами піхви – 12,0% (OR=1,6; CI=1,2–2,9) і шийки матки – 18,0% (OR=1,3; CI=1,1–3,6). При цьому у 6,0% пацієнток основної групи відзначено утворення гематом, що потребували хірургічного лікування. Перебіг послідового періоду у пацієнток з більш вираженими симптомами нДСТ частіше ускладнювався щільним прикріпленням плаценти – 6,0% (OR=1,2; CI=0,9–3,6), у зв'язку з чим проводили операцію ручного відділення плаценти й виділення посліду. Середня крововтрата при розродженні становила 363,6±24,5 мл і 312,7±22,9 мл за групами відповідно.

Вивчення особливостей перебігу післяпологового періоду не виявило статистично значущих відмінностей, однак у пацієнток основної групи частіше діагностували ендометрит – 2,0% (OR=1,2; CI=0,2–3,7), субінволюцію – 6,0% (OR=1,4; CI=0,3–6,3), також тільки в основній групі фіксували випадки пізньої післяпологової кровотечі, що вимагали хірургічного лікування.

Також був вивчений результат пологів для плода й перебіг раннього неонатального періоду у немовлят. Як впливає з отриманих даних, діти матерів основної групи мали більш високі показники масо-зростового коефіцієнта й більш низьку оцінку стану за шкалою Апгар при народженні, однак результати не мали статистичної значущості. Надалі протягом раннього неонатального періоду у немовлят основної групи частіше відзначали неонатальну жовтяницю –

20,0% (OR=1,8; CI=1,3–3,7), гіпотрофію – 10,0% (OR=1,8; CI=1,1–3,2), крововилив у склери – 18,0% (OR=3,4; CI=2,2–8,7). Також у цих дітей частіше діагностували синдром зривування – 4,0% (OR=1,4; CI=0,2–3,7).

Вивчення особливостей перебігу післяпологового періоду не виявило статистично значущих відмінностей у пацієнток обох груп. Під час вивчення результату пологів для плода й перебігу раннього неонатального періоду у немовлят встановлено, що в основній групі частіше діагностували неонатальну жовтяницю, транзиторне тахіпное, а також тільки у цій групі зафіксований внутрішньочерепний крововилив. Крім того, в основній групі частіше виявляли затримку розвитку плода. Однак у низки пацієнток з нДСТ діти також при народженні мали ознаки нДСТ різного ступеня вираженості.

ВИСНОВКИ

Отже, перебіг вагітності, пологів і післяпологового періоду при недиференційованій дисплазії сполучної тканини (нДСТ) супроводжувався високою частотою розвитку ус-

кладень. У ході проведеного дослідження отримано дані про високу частоту раннього токсикозу, загрози переривання у різні терміни гестації. Крім того, було відзначено високу частоту плацентарної дисфункції й передчасного вилиття навколоплідних вод, що може бути наслідком порушення матково-плацентарної та плодової гемодинаміки і, як наслідок, – транспортної, трофічної, ендокринної, метаболічної функцій плаценти, морфологічним субстратом яких є різні форми порушення дозрівання плаценти. Крім високої частоти акушерських ускладнень у вагітних з нДСТ аналіз перебігу раннього неонатального періоду у їхніх немовлят також виявив високу частоту розвитку ускладнень.

Зазначене вище свідчить про значну роль нДСТ у розвитку акушерських і перинатальних ускладнень та зумовлює необхідність проведення комплексних досліджень з вивчення взаємозв'язку вираженості фенотипічних проявів даної патології з несприятливими наслідками для матері, плода й немовляти. Отримані результати є підставою для удосконалення алгоритму діагностичних та лікувально-профілактичних заходів у жінок даної групи.

Особенности акушерской и перинатальной патологии у женщин с недифференцированной дисплазией соединительной ткани

А.Л. Костюк

изучение особенностей акушерской и перинатальной патологии у женщин с недифференцированной дисплазией соединительной ткани.

Обследовано 100 пациенток с клинико-лабораторными признаками недифференцированной дисплазии соединительной ткани. На основе полученных результатов пациентки были разделены на две группы: основную группу – 50 женщин (выраженность ≥ 6 баллов), которых рассценивали как пациенток с выраженной недифференцированной дисплазией соединительной ткани, и группу сравнения – 50 женщин (выраженность < 6 баллов), которых рассценивали как пациенток без выраженной недифференцированной дисплазии соединительной ткани.

Результаты проведенных исследований свидетельствуют о высокой частоте акушерской и перинатальной патологии у беременных с клинико-лабораторными и функциональными признаками недифференцированной дисплазии соединительной ткани.

Полученные результаты являются основанием для усовершенствования алгоритма диагностических и лечебно-профилактических мероприятий у женщин с недифференцированной дисплазией соединительной ткани.

недифференцированная дисплазия соединительной ткани, акушерская и перинатальная патология.

Features of obstetric and perinatal pathology at women with an undifferentiated dysplasia of connecting tissue

A.L. Kostyuk

to study features of obstetric and perinatal pathology at women with undifferentiated dysplasia of a connecting tissue.

100 patients with clinical-laboratory signs of an undifferentiated dysplasia of connecting tissue are surveyed. On the basis of the received results of the patient were divided into two groups: the main – 50 women (expression of ≥ 6 points) whom regarded as patients with the expressed undifferentiated dysplasia of connecting tissue, and group of comparison – 50 women (expression < 6 points) whom regarded as patients without the expressed undifferentiated dysplasia of connecting tissue.

Results of the conducted researches testify to the high frequency of obstetric and perinatal pathology at pregnant women with clinical-laboratory and functional signs of an undifferentiated dysplasia of connecting tissue.

The received results are the basis for algorithm improvement the diagnostical and treatment-and-prophylactic actions at women with an undifferentiated dysplasia of connecting tissue.

undifferentiated dysplasia of connecting tissue, obstetric and perinatal pathology.

Сведения об авторе

Костюк Алевтина Леонтьевна – Кафедра акушерства, гинекологии и перинатологии Национальной медицинской академии последипломного образования имени П.Л. Шупика, 01011, г. Киев, ул. Арсенальная, 5; тел.: (044) 286-52-09

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Кесова М.И. Течение беременности и родов у пациенток с дисплазией соединительной ткани / М.И. Кесова // Вестник Национального медико-хирургического Центра имени Н.И. Пирогова. – 2011. – Т. 6, № 2. – С. 81–84.
2. Климанцев И.В. Дисплазия соединительной ткани и плацентарная недостаточность / И.В. Климанцев //

- Акушерство и гинекология. – 2009. – № 1. – С. 21–24.
3. Лукина Т.С. Математическое прогнозирование недифференцированной дисплазии соединительной ткани / Т.С. Лукина // Вестник новых медицинских технологий. – 2012. – № 4. – С. 69–70.
4. Павлов О.Г. Терапия препаратами магния при беременности у женщин с недифференцированной дисплазией

- соединительной ткани / О.Г. Павлов // Вестник новых медицинских технологий. – 2014. – № 1. – С. 5–10.
5. Сухих Г.Т. Беременность, роды и послеродовый период у женщин после операций на матке при недифференцированных формах дисплазии соединительной ткани / Г.Т. Сухих // Акушерство и гинекология. – 2010. – № 2. – С. 26–29.
6. Фадеева Т.С. Беременность у жен-

- щин с дисплазией соединительной ткани / Т.С. Фадеева // Вестник Рос. государственного медицинского университета. – 2015. – № 2. – С. 171–172.
7. Фадеева Т.С. Анализ течения беременности и родов у женщин с недифференцированной дисплазией соединительной ткани / Т.С. Фадеева // Вестник новых медицинских технологий. – 2009. – № 2. – С. 106–107.

Статья поступила в редакцию 01.09.17

Новий погляд на ендометріоз: роль відновлення повноцінного імунного нагляду над ектопічними клітинами ендометрія

С.М. Мельников¹, О.Ф. Тацький²

¹ДУ «Інститут урології АМН України», м. Київ

²Фонд «Камелін-Україна», ТОВ «Спіріка», м. Київ

У статті розглянуто роль імунологічних порушень у виникненні рецидивів генітального ендометріозу, а також наведено результати лікування цього захворювання.

вивчення впливу відновлення імунного гомеостазу за допомогою екзогенних пептидів на ефективність лікування ендометріозу.

Було проведено лікування ендометріозу у 68 жінок фертильного віку. У 48 пацієнток був діагностований ендометріоз матки (аденоміоз), у 20 – ендометріоз піхвової частини шийки матки. З метою вивчення ефективності препарату Камелін-Біо у лікуванні ендометріозу пацієнток було розподілено на дві групи.

У групі хворих, яким була призначена монотерапія гормональним препаратом, через 3 міс після закінчення курсу гормонального лікування спостерігалися рецидиви ендометріозу. Вони виникли внаслідок системних та локальних імунологічних порушень, що вірогідно призвели до ухилення ектопічних клітин ендометрія від імунного нагляду.

Завдяки властивості екзогенних пептидів препарату Камелін-Біо реагувати з регулювальними пептидами ектопічних клітин ендометрія виникають умови для повноцінного імунного нагляду за ендометріюїдними вогнищами. У групі хворих, яким застосовували препарат Камелін-Біо, зафіксована у 4 рази нижча частота рецидивів захворювання у порівнянні з групою контролю.

Лікування ендометріозу за допомогою комбінованого препарату прогестерону та естрагену є ефективним і сприяє стійкому регресу клінічної симптоматики захворювання. Перерва у застосуванні базової гормональної терапії призводить до рецидивів ендометріозу, що підтверджується інструментальними методами дослідження. Клінічний досвід підтверджує, що відновлення імунного гомеостазу пацієнток за допомогою препарату Камелін-Біо є важливим чинником підвищення ефективності лікування ендометріозу, приводить до клінічної ремісії і підвищує якість життя.

ендометріоз, ектопічні клітини ендометрія, апоптоз, Камелін-Біо, імунний гомеостаз, рецидиви, лікування.

Ендометріоз – доброякісне розростання тканини, за морфологічними і функціональними властивостями подібної до ендометрія. Генітальний ендометріоз (ГЕ) залишається значно поширеним захворюванням, виявляється у 0,5–5% фертильних жінок і у 25–40% жінок, які страждають на безплідність [1, 6, 7].

У структурі гінекологічної захворюваності ГЕ міцно утримує третє місце після запальних захворювань і міом матки, призводячи до значних порушень репродуктивної функції, стійкого больового синдрому, безплідності, порушення функції суміжних органів та інвалідизації у важких випадках [1, 8, 9].

Багато дослідників сходяться на думці, що захворювання має мультифакторіальний характер. До етіопатогенетичних можна віднести генетичні, ендокринні, імунні фактори, несприятливі екологічні умови тощо. Найбільш поширеною теорією патогенезу ендометріозу є уявлення про імплантацію життєздатних клітин ендометрія в області малого таза при ретроградній менструації – це переконливо продемонстровано у багатьох клінічних дослідженнях [8, 9, 11, 12, 19].

Немає ніякого сумніву в тому, що ендометріоз є гормонозалежним захворюванням. Засвідчено, що розвиток різних форм ендометріозу відбувається на тлі порушень функціонування гіпоталамо-гіпофізарно-яєчникової системи, до яких належать недостатність жовтого тіла, синдром неовулюючого фолікула та ін., що можуть призводити до безплідності внаслідок функціональної неповноцінності ендометрія та змін анатомо-функціональних взаємовідносин у малому тазі [10–12].

Установлено, що у пацієнток з ГЕ ендометріюїдні гетеротопії є додатковим джерелом утворення локальних естрогенів. У стромальних клітинах ендометріюїдних імплантів виявлений високий рівень активності ароматазної мРНК. Під впливом ферменту ароматази андростендіон усередині імплантата може перетворюватися в естрадіол. У свою чергу постійна локальна продукція естрогенів сприяє підвищенню утворення простагландинів E_2 ($ПГЕ_2$) внаслідок їхнього стимулювального впливу на фермент циклооксигеназу 2-го типу, який у більш високій концентрації представлений у клітинах строми ектопічно розташованого ендометрія. Створюється патологічне «замкнуте коло», яке пояснює взаємозв'язок проліферативних і запальних процесів, характерних для ендометріозу [7, 33, 35].

Вважають, що у здорових жінок клітини ендометрія не повинні вживати у разі їхньої ектопічної локалізації, поперше, внаслідок запрограмованої загибелі (апоптозу), по-друге, через вплив мікрооточення очеревини – компонентів, що містяться у перитонеальній рідині. Однак у пацієнток з ГЕ відзначається зниження апоптозу в клітинах ендометрія у порівнянні зі здоровими жінками, ще більш виражене в ектопічних вогнищах, унаслідок чого підвищується їхня проліферативна активність і посилюється здатність до аномальної імплантації. Велике значення може мати і зниження інгібуючого потенціалу мікрооточення очеревини (зокрема, нездатність клітин, що володіють цитотоксичними властивостями, до елімінації ектопічно розташованого ендометрія) [15, 17, 18].

Зовнішній ГЕ є зручною моделлю для вивчення порушень імунітету при патологічному розростанні ектопічно розташованих тканин. Важлива роль імунної системи у контролі проліферації і диференціювання клітин є одним з основних постулатів фундаментальної імунології, що розглядає неопластичні процеси як результат поломки наглядових функцій імунної системи. Ці уявлення дають додат-

Симптоми ендометріозу (В.А. Бенюк та співавт., 2007)

Типові	Менш типові	Більш рідкісні	Спостерігаються дуже рідко
Дисменорея	Дисхезія (порушення дефекації)	Часті позиви до сечовипускання	Гемоптизис (кровохаркання)
Диспареунія (статеві розлади)	Патологічні виділення	Гематурія	Кишкова непрохідність
Безплідність	Дисфункціональні маткові кровотечі	Кровотеча з прямої кишки	Водянка нирки та сечівника
Тазовий біль	Дизурія		Вузли у шкірі

кові можливості не лише для поліпшення діагностики, а й для розвитку методів терапії, пов'язаних зі змінами функцій різних компонентів імунної системи, що визначають протипухлинний імунітет. Стосовно цього найбільший інтерес представляє оцінювання декількох параметрів, що беруть участь у контролі проліферації і локалізації клітин, а також у механізмах неоангіогенезу та в регуляції процесів апоптозу.

Відомо, що головну роль в реалізації «наглядних» функцій імунної системи відіграють три компоненти – цитотоксичні лімфоцити, інтерферони і макрофаги [5, 16, 19, 20]. Незважаючи на безперечну важливість визначення маркерів системних змін імунітету, вважають, що основне значення у патогенезі зовнішніх форм ГЕ має усе-таки місцева взаємодія компонентів імунної системи і патологічно змінених клітин, тому особливе значення надається активності локальних факторів, зокрема макрофагів перитонеальної рідини. Регрес або прогресування вогнищ зовнішнього ГЕ зумовлюються взаємодією макрофагів зі стромальними ендометріальними клітинами із подальшим синтезом цитокінів (інтерлейкінів, факторів росту, інтерферонів), які зумовлюють загибель або, навпаки, посилення проліферації цих клітин [5, 16].

Отже, саме у вогнищі локалізації ендометріїдних гетеротопій відбуваються ті ключові біохімічні процеси, які визначають шляхи розвитку захворювання: або в бік його прогресування, або навпаки – у бік ремісії за рахунок лізису імплантів. Так, сучасні дослідження встановили, що ключову роль в ухиленні ектопічної тканини від імунного нагляду відіграють ядерні рецептори і коактиватори ядерних рецепторів. Коактивуючий пептид стероїдних рецепторів ядра SRC-1 (steroid receptor coactivator-1) здатний блокувати стимулювальний вплив TNF- α на фермент каспазу-8, що, у свою чергу, перешкоджає апоптозу клітин ектопічно розташованого ендометрія [13, 14]. Отже, селективна дія на коактиватори стероїдних ядерних рецепторів, надаючи можливість TNF- α запускати механізми програмування загибелі клітин ектопічної локалізації, відкриває перспективи у лікуванні ендометріозу.

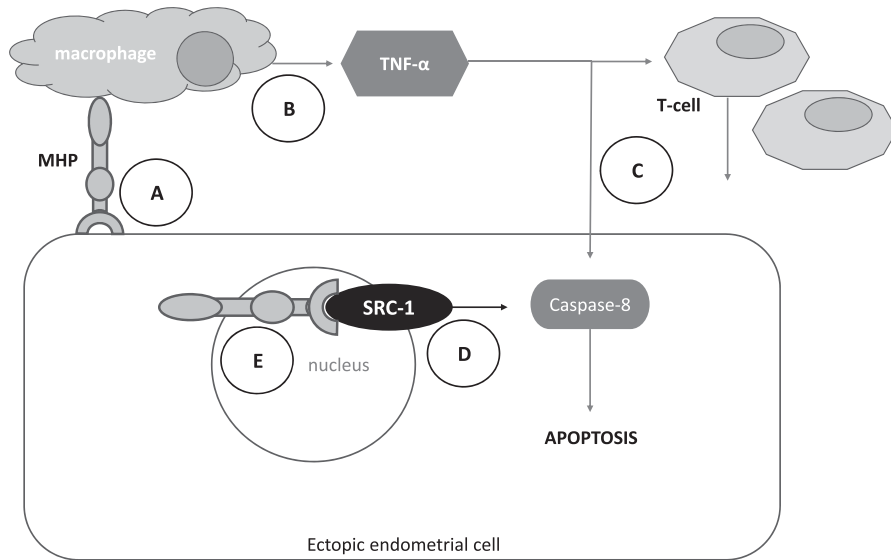
Оскільки ендометріоз є гормонозалежним захворюванням, більшість його симптомів має циклічний характер. Основні клінічні прояви ГЕ представлені у табл. 1 [1]. Важливою підмогою для встановлення правильного діагнозу є гінекологічний огляд і трансвагінальне, а за необхідності – трансректальне УЗД. Для діагностики глибоких інфільтративних форм з ураженням кишечника та інших органів малого таза бажано проведення тривимірною УЗД, а також КТ і МРТ. На жаль, усі ці методи не ефективні для виявлення перитонеальних форм ендометріозу, тому на сьогодні «золотим стандартом» для діагностики зовнішнього ГЕ є лапароскопія [21–24]. При цьому остаточний діагноз встановлюють тільки після гістологічного дослідження біоптату, взятого з перитонеальних вогнищ [27–30]. При гетеротопіях розмірами більше 3 см, що характеризуються глибоким

інфільтруючим ростом, гістологічне дослідження дозволяє не тільки підтвердити діагноз, але і виключити їхню малігнізацію, яку виявляють у рідкісних випадках [25, 26].

Для лікування пацієнок з ендометріозом найбільш часто використовують комбіновані оральні контрацептиви (КОК). КОК давно і міцно зайняли певну «нішу» у лікуванні ендометріозу, а саме – купірування дисменореї і, перш за все, альгоменореї (ефективність – 60–95%). Для лікування використовують препарати, що містять гестагенний компонент дієногест (дієногесту – 2 мг, етинілестрадіолу – 0,03 мг). Дієногест – прогестаген 4-го покоління (комбінація 19-нортестостерону і похідних прогестерону) у дозі 2 мг/сут був спеціально розроблений для лікування ендометріозу. Дієногест – єдиний прогестин, який у меншій дозі продемонстрував подібну ефективність з агоністами гонадотропін-рилізінг-гормону (ГнРГ). Препарат усуває спричинений ендометріозом біль: дисменорею, диспареунію, хронічний тазовий біль за рахунок атрофії ендометріїдних вогнищ. Спосіб застосування обговорюється, але багато хто воліє призначати препарат у безперервному режимі, що забезпечує відсутність менструально-подібних реакцій. За даними Р. Vercellini та співавторів, КОК після видалення ендометрію знижують ризик виникнення рецидиву або продовжують тривалість постцидивного періоду [31]. Препаратами вибору для лікування і реабілітації пацієнок з ендометріозом є також агоністи ГнРГ, що справляють антиестрогенну, антигестагенну, антигонадотропну і антиандрогенну дію. Ще однією групою препаратів, які використовують при ендометріозі, є прогестагени. Левоноргестрел – синтетичний гестаген з групи 19-норстероїдів – один з найбільш сильнодіючих прогестинів з максимальною біологічною активністю і вираженою антиестрогенною, антигонадотропною дією, слабкою андрогенною дією [32, 34].

У зв'язку з ключовою роллю імунної системи у патогенезі ГЕ великий інтерес представляють повідомлення про патогенетичне значення імунотропних препаратів у комплексному лікуванні зовнішнього ГЕ. Важливою умовою успішного використання імункоректорів є їхній вплив не тільки на системні компоненти імунної системи, але і на локальні фактори, що зумовлюють формування та розвиток ендометріїдних вогнищ.

У розпорядженні українських медиків у 2015 році з'явився інноваційний препарат екзогенних пептидів Камелін-Біо. Камелін-Біо не є імунomodулятором, імуностимулятором чи імункоректором у звичному розумінні. На відміну від загальноновідомих імунотропних препаратів, Камелін-Біо забезпечує імунну систему необхідними умовами і максимальними можливостями для потужної і високоефективної протидії онкологічним захворюванням, бактеріальним і вірусним інфекціям. У склад Камеліну-Біо входять біологічно активні речовини, у тому числі екзогенні пептиди, отримані з гірського меду за допомогою контролюваного гелевого електрофорезу. МНР (МНР –



Мал. 1. Механізм дії Камелін-Біо при ендометріозі. Екзогенний пептид МНР інтегрується у мембрану ектопічно розташованої клітини ендометрія та залучає до взаємодії макрофаг (А); макрофаг активується та синтезує $\text{TNF-}\alpha$ (В), що сприяє рекрутингу неактивних Т-лімфоцитів та ініціації програмованої загибелі клітини (апоптозу) за допомогою біохімічного каскаду, де ключову роль відіграє каспаза-8 (С); коактиватор стероїдних рецепторів SRC-1 пригнічує активність каспази-8, що може дозволити ектопічно розташованій клітині уникнути апоптозу (D); екзогенний пептид МНР блокує SRC-1 і, таким чином, робить апоптоз клітини невідворотним (E)

mountain honey peptides, пептиди гірського меду) – представники одного з найбільш еволюційно найдавніших сімейств протеїнів. МНР, потрапляючи в організм, вступають у складні і різноманітні пептидно-пептидні взаємодії з регульованими протеїнами людини. Адже неодноразово доведено, що пептиди рослин і тварин за будовою і функціями схожі на дефенсины і аларміни і здатні активувати імунні реакції в організмі [2, 3]. Пептиди Камеліну-Біо (МНР) завдяки ефекту тканинного накопичення (ТАЕ – tissue accumulation effect) за допомогою периферійних пептидних ланцюгів приєднуються до клітинних мембран ектопічно розташованого ендометрія і таким чином провокують їхні більш продуктивні взаємодії з Т-лімфоцитами, NK-клітинами та макрофагами [2, 4]. Макрофаги синтезують $\text{TNF-}\alpha$ та ліцензують ще більшу кількість інших фагоцитів і Т-клітин, що, у свою чергу, приводить до посилення імунного нагляду за патологічним вогнищем. І головне – завдяки своїй еволюційно запрограмованій здатності реагувати з іншими білковими структурами екзогенні пептиди Камеліну-Біо пригнічують активність гена SRC-1, водночас надаючи можливість $\text{TNF-}\alpha$ ініціювати програмовану загибель (апоптоз) клітини ендометрія ектопічної локалізації (мал. 1) [4, 13, 14, 16].

Мета дослідження: вивчення впливу відновлення імунного гомеостазу за допомогою екзогенних пептидів на ефективність лікування ендометріозу.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

У клініці сексології та андрології ДУ «Інститут урології АМН України» проведено лікування ендометріозу у 68 жінок фертильного віку. У 48 пацієнток був діагностований ендометріоз матки (аденоміоз), у 20 – ендометріоз піхвової частини шийки матки. З метою вивчення ефективності препарату Камелін-Біо у лікуванні ендометріозу пацієнток було розподілено на дві групи: у групі дослідження ($n=34$) хворі отримували комбінований препарат прогестагену та естрагену (дієногест 2 мг + етинілестрадіол 0,03 мг) 1 раз на

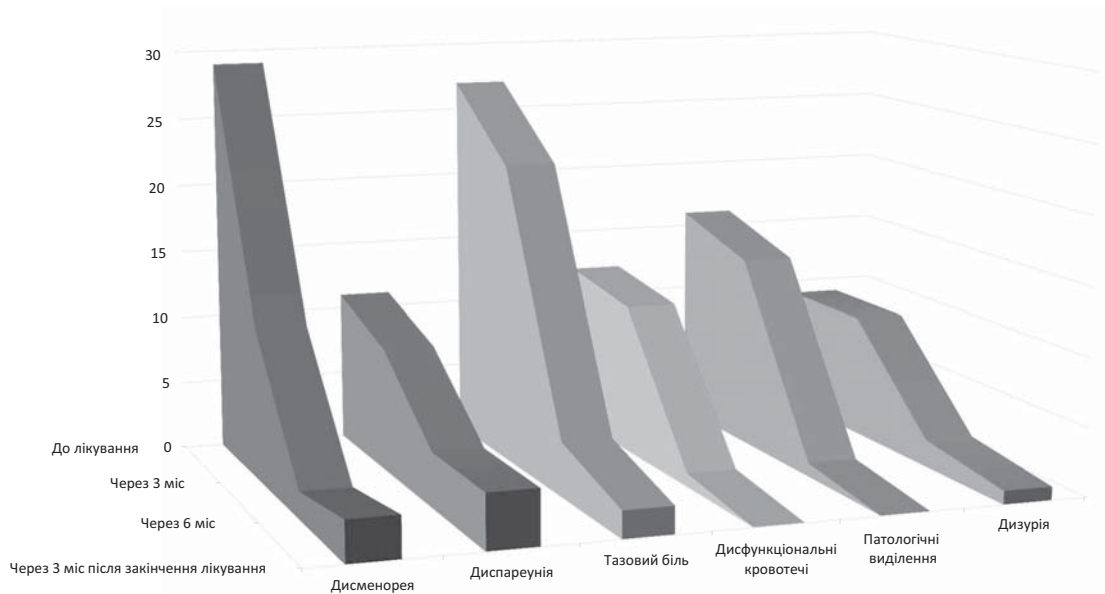
добу протягом 180 днів, а також як гармонізатор імунного гомеостазу препарат Камелін-Біо з першого дня гестагенової терапії по 1 капсулі 3 рази на день за 30 хв до їди разом з водою протягом 20 днів, перерва – 8 днів. Після перерви пацієнтки отримували повторний курс ще 20 днів, знову 8 днів перерва, потім третій і четвертий курси відповідно.

У групі порівняння (контроль; $n=34$) хворі отримували комбінований препарат прогестагену та естрагену (дієногест 2 мг + етинілестрадіол 0,03 мг) 1 раз на добу протягом 180 днів. У пацієнток з кольпоскопічно підтвердженим діагнозом ендометріозу піхвової частини шийки матки проводили видалення патологічних вогнищ із застосуванням аргонплазменної коагуляції. Моніторинг перебігу хвороби проводили з першого дня лікування з попередньою фіксацією клінічної симптоматики до початку терапії, через 3 та 6 міс, а також через 3 міс після закінчення курсу терапії.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

До початку лікування в обох групах хворих фіксували скарги на дисменорею, диспареунію, тазовий біль, дисфункціональні маткові кровотечі, дизуричні явища. Діагноз ендометріозу підтверджували за допомогою трансвагінального УЗД, гістероскопії та кольпоскопії. Під час гістероскопії у зоні дна і бічних стінок матки виявляли одиничні або множинні отвори (ендометріодні ходи) округлої, овальної або лінійної форми, темно-коричневого або темно-синього кольору. Також спостерігали розширення діаметра вивідних протоків залоз; нерівні, шорсткі, горбисті стінки порожнини матки; кістозне розширення гирл залоз (за типом «ендометріодних вічок») та аденіоміотичні вузли.

Кольпоскопічно у хворих визначали ендометріодні вогнища різної форми (точкового типу у формі «очок», смужок, округлої і багатокутної форми) і величини (від шпилькової голівки до майже повного ураження вагінальної



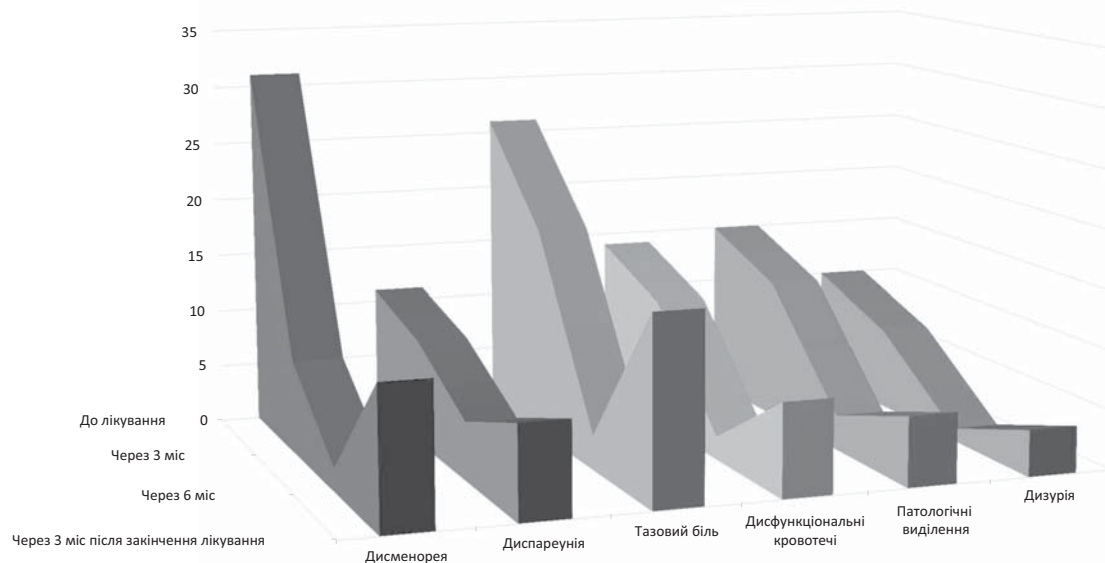
Мал. 2. Кількість хворих (N) з клінічними проявами ендометріозу у динаміці спостереження (група дослідження) у порівнянні з даними референтної групи (p≤0,05)

частини), розташовані як на передній і задній губах шийки матки, так і навколо зовнішнього маткового вічка. Також зустрічалися ектопічні вогнища, що мали вигляд псевдо-ерозій з наявністю закритих залоз, наповнених геморагічним вмістом. З метою верифікації діагнозу та диференціальної діагностики з іншими захворюваннями репродуктивної системи проводили гістологічне дослідження біоптатів патологічних вогнищ.

Протягом лікування в обох групах спостереження відзначали стійкий регрес клінічної симптоматики ендометріозу, починаючи з третього місяця терапії.

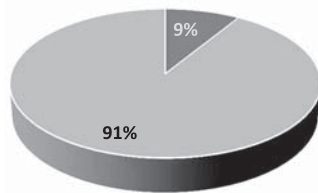
Якщо до початку лікування у групі дослідження дисменорею виявляли у 29 (85,3%) хворих, диспареунію – в 11 (32,4%) хворих, тазовий біль – у 27 (79,4%) хворих, дисфункціональні маткові кровотечі – у 12 (35,3%) хворих, патологічні виділення – у 16 (47,0%) хворих та дизуричні явища – у 9 (26,5%) хворих, то вже у другій точці моніто-

рингу дисменорея була зафіксована в 11 (32,4%) хворих, диспареунія – у 9 (36,5%), тазовий біль – у 22 (64,7%), дисфункціональні маткові кровотечі – в 11 (32,4%), патологічні виділення – у 14 (41,2%), дизуричні явища – у 9 (36,5%) хворих відповідно. Угрупі контролю спостерігалася аналогічна динаміка регресу клінічних проявів захворювання: якщо до початку лікування дисменорею діагностували у 31 (91,2%) хворої, диспареунію – в 11 (32,4%) хворих, тазовий біль – у 26 (76,5%) хворих, дисфункціональні маткові кровотечі – у 14 (41,2%) хворих, патологічні виділення – у 15 (44,1%) хворих та дизуричні явища – у 10 (29,4%) хворих, то вже у другій точці моніторингу дисменорея була зафіксована у 8 (23,5%) хворих, диспареунія – у 9 (36,5%), тазовий біль – у 18 (52,9%), дисфункціональні маткові кровотечі – в 11 (32,4%), патологічні виділення – у 12 (35,3%), дизуричні явища – у 7 (20,6%) хворих відповідно.

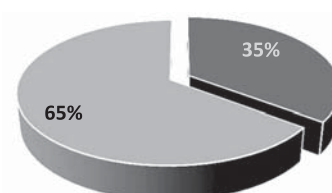


Мал. 3. Кількість хворих (N) з клінічними проявами ендометріозу у динаміці спостереження – група контролю

А



В

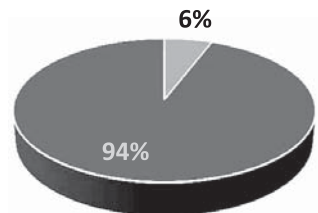


Мал. 4. Питова вага пацієнток із синдромом дисменореї через 6 міс після завершення курсу лікування:

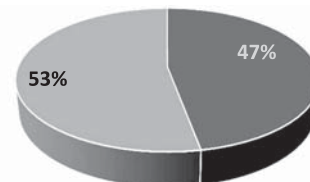
А – група дослідження*; В – референтна група

(* – у порівнянні з даними референтної групи, $p \leq 0,05$)

А



В



Мал. 5. Питова вага пацієнток зі скаргами на тазовий біль через 6 міс після завершення курсу лікування:

А – група дослідження*; В – референтна група

(* – у порівнянні з даними референтної групи, $p \leq 0,05$)

Регрес клінічної симптоматики в обох групах спостереження продовжувався і через 6 міс базової гестагенової терапії. У групі дослідження дисменореєю відзначали лише у 2 (5,9%) хворих, диспареунію – у 4 (11,8%) хворих, тазовий біль – у 4 (11,8%) хворих, дисфункціональні маткові кровотечі – в 1 (2,9%) хворої, патологічні виділення – в 1 (2,9%) хворої, дизуричні явища – у 2 (5,9%) хворих. В аналогічній точці моніторингу у групі контролю дисменореєю відзначали у 2 (5,9%) хворих, диспареунію – у 5 (14,7%), тазовий біль – у 3 (8,8%), дисфункціональні маткові кровотечі – у 2 (5,9%), патологічні виділення – у 3 (8,8%), дизуричні явища – в 1 (2,9%) хворої відповідно.

Треба відзначити, що відновлення менструального циклу було зареєстровано в обох групах спостереження вже через 2 міс після закінчення гормональної терапії. Слід також зазначити, що у групі дослідження у переважної більшості пацієнток не спостерігалось повернення клінічних проявів захворювання. Натомість у групі контролю у 13 пацієнток поновилися скарги на тазовий біль, а у 10 хворих після зникнення знов з'явилися явища дисменореї і ще у 3 пацієнток – скарги на диспареунію (мал. 2, 3).

Значний інтерес, на наш погляд, представляють результати моніторингу клінічних проявів захворювання через 3 міс після закінчення курсу гестагенової терапії. У групі пацієнток, які разом з базовою терапією протягом перших чотирьох місяців отримували Камелін-Біо, у жодної хворої не відзначено патологічних виділень та не фіксували дисфункціональні маткові кровотечі. Скарги на дизурію зберігалися в 1 (2,9%) хворої, на тазовий біль – у 2 (5,9%) хворих, на диспареунію – у 4 (11,8%) хворих, на дисменорею – у 3 (8,8%) хворих. У той самий час у референтній групі, на жаль, ми спостерігали повернення клінічних проявів ендометріозу у значній кількості пацієнток: дисменорею – у 12 (35,3%) хворих, диспареунію – у 8 (23,5%), тазовий біль – у 16 (47,0%), дисфункціональні маткові кровотечі – у 8 (23,5%), патологічні виділення – у 6 (17,6%), дизуричні явища – у 4 (11,8%).

Порівняння результатів лікування за запропонованими схемами свідчить, що у групі дослідження питова вага хво-

рих з характерними клінічними проявами ендометріозу через 6 міс після закінчення курсу терапії була відчутно меншою, ніж у референтній групі. Так, наприклад, у 91 % пацієнток, які як гармонізатор імунного гомеостазу отримували Камелін-Біо, не було проявів дисменореї. У той час як у групі контролю через 6 міс після закінчення лікування дисменореєю відзначено у 35% хворих (мал. 4). Також у групі дослідження залишилося лише 6 % пацієнток зі скаргами на тазовий біль, натомість у референтній групі у багатьох хворих скарги на тазовий біль поновилися після двомісячної перерви (мал. 5). Пацієнткам, у яких спостерігався рекурентний перебіг захворювання, повторно проводили гістероскопію і кольпоскопію – результати цих тестів підтверджували рецидиви. У групі дослідження рецидив був підтверджений у 4 (11,7%) пацієнток, у групі контролю – у 16 (47,0%) пацієнток.

Отже, у групі контролю ми спостерігали рецидиви ендометріозу, які були вирогідно спричинені не тільки перервою у застосуванні гормонального препарату, а й виникли внаслідок системних та локальних імунологічних порушень, що призвели до ухилення ектопічних клітин ендометрію від імунного нагляду.

ВИСНОВКИ

1. Лікування хворих на ендометріоз за допомогою комбінованого препарату прогестагену та естрагену є ефективним і сприяє стійкому регресу клінічної симптоматики захворювання. Перерва у застосуванні базової гормональної терапії призводить до рецидивів ендометріозу, що підтверджується інструментальними методами дослідження.

2. Відновлення імунного гомеостазу за допомогою препарату Камелін-Біо вочевидь створює умови для повноцінного імунного нагляду за ектопічними клітинами ендометрія, про що свідчить у 4 рази нижча частота рецидивів захворювання у групі дослідження порівняно з групою контролю.

3. Клінічний досвід підтверджує, що відновлення імунного гомеостазу є важливим чинником підвищення ефективності лікування ендометріозу, приводить до клінічної ремісії і підвищує якість життя пацієнток.

Новый взгляд на эндометриоз: роль восстановления полноценного иммунного надзора над эктопическими клетками эндометрия
С.Н. Мельников, А.Ф. Тацкий

В статье рассмотрена роль иммунологических нарушений в возникновении рецидивов генитального эндометриоза, а также приведены результаты лечения этого заболевания.

изучение влияния восстановления иммунного гомеостаза с помощью экзогенных пептидов на эффективность лечения эндометриоза.

Было проведено лечение эндометриоза у 68 женщин фертильного возраста. У 48 пациенток был диагностирован эндометриоз матки (аденомиоз), у 20 – эндометриоз влагалищной части шейки матки. С целью изучения эффективности препарата Камелин-Био в лечении эндометриоза пациентки были разделены на две группы.

В группе больных, которым была назначена монотерапия гормональным препаратом, через 3 мес после окончания курса гормонального лечения наблюдались рецидивы эндометриоза. Они возникли в результате системных и локальных иммунологических нарушений, что привело к уклонению эктопических клеток эндометрия от иммунного надзора.

Благодаря свойству экзогенных пептидов препарата Камелин-Био реагировать с регулируемыми пептидами эктопических клеток эндометрия возникают условия для полноценного иммунного надзора за эндометриоидным очагом. В группе больных, у которых применяли препарат Камелин-Био, зафиксирована в 4 раза меньше частота рецидивов заболевания по сравнению с группой контроля.

Лечение эндометриоза с помощью комбинированного препарата прогестерона и эстрагенов является эффективным и способствует устойчивому регрессу клинической симптоматики заболевания. Перерыв в применении базовой гормональной терапии приводит к рецидивам эндометриоза, что подтверждается инструментальными методами исследования. Клинический опыт подтверждает, что восстановление иммунного гомеостаза пациенток с помощью препарата Камелин-Био является важным фактором повышения эффективности лечения эндометриоза, приводит к клинической ремиссии и улучшает качество жизни.

эндометриоз, эктопические клетки эндометрия, апоптоз, Камелин-Био, иммунный гомеостаз, рецидивы, лечение.

A new look at endometriosis: the role of restoring of full immune surveillance over ectopic cells of the endometrium
S.M. Melnikov, O.F. Tatsky

The article deals with the role of immunological disorders in the occurrence of genital endometriosis recurrences, as well as the results of treatment of this disease.

the study of the effect of restoring immune homeostasis with the help of exogenous peptides on the effectiveness of the treatment of endometriosis.

Endometriosis was treated in 68 women of childbearing age. In 48 patients, uterine endometriosis (adenomyosis) was diagnosed, and 20 cases were endometriosis of the vaginal part of the cervix. In order to study the effectiveness of Camelyn-Bio in the treatment of endometriosis, patients were divided into two groups.

In the group of patients who were prescribed hormonal monotherapy, 3 months after the end of the course of hormonal treatment, recurrence of endometriosis was observed. They arose due to systemic and local immunological disorders, which probably led to ectopic endometrial cells from immune surveillance.

Due to the properties of the exogenous peptides of the Camelyn-Bio preparation, reacting with the regulatory peptides of the ectopic cells of the endometrium, there are conditions for a complete immunological surveillance of the endometrium foci. In the group of patients treated with Camelyn-Bio, the incidence of relapse was 4 times lower than that of the control group.

Treatment of endometriosis with the combined progestogen and estragon drug is effective and contributes to a sustained regression of the clinical symptoms of the disease. A break in the use of basic hormonal therapy leads to relapses of endometriosis, which is confirmed by the instrumental methods of research. Clinical experience confirms that the restoration of the immune homeostasis of patients with the Camelyn-Bio preparation is an important factor in increasing the effectiveness of endometriosis treatment, leads to clinical remission and improves the quality of life.

endometriosis, ectopic cells of the endometrium, apoptosis, Camelyn-Bio, immune homeostasis, relapses, treatment.

Сведения об авторах

Мельников Сергей Николаевич – ГУ «Институт урологии АМН Украины», 04053, г. Киев, ул. В. Винниченко, 9-А; тел.: (044) 486-99-84. E-mail: melnikovsn@ukr.net

Тацкий Алексей Феликсович – фонд «Камелин-Украина», ООО «Спирика», 01135, г. Киев, ул. Черновола, 25, оф. 119; тел.: (097) 777-03-35. E-mail: info@camelyn.com.ua

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Бенюк В.О., Усевич И.А. Современный взгляд на лечение эндометриоза // Мед. аспекты здоровья женщины. – 2007. – № 1. – С. 28–31.
2. Заседа Ю.І., Тацкий О.Ф. Эффект тканинного накопления экзогенных пептидов – ключ до розуміння механізмів гармонізації імунного гомеостазу у пацієнтів з хронічним бактеріальним простатитом // Здоровье мужчины. – 2017. – № 1 (60). – С. 51–56.
3. Курченко А.І., Бенюк В.О., Потебня Г.П., Кобись В.Л., О.Ф.Тацкий О.Ф., Неймарк С.О. Роль экзогенных пептидов в відновленні повноцінної імунної відповіді в умовах вторинного імунодефіциту // Здоровье женщины. – 2017. – № 1 (117). – С. 89–97.
4. Литвиненко О.О., Тацкий О.Ф. Эффективна профілактика рецидивів раку молочной залози: роль экзогенных пептидов МНР у відновленні імунного гомеостазу // Клінічна імунологія. Алергологія. Інфектологія. – 2017. – № 3 (100). – С. 51–56.
5. Линде В.А., Татарова Н.А., Гришанина О.И. Иммунологические аспекты эндометриоза // Проблемы репродукции. – 2008. – Т. 14, № 4. – С. 74–77.
6. Badipatla K.R., Vupputuri A., Niazi M., Blaise M.N., Nayudua S.K. Colonic Endometriosis: Dig Deeper for Diagnosis. Gastroenterology Res. 2017 Feb; 10(1): 59-62.
7. Badescu A, Roman H, Aziz M, Puscasiu L, Molnar C, Huet E, Sabourin JC. et al. Mapping of bowel occult microscopic endometriosis implants surrounding deep endometriosis nodules infiltrating the bowel. Fertil Steril. 2016;105(2):430–434.
8. Carfagna P, De Cicco Nardone C, De Cicco Nardone A, Testa AC, Scambia G, Marana R, De Cicco Nardone F. The Role of Transvaginal Ultrasound in the Evaluation of Ureteral Involvement in Deep Endometriosis. Ultrasound Obstet Gynecol. 2017 May 15. doi: 10.1002/uog.17524
9. Casals G, Ordi J, Creus M, F6bregues F, Carmona F, Casamitjana R, et al. Expression pattern of osteopontin and 6v63 integrin during the implantation window in infertile patients with early stages of endometriosis. Hum Reprod. 2012;27:805–813.
10. Da Broi MG, Navarro PA. Oxidative stress and oocyte quality: ethiopathogenic mechanisms of minimal/mild endometriosis-related infertility. Cell Tissue Res. 2016;364(1):1–7.
11. Facchin F, Barbara G, Saita E, et al. Personality in women with endometriosis: temperament and character dimensions and pelvic pain. Hum Reprod. 2016;31(7):1515–1521.
12. Fritzer N, Haas D, Oppelt P, et al. More than just bad sex: sexual dysfunction and distress in patients with endometriosis. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2013;169(2):392-396.
13. Han SJ, Hawkins SM, Begum K, Jung SY, Kovanci E, Qin J, Lydon JP, DeMayo FJ, O'Malley BW. A new isoform of steroid receptor coactivator-1 is crucial for pathogenic progression of endometriosis. Nat Med. 2012;18:1102–1111.
14. Han S.J., O'Malley B.W. The dynamics of nuclear receptors and nuclear receptor coregulators in the pathogenesis of endometriosis. Hum Reprod Update. 2014 Jul; 20(4): 467–484.
15. Hansen KE, Kesmodel US, Kold M, Forman A. Long-term effects of mind-

CAMELYN BIO

Перемагай і живи!

