

Здоровье женщины

№8 (124) '2017

ЖУРНАЛ ВЫХОДИТ
С ФЕВРАЛЯ 1998 ГОДА

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ



ISSN 1992-5921

ДИСТАНЦИОННОЕ ОБУЧЕНИЕ 10

ДИАГНОСТИКА ПАРВОВИРУСНОЙ
ИНФЕКЦИИ ВО ВРЕМЯ
БЕРЕМЕННОСТИ 27

БЕРЕМЕННОСТЬ У ЖЕНЩИН
С ЭПИЛЕПСИЕЙ 61

ТАКТИКА ИСПОЛЬЗОВАНИЯ
ВСПОМОГАТЕЛЬНЫХ
РЕПРОДУКТИВНЫХ ТЕХНОЛОГИЙ
У ЖЕНЩИН С ВРОЖДЕННЫМИ
АНОМАЛИЯМИ РАЗВИТИЯ
МАТКИ 96

ЦИФРОВОЙ ТОМОСИНТЕЗ
В ДИАГНОСТИКЕ ЗАБОЛЕВАНИЙ
ГРУДНЫХ ЖЕЛЕЗ 108

ПРОФИЛАКТИКА
НЕОНАТАЛЬНЫХ ИНФЕКЦИЙ
СТРЕПТОКОККОВОЙ ГРУППЫ В
С РАННИМ НАЧАЛОМ 116

МАГНЕ-В[®]₆

Коли нам двом потрібен магній



Препарат МАГНЕ-В[®]₆
допомагає
нормалізувати
вміст магнію
в організмі¹

Спосіб застосування та дози¹.

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

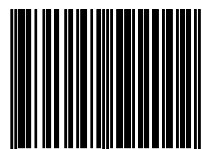
¹ Інструкція для медичного застосування препарату МАГНЕ-В[®], таблетки, вкриті оболонкою.

Начала МОЗ України № 787 від 28.07.2016, Р.Л. UA/5476/02/01.

Реклама лікарського засобу для розміщення у спеціалізованих виданнях, призначених для медичних установ та лікарів, а також для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозиумах з медичної тематики.
ТОВ «Санofi-Авентіс Україна», Київ, 01033, вул. Жилиська, 48–50а, тел.: +38 (044) 354 20 00, факс: +38 (044) 354 20 01, www.sanofi.ua
SAUA.MOP16.03.0151a



SANOFI



9 771992 592002 >

Беременные женщины в древности носили украшения с гранатом,
дабы роды прошли легко и без осложнений,
а малыш увидел свет здоровым и выносливым...

Fe насыщает...
Fe оберегает...
Fe сохраняет...

Fe СУФЕР®
Sufer®

для быстрого устранения
дефицита железа
при анемии беременных



 ЮРІЯ·ФАРМ



Інформація для професійної діяльності медичних і фармацевтичних працівників. РСМОЗ України № UA/13269/01/01 від 04.10.2013 №860. Перед використанням слід обов'язково ознайомитися з повною інструкцією з медичного застосування і загальними застереженнями. СКОРОЧЕНА ІНСТРУКЦІЯ З МЕДИЧНОГО ЗАСТОСУВАННЯ ПРЕПАРАТУ. Склад. Діюча речовина: 1 мл розчину містить 20 мг заліза у вигляді заліза (III) гідроксиду сахарозного комплексу. Лікарська форма. Розчин для внутрішньовенних ін'єкцій. Фармакотерапевтична група. Антіанемічні засоби для парентерального введення. Препарати заліза. Код АТС. B03A C02. Показання. Залізодефіцитні стани: – при необхідності швидкого поповнення заліза (тяжка постгеморагічна анемія, терапія еритропоєтином); – при неефективності терапії пероральними препаратами заліза (синдром порушеного кишкового всмоктування, хронічний ентероколіт, неспецифічний виразковий коліт, після резекції шлунка, тонкого кишечника). Протипоказання. Гіперчутливість до компонентів препарату. Анемія, не пов'язана з дефіцитом заліза. Наявність ознак перенасичення організму залізом (гемосидероз, гемохроматоз) або порушення процесу його виведення. Побічна дія. Всі симптоми спостерігалися дуже рідко (частота виникнення < 0,01 % і > 0,001 %) і були тимчасовими; з боку нервової системи: запаморочення, головний біль, втрата свідомості, парестезії; з боку серцево-судинної системи: серцебиття, тахікардія, артеріальна гіпотензія, колаптоїдний стан, відчуття жару, приливи крові, периферичні набряки; з боку дихальної системи: бронхоспазм, задишка; з боку травної системи: біль в животі, біль в епігастрії, діарея, втрата смаку, нудота, блювання; з боку шкірних покривів: еритема, свербіння, висип, порушення пігментації, підвищення пігментованості; з боку опорно-рухового апарату: артралгія, біль в спині, набряк суглобів, м'язовий біль, біль в кінцівках; з боку імунної системи: анафілактоїдні (псевдоалергічні) реакції, набряк гортані, набряк обличчя, порушення загального характеру: астенія, біль в грудях, відчуття тягаря в грудях, слабкість, нездужання, білість, підвищення температури тіла, озноб, реакції в місці ін'єкції біль і набряк. Категорія відпуску. За рецептом.

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 Хелтхекс ПБТ. 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 Хелтхекс ПБТ. 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*, *Bilophila*, *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 Хелтхекс ПБТ. ЛТД»
тел.: 0(44) 495-82-88
www.kusumhealthcare.com



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

ЗДОРОВЬЕ ЖЕНЩИНЫ 8 (124)/2017

УЧРЕДИТЕЛИ

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
УКРАИНЫ

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

ГУ «ИНСТИТУТ ПЕДИАТРИИ, АКУШЕРСТВА
И ГИНЕКОЛОГИИ НАМН УКРАИНЫ»

ГУ «УКРАИНСКИЙ ИНСТИТУТ
СТРАТЕГИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ
МЗ УКРАИНЫ»

ЩЕРБИНСКАЯ Е.С.

БАХТИЯРОВА Д.О.

АДРЕС ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ И ТЕЛЕФОНЫ РЕДАКЦИЙ И ИЗДАТЕЛЕЙ

Украина, 03039, Киев, а/я 36

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

+38(067) 233-75-91

E-mail: office@zdr.kiev.ua

НАШ ПОДПИСНОЙ ИНДЕКС: 74598

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

Тираж – 5500 экз.

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

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

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

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

РЕКОМЕНДОВАНО

Ученым советом Национальной медицинской
академии последипломного образования
им. П.Л. Шупика. Протокол № 8 от 11.10.2017 г.

Подписано к печати 31.10.2017 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. Радистов, 64, тел. (044) 550-52-44

© Министерство здравоохранения Украины, 2017

© Национальная медицинская академия
последипломного образования им. П.Л. Шупика, 2017

© ГУ «Институт педиатрии, акушерства и
гинекологии НАМН Украины», 2017