ДІЄВИЙ МАРКЕР АТИПОВИХ КЛІТИН

здатний до адгезії на атипових клітинах, що маскуються
рекрутує Т-лімфоцити і тому генерує потужний імпульс
імунного знищення пухлини

ПОТУЖНИЙ ІНДУКТОР НЕАКТИВНИХ Т-ЛІМФОЦИТІВ

за рахунок взаємодії з кателіцидином LL-37 активує в Т-лімфоцитах
синтез інтерлейкінів та ініціює імунний каскад
для знищення пухлини

ЕФЕКТИВНИЙ ПРОТИПУХЛИННИЙ ДЕТОКСИКАНТ

приєднується до рештків знищеної пухлини
і асистує макрофагам в знешкодженні та евакуації
токсичних фрагментів



www.camelyn.in.ua

SPIRIQA

Висновок державної санітарно-епідеміологічної експертизи №05.03.02-03/46863 від 16.10.2015.
Склад: біологічно активні речовини проміжної фракції обробки меду, в тому числі пептиди гірського меду.
Спосіб застосування: 1. Ампули. Приймати: дорослим по 1 ампулі 2 рази на день (зранку та ввечері). Термін прийому: 20 днів. 2. Капсули. Приймати: дорослим по 1 капсулі 3 рази на день за 30 хв до прийому їжі. Термін прийому: 30 днів. **Протипоказання:** не рекомендовано приймати при індивідуальній чутливості до компонентів продукту. Не є лікарським засобом. Імпортёр: ТОВ «Спіріка», 01135, м. Київ, вул. Чорновола, 25, оф. 119. Виробник: ТОВ «Камелін», Грузія, м. Тбілісі, вул. Кінзмараулі, 7, тел.: +38 (044) 581-56-50, +38 (097) 777-03-35, www.camelyn.in.ua.

- fulness-based psychological intervention for coping with pain in endometriosis: a six-year follow-up on a pilot study. *Nord Psychol.* 2017;69(2):100-109.
16. Jiang L, Yan Y, Liu Z, Wang Y. Inflammation and endometriosis. *Front Biosci.* 2016;21:941-948.
17. Khachani I., Adib A.F., Bezad R. Cesarean Scar Endometriosis: An Uncommon Surgical Complication on the Rise? Case Report and Literature Review. *Case Rep Obstet Gynecol.* 2017;2017: 8062924.
18. Kohler G. Faustmann T.A., Gerlinger C. A dose – ranning study to determine the effecacy and safety of 1,2, and 4 mg of dienogest daily for endometriosis // *Int. J. Gyn. Obst.* 2010. – Vol. 108. – P. 21–25.
19. Laura Buggio L., Barbara G., Facchin F., Frattaruolo M.P., Aimi G., Berlanda N. Self-management and psychological-sexological interventions in patients with endometriosis: strategies, outcomes, and integration into clinical care. *Int J Womens Health.* 2017; 9: 281-293.
20. Machairiotis N, Stylianaki A, Dryllis G, et al. Extrapelvic endometriosis: a rare entity or an under diagnosed condition? *Diagnostic Pathology.* 2013;8:194. doi:10.1186/1746-1596-8-194.
21. Moawad NS, Caplin A. Diagnosis, management, and long-term outcomes of rectovaginal endometriosis. *Int J Womens Health.* 2013;5:753–763.
22. Montalto M, Santoro L, D'Onofrio F, Gallo A, Campo S, Campo V, Gasbarrini A. et al. Endometriosis, need for a multidisciplinary clinical setting: the internist's point of view. *Intern Emerg Med.* 2010;5(6):463–467.
23. Nnoaham KE, Hummelshoj L, Kennedy SH, Jenkinson C, Zondervan KT. Developing symptom-based predictive models of endometriosis as a clinical screening tool: results from a multicenter study. *Fertil Steril.* 2012;98(3):670–692.
24. Potlog-Nahari C, Feldman AL, Stratton P, Koziol DE, Segars J, Merino MJ, Nieman LK. CD10 immunohistochemical staining enhances the histological detection of endometriosis. *Fertility and sterility.* 2004;82(1):86–92.
25. Rana R, Sharma S, Narula H, Madhok B. A case of recto-sigmoid endometriosis mimicking carcinoma. *Springerplus.* 2016;5:643.
26. Rihner TL. Diagnostic potential of peritoneal fluid biomarkers of endometriosis. *Expert Rev Mol Diagn.* 2015;15(4):557–580.
27. Scarfone G, Bergamini A, Noli S, Villa A, Cipriani S, Taccagni G, Viganò P, Candiani M, Parazzini F, Mangili G. Characteristics of clear cell ovarian cancer arising from endometriosis: a two center cohort study. *Gynecologic oncology.* 2014;133(3):480–484.
28. Soave I, Caserta D, Wenger JM, Dessole S, Perino A, Marci R. Environment and endometriosis: a toxic relationship. *Eur Med Pharmacol Sci.* 2015;19(11):1964–1972.
29. Stewart LM, Holman CD, Aboagye-Sarfo P, Finn JC, Preen DB, Hart R. fertilization, endometriosis, nulliparity and ovarian cancer risk. *Gynecologic oncology.* 2013;128(2):260–264.
30. Szymanowski K, Mikojaiczek M, Wirstlein P, Dera-Szymanowska A. Matrix metalloproteinase-2 (MMP-2), MMP-9, tissue inhibitor of matrix metalloproteinases (TIMP-1) and transforming growth factor- β 2 (TGF- β 2) expression in eutopic endometrium of women with peritoneal endometriosis. *Ann Agric Environ Med.* 2016;23(4):649–653.
31. Vercellini P, Buggio L, Berlanda N, Barbara G, Somigliana E, Bosari S. Estrogen-progestins and progestins for the management of endometriosis. *Fertil Steril.* 2016; 106(7): 1552–1571.e2.
32. Wang S, Qiu L, Lang JH, Shen K, Huang HF, Pan LY, Wu M, Yang JX, Guo LN. Prognostic analysis of endometrioid epithelial ovarian cancer with or without endometriosis: a 12-year cohort study of Chinese patients. *American journal of obstetrics and gynecology.* 2013;209(3):241–e241-249.
33. Wolthuis AM, Meuleman C, Tomassetti C, D'Hooghe T, de Buck van Overstraeten A, D'Hoore A. Bowel endometriosis: colorectal surgeon's perspective in a multidisciplinary surgical team. *World J Gastroenterol.* 2014;20(42):15616–15623.
34. Wu MH, Shoji Y, Chuang PC, Tsai SJ. Endometriosis: disease pathophysiology and the role of prostaglandins. *Expert Rev Mol Med.* 2007;9(2):1–20.
35. Zhang J., Liu X. Clinicopathological features of endometriosis in abdominal wall—clinical analysis of 151 cases. *Clinical and Experimental Obstetrics and Gynecology.* 2016;43(3):379–383.

Статья поступила в редакцию 31.08.17

Комплексная оценка диагностических критериев у женщин с цистоцеле и стрессовым недержанием мочи

А.А. Люлько

ГУ «Запорожская медицинская академия последипломного образования Министерства здравоохранения Украины»

уточнение абсолютных и относительных критериев для оперативного лечения пролапса органов малого таза (ПОМТ) и стрессового недержания мочи (СНМ).

Проведено обследование 85 пациенток, у которых выявлены ПОМТ и СНМ. Женщины были разделены на группы согласно стадии ПОМТ и СНМ: 2-я группа – 32 пациентки с ПОМТ I и II стадий и СНМ 2а, 2б типов легкой и средней степени тяжести; 3-я группа (основная) – 53 пациентки с ПОМТ III и IV стадий и СНМ 3-го типа средней и тяжелой степени тяжести. Данной группе пациенток в дальнейшем было проведено оперативное лечение согласно патенту на полезную модель № 109201.

Основная (3-я) группа включала: 3а группу – 28 женщин с ПОМТ III и IV стадий и СНМ 3-го типа средней и тяжелой степени тяжести без задержки при мочеиспускании; 3б группу – 25 женщин с ПОМТ III и IV стадий и СНМ 3-го типа средней и тяжелой степени тяжести с задержкой мочеиспускания (хронической или острой).

Обследовано 15 женщин без жалоб, которые вошли в контрольную группу (1-я группа).

По результатам исследования зафиксировано, что независимо от стадии ПОМТ и СНМ даже минимальные их проявления значительно снижают качество жизни пациенток (на 64%) за счет влияния на физический, но в большей степени – на психологический компоненты здоровья.

Абсолютными критериями для оперативного лечения являются совокупность пролапса органов малого таза (ПОМТ), недержания мочи, везикализация мочевого пузыря 2а типа и выше, увеличение заднего уретро-везикального угла больше 114°.

Лечение стрессового недержания мочи на фоне ПОМТ обязательно должно включать фиксацию лигаментарного аппарата матки и операции по Берчу в связи со значительной деформацией шейки мочевого пузыря.

пролапс органов малого таза, недержание мочи, методы диагностики.

На сегодня пролапс органов малого таза (ПОМТ) является одной из самых актуальных проблем в гинекологии, составляя 28–38,9% среди всех гинекологических заболеваний [1, 2, 4]. По данным J. Awwad и соавторов (2012), ПОМТ выявляют у 20,4% женщин в возрасте 20–29 лет, у 50,3% – в возрасте 30–39 лет, у 77,2% – в возрасте 40–49 лет [7]. При столь широкой распространенности пролапса половых органов (ППО) обращает на себя внимание, с одной стороны, развитие его у женщин любого возраста, а с другой – широкий спектр функциональных нарушений смежных органов: стрессовое недержание мочи (СНМ) – у 70,1% пациенток, диспареуния – у 53,3%, нарушение дефекации – у 36,5% [5]. Несмотря на актуальность и широкую распространенность ПОМТ и ассоциированного с ним СНМ до сих пор сущест-

вуют разногласия в оценке критериев диагностики и тактики лечения данного заболевания.

Цель исследования: уточнение абсолютных и относительных критериев к оперативному лечению ПОМТ и СНМ.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведено обследование 85 пациенток, у которых выявлены ПОМТ и СНМ. Женщины были разделены на группы согласно стадии ПОМТ и СНМ:

– 2-я группа – 32 пациентки с ПОМТ I и II стадий и СНМ 2а, 2б типов легкой и средней степени тяжести;

– 3-я группа (основная) – 53 пациентки с ПОМТ III и IV стадий и СНМ 3-го типа средней и тяжелой степени тяжести. В данной группе пациенткам в дальнейшем было проведено оперативное лечение согласно патенту на полезную модель № 109201.

Основная (3-я) группа включала: 3а группу – 28 женщин с ПОМТ III и IV стадий и СНМ 3-го типа средней и тяжелой степени тяжести без задержки при мочеиспускании; 3б группу – 25 женщин с ПОМТ III и IV стадий и СНМ 3-го типа средней и тяжелой степени тяжести с задержкой мочеиспускания (хронической или острой).

Обследовано 15 женщин без жалоб, которые вошли в контрольную группу (1-я группа).

Проведена оценка жалоб пациенток (ключевые вопросы взяты за основу из опросника ПД-КЖ), собран анамнез жизни для выявления этиологических факторов развития заболевания, наличия дисплазии соединительной ткани (ДСТ), ее клинических проявлений (по Смольновой Т.Ю., 2003 г.) [5], ожирения. Качество жизни обследованных пациенток оценивали с помощью анкетирования с использованием опросника SF-36 [1]. При осмотре на гинекологическом кресле у пациенток определяли стадии ПОМТ (по классификации POP-Q – Pelvic Organ Prolapse Qualification), рекомендованной к применению Международным обществом по удержанию мочи [8]. Проводили пробы, такие, как «кашлевая» и Вальсальвы. Лабораторные исследования включали: общий анализ крови и мочи, биохимию крови с определением креатинина и мочевины для исключения воспалительного процесса и патологии функционирования мочевыделительной системы (МВС); инструментальные – ультразвуковое исследование, цистографию, урофлоуметрию, цистоскопию.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Для подробного выяснения жалоб пациенток женщинам предлагали заполнить опросник ПД-КЖ. Пациентки в группах 2, 3а, 3б предъявляли в большей степени жалобы на недержание мочи при напряжении и тяжесть или тянущее ощущение в течение дня в области влагалища или внизу живота. При этом клинические проявления ГАМП отсутствовали. У обследованных пациенток была определена степень тяжести ДСТ. Во 2-й

Оценка качества жизни пациенток исследуемых групп, %

Показатель качества жизни	2-я группа	3а группа	3б группа
Физическое функционирование	38	20	7
Рольное функционирование, обусловленное физическим состоянием	50	0	0
Интенсивность боли	68	36	4
Общее состояние здоровья	24	3	10
Жизненная активность	24	10	2
Социальное функционирование	38	17	7
Рольное функционирование, обусловленное эмоциональным состоянием	20	0	0
Психическое здоровье	20	21	2
Средний показатель качества жизни	35	13	4

группе в 97% случаев по критериям выраженности степень тяжести ДСТ соответствовала легкой. В 3а группе у 1 (3,6%) женщины были выявлены критерии легкой, у 17 (60,7%) пациенток – умеренной, у 10 (35,7%) женщин – тяжелой степени тяжести ДСТ. В 3б группе показатели критериев тяжести ДСТ соответствовали умеренно выраженной (7 женщин – 28% случаев) и тяжелой (18 женщин – 72% случаев) степени.

В контрольной группе у 11 (73%) женщин констатировали предожирение, и у 2 женщин – нормальную массу тела (13,5%) и ожирение I степени (13,5%) соответственно. Во 2-й группе (консервативное лечение) у 28 (87,5%) женщин выявили предожирение и лишь у 4 (12,5%) женщин – ожирение I степени. В 3а группе у 16 (57%) женщин диагностировали I степень ожирения, при этом у 8 женщин, что составило 29%, установлена II степень ожирения, у 4 (14%) пациенток – морбидное ожирение. В 3б группе в 52% случаев выявлено морбидное ожирение (13 женщин) и в 44% случаев (11 женщин) – ожирение II степени. У 1 (4%) женщины выявлено ожирение I степени.

Приведенные выше показатели ИМТ свидетельствуют о том, что в 1-й и 2-й группах преобладает предожирение (ИМТ в 1-й группе составил 27,4, а во 2-й группе – 27,5), что составляет 83% пациенток данных групп. В 3а группе средний показатель ИМТ соответствует II степени ожирения, а в 3б группе – морбидному ожирению. Таким образом, у 69% женщин во всех группах выявлено ИМТ больше 30, то есть ожирение I степени и выше.

Качество жизни обследованных пациенток оценивали с помощью анкетирования с использованием опросника SF-36 (таблица).

Указанные выше показатели качества жизни свидетельствуют о том, что во 2-й группе определен средний показатель физического компонента здоровья качества жизни – соответственно пациентки данной группы лишь незначительно ограничены физически. В 3а и 3б группах низкие показатели физического компонента здоровья свидетельствуют об ограничении пациенток в физической активности. Во 2-й, 3а, 3б группах отмечаются низкие показатели психологического компонента здоровья, что свидетельствует о наличии депрессивных, тревожных состояний, приводящих женщин к ограничению социальных контактов. Следовательно, независимо от стадии ПОМТ и СНМ даже минимальные их проявления значительно снижают качество жизни пациенток (на 64%) за счет влияния на физический, но в большей степени – на психологический компоненты здоровья.

При обследовании пациенток 2-й группы выявлено ПОМТ I–II стадий и ПОМТ III–IV стадий – в группах 3а и 3б. При проведении таких проб, как «кашлевая» и Вальсальвы, в группах 2, 3а, 3б установлено, что лишь у 2 (2,35%) пациенток пробы отрицательные, так как у них возникла ОЗМ на фоне СНМ. Остальные 83 (97,65%) женщины имели положительные пробы Вальсальвы и «кашлевую». Лабораторные



Рис. 1. Цистограмма: прямая и боковая проекция. ПОМТ в виде цистоцеле IV стадии

исследования не выявили воспалительных процессов и нарушения функционирования МВС. При проведении цистоскопии у всех пациенток: визуально слизистая оболочка мочевого пузыря бледно-розовая, устья щелевидные, выброс светлой мочи активной струей из двух устьев, задняя стенка мочевого пузыря легко поддается элевации, наличие симптома везикализации мочеиспускательного канала. По результатам проведенной цистографии отмечается значительное опущение мочевого пузыря и мочеиспускательного канала ниже лонного сочленения (рис. 1, 2) в группах 2, 3а, 3б. При этом в 3а и 3б группах отмечается воронкообразное расширение мочеиспускательного канала у всех пациенток данных групп.

При проведении урофлоуметрии были получены данные, свидетельствующие о нарушении мочеиспускания во 2-й, 3а, 3б группах. Во 2-й, 3а группах преобладал нормальный тип мочеиспускания. В 3б группе у всех пациенток имеются признаки обструктивного (рис. 3) и обструктивно-прерванного (рис. 4) мочеиспускания. В 3б группе 2 женщинам с ОЗМ урофлоуметрию не выполняли.



Рис. 2. Цистограмма: прямая проекция. ПОМТ в виде цистоцеле IV стадии. Симптом «песочных часов»

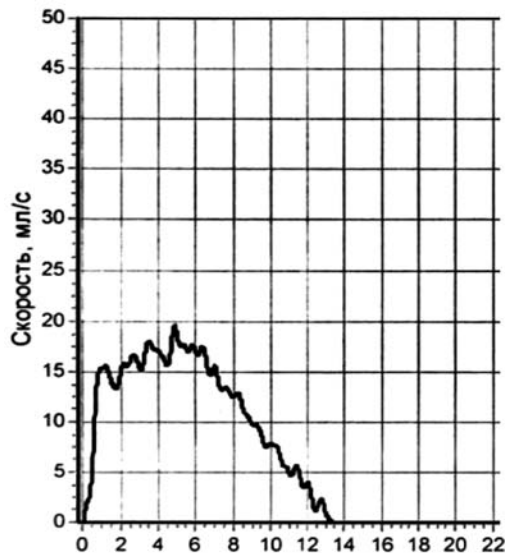


Рис. 3. Урофлоуграмма.
Обструктивный тип мочеиспускания

Больная К., 1960 г.р., госпитализирована с жалобами на ощущение дискомфорта, периодическую боль внизу живота, недержание мочи при физической нагрузке, в покое, затрудненное мочеиспускание. Пациентка была обследована в полном объеме. Установлен диагноз: ПОМТ IV стадии. СНМ 3-го типа тяжелой степени тяжести. ХЗМ.

На рис. 3 приведены результаты урофлоуграммы этой пациентки, обструктивный тип мочеиспускания, с такими данными: объем мочеиспускания – 101 мл; средняя объемная скорость потока – 5,6 мл/с; максимальная объемная скорость потока – 14,3 мл/с; урофлоуметрический индекс – 0,99; ускорение потока – 1,98 мл/с²; время мочеиспускания – 17,9 с; время мочеотделения – 18,8 с; время достижения максимального потока – 7,2 с; время ожидания мочеиспускания – 25,5 с.

Больная Р., 1958 г.р., госпитализирована с жалобами на ощущение боли внизу живота, в области влагалища, недержание мочи при физической нагрузке, в покое, которое чередуется с затрудненным мочеиспусканием, невозможностью помочиться без вправления выпавших стенок влагалища. Пациентка была обследована в полном объеме. Установлен диагноз: ПОМТ IV стадии. СНМ 3-го типа тяжелой степени тяжести. ХЗМ. На рис. 4 приведены результаты урофлоуграммы этой пациентки, обструктивно-прерванный тип мочеиспускания, с такими данными: объем мочеиспускания – 150 мл; средняя объемная скорость потока – 11,3 мл/с; максимальная объемная скорость потока – 19,5 мл/с; урофлоуметрический индекс – 1,37; ускорение потока – 3,99 мл/с²; время мочеиспускания – 13,3 с; время мочеотделения – 13,3 с; время достижения максимального потока – 4,9 с; время ожидания мочеиспускания – 19,6 с.

При УЗИ в контрольной группе длина мочеиспускательного канала составила $2,8 \pm 0,1$ (1,9–3,5) см, а во 2-й группе – $3,14 \pm 0,1$ (2,4–4,0) см у 23 пациенток с положительным эффектом и у 9 женщин с недостаточным эффектом – $3,94 \pm 0,03$ (3,8–4,0) см; в группе 3а – $3,47 \pm 0,1$ (2,4–4,2) см, а в группе 3б – $2,51 \pm 0,1$ (1,8–3,5) см. В 1-й группе наружный диаметр мочеиспускательного канала составил $0,93 \pm 0,1$ (0,7–1,2) см и внутренний – $0,34 \pm 0,03$ (0,1–0,5) см; во 2-й группе у 23 женщин с положительным эффектом – $0,95 \pm 0,1$ (0,1–1,6) см и $0,5 \pm 0,03$ (0,3–0,75) см соответственно, а у 9 женщин с недостаточным эффектом от проводимой терапии – $1,74 \pm 0,1$ (1,5–2,1) см и $0,93 \pm 0,1$ (0,75–1,2) соответственно. В 3а груп-

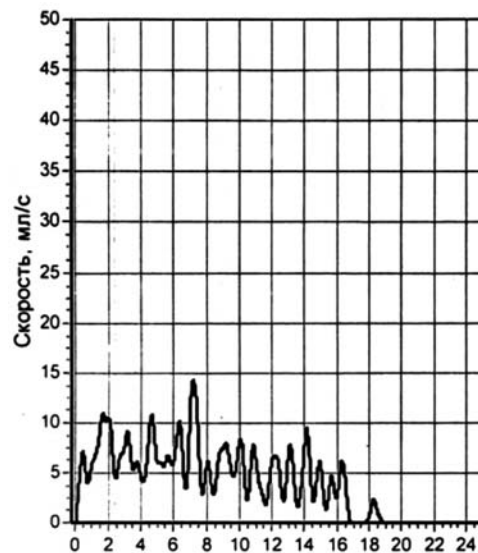


Рис. 4. Урофлоуграмма.
Обструктивно-прерванный тип мочеиспускания

пе наружный диаметр мочеиспускательного канала составил $1,29 \pm 0,1$ (0,73–1,73) см и внутренний диаметр мочеиспускательного канала – $0,66 \pm 0,02$ (0,5–0,9) см, а в группе 3б – $2,31 \pm 0,2$ (0,5–3,5) см и $0,63 \pm 0,1$ (0,2–1,53) см соответственно.

При определении дислокаций мочеиспускательного канала установлено: в контрольной группе активная дислокация составила $3,8 \pm 0,3$ (2–5) мм и пассивная – $4,13 \pm 0,03$ (2–5) мм; во 2-й группе – $4,78 \pm 0,3$ (3–7) мм и $5,6 \pm 1$ (0–9) мм у 23 женщин с положительным эффектом и у 9 пациенток с недостаточным эффектом – $11,11 \pm 1,1$ (7–15) мм и $11,44 \pm 1$ (9–15) соответственно. В 3а группе активная дислокация составила $8,68 \pm 0,4$ (6–13) мм и пассивная – $6,07 \pm 0,2$ (5–8) мм, а в 3б группе – $7,44 \pm 1$ (2–12) мм и $7,2 \pm 0,2$ (5–9) мм соответственно.

Пубоуретральный угол в 1-й группе варьировал от 35 до 44°, в среднем составляя $40,1 \pm 1^\circ$; во 2-й группе – у 23 женщин с положительным терапевтическим эффектом он соответствовал $52,2 \pm 1$ (50–60)°, а у 9 женщин, у которых констатирован недостаточный эффект от консервативной терапии, – $62,9 \pm 1$ (60–65)°; в 3а группе – $52,46 \pm 1$ (35–59)°, в 3б группе – $53,1 \pm 1$ (40–60)°.

В контрольной группе показатели заднего уретро-везикального угла варьировали от 90 до 101 ($95,1 \pm 1^\circ$); в 3а группе – от 105 до 138 ($125,1 \pm 1,5^\circ$), в 3б группе – от 101 до 159 ($134,4 \pm 3^\circ$); во 2-й группе у 23 женщин, у которых в дальнейшем наблюдался положительный эффект от консервативной терапии, – от 74 до 113 ($102 \pm 3,2^\circ$), а у 9 женщин с недостаточным эффектом – от 114 до 130 ($126 \pm 1^\circ$) соответственно.

ВЫВОДЫ

1. Пропалс органов малого таза (ПОМТ) и стрессовое недержание мочи снижают качество жизни пациенток на 64 %.
2. Абсолютными критериями для оперативного лечения являются совокупность ПОМТ, недержания мочи, везикализация мочевого пузыря 2а типа и выше, увеличение заднего уретро-везикального угла больше 114°.
3. Лечение стрессового недержания мочи на фоне ПОМТ обязательно должно включать фиксацию лигаментарного аппарата матки и операции по Берчу в связи со значительной деформации шейки мочевого пузыря.

Перспектива дальнейших исследований: поиск новых материалов для укрепления связочного аппарата матки.

Комплексна оцінка діагностичних критеріїв у жінок з цистоцеле і стресовим нетриманням сечі
А.О. Люлько

уточнення абсолютних і відносних критеріїв для оперативного лікування пролапсу органів малого таза (ПОМТ) і стресового нетримання сечі (СНС).

Проведено обстеження 85 пацієнток, у яких виявлені ПОМТ і СНС. Жінки були розподілені на групи відповідно до стадії ПОМТ і СНМ: 2-а група – 32 пацієнтки з ПОМТ I та II стадій і СНМ 2а, 2б типів легкого та середнього ступеня тяжкості; 3-я група (основна) – 53 пацієнтки з ПОМТ III і IV стадій і СНМ 3-го типу середнього та важкого ступеня тяжкості. Даній групі пацієнток у подальшому було проведено оперативне лікування згідно з патентом на корисну модель № 109201. Основна (3-я) група включала: 3а групу – 28 жінок з ПОМТ III і IV стадій і СНМ 3-го типу середнього та важкого ступеня тяжкості без затримки при сечовипусканні; 3б групу – 25 жінок з ПОМТ III і IV стадій і СНМ 3-го типу середнього та важкого ступеня тяжкості із затримкою сечовипускання (хронічною або гострою). Обстежено 15 жінок без скарг, які увійшли у контрольну групу (1-а група).

За результатами дослідження зафіксовано, що незалежно від стадії ПОМТ і СНМ навіть мінімальні їхні прояви значно знижують якість життя пацієнток (на 64%) за рахунок впливу на фізичний, але більшою мірою – на психологічний компоненти здоров'я.

Абсолютними критеріями для оперативного лікування є сукупність пролапсу органів малого таза (ПОМТ), нетримання сечі, везикалізація сечового міхура 2а типу і вище, збільшення заднього уретро-везикального кута понад 114°.

Лікування стресового нетримання сечі на тлі ПОМТ обов'язково має включати фіксацію лігаментарного апарату матки і операції за Берчем в зв'язку зі значною деформацією шийки сечового міхура.

пролапс органів малого таза, нетримання сечі, методи діагностики.

Complex evaluation of diagnostic criteria in women with cystocele and stress urinary incontinence
A.A. Lyulko

clarification of absolute and relative criteria for the operative treatment of prolapse of the pelvic organs (POP) and stress urinary incontinence (SUI).

85 patients with POP and SUI were observed. These women were divided into groups according to the stage of POP and SUI: group 2 – 32 patients with I and II stages of POP and SUI 2a, 2b types of light and moderate severity; group 3 (main) – 53 patients with III and IV stages of POP and SUI type 3 moderate and severe severity. This group of patients subsequently undergone operative treatment according to the patent for utility model No. 109201.

The main group (3rd group) included: 3a group – 28 women with III and IV stages of POP and SUI type 3 moderate and severe severity without delay in urination; 3b group – 25 women with III and IV stages of POP and SUI type 3 moderate and severe severity with delay of urination (chronic or acute).

15 women were examined without complaints, who entered the control group (1st group).

According to the results of the study, it was recorded that, regardless of the stage of the POP and SUI, even it's minimal manifestation significantly reduces the quality of life of patients (by 64%) due to the impact on the physical, but greater, on the psychological components of health.

The absolute criterion for operative treatment is a set of prolapse of the pelvic organs (POP), urinary incontinence, vesicularization of the bladder type 2a and above, an increase of the posterior urethro-vascular angle of more than 114°.

Treatment of stress urinary incontinence on the background of POP should necessarily include fixation of the uterine ligaments and the Berch surgery because of significant deformation of the bladder neck.

pelvic organ prolapse, urinary incontinence, methods of diagnostics.

Сведения об авторе

Люлько Анастасия Алексеевна – Кафедра акушерства и гинекологии Государственного учреждения «Запорожская медицинская академия последипломного образования Министерства здравоохранения Украины», г. Запорожье, 69000, бульвар

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Беженарь В.Ф. Пролапс тазовых органов у женщин: этиология, патогенез, принципы диагностики: Пособие для врачей /Под ред. Э.К. Айламазяна. – СПб., 2010.
2. Безменко А.А. Этиология и патогенез генитального пролапса /А.А. Безменко, И.В. Берлев // Журнал акушерства и женских болезней. – 2011. – Т. 60, № 1. – С. 129–138.
3. Неврология. Национальное руководство. Краткое издание /под ред. Е.И. Гусева, А.Н. Коновалова, А.Б. Гехт. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016. – 688 с.
4. Нечипоренко Н.А., Егорова Т.Ю., Юцевич Г.В. Синтетические протезы в хирургическом лечении женщин с выпадением половых органов //Акуш. и гин. 2009. – № 2. – С. 64–67.
5. Радзинский В.Е. Перинеология / В.Е. Радзинский. – М.: МИА, 2010. – 372 с.
6. Смольнова Т.Ю. Фенотипический симптомокомплекс дисплазии соединительной ткани у женщин / Т.Ю. Смольнова, С.Н. Буянова, С.В. Савельев и др. // Клиническая медицина. – 2003. – Т. 81, № 8. – С. 42–48.
7. Awwad J., Sayegh R., Yeretian J. et al. Prevalence, risk factors, and predictors of pelvic organ prolapse: a community-based study // Menopause. – 2012. – Vol. 19. – № 11. – P. 1235–1241.
8. 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 31.08.17

Особливості перебігу післяопераційного періоду при хірургічному лікуванні лапаротомічним та лапароскопічним доступом гінекологічних захворювань у жінок з екстрагенітальною патологією

В.В. Костіков

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

визначення тактики ведення післяопераційного періоду при хірургічному лікуванні хворих з гінекологічною та екстрагенітальною патологією.

У дослідження були включені 240 пацієнток, які перебували на лікуванні у стаціонарі і були прооперовані з приводу захворювань внутрішніх статевих органів лапаротомічним та лапароскопічним доступом. В усіх пацієнток була діагностована екстрагенітальна патологія. Залежно від доступу операції усі пацієнтки були розподілені на дві групи. В основну групу увійшли 120 пацієнток, яких було прооперовано лапароскопічним доступом. У групу порівняння увійшли 120 пацієнток, яких було прооперовано лапаротомічним доступом. В усіх хворих проведено клініко-лабораторне оцінювання перебігу післяопераційного періоду.

Результати проведених досліджень свідчать, що при компенсованих супутніх серцево-судинних і бронхолегеневих захворюваннях, цукровому діабеті й ожирінні у хворих з гінекологічною патологією необхідно віддавати перевагу лапароскопічному доступу, оскільки операція триває менше часу, є менш травматичною і болісною, супроводжується меншою крововтратою порівняно з лапаротомічним доступом. Реабілітація після лапароскопічних операцій є менш тривалою за часом, що пов'язано з менш вираженим больовим синдромом, відсутністю порушення функції кишечника, більш швидким відновленням рухової активності і внаслідок цього – меншою кількістю післяопераційних ліжко-днів. У той самий час підвищення внутрішньочеревного тиску й положення Тренделенбурга негативно позначаються на показниках гемодинаміки у хворих із серцево-судинними захворюваннями, хоча це не призводить до декомпенсації діяльності серцево-судинної системи.

Тактика ведення післяопераційного періоду у хворих з гінекологічною та екстрагенітальною патологією залежить від характеру соматичної захворюваності, варіанта оперативного доступу, крововтрати та результатів клініко-лабораторного обстеження.

гінекологічні операції, лапаротомія, лапароскопія, післяопераційний період.

До останніх досягнень в області оперативної гінекології належить оперативна лапароскопія, що набула широкого застосування з 90-х років минулого століття як за кордоном, так і в нашій країні [1–8]. Перевагами даного методу є мала травматичність, низька частота післяопераційних ускладнень, зниження частоти формування спайок тощо [2, 3, 5]. Відсутність великих розривів черевної стінки дозволяє уникнути таких ускладнень, як виникнення післяопераційних гриж та нагноєння шкірних ран [1, 6, 8].

Проте поряд з позитивними моментами лапароскопія має низку негативних аспектів, пов'язаних з: підвищенням внутрішньочеревного тиску за рахунок введення у черевну порожнину газу для створення робочого об'єму; положенням Тренделенбурга, що спричинює розвиток дихальної недостатності та гіпоксії; обмеженням рухливості діафрагми. Усі ці явища призводять до гемодинамічних розладів [2, 4, 7].

Серед жінок, які потребують проведення оперативних втручань, значна кількість жінок з екстрагенітальною патологією. Так, за даними низки авторів [1–8], у 61% хворих з міомою матки відзначають також різноманітні екстрагенітальні захворювання. Наявність супутньої патології у таких хворих обтяжує проведення хірургічного втручання та ускладнює післяопераційний період, тому виникає необхідність застосування мінімальної хірургічної агресії та застосування особливих заходів для запобігання ускладнень.

Наявні у вітчизняній та зарубіжній літературі дані не дають вичерпної інформації щодо тактики ведення післяопераційного періоду у хворих з гінекологічною та екстрагенітальною патологією.

Отже, аналіз даних літератури свідчить про те, що на сьогодні не існує методів об'єктивного оцінювання перебігу післяопераційного періоду у разі застосування лапароскопії та лапаротомії при таких патологіях, як цукровий діабет, гіпертонічна хвороба, ішемічна хвороба серця, бронхіальна астма, ожиріння, а також відсутні рекомендації щодо оптимальної тактики їхнього ведення.

Таблиця 1

Показання до операції у хворих з екстрагенітальною патологією, n (%)

Показник	Група хворих	
	Основна, n=120	Порівняння, n=120
Міома матки	44 (36,7)	61 (50,8)
Міома матки, поєднана з аденоміозом	18 (15,0)	7 (5,8)
Рецидивний гіперпластичний процес ендометрія у постменопаузі	4 (3,3)	5 (4,2)
Атипічна гіперплазія ендометрія	3 (2,5)	4 (3,3)
Аденокарцинома ендометрія	12 (10,0)	21 (17,5)
Яєчникові утворення	39 (32,5)	22 (18,3)

Таблиця 2

Перелік оперативних втручань в обстежених хворих, n (%)

Показник	Група хворих	
	Основна, n=120	Порівняння, n=120
Аднексектомія:	19 (15,8)	10 (8,3)
– одностороння	6	5
– двостороння	13	5
Надпихова ампутація матки:	66 (55,0)	63 (52,5)
– з придатками	43	41
– без придатків	23	22
Екстирпація матки:	35 (29,2)	47 (39,2)
– з придатками	25	36
– без придатків	10	11
Разом	120	120

Таблиця 3

Розподіл хворих основної групи і групи порівняння відповідно до характеру екстрагенітальної патології

Характер екстрагенітальної патології	Підгрупа	Кількість хворих, n	Підгрупа	Кількість хворих, n
Серцево-судинні захворювання: ішемічна хвороба серця, артеріальна гіпертензія	1.1	67	2.1	63
Ожиріння III-IV ступеня	1.2	32	2.2	36
Хронічні неспецифічні захворювання легень: бронхіальна астма, хронічний бронхіт	1.3	12	2.3	15
Цукровий діабет	1.4	9	2.4	6

Мета дослідження: визначення тактики ведення післяопераційного періоду при оперативному втручанні у хворих з гінекологічною та екстрагенітальною патологією.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

У дослідження було включено 240 пацієнток, які перебували на лікуванні у стаціонарі. Їх було прооперовано з приводу захворювань внутрішніх статевих органів лапаротомічним і лапароскопічним доступами. У всіх пацієнток була діагностована екстрагенітальна патологія.

Залежно від доступу операції всіх пацієнток було розподілено на дві групи. В основну (першу) групу увійшли 120 пацієнток, яких було прооперовано лапароскопічним доступом. У групу порівняння (другу) увійшли 120 пацієнток, яких було прооперовано лапаротомічним доступом. Показання до операції наведені у табл. 1.

За даними табл. 1 найбільш поширеним показанням до операції як в основній групі, так і в групі порівняння була міома матки.

Перелік виконаних оперативних втручань представлено у табл. 2.

За даними табл. 2 найбільш частою операцією в обох групах була надпихова ампутація (55,0% в основній групі і 52,5% – у групі порівняння) та екстирпація матки (відповідно 29,2% та 39,2%).

Відповідно до мети даного дослідження пацієнток основної групи і групи порівняння було розподілено на підгрупи залежно від провідної екстрагенітальної патології (табл. 3).

За даними табл. 3 найбільша кількість хворих (130 з 240 – 54,2%) мали серцево-судинну патологію. У більшості з них характер цієї патології був поєднаний. У кожній третій хворій (33,3%) відзначено поєднання артеріальної гіпертензії та ішемічної хвороби серця, 8 (3,3%) хворих в анамнезі перенесли інсульт, 12 (5%) – інфаркт міокарда. Як в основній групі, так і в групі порівняння рідко виявляли ізольовану екстрагенітальну патологію. У 4/5 хворих виявлено поєднання

різних екстрагенітальних захворювань, і тільки в 1/5 обстежених діагностовано один вид екстрагенітальної патології (кожна друга з них страждала на ожиріння).

Крім основної екстрагенітальної патології (див. табл. 3), у 50% обстежених хворих як основної, так і групи порівняння виявили інші супутні захворювання: варикозне розширення вен нижніх кінцівок – у 37 (30,8%) і 32 (21,7%) пацієнток відповідно, виразкову хворобу шлунка і дванадцятипалої кишки, коліт, гастрит, гастродуоденіт – у 38 (31,7%) і 30 (24,2%), патологію нирок (хронічний пієлонефрит, сечокам'яну хворобу, цистит, полікістоз нирок) – у 26 (21,7%) і 21 (17,5%), патологію щитоподібної залози – у 15 (12,5%) і 19 (15,8%), остеохондроз хребта – у 16 (13,3%) і 21 (17,5%), захворювання грудних залоз – у 18 (15%) і 14 (11,7%) жінок відповідно. Менш часто фіксували такі захворювання, як хронічний геморой – у 4 (3,3%) і 6 (5%) відповідно, ревматизм, артрит – у 3 (2,5%) і 6 (5%) відповідно.

Частота та вираженість екстрагенітальної патології залежали від віку пацієнтки – найбільшу кількість супутніх захворювань діагностували у пацієнток віком понад 70 років.

У комплекс проведених досліджень було включено клінічні, лабораторні, інструментальні та статистичні методи.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

На попередньому етапі було встановлено, що лапаротомічний доступ пов'язаний з більшою тривалістю операції (в основному 60 хв і більше) та зі значною крововтратою (в основному 100–300 мл). Тоді як лапароскопічний метод дозволяє виконувати операції з мінімальною крововтратою (аж до її відсутності) за менший проміжок часу (до 15 хв).

Аналіз перебігу операцій, виконаних лапароскопічним доступом під ендотрахеальним наркозом у хворих з екстрагенітальною патологією, засвідчив, що лапароскопічні операції мають менш травматичний перебіг, не супроводжуються великою крововтратою та тривалим часом проведення са-

мої операції. Проте підвищення внутрішньочеревного тиску та положення Тренделенбурга негативно позначаються на показниках гемодинаміки у хворих із серцево-судинними захворюваннями, хоча це не призводить до декомпенсації діяльності серцево-судинної системи.

Під час аналізу перебігу післяопераційного періоду в оперованих пацієнток оцінювали больові відчуття і температурну реакцію, необхідність наркотичного і ненаркотичного знеболювання, корекції супутніх захворювань, рухову активність після операції, функції сечовипускання і кишечника, вивчали основні показники крові після операції, а також характер ускладнень у хворих і строки перебування у клініці.

Інтенсивний біль у пацієнток основної групи у першу добу спостерігався у 9,2% пацієнток, на другу добу – тільки у 4,2%, а до третьої доби випадків інтенсивного болю не зареєстровано. Помірний біль у першу добу турбував 13,3% пацієнток, на другу добу таких пацієнток було 14,2%, на третю – 12,5%, на четверту добу – 8,3%, на п'яту добу у пацієнток помірний біль був відсутній. Слабкий біль у першу добу відчували тільки 9,2% пацієнток, на другу добу їхня кількість збільшилась до 11,7% за рахунок зменшення інтенсивного болю у пацієнток, що мали виражений больовий синдром, на третю добу частота слабого болю збільшилась до 16,6% з тієї самої причини, на четверту добу частота цього болю становила 14,2%, на п'яту добу – 7,5%. Не пред'являли скарг у першу добу 68,3% хворих, протягом наступної доби кількість таких хворих поступово збільшувалася, досягнувши до п'ятої доби 92,5%. Відзначено, що на сильний біль в області післяопераційної рани скаржилися пацієнтки після гістеректомії та адгезіолізу.

Під час аналізу больового синдрому після операції у групі порівняння було встановлено, що відзначали його у всіх пацієнток. Причому у половини (46,7–50,8%) протягом перших трьох діб після операції він був інтенсивний, у решти (49,2–53,3%) – помірний. Так, у першу добу після операції інтенсивний біль спостерігався у половини хворих (50,8%), на другу добу частота його знизилася (48,4%) і незначно – до третьої доби (46,7%). На четверту добу інтенсивний біль зник. Кількість хворих з помірним боєм становила у першу добу 49,2%, на другу добу збільшилась до 51,6% за рахунок зменшення інтенсивного болю у пацієнток, що мали виражений больовий синдром. На третю добу кількість хворих з помірним боєм продовжувала збільшуватися (53,3%) з тієї самої причини, а потім їхня кількість стала зменшуватися на четверту (50,0%) і на п'яту добу (51,8%). Слабкий біль у пацієнток групи порівняння не спостерігався протягом перших трьох діб, а на четверту добу з'явилися пацієнтки зі слабким больовим синдромом (50,0%) за рахунок зникнення інтенсивного болю (46,7%) і зменшення помірного болю (3,3%). На п'яту добу слабкий больовий синдром спостерігався у 48,2% пацієнток. Слід зазначити, що у групі порівняння після операції не було пацієнток, які не мали б скарг на больові відчуття.

Усім пацієнткам, які відчували інтенсивний і помірний біль, протягом першої-другої доби призначали наркотичні анальгетики. Важливо, що після лапароскопічних операцій у післяопераційний період наркотичне знеболювання було потрібне невеликій кількості хворих (22,5%), при цьому воно було короточасним і обмеженим. У 77,5% пацієнток не було потреби у наркотичному знеболюванні у першу добу, оскільки у 68,3% пацієнток біль взагалі був відсутній, у 9,2% він був слабкий. На другу добу кількість пацієнток, які одержували наркотичне знеболювання, скоротилася до 18,3%. Протягом третьої доби знеболювання отримували вже 12,5% пацієнток, з яких одна пацієнтка з ожирінням IV ступеня одержувала знеболювання двічі на добу. Про-

тягом четвертої доби тільки 10 (8,3%) пацієнток одержували наркотичне знеболювання. У цих пацієнток діагностували ожиріння III–IV ступеня, у них був великий обсяг оперативного втручання (гістеректомія) і значний обсяг коагульованих тканин.

Пацієнткам, що одержували наркотичне знеболювання у першу добу, додатково й згодом (протягом першої-другої доби) призначали ненаркотичні анальгетики внутрішньом'язово.

У пацієнток групи порівняння у післяопераційний період всі (100%) пацієнтки, оперовані лапаротомічним доступом, у перші дві доби одержували наркотичне знеболювання. У перший день 12,5% пацієнток одержували відповідні препарати тричі на добу, половина (50,0%) – двічі на добу і 37,5% – одноразово. На другу добу 32,5% хворих одержували наркотики двічі на добу, 67,5% – одноразово. На третю добу половина пацієнток (50,8%) одержували наркотичне знеболювання, з них 5,8% – двічі на добу, а 45,0% – одноразово.

На четверту добу не одержували наркотичного знеболювання 91 (75,9%) пацієнтка групи порівняння, п'ята частина (20,8%) хворих одержувала його одноразово і 2 пацієнтки – дворазово. Це були пацієнтки з ожирінням IV ступеня та метаболічним синдромом у віці 65 та 77 років.

Наркотичні анальгетики у групі порівняння у міру зменшення больового синдрому заміняли ненаркотичними. Крім того, ненаркотичні анальгетики з першої доби призначали додатково й згодом, після скасування наркотичних препаратів (протягом першої-другої доби), один раз на день внутрішньом'язово. Слід зазначити, що у пацієнток основної групи наркотичні й ненаркотичні анальгетики застосовували набагато рідше, ніж у групі порівняння, та призначали коротким курсом. Виявлено, що у першу добу наркотичні анальгетики застосовували у 4,4 разу рідше в основній групі, ніж у групі порівняння, на другу добу – у 5,5 разу, на третю добу – у 4,1 разу і на четверту добу – у 2,7 разу рідше.

Під час аналізу температурної реакції хворих у післяопераційний період виявлено, що на першу добу нормальну температуру тіла мали 53,3% пацієнток основної групи і 49,2% – групи порівняння. Субфебрильну температуру тіла (до 38 °C) відзначали у 43,4 і 33,3% хворих відповідно. Лихоманку (понад 38 °C) зареєстровано у 3,3% хворих у кожній групі.

На другу добу після операції в основній групі нормальна температура тіла була у 65,0% хворих основної групи і 28,3% – групи порівняння, субфебрильну температуру тіла реєстрували у 30,8 і 65,9%, лихоманку – у 4,2 і 5,8% пацієнток відповідно.

На третю добу нормальна температура тіла була у 76,7% пацієнток основної групи і 24,2% групи порівняння, субфебрильна – у 21,7 і 59,1%, лихоманка – у 1,8 і 16,7% хворих відповідно.

У післяопераційний період антибактеріальну терапію з профілактичною метою рекомендували 73,3% пацієнткам основної групи і 89,2% – групи порівняння. Антибактеріальні препарати призначали з урахуванням травматичності операції, температурної реакції та за наявності ожиріння і цукрового діабету. В обох групах антибактеріальну терапію коригували залежно від температурної реакції хворих.

Основною особливістю лапароскопічних операцій була їхня добра переносимість хворими, відсутність порушень функцій різних органів і систем у пацієнток, що виражалося у нормальному самопочутті хворих та у швидкому відновленні їхньої рухової активності. При цьому 70,8% пацієнток самостійно вставали на першу добу після операції, у 29,2% рухова активність повністю відновилася протягом 1,0–1,5 доби. Знижену рухову активність відзначали в основному у хворих літнього віку (після 66 років), обтяжених ожирінням та метаболічним синдромом, цукровим діабетом, гіпертонічною хворобою, ішемічною хворобою серця. Причиною

були скарги на погане загальне самопочуття, слабкість, нудоту, головний біль у потиличній ділянці й запаморочення. У цих хворих відзначено підвищення АТ до 155–165 / 95–105 мм рт. ст. У 3,3% пацієнток, що пред'являли скарги на інтенсивний біль післяопераційної рани, рухова активність була знижена протягом двох діб.

У всіх пацієнток основної групи функція сечовипускання після лапароскопічних операцій відновилася протягом 6–24 год. У першу добу після екстирпації матки самостійне сечовипускання спостерігалось у 22,3% пацієнток. У групі порівняння у першу добу у 46,7% хворих сеча відходила по катетеру у зв'язку з більшим обсягом операції (гістеректомія), на другу добу у всіх хворих сечовипускання було самостійним.

Особливістю лапаротомічних операцій була гірша переносимість їх хворими, наявність порушень функцій різних органів і систем у пацієнток, що виражалося у відривці, здутті живота і порушенні перистальтики; неможливості самостійного сечовипускання; поганому самопочутті та в уповільненому відновленні рухової активності хворих. Активізація хворих групи порівняння також відбувалася на першу добу, але рухова активність була знижена у зв'язку з наявністю больового синдрому, зумовленого операційною травмою передньої черевної стінки. У повному обсязі рухова активність у них відновилася через 2–3 доби, у той час як 70,8% пацієнток основної групи самостійно вставали через 3–5 год після операції, а в решті рухова активність повністю відновилася через 24–36 год. При цьому у більшості хворих групи порівняння випорожнення нормалізувалося після третьої доби післяопераційного періоду. Явища парезу кишечника у перші дві доби спостерігалися у 16,7% пацієнток групи порівняння, з них 13,3% в анамнезі мали череворозтін.

Усім пацієнткам проводили інфузійну терапію, стимуляцію кишечника М-холіноміметиками та очисними клізмами.

При порівнянні динаміки відновлення функції кишечника у пацієнток обох груп виявлено, що в основній групі нормалізацію функції кишечника відзначали раніше, ніж у групі порівняння.

У всіх пацієнток групи порівняння, як і в пацієнток основної групи, загосення післяопераційного шва відбувалося первинним натягом.

Під час аналізу перебігу супутньої патології було виявлено, що у хворих основної групи із серцево-судинними захворюваннями у післяопераційний період не спостерігалось істотного погіршення стану та змін показників діяльності серцево-судинної системи.

Під час дослідження АТ і ЧСС у пацієнток основної групи з гіпертонічною хворобою спостерігалася незначна тенденція до підвищення АТ.

Також виявлено, що у 13,3% пацієнток з артеріальною гіпертензією відбувалося підвищення АТ до 145–155 / 95–105 мм рт.ст., їм призначали гіпотензивні препарати (інгібітори АПФ, блокатори кальцієвих каналів тощо).

Аналіз представлених даних засвідчив, що у пацієнток, оперованих лапаротомічним доступом, з артеріальною гіпертензією у післяопераційний період спостерігалось достовірне підвищення значень середньодобового АТ. Крім того, виявлено, що у 12,5% пацієнток з артеріальною гіпертензією АТ був підвищений до 170–190 / 100–110 мм рт.ст. Цим пацієнткам була потрібна зміна терапії (після консультації терапевтом).

Під час порівняння представлених даних обох груп виявлено, що у пацієнток з артеріальною гіпертензією групи порівняння середні показники АТ були вищими, ніж в основній групі. Констатовано, що при збільшенні на 1,2–4,1% середньодобових показників САТ і ДАТ в основній групі та у групі порівняння ці показники підвищу-

валися більш значно – на 13,4–20,6%. Під час аналізу післяопераційного стану хворих з різними видами втручання встановлено, що у хворих основної групи із серцево-судинними захворюваннями та артеріальною гіпертензією у післяопераційний період не спостерігалось серйозного погіршення стану показників серцево-судинної системи, у той час як 6,7% пацієнток групи порівняння потребували інтенсивної терапії.

За даними клінічного аналізу у всіх жінок після операції не зареєстровано істотних змін показників крові.

У структурі абдомінальних ускладнень в основній групі перитоніт відзначено в одній хворій після гістеректомії і в одній хворій – гематому післяопераційної контрапертури, що потребувало ревізії країв рани та розрізу гематоми на третю добу. Кровотечу з місця введення троакара у лівій здухвинній ділянці відзначено в одній хворій на першу добу післяопераційного періоду. Термічне пошкодження сечоводу при гістеректомії відзначено у хворій з низьким розташуванням одного з вузлів по задній стінці матки за розмірів міоми 12–13 тиж вагітності. Кровотеча з кукси піхви після екстирпації матки на 21-у добу виникла в одній хворій, що потребувало накладення швів з гемостатичною метою.

У групі порівняння перитоніт після гістеректомії спостерігався у 4 хворих, гематомою післяопераційної рани – у 2, розходження шва – у 4, кровотеча з рани – у 3 пацієнток.

Однією з найбільш важливих характеристик післяопераційного періоду є строки перебування пацієнток у клініці. Під час аналізу строків перебування пацієнток у клініці було встановлено, що середня кількість післяопераційних ліжко-днів становила 6 діб в основній групі і 10 діб – у групі порівняння. Причини подовження післяопераційних ліжко-днів у 1,6% пацієнток основної групи були пов'язані з більшим обсягом операції (екстирпація матки). Під час аналізу строків перебування у клініці пацієнток групи порівняння було виявлено, що 21,6% пацієнток перебували після операції у клініці 10 діб, 17,5% пацієнток – 9 діб; 20,0% – 8 діб.

З отриманих даних видно: якщо дві третини (59,2%) пацієнток, оперованих лапаротомічним доступом, перебували у клініці після операції 8–10 діб, то в основній групі хворих, оперованих лапароскопічним доступом, 85,0% жінок перебували у клініці 5–6 діб. Отже, кількість ліжко-днів після лапароскопічних операцій менше у 1,6 рази порівняно з лапаротомічними операціями.

Під час індивідуального аналізу строків перебування хворих у стаціонарі після операції відзначено, що причиною тривалого перебування у клініці після лапаротомічної операції були різні ускладнення.

ВИСНОВКИ

Результати проведених досліджень свідчать, що при компensoваних супутніх серцево-судинних і бронхолегеневих захворюваннях, цукровому діабеті та ожирінні у хворих з гінекологічною патологією необхідно віддавати перевагу лапароскопічному доступу, тому що операція триває менше часу, є менш травматичною і болісною, супроводжується меншою крововтратою порівняно з лапаротомічним доступом. Реабілітація після лапароскопічних операцій триває менше часу, що пов'язано з менш вираженим больовим синдромом, відсутністю порушення функції кишечника, більш швидким відновленням рухової активності і внаслідок цього – меншою кількістю післяопераційних ліжко-днів. У той самий час підвищення внутрішньочеревного тиску і положення Тренделенбурга негативно позначаються на показниках гемодинаміки у хворих із серцево-судинними захворюваннями, хоча це не призводить до декомпенсації діяльності серцево-судинної системи.

Особенности течения послеоперационного периода при хирургическом лечении лапаротомическим и лапароскопическим доступом гинекологических заболеваний у женщин с экстрагенитальной патологией
В.В. Костиков

Features of the course of postoperative period during surgical treatment laparotomic and laparoscopic access to gynecological diseases in women with extragenital pathology
V.V. Kostikov

определение тактики ведения послеоперационного периода при хирургическом лечении больных с гинекологической и экстрагенитальной патологией.

В исследование были включены 240 пациенток, которые пребывали на лечении в стационаре и были прооперированы по поводу заболеваний внутренних половых органов лапаротомическим и лапароскопическим доступом. У всех пациенток была диагностирована экстрагенитальная патология. В зависимости от доступа операции все пациентки были разделены на две группы. В основную группу вошли 120 пациенток, прооперированных лапароскопическим доступом. В группу сравнения вошли 120 пациенток, прооперированных лапаротомическим доступом. Всем больным проведена клинико-лабораторная оценка течения послеоперационного периода.

Результаты проведенных исследований свидетельствуют, что при компенсированных сопутствующих сердечно-сосудистых и бронхолегочных заболеваниях, сахарном диабете и ожирении у больных при идентичной гинекологической и экстрагенитальной патологии лапароскопический доступ предпочтительнее, так как занимает меньше времени, является менее травматичным и болезненным, сопровождается меньшей кровопотерей по сравнению с лапаротомическим. На реабилитацию после лапароскопических операций требуется меньше времени, что связано с наличием менее выраженного болевого синдрома, отсутствием нарушения функции кишечника, более быстрым восстановлением двигательной активности и вследствие этого – меньшим количеством послеоперационных койко-дней. В то же время повышение внутрибрюшного давления и положение Тренделенбурга негативно сказываются на показателях гемодинамики у больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями, хотя это не приводит к декомпенсации деятельности сердечно-сосудистой системы.

Тактика ведения послеоперационного периода у больных с гинекологической и экстрагенитальной патологией зависит от характера соматической заболеваемости, варианта оперативного доступа, кровопотери и результатов клинико-лабораторного обследования.

гинекологические операции, лапаротомия, лапароскопия, послеоперационный период.

tactics definition postoperative period at surgical treatment of gynecologic patients with extragenital pathology.

Research included 240 patients who stayed on treatment in a hospital and were operative concerning diseases of internal genitals laparotomic and laparoscopic accesses. All patients had an extragenital pathology. Depending on operation access all patients were divided into two groups. The main group was made by 120 patients who were operated by laparoscopic access. The group of comparison was made by 120 patients whom was operative laparotomic access. Everything patients carried out a clinical-laboratory assessment of a current of the postoperative period.

Results of the conducted researches testify that at the compensated accompanying cardiovascular and pulmonary diseases, a diabetes mellitus and an obesity at gynecologic patients at identical gynecologic and extragenital pathology laparoscopic access is more preferable since takes less time, is less traumatic and morbid, is accompanied by a smaller hemorrhage in comparison with the laparotomic. Aftertreatment after laparoscopic operations takes less time that is bound to existence of less expressed pain syndrome, lack of disturbance of function of an intestine, faster restoration of a physical activity and thereof in the smaller postoperative afternoon. At the same time rising of intra abdominal pressure and the provision of Trendelenburg negatively affect hemodynamic indicators at patients with cardiovascular diseases though it doesn't lead to a decompensation of activity of cardiovascular system.

Tactics of maintaining the postoperative period at gynecologic patients with extragenital pathology depends on character of a somatic case rate, option quick to access, a hemorrhage and results of clinical-laboratory inspection.

gynecologic operations, laparotomy, laparoscopy, postoperative period.

Сведения об авторе

Костиков Валерий Валериевич – Кафедра акушерства, гинекологии и перинатологии Национальной медицинской академии последипломного образования имени П.Л. Шупика, 01011, г. Киев, ул. Арсенальная, 5; тел.: (044) 285-04-24

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Адамьян Л.В., Кулаков В.И., Аскольская С.И. Качество жизни женщин после различных типов гистерэктомии, выполненных лапароскопическим, лапаротомическим и влагалищным доступами // Эндоскопия в гинекологии. – М., 2009. – С. 135–148.
2. Бреусенко В.Г., Кравчук О.С., Евсеев А.А. Особенности ведения больных после лапароскопических операций на матке // Вестник Российской

- ассоциации акушеров-гинекологов. – 2010. – № 2. – С. 44–49.
3. Вдовиченко Ю.П., Горбунова О.В., Волошин А.А. Комплексная предоперационная подготовка и послеоперационная профилактика при лапароскопических операциях в гинекологии // Здоровье женщины. – 2015. – № 4 (24). – С. 157–158.
4. Венцовский Б.М., Жегулович В.Г., Яроцкий Н.Е. Современные аспекты

- лапароскопической хирургии в гинекологии // Международный медицинский журнал. – 2012. – № 1–2. – С. 112–115.
5. Запорожан В.М., Гладчук І.З., Рожковська Н.М. Ендоскопічна хірургія в гінекологічній клініці // Шпитальна хірургія. – 2008. – № 4. – С. 32–40.
6. Козуб Н.И. Лапароскопия в диагностике и лечении гнойных воспалительных заболеваний придатков мат-

- ки // Международный медицинский журнал. – 2011. – № 3. – С. 53–56.
7. Bartos P., Zelenka Z. Total laparoscopic hysterectomy: current role in gynecology surgery // Ceska Gynkol. – 2015. – Vol. 64, № 4. – P. 224–227.
8. Chapron C.M., Dubuisson J.B., Ansquer Y. Is total laparoscopic hysterectomy a safe surgical procedure? // Human Reproduction. – 2015. – Vol. I. – P. 2422–2424.

Статья поступила в редакцию 01.09.17

Корекція біоценозу піхви із застосуванням Лактагелю після проведення гінекологічних операцій

О.В. Булавенко, В.О. Рудь, С.А. Босий

Вінницький національний медичний університет імені М.І. Пирогова

оцінювання клінічної ефективності використання Лактагелю для корекції біоценозу піхви у хворих після проведення гінекологічних операцій.

У дослідженні взяли участь 50 жінок репродуктивного віку з порушеннями біоценозу піхви, що виникли після гінекологічних операцій. Після лікування оцінювали клінічну ефективність терапії з використанням критеріїв мікробіологічної і клінічної ефективності: 1) динаміка вираженості суб'єктивних ознак бактеріального вагінозу за візуально-аналоговою шкалою (ВАШ) в першу добу після операції та перед випискою; 2) зниження кількості об'єктивних клінічних критеріїв Амсея; 3) динаміка складу вагінального біоплату. Для лікування використовувався вагінальний гель Лактагель за схемою: 5 мл інтравагінально 1 раз на добу протягом 7 днів.

Цифрові значення ВАШ засвідчили, що після лікування Лактагелем у 64% пацієнток виділення були відсутні або незначні; запах виділень був відсутній у всіх пацієнток; помірний свербіж та печіння не відзначала жодна пацієнтка. Перед випискою згідно з критеріями Амсея виділення залишилися у 8 (16%) жінок; $pH \geq 4,5$ – у 3 (6%), позитивний тест з КОН – у 2 (4%), «ключові» клітини – у 2 (4%) жінок. Після лікування медіана концентрації *Lactobacillus* spp. становила 10^6 – 10^7 КУО/мл, а *Gardnerella vaginalis* і *Atopobium vaginae* досягла $<10^4$ КУО/мл.

Аналіз вираженості клінічних проявів за візуально-аналоговою шкалою, кількістю об'єктивних клінічних критеріїв Амсея, динамікою вагінального біоплату дозволяє рекомендувати Лактагель для широкого використання у клінічній практиці.

біоценоз піхви, післяопераційний період, дисбіоз, бактеріальний вагіноз, лактобактерії, Лактагель.

«Біоценоз піхви» – це термін, який використовують переважно у вітчизняній практиці. В останні роки після опублікування результатів проекту «Мікробіом людини» вагінальну екосистему почали називати вагінальним мікробіомом/мікробіотою. Під цим терміном розуміють динамічне середовище, схильне до різких коливань видового складу та чисельності бактерій залежно від віку жінки, фази циклу тощо [4]. Дисбіоз піхви – це порушення нормальної мікрофлори піхви. На це захворювання тою чи іншою мірою страждає велика частина жінок. Найчастіше його прояви незначні, але іноді дисбіоз може призводити до серйозних ускладнень [2, 5].

Один із проявів даного процесу є бактеріальний вагіноз (БВ) – інфекційний синдром, пов'язаний із дисбіозом піхви, який характеризується високою концентрацією облігатних анаеробних мікроорганізмів та різким зниженням вмісту лактобацил або їхньою відсутністю. Серед мікробних агентів, які відіграють роль у розвитку цієї патології, виділяють *Gardnerella vaginalis*, *Mycoplasma hominis*, *Mycoplasma genitalium*, *Ureaplasma urealyticum*, *Bacteroides*, *Prevotella*, *Atopobium vaginae*, *Peptostreptococcus*, *Mobiluncus*, *Candida* [1, 7]. Дисбіоз вагінального біоплату є найбільш поширеною причиною появи

вагінальних виділень. БВ діагностують у 5–55% жінок репродуктивного віку [9]. Сьогодні пропонується багато методів корекції порушення вагінальної флори. Найбільш часто використовуються препарати з антибактеріальною активністю, дезінфектанти і комбіновані засоби. Але монотерапія БВ з використанням класичних препаратів (метронідазол, кліндаміцин) чи антисептиків, як правило, малоефективна, оскільки її метою є знищення виключно умовно-патогенної флори, що недостатньо для одужання. Крім того, дані засоби не можуть сприяти відновленню нормальної мікрофлори, оскільки не здійснюють вплив на pH вагінального середовища [6]. Саме тому частота рецидивів захворювання через 3–6 міс після такого лікування становить 15–30%, а протягом одного року рецидиви можуть виявлятися у 50–70% пацієнток [8]. Нерідко для нормалізації мікрофлори піхви використовують препарати, які містять штами лактобактерій, проте монотерапія подібними засобами малоефективна, оскільки властивість до адгезії і рівень адаптації чужорідних штамів мікроорганізмів у піхві досить низькі, а стан бактеріального фону визначає багато факторів, з яких ведучий – кислотність середовища [3].

Останнім часом в акушерів-гінекологів відроджується цікавість до використання менш небезпечних і в той самий час дієвих фармакологічних підходів, які дозволять відновити нормальний бактеріальний фон фізіологічними засобами. Один із таких методів – закислення піхвового середовища. Цілеспрямоване зниження рівня pH піхви супроводжується пригніченням росту анаеробних бактерій і відновленням пулу власних лактобацил (*L. acidophilus*, *L. gasseri*). Особливу цікавість представляє інтравагінальне використання гелю, який містить молочну кислоту (Лактагель), що безпосередньо впливає на кислотність вагінального середовища і, як наслідок, на бактеріальний фон і глікоген. Унаслідок використання молочної кислоти і глікогену знижується рівень pH вагінального середовища [3], пригнічується ріст анаеробних бактерій і створюються оптимальні умови для росту власної лактофлори, забезпечуючи колонізаційну резистентність вагінального біоплату внаслідок утворення молочної кислоти і перекису водню.

Мета дослідження: оцінювання клінічної ефективності використання Лактагелю для корекції біоценозу піхви у хворих після проведення гінекологічних операцій.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

У дослідженні брали участь 50 жінок у віці 19–47 років. Критерієм діагностики дисбіозу, який виник у хворих після гінекологічних операцій, та включенням жінок у дослідження були 3 з 4 типових клініко-лабораторних ознак (R. Amsel):

- 1) гомогенні патологічні виділення з піхви без ознак захворювання;
- 2) наявність «ключових» клітин у мікроскопічному мазку;
- 3) pH більше 4,5;
- 4) позитивний аминний тест.

Ступінь мікробного засівання визначали методом секторального посіву вагінальних виділень на середовища Сабуро,

Характер оперативних втручань у групі дослідження

Назва оперативного втручання	Кількість, n	%
Кістектомія	8	16
Аднексектомія	6	12
Екстирпація матки	11	22
Ампутація матки	1	2
Трансвагінальна екстирпація матки, передня і задня кольпорафія, леваропластика	3	6
Лапароскопічна асистенція, вагінальна гістеректомія	3	6
Операції з приводу позаматкової вагітності	9	18
Консервативна міомектомія	6	12
Ампутація шийки матки, передня і задня кольпорафія, леваропластика	1	2
Видалення фіброматозного вузла кукси шийки матки	1	2
Передня та задня кольпорафія, леваропластика	1	2
Усього:	50	100

анаеробний гемагар із необхідними для культивування облигатно-анаеробних мікроорганізмів (ОАМ) добавками. Видову ідентифікацію мікроорганізмів проводили за загальноприйнятими методиками. Стан біоценозу оцінювали як нормоценоз за наявності у піхві *Lactobacillus* spp. у межах 10^6 – 10^9 КУО/мл, ОАМ (*Gardnerella vaginalis*, *Atopobium vaginae*) – менше 10^4 КУО/мл, а також за відсутності чи наявності менше 10^4 КУО/мл *Mycoplasma hominis*, *Mycoplasma genitalium*, *Ureaplasma* spp. та *Candida* spp. Діагноз БВ встановлювали у разі зменшення кількості *Lactobacillus* spp. – менше 10^6 КУО/мл та збільшення факультативних анаеробних мікроорганізмів ОАМ, *Mycoplasma hominis*, *Mycoplasma genitalium*, *Ureaplasma* spp. та *Candida* spp. – понад 10^5 КУО/мл. Після оперативного лікування оцінювали клінічну ефективність терапії з використанням критеріїв мікробіологічної і клінічної ефективності:

- 1) динаміка вираженості суб'єктивних ознак БВ (неприємний запах, свербіж/печіння, виділення) за візуально-аналоговою шкалою (ВАШ) від 4–5 см (сильно і дуже сильно виражений) до 0–1 см (відсутність ознак чи незначна вираженість) у першу добу після операції та перед випискою;
- 2) зниження кількості об'єктивних клінічних критеріїв Амсея;
- 3) динаміка складу вагінального біоптату.

Для лікування використовували вагінальний гель Лактагель за схемою: 5 мл інтравагінально 1 раз на добу протягом 7 днів.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Результати аналізу даних анамнезу засвідчили, що серед перенесених гінекологічних захворювань пацієнток із порушенням біоценозу піхви у післяопераційний період переважали кольпіти (66%), у тому числі у 4% жінок у минулому діагностували гонорею і трихомоніаз, у 9% пацієнток – хламідіоз; 22% – перенесли сальпінгофорити, 14% лікувалися з приводу інфекційних захворювань видільної системи. Під час вивчення репродуктивного анамнезу виявлено високі показники невиношування вагітності – 32% та безплідності – 16%.

Було проведено 43 (86%) планові операції та 7 (14%) – ургентних. Лапароскопічним доступом виконано 23 (46%) операції, 27 (54%) – лапароскопічним. Характер оперативних втручань наведено у таблиці.

Під час оцінювання наявності і вираженості суб'єктивних ознак порушень біоценозу піхви після оперативного втручання і перед випискою пацієнток просили оцінити вираженість

клінічних проявів захворювання за ВАШ від 0 см (відсутність проявів) до 5 см (дуже сильно виражені). Вираженість виділень після оперативного втручання 7 (14%) пацієнток оцінили як помірні (2–3 см) і 43 (86%) пацієнтки – як сильні чи дуже сильні (4–5 см). Перед випискою у 32 (64%) пацієнток виділення були відсутні або незначні, у 18 (36%) пацієнток спостерігалися помірні виділення. Запах виділень після оперативного втручання 12 (24%) пацієнток оцінили як помірний, 38 (76%) пацієнток – як сильний чи дуже сильний. Перед випискою запах був відсутній у всіх пацієнток. Про помірний свербіж/печіння після операції свідчили 23 (46%) пацієнтки, сильний чи дуже сильний – 27 (54%) пацієнток. Перед випискою свербіж/печіння не відзначала жодна пацієнтка.

Усім пацієнткам проводили огляд і клінічну діагностику БВ з використанням критеріїв Амсея після оперативного лікування і перед випискою. Після оперативного втручання виділення були у 46 (92%) жінок, $pH \geq 4,5$ – у 48 (96%), позитивний тест з КОН – у 45 (90%) хворих, наявність «ключових» клітин за даними мікроскопії – у 44 (88%) жінок. Перед випискою виділення залишилися у 8 (16%) жінок, $pH \geq 4,5$ – у 3 (6%), позитивний тест з КОН – у 2 (4%), «ключові» клітини – у 2 (4%) жінок. Після оперативного втручання медіана концентрації *Lactobacillus* spp. становила 10^3 – 10^4 КОУ/мл, заміщуючих лактофлору *Gardnerella vaginalis* і *Atopobium vaginae* – 10^6 – 10^7 КУО/мл. Після лікування медіана концентрації *Lactobacillus* spp. становила 10^6 – 10^7 КУО/мл, а *Gardnerella vaginalis* і *Atopobium vaginae* досягло $>10^4$ КУО/мл. Отже, під час лікування концентрація лактобактерій на слизовій оболонці піхви зростає, в той самий час розвиток факультативно анаеробної БВ-асоційованої флори було пригнічено.

ВИСНОВКИ

Проведене дослідження засвідчило, що використання Лактагелю (молочної кислоти і глікогену) сприяє: корекції біохімічних параметрів піхвового середовища ($pH \geq 4,5$), зменшенню кількості виділень, зникненню неприємного запаху, зменшенню свербіжу та печіння. Він також пригнічує ріст анаеробних бактерій і створює оптимальні умови для росту власної лактофлори, забезпечуючи колонізаційну резистентність вагінального біотопу і підвищення загальної ефективності лікування, що дозволяє рекомендувати даний препарат для широкого використання у клінічній практиці.

Перспективи подальших досліджень: отримані результати спонукають до подальшого вивчення ефективності застосування Лактагелю не тільки для профілактики, а й для лікування ускладнень після гінекологічних операцій.

Коррекция биоценоза влагалища с применением Лактагеля после гинекологических операций
О.В. Булавенко, В.А. Рудь, С.А. Босый

Vaginal gel Lactagel in correction of vaginal biocenosis in patients after gynecological operations
O.V. Bulavenko, V.O. Rud, S.A. Bosui

оценивание клинической эффективности использования Лактагеля для коррекции биоценоза влагалища у больных после проведения гинекологических операций.

В исследовании приняли участие 50 женщин репродуктивного возраста с нарушениями биоценоза влагалища, возникших после гинекологических операций. После лечения оценивали клиническую эффективность терапии с использованием критериев микробиологической и клинической эффективности: 1) динамика выраженности субъективных признаков бактериального вагиноза по визуально-аналоговой шкале (ВАШ) в первые сутки после операции и перед выпиской; 2) снижение количества объективных клинических критериев Амсея; 3) динамика состава вагинального биоптата. Для лечения использовали вагинальный гель Лактагель по схеме 5 мл интравагинально 1 раз в сутки в течение 7 дней.

Цифровые значения ВАШ показали, что после лечения Лактагелем у 64% пациенток выделения отсутствовали или были незначительными; запах выделений отсутствовал у всех пациенток; умеренный зуд и жжение не отмечала ни одна пациентка. Перед выпиской согласно критериям Амсея выделения остались у 8 (16%) женщин; pH $\geq 4,5$ – у 3 (6%), положительный тест с КОН – у 2 (4%), «ключевые» клетки – у 2 (4%) женщин. После лечения медиана концентрации *Lactobacillus* spp. составляла 10^6 – 10^7 КОЕ/мл, а *Gardenella vaginalis* и *Atopobium vaginae* достигла $<10^4$ КОЕ/мл.

Анализ выраженности клинических проявлений по визуально-аналоговой шкале, количества объективных клинических критериев Амсея, динамики вагинального биоптата позволяет рекомендовать Лактагель для широкого использования в клинической практике.

биоценоз влагалища, послеоперационный период, дисбиоз, бактериальный вагиноз, лактобактерии, Лактагель.

to evaluate the clinical efficacy of using Lactagel for the correction of vaginal biocenosis in patients after gynecological operations.

50 women of reproductive age with a violation of biocenosis of the vagina, which occurred after gynecological operations, participated in the study. We evaluated the clinical efficacy of the treatment after its conducting using the microbiological and clinical criteria of effectiveness: 1) the dynamics of the subjective signs of bacterial vaginosis on the visual-analog scale in the first day after the operation and before discharge; 2) reduction of the number of objective clinical criteria of Amsel; 3) the dynamics of vaginal biopsy. We use vaginal gel Lactagel according to the scheme: 5 ml intravaginally one time per day for 7 days for the treatment.

The numerical values of the visual analog scale showed that after treatment with Lactagel in 64% of the patients the selection was absent or not significant; the smell of secretions was absent in all patients; moderate itching and burning were absent in all patients. Before the discharge, According to Amsel criteria, the vaginal discharge was determined in eight women (16%); PH ≥ 4.5 - in three (6%); a positive KOH test is two (4%), «key» cells in two women (4%). The median concentration of *Lactobacillus* spp. 10^5 – 10^7 CFU / ml, while *Gardenella vaginalis* and *Atopobium vaginae* reached $<10^4$ CFU / ml. after the treatment.

According to the analysis of the severity of clinical manifestations on the visual-analog scale; The number of objective clinical criteria of the Amelie, the dynamics of vaginal biopsy, we can recommend Laktagel for widespread use in clinical practice.

vaginal biocenosis, postoperative period, dysbiosis, bacterial vaginosis, lactobacilli, Lactagel.

Сведения об авторах

Булавенко Ольга Васильевна – Кафедра акушерства и гинекологии № 2 Винницкого национального медицинского университета имени Н.И. Пирогова, 21018, г. Винница, ул. Пирогова, 56; тел.: (0432) 57-03-60, (0432) 35-32-16, факс (0432) 67-01-91. *E-mail: remedicin@gmail.com*

Рудь Виктор Алексеевич – Кафедра акушерства и гинекологии № 2 Винницкого национального медицинского университета имени Н.И. Пирогова, Винницкий городской клинический родильный дом № 2, 21018, г. Винница, ул. Замостянская, 20; тел.: (0432) 57-99-29. *E-mail: dr.vrud@gmail.com*

Босый Сергей Андреевич – Кафедра акушерства и гинекологии № 2 Винницкого национального медицинского университета имени Н.И. Пирогова. *E-mail: bsa.medicine@gmail.com*

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Адашкевич В.П. Инфекции, передаваемые половым путем. – М.: Медицинская книга, 2006. – 425 с.
2. Буданов П.В., Стрижаков А.Н. Состояние микроценоза влагалища и способы коррекции его нарушений во время беременности // *Вопр. гинек., акуш. и перинат.* – 2007. – 6 (5). – 89 с.
3. Душкина Е.А. Кислотосодержащие препараты в гинекологической практике / Е.А. Душкина, Е.Ф. Кира, Н.В. Бадикова // *Эффектив. Фармакотерапия.* – 2012. – № 2. – С. 24–28.
4. Костин И.Н. Микробиом человека: наш второй геном / Костин И.Н., Куванкина Л.Ю., Симоновская Х.Ю. // *Status Praesens.* – 2013. – № 11. – С. 9–15.
5. Кулаков В.И., Савельева Г.М., Манухин И.Б. Гинекология – национальное руководство. – М., 2009.
6. Andersch B. Treatment of bacterial vaginosis – an acid gel as an alternative to antibiotic treatment / B. Andersch, A. Brandberg, E. Holst // *Lakartidningen.* – 1990. – Vol. 87, № 7. – P. 465–468.
7. Cauci S. Vaginal immunity in bacterial vaginosis // *Curr. Infect. Dis Rep.* – 2004. – Vol. 6. – P. 450–456.
8. Mendling W. Microbiological and pharmacotoxicological profile of nifuratel and its favourable risk/benefit ratio for the treatment of vulvovaginal infections. A review / W. Mendling, F. Mailand // *Arzneimittelforschung.* – 2002. – Vol. 52, № 1. – P. 8–13.
9. Sherrard J. European (IUSTI/WHO) Guideline on the Management of Vaginal Discharge, 2011 // J. Sherrard, G. Donders, D. White. – c. 1: Aetiology and transmission.

Статья поступила в редакцию 31.08.17

Чисто жіночий захист

Дисбактеріоз вагінальні виділення
Сухість
Свербіж Дискомфорт
Подразнення
Неприємний запах
Бактеріальний вагіноз
Атравовітум vaginae
Печіння
Дисбіоз
Вторинна інфекція
Лужний pH
Сниження толерантності



Лактагель®

(молочна кислота та глікоген)

**Гель вагінальний
для нормалізації мікрофлори**

- 🌸 ШВИДКО усуває неприємний запах, свербіж, дискомфорт
- 🌸 Можна застосовувати ОДНОЧАСНО з антибіотиками
- 🌸 Природне відновлення ВЛАСНОЇ мікрофлори
- 🌸 НЕ МІСТИТЬ гормонів, біосистем і консервантів
- 🌸 ЗРУЧНИЙ – в одноразових тубиках
- 🌸 ДОЗВОЛЕНО при вагітності та в період лактації

OLFA

ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ МАРКЕТИНГ ТА
ДИСТРИБ'ЮЦІЯ
ТЕЛ. (044) 530-11-38 WWW.OLFA.UA

Не є лікарським засобом. Висновок санітарно-епідеміологічної експертизи №05.03.02-03/55800 від 17.12.2015 р.

Матеріал призначений для спеціалістів. Підлягає розповсюдженню на семінарах, конференціях, симпозиумах на медичну тематику.

ORION

Виробник: Рольф Куллгрєн АБ, Швеція
Rolf Kullgren AB, Box 123, SE-646 22 Gnesta, Sweden

Вплив гормональної контрацепції на слизову оболонку шийки матки у жінок з надмірною масою тіла

Н.В. Авраменко, І.Б. Грідіна

Запорізький державний медичний університет

Збереження репродуктивного здоров'я та вирішення проблеми безпечної контрацепції у жінок з надмірною масою тіла є актуальним питанням сьогодення і визнано важливим напрямком сучасної медицини.

визначення впливу гормональної контрацепції на слизову оболонку шийки матки у жінок з надмірною масою тіла.

У 90 жінок з надмірною масою тіла вивчено вплив гормональної контрацепції на слизову оболонку шийки матки.

Установлено, що сучасна гормональна контрацепція не має негативного впливу на стан слизової оболонки шийки матки у жінок з надмірною масою тіла.

Жінки з надмірною масою тіла можуть ефективно та безпечно використовувати сучасну гормональну контрацепцію. Але необхідно здійснювати диспансерне спостереження, у ході якого можливі додаткові роз'яснення про особливості застосування гормональної контрацепції у даних пацієнток.

контрацепція, надмірна маса тіла, побічні реакції.

Літературні данні щодо впливу гормональних контрацептивів на стан епітелію шийки матки досить суперечливі. У декількох проспективних дослідженнях було встановлено, що у процесі застосування гормональної контрацепції у жінок збільшується кількість клітин з паракератозом за даними цитологічного дослідження мазків з шийки матки [1, 2]. Однак багато авторів не підтверджують цих даних і не виявили негативного впливу КОК на шийку матки. Деякі автори навіть відзначають їхній протективний ефект. Інше дослідження, у завдання якого входило вивчення морфологічних і ультраструктурних особливостей слизової оболонки каналу шийки матки у жінок репродуктивного віку у процесі застосування КОК, а також визначення частоти виникнення у них гіперплазії ендометрію, встановило, що застосування гормональних контрацептивів супроводжувалося підвищенням частоти плоскоклітинної метаблазії і резервноклітинної гіперплазії, відзначено також появу різних видів гіперплазії ендометрію [3, 4].

Як вважають багато дослідників, взаємозв'язок між цервікальною неоплазією і гормональною контрацепцією може залежати від сексуальної поведінки. Дослідження Оксфордської Асоціації з планування сім'ї виявило, що частота виникнення цервікальної неоплазії зростає з 0,9 на 1000 жінок, які використовували таблетки 2 роки або менше, до 2,2 на 1000 жінок після 8 років їхнього застосування [5]. Сучасні дослідження встановили, що відносний ризик виникнення або погіршення цервікальної неоплазії під час застосування гормональної контрацепції вище у жінок, які мають багато сексуальних партнерів та у яких виявлені генітальні інфекції [6, 7].

Мета дослідження: визначення впливу гормональної контрацепції на слизову оболонку шийки матки у жінок з надмірною масою тіла.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Під наглядом знаходилися: 30 жінок з надмірною масою тіла, які використовували задля контрацепції внутрішньовлагняльну гормональну систему, яка вивільняє 15 мкг етинілестріадіолу і 120 мкг етоногестрелу щоденно (перша група); 30 жінок з надмірною масою тіла, які використовували мікродозований КОК, що містить 20 мкг етинілестріадіолу і 150 дезогестрелу (друга група); 30 жінок з надмірною масою тіла, які використовували мікродозований КОК, що містить 20 мкг етинілестріадіолу і 3 мг дроспіренону (третя група).

У групу контролю увійшли 30 жінок з надмірною масою тіла, які використовували негормональні засоби контрацепції (презерватив). Усі жінки перед початком дослідження підписали інформовану згоду. Вік жінок коливався від 25 до 40 років ($27,3 \pm 2,0$ року). Індекс маси тіла дорівнював 25–29.

Жінок обстежили до початку застосування гормональної контрацепції, через три, та шість місяців після початку.

Дані статистично опрацьовували у програмі «Statistica 6.0 for Windows» (№ ліцензії AXXR712D833214FAN5). Для перевірки гіпотези на нормальність розподілу змінних використовували тест Шапіро–Вілкс. Описову статистику для кількісних показників представляли у формі середнього арифметичного та похибки – $M \pm m$. Якісні показники надані у формі абсолютної кількості та відсотків. Вірогідність відмінностей між двома незалежними групами визначали за критерієм Стюдента. Відмінності вважали вірогідними при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Результати даного дослідження повністю підтвердили високу контрацептивну ефективність гормональної контрацепції у жінок з надмірною масою тіла. Випадків настання вагітності не зареєстровано. Контрацептивна ефективність становила 100%.

Загальний стан усіх пацієнток залишився задовільним протягом усього періоду спостереження. Усі обстежені жінки відзначали добру переносимість застосування гормональної контрацепції.

Стан шийки матки у жінок з надмірною масою тіла оцінювали за результатами комплексного кольпоскопічного дослідження в усіх групах жінок до початку дослідження, через 3 та через 6 міс. За даними анамнезу встановлено, що у 12 (40%) пацієнток першої групи до початку застосування гормональної контрацепції діагностовані різні захворювання шийки матки, з приводу яких 6 (20%) жінкам проводили лікування.

При візуальному огляді у 27 (90%) пацієнток шийка матки мала циліндричну форму і нормальні розміри, у 3 (10%) випадках відзначені гіпертрофія і деформація шийки матки з причини розривів під час пологів.

Кольпоскопічне дослідження до початку застосування гормональної контрацепції у жінок першої групи виявило наявність ектопії шийки матки у 6 (20%) пацієнток, у інших 24 (80%) жінок вагінальна частина шийки матки була вкрита багатошаровим плоским епітелієм. У 21 (70%) жінки під час кольпоскопічного дослідження відзначено, що стик багатошарового плоского і циліндричного епітелію (перехідна зона) знаходився на рівні зовнішнього зіву. На пробі з оцтовою кислотою відзначено короткочасне скорочення підепітеліальних кровоносних судин, на пробі Шиллера поверхня шийки матки рівномірно забарвлювалася у темно-коричневий колір.

Зона трансформації була діагностована у 3 (10%) жінок.

Цитологічне дослідження мазків у жінок першої групи перед застосуванням гормональної контрацепції дозволило виключити запальні, передпухлинні і пухлинні процеси шийки матки. Мазки з екзоцервіксу, взяті у жінок з незміненою шийкою матки, характеризувалися наявністю клітин багатошарового плоского епітелію поверхневого і проміжного типу. У мазках з ендцервіксу відзначали клітини високого циліндричного епітелію ендцервікального типу на тлі одиничних метапластичних клітин, слизу й одиничних лейкоцитів.

Під час вивчення мазків, узятих у жінок з ектопією і зоною трансформації, у мазках з екзоцервіксу на тлі клітин багатошарового плоского епітелію поверхневого і проміжного типу фіксували численні клітини високого циліндричного і метапластичного епітелію. У мазках з ендцервіксу переважали клітини високого циліндричного епітелію ендцервікального типу, окремі клітини плоскоклітинної метаплазії, слиз, лейкоцити. В окремих препаратах виявляли комплекси ендцервікальних і метапластичних клітин.

У пацієнток першої групи, у яких за даними об'єктивно-го і кольпоскопічного досліджень не спостерігалось ознак запального процесу, через 6 міс використання гормональної контрацепції при цитологічному дослідженні мазків не було виявлено патологічних змін порівняно з початковим станом шийки матки. У жодному випадку не було виявлено атипії змінених клітин.

При візуальному огляді у 27 (90%) пацієнток другої групи шийка матки мала циліндричну форму і нормальні розміри, у 3 (10%) випадках відзначена післяпологова гіпертрофія.

Кольпоскопічне дослідження виявило наявність ектопії шийки матки із зоною трансформації у 12 (40%) пацієнток, в інших 18 (60%) жінок вагінальна частина шийки матки була вкрита багатошаровим плоским епітелієм. У 15 (50%) пацієнток при кольпоскопічному дослідженні відзначено, що стик багатошарового плоского і циліндричного епітелію (перехідна зона) знаходився на рівні зовнішнього зіву. Ектопія шийки матки різних розмірів у поєднанні із зоною трансформації була діагностована у 12 (40%) жінок другої групи до початку використання гормональної контрацепції. При кольпоскопічному дослідженні вона характеризувалася наявністю ділянок циліндричного епітелію на вагінальній частині шийки матки, розташованих навколо зовнішнього зіву. Нормальна зона трансформації характеризувалася наявністю метапластичного епітелію різної міри зрілості, відкритих і закритих залоз, острівцями циліндричного епітелію з нечіткими контурами. На пробі Шиллера ектопія практично не забарвлювалася.

Цитологічне дослідження мазків у жінок другої групи до початку використання гормональної контрацепції дозволило виключити запальні, передпухлинні і пухлинні процеси шийки матки. Мазки з екзоцервіксу, взяті у жінок з незміненою шийкою матки, характеризувалися наявністю клітин

багатошарового плоского епітелію поверхневого і проміжного типу. У мазках з ендцервіксу відзначали клітини високого циліндричного епітелію ендцервікального типу на тлі одиничних метапластичних клітин, слизу й одиничних лейкоцитів.

За даними розширеної кольпоскопії через 3 та 6 міс гормональної контрацепції у жінок другої групи не було виявлено будь-яких патологічних змін або негативної динаміки у кольпоскопічних картинах порівняно з початковими.

Необхідно підкреслити, що в жодному випадку у цитологічних мазках з шийки матки у жінок другої групи не було виявлено клітин атипій.

При візуальному огляді у 21 (70%) пацієнтки третьої групи шийка матки мала циліндричну форму і нормальні розміри, у 9 (30%) випадках відзначено гіпертрофію і деформацію шийки матки з причини розривів під час пологів.

Кольпоскопічне дослідження до початку застосування гормональної контрацепції у жінок третьої групи виявило наявність ектопії шийки матки у 6 (20%) пацієнток, в інших 24 (80%) жінок вагінальна частина шийки матки була вкрита багатошаровим плоским епітелієм. У 21 (70%) пацієнтки при кольпоскопічному дослідженні стик багатошарового плоского і циліндричного епітелію (перехідна зона) знаходився на рівні зовнішнього зіву. На пробі з оцтовою кислотою відзначали короткочасне скорочення підепітеліальних кровоносних судин, на пробі Шиллера поверхня шийки матки рівномірно забарвлювалася у темно-коричневий колір.

Зона трансформації була діагностована у 3 (10%) жінок. При кольпоскопічному дослідженні вона характеризувалася наявністю ділянок циліндричного епітелію на вагінальній частині шийки матки, розташованих навколо зовнішнього зіву. Нормальна зона трансформації характеризувалася наявністю метапластичного епітелію різної міри зрілості, відкритих і закритих залоз, острівцями циліндричного епітелію з нечіткими контурами. На пробі Шиллера ектопія практично не забарвлювалася.

Цитологічне дослідження мазків у жінок третьої групи перед застосуванням гормональної контрацепції дозволило виключити запальні, передпухлинні і пухлинні процеси шийки матки.

Кольпоскопічне дослідження через 3 та 6 міс гормональної контрацепції у жінок третьої групи виявило наявність ектопії шийки матки у 6 (20%) пацієнток, в інших 24 (80%) жінок вагінальна частина шийки матки була вкрита багатошаровим плоским епітелієм. У 21 (70%) пацієнтки при кольпоскопічному дослідженні стик багатошарового плоского і циліндричного епітелію (перехідна зона) знаходився на рівні зовнішнього зіву. Зона трансформації була діагностована у 3 (10%) жінок. Цитологічне дослідження мазків у жінок третьої групи через 3 та 6 міс гормональної контрацепції дозволило виключити запальні, передпухлинні і пухлинні процеси шийки матки.

Необхідно підкреслити, що в жодному цитологічному мазку з шийки матки жінок третьої групи не було виявлено клітин атипій.

Кольпоскопічне дослідження виявило наявність ектопії шийки матки із зоною трансформації у 9 (30%) пацієнток групи контролю, у решти 21 (70%) жінки вагінальна частина шийки матки була вкрита багатошаровим плоским епітелієм. У 15 (50%) пацієнток при кольпоскопічному дослідженні стик багатошарового плоского і циліндричного епітелію (перехідна зона) знаходився на рівні зовнішнього зіву. Ектопія шийки матки різних розмірів у поєднанні із зоною трансформації була діагностована у 9 (30%) жінок групи контролю до початку дослідження.

За даними розширеної кольпоскопії та цитологічного дослідження через 3 та 6 міс у жінок групи контролю не було

Стан епітелію шийки матки в обстежених жінок, п (%)

Група	До початку дослідження		Через 3 міс		Через 6 міс	
	Ектопія	БПЕ	Ектопія	БПЕ	Ектопія	БПЕ
Перша	6 (20)	24 (80)	6 (20)	24 (80)	6 (20)	24 (80)
Друга	12 (40)	18 (60)	12 (40)	18 (60)	12 (40)	18 (60)
Третя	6 (20)	24 (80)	6 (20)	24 (80)	6 (20)	24 (80)
Контроль	9 (30)	21 (70)	9 (30)	21 (70)	9 (30)	21 (70)

Примітка. БПЕ – багаточисельний плоский епітелій.

виявлено будь-яких патологічних змін або негативної динаміки у кольпоскопічних картинах порівняно з початковими.

У пацієнток усіх трьох груп та групи контролю за даними кольпоскопічного дослідження та цитологічних мазків через 3 та 6 міс від початку дослідження не було виявлено будь-яких патологічних змін у порівнянні з початковим станом епітелію слизової оболонки шийки матки (таблиця).

Отже, можна констатувати, що використання сучасної гормональної контрацепції у жінок з надмірною масою тіла не погіршує стану слизової оболонки шийки матки та не призводить до появи атипово змінених клітин.

Влияние гормональной контрацепции на состояние слизистой оболочки шейки матки у женщин с избыточной массой тела

Н.В. Авраменко, И.Б. Гридина

Сохранение репродуктивного здоровья и решение проблемы безопасной контрацепции у женщин с избыточной массой тела является актуальным вопросом сегодня и признано важным направлением современной медицины.

определение влияния гормональной контрацепции на слизистую оболочку шейки матки у женщин с избыточной массой тела.

У 90 женщин с избыточной массой тела изучено влияние современной гормональной контрацепции на состояние слизистой оболочки шейки матки.

Установлено, что использование гормональной контрацепции не оказывает отрицательного влияния на состояние слизистой оболочки шейки матки у женщин с избыточной массой тела. Заключение. Женщины с избыточной массой тела могут с успехом использовать гормональную контрацепцию. Но необходимо осуществлять диспансерное наблюдение, по ходу которого возможны дополнительные разъяснения об особенностях применения гормональной контрацепции у данных пациенток.

контрацепция, избыточная масса тела, побочные реакции.

Сведения об авторах

Авраменко Наталия Викторовна – Кафедра акушерства, гинекологии и репродуктивной медицины факультета последипломного образования Запорожского государственного медицинского университета, 69035, г. Запорожье, ул. Дивногорская, 5; тел.: (050) 486-96-89. E-mail: zocrfs@mail.ru

Гридина Ирина Борисовна – Кафедра акушерства, гинекологии и репродуктивной медицины факультета последипломного образования Запорожского государственного медицинского университета, 69035, г. Запорожье, ул. Дивногорская, 5; тел.: (066) 754-29-94. E-mail: zocrfs@mail.ru

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Брюхина Е.В., Пестова Т.И., Дукарева А.М. Контрацепция – оптимальный метод планирования семьи // Російський вісник акушера-гінеколога. – 2014. – № 2. – С. 62–64.
2. Дуда І.В., Дуда В.І. Клінічна гінекологія. – Мн.: Виш. шк., 2015. – Т. 2. – 379 с.

3. Жилка Н.Я., Вовк І.Б. Планування сім'ї: Навчальний посібник. – К., 2010. – 300 с.
4. Жук С.І., Захарадаєва Л.Д., Пехньо Н.В. Індивідуальний підбір комбінованих оральних контрацептивів пацієнткам з урахуванням їх конституціональних особливостей //

Репродуктивне здоров'я жінки. – 2008. – № 5. – С. 64–67.
5. Кротін П.Н., Кожуховська Т.Ю., Таєнкова А.А. Репродуктивна поведінка і контрацептивний вибір підлітків і молоді // Російський медичний журнал (репринт). – 2004. – Т. 2, № 5. – С. 2–7.
6. Мануилова І.А. Современные кон-

трацептивные средства / И.А. Мануилова. – М., 2015. – 234 с.
7. Методи контрацепції відповідно до періодів життя (післяпологовий та післяабортний періоди). Навчальний посібник / [Адамова Г.М., Банніков В.І., Бондаренко О.А. та ін.]. – К., 2013. – 272 с.

Стаття постулила в редакцію 19.09.17

ВИСНОВКИ

1. Жінки з надмірною масою тіла можуть ефективно та безпечно застосовувати сучасну гормональну контрацепцію.

2. Не виявлено будь-яких патологічних змін слизової оболонки шийки матки під час застосування гормональної контрацепції у жінок з надмірною масою тіла.

3. Необхідно здійснювати диспансерне спостереження, у ході якого можливі додаткові роз'яснення про застосування гормональної контрацепції у пацієнток з надмірною масою тіла.

Use hormonal contraception in women with overweight

N.V. Avramenko, I.B. Gridina

Maintenance of reproductive health and decision of problem of safe contraception women with excessive weight have the issue of the day of present time and it is confessed by important direction of modern medicine.

to define influence of hormonal contraception on the mucous membrane of neck of uterus for women with surplus mass of body.

In 90 women with excessive weight influence of hormonal contraception is studied on the mucous membrane of neck of uterus.

It is set that a modern hormonal contraception does not have a negative influence on the state of mucous membrane of neck of uterus for women with surplus mass of body.

Women with excessive weight and can effectively and safely to use a modern hormonal contraception. But it is necessary to carry out a clinical supervision for the step of that additional elucidations are possible about the features of application of hormonal contraception for patients with excessive mass of body.

contraception, overweight, side effects.

Важка дисплазія епітелію шийки матки та внутрішньоепітеліальна карцинома (ЦІН 3) з поширенням на склепіння та стінки піхви. Діагностика та лікування

Н.Ф. Лигирда, В.С. Свінцицький, М.С. Кротевич

Національний інститут раку, м. Київ

вивчення та систематизація основних клінічних варіантів ЦІН 3 з поширенням атипового епітелію на склепіння та стінки піхви; розроблення комплексних підходів до лікування хворих з ЦІН 3 з поширенням атипового епітелію на склепіння та стінки піхви із застосуванням неoad'ювантної терапії та хірургічного лікування; вивчення терапевтичної ефективності застосування $\alpha 2b$ -інтерферону у формі вагінальних супозиторіїв та тилорону у комплексному лікуванні пацієнтів з ЦІН 3 з поширенням атипового епітелію на склепіння та стінки піхви на першому етапі комплексного медикаментозного лікування.

Проведено обстеження 62 пацієнок з гістологічно верифікованою дисплазією епітелію шийки матки важкого ступеня та внутрішньоепітеліальною карциномою з поширенням атипового епітелію на склепіння та стінки піхви. На етапі неoad'ювантної етіотропної терапії пацієнтки були рандомізовано розподілені на дві групи. В основну групу (А) включено 31 пацієнтку, у контрольну групу (В) також включено 31 пацієнтку. У групі А пацієнткам неoad'ювантно призначено препарат $\alpha 2b$ -інтерферону по 500 000 МО у формі вагінальних супозиторіїв двічі на добу 14 днів та препарат тилорон по 1 таблетці 125 мг один раз на добу через день №10. У групі В пацієнткам призначена стандартна терапія – препарат $\alpha 2b$ -інтерферону по 500 000 МО у формі вагінальних супозиторіїв двічі на добу 14 днів. Хірургічний етап лікування проводили відповідно до клінічного та гістологічного діагнозу та варіанта поширення процесу на стінки піхви. Виконували операції діатермоконізації шийки матки та комбінованої вагінальної трахелектомії типу А з резекцією верхньої третини піхви.

Установлено три клінічні варіанти ЦІН 3 з поширенням на склепіння та стінки піхви. Перший клінічний варіант – ЦІН 3 локалізується на ектоцервіксі, ЦІН 1–2 (ІГХ з p16 негативна) локалізується на склепіннях та стінках піхви. Другий клінічний варіант – ЦІН 3 локалізується на ектоцервіксі та поширюється на склепіння та стінки піхви. Третій клінічний варіант – ЦІН 3 локалізуються на ектоцервіксі і мультицентричні вогнища ЦІН 3 – на склепіннях та стінках піхви. Вибір комплексної програми лікування із хірургічним компонентом залежить від клінічного варіанта.

1. Установлено три клінічні варіанти ЦІН 3 з поширенням на склепіння та стінки піхви. У половини пацієнок визначено перший клінічний варіант. Вибір комплексної програми лікування із хірургічним компонентом залежить від клінічного варіанта.

2. Основні кольпоскопічні ознаки ЦІН 3 з поширенням на склепіння та стінки піхви: щільний оцтово-білий епітелій, груба мозаїка, ознака внутрішньої межі.

3. Через три тижні після курсу лікування із застосуванням неoad'ювантної терапії з поєднанням тилорону з $\alpha 2b$ -інтер-

ферону у формі вагінальних супозиторіїв можливо досягти від 85 до 100,0% позитивної динаміки, тоді як при традиційній методиці лікування – від 41 до 75%, що статистично значуще менше ($p < 0,01$).

4. Дослідження засвідчило, що існує відносно сильний статистично достовірний зв'язок неoad'ювантної терапії із застосуванням поєднання тилорону з препаратами інтерферону у формі супозиторіїв у комплексному лікуванні ЦІН 3 з поширенням на склепіння та стінки піхви порівняно з традиційною терапією ($\chi^2_1 = 10,64$; $\phi = 0,41$; $p < 0,01$). Через три тижні позитивна динаміка в основній групі (А) статистично вірогідно збільшується в 1,6 разу ($RR = 1,6$; 95% СІ: 1,2–2,2; $p < 0,01$).

ЦІН 3, склепіння піхви, піхва, трахелектомія, лікування.

Рак шийки матки (РШМ) є однією із небагатьох злоякісних епітеліальних пухлин, яка має чотири варіанти першої стадії [4, 12, 13]. Залежно від стадії клініцист вибирає той чи інший спосіб лікування, який може кардинально відрізнитися за обсягом видаленого органу у зв'язку з різницею поширення пухлини на кілька міліметрів [4, 7].

Необхідно брати до уваги і преінвазивний рак *in situ* (преінвазивна карцинома) шийки матки – Tis (CIS), що може як поєднуватися із важкою дисплазією епітелію шийки матки і сьогодні також позначається як ЦІН 3, так і бути основним фоном для мікроінвазивного раку. Мікроінвазивний рак діагностують виключно гістологічно на підставі вивчення операційного матеріалу з шийки матки. До мікроінвазивного раку належить РШМ T1a стадії, який у свою чергу поділяється на РШМ T1a1 стадії з глибиною інвазії ≤ 3 мм і горизонтальним поширенням ≤ 7 мм за відсутності лімфоваскулярної інвазії, та РШМ T1a2 стадії з глибиною інвазії від 3 мм до 5 мм та горизонтальним поширенням ≤ 7 мм, що вимірюється від базальної мембрани поверхневого епітелію або епітелію, розміщеного в ектоцервікальних криптах.

При цьому до початкових форм РШМ належать Tis і T1a1 стадії, які за умови відсутності пухлинних емболів у лімфатичних та кровоносних судинах, чистого краю резекції (R0) можна радикально пролікувати за допомогою широкої ексцизії шийки матки. А от РШМ T1a2 стадії вже потребує більш радикальних втручань із видаленням всієї шийки матки, медіальної частини кардинальної та крижово-маткової зв'язок і здухвинної лімфодисекції. За літературними даними, при стромальній інвазії до 3 мм метастази у лімфатичних вузлах спостерігаються дуже рідко, тоді як при глибині інвазії 3,1–5 мм – у 5–8% пацієнок [4].

Пухлини за будь-якого виміру розміром більші за T1a2 стадію належать до T1b стадії РШМ – клінічно візуалізований інвазивний РШМ. T1b1 стадія – пухлина до 4 см у

Таблиця 1

**Класифікація операцій трахелектомії
(Національний інститут раку, Україна, 2017)**

• Абдомінальна трахелектомія тип А
• Вагінальна трахелектомія тип А
• Абдомінальна трахелектомія тип В зі здухвинною лімфодисекцією
• Вагінальна трахелектомія тип В зі здухвинною лімфодисекцією
• Абдомінальна трахелектомія тип С зі здухвинною лімфодисекцією
• Вагінальна трахелектомія тип С зі здухвинною лімфодисекцією
Будь-яка з цих операцій може бути комбінована з резекцією верхньої третини піхви.

діаметрі, T1b2 стадія включає пухлину більше ніж 4 см у діаметрі. У свою чергу, під час вибору органозберігальних методів лікування клініцисти неформально поділяють T1b1 на два варіанти за розміром пухлини – до 2 см та більше 2 см у діаметрі.

Сучасна ЦІН-класифікація об'єднує важку дисплазію епітелію шийки матки та внутрішньоепітеліальну карциному у ЦІН 3.

Найновітніші рекомендації Американського товариства патологів надають двостадійну гістологічну класифікацію епітеліальних неоплазій із визначенням ступеня за допомогою імуногістохімічного (ІГХ) дослідження з маркером p16 у певних клінічних випадках.

Вибір обсягу хірургічного втручання при РШМ залежить від стадії та поширеності процесу, визначеного на підставі комплексного клінічного обстеження та гістологічного дослідження [1, 11–13].

Проблемою для органозберігального лікування РШМ, у тому числі і його початкових форм, є поширення пухлинного процесу на склепіння та стінки піхви, комбіноване ураження шийки матки, мультицентричні пухлини та пухлини, розташовані у крипах каналу шийки матки. У технічному плані деколи неможливо виконати операцію конізації шийки матки у пацієнток з анатомічними особливостями будови шийки матки та у хворих з рецидивами.

Сьогодні у світовій хірургічній практиці операції трахелектомії поділяються на два типи: проста трахелектомія та радикальна трахелектомія. У науково-дослідному відділенні онкогінекології Національного інституту раку розроблено, систематизовано та апробовано три види операцій трахелектомії. Визначені показання щодо проведення органозберігальних оперативних втручань за різних стадій РШМ у жінок репродуктивного віку.

Класифікація операцій трахелектомії визначає типи А, В і С, відповідно до обсягу видалення тканин параметрія і напряду корелює зі стадією РШМ (табл. 1).

При трахелектомії типу А латеральний параметрій видаляють до сечоводів; сечоводи не тунелюються; передній та задній параметрії не видаляють; судини видаляють максимально близько до матки; практично не виконують резекцію піхви (<10 мм) (мал. 1).

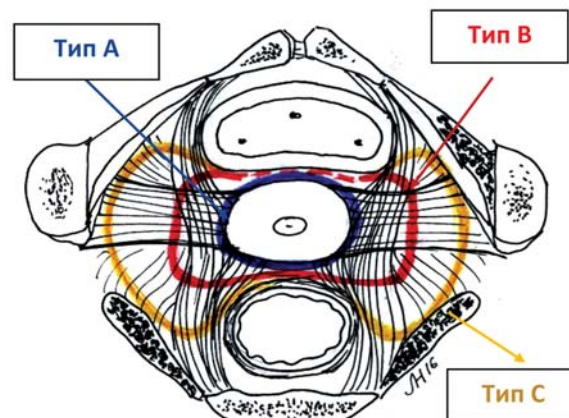
При проведенні операції трахелектомії типу В виконують тунелювання сечоводів, часткову резекцію крижово-маткової зв'язки; часткову резекцію міхурово-маткової зв'язки; резекцію парацервіксу на рівні тунелю сечоводів, (див. мал. 1).

При проведенні операції трахелектомії типу С виконують видалення латерального параметрія до здухвинних судин; резекцію переднього параметрія (міхурово-маткової зв'язки) – до сечового міхура; резекцію заднього параметрія (крижово-маткової зв'язки) – до прямої кишки; повну мобілізацію сечоводу (див. мал. 1). Виконують здухвинну лімфодисекцію.

Проблемним питанням у лікуванні передракової патології шийки матки є дисплазії епітелію шийки матки з поширенням на склепіння та стінки піхви. Однією зі складностей у лікуванні таких пацієнтів є технічна неможливість виконання конізації у межах здорових тканин у разі поширення атипового епітелію на склепіння та стінки піхви.

З метою регресії площі ураження давно використовують етіотропну терапію із застосуванням препаратів інтерферону [7]. Стандартна терапія із застосуванням виключно препаратів інтерферону не є такою ефективною у цієї групи пацієнток, як при лікуванні епітеліальних дисплазій шийки матки, локалізованих у межах цервіксу [8].

Тому актуальним є пошук науково обґрунтованих оптимальних та ефективних поєднань медикаментозних засобів



Мал. 1. Схематичне зображення обсягу видалення параметральних тканин при трахелектомії: тип А (синя лінія); тип В (червона лінія); тип С (жовта лінія)

впливу на вірус папіломи людини (ВПЛ) та імунний статус пацієнтки з метою підвищення ефективності неад'ювантної терапії наведених форм передраку шийки матки, що сприяло б максимальній клінічній регресії площі ураження епітелію шийки матки та піхви і створювало б умови для подальшого адекватного проведення хірургічного лікування у межах здорових тканин.

Серед неспецифічних противірусних засобів за рівнем безпеки та діапазоном терапевтичних ефектів заслуговує на увагу препарат тилорону, який є синтетичною сполукою класу флуоренонів. Це ароматичні вуглеводи синтетичного походження, які відрізняються порівняно простою будовою і відсутністю антигенної активності. Флуоренони мають високу інтерферонпродукувальну активність. Синтез інтерферонів Т-клітинами відбувається без участі макрофагів як допоміжних клітин. Тилорон індукуює синтез α -, β - та γ -інтерферонів, стимулює проліферацію та диференціювання клітин кісткового мозку з використанням механізмів вродженого та адаптивного імунітету. Універсальний спектр дії характеризує і противірусну активність флуоренонів. Установлено, що тилорон має властивість міцно зв'язуватися з ДНК- та РНК-рибонуклеопротеїдами, пригнічує процеси синтезу вірусних нуклеїнових кислот та інгібує процеси реплікації вірусів. Тим самим проявляється пряма противірусна активність щодо широкого спектра вірусів: грипу, гепатиту, групи герпесвірусів, папіломавірусів, аденовірусів та інших [2, 3].

Тилорон поєднується з іншими засобами традиційного лікування вірусних захворювань, у тому числі інтерферона-

Номенклатура кольпоскопічних термінів для шийки матки (Ріо-де-Жанейро, 2011)

Загальні положення	Адекватна/неадекватна картина (із зазначенням причини, наприклад об'єктивна оцінка цервікса утруднена внаслідок запалення, кровотечі, рубцевих змін) Межа БПЕ та ЦЕ візуалізується повністю, частково, не візуалізується Зона трансформації: тип 1, 2, 2		
	Багатшаровий плоский епітелій зрілий, атрофічний Циліндричний епітелій Ектопія Метапластичний епітелій Наботові кісти, відкриті залози Децидуоз (під час вагітності)		
Нормальні кольпоскопічні картини			
Аномальні кольпоскопічні картини	Загальні принципи	Локалізація ураження у межах або поза межами зони трансформації, відповідність за циферблатом Розміри зони ураження у відсотковому відношенні до цервіксу	
	Ступінь I (слабо виражене ураження)	Тонкий оцтово-білий з нерівними, нечіткими контурами	Ніжна мозаїка Ніжна пунктація
	Ступінь II (виражене ураження)	Щільний оцтово-білий епітелій з чіткими контурами Швидке побіління Оцтово-білий ободок навколо залоз (крипт) Груба пунктація	Груба мозаїка Ознака внутрішньої межі (усередині ураження межі більш щільного оцтово-білого ураження) Ознаки бугристості
	Неспецифічні ознаки	Лейкоплакія (кератоз, гіперкератоз) Ерозія Забарвлення розчином Люголя (йоднегативне, йодпозитивне)	
	Підозра на інвазію	Атипові судини Додаткові ознаки: ламкість судин, нерівна поверхня, екзофітне ураження, ділянки некрозу, виразка, пухлинні утвори	
Інші кольпоскопічні картини	Вроджена зона трансформації Кондиломи Наслідки попереднього лікування	Стеноз Вроджені аномалії Запалення	Поліпи Ендометріоз

ми, що потенціє обопільний позитивний терапевтичний ефект. Відповідно його фармакологічна протівірусна дія дозволяє очікувати позитивних результатів комплексного терапевтичного впливу на різні форми папіломавірусної інфекції, а саме – скорочення часу лікування та кількості рецидивів хвороби [8].

Мета дослідження: вивчення та систематизація основних клінічних варіантів ЦІН 3 з поширенням атипового епітелію на склепіння та стінки піхви; розроблення комплексних підходів до лікування хворих з ЦІН 3 з поширенням атипового епітелію на склепіння та стінки піхви із застосуванням неoad'ювантної терапії та хірургічного лікування; вивчення терапевтичної ефективності застосування $\alpha 2b$ -інтерферону у формі вагінальних супозиторіїв і тилорону у комплексному лікуванні пацієнтів з ЦІН 3 з поширенням атипового епітелію на склепіння та стінки піхви на першому етапі комплексного медикаментозного лікування.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Проведено обстеження 62 пацієнток з гістологічно верифікованою дисплазією епітелію шийки матки важкого ступеня та внутрішньоепітеліальною карциномою (ЦІН 3) з поширенням атипового епітелію на склепіння та стінки піхви. У дослідження не включали ВІЛ-інфікованих та вагітних пацієнток.

Усім пацієнткам проведені проста та розширена кольпоскопія із застосуванням 5% розчину оцтової кислоти та 2–3% водного розчину Люголя, цитологічне дослідження шийки матки, мультифокальна прицільна біопсія з трьох зон, включаючи ектоцервікс та стінки піхви з маркуванням та наступним гістологічним дослідженням з рутинним забарвленням гематоксилином та еозинном і ПГХ-дослідженням з визначенням маркера p16.

Оцінювання кольпоскопічної картини проводили відповідно до Номенклатури кольпоскопічних термінів для шийки матки IFCPC 2011 р. (табл. 2) [5, 9–11].

На етапі неoad'ювантної етіотропної терапії пацієнтки були рандомізовано розподілені на дві групи. В основну групу (А) включено 31 пацієнтку, у контрольну групу (В) також включено 31 пацієнтку. У групі А пацієнткам неoad'ювантно призначено препарат $\alpha 2b$ -інтерферону по 500 000 МО у формі вагінальних супозиторіїв двічі на добу 14 днів та препарат тилорон по 1 таблетці 125 мг один раз на добу через день – № 10. У групі В пацієнткам призначали стандартну терапію – препарат $\alpha 2b$ -інтерферону по 500 000 МО у формі вагінальних супозиторіїв двічі на добу 14 днів (табл. 3).

Хірургічний етап лікування проводили відповідно до клінічного та гістологічного діагнозу та варіанта поширення процесу на стінки піхви. Виконували операції діатермоконізації шийки матки та комбінованої вагінальної трахелектомії типу А з резекцією верхньої третини піхви.

Таблиця 3

Схеми та режими етіотропної терапії у хворих з ЦІН 3 з поширенням на склепіння стінки та піхви

Основна група (А), n=31	Контрольна група (В), n=31
$\alpha 2b$ -інтерферон у вагінальних супозиторіях по 500 000 МО двічі на добу протягом 2 тиж, тилорон по 1 табл. (125 мг) через день №10	$\alpha 2b$ -інтерферон у вагінальних супозиторіях по 500 000 МО двічі на день протягом 2 тиж

Таблиця 4

Розподіл пацієнток загальної групи з ЦІН 3 з поширенням на склепіння та стінки піхви за кольпоскопічними ознаками, n=62

Кольпоскопічна ознака	Абс. число	P, %	m, %	95% CI, %
Щільний оцтово-білий епітелій	52*	83,9	4,7	9,2
Груба мозаїка	32*	51,6	6,3	12,4
Груба пунктація	25	40,3	6,2	12,2
Обідки навколо залоз	20	32,3	5,9	11,6
Ознака внутрішньої межі	37*	59,7	6,2	12,2
Тонкий оцтово-білий епітелій	26	41,9	6,3	12,3
Кератоз та лейкоплакія	9*	14,5	4,5	8,8
Гострокінцеві кондиломи	9*	14,5	4,5	8,8

Примітки: P – частота; m – помилка репрезентативності; 95% CI – довірчий інтервал частоти; * – різниця статистично значуща у порівнянні з іншими ознаками ($p < 0,01$); * – різниця статистично значуща у порівнянні з іншими ознаками ($p < 0,05$).

Таблиця 5

Розподіл пацієнток загальної групи з ЦІН 3 з поширенням на склепіння та стінки піхви за клінічними варіантами, n=62

Варіант	Абс. число	P, %	m, %	95% CI, %	L 95% CI, %	H 95% CI, %
Перший	31	50,0	6,4	12,4	37,6	62,4
Другий	21	33,9	6,0	11,8	22,1	45,7
Третій	10	16,1	4,7	9,2	7,0	25,3

Примітки: P – частота; m – помилка репрезентативності; 95% CI – довірчий інтервал частоти; L 95% CI – нижня границя; H 95% CI – верхня границя.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Після повного обстеження 62 пацієнток та проведеного аналізу даних визначено три основні клінічні варіанти проявів дисплазії епітелію шийки матки важкого ступеня та внутрішньоєпітеліальної карциноми (ЦІН 3) з поширенням атипового епітелію на склепіння та стінки піхви. Варіанти визначали кольпоскопічно та підтвердили гістологічним дослідженням матеріалу прицільної мультифокальної біопсії з рутинним забарвленням гематоксиліном та еозином та ІГХ-дослідженням з визначенням маркера p16.

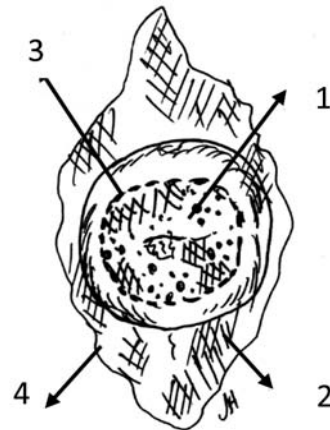
Під час проведення розширеної кольпоскопії у загальній групі (n=62) більше ніж у 50 % пацієнток спостерігалися: щільний оцтово-білий епітелій, груба мозаїка, ознака внутрішньої межі (табл. 4).

Аналіз розподілу пацієнток за клінічними варіантами засвідчив (табл. 5), що найменша група ($p < 0,01$) у вибірці (n=62) була представлена хворими з третім клінічним варіантом – 16,1%, другий клінічний варіант був у 33,9% пацієнток, половину, що залишилася, становили хворі з першим клінічним варіантом.

Перший клінічний варіант – важка дисплазія епітелію та внутрішньоєпітеліальна карцинома шийки матки (ЦІН 3) локалізуються на ектоцервіксі, дисплазія легкого та/або помірного ступеня (ІГХ з p16 негативна) локалізується на склепіннях та стінках піхви (мал. 2).

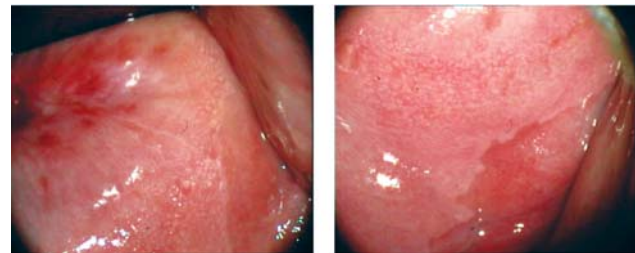
Для першого клінічного варіанта характерна наявність чітко візуалізованої межі між атиповим епітелієм високого та низького ступеня аномалії, яка розташовується на ектоцервіксі (у межах цервіксу), проявляється кольпоскопічно картиною ознаки «внутрішня межа».

Особливістю кольпоскопічного оцінювання (мал. 3) такого виду дисплазій є те, що прояви на склепіннях та стінках піхви під час проведення простої та розширеної кольпоскопії з 5% оцтовою кислотою є слабо вираженими, побіління відбувається повільно, оцтово-білий епітелій тонкий. Унаслідок незначних змін під час проведення проби з оцтовою кислотою ділянки з дисплазією подекуди практично мало відрізняються від оточуючих нормальних тканин. Кольпоскопісти не



Мал. 2. Схематичне зображення: перший клінічний варіант

- 1 – атиповий епітелій високого ступеня аномалії у межах ектоцервіксу;
- 2 – атиповий епітелій низького ступеня аномалії на ектоцервіксі та стінках піхви;
- 3 – ознака внутрішньої межі;
- 4 – дистальна межа атипового епітелію



Мал. 3. Кольпоскопічна картина. 36. × 6

Адекватна кольпоскопічна картина. Лінійка стику візуалізується у каналі шийки матки. Зона трансформації 2-го типу. Локалізація ураження поза межами зони трансформації циркулярно у 4 квадрантах 100% шийки матки з поширенням на склепіння та стінки піхви. Аномальна кольпоскопічна картина II ступеня: щільний оцтово-білий епітелій, груба пунктація, груба мозаїка, щільні оцтово-білі обідки навколо залоз, ознака внутрішньої межі на ектоцервіксі; аномальна кольпоскопічна картина I ступеня на склепіннях та стінках піхви: мозаїка та тонкий оцтово-білий епітелій. Гістологічно: ЦІН 3 з поширенням ЦІН 1–2 на склепіння та стінки піхви, перший клінічний варіант 1

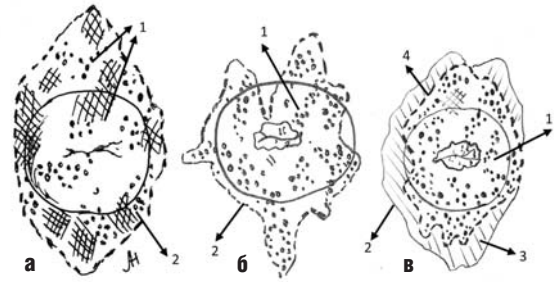
візуалізують дистальну межу ураження. Часто це відбувається внаслідок нехтування проведенням проби з 2% водним розчином Люголя. Для визначення меж проведення хірургічного втручання необхідно чітко візуалізувати кольпоскопічно «ознаку внутрішньої межі» та підтвердити шляхом гістологічного дослідження та ІГХ-дослідження з маркером p16 матеріалу мультицентричної прицільної біопсії межі поширення ЦІН 3 дистально та визначитися у технічній можливості проведення операції діатермоконізації.

Ділянки шийки матки з важкою дисплазією епітелію та внутрішньоепітеліальною карциномою можна видалити шляхом проведення операції діатермоконізації після неoad'ювантного етіотропного лікування, при цьому ділянки з дисплазією більш легкого ступеня, які за ІГХ з p16 негативні, можуть залишатися на стінках піхви. Продовження етіотропного лікування резидуальних явищ на стінках піхви проводять планово у післяопераційний період під кольпоскопічним та гістологічним моніторингом.

Другий клінічний варіант – важка дисплазія епітелію та внутрішньоепітеліальна карцинома шийки матки (ЦІН 3) локалізуються на ектоцервіксі та поширюються на склепіння та стінки піхви. Кольпоскопічно проявляється аномальною кольпоскопічною картиною II ступеня та гістологічно підтверджується важка дисплазія епітелію шийки матки і внутрішньоепітеліальна карцинома (ЦІН 3) на підставі результатів прицільної мультифокальної біопсії з ектоцервіксу, склепін'я та стінок піхви (мал. 4). Цей варіант має три основних прояви:

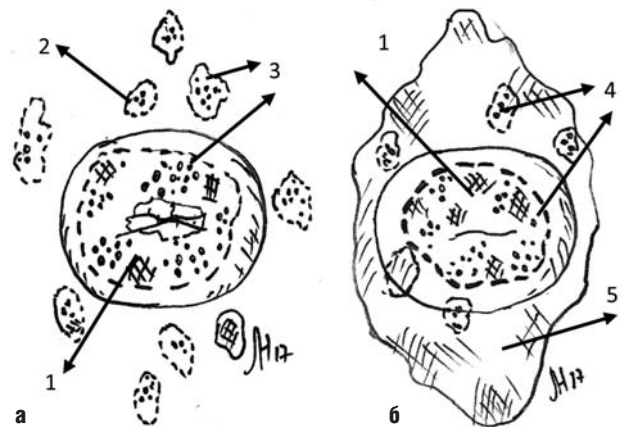
- варіант 2а: уся площа патологічної ділянки – це атиповий епітелій високого ступеня аномалії з дистальною межею на стінках піхви (мал. 4а);
- варіант 2б: уся площа патологічної ділянки – це атиповий епітелій високого ступеня аномалії з дистальною межею, що може локалізуватися як на стінках піхви, так і на ектоцервіксі, може бути у вигляді «язиків» (мал. 4б);
- варіант 2в: уся площа ділянки – це атиповий епітелій високого ступеня, ознака внутрішньої межі розташовується на стінці піхви або склепінні, дистальна межа представлена атиповим епітелієм низького ступеня (мал. 4в).

З технічної точки зору, провести операцію конізації по стінках піхви неможливо. У таких випадках після не-



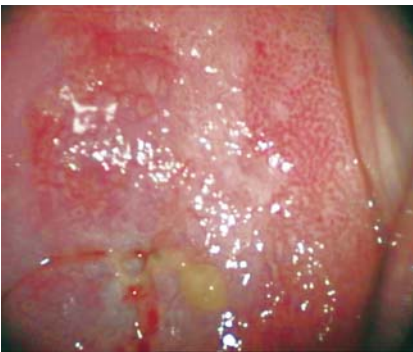
Мал. 4. Схематичне зображення: другий клінічний варіант та його варіації (а, б, в)

- 1 – атиповий епітелій високого ступеня аномалії з поширенням на склепіння та стінки піхви; 2 – дистальна межа атипового епітелію; 3 – атиповий епітелій низького ступеня аномалії на стінках піхви; 4 – ознака внутрішньої межі



Мал. 6. Схематичне зображення: третій клінічний варіант та його варіації (а, б)

- 1 – атиповий епітелій високого ступеня аномалії у межах ектоцервіксу; 2 – атиповий епітелій високого ступеня аномалії на стінках піхви; 3 – лінія стику атипового епітелію високого ступеня аномалії з нормальним; 4 – ознака внутрішньої межі; 5 – атиповий епітелій низького ступеня аномалії на ектоцервіксі та стінках піхви



Мал. 5. Кольпоскопічна фотографія. 36. × 6
Адекватна кольпоскопічна картина. Лінія стику візуалізується у каналі шийки матки. Зона трансформації 2-го типу. Локалізація ураження у межах зони трансформації циркулярно у 4 квадрантах 100% шийки матки з поширенням на склепіння та стінки піхви. Аномальна кольпоскопічна картина II ступеня: щільний оцтово-білий епітелій, груба пунктація, груба мозаїка, щільні оцтово-білі обідки навколо залоз. Гістологічно: ЦІН 3 з поширенням на склепіння та стінки піхви, клінічний варіант 2а



Мал. 7. Кольпоскопічна фотографія. 36. × 6
Адекватна кольпоскопічна картина. Лінія стику візуалізується у каналі шийки матки. Зона трансформації 2-го типу. Локалізація ураження мультицентрично поза межами зони трансформації циркулярно у 4 квадрантах 100% шийки матки з мультицентричним поширенням на склепіння та стінки піхви. Аномальна кольпоскопічна картина, неспецифічні ознаки: кератоз, лейкоплакія на тлі багаточарового плоского епітелію. Гістологічно: ЦІН 3 з поширенням на склепіння та стінки піхви, клінічний варіант 2а



Мал. 8. Кольпоскопічна фотографія. 36. × 6
Адекватна кольпоскопічна картина. Лінія стику візуалізується у каналі шийки матки. Зона трансформації 2-го типу. Локалізація ураження поза межами зони трансформації циркулярно у 4 квадрантах 100% шийки матки з поширенням на склепіння та стінки піхви. Аномальна кольпоскопічна картина, неспецифічні ознаки: кератоз, лейкоплакія. Гістологічно: ЦІН 3 з поширенням на склепіння та стінки піхви, клінічний варіант 3б

Таблиця 6

Розподіл пацієнток з ЦІН 3 з поширенням атипового епітелію на стінки піхви за клінічними варіантами по групах

Варіант ЦІН 3	Основна група (А), n=31				Контрольна група (В), n=31			
	Абс. число	P, %	m, %	95%CI, %	Абс. число	P, %	m, %	95%CI, %
Перший	16	51,6	9,0	34,0-69,2	15	48,4	9,0	30,8-66,0
Другий	10	32,3	8,4	15,8-48,7	11	35,5	8,6	18,6-52,3
Третій	5	16,1	6,6	3,2-29,1	5	16,1	6,6	3,2-29,1

Примітки: P – частота; m – помилка репрезентативності; 95% CI – довірчий інтервал частоти

Таблиця 7

Частота зустрічальності кольпоскопічних ознак у хворих з ЦІН 3 з поширенням атипового епітелію на склепіння та стінки піхви

Кольпоскопічна ознака	Основна група (А), n=31				Контрольна група (В), n=31			
	Абс. число	P, %	m, %	95%CI, %	Абс. число	P, %	m, %	95%CI, %
Щільний оцтово-білий епітелій	27	87,1	6,0	75,3-98,9	25	80,6	7,1	66,7-94,6
Груба мозаїка	15	48,4	9,0	30,8-66,0	17	54,8	8,9	37,3-72,4
Груба пунктація	12	38,7	8,7	21,6-55,9	13	41,9	8,9	24,6-59,3
Обідки навколо залоз	10	32,3	8,4	15,8-48,7	10	32,3	8,4	15,8-48,7
Ознака внутрішньої межі	19	61,3	8,7	44,1-78,4	18	58,1	8,9	40,7-75,4
Тонкий оцтово-білий епітелій	14	45,2	8,9	27,6-62,7	12	38,7	8,7	21,6-55,9
Кератоз та лейкоплакія	5	16,1	6,6	3,2-29,1	4	12,9	6,0	1,1-24,7
Гострокінцеві кондиломи	4	12,9	6,0	1,1-24,7	5	16,1	6,6	3,2-29,1

Примітка. Групи зіставні за частотою зустрічальності кольпоскопічних ознак (p>0,05).

оад'ювантної етіотропної терапії виконують комбіновану операцію вагінальної трахелектомії типу А з резекцією верхньої третини піхви. Межу резекції на стінках піхви визначають інтраопераційно за допомогою візуальної проби з водним 2% розчином Люголя.

Третій клінічний варіант – важка дисплазія епітелію шийки матки та внутрішньоепітеліальна карцинома (ЦІН 3) локалізуються на екзоцервіксі та наявні мультицентричні вогнища на склепіннях та стінках піхви (мал. 6):

- варіант 3а: атиповий епітелій високого ступеня аномалії локалізується на екзоцервіксі та мультицентричні вогнища атипового епітелію високого ступеня аномалії розташовані на тлі нормального багатошарового епітелію склепінь та піхви (мал. 6а);
- варіант 3б: атиповий епітелій високого ступеня аномалії локалізується на екзоцервіксі та мультицентричні вогнища атипового епітелію високого ступеня аномалії розташовані на тлі атипового епітелію низького ступеня аномалії на склепіннях та стінках піхви (мал. 6б).

Такий варіант поширення дисплазії потребує детального кольпоскопічного дослідження слизової оболонки склепінь та стінок піхви аж до introitus vaginae. Часто мультицентричні вогнища бувають невеликих розмірів, подекуди їх може бути небагато.

Клінічне обстеження пацієнток з дисплазіями важкого ступеня та внутрішньоепітеліальною карциномою (ЦІН 3) з поширенням атипового епітелію на склепіння та стінки піхви засвідчило, що діагностика має певні особливості у даній категорії пацієнток (табл. 6).

Стінки піхви оглядають після завершення кольпоскопії під час поступового виведення дзеркал. Іноді є потреба проводити додаткові проби з 3–5% оцтовою кислотою та 2% водним розчином Люголя, зокрема у випадках, коли при кольпоскопії шийки матки не візуалізується дистальна (латеральна) межа ураження або наявні мультицентричні ураження слизової оболонки піхви.

Вивчення попередньої медичної документації пацієнток у 59,7% випадків засвідчило, що дистальну межу патологічного вогнища та мультицентричні патологічні вогнища, які розташовані на стінках піхви, кольпоскопіст не визначає внаслідок недостатньої клінічної настороги та недооцінювання стану епітелію піхви. Тобто у виписках пацієнток не визначені і не візуалізовані реальні межі ураження та мультицентричні вогнища дисплазії на склепіннях та стінках піхви. Недостатнє обстеження відбувається з двох основних причин: по-перше, внаслідок застосування гінекологічних дзеркал Куско, які фіксують шийку матки та унеможливають проведення адекватного оцінювання стану епітелію склепінь та піхви. Другою причиною є ігнорування проведення проби Шиллера з водним розчином Люголя, за якою ефективно виявляють такі поширені дисплазії цервікального та вагінального епітелію навіть без кольпоскопічного дослідження, та є ефективним засобом візуального контролю дистальної межі ураження. Два основні наслідки, що прослідковуються під час діагностики даної патології акушерами-гінекологами є невиявлення дисплазії кольпоскопічно у цілому та неадекватне хірургічне «лікування» таких дисплазій виключно у межах цервіксу, подеколи неодноразове.

Ознака внутрішньої межі, яка характерна для першого та 3б варіантів, часто не визначається кольпоскопістом внаслідок недостатньої експозиції з 3–5% оцтовою кислотою (мал. 9) та недостатніх навичок проведення дослідження. Відбувається неповне кольпоскопічне оцінювання і неправильний вибір місця прицільної біопсії. Ознака внутрішньої межі – на тлі тонкого оцтово-білого епітелію візуалізується щільний оцтово-білий епітелій. Внутрішня межа має бути візуалізована вздовж радіуса від оригінального стику, рухаючись у бік новоутвореного стику епітеліїв. Якщо вздовж радіуса визначаються дві різні за щільністю картини, вогнище, що розміщене ближче до зовнішнього вічка, буде мати більш важкий ступінь ураження, ніж периферійне. Відрізнити виражені ураження (II



Мал. 9. Кольпосфотограма. 36. × 6

Адекватна кольпоскопічна картина. Лінія стику візуалізується повністю на рівні зовнішнього вічка. Зона трансформації 1-го типу. Локалізація ураження у межах зони трансформації на 6 год, у 1-у квадранті 25% шийки матки. Аномальна кольпоскопічна картина II ступеня: щільний оцтово-білий епітелій, ознака внутрішньої межі; а – оцінювання проведено на 15–20 с після нанесення розчину оцтової кислоти – ознака внутрішньої межі чітко не візуалізується, недостатня експозиція з розчином оцтової кислоти; б – оцінювання проведено на 50–60 с після нанесення розчину оцтової кислоти – чітко візуалізується ознака внутрішньої межі.

ступінь) від слабо виражених (I ступінь) легше, ніж ураження I ступеня від нормальної картини або запальних змін (табл. 7).

Вивчення терапевтичного ефекту через три тижні після закінчення етіотропного лікування засвідчило, що у пацієток основної групи вірогідно частіше відбувається регрес площі ураження епітелію у порівнянні з пацієтками контрольної групи (табл. 8).

Через три тижні після курсу лікування із застосуванням додаткової терапії можливо досягти від 85 до 100,0% позитивної динаміки, тоді як при традиційній методиці лікування – від 41 до 75%, що статистично значуще менше ($p < 0,01$).

У даному дослідженні негативної динаміки після трьох тижнів лікування не спостерігалось, однак з урахуванням чисельності груп і рівнем значущості $\alpha = 0,05$ необхідно зазначити, що можливе отримання негативного результату лікування (менше 11%) у подібній когорті пацієток.

Дослідження засвідчило, що існує відносно сильний статистично достовірний зв'язок використання додаткового лікування порівняно з традиційною терапією ($\chi^2_1 = 10,64$; $\phi = 0,41$; $p < 0,01$). Через три тижні позитивна динаміка в основній групі (А) статистично достовірно збільшилася в 1,6 разу (RR=1,6; 95% CI: 1,2–2,2; $p < 0,01$).

На другому етапі лікування проводили хірургічне втручання. Діатермоконізацію шийки матки виконували у пацієток з першим варіантом поширення дисплазії епітелію

шийки матки. Комбіновану вагінальну трахелектомію типу А з резекцією верхньої третини піхви виконували у пацієток з другим та третім клінічними варіантами.

ВИСНОВКИ

1. Установлено три клінічні варіанти ЦІН 3 з поширенням на склепіння та стінки піхви. У половини пацієток визначено перший клінічний варіант. Вибір комплексної програми лікування із хірургічним компонентом залежить від клінічного варіанта.
2. Основні кольпоскопічні ознаки ЦІН 3 з поширенням на склепіння та стінки піхви: щільний оцтово-білий епітелій, груба мозаїка, ознака внутрішньої межі.
3. Через три тижні після курсу лікування із застосуванням неoad'ювантної терапії з поєднанням тилорону з $\alpha 2b$ -інтерферону у формі вагінальних супозиторіїв можливо досягти від 85 до 100,0% позитивної динаміки, тоді як при традиційній методиці лікування – від 41 до 75%, що статистично значуще менше ($p < 0,01$).
4. Дослідження засвідчило, що існує відносно сильний статистично достовірний зв'язок неoad'ювантної терапії із застосуванням поєднання тилорону з препаратами інтерферону у формі супозиторіїв у комплексному лікуванні ЦІН 3 з поширенням на склепіння та стінки піхви порівняно з традиційною терапією ($\chi^2_1 = 10,64$; $\phi = 0,41$; $p < 0,01$). Через три тижні позитивна динаміка в основній групі (А) статистично вірогідно збільшується в 1,6 разу (RR=1,6; 95% CI: 1,2–2,2; $p < 0,01$).

Таблиця 8

Динаміка кольпоскопічних ознак у хворих з ЦІН 3 з поширенням атипового епітелію на склепіння та стінки піхви через три тижні після курсу комплексної неoad'ювантної терапії

Динаміка	Група		Порівняння груп	
	Основна (А), n=31 Абс. число (P±m,%) 95% CI, %	Контрольна (В), n=31 Абс. число (P±m,%) 95% CI, %	χ^2_1 ϕ р	RR 95% CI р
Позитивна	29 (93,5±4,4) 84,9–100,0	18 (58,1±8,9) 40,7–75,4	8,79 0,41 <0,01	1,6 1,2–2,2 <0,01
Стабілізація	2 (6,5±4,4) 0–15,1	13 (41,9±8,9) 24,6–59,3		
Негативна	0 (0±11,0) 0–11,0	0 (0±11,0) 0–11,0		

Примітки: χ^2_1 – критерій Хи-квадрат з поправкою Йейтса; ϕ – сила зв'язку; RR – відносний ризик; 95% CI – довірчий інтервал відносного ризику; р – рівень значущості.

Тяжелая дисплазия эпителия шейки матки и внутриэпителиальная карцинома (ЦИН 3) с распространением на своды и стенки влагалища. Диагностика и лечение
Н.Ф. Лигирда, В.С. Свиницкий, М.С. Кротевиц

Severe dysplasia of the epithelium of the cervix and intraepithelial carcinoma (CIN 3) with spreading to the vaults and walls of the vagina. Diagnosis and treatment
N.F. Lygyrda, V.S. Svintsitsky, M.S. Krotevich

изучение и систематизация основных клинических вариантов ЦИН 3 с распространением атипичного эпителия на своды и стенки влагалища; разработка комплексных подходов к лечению больных с ЦИН 3 с распространением атипичного эпителия на своды и стенки влагалища с применением неoadъювантной терапии и хирургического лечения; изучение терапевтической эффективности применения $\alpha 2b$ -интерферона в форме вагинальных суппозиториев и тилорона в комплексном лечении пациентов с ЦИН 3 с распространением атипичного эпителия на своды и стенки влагалища на первом этапе комплексного медикаментозного лечения.

Проведено обследование 62 пациенток с гистологически верифицированной дисплазией эпителия шейки матки тяжелой степени и внутриэпителиальной карциномой с распространением атипичного эпителия на своды и стенки влагалища. На этапе неoadъювантной этиотропной терапии пациентки были рандомизированно разделены на две группы. В основную группу (А) включено 31 пациентку, в контрольную группу (В) также включено 31 пациентку. В группе А пациенткам неoadъювантно назначен препарат $\alpha 2b$ -интерферона по 500 000 МЕ в форме вагинальных суппозиториев дважды в сутки 14 дней и препарат тилорон по 1 таблетке 125 мг один раз в сутки через день № 10. В группе В пациенткам назначена стандартная терапия – препарат $\alpha 2b$ -интерферона по 500 000 МЕ в форме вагинальных суппозиториев дважды в сутки 14 дней. Хирургический этап лечения проводили в соответствии с клиническим и гистологическим диагнозом и вариантом распространения процесса на стенки влагалища. Выполняли операции диатермокоагуляции шейки матки и комбинированной вагинальной трахелэктомии типа А с резекцией верхней трети влагалища.

Установлены три клинических варианта ЦИН 3 с распространением на своды и стенки влагалища. Первый клинический вариант – ЦИН 3 локализуется на эктоцервиксе, ЦИН 1–2 (ИГХ с p16 отрицательная) локализуется на сводах и стенках влагалища. Второй клинический вариант – ЦИН 3 локализуется на эктоцервиксе и распространяется на свод и стенки влагалища. Третий клинический вариант – ЦИН 3 локализуется на эктоцервиксе и мультицентрические очаги ЦИН 3 – на сводах и стенках влагалища. Выбор комплексной программы лечения с хирургическим компонентом зависит от клинического варианта.

1. Установлены три клинических варианта ЦИН 3 с распространением на свод и стенки влагалища. У половины пациенток определен первый клинический вариант.

2. Основные кольпоскопические признаки ЦИН 3 с распространением на своды и стенки влагалища: плотный уксусно-белый эпителий, грубая мозаика, признак внутренней границы.

3. Через три недели после курса лечения с применением неoadъювантной терапии в сочетании тилорона с $\alpha 2b$ -интерфероном в форме вагинальных суппозиториев возможно достичь от 85 до 100,0% положительной динамики, тогда как при традиционной методике лечения – от 41 до 75%, что статистически значимо меньше ($p < 0,01$).

4. Исследование показало, что существует относительно сильная статистически достоверная связь неoadъювантной терапии с применением сочетания тилорона с препаратами $\alpha 2b$ -интерферона в форме суппозиториев в комплексном лечении ЦИН 3 с распространением на свод и стенки влагалища по сравнению с традиционной терапией ($\chi^2_1 = 10,64$; $\phi = 0,41$, $p < 0,01$). Через три недели положительная динамика в основной группе (А) статистически достоверно увеличилась в 1,6 раза ($RR = 1,6$; 95% CI: 1,2–2,2; $p < 0,01$).

ЦИН 3, своды влагалища, влагалище, трахелэктомия, лечение.

to study and systematize the main clinical variants of CIN 3 with the spread of atypical epithelium to the vaults and walls of the vagina; to develop complex approaches to the treatment of patients with CIN 3 with the spread of atypical epithelium to the vaults and walls of the vagina with neoadjuvant therapy and surgical treatment; to study the therapeutic effectiveness of the use of $\alpha 2b$ -interferon in the form of vaginal suppositories and Tyloron in the complex treatment of patients with CIN 3 with the spread of abnormal epithelium to the vaults and walls of the vagina during the first stage of complex drug treatment.

A survey of 62 patients with histologically verified CIN 3 with the spread of atypical epithelium to the vaults and walls of the vagina was carried out. At the stage of neoadjuvant etiotropic therapy, the patients were randomized into two groups. 31 patients were included in the main group (A), 31 patients were included in the control group (B). In group A, patients with neoadjuvant were given $\alpha 2b$ -interferon at 500 000 IU in the form of vaginal suppositories twice a day for 14 days and a Tyloron 1 tablet 125 mg once a day in a day No.10. In group B, the standard therapy is intended for patients – an $\alpha 2b$ -interferon of 500 000 IU in the form of vaginal suppositories twice a day for 14 days. The surgical stage of treatment was carried out in accordance with the clinical and histological diagnosis and the variant of the process spread to the walls of the vagina. Diathermoconization of the cervix and combined vaginal trachelectomy type A with resection of the upper third of the vagina were performed.

Three clinical variants of CIN 3 with spreading to the vaults and walls of the vagina were established. The first clinical variant – CIN 3 is localized to ectocervix, CIN 1–2 (IHC p16 negative) is localized on the vaults and walls of the vagina. The second clinical variant – CIN 3 is localized on ectocervix and extends to the vault and walls of the vagina. The third clinical variant – CIN 3 is localized on ectocervix and multicentric dissemination of CIN 3 – on vaults and walls of the vagina. The choice of an integrated treatment program with a surgical component depends on the clinical option.

1. Three clinical variants of CIN 3 with spreading to the vault and walls of the vagina have been established. Half the patients had the first clinical variant.

2. The main colposcopic signs of CIN 3 with spreading to the vaults and walls of the vagina: dense acetic-white epithelium, coarse mosaic, a sign of the internal border.

3. In 3 weeks after the course of treatment with neoadjuvant therapy in combination of Tyloron with $\alpha 2b$ -interferon in the form of vaginal suppositories, it is possible to achieve from 85 to 100,0% positive dynamics, whereas in the traditional method of treatment, from 41 to 75%, which is statistically significant less ($p < 0,01$).

4. The study showed that there is a relatively strong statistically significant association of neoadjuvant therapy using a combination of Tyloron with interferon- $\alpha 2b$ suppositories in the complex treatment of CIN3 with spreading to the vault and vaginal walls compared to conventional therapy ($\chi^2_1 = 10,64$; $\phi = 0,41$; $p < 0,01$). After three weeks, the positive dynamics in the main group (A) significantly increased ($RR = 1,6$; 95% CI: 1,2–2,2; $p < 0,01$).

CIN 3, vaginal vault, vagina, trachelectomy, treatment.

Сведения об авторах

Лигирда Наталия Федоровна – Национальный институт рака, 03022, г. Киев, ул. Ломоносова, 33/43; тел.: (098) 151-01-52.
Свиницкий Валентин Станиславович – Национальный институт рака, 03022, г. Киев, ул. Ломоносова, 33/43
Кротевиц Михаил Станиславович – Национальный институт рака, 03022, г. Киев, ул. Ломоносова, 33/43

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Бауэр Г. Цветной атлас по кольпоскопии. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. – С. 300.
2. Касаткин Е.В. Обоснованность и эффективность проведения иммуномодулирующей терапии при субклинических и латентных формах папилломавирусной инфекции, вызванной вирусом высокого онкогенного риска. Всероссийский конгресс дерматовенерологов, 3-й: Тезисы. М; 2009; 82–82.
3. Касихина Е.И. Рецидивирующие бородавки и латентная генитальная папилломавирусная инфекция у женщин: факторы риска, клиника и лечение//Клин. дерматол. и венерол. – № 1. – С. 49–54.
4. Кондриков Н.И. Патология матки. – М.: Практическая медицина, 2008. – 334 с.
5. Лигирда Н. Практична кольпоскопія. – Дніпро: Середняк Т.К., 2017. – 200 с.
6. Лигирда Н.Ф. Особливості кольпоскопічної діагностики передраку та початкових форм раку шийки матки / Н.Ф. Лигирда, Л.І. Воробйова, М.С. Кротевиц // Клиническая онкология. – 2011. – № 1 (1). – С. 56–60.
7. Лигирда Н.Ф. Клинико-лабораторное обоснование комплексного лечения цервикальных интраэпителиальных неоплазий/ Лигирда Н.Ф., Воробьева Л.И. // Здоровье женщины. – 2002. – № 4 (12). – С. 23–27.
8. Лигирда Н.Ф. Тілорон та $\alpha 2 \text{в}$ -інтерферон у лікуванні дисплазій епітелію шийки матки легкого та помірного ступеня з поширенням на склепіння та стінки піхви / Н.Ф. Лигирда, В.С. Свінціцький, Н.П. Цип, С.В. Неспрядько// Репродуктивна ендокринологія. – 2015. – № 2 (22). – С. 25–26.
9. Маршетта Ж., Декамп Ф. Кольпоскопия. Метод и диагностика. – М.: Медпресс-информ, 2009.
10. Роговская С.И. Практическая кольпоскопия. – 3-е изд., испр. и допол. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2013. – 240 с.
11. Singer A., Monaghan J.M. Lower Genital Tract Precancer. Colposcopy. - 3rd ed.- Elsevier, 2013.
12. Schlaerth AC, Abu-Rustum NR. Role of minimally invasive surgery in gynecologic cancers/Oncologist. 2006 Sep;11(8):895–901.
13. Winter R. Conservative surgery for microinvasive carcinoma of the cervix/J Obstet Gynaecol Res. 1998 Dec; 24(6): 433–6.

Статья поступила в редакцию 22.09.17

Поєднання аденоміозу і гіперпластичних процесів матки: удосконалена тактика діагностики та лікування

П.М. Прудніков

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

удосконалення тактики діагностики та лікування аденоміозу у поєднанні з гіперпластичними процесами матки.

Було проведено обстеження і лікування 100 хворих з встановленим діагнозом аденоміозу у поєднанні з гіперпластичними процесами матки. Пацієнтки розподілені на дві групи залежно від варіанта консервативної терапії.

Дані проведених досліджень дозволяють виділити порівняльні аспекти консервативного лікування аденоміозу у поєднанні з гіперпластичними процесами матки шляхом використання внутрішньоматкових гормональних спіралей і гормональних препаратів для системного застосування. Отримані результати дозволяють рекомендувати запропоновану нами методику для широкого використання у практичній охороні здоров'я.

Удосконалений нами алгоритм дозволяє підвищити ефективність діагностики та лікування поєднаних форм аденоміозу та гіперпластичних процесів матки.

аденоміоз, гіперпластичні процеси матки, консервативна терапія.

Проблема аденоміозу і гіперпластичних процесів матки тісно пов'язана з питаннями їхньої терапії, у тому числі й консервативної [1–9]. В Україні, як і в інших розвинених країнах, найбільш часто використовують гормональний метод лікування аденоміозу і гіперпластичних процесів матки.

В останні роки відзначено низку ускладнень, пов'язаних з неефективністю лікування даної патології, особливо серед жінок пізнього репродуктивного віку, що визначає важливість проблеми вибору надійного методу терапії у даних пацієнток. Відомо, що у пізньому репродуктивному віці зростає частота порушень менструальної функції, однією з основних причин розвитку яких є наявність аденоміозу і поєднаних гіперпластичних процесів матки [1, 2, 6]. Як правило, в анамнезі жінок пізнього репродуктивного віку спостерігається висока частота екстрагенітальної патології, оперативних втручань, гінекологічних захворювань – лейоміоми матки, ендометріозу, фіброзно-кістозної мастопатії, гіперпластичних процесів у різних ланках репродуктивної системи, які надалі нерідко є фоном для розвитку онкологічної патології [7–9].

Основні труднощі під час розв'язання питання щодо методу лікування пов'язані з цілою низкою особливостей, притаманних цьому віковому періоду: високою частотою перенесених оперативних втручань на статевих органах і їхніх наслідків разом із факторами, що обтяжують ці захворювання, – гіпертонією, надмірною масою тіла, палінням, частими стресами, нерегулярним статевим життям тощо [3–5].

Незважаючи на значну кількість наукових повідомлень з проблеми аденоміозу і гіперпластичних процесів матки, питання порівняльних аспектів терапії у жінок пізнього репродуктивного віку практично не вивчені.

Мета дослідження: удосконалення тактики діагностики та лікування аденоміозу у комбінації з гіперпластичними процесами матки.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

З метою реалізації поставлених завдань було проведено обстеження і лікування 100 хворих з установленим діагнозом аденоміозу у комбінації з гіперпластичними процесами ендометрія. Пацієнтки розподілені на дві групи залежно від варіанта консервативної терапії: перша група – 50 жінок, у яких для лікування використовували левоноргестреловмісну внутрішньоматкову систему (ЛНГ-ВМС); друга група – 50 жінок, яким застосовували агоністи гонадотропін-рилізінг-гормону (α -ГнРГ) протягом 6 міс спостереження.

Удосконалений нами алгоритм включав наступне:

- застосування ЛНГ-ВМС доцільно при початкових стадіях аденоміозу (I–II ст.) у комбінації з гіперпластичними процесами міометрія та ендометрія (проста залозистокістозна гіперплазія ендометрія), а в інших випадках необхідно використовувати α -ГнРГ;

- пацієнткам, що отримували раніше консервативне лікування аденоміозу і поєднаних гіперпластичних процесів ендометрія і міометрія α -ГнРГ, надалі як протирецидивну терапію рекомендувати застосування ЛНГ-ВМС;

- у комплексі діагностичних маніпуляцій до введення ЛНГ-ВМС необхідно включати гормональний, інфекційний скринінг, ультразвукове сканування трансвагінальним доступом, гістероскопію з роздільним діагностичним вишкрібанням ендометрію та ендометрія;

- протягом першого року терапії ЛНГ-ВМС ультразвукове сканування необхідно проводити через 3, 6, 12 міс після її введення для контролю розташування у порожнині матки, величини М-еха, стану яєчників. За наявності функціональних кіст яєчників та ациклічних кров'янистих виділень протягом перших 3–4 міс терапії ЛНГ-ВМС проведення додаткової терапії не потрібно.

Усім пацієнткам було проведено спеціальне клінічне обстеження з поглибленим вивченням нейроендокринної системи, гормонального гомеостазу, системи гемостазу, обміну заліза, анатомічних особливостей і функції статевих органів.

Під час вивчення анамнестичних даних проводили аналіз особливостей преморбідного фону, спадковості, перенесених і супутніх екстрагенітальних та гінекологічних захворювань. При цьому особлива увага була приділена вивченню перенесених захворювань у різні періоди життя: дитячі інфекції, соматичні і гінекологічні захворювання та оцінюванню їхньої вираженості. Визначали раніше проведені методи консервативної гормональної терапії з уточненням часу, тривалості й режиму ведення.

Ретельно були вивчені специфічні функції жіночого організму: менструальна (вік менархе, період становлення мен-

струальної функції, тривалість і обсяг менструальних кровотеч, наявність болісних відчуттів). За наявності порушень з'ясовували їхній характер і тривалість. Репродуктивну систему оцінювали за кількістю вагітностей, їхнім перебігом, результатом, наявністю ускладнень, особливостями пологів і післяпологового періоду.

Вивчення історії даного захворювання включало скарги хворої, час їхнього виникнення, особливості клінічного перебігу, характер і обсяг проведеного консервативного гормонального лікування та його ефективність, наявність інших гінекологічних захворювань.

Під час клінічного обстеження проводили загальний огляд, оцінювання статури і конституціональних особливостей, стану грудних залоз, серцево-судинної, дихальної, сечовидільної, травної, нервової, ендокринної систем.

Гінекологічний статус визначали на підставі огляду зовнішніх статевих органів, дослідження піхви й шийки матки, особливостей заднього склепіння за допомогою дзеркал, бімануального піхвового дослідження. Звертали увагу на розміри матки, характер поверхні, консистенцію, форму, рухливість, хворобливість, стан перешийка матки, крижово-маткових зв'язок, придатків матки (величину, рухливість, хворобливість, консистенцію). Бімануальне дослідження проводили у динаміці менструального циклу. Для більшої об'єктивності вважали за доцільне проведення ректовагінального дослідження.

З лабораторних методів дослідження були використані як рутинні: клінічний аналіз крові, загальний аналіз сечі, бактеріологічне дослідження піхвового відокремлюваного, онкоцитологія, аналіз біохімічних параметрів і гемостазіограми, глюкоза крові, дослідження сироватки крові на вміст гормонів, так і сучасні високоінформативні спеціальні методи: ультразвукове трансабдомінальне і трансвагінальне сканування органів малого таза, гістероскопія, пайпель-біопсія ендометрія.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Результати проведених досліджень свідчать, що у структурі поєднаної патології матки у 33,0% випадків спостерігалася комбінація аденоміозу і лейоміоми, у 32,0% – адеміоз, у 18,0% – комбінація аденоміозу і гіперплазії ендометрія, у 17,0% – комбінація аденоміозу, лейоміоми та гіперплазії ендометрія.

Основними клінічними проявами поєднаної патології

матки були дисменорея (89,0%), поліменорея (87,0%), біль унизу живота, що посилюється під час менструації (77,0%), незначні кров'янисті виділення у перед- і постменструальний періоди (70,0%) і диспареунія (64,0%).

Використання ЛНГ-ВМС приводило до нормалізації менструальної функції: у 24,6% хворих відзначено стійку нормалізацію менструального циклу, у 50,8% – опсоменорею, у 24,6% – аменорею; повністю була усунена дисменорея; зменшувалися БІ – на 68,7%, розміри матки – на 13,7% з тенденцією до зменшення середнього розміру вузлів лейоміоми; при супутніх гіперпластичних процесах ендометрія у 79,8% спостережень залозистий епітелій не мав функціональної активності, ендометрій – атрофічний, а строма – з децидуальноподібною реакцією.

Через 12 міс використання ЛНГ-ВМС відбувалося підвищення показників гемоглобіну у середньому на 25,4%; сироваткового заліза – на 59,1%; феритину крові – на 76,4%. Рівні стероїдних гормонів на тлі терапії ЛНГ-ВМС вірогідно не змінювалися. Показники рівнів ЛГ у процесі лікування ЛНГ-ВМС вірогідно не змінювалися, ФСГ – знизилася на 33,3%, залишаючись у межах нормативних значень.

Побічні ефекти ЛНГ-ВМС у формі мінливих ациклічних кров'янистих виділень у перші 3–4 міс спостерігалися у 82,6% хворих, через 12 міс – у 4,0%; у формі функціональних кіст яєчників, які купірувалися самостійно протягом 3–4 міс, – у 33,3%.

Використання ЛНГ-ВМС у терапії аденоміозу та поєднаних гіперпластичних процесів ендометрія і міометрія вірогідно поліпшило параметри рольового фізичного функціонування ($73,3 \pm 6,5$ бала), інтенсивності болю ($78,4 \pm 7,4$ бала), загального стану здоров'я ($89,6 \pm 8,5$ бала) і життєвої активності ($90,2 \pm 8,8$ бала), що покращило показники як фізичного, так і психологічного компонентів здоров'я, підвищуючи рівень якості життя.

ВИСНОВКИ

Отже, результати проведених досліджень дозволяють виділити порівняльні аспекти консервативного лікування аденоміозу у комбінації з гіперпластичними процесами матки шляхом використання внутрішньоматкових гормональних спіралей і препаратів для системного застосування – α -ГнРГ. Отримані результати дозволяють нам рекомендувати запропоновану методику для широкого застосування у практичній охороні здоров'я.

Сочетание аденомиоза и гиперпластических процессов матки: усовершенствованная тактика диагностики и лечения П.М. Прудников

усовершенствование тактики диагностики и лечения аденомиоза в сочетании с гиперпластическими процессами матки.

Было проведено обследование и лечение 100 больных с установленным диагнозом аденомиоза в сочетании с гиперпластическими процессами матки. Пациентки разделены на две группы в зависимости от варианта консервативной терапии.

Данные проведенных исследований позволяют выделить сравнительные аспекты консервативного лечения аденомиоза в сочетании с гиперпластическими процессами матки путем использования внутриматочных гормональных спиралей и гормональных препаратов для системного применения. Полученные результаты позволяют рекомендовать предложенную нами методику для широкого использования в практическом здравоохранении.

Усовершенствованный нами алгоритм позволяет повысить эффективность диагностики и лечения сочетанных форм аденомиоза и гиперпластических процессов матки.

аденомиоз, гиперпластические процессы матки, консервативная терапия.

Combination of adenomyosis and hyperplastic processes of uterus: improvement tactics of diagnostics and treatment P.M. Prudnikov

improvement of tactics of diagnostics and adenomyosis treatment in combination with hyperplastic processes of uterus.

We conducted examination and treatment of 100 patients with the established diagnosis of an adenomyosis in combination with hyperplastic processes of uterus. Patients are divided into 2 groups depending on option of conservative therapy.

Results of the conducted researches allow to recommend comparative aspects of conservative treatment of an adenomyosis in combination with hyperplastic processes of uterus by way of use of endometrial hormonal spirals and hormonal preparations for systemic application. The received results allow us to recommend this technique for wide use in practical health care.

The algorithm improved by us allows to increase efficiency of diagnostics and treatment of the combined forms of an adenomyosis and hyperplastic processes of uterus.

adenomyosis, hyperplastic processes of uterus, conservative therapy.

Сведения об авторе

Прудников Павел Михайлович – Кафедра акушерства, гинекологии и перинатологии Национальной медицинской академии последипломного образования имени П.Л. Шупика, тел.: (044) 285-04-24

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Адамьян Л.В., Бобкова М.В., 2015. Современные подходы к лечению эндометриоза // Акушерство и гинекология: 3: 10–14.
2. Адамьян Л.В., Кулаков В.И., 2010. Эндометриозы. – М.: Медицина: 317.
3. Баскаков В.П., 2009. Клиника и лечение эндометриоза. – Л.: Медицина: 240.
4. Баскаков П.М., Літвінов В.В., Хомуленко І.А., 2009. Використання декапептилу-3,75 у комплексі реабілітаційних заходів після лапароскопічного лікування ендометріозу // Педіатрія, акушерство та гінекологія: 5: 120–121.
5. Давыдов А.И., Пашков В.М., 2010. Генитальный эндометриоз / Клинические лекции по акушерству и гинекологии. – М.: Медицина: 241–261.
6. Коханевич Е.В., Дудка С.В., Судома И.О., 2001. Современные методы диагностики и лечения генитального эндометриоза // Збірник наукових праць асоціації акушерів-гінекологів України. – К.: 340–342.
7. Antoni J. Duleba, 2008. Diagnosis of endometriosis // Obstet. Gynecol. Clin.: 24: 331–332.
8. Audebert A.J.M., 2010. Formes occultes et minimes de l'endometriose: strategie therapeutique // Rev. Franc. Gynecol. Obstet.: 85: 2: 79–84.
9. Barbieri R.L., 2012. Etiology and epidemiology of endometriosis // Am. J. Obstet. Gynecol.: 162: 2: 565–567.

Стаття поступила в редакцію 01.09.17

Н О В О С Т И М Е Д И Ц И Н Ы

НОВЫЙ ТЕСТ ПОЗВОЛИТ ОПРЕДЕЛИТЬ ВЕРОЯТНОСТЬ ПРЕЖДЕВРЕМЕННЫХ РОДОВ

Ученые из Медицинской школы Стэнфордского университета утверждают: оценив изменения в иммунной системе беременной женщины, можно выяснить, родится ли ребенок раньше срока. Чтобы выявить изменения, достаточно изучить образцы крови представительницы прекрасного пола. В настоящее время точных методов предсказания преждевременных родов не существует.

Исследователи получили образцы крови 28 женщин. Участницы сдавали кровь в каждом триместре и спустя 6 недель после родов. Все женщины родили в срок. С помощью масс-цитометрии специалисты оценили до 50 параметров каждой иммунной клетки. Ученые подсчитали типы иммунных клеток и определили, какие сигнальные пути были наиболее активны в каждой клетке. Еще исследователи выяснили, как клетки реагировали на

соединения, имитировавшие бактериальные и вирусные инфекции.

Так, специалисты узнали, какие изменения происходили в иммунной системе женщин во время беременности. Исследование показало: естественные клетки-киллеры и некоторые лейкоциты становились активнее. Кроме того, усиливалась передача сигналов между Т-хелперами. Полученные данные помогут разработать тест для оценки риска преждевременных родов.

Стан системи імунітету у жінок з латентною папіломавірусною інфекцією шийки матки

О.Л. Дола

Перинатальний центр, м. Київ

У статті представлені сучасні аспекти стану імунітету у жінок з латентною папіломавірусною інфекцією (ПВІ) шийки матки.

вивчення показників, що характеризують стан імунітету, у жінок з латентною ПВІ шийки матки, часто поєднаною з урогенітальною інфекцією (УГІ), на початку обстеження та через 6 міс спостереження.

Дослідження показників клітинної та гуморальної ланки імунітету проведено у 210 жінок з латентною ПВІ та 15 здорових жінок на початку обстеження і через 6 міс. У 84 жінок діагностована моноінфекція, у 126 – поєднана ПВІ та УГІ. У 140 жінок встановлена транзиторна ПВІ, у 70 – персистувальна.

У жінок з латентною ПВІ шийки матки були виявлені розлади клітинного імунітету (незначне зменшення відносної кількості $CD3^{+}$, $CD4^{+}$ -лімфоцитів та одночасне підвищення кількості $CD8^{+}$ -лімфоцитів, природних кілерів та В-лімфоцитів) на тлі активації гуморальної ланки імунітету. Неспецифічний захист організму жінок з ПВІ характеризувався пригніченням фагоцитарної реакції нейтрофілів та моноцитів (Мц) на тлі підвищення кисневозалежного метаболізму, у першу чергу Нф, та зниження функціонального резерву як для Нф, так і Мц. Найбільш виражені порушення встановлені у пацієнток з поєднаною ПВІ та УГІ.

У жінок з транзиторною ПВІ спостерігалась нормалізація показників клітинного та гуморального імунітету, а подальша персистенція вірусу папіломи людини у статевих органах призводила до більш суттєвого пригнічення фагоцитарної та НСТ-активності фагоцитів, а також реакцій не тільки клітинної, а й гуморальної ланок імунітету.

: папіломавірусна інфекція, шийка матки, клітинний та гуморальний імунітет.

В останні роки відзначено підвищення частоти виявлення генітальної папіломавірусної інфекції (ПВІ), яка значно поширена не тільки серед жінок із захворюваннями шийки матки, але і серед жінок, які не мають змін цервікального епітелію. Тривале латентне існування вірусу папіломи людини (ВПЛ), при якому не спостерігається клінічних, цитологічних і кольпоскопічних змін у тканині шийки матки, розглядається як критерій підвищеного ризику виникнення цервікальної патології [1]. Патогенез епітеліальних дисплазій шийки матки пов'язаний з порушенням роботи імунної системи, часто відсутністю компенсаторної запальної реакції, оскільки у ВПЛ відсутня фаза вірусемії, що позбавляє вірус необхідності руйнування кератиноцитів, в яких він розмножується. Отже, ВПЛ не має цитопатичних властивостей і тим самим усуває запуск запалення та імунної відповіді [8].

Інфікування ВПЛ і вірогідність подальшого розвитку захворювання (елімінація або персистенція ВПЛ) значною мірою визначається клітинними та гуморальними факторами імунітету, тому наявність дисбалансу в імунній системі зумовлює рецидиви ПВІ і персистенцію вірусу [6]. Для з'ясування ролі імунної системи людини при ПВІ було про-

ведено багато досліджень. Так, про важливість клітинного імунітету при ПВІ свідчить маніфестація інфекційного процесу у хворих зі зниженим імунітетом і різним ступенем імуносупресії [4, 10]. Проте ефективність гуморальної імунної відповіді при ПВІ залишається предметом дискусії, оскільки встановлена здатність деяких імуноглобулінів блокувати антигени на поверхні клітин, екрануючи їх від розпізнання цитотоксичними лімфоцитами [2]. Тому вважають, що клітинний імунітет відіграє основну роль як у персистенції ВПЛ, так і в спонтанному регресі інфекції, що спостерігається у 90% випадків і може настати через 6–8 міс після початку захворювання.

Найчастіше ПВІ перебігає у безсимптомній формі на тлі різних гінекологічних захворювань, таких, як вульвовагініт, псевдоерозія шийки матки, ендоцервіцит, у зв'язку зі спільністю шляхів передачі ПВІ і збудників інших урогенітальних інфекцій (УГІ), у тому числі і таких інфекцій, що передаються статевим шляхом (хламідіоз, генітальний герпес, трихомоніаз). УГІ може оптимізувати умови для персистенції ВПЛ. За змішаної інфекції в організмі розвиваються більш виражені і глибокі зміни, що з більшою ймовірністю призводить до розвитку дисплазії і раку шийки матки [5].

Мета дослідження: вивчення показників, що характеризують стан імунітету, у жінок з латентною ПВІ шийки матки, часто поєднаною з УГІ, на початку обстеження та через 6 міс спостереження.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Обстежено 1200 жінок репродуктивного віку – від 18 до 45 років (середній вік – $28 \pm 0,6$ року), що звернулись до Перинатального центру та клінічної лікарні № 18 м. Києва за період з 2011 до 2016 р. Усім пацієнткам було проведено комплексне обстеження, що включало цитологічний, кольпоскопічний, бактеріологічний методи дослідження та метод ПЛР. У 210 пацієнток була виявлена ДНК ВПЛ за відсутності клінічних та морфологічних ознак інфекції, що свідчило про латентну ПВІ. З них у 84 – діагностована моноінфекція, у 126 – поєднана ПВІ та УГІ: у 22 (17,5%) жінок виявляли *M. hominis* та *genitalium*, у 51 (40,5%) – *Ureaplasma spp.*, у 54 (2,8%) – *Ureaplasma spp.* + *Mycoplasma spp.*, у 9 (7,1%) – *C. trachomatis*, у 63 (50,0%) – *Ureaplasma spp.* + *Mycoplasma spp.* + *C. trachomatis*, у 7 (5,5%) – *Herpes simplex virus*, у 5 (3,9%) – *Cytomegalovirus*. Жінки, у яких виявлена УГІ, отримували адекватну (згідно з виявленим збудником) терапію. Контрольне обстеження проведено через 6 міс – у 140 жінок встановлена транзиторна ПВІ, у 70 – персистувальна. У групу контролю (здорові донори) увійшли 15 жінок.

Фенотипування лімфоцитів периферійної крові проводили методом проточної цитофлуориметрії з використанням моноклональних антитіл з антигенними детермінантами – $CD3^{+}$ (Т-лімфоцити), $CD4^{+}$ (Т-хелпери), $CD8^{+}$ (Т-супресори/цитотоксичні Т-лімфоцити, ЦТЛ), $CD3^{-}/16^{+}$ (натуральні кілери), $CD19^{+}$ (В-лімфоцити). У сироватці крові визначали рівень імуноглобулінів (Ig) А, М, G – за методом G. Mancini (1965). Визначали активність фагоцитозу за кількістю

Показники клітинного та гуморального імунітету у жінок з латентною ПВІ (з моно- та мікст-інфекцією і в динаміці спостереження)

Показник	Здорові донори, n=15	Жінки з латентною ПВІ, n=210				
		Початок обстеження			Через 6 міс	
		Загальна група	ВПЛ, n=84	ВПЛ + УГІ, n=126	Транзиторна ПВІ ВПЛ «-», n=140	Персистувальна ПВІ «+», n=70
CD3 ⁺ , %	67,3±2,0	64,4±2,1	62,8±2,4	63,8±1,4	66,1±1,7	63,3±2,4
CD4 ⁺ , %	39,8±2,3	35,6±2,0	36,5±2,2	35,0±2,2	40,6±1,9	36,6±2,5
CD8 ⁺ , %	27,2±2,1	31,3±1,8	33,2±2,0*	30,0±2,3	29,6±1,6	32,8±1,3*
CD3 ⁺ /16 ⁺ , %	8,8±0,8	10,9±0,9	11,6±0,7	10,8±1,1	8,5±1,2	6,7±0,9*
CD19 ⁺ , %	8,7±0,9	10,7±1,0	10,6±1,3	10,8±1,2	8,6±1,0	10,8±1,2
CD4 ⁺ /CD8 ⁺	1,46±0,12	1,14±0,08*	1,10±0,11*	1,17±0,07*	1,37±0,15	1,11±0,06*
IgG, г/л	10,3±0,6	11,1±0,9	9,2±0,7	12,4±1,1*	9,6±1,3	10,5±1,7
IgA, г/л	1,93±0,12	1,90±0,18	1,52±0,13*	2,16±0,27*	2,18±0,31	1,34±0,07* [▽]
IgM, г/л	1,21±0,21	1,66±0,18	1,20±0,12	1,97±0,30**	1,19±0,15*	1,28±0,09

Примітки: достовірні відмінності відносно (p<0,05): * – групи здорових донорів, * – жінок з моноінфекцією ВПЛ, [▽] – жінок з транзиторною ПВІ, ** – групи жінок з латентною ПВІ (початок обстеження).

клітин, що беруть участь у поглинанні частинок латексу (ФЧ – фагоцитарне число), з визначенням фагоцитарного індексу – ФІ (числа частинок латексу на один фагоцит) для нейтрофілних гранулоцитів (Нф) та моноцитів (Мц) [3]; кисневозалежний метаболізм фагоцитів – у НСТ-тесті [11] з урахуванням функціонального резерву, який оцінювали за коефіцієнтом активації (К_{акт}), що визначали як співвідношення індукованого тесту (iHCT) до спонтанного (сHCT).

Статистичне оброблення одержаних результатів проводили за стандартними методами варіаційної статистики, яку оцінювали за допомогою показника довірчої ймовірності (p), меншого за 0,05, з урахуванням розбіжностей за t-критерієм Стюдента за допомогою програми Microsoft Office Excel 2003 for Windows та STATISTIKA 6.0 [7].

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

У матеріалі з шийки матки 147 (70%) жінок ідентифіковано ДНК ВПЛ – 16-й та 18-й типи високого онкогенного ризику, інші типи – у 63 (30%) випадках.

Під час дослідження стану клітинної ланки імунної системи встановлено, що у жінок з латентною інфекцією відзначено незначне зниження відсоткового вмісту лімфоцитів з поверхневими маркерами CD3⁺ і CD4⁺ та зростання відносної кількості В-лімфоцитів (CD19⁺), природних кілерів (CD3⁺/16⁺) та цитотоксичних лімфоцитів (CD8⁺) щодо контрольних показників (табл. 1). Спостерігалось достовірне зниження (у 1,28 разу) імунорегуляторного індексу CD4⁺/CD8⁺.

Під час порівняння показників клітинного імунітету пацієнток з моноінфекцією ВПЛ та поєднаною ПВІ та УГІ не виявлено достовірних відмінностей. Слід зазначити, що у групі жінок з моноінфекцією ВПЛ встановлено достовірне підвищення щодо групи контролю відносної кількості ЦТЛ, що зумовило ще більше зниження (в 1,33 разу) співвідношення CD4⁺/CD8⁺. Зниження такого інтегрального показника свідчить про недостатність клітинної імунної відповіді.

Через 6 міс у 140 (66,7%) жінок ДНК ВПЛ не було виявлено, і вони увійшли у групу з транзиторною ПВІ. У цю групу увійшли 67 (47,8%) жінок з моноінфекцією ВПЛ і 73 (52,2%) – з числа пацієнток, у яких діагностована супутня УГІ. Інші 70 (33,3%) жінок були об'єднані у групу з персистувальною ПВІ, оскільки в їхньому репродуктивному тракті ВПЛ зберігався; мікст-інфекція, за попередніми даними, була зареєстрована у 53 (75,7%) жінок. Популяційний

склад лімфоцитів крові у жінок з транзиторною ПВІ наблизвся до контрольних величин.

У групі пацієнток з персистувальною ПВІ відносна кількість CD8⁺ зростала щодо норми, і статистична різниця досягла достовірної величини, а відсоток CD16⁺ ще більше зменшився. Незначне збільшення кількості природних кілерів є важливим моментом для руйнування вірусифікованих клітин і в той самий час може слугувати контролем перебігу інфекційного процесу, спричиненого не тільки вірусами, а й іншими збудниками. Натуральні кілери (CD3⁺/16⁺, NK) є важливим компонентом вродженого імунітету, беруть участь в імунологічному контролі при злоякісних новоутвореннях, а також у протівірусному захисті [12]. NK посилюють продукцію фактора некрозу пухлини-α та γ-інтерферону. Цікаво відзначити, що NK мають більш високу цитотоксичну та цитокінпродукувальну активність за наявності ВПЛ. Стимуляція NK пов'язана з введенням ВПЛ у ці клітини за допомогою макрофагоцитозу. CD16-клітини необхідні для ВПЛ-інтерналізації, а також для дегрануляції і цитокінової продукції.

Отже, протективна роль NK-клітин зумовлена взаємодією з ВПЛ і здатністю брати участь в імунній реакції проти ВПЛ-індукованих уражень [9]. Тому зниження кількості NK-клітин у жінок з персистувальною ПВІ може зумовлювати затяжний перебіг і ускладнення захворювання.

Під час дослідження гуморальної ланки імунної системи у жінок з латентною ПВІ шийки матки були встановлені незначні коливання (у межах фізіологічної норми) вмісту імуноглобулінів у сироватці крові порівняно з групою здорових жінок (див. табл. 1). Достовірні відмінності відносно контрольних величин виявлені при моноінфекції ВПЛ – зниження рівня IgA і зростання рівня IgM у пацієнток з мікст-інфекцією. Підвищення вмісту імуноглобулінів всіх класів відносно контролю у сироватці крові жінок з поєднаною ПВІ та УГІ привело до того, що між підгрупами (моно- та мікст-інфекція) були зареєстровані достовірні відмінності між показниками, і пов'язано, ймовірно, зі стимуляцією функції В-лімфоцитів бактеріальними та іншими збудниками. Через 6 міс спостереження вмісту імуноглобулінів виявили нормалізацію показників у жінок з транзиторною ПВІ (зниження рівня IgM і підвищення вмісту IgA у сироватці крові порівняно з початковими даними). У той самий час у жінок, у статевих шляхах яких був знову виявлений ВПЛ, відзначено подальше зниження рівня IgA.

Під час дослідження фагоцитарної активності клітин

Показники функціонального стану фагоцитів периферійної крові у жінок з латентною ПВІ (з моно- та мікст-інфекцією і в динаміці спостереження)

Показник	Здорові донори, n=15	Жінки з латентною ПВІ, n=210				
		Початок обстеження			Через 6 міс	
		Загальна група	ВПЛ, n=84	ВПЛ + УГІ, n=126	Транзиторна ПВІ ВПЛ «-», n=140	Персистувальна ПВІ «+», n=70
ФЧ Нф, %	53,7±2,3	51,1±2,2	55,3±2,3	48,3±1,2**	51,7±2,1	45,6±1,9 *
ФІ Нф, %	6,9±0,7	5,7±0,5	6,1±0,8	5,5±0,4	6,8±0,5	5,2±0,6 [▽]
сНСТ Нф, %	28,6±1,2	37,3±2,4*	38,7±2,7*	36,4±2,9*	29,0±2,1*	26,3±1,8*
іНСТ Нф, %	36,6±1,4	41,3±3,0	42,1±2,8	40,8±3,7	35,7±2,4	30,2±1,6**
K _{акт} Нф	1,28±0,06	1,11±0,06*	1,09±0,08*	1,12±0,13	1,23±0,10	1,15±0,08
ФЧ Мц, %	37,2±2,0	34,8±1,4	36,2±2,7	34,1±2,5	40,4±1,8*	34,0±1,2
ФІ Мц, %	3,4±0,3	2,9±0,6	3,1±0,6	2,8±0,3	4,0±0,5	2,9±0,4
сНСТ Мц, %	12,5±1,2	15,4±2,4	13,4±1,2	16,7±0,7**	15,4±1,3	10,5±0,8 [▽]
іНСТ Мц, %	20,3±2,0	18,4±1,2	16,5±1,4	19,6±2,0	21,8±1,7	12,7±0,5** [▽]
K _{акт} Мц	1,62±0,12	1,19±0,13*	1,23±0,14*	1,17±0,09*	1,42±0,12	1,21±0,07*

Примітки: достовірні відмінності відносно (p<0,05): * – групи здорових донорів, * – жінок з моноінфекцією ВПЛ, [▽] – жінок з транзиторною ПВІ, * – групи жінок з латентною ПВІ (початок обстеження).

крові виявлено мінімальні відмінності при латентній ПВІ відносно контролю – незначне зниження величин ФЧ і ФІ для Нф та Мц (табл. 2). При латентній ПВІ відзначено підвищення внутрішньоклітинного метаболізму, в першу чергу Нф (p<0,05), при цьому спостерігалось зниження резервних можливостей як Нф, так і Мц за даними НСТ-тестів. Нф є основними імуноефекторними клітинами, які перші зустрічають патоген і свою взаємодію на активуючий його антиген здійснюють або за допомогою фагоцитозу, або шляхом секреції біологічно активних сполук, що утворюються у процесі дозрівання клітин або синтезуються після активації. Таким чином Нф виконують свою регуляторну дію. Приєднання до ПВІ ще й УГІ зумовлювало більше пригнічення фагоцитарної активності Нф та Мц і зростання бактеріцидної активності Мц.

Через 6 міс спостереження у жінок, в яких ДНК ВПЛ не виявляли, спостерігалась нормалізація функціонального стану Нф і активація Мц. Остання виражалася у підвищенні інтенсивності фагоцитарної реакції і кисневозалежного метаболізму. Відновлювався також функціональний резерв фагоцитувальних клітин. У жінок з персистувальною формою латентної ПВІ зміни функціонального стану фагоцитів периферійної крові виражалися у подальшому пригніченні фагоци-

тарної активності та кисневозалежного метаболізму Нф та Мц порівняно з аналогічними показниками контрольної групи.

ВИСНОВКИ

Отже, у жінок з латентною папіломавірусною інфекцією (ПВІ) шийки матки були виявлені розлади клітинного імунітету (зменшення відносного вмісту Т-лімфоцитів, дисбаланс імунорегуляторних клітин на тлі збільшення кількості природних кілерів); пригнічення фагоцитарної реакції нейтрофільних гранулоцитів і моноцитів, яке супроводжувалось підвищенням їхнього кисневозалежного метаболізму та зниженням функціонального резерву клітин. Супутня урогенітальна інфекція статевих органів підтримувала виявлені особливості імунореактивності при ПВІ, а іноді і посилювала відхилення від норми (виявлено суттєве підвищення вмісту IgA, IgM, IgG порівняно з показниками ВПЛ-моноінфекції).

У жінок з транзиторною ПВІ спостерігалась нормалізація показників клітинного, гуморального імунітету та системи неспецифічного захисту, а подальша персистенція ВПЛ у статевих органах призводила до більш суттєвого пригнічення реакцій не тільки клітинної, а й гуморальної ланки імунітету (зменшення кількості NK, імунорегуляторного індексу, рівня IgA).

Состояние системы иммунитета у женщин с латентной папилломавирусной инфекцией шейки матки

О.Л. Дола

В статье представлены современные аспекты состояния иммунитета у женщин с латентной папилломавирусной инфекцией (ПВИ) шейки матки.

изучение показателей, характеризующих состояние иммунитета, у женщин с латентной ПВИ шейки матки, часто совмещенной с урогенитальной инфекцией (УГИ), в начале обследования и через 6 мес наблюдения.

Исследование показателей клеточного и гуморального звена иммунитета проведено у 210 женщин с латентной ПВИ и 15 здоровых женщин в начале обследования и через 6 мес. У 84 женщин диагностирована моноинфекция, у 126 – сочетанная ПВИ и УГИ. У 140 женщин установлена транзиторная ПВИ, у 70 – персистирующая.

У женщин с латентной ПВИ шейки матки наблюда-

лись расстройства клеточного иммунитета (незначительное уменьшение относительного количества CD3⁺, CD4⁺ лимфоцитов и одновременное повышение количества CD8⁺ лимфоцитов), натуральных киллеров и В-лимфоцитов) на фоне активации гуморального звена иммунитета. Неспецифическая защита организма женщин с ПВИ характеризовалась угнетением фагоцитарной реакции нейтрофильных гранулоцитов (Нф) и моноцитов (Мц) на фоне повышения кислородзависимого метаболизма, в первую очередь Нф, и снижения функционального резерва как для НФ, так и Мц. Наиболее выраженные нарушения установлены у пациенток с сочетанной ПВИ и УГИ.

У женщин с транзиторной ПВИ наблюдалась нормализация показателей клеточного и гуморального иммунитета, а дальнейшая персистенция вируса папилломы человека в половых органах приводила к более значительному угнетению фагоцитарной и НСТ-активности фагоцитов, а также к снижению некоторых показателей клеточного и гуморального звеньев иммунитета.

папилломавирусная инфекция, шейка матки, клеточный и гуморальный иммунитет.

The state of the immunity system in women with latent Papillomavirus infection of the cervix

O.L. Dola

The article presents modern aspects of the state of immunity in women with latent papillomavirus infection (PVI) of the cervix.

the study of the indicators characterizing the state of immunity in women with latent PVI of the cervix, often associated with urogenital infections (UGI), at the beginning of the survey and after 6 months of observation.

The study of cellular and humoral immunity was performed in 210 women with latent papillomavirus infection (PVI) and 15 healthy women at the beginning of the examination and 6 months later. 84 women were diagnosed with a mono-infection, 126 had a combined PVI and a urogenital infection (UGI). In 140 women transient PVI is established, in 70 – persistent.

In women with latent cervical pylori cervix, disorders of cellular immunity were observed (a slight decrease in the relative amount

of CD3⁺, CD4⁺ lymphocytes and a simultaneous increase in the number of CD8⁺ lymphocytes, natural killers and B-lymphocytes) against the background of activation of the humoral immunity unit. Nonspecific protection of the female body with PVI was characterized by inhibition of the phagocytic reaction of neutrophils (Nf) and monocytes (Mg) against the background of an increase in oxygen-dependent metabolism, primarily HF, and a decrease in the functional reserve for both NF and MZ. The most pronounced disorders were found for patients with combined PVI and UGI.

Conclusion. In women with transient PVI normalization of cellular and humoral immunity was observed, and the further persistence of the human papillomavirus in the genitals led to a more significant inhibition of phagocytic and HCT activity of phagocytes, as well as to a decrease in some parameters of the cellular and humoral immunity units.

papillomavirus infection, cervix, cellular and humoral immunity.

Сведения об авторе

Дола Оксана Леонидовна – Перинатальный центр, 02014, г. Киев, ул. Предславинская, 9; тел.: (044) 522-87-45

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Белокриницкая Т.Е. Типирование вирусов папиллом при заболеваниях шейки матки / Т.Е. Белокриницкая, Ю.Н. Пономарева, Е.Н. Бунина // Вестник НГУ. – 2005. – Т. 3. – Вып. 2. – С. 10–13.
2. Гуморальный иммунный ответ у пациенток с цервикальными неоплазиями, ассоциированными с вирусом папилломы человека высокого канцерогенного риска / Л.Ф. Телешева, О.С. Абрамовских, И.Ю. Орнер, И.Л. Батурина // Пермский медицинский журн. – 2011. – Т. XXVIII, № 5. – С. 57–61.
3. Кайдашев І.П. Методи клінічних та експериментальних досліджень в медицині. – Полтава: Полімет, 2003. – 320 с.
4. Ковчур П.И. Изменения параметров клеточного иммунитета у пациентов с преинвазивным и микроинвазивным раком шейки матки до и после лечения / П.И. Ковчур, Е.В. Бахидзе, А.В. Ястребова // Инфекция и иммунитет. – 2014. – Т. 4, № 2. – С. 173–180.
5. Микробный пейзаж репродуктивного тракта женщин с папилломавирусной инфекцией / О.С. Абрамовских, К.А. Алехина, А.Ю. Савочкина, К.Е. Пряхина // Вестник Челябинского гос. ун-та. – 2013. – № 7. – С. 46–47.
6. Показатели иммунитета у больных с папилломавирусной инфекцией гениталий/ Г.Т. Сухих, Н.К. Матвеева, И.А. Аполихина, В.Н. Верясов, Д.В. Куявская, Л.В. Ванько// Акушерство и гинекология. – 2000. – № 2. – С. 35–37.
7. Реброва О.Ю. Статистический анализ медицинских данных: применение пакета прикладных программ STATISTIKA. – М.: Медиа Сфера, 2002. – 312 с.
8. Human papillomavirus virus-like particles do not activate Langerhans cells: a possible immune escape mechanism used by human papillomaviruses / S.C. Fausch [et al.] // J. Immunology. – 2002. – Vol. 169. – P. 3242–3249.
9. Human papillomavirus entry into NK cells requires CD16 expression and triggers cytotoxic activity and cytokine secretion / V.M. Renoux, B.I. Langers [et al.] // Eur. J. of Immunology. – 2011. – Vol. 41 (11). – P. 3240–3252.
10. Palefski J.M. Anal squamous cell intraepithelial lesions: relation to HIV and human papillomavirus infection / J.M. Palefski // J. Acquir. Immun. Defic. Syndr. – 1999. – Vol. 21 (Suppl.). – P. 42–48.
11. Park B.H. Infection and nitroblue-tetrazolium reduction by neutrophils: a diagnostic aid / B.H. Park, S.M. Fikring, E.M. Smithwick // Lancet. – 1968. – № 2. – P. 532–534.
12. Waldhaue A. NK cells and cancer immunosurveillance / A. Waldhaue, A. Steinie // Ontogeny. – 2008. – Vol. 27 (45). – P. 5932–5943.

Статья поступила в редакцию 02.08.17

Систематический обзор первичных исходов, их оценка в результатах рандомизированных исследований, изучающих лечение преэклампсии

James M.N. Duffy, Martin Hirsch, Chris Gale, Louise Pealing, Anusuya Kawsar, Marian Showell, Paula R. Williamson, Khalid S. Khan, Sue Ziebland, Richard J. McManus

От имени Международного сотрудничества по гармонизации результатов преэклампсии (ИХОП)

Сокращенный вариант. Адаптировано – С.А. Шуртая

Для оценки итоговой отчетности требуется разработать комплексный метод, оценивающий основные исходы.

Оценить первичные результаты и оценку результатов в исследованиях по преэклампсии.

Поиск проводился в пяти онлайн-базах данных с момента создания до января 2016 года с использованием терминов «преэклампсия» и «рандомизированное контролируемое исследование».

Были включены рандомизированные контролируемые исследования по лечению преэклампсии, опубликованные на любом языке.

Первоначальные результаты и данные отчетности о показателях систематически извлекались и классифицировались.

В целом было изучено 79 рандомизированных исследований, включая данные 31 615 женщин. Из них в 38 (48%) сообщалось о 35 различных первичных результатах; в 28 сообщалось о материнских исходах, в 7 – о неонатальных исходах. В трех рандомизированных исследованиях сообщалось о комплексных результатах, включающих от шести до девяти компонентов исхода. Метод определения и оценки исходов нередко был плохо освещен. Даже когда результаты были согласованы во всех исследованиях, часто описывались различные методы определения или оценки.

В рандомизированных исследованиях, оценивающих вмешательства при преэклампсии, критическая информация, связанная с первичными исходами, включая определение и оценку, регулярно опускается. Разработка набора базовых исходов, установленного для исследований по преэклампсии, поможет при выборе первичных исходов и их оценки.

основные результаты, беременность, новорожденные, предвзятость отчетности, преэклампсия, рандомизированные контролируемые исследования, систематический обзор.

ВВЕДЕНИЕ

Преэклампсия – мультисистемный синдром, специфичный для беременности, – является частой причиной материнской и неонатальной смертности и заболеваемости [1]. В срочном порядке требуются вмешательства, способные снизить это существенное бремя. Лучший способ установить эффективность и безопасность новых методов лечения – это рандомизированные исследования, однако они настолько же достоверны, насколько достоверны их первичные исходы [2].

В настоящее время нет консенсуса относительно выбора первичных исходов и методов определения или их оценки при исследованиях преэклампсии [3]. Первичный исход должен быть значением наибольшей терапевтической важ-

ности для предполагаемой гипотезы исследования [4]. В отсутствие стандартизированного подхода исследователи могут принимать произвольные решения при выборе нескольких важных исходов [5]. В контексте преэклампсии требование оценки эффективности и безопасности для матери и плода обуславливает дополнительную сложность. Предположение об ошибках в результатах может возникнуть, если отбор проводился ретроспективно на основе статистической значимости результатов [6, 7].

Под влиянием таких факторов, как требование к размеру выборки, затраты и время, исследователям может потребоваться принять прагматические решения и выбрать менее информативные первичные исходы при разработке исследования [8]. Аналогичным образом исследователи могут не иметь возможности выбрать другие подходящие исходы из-за отсутствия объективных определений или проверенных документов. Выбор нескольких первичных исходов может увеличить статистическую эффективность из-за более высокой частоты событий, может помочь избежать необходимости делать произвольный выбор среди нескольких важных исходов и отражать мультисистемный характер преэклампсии [9].

Первым шагом в разработке набора основных исходов для преэклампсии является оценка отчетности проведенных исследований, а именно – их первичных исходов [3].

Цель настоящего исследования заключалась, таким образом, в оценке согласованности первичной отчетности об исходах, включая адекватность информации, относящейся к определению и измерению, среди рандомизированных исследований, оценивающих лечение преэклампсии.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Настоящий систематический обзор проводился в соответствии с заявлением о проведении систематических обзоров и мета-анализов (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses – PRISMA) [10]. Был разработан протокол, включающий четко определенные цели, критерии отбора исследований, подходы к оценке качества исследования и статистические методы. Обзор был проведен путем поиска в Центральном регистре контролируемых исследований Кокрановского центра (CENTRAL), использования накопительного индекса для литературы по вопросам сестринского дела и смежных болезней (CINHAL), а также MEDLINE, EMBASE и PsycINFO с момента их создания до 31 января 2016 года. Два исследователя (JMND и АК) независимо проверили каждую потенциально релевантную публикацию на основе ее названия и резюме, а затем просматривали полный текст каждого выбранного исследования для оценки приемлемости. Расхождения в мнениях между двумя исследователями были разрешены путем обсуждения.

Исследования, включенные в обзор, были рандомизированными контролируемыми, оценивающими эффективность любого лечения преэклампсии. Были включены исследова-

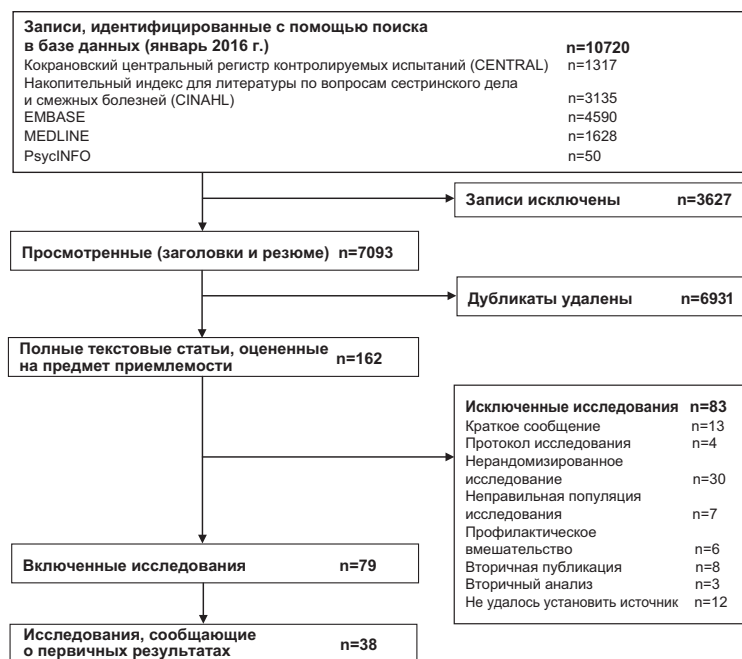


Рис. 1. Блок-схема, в которой указаны рандомизированные контролируемые исследования, включенные в обзор

ния со смешанными популяциями с преэклампсией и хронической гипертензией и/или гестационной гипертензией. Не было никаких ограничений по языку или дате публикации; два отчета об исследованиях были переведены.

С помощью экспериментальной и стандартизированной формы извлечения данных два исследователя независимо извлекали характеристики исследований, включая участников, вмешательства и исходы. Опять же, расхождения между исследователями были решены путем обсуждения. С авторами исследований, в которых не были четко указаны первичные исходы, не связывались.

Был разработан комплексный перечень основных результатов. Если первичный исход не был указан точно, исход, включенный в расчет силы исследования, извлекался. Первоначально результаты были разделены по двум широким категориям: материнские исходы и исходы для плода/новорожденного. Затем эти результаты были разделены на отдельные области после консультаций с поставщиками медицинских услуг, исследователями и женщинами, перенесшими преэклампсию.

Описательная статистика использовалась для характеристики испытаний, включенных в обзор, сопоставления первичных исходов и методов их определения или оценки в рамках включенных исследований. Эти данные обрабатывались в Excel 2013 (Microsoft Corporation, Redmond, WA, USA).

РЕЗУЛЬТАТЫ

Всего было просмотрено 7093 названий и резюме, а 162 потенциально соответствующих исследования были рассмотрены подробно (рис.1). Семьдесят девять рандомизированных исследований, в которых были представлены данные о 31 615 женщинах, соответствовали критериям включения. Почти половина этих исследований (38/79, 48%) сообщали о первичных исходах. В общей сложности было зарегистрировано 35 различных исходов, из которых 28 были материнскими, а 7 – неонатальными. После консультации с поставщиками медицинских услуг, исследователями и женщинами, перенесшими преэклампсию, результаты были разделены на 10 областей, включая пять материнских доменов и пять доменов для плода / новорожденных (табл. 1).

Первичные материнские исходы, которые встречались наиболее часто, включали артериальное давление (10/79, 13%), эклампсию (7/79, 9%), материнскую смертность (3/79, 4%) и отек легких (3/79, 4%). Частота сообщений о первичных неонатальных исходах была намного ниже, чем о материнских, например, о неонатальной смертности сообщалось в 2 (3%) исследованиях, о неонатальном респираторном дистресс-синдроме сообщалось в 1 (1%) и неврологическом статусе в 1 (1%) исследовании (см. табл. 1).

В трех (4%) исследованиях сообщалось о комплексных исходах. Количество компонентов варьировало от шести до девяти. Два компонента – материнская смертность и отек легких – были общими для комплексных исходов. Одно исследование включало неонатальные исходы (неонатальный респираторный дистресс-синдром) в комплексных исходах. В каждом из трех исследований компоненты комплексных исходов были одинаковыми в резюме, методах и результатах.

Шесть (8%) исследований сообщали о нескольких первичных исходах. Три (3%) сообщили о более чем одном материнском исходе (диапазон 2–3). В одном (1%) исследовании сообщалось о двух первичных неонатальных исходах. Два (3%) исследования сообщали о материнских и неонатальных исходах (диапазон 2–3).

Также были описаны 34 различных метода определения или оценки (см. табл. 1). Даже когда результаты были последовательно сообщены в ходе рассмотренных исследований, наблюдались различные методы определения или измерения. Например, об артериальном давлении сообщалось следующими тремя способами: систолическое артериальное давление, диастолическое артериальное давление и среднее артериальное давление.

ОБСУЖДЕНИЕ

Было обнаружено, что рандомизированные исследования, оценивающие вмешательства при преэклампсии, регулярно упускают информацию относительно первичных исходов. Почти в половине испытаний в обзоре не сообщалось о первичных исходах. Когда первичные исходы были согласованы во всех исследованиях, часто описывались различные методы определения или оценки. Этот вариант означает,

Таблица 1

Методы определения и оценки первичных исходов, описанные в исследованиях по преэклампсии

Определение первичного исхода	Количество рандомизированных контролируемых исследований
1 Материнская смертность	
Не определено	3
2 Материнская заболеваемость	
Гипотония: систолическое АД <40 мм рт.ст.	1
Нарушение функции печени: определение ACOG 2013	1
Почечная недостаточность: определение ACOG 2013	1
Тромбоцитопения	
Определение ACOG 2001	1
Не определено	1
Отек легких	
Определение ACOG 2013	1
Не определено	2
Тяжелая преэклампсия	
> 160/110 мм рт.ст. Или протеинурия 5 г/24 ч	1
Неясно (а)	1
Эклампсия	
Наблюдалась тонико-клонические судороги	3
Наблюдалась судороги	1
Не определено	3
Синдром HELLP	
Тромбоциты <100×10 ⁹ /л, АСТ >70 ЕД/л, АЛТ >70 ЕД/л	1
Не определено	1
Отслойка плаценты: не определено	2
Послеродовое кровотечение: кровопотеря > 1000 мл в течение 24 ч	1
Неврологические симптомы: определение ACOG 2013	1
3 Характеристика родов	
Продолжительность беременности: вмешательства при родах	6
Продолжительность родов	
Вмешательства при родах	1
Неясно (а)	1
Способ родоразрешения: кесарево сечение (да / нет)	1
Показания к родоразрешению: повторяющиеся поздние или сильные переменные децелерации	1
4 Терапевтические вмешательства	
Продолжительность инфузии сульфата магния: неясно (а)	2
Повторные инфузии сульфата магния	
Не определено	1
Неясно (а)	1
Неэффективность лечения: систолическое АД >90 мм рт.ст. после вмешательства	1

Продолжение табл. 1

5 Материнские биологические показатели	
Артериальное давление	
Систолическое АД	3
Диастолическое АД	3
Среднее АД	2
Неясно (а)	2
Протеинурия: >5 г/24 ч	1
Сердечная функция: сердечный индекс; торакальный электрический биоимпеданс	1
Частота сердечных сокращений: в 1 мин	1
Почечная функция: клиренс креатинина	1
Липиды: MDA-TBARS (нмоль / мл)	1
Антиоксиданты	
Витамин Е (мкмоль / л)	1
Thiol levels (мкмоль / л)	1
Ток крови в маточной артерии: артерия пуповины, индекс пульсации	1
6 Фетальная или неонатальная смертность	
Смерть новорожденного перед выпиской из больницы	1
Перинатальная смертность	1
7 Исходы плода	
Гестационный возраст при рождении: неясен	1
Масса тела при рождении	1
8 Неонатальные исходы	
Респираторный дистресс-синдром: дополнительный кислород > 24 ч и рентгенологические данные	1
9 Исходы в раннем детстве	
Неврологическое развитие: неонатальная неврологическая шкала Prechtl	1
10 Фетальные биологические показатели	
Частота сердечных сокращений плода: неясная (а)	1
Ток крови в артерии пуповины: индекс пульсации артерии пуповины	

Примечание. (а) – Нет меры измерения, определения или инструмента.

что отдельные исследования нельзя сравнивать, противопоставлять и комбинировать, а полезность исследований для информирования в клинической практике ограничена.

Сильные стороны настоящего систематического обзора включают его оригинальность, комплексность стратегии поиска и методологический дизайн. Насколько нам известно, нынешний систематический обзор является первым, который отображает первичные исходы, их средства определения и оценки в исследованиях по преэклампсии.

Чтобы предотвратить предвзятость в процессе обзора, выбор исследований, извлечение и оценка данных проводились независимо двумя исследователями. Для наблюдения за исследованием была создана международная руководящая группа, включая женщин с опытом преэклампсии; их вклад играет важную роль в разработке комплексного набора основных исходов для преэклампсии. Эмпирическая оценка имеет ограничения. Исходы, которые были включены в расчет размера выборки, были рассмотрены в качестве основного исхода для данного обзора. Отсутствие явных первичных исходов во многих исследованиях означало, что результаты, которые не были зарегистрированы как первичные исходы в

отчете об исследовании, в основном не отображались. С авторами исследований, в которых не были четко указаны первичные исходы, не связывались с целью уточнения.

Первичные исходы, особенно в исследованиях ранней фазы, могут быть выбраны для отражения цели вмешательства: например, первичный исход для испытаний гипертензивных препаратов не обязательно должен быть таким же, как и при исследовании судорог. Изучение первичной отчетности об исходах и ее взаимосвязь с другими факторами, включая год публикации, коммерческое финансирование и фактор воздействия на журнал, могут обеспечить дополнительное понимание [11]. Однако в настоящее время нет достоверных инструментов для оценки качества отчетности по результатам, что ограничивает возможность проведения такого анализа.

The Global Pregnancy CoLaboratory – международное сотрудничество с участием ключевых заинтересованных сторон, включая поставщиков медицинских услуг, исследователей и женщин с опытом преэклампсии, опубликовала стратегию стандартизации исследований по преэклампсии, включая стандарты набора данных для исследований [12].

Их работа отражает энтузиазм исследовательского сообщества по преэклампсии для совместной работы над улучшением дизайна исследований и клинической помощи. Следующая задача состоит в том, чтобы решить проблему плохой отчетности о результатах, что приводит к смещению результатов, путем разработки и внедрения набора базовых исходов. Инициатива «Основные результаты в области здоровья женщин и новорожденных» (CROWN) была сформирована для решения проблемы устранения необоснованных вариаций в сборе и представлении результатов [13].

Участвующие журналы нацелены на сокращение количества исследовательских отходов путем содействия последовательной отчетности по основным исходам [14]. Наборы базовых исходов – это минимальные сборники результатов, кото-

рые предварительно измерены стандартизированным образом и последовательно сообщаются в окончательной публикации [15]. Исходы не должны быть обширными, в то же время исследователи могут измерять и оценивать другие исходы.

В идеале первичные исходы должны выбираться из набора базовых исходов. Инициатива The Core Outcome Measures for Efficacy Trials (COMET) посвящена разработке набора базовых исходов группами, включая поставщиков медицинских услуг, исследователей и пациентов. Их разработка обычно включает три этапа: первый – определение потенциальных основных исходов; второй – определение основных исходов с помощью надежных консенсусных методов среди основных заинтересованных сторон; третий – определение того, как следует оценивать основные исходы [8, 15]. Было создано несколько консорциумов для разработки набора базовых исходов по специальности «Акушерство» [16–18].

Была сформирована международная руководящая группа, в том числе из специалистов в области здравоохранения, исследователей и пациентов, для разработки набора базовых исходов при преэклампсии. Перечень первичных исходов, выявленных в результате этого систематического обзора, будет добавлен к списку исходов, внесенных в модифицированный метод Дельфы [19]. В разработке консенсуса относительно базовых исходов при преэклампсии участвовали 283 поставщика медицинских услуг, 41 исследователь и 112 пациентов из 55 стран.

В заключение – рандомизированные исследования, оценивающие вмешательства при преэклампсии, регулярно выпускают информацию, связанную с первичными исходами, их определением или оценкой. Внедрение набора базовых исходов в будущих исследованиях по преэклампсии должно помочь при выборе первичных исходов, а также способствовать последовательной отчетности.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Tranquilli AL, Dekker G, Magee L, et al. The classification, diagnosis and management of the hypertensive disorders of pregnancy: A revised statement from the ISSHP. *Pregnancy Hypertens.* 2014;4:97–104.
2. Ioannidis JPA, Greenland S, Hlatky MA, et al. Increasing value and reducing waste in research design, conduct, and analysis. *Lancet.* 2014;383:166–175.
3. Du y JMN, van 't Hoo J, Gale C, et al. A protocol for developing, disseminating, and implementing a core outcome set for pre-eclampsia. *Pregnancy Hypertens.* 2016;6:274–278.
4. Schulz KF, Altman DG, Moher D, et al. CONSORT 2010 statement: Updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. *BMJ.* 2010;340:c332.
5. Mace eld RC, Boullind CE, Blazeby JM. Selecting and measuring optimal outcomes for randomised controlled trials in surgery. *Langenbecks Arch Surg.* 2014;399:263–272.
6. Saini P, Loke YK, Gamble C, Altman DG, Williamson PR, Kirkham JJ. Selecting and reporting bias of harm outcomes within studies: Findings from a cohort of systematic reviews. *BMJ.* 2014;349:g6501.
7. Hu on JL, Williamson PR. Bias in meta-analysis due to outcome variable selection within studies. *J Roy Stat Soc.* 2000;49:359–370.
8. Du y JMN, McManus RJ. Influence of methodology upon the identification of potential core outcomes. Recommendations for core outcome set developers are needed. *BJOG.* 2016;123:1599.
9. Cordoba G, Schwartz L, Woloshin S, Bae H, Gotzsche PC. Definition, reporting, and interpretation of composite outcomes in clinical trials: Systematic review. *BMJ.* 2010;341:c3920.
10. Liber A, Altman DG, Tetzlaff J, et al. The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate health care interventions: Explanation and elaboration. *J Clin Epidemiol.* 2009;62:e1–e34.
11. Hirsch M, Du y JMN, Kuszniir JO, et al. Variation in outcome reporting in endometriosis trials: A systematic review. *Am J Obstet Gynecol.* 2016;214:452–464.
12. Mya L, Redman CW, Sta AC, et al. Strategy for standardization of preeclampsia research study design. *Pregnancy Hypertens.* 2014;63:1293–1301.
13. Du y JMN, Rolph R, Gale C, et al. Core outcome sets in women's and newborn health: A systematic review. *BJOG.* 2017;124:1481–1489.
14. Du y JMN, Bha acharya S, Herman M, et al. Reducing research waste in benign gynaecology and fertility research. *BJOG.* 2017;124: 366–369.
15. Williamson PR, Altman DG, Blazeby JM, et al. Developing core outcome sets for clinical trials: Issues to consider. *Trials.* 2012;13:132.
16. Hirsch M, Du y JMN, Barker C, et al. Protocol for developing, disseminating and implementing a core outcome set for endometriosis. *BMJ Open.* 2016;6:e013998.
17. Whitehouse KC, Kim CR, Ganatra B, et al. Standardizing abortion research outcomes (STAR): A protocol for developing, disseminating and implementing a core outcome set for medical and surgical abortion. *Contraception.* 2017;95:437–441.
18. van 't Hoo J, Du y JMN, Daly M, et al. A core outcome set for evaluation of interventions to prevent preterm birth. *Obstet Gynecol.* 2016;127:49–58.
19. Du y JMN, Hirsch M, Kawsar A, et al. Outcome reporting across randomised controlled trials evaluating therapeutic interventions for pre-eclampsia: A systematic review. *BJOG.* 2017. <https://doi.org/10.1111/1471-0528.14702>. [Epub ahead of print].

Первичная профилактика рака шейки матки: ресурсно стратифицированное руководство Американского общества клинической онкологии

Сокращенный вариант. Адаптировано – С.А. Шуртяк

Предоставить ресурсно стратифицированные (четыре уровня) рекомендации, основанные на данных доказательной медицины, по первичной профилактике рака шейки матки.

Американское общество клинической онкологии создало мультидисциплинарную группу специалистов – онкологов, акушеров-гинекологов – общественного здравоохранения, эпидемиологии/биостатистики, экономики здравоохранения и экспертов по защите интересов пациентов. Группой были рассмотрены существующие руководства и проведена модификация на основе консенсуса с дополнительными экспертами (группа консенсусных оценок).

Были определены и рассмотрены существующие руководства от пяти авторских групп; доказательную базу сформировали адаптированные рекомендации. Доказательства для формирования процесса формального консенсуса были предоставлены из пяти систематических обзоров наряду с анализом экономической эффективности, что привело к согласию в >75%.

Во всех ресурсах рекомендуется две дозы вакцины против папилломавируса человека для девочек в возрасте от 9 до 14 лет с интервалом не менее 6 месяцев и более 12–15 месяцев. ВИЧ-положительные лица должны получать три дозы. Максимальные и повышенные возможности ресурсов: девочки в возрасте ≥ 15 лет, которые получили первую дозу вакцины до 15 лет, могут завершить серию; если первая доза не была получена до 15 лет, вводить три дозы; в обоих случаях вакцинация может проводиться до 26 лет. Ограниченные и базовые возможности: если после вакцинации девочек в возрасте от 9 до 14 лет остается достаточное количество ресурсов, девочки, получившие одну дозу, могут получить дополнительные дозы между 15 и 26 годами. Максимальные, повышенные и ограниченные ресурсы: если охват приоритетной целевой женской популяции $\geq 50\%$, при достаточных ресурсах и экономической эффективности могут быть вакцинированы мальчики для предотвращения других, связанных с вирусом папилломы человека, нецервикальных видов рака и заболеваний. Базовые ресурсы: вакцинация мальчиков не рекомендуется. По мнению Американского общества клинической онкологии, поставщикам медицинских услуг и лицам, принимающим решения в области здравоохранения, следует руководствоваться рекомендациями по наиболее высокому уровню доступных ресурсов. Данное руководство предназначено для дополнения, но не для замены местных руководств.

Целью этого руководства является предоставление экспертных рекомендаций по первичной профилактике рака шейки матки путем снижения инфицирования вирусом папилломы человека (ВПЧ) при помощи введения вакцины против ВПЧ клиницистам, специалистам общественного здравоохранения и всех директивных органов, распределяющих ресурсы. Целевое население – люди, которые подвержены риску заражения ВПЧ и связанных с ним заболеваний. Рак шейки матки является наиболее распространенным из тяжелых последствий ВПЧ-инфекции. Другие заболевания, возникающие вследствие инфицирования ВПЧ, включают генитальные бородавки, несколько

видов аногенитального рака и орофарингеального рака, особенно у основания языка и миндалин [1, 2]. Это руководство фокусируется на роли инфекции ВПЧ при раке шейки матки.

Примерно 85% случаев рака шейки матки по всему миру наблюдаются в менее развитых регионах, часто в странах с низким и средним уровнем дохода (LMICs), и составляют 12% случаев рака среди женщин в этих регионах. Восемьдесят семь процентов смертей, вызванных раком шейки матки, фиксируются именно в этих регионах [3]. Разные регионы, как между странами, так и в пределах одной страны, различаются в отношении доступа к первичной и вторичной профилактике. В результате этих различий Консультативная группа по ресурсно стратифицированным рекомендациям Американского общества клинической онкологии (American Society of Clinical Oncology – ASCO) выбрала рак шейки матки в качестве приоритетной темы для разработки руководства [4, 5].

ВПЧ вызывает практически все виды рака шейки матки и ассоциированные с ними предраковые заболевания во всем мире. Наиболее часто выявляют связь между раком шейки матки и подтипами HPV 16 и HPV 18. По оценкам, при использовании существующих вакцин, на основе опубликованного распределения генотипов ВПЧ в мире, полный охват вакцинацией против ВПЧ женской популяции может сократить до 90% случаев рака шейки матки во всем мире [6–8]. Существуют три профилактические вакцины против ВПЧ, одобренные и рекомендованные в Соединенных Штатах, Европе и во многих странах и регионах: двухвалентная (2vHPV – против HPV 16 и 18) [9], четырехвалентная (4vHPV – против HPV 6, 11, 16 и 18) [10–12] и девятивалентная (9vHPV – против HPV 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52 и 58) [13–15]. Эти вакцины предотвращают (для ВПЧ-негативных) и в целом снижают частоту заражения подтипами ВПЧ, включенными в вакцину. Несмотря на предполагаемый перекрестный иммунитет между двухвалентной и четырехвалентной вакцинами против ВПЧ, который филогенетически связан с типами ВПЧ-вакцин (например 45 для 18, 31 и 33 для 16) [16, 17], продолжительность этого перекрестного иммунитета остается неясной. В результате различия подходов в разных системах здравоохранения на уровнях профилактики (например вакцинации и скрининга), а также лечения и ведения заболеваний, наблюдаются существенные как региональные, так и глобальные различия в заболеваемости и смертности от рака шейки матки.

ASCO разработала процедуру для ресурсно стратифицированных руководств, которая включает смешанные методы разработки, адаптацию руководств клинической практики других организаций и формальный консенсус экспертов. В этой статье кратко излагаются результаты этой процедуры и представлены практические стратифицированные по ресурсам рекомендации, которые частично основаны на консенсусе экспертов и адаптации существующих руководств.

При разработке ресурсно стратифицированных руководств ASCO приняла за основу четырехуровневую структуру распределения ресурсов – базовый, ограниченный, повышенный, максимальный (табл. 1), разработанную Глобальной Инициативой По Здоровью Молочной Железы (Breast Health Global Initiative), и модификации этой структуры на основе Приоритетов Контроля Заболеваний (Disease Control Priorities) [18, 19]. ASCO использует основанный на доказательствах подход для формирования рекомендаций.

ВОПРОС РУКОВОДСТВА

В этом клиническом руководстве основное внимание уделяется общему клиническому вопросу: Каков оптимальный метод первичной профилактики рака шейки матки для каждого уровня ресурсов?

МЕТОДЫ

Эти рекомендации были разработаны Группой Экспертов с многонациональной и многодисциплинарной репрезентацией. Обсуждения Группы Экспертов велись через телеконференцию и лично, а также через сообщения электронной почты. На основе рассмотренных доказательств авторы внесли свой вклад в разработку руководства, проведения критического обзора и завершили разработку рекомендаций. Члены Экспертной Группы отвечали за рассмотрение и утверждение предпоследнего варианта руководства, который затем был распространен для внешнего обзора и представлен в рецензируемый журнал для редакционного рассмотрения и решения о публикации. Это руководство было частично сформировано при помощи модифицированной ASCO методологии формального экспертного консенсуса Delphi (Delphi Formal Expert Consensus methodology), согласно которой к Группе Экспертов были добавлены дополнительные эксперты, набранные для оценки их согласия с разработанными рекомендациями. Весь членский состав экспертов упоминается как комиссия консенсуса. Все руководства ASCO до публикации рассматриваются и одобряются Группой Экспертов и Комитетом по клиническим руководствам ASCO. Эта адаптация руководства была также сформирована при помощи методологии ADAPTE [20] и процедуры консенсуса, которые использовались вместе в качестве альтернативы разработке руководства de novo. Адаптация руководств рассматривается ASCO при отдельных обстоятельствах, когда уже существуют одно или несколько качественных руководств от разных организаций по одной и той же теме. Целью процесса ADAPTE является использование существующих руководств для повышения эффективности разработки, сокращения дублирования и содействия локальному использованию качественных рекомендаций.

Адаптация ASCO и процедура формального консенсуса начинаются с поиска литературы для определения руководств, которые являются кандидатами для адаптации. Группа использовала поиск литературы (с 1966 по 2015 год, с дополнительными поисками литературы, опубликованной в конкретных областях с 2005 по 2015 год), существующие руководства и публикации экспертных консенсусов, некоторые публикации, предложенные Группой, и клинический опыт в качестве руководства. Адаптированные рукописи руководств рассматриваются и утверждаются Комитетом по клиническим руководствам ASCO. Обзор включает две части: методологический обзор и обзор содержания [21]. Методологический обзор был завершён старшим персоналом руководств ASCO. Группа экспертов провела обзор содержания. Кроме того, сотрудники рассмотрели методологии систематических обзоров с помощью инструмента AMSTAR (Assessing the Methodological Quality of Systematic Reviews – Оценка методологического качества систематических обзоров) [22].

Рекомендации были разработаны, частично, с использованием методологии GLIDES (Guidelines Into Decision Support – Руководство для поддержки принятия решений) и сопутствующего программного обеспечения BRIDGE-Wiz [23]. Подробная информация о методах, используемых для разработки этого руководства, доступна в Методологии и Приложениях на www.asco.org/rs-cervical-cancer-primary-prev-guideline

На основе официального обзора появляющейся литературы ASCO определит необходимость обновления.

ОТКАЗ ОТ ОТВЕТСТВЕННОСТИ

Клинические руководства и другие рекомендации, опубликованные здесь, предоставляются ASCO для оказания помощи в принятии клинических решений. Информация, содержащаяся здесь, не должна считаться абсолютно полной или точной, а также не должна рассматриваться как включающая все надлежащие методы лечения или методы оказания помощи или как заявление о стандарте оказания помощи. С быстрым развитием научных знаний могут появляться новые сведения до обработки информации и ее публикации или прочтения. Информация не постоянно обновляется и может не отражать самые последние данные. Информация затрагивает только те темы, которые конкретно указаны в ней, и не применима к другим вмешательствам, заболеваниям или стадиям заболеваний. Эта информация не предусматривает какого-либо конкретного курса медицинской помощи. Кроме того, информация не предназначена для замены независимого профессионального суждения лечащего врача, поскольку информация не учитывает индивидуальных вариаций клинических случаев. Каждая рекомендация указывает на высокую, умеренную или низкую уверенность в том, что она отражает конечный результат данного курса действий. Использование таких слов, как «должны» и «не должны», свидетельствует, что курс действий рекомендуется или не рекомендуется для большинства или многих пациентов, но для лечащего врача есть широта выбора других курсов действий в индивидуальных случаях. Во всех случаях выбранный курс действий должен рассматриваться лечащим врачом в контексте лечения отдельного пациента. Использование информации является добровольным. ASCO предоставляет эту информацию по принципу «как есть» и не дает никаких явных или подразумеваемых гарантий относительно информации. ASCO особенно отказывается от каких-либо гарантий коммерческой ценности или пригодности для конкретного использования или назначения. ASCO не несет никакой ответственности за любой вред или ущерб, нанесенный лицам или имуществу, связанный с каким-либо использованием этой информации или за любые ошибки или упущения.

РУКОВОДСТВО И КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Группа Экспертов была собрана в соответствии с Регламентом ASCO о реализации политики по вопросам конфликта интересов для клинических руководств (адрес: <http://www.asco.org/rwc>). Все члены Экспертной Группы заполнили форму ASCO, которая требует раскрытия финансовых и других интересов, в том числе отношений с коммерческими организациями, в интересах которых выполняется прямое регулирование или коммерческое воздействие в результате обновления руководства.

Категории раскрытия включают занятость; руководство; акции или другой вид собственности; гонорары или консультативная роль; бюро спикеров; финансирование исследований; патенты, роялти, другая интеллектуальная собственность; экспертные показания; путешествия, размещение, затраты и другие отношения. У большинства членов Экспертной Группы не обнаружено никаких отношений, составляющих конфликт.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В рамках систематического обзора литературы были изучены руководства, систематические обзоры и мета-анализы, опубликованные в период с 1966 года по январь 2015 года, в каталогах PubMed, Standards and Guidelines Evidence directory, Cochrane Systematic Review and National Guideline Clearinghouse databases. В критериях включения были публикации (1) о первичной профилактике рака шейки матки (2), разработанные мультидисциплинарной командой экспертов

в рамках общепризнанных организационных достижений (3) и опубликованные в период с 1966 по 2015 год. Были также проведены исследования по анализу экономической эффективности (cost-effectiveness analyses – CEAs). Статьи были исключены из систематического обзора, если они были: (1) тезисами докладов или (2) книгами, редакционными статьями, комментариями, письмами, статьями новостей, отчетами о случаях или повествовательными обзорами.

В ходе поиска литературы было найдено девять рекомендаций и семь систематических обзоров, а также проанализировано их содержание и методология. На основе обзоров содержания и методологии Группа Экспертов выбрала руководство от пяти органов общественного здравоохранения или директивных разработчиков (ВОЗ [24], US Advisory Committee on Immunization Practices – Американский Консультативный Комитет по Практике Иммунизации [принятый Центрами По Контролю и Профилактике Заболеваний (Centers for Disease Control and Prevention – CDC)] [7–9, 25], Национальный консультативный комитет по иммунизации – National Advisory Committee on Immunization (NACI, Канада) [26], немецкие руководства [27] и Immunize Australia – Иммунизация Австралии [28]), четыре систематических обзора и один количественный обзор [25, 29–32] о первичной профилактике ВПЧ-инфекции в качестве доказательной базы для рекомендаций, а также СЕА. Перед публикацией этого руководства ASCO CDC объявил о предстоящем изменении рекомендаций относительно доз [33].

Это руководство ASCO согласуется и подкрепляет выбранные рекомендации, предлагаемые в руководствах ВОЗ, CDC, NACI, Германии и Immunize Australia, и признает усилия, направленные авторами и вышеупомянутыми обществами для подготовки основанных на доказательствах и/или основанных на консенсусе рекомендаций, информирующих практикующих клиницистов и учреждения, обеспечивающие первичную профилактику ВПЧ-инфекции. Выделенные руководства были опубликованы в период с 2014 по 2015 год.

РУКОВОДСТВО ПО ПЕРВИЧНОЙ ПРОФИЛАКТИКЕ ИНФЕКЦИИ ВПЧ

• *Клинические вопросы и целевая популяция руководства, адаптированного ASCO*

Руководящие принципы, частично адаптированные ASCO, руководства ВОЗ, основанные на систематическом обзоре Стратегической консультативной группы экспертов ВОЗ (Strategic Advisory Group of Experts – SAGE), относятся к вакцинам 4vHPV и 2vHPV с целевой популяцией девочек предподросткового и подросткового возраста от 9 до 13 лет (первичная популяция), включительно с иммунодефицитом (то есть ВИЧ-положительных), а также мужчин, которые имеют половые контакты с мужчинами (men who have sex with men – MSM). Основным клиническим вопросом было соответствующее количество доз [24, 32, 34]. В руководящих принципах CDC 2015 года основное внимание было уделено вакцине 9vHPV с целевой популяцией американских девочек и мальчиков в возрасте 11 или 12 лет, включая вовлечение (то есть расширение целевого возрастного диапазона) женщин в возрасте от 13 до 26 лет, а мужчин – от 13 лет до 21 года, которые не получили или не завершили серию вакцинаций. CDC заявила, что мужчины в возрасте от 22 до 26 лет могут также получать вакцину. В Соединенных Штатах все три вакцины доступны [15]. Это руководство было наивысшим по качеству из обнаруженных по вакцине 9vHPV (базируется на основе оценки AGREE II: Appraisal of Guidelines for Research and Evaluation II – Анализ руководств для исследо-

вания и оценки II). Клинические вопросы касались возраста начальных целевых групп населения и возраста старших групп населения, которые ранее не получали прививок. В предыдущем руководстве CDC (2014 г.) изучалась вакцина 4vHPV для мужчин и женщин и популяций (включая возраст), аналогичных тем, которые были приведены в более позднем руководстве CDC; клинический вопрос касался рутинного использования вакцины 4vHPV для мальчиков [11]. Этому руководству 2014 года предшествовали рекомендации для мальчиков в 2010 и 2011 годах [12, 35]. Другое предшествующее руководство CDC было по вакцине 2vHPV, только для американских женщин в возрасте от 11 до 26 лет, включая первичные и расширенные популяции [9].

Немецкое руководство касалось вакцин 4vHPV и 2vHPV с целевой популяцией девочек (как 4vHPV, так и 2vHPV) и мальчиков (4vHPV), начиная с 9 лет. Резюме было на английском языке, а полное руководство было на немецком языке; клинические вопросы не были четко указаны в резюме на английском языке [27]. В канадском руководстве 2015 года, которое во многом было основано на систематическом обзоре ВОЗ SAGE, целевой популяцией были женщины и мужчины в возрасте от 9 до 26 лет, а также лица с иммунодефицитом и MSM, оно касалось вакцин 4vHPV и 2vHPV [26]. В клинических вопросах рассматривались график введения, количество доз и ревакцинация. В австралийском руководстве 2016 года популяция включала мужчин, женщин, MSM и лиц с иммунодефицитом. Клинические вопросы отсутствовали, однако целевой популяцией руководства были девочки и мальчики в возрасте от 12 до 13 лет [28].

• *Резюме руководства, адаптированных ASCO: методологии разработки и ключевые доказательства*

Методы WHO SAGE включали систематические и несистематические обзоры опубликованной и «серой» литературы и критические оценки с помощью GRADE (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation – Рабочая группа по разработке, оценке и экспертизе степени обоснованности клинических рекомендаций). Это руководство получило рейтинг 82% по AGREE II (Приложение к методологии). Наиболее важные доказательства, лежащие в основе рекомендаций по количеству доз, взяты из систематического обзора ВОЗ по SAGE, который включал не только рандомизированные клинические испытания (РКИ), но и наблюдательные исследования и публикации из «серой» литературы (определяемой как собранная и сохраненная, но не рецензированная неопубликованная литература [36]) [32].

В первичном систематическом обзоре изучались исследования, в которых сравнивалось введение двух против трех доз вакцин 2vHPV и 4vHPV и были найдены рандомизированные данные из четырех РКИ (два – по 2vHPV и два – по 4vHPV, одно было позже реклассифицировано как когортное исследование) [37]. Участниками были девочки в возрасте от 9 до 18 лет. Испытания приводились как Канада1 BCGov01 [38–41], Канада/Германия1 HPV-048 [42–45], Европа (Гос. идентификатор клинических испытаний: NCT00552279; Esposito et al. [46]) и Индия (Гос. идентификатор клинических испытаний: NCT00923702). После обзора SAGE исследование Индия было опубликовано в рецензируемом журнале и сформулировано в качестве наблюдательного когортного исследования после повторного анализа результатов авторами [37, 47]. Было также четыре нерандомизированных сравнения в пределах РКИ и нерандомизированные сравнительные исследования (Канада1 [38–44], Канада/Германия1 [42–45], Мексика [48] и мультинациональные [44, 45, 49]; [32] к ВОЗ SAGE), а также другие нерандомизированные, нерандомизированные данные. Первичные результаты были иммунологическими, хотя SAGE также из-

учала клинические результаты, если исследования сообщали о них. Все руководства, за исключением ВОЗ и NACI, предполагали, что целевое вмешательство должно включать три дозы вакцин.

Канадская NACI провела литературный поиск для обновления литературы по SAGE в ВОЗ и провела три обсервационных исследования. В других случаях руководство NACI использовало базу данных ВОЗ по SAGE для поддержки своей рекомендации по клинической практике, которая получила 64% по AGREE II (Приложение к методологии). Методология включала голосование в комитете по рекомендациям NACI.

Руководства CDC основаны на систематических обзорах. CDC принял методологию GRADE для критической оценки доказательств в 2011 году и впервые использовал ее для своих рекомендаций по вакцинации против ВПЧ для мужчин. К основным показателям относятся данные клинических испытаний (предрегистрационные исследования, включая РКИ, а также исследования иммуногенности и иммунобриджинга) и данные моделирования эффективности затрат. Рекомендации 2014 года о 4vHPV были основаны на четырех РКИ по вопросам эффективности и безопасности из семи клинических испытаний. Оценки AGREE для руководящих принципов CDC 2010–2015 варьировались от 42% до 52%.

В немецком руководстве использовались смешанные методы, включая основанные на доказательствах, клинические (неформальные) консенсусы, клинический опыт и формальный консенсус в номинальном групповом процессе. Это руководство получило рейтинг в размере 52% по AGREE II. Доказательная база в основном поступала из 28 исследований. Руководство Иммунизация Австралии включает методы, основанные на доказательствах, экспертную оценку и публичные комментарии. Руководство ссылается на использование самых достоверных доступных доказательств и других руководств. Оценка AGREE составила 54%.

• Результаты

Результаты или конечные точки в большинстве исследований, рассмотренных в руководствах, включали иммуногенность, инфекцию ВПЧ, цервикальную интраэпителиальную неоплазию (CIN, поражения, предшествующие раку шейки матки) и безопасность.

РЕЗУЛЬТАТЫ МЕТОДОЛОГИЧЕСКОГО ОБЗОРА ASCO

Методологический обзор руководств был завершен двумя сотрудниками по руководствам ASCO с использованием субшкалы инструмента AGREE II. Оценка для домена рассчитывается путем суммирования баллов по отдельным статьям в домене и стандартизации общего балла в виде доли максимально возможного балла.

ЗАКЛЮЧИТЕЛЬНЫЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

Рекомендации были разработаны многонациональной мультидисциплинарной группой экспертов, использующей данные из существующих руководств и клинического опыта. Экспертная Группа ASCO подчеркивает, что специалисты в области здравоохранения, которые выполняют рекомендации, представленные в этом руководстве, должны сначала определить имеющиеся ресурсы местных и реферальных объектов и попытаться обеспечить наивысший уровень помощи, возможный при этих ресурсах.

Максимальные и повышенные ресурсные возможности

Эти рекомендации были модифицированы на основе следующих рекомендаций: руководства ВОЗ, CDC и Канады.

• Рекомендация A1a.

Органы общественного здравоохранения, министерства здравоохранения и поставщики первичных медицинских услуг должны рутинно вакцинировать девочек, причем целевой возраст должен быть как можно меньше, начиная с 9 до 14 лет (Тип рекомендации: основанная на доказательствах; качество доказательности: высокое; сила рекомендации: сильная).

• Рекомендация A1b.

Органы общественного здравоохранения могут устанавливать верхний предел целевой группы населения старше 14 лет в зависимости от местных стратегий и ресурсов (Тип рекомендации: основанная на доказательствах; качество доказательности: низкое; сила рекомендации: умеренная).

Возраст, лет	Количество доз в серии
9-14 (целевое завершение до 15-летия)	2
15-26 (расширенная)	3 (если первая доза вводилась после 14 лет; если первая доза вводилась до 15 лет, курс может закончиться до 26 лет)

• Рекомендация A2a.

Для иммунокомпетентных девочек в возрасте от 9 до 14 лет рекомендуется режим двух доз (Тип рекомендации: основанная на доказательствах; качество доказательности: среднее; сила рекомендации: умеренная).

• Рекомендация A2b.

Интервал между двумя дозами должен быть не менее 6 месяцев и может составлять до 12–15 месяцев (6 месяцев: Тип рекомендации: основанная на доказательствах; качество доказательности: высокое; сила рекомендации: сильная. 12–15 месяцев: Тип рекомендации: основанная на доказательствах; качество доказательности: низкое; сила рекомендации: слабая).

• Рекомендация A2c.

Девочки в возрасте ≥ 15 лет во время введения первой дозы или инициации (то есть за пределами целевой популяции) должны получать три дозы вакцины (Тип рекомендации: основанная на неформальном консенсусе; качество доказательности: среднее; сила рекомендации: умеренная).

• Исходные рекомендации и обсуждение

Вакцинация является оптимальной стратегией первичной профилактики для большинства генотипов ВПЧ, которые вызывают рак шейки матки в целевой популяции. Нет другой превентивной стратегии, которая могла бы заменить вакцинацию. Вакцинация не защищает от всех онкогенных типов ВПЧ. В опытных условиях вакцина 9vHPV показала эффективность $>96\%$ в подавлении персистирующей инфекции и цервикальных, вагинальных и вульварных предраковых или пренеопластических поражений для пяти дополнительных типов, включенных в вакцину (то есть 31, 33, 45, 52 и 58) [15]. Защита от инфекции улучшается при более высоком охвате вакцинацией.

Нижняя граница возрастной категории (9 лет) подтверждается документами ВОЗ, CDC (по 9vHPV), немецким и канадским руководствами и лицензированием регулируемыми органами (например Европейским агентством по лекарственным средствам – European Medicines Agency [EMA]); она основана на данных иммуногенности для девочек и мальчиков в возрасте от 9 лет. Верхний возрастной предел рекомендации основан на позиционном документе ВОЗ [34] и канадских руководствах NACI [26]. В некоторых странах верхний возрастной предел составляет от 15 до 16 лет.

РКИ, устанавливающие преимущества вакцинации, проводились с введением трех доз. Впоследствии исследования изучали использование двух доз с конечными точками иммуногенности. Наиболее важные данные, лежащие в основе рекомендаций по количеству доз, взяты из системного обзора ВОЗ SAGE, как описано в резюме руководства, адаптированного ASCO. Руководство NACI согласуется с рекомендациями ВОЗ. Данные должны быть оценены в будущем, после >4 лет наблюдения. В настоящее время имеются данные с конечными точками иммуногенности для 9vHPV (неопубликованные данные). ЕМА заявила, что 9vHPV может применяться с помощью графика двух доз для мальчиков и девочек в возрасте от 9 до 14 лет [13].

В большинстве клинических испытаний и рекомендаций интервал между первой и второй дозами вакцины составлял от 6 до 12 месяцев [24, 34]. Максимальный интервал между двумя дозами, которые все еще эффективны, неизвестен. Исследования, сравнивающие верхний предел интервала в 12 месяцев с другими интервалами, не были окончательными и сейчас продолжаются (например клиническое испытание гос. идентификатор: NCT02568566). В позиционном документе ВОЗ был предложен интервал не более 12–15 месяцев, чтобы девочки получили все дозы до того, как они станут сексуально активными, отметив, что они не рекомендуют максимальный интервал (с. 489) [34].

Хотя это руководство конкретно касается рака шейки матки, существует также дополнительное преимущество вакцинации против ВПЧ при профилактике других, связанных с ВПЧ, раковых заболеваний, таких, как другие аногенитальные и потенциально орофарингеальные раковые образования [9]. Это руководство не дает рекомендаций и не рассматривает доказательства относительно этих видов рака.

В источниках руководства была рассмотрена безопасность данных, и этот вопрос подробно рассматривается в специальном разделе. Экспертная Группа ASCO также подтверждает недавно опубликованное заявление International Papillomavirus Society – Международного общества по папилломавирусу о безопасности вакцин [50].

• Рекомендация А3.

Для женщин, которые получили одну дозу и возраст которых >14 лет, органы общественного здравоохранения могут предоставлять дополнительные дозы или закончить серию вакцинации до 26 лет (Тип рекомендации: основанная на доказательствах; качество доказательности: среднее; сила рекомендации: умеренная).

• Исходные рекомендации и обсуждение

Цель привлекающей стратегии касается временных ситуаций, в которых привлечены некоторые лица старше приоритетных целевых групп населения. Вакцинация до возраста 26 лет поддерживается всеми тремя рассмотренными ру-

ководствами CDC [11, 12, 15], канадским руководством 2015 года и доказательствами, рассмотренными ВОЗ. В дополнение к доказательствам, обсуждаемым в этих руководствах, Couto et al. [25] провели высококачественный, без языковых ограничений, мета-анализ исследований, опубликованных до октября 2012 года, в том числе 13 РКИ по расширенной вакцинации для женщин в возрасте ≥16 лет. Включенные исследования проводились в Соединенных Штатах, Канаде, Южной Америке, Европе и Азии, и в них сравнивали вакцину с плацебо или без вакцины. Хотя в систематическом обзоре рассматривались исследования с различными конечными точками, данные о влиянии вакцинации на смертность были ограничены. Для ВПЧ-ассоциированный CIN уровень ≥2 (CIN2+) объединенное отношение риска (ОР) составляло 0,80 (95% ДИ: 0,62–1,02). Для CIN, связанного с ВПЧ, объединенное отношение риска при намерении лечения составляло 0,54 (95% ДИ: 0,44–0,67). Все отношения риска основаны на четырехлетнем наблюдении. Для объединенных конечных точек отношения рисков неблагоприятных событий составило 0,99 (95% ДИ: 0,91–1,08). (Этот систематический обзор получил 9,5 по рейтингу AMSTAR.)

Увеличение верхней возрастной границы для когорты, в которой осуществляется расширенная вакцинация, должно основываться на данных относительной экономической эффективности высококачественных СЕА для каждой ситуации или региона. СЕА должны включать (1) сравнительный анализ коэффициента рентабельности (incremental cost effectiveness ratio – ICER), который можно применить в соответствии с наличием ресурсов в стране, и (2) – по крайней мере, двухсторонний анализ чувствительности, чтобы включить основные параметры, которые могут выступать в качестве драйверов затрат в модель, используемую в ссылках. Контрольный список CHEERS содержит параметры для таких критериев [51].

• Рекомендация А4.

При низком уровне охвата вакцинацией приоритетной популяцией женщин (меньше 50%) для профилактики рака шейки матки при максимальных или повышенных ресурсных возможностях вакцинация может быть распространена на мальчиков (Тип рекомендации: основанная на доказательствах; качество доказательности: среднее; сила рекомендации: умеренная).

При охвате вакцинацией девочек ≥50% недостаточно данных, чтобы рекомендовать за или против вакцинации мальчиков с целью профилактики рака шейки матки при максимальных или повышенных ресурсных возможностях (Тип рекомендации: основанная на доказательствах; качество доказательности: недостаточное; сила рекомендации: слабая).

• Уточнения

Расширение вакцинации на мальчиков для предотвращения рака шейки матки не является экономически эффективным, если не будет низкого охвата вакцинацией приоритетной целевой группы женщин (меньше 50%). Вакцинация может распространяться на мальчиков по другим причинам, например, для предотвращения других нецервикальных, связанных с ВПЧ, видов рака и заболеваний (например генитальных бородавок) и/или для более быстрого уменьшения циркулирования ВПЧ.

• Исходные рекомендации и обсуждение

Предмет этого руководства распространяется только на

профилактику рака шейки матки; оно не рассматривает литературу по профилактике других видов рака (например, орорфарингеальных видов рака и/или других, связанных с ВПЧ, раковых заболеваний у мужчин). В современной практике в Соединенных Штатах CDC рекомендует вакцинировать мальчиков, начиная с 11 или 12 лет, 4vHPV или 9vHPV. Если мальчики вакцинируются, возраст может быть меньше 9 лет; руководства варьируются относительно раннего стартового возраста, поскольку они рассматривают нецервикальный рак так же, как и рак шейки матки [26, 35]. Кроме того, в немецком, канадском и австралийском руководствах также поддерживается вакцинация мальчиков при максимальных уровнях материальных ресурсов с помощью вакцины 4vHPV (CDC рекомендует 9vHPV).

Возможна прямая польза от вакцинации мужчин-реципиентов по профилактике рака у мужчин и преимущества для женской популяции за счет снижения заболеваемости раком шейки матки, связанного с ВПЧ, посредством защиты общей популяции в зависимости от уровня охвата девочек, хотя это будет менее экономически эффективным, чем увеличение охвата вакцинацией девочек. Прогностические модели предполагают, что когда охват девочек невысок, охват мальчиков может иметь некоторую пользу для профилактики рака шейки матки. Однако эта польза будет меньше, чем при увеличении охвата девочек до 80%. Недавний мета-анализ оснований на прогнозирование по модели из 16 независимых трансмиссионных моделей, представляющих развитые страны, подтвердил предыдущие выводы о том, что большее влияние оказывает увеличение охвата девочек, чем расширение охвата через включение мальчиков, и что польза для здоровья и экономическая эффективность от включения мальчиков максимальна, когда охват вакцинацией у девочек низкий [52]. Если охват девочек достиг 50%, польза от вакцинации мальчиков является незначительной для профилактики рака шейки матки (на основе CEA), и эта польза может применяться только для снижения риска развития нецервикальных видов рака. Следует отметить, что CEA основывались на теоретических или рыночных ценах на вакцину, а не на реальных ценах, которые платит правительство. Таким образом, преимущество вакцинации мальчиков может быть больше, чем предполагалось ранее. Для достижения цели сокращения рака шейки матки приоритет должен быть в проведении вакцинации максимальной части целевой популяции девочек.

По мнению экспертной группы ASCO, если органы общественного здравоохранения располагают достаточными ресурсами для предотвращения менее распространенных раковых заболеваний, связанных с ВПЧ, кроме рака шейки матки, вакцина против ВПЧ может быть предложена мальчикам. Количество доз будет соответствовать возрастным рекомендациям для женщин в этом руководстве.

Ограниченные ресурсные возможности

Рекомендации при ограниченных ресурсных возможностях, касающиеся возрастной когорты и количества доз, те же, что и при более высоких ресурсных возможностях.

• Рекомендация B1a.

Органы общественного здравоохранения, министерства здравоохранения и поставщики первичных медицинских услуг должны вакцинировать девочек как можно раньше, начиная с 9 до 14 лет (Тип рекомендации: основанная на доказательствах; качество доказательности: высокое; сила рекомендации: сильная).

Возраст, лет	Количество доз в серии
9–14 (достижение цели до 15-летия)	2
15–26 (расширенная)	3 (если первая доза – после 14 лет; если первая доза до 15 лет, вакцинация может быть закончена до 26 лет)

• Рекомендация B2a.

Для иммунокомпетентных девочек при начале вакцинации в возрасте 9 лет рекомендуют режим двух доз (Тип рекомендации: основанная на доказательствах; качество доказательности: среднее; сила рекомендации: умеренная).

• Рекомендация B2b.

Интервал между дозами должен быть не менее 6 месяцев и может составлять до 12–15 месяцев (6 месяцев: Тип рекомендации: основанная на доказательствах; качество доказательности: высокое; сила рекомендации: сильная. 12–15 месяцев: Тип рекомендации: основанная на доказательствах; качество доказательности: низкое; сила рекомендации: умеренная).

• Рекомендация B3.

Если после вакцинации высокоприоритетной популяции с адекватной целью (минимальный рекомендуемый охват составляет $\geq 50\%$ с введением двух доз, цель – 80%) [53] осталось достаточное количество ресурсов, органы общественного здравоохранения могут предоставлять дополнительные дозы для женщин, которые получили одну дозу и достигли возраста > 14 лет, или завершить серию до 26 лет (Тип рекомендации: основанная на доказательствах; качество доказательности: среднее; сила рекомендации: умеренная).

• Рекомендация B4.

При охвате вакцинацией девочек $\geq 50\%$ вакцинация мальчиков не рекомендуется для профилактики рака шейки матки в условиях ограниченных ресурсов. Если имеется низкий уровень охвата вакцинацией приоритетной популяции женщин (менее 50%), вакцинация мальчиков может быть распространена для профилактики рака шейки матки при ограниченных ресурсах (Тип рекомендации: основанная на доказательствах; качество доказательности: среднее; сила рекомендации: умеренная).

• Уточнения

Расширение вакцинации на мальчиков с целью предотвращения рака шейки матки, не является экономически эффективным, если не будет низкого охвата вакцинацией приоритетной целевой группы женщин (менее 50%). Вакцинация мальчиков может быть распространена по другим причинам, например, для предотвращения других нецервикальных видов рака и заболеваний, связанных с ВПЧ (например, генитальных бородавок) и/или для более быстрого сокращения циркулирования ВПЧ.

• *Исходные рекомендации и обсуждение*

Эти рекомендации следуют руководству ВОЗ. Возраст для вакцинации мальчиков в условиях ограниченных ресурсов должен быть таким же, как для девочек при ограниченных ресурсах. Исключения из этих рекомендаций и противопоказания перечислены в технических характеристиках продукта и могут быть обусловлены нехваткой ресурсов для надежной доставки вакцины (например, оборудования, поддержания холодовой цепи и т. д.). Следует особо акцентировать внимание на высоком охвате приоритетных целевых групп населения с учетом всех значимых социокультурных факторов. При наличии ресурсов может быть расширена возрастная группа женщин, которым предлагаются вакцины. Имеются некоторые данные об эффективности вакцинации у мальчиков для профилактики рака шейки матки; однако СЕА противоречивы, и большинство СЕА, проведенных в LMICs, обнаружили, что вакцинация мальчиков имеет лишь незначительную выгоду по сравнению с вакцинацией девочек в отношении снижения риска развития рака шейки матки, и поэтому охват женской популяции должен быть приоритетом. Конкретные публикации СЕА, связанные с проблемой вакцинации мужчин, обсуждаются в этом руководстве, в Дальнейшем Обсуждении и Финансовых Последствиях.

Базовые ресурсные возможности

Рекомендации при базовых ресурсных возможностях модифицированы из руководства ВОЗ.

• *Рекомендация C1.*

Органы общественного здравоохранения, министерства здравоохранения и поставщики первичных медицинских услуг должны вакцинировать девочек в приоритетной целевой возрастной группе, начиная как можно раньше до возраста 14 лет (Тип рекомендации: основанная на доказательствах; качество доказательности: высокое; сила рекомендации: сильная).

• *Рекомендация C2a.*

Для иммунокомпетентных девочек при начале вакцинации в возрасте 9 лет рекомендуют режим двух доз (Тип рекомендации: основанная на доказательствах; качество доказательности: среднее; сила рекомендации: умеренная).

• *Рекомендация C2b.*

Интервал между дозами должен быть не менее 6 месяцев и может составлять до 12–15 месяцев (6 месяцев: Тип рекомендации: основанная на доказательствах; качество доказательности: высокое; сила рекомендации: сильная. 12–15 месяцев: Тип рекомендации: основанная на доказательствах; качество доказательности: низкое; сила рекомендации: умеренная).

• *Рекомендация C3.*

Акцент следует делать на высоком охвате приоритетных групп населения. В тех случаях, когда охват первичной целевой женской популяции высокий ($\geq 50\%$) и ресурсы позволяют, возрастная группа может быть расширена в усилиях по

увеличению охвата (Тип рекомендации: основанная на доказательствах; качество доказательности: высокое; сила рекомендации: сильная).

• *Рекомендация C4.*

При охвате вакцинацией девочек $\geq 50\%$ вакцинация мальчиков не рекомендуется с целью профилактики рака шейки матки при базовых ресурсных возможностях.

При низком уровне охвата вакциной приоритетной целевой женской популяции (менее 50%) вакцинация может быть распространена на мальчиков с целью профилактики рака шейки матки при базовых ресурсных возможностях (Тип рекомендации: основанная на доказательствах; качество доказательности: среднее; сила рекомендации: умеренная).

• *Уточнения*

Распространение вакцинации на мальчиков с целью предотвращения рака шейки матки не является экономически эффективным, если не будет низкого охвата вакцинацией приоритетной целевой группы женщин (менее 50%). Однако если ресурсы позволяют предпринимать усилия по сокращению нецервикальных видов рака и заболеваний и/или сокращать более быстрое распространение ВПЧ, вакцинация может быть распространена на мальчиков.

• *Исходные рекомендации и обсуждение*

Рекомендации при базовом уровне ресурсов основаны на руководстве ВОЗ. При этих условиях ВИЧ-статус девочек в возрасте вакцинации может быть неизвестен. Поэтому органы, предоставляющие вакцину девочкам с неизвестным статусом ВИЧ, должны следовать рекомендациям в соответствии с возрастом. Наивысшим приоритетом является высокий охват девочек. Если в стране или регионе имеется ограниченный объем ресурсов, они сначала должны быть направлены на увеличение охвата девочек. Решения, касающиеся мальчиков, зависят от распространенности, охвата, ресурсов и СЕА. Кроме того, в некоторых ситуациях на принятие политических решений могут повлиять социокультурные особенности. Обеспечение расширенной вакцинации не должно осуществляться за счет достижения высокого охвата в рекомендуемой приоритетной когорте. Поэтому только если приоритетные группы населения вакцинированы с достаточным охватом (то есть $>50\%$ с целевым значением 80%) и остаются дополнительные ресурсы, можно предлагать расширение вакцинации.

**ДАЛЕЙШАЯ ДИСКУССИЯ О ВАКЦИНАЦИИ
МАЛЬЧИКОВ (ПРИ ВСЕХ УРОВНЯХ
МАТЕРИАЛЬНЫХ РЕСУРСОВ)**

• *Исходные рекомендации и обсуждение*

Вакцинация важна для снижения распространенности ВПЧ (циркуляции ВПЧ) среди целевых групп населения. При базовом и ограниченном уровнях ресурсов наивысшим приоритетом является высокий охват девочек при дальнейшей промоции безопасного секса с целью уменьшения передачи вируса невакцинированным девушкам. Ресурсы должны быть направлены на достижение охвата $> 80\%$ девочек. При условиях более высоких ресурсов расширение групп и вакцинация мальчиков должны зависеть от уровня охвата первичной целевой группы населения. Если имеется низкий охват девочек (менее 50%), вакцинация может быть распространена на мальчиков. При высоком охвате девочек рекомендуется не вакцинировать мальчиков, за исключением максимальных и повышенных ресурсных возможностей, при

которых вакцинация мужчин может быть предложена с целью предотвращения других нецервикальных видов рака и заболеваний, связанных с ВПЧ.

Вакцинация мальчиков также может уменьшить вирусный пул и способствовать уменьшению распространения инфекций ВПЧ в популяции. Таким образом, вследствие вакцинации мальчиков можно уменьшить общее бремя рака шейки матки, а также других заболеваний, связанных с ВПЧ, среди женской популяции. Однако моделирование предполагает, что это преимущество весьма ограничено после достижения умеренного уровня охвата девочек (Wheeler and V. Tsu, август 2016 года). Кроме того, существует ряд преимуществ для мальчиков и молодых мужчин при профилактике инфекций и заболеваний, связанных с ВПЧ (например, снижение заболеваемости остроконечными бородавками и мужскими аногенитальными видами рака). Как уже упоминалось, анализ преимуществ вакцинации против ВПЧ при других заболеваниях, отличных от рака шейки матки, выходит за рамки настоящего руководства.

При выполнении СЕА целесообразно определить, возможно ли при наличии конкретных ресурсов расширить вакцинацию против ВПЧ на мальчиков. СЕА должны учитывать комментарии, представленные в этом руководстве. То есть продление вакцинации становится менее важно, так как целевые когорты переходят в начальную декаду сексуальной активности, а при условии вакцинации мужчин и женщин в популяции нет резервуара вируса и его передача блокируется, если достаточно индивидумов имеют иммунитет. Например, недавний систематический обзор СЕА (основанный на трех других систематических обзорах СЕА) показал, что вакцинация мужчин не была экономически эффективной при профилактике рака шейки матки в странах с более высоким уровнем дохода [29]. Экономический эффект был только при включении в анализ других заболеваний, связанных с ВПЧ, что может быть доказательством для многих развивающихся стран. Общая социальная польза может выражаться не только в снижении заболеваемости раком шейки матки, но и многих других заболеваний и видов рака, что связаны с ВПЧ. Этот систематический обзор включал исследования, в которых сообщалось об ICER в развитых странах [29], все с серией из трех доз. Компараторами были главным образом стратегии вакцинации только женщин. Исходы включали только рак шейки матки, рак шейки матки и генитальные бородавки, все заболевания, связанные с ВПЧ, и анальный рак и/или генитальные бородавки для MSM. Конечными точками, используемыми для сравнения, были ICER, представляющие отрегулированные по качеству годы жизни (QALY). Были проанализированы 17 исследований, в том числе одно по MSM, в результате которых обнаружено значение в 17 970 долларов США на QALY извлеченной выгоды (для анальных и генитальных исходов) в результате вакцинации мальчиков в возрасте 12 лет. Только для рака шейки матки вакцинация обоих полов привела к изменению от \$28,713 до \$554,317 за QALY [29]. Высшие ICER, полученные для обоих полов, могут все еще быть приемлемыми, если заболевания, связанные с ВПЧ, широко распространены в стране, в результате чего бремя их лечения будет определено выше, чем стоимость первичной профилактики, достигнутой путем вакцинации обоих полов.

СПЕЦИАЛЬНЫЕ ГРУППЫ НАСЕЛЕНИЯ

Эти рекомендации модифицированы из рекомендаций ВОЗ и Канады.

• Рекомендация D.

Женщины, которые являются ВИЧ-позитивными или имеют другие виды иммуносупрессии, должны следовать рекомендациям для того же возраста, но получать три дозы (Тип рекомендации: основанная на доказательствах; качество доказательств: недостаточное; сила рекомендации: слабая).

• Исходные рекомендации и обсуждение

Эти рекомендации основаны на руководстве ВОЗ и также согласуются с канадскими и австралийскими руководствами. В этой популяции не рекомендуется использовать схему с двумя дозами из-за недостаточных данных об иммуногенности. Если ВИЧ-статус девочек неизвестен, власти должны предоставить вакцину в соответствии с возрастными рекомендациями для базового уровня ресурсов. Сведения о безопасности графика введения трех доз у ВИЧ-позитивных женщин и мужчин, а также у ВИЧ-инфицированных детей в возрасте от 7 до 12 лет не показали никаких доказательств его вреда [34]. Более важным является то, что девочки из этой группы населения должны получать антиретровирусное лечение от ВИЧ.

• Рекомендация E.

Вакцинация против ВПЧ не рекомендуется для беременных женщин (Тип рекомендации: основанная на доказательствах; качество доказательств: недостаточное; сила рекомендации: слабая).

• Источники информации для рекомендаций и обсуждение

Эта рекомендация основана на руководствах ВОЗ и Иммунизации Австралии. Вакцинация против ВПЧ не рекомендуется во время беременности из-за отсутствия достаточных доказательств безопасности, однако нет никаких доказательств ее вреда [54, 55]. Нет необходимости проводить тест на беременность перед вакцинацией или прерывать беременность после вакцинации. Женщины, получившие одну или две дозы, должны получать вторую и/или третью дозу после завершения беременности. Нет необходимости повторного старта полной программы вакцинации.

• Рекомендация F.

Нет рекомендаций (недостаточно данных).

• Обсуждение

Недостаточно данных, чтобы рекомендовать или не рекомендовать вакцинацию женщинам в этой популяции на основе их истории ВПЧ-инфицирования и/или лечения заболеваний – прекурсоров рака шейки матки. Отчеты о женщинах, которые получали вакцины против ВПЧ до или после иссечения high-grade при заболеваниях шейки матки, показали разнородные результаты, и некоторые исследования не показали никакого эффекта [56–58]. В отсутствие последовательных и убедительных доказательств того, что женщины с историей связанных с ВПЧ аномалий имеют какой-нибудь риск развития в будущем новой инфекции, который отличается у женщин аналогичного возраста, вакцинация против ВПЧ должна предлагаться в соответствии с возрастом и возможностями ресурсов, приведенными в этом руководстве. Статус ВПЧ, включая ВПЧ-тестирование или историю заболеваний,

связанных с ВПЧ (например аномальные результаты цитологии или цервикальной биопсии), не является частью при принятии решения о предоставлении вакцины против ВПЧ. Вероятность инфицирования ВПЧ 16 или 18 увеличивается с тяжестью патологии шейки матки, и общая польза от вакцинации будет уменьшаться. Женщинам следует сообщить, что результаты клинических испытаний не указывают на то, что вакцина будет оказывать какое-либо терапевтическое воздействие на существующую инфекцию ВПЧ или поражение шейки матки [10]. Женщины, которые получают лечение от предраковых заболеваний, и их врачи, должны следовать рутинным рекомендациям после лечения [4, 5, 59, 60].

Статья опубликована после того, как руководство было адаптировано с представленными результатами рандомизированного исследования двухвалентной вакцины; некоторые участники были инфицированы ВПЧ, но не было различий в исходах инфекции или эффективности [61, 62]. Другие статьи, которые не соответствовали критериям включения, включали ретроспективное исследование случаев – контроль у пациентов, прошедших процедуру электрохирургической эксцизии [63]. Значительный процент невакцинированных женщин имели рецидив CIN II и CIN III, и многовариантный анализ показал, что отсутствие вакцинации было прогностическим для рецидива. Наконец, нерепрезентативный и ретроспективный анализ результатов двойных слепых плацебо-контролируемых РКИ FUTURE I и II [64] включал женщин, которые были зарегистрированы в испытаниях без скрининга и независимо от статуса инфекции ВПЧ. Было отмечено статистически значимое снижение риска заболеваний шейки матки (после предыдущего лечения заболеваний шейки матки). В целом результаты исследований женщин, получающих лечение от предраковых заболеваний, были отрицательными, ретроспективными, включали небольшое количество пациентов и/или показывали разнородные результаты. Потребуется проведение больших проспективных исследований, прежде чем Комиссия обсудит рекомендации для этой группы населения.

СПЕЦИАЛЬНЫЕ КОММЕНТАРИИ

Тема А

Что рекомендуется для вторичной профилактики вакцинированных когорт с точки зрения соотношения затрат и эффективности для комбинированных стратегий?

Вакцинация не заменяет скрининга. До тех пор, пока не будут собраны дополнительные данные, вакцинированные когорты должны будут проходить скрининг. Алгоритм тестирования и интервал между скрининговыми тестами по-прежнему оценивается во многих странах. Вероятно, что первоначальное изменение для скрининга вакцинированных женщин будет заключаться в увеличении возраста, при котором проводится скрининг. Скрининг после вакцинации подробно обсуждается в ресурсно стратифицированном руководстве по скринингу ASCO [5].

Тема В

Нужно ли иметь систему регистрации (то есть зачисление, отказ или наблюдение за потенциальными неблагоприятными последствиями) для оценки воздействия и охвата стратегии?

Существует необходимость в контроле за внедрением вакцин с точки зрения охвата популяции и результатов, выявленных при скрининге и регистрации рака. Усиленные системы мониторинга нежелательных явлений иммунизации необходимы для отслеживания потенциальных побочных эффектов, особенно редких или поздних событий. Обоснованием для скрининга и регистрации рака является потребность в данных по прошествии определенного времени для отслеживания дол-

госрочных исходов, особенно касательно рака шейки матки, а также длительности иммунитета и защиты. Наблюдение и связь информации о скрининге и вакцинации должны проводиться, чтобы обеспечить безопасную, эффективную и рациональную интеграцию этих двух дополнительных стратегий профилактики. При базовых и ограниченных ресурсах поставщикам медицинских услуг необходимо документировать процент девочек и мальчиков, имеющих право на участие в вакцинации. Все страны или регионы должны иметь базовые данные об охвате популяции, документирующие процент привитых девочек и мальчиков. По мере того как страны и регионы внедряют вакцинацию против ВПЧ, им необходимо обновить Расширенную Программу ВОЗ по иммунизации с регистрацией введенных доз и сбором сообщений о побочных эффектах. В условиях ограниченных ресурсов директивные органы и органы общественного здравоохранения должны перейти к популяционно-базированным реестрам рака, по крайней мере, для одного региона в стране. При повышенных ресурсных возможностях директивные органы и органы общественного здравоохранения должны внедрить систему наблюдения для мониторинга инфекций, вызванных ВПЧ, и предраковых состояний, связанных с ВПЧ. В странах с большим объемом ресурсов директивные органы и органы общественного здравоохранения должны внедрять общенациональные, региональные и государственные системы мониторинга. Системы мониторинга могут исключать ложные ассоциации и выявлять редкие побочные эффекты в период после лицензирования вакцины [57]. При максимальных возможностях ресурсов также должен быть установлен надзор, связывающий вакцинацию, скрининг и реестры рака посредством непрерывного сбора данных.

Тема С: Безопасность

Профиль безопасности вакцин против ВПЧ был широко оценен в РКИ и надежным фармакологическим надзором в постлицензионный период с использованием как пассивного, так и активного наблюдения за вакцинацией.

Пассивное наблюдение – это добровольная отчетность в повседневной практике вакцинированными лицами (или другими лицами) и медицинскими специалистами для производителей и национальных систем мониторинга, таких, как система отчетности о побочных эффектах вакцинации в США (US Vaccine Adverse Event Reporting System – VAERS) и базы данных администрирования терапевтических товаров Австралии (Australian Therapeutic Goods Administration databases), или мультинациональные базы данных, такие, как Глобальная система базы данных отчетов об индивидуальной безопасности ВОЗ (WHO Global Individual Case Safety Reports Database System) и Научно-технической оценки программ вакцинации в Европейском Союзе.

Активное наблюдение – это внедрение систематических процедур для активного поиска и выявления клинически значимых событий, которые происходят в определенный период и/или в определенной популяции и включают в себя крупные постлицензионные исследования, спонсируемые производителем или национальными регулирующими органами.

При всех серьезных неблагоприятных эффектах вакцинации важным является своевременное проведение надлежащих исследований, чтобы определить, вызвано ли событие вакциной и необходимы ли какие-либо коррекционные действия. Основная проблема, стоящая перед фармакологическим надзором, заключается в том, чтобы отличить реальные неблагоприятные события от фоновых условий, которые могут возникнуть независимо от вакцинации. Популяционно-базированные данные о частоте потенциальных неблагоприятных событий до вакцинации позволяют анализировать наблюдаемые и ожидаемые показатели в вакцинированных популяциях [56, 57].

Несколько организаций собирают регулярные отчеты о неблагоприятных событиях, включая VAERS, EMA и другие.

– После мониторинга отчетов VAERS, CDC и Администрации по контролю за продуктами и лекарствами США (US Food and Drug Administration) был проведен анализ сообщений о серьезных неблагоприятных событиях и смертности, а также постмаркетинговых данных, и не обнаружено причинно-следственной связи с вакцинацией против HPV 4 [11]. К другим анализам отчетности о неблагоприятных событиях также относится Еженедельный отчет о заболеваемости и смертности (Morbidity and Mortality Weekly Report), включающий отчеты из Дании, Швеции и Франции, и сообщается, что не было никаких данных о какой-либо причинно-следственной связи между вакцинацией 4vHPV и аутоиммунными, венозными тромбозомболическими, неврологическими или другими состояниями.

– EMA рассмотрела публикации, данные клинических испытаний, постмаркетинговые данные и отчеты и не нашла доказательств того, что вакцины против ВПЧ могут вызывать комплексный регионарный болевой синдром или синдром постуральной ортостатической тахикардии. Нет доказательств более широкой распространенности этих синдромов среди вакцинированных или невакцинированных девочек [65, 66].

– Глобальный консультативный комитет ВОЗ по безопасности вакцин рассмотрел данные о безопасности, последний раз в декабре 2015 года, и не обнаружил никаких данных, которые могут повлиять на изменения в рекомендациях ВОЗ [58].

– Международное общество папилломавируса (International Papillomavirus Society) оценило обзоры ВОЗ, FDA, CDC, EMA, Международной федерации гинекологии и акушерства, Агентства по регуляции лекарственных средств и изделий медицинского назначения Великобритании (UK Medicines & Healthcare Products Regulatory Agency) и базы данных администрирования терапевтических товаров Австралии и других публикаций и пришло к выводу, что нет никаких доказательств того, что вакцинации могут быть приписаны случаи неврологических заболеваний, аутоиммунных заболеваний или смертельные случаи, и подчеркивается, что смертей, связанных с вакцинами против ВПЧ, не было [50].

Это руководство согласуется с заявлением о политике в отношении безопасности вакцин против ВПЧ Международного общества по папилломавирусу.

Тема D: Дети и подростки с историей сексуального насилия

CDC рекомендует предложение вакцинации против ВПЧ в соответствии с возрастом для детей и подростков с историей сексуального насилия, и эта популяция может получать вакцины в соответствии с рекомендациями этого руководства по возрасту и возможностям ресурсов. Особую озабоченность вызывает вакцинация детей и подростков с историей сексуального насилия, учитывая, что они могут подвергаться более высокому риску заражения ВПЧ в результате травмы шейки матки, влагалища или ануса, связанной с принудительным проникновением. CDC включает эту популяцию в свой график иммунизации в 2016 году из трех доз, начиная ее в возрасте 9 лет: «администрировать вакцину против ВПЧ, начиная с 9 лет, детям и подросткам с любой историей сексуального насилия или нападения, которые не инициировали или не завершили серию из 3 доз» (с. 1407) [67]. Этот вопрос также обсуждается в обзоре Garland et al. [68]. Учитывая убедительные доказательства в поддержку вакцинации девочек с 9 лет при всех параметрах ресурсов (от базового до максимального и повышенного), девочки с историей сексуального насилия будут охвачены без необходимости напрямую связывать вакцинацию с историей насилия. Что касается вакцинации мальчиков с историей сексу-

ального насилия, доказательства менее ясны, но согласуются с общей рекомендацией, что если позволяют ресурсы, мальчики с историей сексуального насилия должны быть вакцинированы с 9 лет.

ОХВАТ НАСЕЛЕНИЯ

ASCO опубликовала «Отчет Американского общества по клинической онкологии: вакцинация против папилломавируса человека для профилактики рака» в апреле 2016 года [69], который включает в себя конкретные рекомендации, направленные на информирование о вакцинации против ВПЧ. Было установлено, что рекомендация поставщика медицинских услуг является самым сильным предиктором вакцинации против ВПЧ [70–73]. Поставщики первичных медицинских услуг и педиатры находятся в уникальном положении для содействия вакцинации против ВПЧ, учитывая их продолжительные взаимоотношения с детьми и подростками и их родителями. После информирования и просветительской деятельности о важности вакцинации ВПЧ доверенным источником (как правило, их поставщиком медицинских услуг для детей) родители чаще прививают своих детей. Таким образом, на всех уровнях (от базового до максимального) информирование врачей первичной медицинской помощи и педиатров о возможностях профилактики онкологических заболеваний путем вакцинации против ВПЧ и ее безопасности может обеспечить максимальную отдачу от инвестиций в первичной профилактике рака шейки матки. Вторичные стратегии промоции охвата, особенно в условиях, когда стоимость не является основным барьером, включают напоминания (для поставщиков и родителей); промоцию вакцинации против ВПЧ с другими вакцинами; распространение последовательных, основанных на фактических данных, значимых сообщений среди родителей, агентов перемен (например учителей или пасторов) и врачей первичной медицинской помощи, особенно в отношении эффективности и безопасности вакцины в профилактике связанных с ВПЧ раковых заболеваний [69, 74, 75]. Кроме того, было показано, что активная политика вакцинации на уровне страны является важной стратегией. Mortensen et al. [76] обнаружили, что в странах с активной политикой вакцинации (Соединенное Королевство и Италия) родители, как правило, доверяют национальным программам вакцинации, тогда как в странах с пассивными стратегиями вакцинации (Германия и Франция) родители нуждаются в большей уверенности со стороны поставщиков медицинских услуг и работников общественного здравоохранения.

ФИНАНСОВЫЕ ПОСЛЕДСТВИЯ

В условиях низких ресурсных возможностей стоимость остается основным препятствием для вакцинации против ВПЧ. В настоящее время самые низкие цены (4,50 доллара США) предоставляются странам, получающим поддержку от Глобального Альянса по Проблемам Вакцин и Иммунизации, и включают 54 страны, избранные на начало 2016 года [77]. Существует множество опубликованных СЕА по вакцинам против ВПЧ. Был проведен литературный поиск ASCO, посвященный высококачественным систематическим обзорам опубликованных СЕА. Среди систематических обзоров был найден обзор 2013 года Fesenfeld et al. [30] СЕА специально по вакцинации и фокусированный на LMIC. Было найдено 25 исследований. Авторы отмечают, что расходы на доставку и программу являются важной частью общей стоимости, и в одной группе СЕА обнаружено, что эти затраты составили примерно 40% от стоимости на одну девочку (при условии, что стоимость одной дозы вакцины составляет от 10 до 25 долларов). Все, кроме одного исследования, показали, что вакцинация будет экономиче-

ски эффективной в большинстве случаев. Вакцинация обычно занимает второе место по эффективности затрат после рутинного скрининга, но для этого требуется высокий охват женского населения. Многие страны не могут внедрить эффективную систему вызовов/повторных вызовов пациентов для скрининга в результате ограниченных ресурсов и логистических барьеров. Выводы исследований в отношении мальчиков были противоречивыми. Авторы заявляют, что при объединении результатов цена относительно валового дохода страны, потраченная на здравоохранение, является важным фактором, если только регионы не могут получить поддержки со стороны спонсоров (обычно через успешное государственно-частное партнерство) для проведения массовой вакцинации.

Kiatpongsan et al. [78] опубликовали СЕА после Fesenfeld et al. [30] по двум странам в Восточной Африке. Оно было специфично для 9vHPV и использовало статическую модель симуляции естественной динамики заболевания, сравнивало экономическую эффективность 9vHPV с 2vHPV или 4vHPV для женского населения, начиная с возраста 9 лет и включало некоторые социальные издержки. В одной стране ICER для 9vHPV был ниже валового внутреннего продукта на душу населения по сравнению с существующими вакцинами. Это показало, что стратегия является экономически эффективной.

Для максимальных возможностей ресурсов Armstrong [31] опубликовал обзор СЕА с американскими моделями, опубликованными до 22 февраля 2010 года. В обзор были включены 11 исследований. Все исследования включали скрининг в качестве компаратора, в отличие от отчета Fesenfeld et al. [30]. Три из этих исследований включали мальчиков. Типы моделей и исходные предположения варьировались, но все обнаружили экономическую эффективность вакцинации против ВПЧ девочек по сравнению со скринингом (ICER $\leq 100\ 000$ \$ на полученный QALY), особенно если интервал составлял >1 года.

СЕА поддерживают рекомендации этого руководства, как минимум, для вакцинации девочек в возрасте от 9 до 14 лет. В ближайшем будущем скрининг должен будет сопровождать вакцинацию.

ОГРАНИЧЕНИЯ ИССЛЕДОВАНИЙ И БУДУЩЕЕ НАПРАВЛЕНИЕ

Были ограничены доказательства, подтверждающие некоторые рекомендации, что частично объясняется относительно недавним введением вакцины. Имелись ограниченные опубликованные данные о:

- Влиянии на исходы инвазивного рака шейки матки
- Верхнем возрастном диапазоне для приоритетной целевой популяции девочек (начиная с 9 лет)
- Оптимальной верхней границе интервала (начиная с 6 месяцев)
- Двух против трех доз 9vHPV
- СЕА для вакцинации мальчиков при ограниченных и базовых ресурсах
- Беременных женщинах
- Женщинах, которые получали или получают сейчас лечение от CIN
- Вакцинации женщин >26 лет
- Исследованиях эффективности двух доз для женщин, которые являются ВИЧ-позитивными или имеют иммуносупрессию.

Поэтому Группа Экспертов предлагает провести исследования по этим темам. ASCO считает, что клинические исследования по раку и профилактике рака жизненно важны для формирования медицинских решений и улучшения лечения рака. Возможность принимать участие должна быть у всех пациентов.

ДОПОЛНИТЕЛЬНЫЕ РЕСУРСЫ

Дополнительную информацию, включая дополнения к данным, таблицы доказательств и клинические инструменты и ресурсы, можно найти на веб-сайте www.asco.org/rs-cervical-cancer-primary-prev-guideline и www.asco.org/guidelineswiki. Информация для пациентов доступна там и на www.cancer.net. Посетите сайт www.asco.org/guidelineswiki, чтобы дать комментарии к руководству или представить новые доказательства.

ОБЩИЙ ИТОГ

«Первичная профилактика рака шейки матки: ресурсно стратифицированное руководство Американского общества клинической онкологии»:

Вопрос руководства

Каков оптимальный метод первичной профилактики рака шейки матки?

Целевая популяция

Общая популяция

Целевая аудитория

Органы общественного здравоохранения, профессиональные органы по борьбе с раком, директивные органы, акушеры и гинекологи, педиатры, другие поставщики первичных медицинских услуг и др.

Рекомендации

Вакцинация является оптимальной стратегией первичной профилактики инфицирования некоторыми типами вируса папилломы человека (ВПЧ), которые вызывают рак шейки матки в целевой популяции. Для этого вида рака нет другой превентивной стратегии, которая может заменить вакцинацию.

При максимальных и расширенных ресурсных возможностях:

Для какой когорты рекомендована рутинная вакцинация при максимальных и расширенных возможностях материальных ресурсов?

• Рекомендация A1a.

Органы общественного здравоохранения, министерства здравоохранения и поставщики первичных медицинских услуг должны рутинно вакцинировать девочек, причем целевой возраст должен быть как можно меньше, начиная с 9 до 14 лет (Тип рекомендации: основанный на доказательствах; качество доказательности: высокое; сила рекомендации: сильная).

• Рекомендация A1b.

Органы общественного здравоохранения могут устанавливать верхний предел целевой группы населения старше 14 лет в зависимости от местных стратегий и ресурсов (Тип рекомендации: основанные на доказательствах; качество доказательности: низкое; сила рекомендации: умеренная).

Какое количество доз и какие интервалы рекомендуются при максимальных и расширенных ресурсных возможностях?

• Рекомендация A2a.

Для иммунокомпетентных девочек в возрасте от 9 до 14 лет рекомендуется режим двух доз (Тип рекомендации: основанная на доказательствах; качество доказательности: среднее; сила рекомендации: умеренная).

• Рекомендация A2b.

Интервал между двумя дозами должен быть не менее 6 месяцев и может составлять до 12–15 месяцев (6 месяцев: Тип рекомендации: основанная на доказательствах; качество доказательности: высокое; сила рекомендации: сильная. 12–15 месяцев: Тип рекомендации: основанная на доказательствах; качество доказательности: низкое; сила рекомендации: слабая).

• **Рекомендация A2c.**

Девочки в возрасте ≥ 15 лет во время введения первой дозы или инициации (то есть за пределами целевой популяции) должны получать три дозы вакцины (Тип рекомендации: основанная на неформальном консенсусе; качество доказательности: среднее; сила рекомендации: умеренная).

Следует ли привлекать тех, кто находится за пределами приоритетных возрастных групп, для вакцинации с целью профилактики ВПЧ-инфекции при максимальных и повышенных ресурсных возможностях?

• **Рекомендация A3.**

Для женщин, которые получили одну дозу и возраст которых > 14 лет, органы общественного здравоохранения могут предоставлять дополнительные дозы или закончить серию вакцинации до 26 лет (Тип рекомендации: основанная на доказательствах; качество доказательности: среднее; сила рекомендации: умеренная).

*Следует ли рекомендовать вакцинацию мальчиков против ВПЧ для снижения уровня ВПЧ-инфекции при максимальных и повышенных ресурсных возможностях?**

• **Рекомендация A4.**

При низком уровне охвата вакциной приоритетной популяции женщин (меньше 50%) для профилактики рака шейки матки при максимальных или повышенных ресурсных возможностях вакцинация может быть распространена на мальчиков (Тип рекомендации: основанная на доказательствах; качество доказательности: среднее; сила рекомендации: умеренная).

С целью профилактики рака шейки матки при максимальных или повышенных ресурсах при охвате вакцинацией девочек $\geq 50\%$ вакцинация мальчиков не рекомендуется (Тип рекомендации: основанная на доказательствах; качество доказательности: недостаточное; сила рекомендации: слабая).

При ограниченных ресурсах:

Для какой когорты рекомендована рутинная вакцинация при ограниченных ресурсах?

• **Рекомендация B1a.**

Органы общественного здравоохранения, министерства здравоохранения и поставщики первичных медицинских услуг должны вакцинировать девочек как можно раньше, начиная с 9 до 14 лет (Тип рекомендации: основанная на доказательствах; качество доказательности: высокое; сила рекомендации: сильная).

Какое количество доз и какие интервалы рекомендуются при ограниченных ресурсах?

• **Рекомендация B2a.**

Для иммунокомпетентных девочек при начале вакцинации в возрасте 9 лет рекомендуют режим двух доз (Тип рекомендации: основанная на доказательствах; качество доказательности: среднее; сила рекомендации: умеренная).

• **Рекомендация B2b.**

Интервал между дозами должен быть не менее 6 месяцев и может составлять до 12–15 месяцев (6 месяцев: Тип рекомендации: основанная на доказательствах; качество доказательности: высокое; сила рекомендации: сильная. 12–15 месяцев: Тип рекомендации: основанная на доказательствах; качество доказательности: низкое; сила рекомендации: умеренная).

Следует ли привлекать тех, кто находится за пределами приоритетных возрастных групп, для вакцинации с целью профилактики ВПЧ-инфекции в условиях ограниченных ресурсов?

• **Рекомендация B3.**

Если после вакцинации высокоприоритетной популяции (минимальный рекомендуемый охват составляет $\geq 50\%$ с введением двух доз, цель – 80%) [53] осталось достаточное количество ресурсов, органы общественного здравоохранения могут предоставлять дополнительные дозы для женщин, которые получили одну дозу и достигли возраста > 14 лет, или завершить серию до 26 лет (Тип рекомендации: основанная на доказательствах; качество доказательности: среднее; сила рекомендации: умеренная).

*Следует ли рекомендовать вакцинацию мальчиков против ВПЧ для снижения уровня ВПЧ-инфекции в условиях ограниченных ресурсов?**

• **Рекомендация B4.**

При охвате вакцинацией девочек $\geq 50\%$, вакцинация мальчиков не рекомендуется для профилактики рака шейки матки в условиях ограниченных ресурсов. Если имеется низкий уровень охвата вакцинацией приоритетной популяции женщин (менее 50%), вакцинация может быть распространена на мальчиков для профилактики рака шейки матки при ограниченных ресурсах (Тип рекомендации: основанная на доказательствах; качество доказательности: среднее; сила рекомендации: умеренная).

: расширение вакцинации на мальчиков с целью профилактики рака шейки матки не является экономически эффективным, за исключением случаев низкого охвата вакцинацией приоритетной целевой группы женщин (менее 50%). Вакцинация может быть распространена на мальчиков по другим причинам, таким, как профилактика других, нецервикальных ВПЧ-связанных видов рака и заболеваний (например генитальных бородавок) и/или для более быстрого уменьшения циркуляции ВПЧ.

При базовых ресурсных возможностях

Для какой когорты рекомендована рутинная вакцинация при базовых ресурсных возможностях?

• **Рекомендация C1.**

Органы общественного здравоохранения, министерства здравоохранения и поставщики первичных медицинских услуг должны вакцинировать девочек в приоритетной целевой возрастной группе, начиная как можно раньше, до возраста 14 лет (Тип рекомендации: основанная на доказательствах; качество доказательности: высокое; сила рекомендации: сильная).

Какое количество доз и какие интервалы рекомендуются при базовых ресурсных возможностях?

• **Рекомендация C2a.**

Для иммунокомпетентных девочек при начале вакцинации в возрасте 9 лет рекомендуют режим двух доз (Тип рекомендации: основанная на доказательствах; качество доказательности: среднее; сила рекомендации: умеренная).

• **Рекомендация C2b.**

Интервал между дозами должен быть не менее 6 месяцев и может составлять до 12–15 месяцев (6 месяцев: Тип рекомендации: основанная на доказательствах; качество доказательности: высокое; сила рекомендации: сильная. 12–15 месяцев: Тип рекомендации: основанная на доказательствах; качество доказательности: низкое; сила рекомендации: умеренная).

Следует ли привлекать тех, кто находится за пределами приоритетных возрастных групп, для вакцинации с целью профилактики ВПЧ-инфекции при базовых ресурсных возможностях?

• **Рекомендация СЗ.**

Акцент следует делать на высоком охвате приоритетных групп населения. В тех случаях, когда охват первичной целевой женской популяции высокий ($\geq 50\%$) и ресурсы позволяют, возрастная группа может быть расширена в усилиях по увеличению охвата (Тип рекомендации: основанная на доказательствах; качество доказательности: высокое; сила рекомендации: сильная).

Следует ли рекомендовать вакцинацию мальчиков против ВПЧ для снижения уровня HPV-инфицирования при базовых ресурсных возможностях? †

• **Рекомендация С4.**

При охвате вакцинацией девочек $\geq 50\%$ вакцинация мальчиков не рекомендуется с целью профилактики рака шейки матки при базовых ресурсных возможностях. При низком уровне охвата вакцинацией приоритетной целевой женской популяции (менее 50%) вакцинация может быть распространена на мальчиков с целью профилактики рака шейки матки при базовых ресурсах (Тип рекомендации: основанная на доказательствах; качество доказательности: среднее; сила рекомендации: умеренная).

Расширение вакцинации на мальчиков с целью профилактики рака шейки матки не является экономически эффективным, за исключением случаев низкого охвата вакцинацией приоритетной целевой группы женщин (менее 50%). Вакцинация может быть распространена на мальчиков по другим причинам, таким, как усилия по снижению частоты нецервикальных ВПЧ-связанных видов рака и заболеваний и/или для более быстрого уменьшения циркуляции ВПЧ.

При любых уровнях ресурсов:

Какая стратегия вакцинации рекомендуется для женщин, которые являются ВИЧ-позитивными или имеют другие виды иммуносупрессии (при всех уровнях материальных ресурсов)?

• **Рекомендация D.**

Женщины, которые являются ВИЧ-позитивными или имеют другие виды иммуносупрессии, должны следовать рекомендациям для того же возраста, но получать три дозы (Тип рекомендации: основанная на доказательствах; качество доказательств: недостаточное; сила рекомендации: слабая).

Какая стратегия вакцинации рекомендуется для беременных женщин (при всех уровнях ресурсов)?

• **Рекомендация E.**

Вакцинация против ВПЧ не рекомендуется для беременных женщин (Тип рекомендации: основанная на доказательствах; качество доказательств: недостаточное; сила рекомендации: слабая).

Какая стратегия вакцинации рекомендуется для женщин, получающих лечение от предраковых заболеваний шейки матки (цервикальная интраэпителиальная неоплазия, степень >2 ; конизация, процесс петлевого электрохирургического удаления или криотерапия), при всех уровнях материальных ресурсов?

• **Рекомендация F.**

Нет рекомендаций (недостаточно данных).

Уточнения

Если мальчики вакцинируются, используйте те же рекомендации по возрасту, что и для девочек, в соответствии с возможностями ресурсов. Рекомендации, касающиеся мальчиков, не распространяются на мужчин, имеющих половые контакты с мужчинами.

Дополнительные ресурсы

Дополнительную информацию, включая Дополнение к данным, Дополнение по методологии, наборы слайдов и клинические инструменты и ресурсы, можно найти на сайте www.asco.org/rs-cervical-cancer-primary-prev-guideline и www.asco.org/guidelineswiki. Информация для пациентов доступна на сайте www.cancer.net

Таблица 1

Структура стратификации ресурсов: первичная профилактика

Уровень ресурсов	Определение
Базовый	Основные ресурсы или услуги, которые крайне необходимы для функционирования любой системы общественного здравоохранения или первичной медицинской практики; услуги базового уровня обычно применяются в одном клиническом взаимодействии; вакцинация возможна для групп населения с наивысшей потребностью
Ограниченный	Ресурсы или услуги второго уровня, которые предназначены для обеспечения большинства улучшений исходов, таких, как заболеваемость и экономическая эффективность, и достижимы с ограниченными финансовыми средствами и скромной инфраструктурой; услуги ограниченного уровня могут включать одно или несколько взаимодействий; универсальные меры общественного здравоохранения доступны для большей доли населения, чем основная целевая группа
Повышенный	Ресурсы или услуги третьего уровня, которые являются необязательными, но важными; ресурсы расширенного уровня должны способствовать дальнейшему улучшению результатов и увеличению количества и качества вариантов и индивидуального выбора (возможно, способности отслеживать пациентов и ссылки на реестры)
Максимальный	Могут использоваться рекомендации для ресурсов высокого уровня. Высокоуровневые или ультрасовременные ресурсы или услуги, которые могут быть использованы или доступны в некоторых странах с высоким уровнем ресурсов и/или могут быть рекомендованы руководствами для высокого уровня ресурсов, которые не адаптируются к ограниченным ресурсам, но, тем не менее, должны рассматриваться как более низкий приоритет, чем те ресурсы или услуги, которые перечислены в других категориях на основе крайней стоимости и/или непрактичности для широкого использования в среде с ограниченными ресурсами

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Forman D, de Martel C, Lacey CJ, et al: Global burden of human papillomavirus and related diseases. *Vaccine* 30: F12-F23, 2012 (suppl 5).
- Castellsague X, Alemany L, Quer M, et al: HPV involvement in head and neck cancers: Comprehensive assessment of biomarkers in 3680 patients. *J Natl Cancer Inst* 108:djv403, 2016.
- International Agency for Research on Cancer: GLOBOCAN 2012 cervical cancer: Estimated incidence, mortality and prevalence worldwide in 2012. <http://globocan.iarc.fr/old/FactSheets/cancers/cervix-new.asp>
- Chuang LT, Temin S, Berek JS: Management and care of women with invasive cervical cancer: American Society of Clinical Oncology resource-stratified clinical practice guideline summary. *J Oncol Pract* 12:693-696, 2016.
- Jerónimo J, Castle PE, Temin S, et al: Secondary prevention of cervical cancer: ASCO resource-stratified clinical practice guideline. *J Glob Oncol* [epub ahead of print on October 28, 2016].
- de Sanjose S, Serrano B, Castellsague X, et al: Human papillomavirus (HPV) and related cancers in the Global Alliance for Vaccines and Immunization (GAVI) countries: A WHO/ICO HPV Information Centre report. *Vaccine* 30:D1-D83, vi, 2012 (suppl 4).
- de Sanjose S, Wheeler CM, Quint WG, et al: Age-specific occurrence of HPV16- and HPV18-related cervical cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 22:1313-1318, 2013.
- de Sanjose S, Quint WG, Alemany L, et al: Human papillomavirus genotype attribution in invasive cervical cancer: A retrospective cross-sectional worldwide study. *Lancet Oncol* 11:1048-1056, 2010.
- Centers for Disease Control and Prevention (CDC): FDA licensure of bivalent human papillomavirus vaccine (HPV2, Cervarix) for use in females and updated HPV vaccination recommendations from the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 59:626-629, 2010.
- Markowitz LE, Dunne EF, Saraiya M, et al: Quadrivalent human papillomavirus vaccine: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recomm Rep* 56:1-24, 2007.
- Markowitz LE, Dunne EF, Saraiya M, et al: Human papillomavirus vaccination: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recomm Rep* 63:1-30, 2014.
- Centers for Disease Control and Prevention (CDC): Recommendations on the use of quadrivalent human papillomavirus vaccine in males: Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP), 2011. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 60:1705-1708, 2011.
- European Medicines Agency: Gardasil 9: EPAR – Summary for the public. http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl5pages/medicines/human/medicines/003852/human_med_001863.jsp&mid5WC0b01ac058001d124
- Centers for Disease Control and Prevention: Provider information: Gardasil 9 vaccine information statements. <http://www.cdc.gov/vaccines/hcp/vis/vis-statements/hpv-gardasil-9.html>
- Petrosky E, Bocchini JA, Jr., Hariri S, et al: Use of 9-valent human papillomavirus (HPV) vaccine: Updated HPV vaccination recommendations of the advisory committee on immunization practices. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 64:300-304, 2015.
- Wheeler CM, Castellsague X, Garland SM, et al: Cross-protective efficacy of HPV-16/18 AS04-adjuvanted vaccine against cervical infection and precancer caused by non-vaccine oncogenic HPV types: 4-year end-of-study analysis of the randomised, double-blind PATRICIA trial. *Lancet Oncol* 13:100-110, 2012.
- Schiller JT, Castellsague X, Garland SM: A review of clinical trials of human papillomavirus prophylactic vaccines. *Vaccine* 30:F123-F138, 2012 (suppl 5).
- Anderson BO, Shyyan R, Eniu A, et al: Breast cancer in limited-resource countries: An overview of the Breast Health Global Initiative 2005 guidelines. *Breast J* 12:S3-S15, 2006 (suppl 1).
- Horton S, Gauvreau CL: Cancer in low- and middle-income countries: An economic overview, in Gelband H, Jha P, Sankaranarayanan R, et al (eds): *Cancer Disease Control Priorities* (ed 3). Washington, DC, International Bank for Reconstruction and Development/World Bank, 2015.
- ADAPTE Collaboration: The ADAPTE process: Guideline adaptation—A resource toolkit (version 2.0). <http://www.g-i-n.net/document-store/working-groups-documents/adaptation/adapte-resource-toolkit-guideline-adaptation-2-0.pdf>
- Brouwers MC, Kho ME, Browman GP, et al: AGREE II: Advancing guideline development, reporting and evaluation in health care. *CMAJ* 182:E839-E842, 2010.
- Shea BJ, Grimshaw JM, Wells GA, et al: Development of AMSTAR: A measurement tool to assess the methodological quality of systematic reviews. *BMC Med Res Methodol* 7:10, 2007.
- Shiffman RN, Michel G, Rosenfeld RM, et al: Building better guidelines with BRIDGE-Wiz: Development and evaluation of a software assistant to promote clarity, transparency, and implementability. *J Am Med Inform Assoc* 19: 94-101, 2012.
- World Health Organization: Meeting of the strategic advisory group of experts on immunization, April 2014: Conclusions and recommendations. *Wkly Epidemiol Rec* 89:221-236, 2014.
- Couto E, Sxterdal I, Juvet LK, et al: HPV catch-up vaccination of young women: A systematic review and meta-analysis. *BMC Public Health* 14:867, 2014.
- Public Health Agency of Canada National Advisory Committee on Immunization: Update on the recommended human papillomavirus (HPV) vaccine immunization schedule. <https://www.canada.ca/en/public-health/services/publications/healthy-living/update-recommended-human-papillomavirus-vaccine-immunization-schedule.html>
- Gross G, Becker N, Brockmeyer NH, et al: Vaccination against HPV-associated neoplasias: Recommendations from the current S3 guideline of the HPV management forum of the Paul-Ehrlich Society—AWMF guidelines, Registry No. 082-002 (short version), valid until Dec. 31st, 2018. *Geburtshilfe Frauenheilkd* 74: 233-241, 2014.
- Australian Government Department of Health: The Australian Immunisation Handbook (ed 10): 4.6 Human papillomavirus. <http://www.immunise.health.gov.au/internet/immunise/publishing.nsf/Content/Handbook10-home-handbook10part4-handbook10-4-6#4-6-7>
- Ben Hadj Yahia MB, Jouin-Bortolotti A, Dervaux B: Extending the human papillomavirus vaccination programme to include males in high-income countries: A systematic review of the cost-effectiveness studies. *Clin Drug Investig* 35: 471-485, 2015.
- Fesenfeld M, Hutubessy R, Jit M: Cost-effectiveness of human papillomavirus vaccination in low and middle income countries: A systematic review. *Vaccine* 31:3786-3804, 2013. ?
- Armstrong EP: Prophylaxis of cervical cancer and related cervical disease: A review of the cost-effectiveness of vaccination against oncogenic HPV types. *J Manag Care Pharm* 16:217-230, 2010. ?
- Evidence based recommendations on human papillomavirus (HPV) vaccines schedules: Background paper for SAGE discussions. http://www.who.int/immunization/sage/meetings/2014/april/1 HPV_Evidence_based_recommendations-WHO_with_Appendices2_3.pdf?ua51
- Centers for Disease Control and Prevention: CDC recommends only two HPV shots for younger adolescents. [www. cancerviv. ca/ Treatment And Support/GRCMain/GRCsAGE/GRCsAGESearch/](http://www.cancerviv. ca/ Treatment And Support/GRCMain/GRCsAGE/GRCsAGESearch/)
- World Health Organization: Human papillomavirus vaccines: WHO position paper, October 2014. *Wkly Epidemiol Rec* 89:465-491, 2014.
- Centers for Disease Control and Prevention (CDC): FDA licensure of quadrivalent human papillomavirus vaccine (HPV4, Gardasil) for use in males and guidance from the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 59:630-632, 2010.
- US National Library of Medicine: National Information Center on Health Services Research and Health Care Technology (NICHSR). <https://www.nlm.nih.gov/nichsr/hta101/ta10109.htm>
- Sankaranarayanan R, Prabhu PR, Pawlita M, et al: Immunogenicity and HPV infection after one, two, and three doses of quadrivalent HPV vaccine in girls in India: A multicentre prospective cohort study. *Lancet Oncol* 17:67-77, 2016.
- Dobson SR, McNeil S, Dionne M, et al: Immunogenicity of 2 doses of HPV vaccine in younger adolescents vs 3 doses in young women: A randomized clinical trial. *JAMA* 309:1793-1802, 2013.
- Krajden M, Cook D, Yu A, et al: Human papillomavirus 16 (HPV 16) and HPV 18 antibody responses measured by pseudovirus neutralization and competitive Luminex assays in a two- versus three-dose HPV vaccine trial. *Clin Vaccine Immunol* 18:418-423, 2011.
- Sankaranarayanan R: Extending the human papillomavirus vaccination programme to include males in high-income countries. Presented at the Eurogin 2013 International Multidisciplinary Congress, Florence, Italy, November 3-6, 2013.
- Institut National de Santé Publique du Québec: La vaccination des adolescents contre les virus du papillome humain (VPH) au Québec: Deux ou trois doses? http://www.inspq.qc.ca/pdf/publications/1683_VaccinPreAdoVPHQc2ou3Doses.pdf
- Romanowski B, Schwarz TF, Ferguson LM, et al: Immune response to the HPV-16/18 AS04-adjuvanted vaccine administered as a 2-dose or 3-dose schedule up to 4 years after vaccination: Results from a randomized study. *Hum Vaccin Immunother* 10:1155-1165, 2014.
- Romanowski B, Schwarz TF, Ferguson LM, et al: Immunogenicity and safety of the HPV-16/18 AS04-adjuvanted vaccine administered as a 2-dose schedule compared with the

- licensed 3-dose schedule: Results from a randomized study. *Hum Vaccin* 7:1374-1386, 2011.
44. GlaxoSmithKline: Evaluation of the safety and immunogenicity of GlaxoSmithKline Biologicals' HPV vaccine 580299 when administered in healthy females aged 9 – 25 years using an alternative schedule and an alternative dosing as compared to the standard schedule and dosing. <http://gsk-clinicalstudyregister.com/files/2/ebe3f40a-ef27-469c-8874-35053b5a80d7>
45. European Medicines Agency Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP): Assessment report EMA/ 789820/2013: Cervarix. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Assessment_Report_-_Variation/human/000721/WC500160885.pdf
46. Esposito S, Birlutiu V, Jarcuska P, et al: Immunogenicity and safety of human papillomavirus-16/18 AS04-adjuvanted vaccine administered according to an alternative dosing schedule compared with the standard dosing schedule in healthy women aged 15 to 25 years: Results from a randomized study. *Pediatr Infect Dis J* 30:e49-e55, 2011.
47. Sankaranarayanan R: Evaluation of fewer than three doses of HPV vaccination in India. Presented at the WHO Consultation Meeting, Geneva, Switzerland, 2013.
48. Lazcano-Ponce E, Stanley M, Mu-noz N, et al: Overcoming barriers to HPV vaccination: Non-inferiority of antibody response to human papillomavirus 16/18 vaccine in adolescents vaccinated with a two-dose vs. a three-dose schedule at 21 months. *Vaccine* 32:725-732, 2014.
49. Puthanakit T, Huang LM, Chiu CH, et al: Randomized open trial comparing 2-dose regimens of the human papillomavirus 16/18 AS04-adjuvanted vaccine in girls aged 9-14 years versus a 3-dose regimen in women aged 15-25 years. *J Infect Dis* 214:525-536, 2016
50. Garland SM, Stanley M, Brotherton J, et al: IPVS policy statement on safety of HPV vaccines. *Papillomavirus Res* 2: 9-10, 2016.
51. Husereau D, Drummond M, Petrou S, et al: Consolidated Health Economic Reporting Standards (CHEERS): Explanation and elaboration—A report of the ISPOR Health Economic Evaluation Publication Guidelines Good Reporting Practices Task Force. *Value Health* 16:231-250, 2013.
52. Brisson M, Benard E, Drolet M: Population-level impact, herd immunity, and elimination after human papillomavirus vaccination: A systematic review and meta-analysis of predictions from transmission-dynamic models. *Lancet Pub Health* 1: e8-e17, 2016.
53. Drolet M, Benard E, Boily MC, et al: Population-level impact and herd effects following human papillomavirus vaccination programmes: A systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis* 15:565-580, 2015.
54. Vichnin M, Bonanni P, Klein NP, et al: An overview of quadrivalent human papillomavirus vaccine safety: 2006 to 2015. *Pediatr Infect Dis J* 34:983-991, 2015.
55. Garland SM, Ault KA, Gall SA, et al: Pregnancy and infant outcomes in the clinical trials of a human papillomavirus type 6/11/16/18 vaccine: A combined analysis of five randomized controlled trials. *Obstet Gynecol* 114:1179-1188, 2009.
56. Brotherton JM: Safety of the quadrivalent human papillomavirus vaccine. *BMJ* 347:f5631, 2013.
57. Arnheim-Dahlstro L, Pasternak B, Svanstrom H, et al: Autoimmune, neurological, and venous thromboembolic adverse events after immunisation of adolescent girls with quadrivalent human papillomavirus vaccine in Denmark and Sweden: Cohort study. *BMJ* 347:f5906, 2013.
58. Global Advisory Committee on Vaccine Safety, 2-3 December 2015. *Wkly Epidemiol Rec* 91:21-31, 2016.
59. Massad LS, Einstein MH, Huh WK, et al: 2012 updated consensus guidelines for the management of abnormal cervical cancer screening tests and cancer precursors. *Obstet Gynecol* 121:829-846, 2013.
60. World Health Organization: WHO Guidelines for Screening and Treatment of Precancerous Lesions for Cervical Cancer Prevention: WHO Guidelines Approved by the Guidelines Review Committee. Geneva, Switzerland, World Health Organization, 2013.
61. Hildesheim A, Gonzalez P, Kreimer AR, et al: Impact of human papillomavirus (HPV) 16 and 18 vaccination on prevalent infections and rates of cervical lesions after excisional treatment. *Am J Obstet Gynecol* 215:212.e1-212.e15, 2016.
62. Hildesheim A, Wacholder S, Catteau G, et al: Efficacy of the HPV-16/18 vaccine: Final according to protocol results from the blinded phase of the randomized Costa Rica HPV-16/18 vaccine trial. *Vaccine* 32:5087-5097, 2014.
63. Kang WD, Choi HS, Kim SM: Is vaccination with quadrivalent HPV vaccine after loop electrosurgical excision procedure effective in preventing recurrence in patients with high-grade cervical intraepithelial neoplasia (CIN2-3)? *Gynecol Oncol* 130:264-268, 2013.
64. Joura EA, Garland SM, Paavonen J, et al: Effect of the human papillomavirus (HPV) quadrivalent vaccine in a subgroup of women with cervical and vulvar disease: Retrospective pooled analysis of trial data. *BMJ* 344:e1401, 2012.
65. European Medicines Agency: HPV vaccines: EMA confirms evidence does not support that they cause CRPS or POTS. http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl5pages/medicines/human/referrals/Human_papillomavirus_vaccines/human_referral_prac_000053.jsp&mid5WC0b01ac05805c516f
67. Centers for Disease Control and Prevention, Food and Drug Administration: Vaccine Adverse Event Reporting System (VAERS). <https://vaers.hhs.gov/index>
68. Meites E, Kempe A, and Markowitz LE: Use of a 2-dose schedule for human papillomavirus vaccination—updated recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 65:1405-1408, 2016.
69. Garland SM, Subasinghe AK, Jayasinghe YL, et al: HPV vaccination for victims of childhood sexual abuse. *Lancet* 386: 1919-1920, 2015
70. Bailey HH, Chuang LT, duPont NC, et al: American Society of Clinical Oncology Statement: Human papillomavirus vaccination for cancer prevention. *J Clin Oncol* 34:1803-1812, 2016.
71. Dorell C, Yankey D, Kennedy A, et al: Factors that influence parental vaccination decisions for adolescents, 13 to 17 years old: National Immunization Survey-Teen, 2010. *Clin Pediatr (Phila)* 52: 162-170, 2013.
72. Gerend MA, Madkins K, Phillips G II, et al: Predictors of human papillomavirus vaccination among young men who have sex with men. *Sex Transm Dis* 43:185-191, 2016.
73. Gerend MA, Shepherd MA, Lustria ML, et al: Predictors of provider recommendation for HPV vaccine among young adult men and women: Findings from a cross-sectional survey. *Sex Transm Infect* 92:104-107, 2016.
74. Rosenthal SL, Weiss TW, Zimet GD, et al: Predictors of HPV vaccine uptake among women aged 19-26: Importance of a physician's recommendation. *Vaccine* 29:890-895, 2011.
75. Lehmann CE, Brady RC, Battley RO, et al: Adolescent vaccination strategies: Interventions to increase coverage. *Paediatr Drugs* 18:273-285, 2016.
76. Bratic JS, Seyferth ER, Bocchini JA Jr: Update on barriers to human papillomavirus vaccination and effective strategies to promote vaccine acceptance. *Curr Opin Pediatr* 28:407-412, 2016.
77. Lee Mortensen G, Adam M, Idtaleb L: Parental attitudes towards male human papillomavirus vaccination: A pan-European cross-sectional survey. *BMC Public Health* 15:624, 2015.
78. Gavi The Vaccine Alliance: Countries eligible for support. <http://www.gavi.org/support/apply/countries-eligible-for-support> Kiatpongsan S, Kim JJ: Costs and cost-effectiveness of 9-valent human papillomavirus (HPV) vaccination in two East African countries. *PLoS One* 9:e106836, 2014.

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.

Women's health space

ПРОСТІР

ЖІНОЧОГО ЗДОРОВ'Я

Ми з вами добре знаємо, як важливо для нас сьогодні мати **доступ до найактуальнішої зарубіжної інформації** у сфері медицини та гінекології, що **сприяє нашому професійному розвитку і удосконаленню підходів до лікування пацієнтів**. Тому ресурси, які надають таку інформацію у зручний для нас спосіб, є особливо цінними і стають нашими надійними партнерами у професійному навчанні і процесі здобуття нових знань та навичок.



Татарчук Т.Ф.

Доктор медичних наук, професор; головний позаштатний фахівець Міністерства охорони здоров'я України, спеціальність гінекологія; завідувача відділенням ендокринної гінекології Інституту педіатрії, акушерства і гінекології України



Веб-портал «Простір жіночого здоров'я» поєднує в собі:
матеріали, що розкривають останні тенденції гінекології;
найактуальніші зарубіжні публікації, міжнародні протоколи лікування;
останні новини в області гінекології.



Мета цього portalу – стерти кордони для українських спеціалістів у здобутті професійної інформації і наблизити їх до найновітніших світових досягнень.



Переваги проекту

Досліджуй
запропонований контент

Проходь тест

Отримуй навчання!



Найактивніші учасники проекту отримають можливість відвідати найбільш популярні серед нашої спільноти науково-освітні конференції і семінари з гінекології в Україні, щоб долучитись до найсучасніших досягнень медицини та гінекології.



РЕЄСТРУЙТЕСЬ НА НАШОМУ ПОРТАЛІ
та отримуйте ключ до нового професійного життя!

www.health-space.com.ua



німесулід
Німесил®

30 пакетиків, гранули для
оральної суспензії¹

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

курс лікування до 15 днів¹

Нестероїдний протизапальний засіб¹



- більш низький ризик гастроінтестинальних
геморагічних ускладнень у порівнянні
з іншими НПЗП^{2,3}
- інгібує колагеназу (до 91,9%)⁴
- інгібує IL-1⁵, IL-6^{5,6}, IL-8⁵ та субстанцію «Р»⁶
- додаткове інгібування ФНП- α (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 M01A X17.

Склад: 1 однодозовий пакет по 2 г гранул містить німесуліду 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 днів.

Побічні дії. Анемія, еозинофілія, тромбоцитопенія, панцитопенія, пурпура, підвищена чутливість, анафілаксія, гіперкаліємія, відчуття страху, нервозність, нічні жахливі сновидіння, запаморочення, головний біль, сонливість, енцефалопатія (синдром Рейе), нечіткий зір, вертиго (запаморочення), тахікардія, гіпертензія, геморагія, лабільність артеріального тиску, приливи, задишка, астма, бронхоспазм, діарея, нудота, блювання, запор, метеоризм, гастрит, кровотечі у травному тракті, виразка та перфорація 12-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 поліформна, синдром Стівенса – Джонсона, токсичний епідермальний некроліз, дисурія, 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 Фармасьютикалз Н.Т.М. С.П.А. Віа дель артіджанато, 8/10 - 24041, Брембате (БГ), Італія.

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

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

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

⁴ Barracchini A, Franceschini N, Amicosante G, Oratore A, Minisola G, Pantaleoni G and Giulio di A. Can Non-steroidal Anti-inflammatory Drugs Act as Metalloproteinase Modulators? An In-vitro Study of Inhibition of Collagenase Activity. J. Pharm. Pharmacol. 1998; 50: 1417-1423, (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, Brogini M, Balzarini P, Franchi S, Sacerdote P. Effects of nimesulide on pain and on synovial fluid concentrations of substance P, interleukin-6 and interleukin-8 in patients with knee osteoarthritis: comparison with celecoxib. Int J Clin Pract. 2007 Aug;61(8):1270-7. Epub 2007 Jun 22.

⁷ Bennett A and Villa G. Nimesulide: an NSAID that preferentially inhibits COX-2, and has various unique pharmacological activities. Exp. Opin. Pharmacother., 1 (29), 277-286, 2000.

* Дослідження «in vitro».

** 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**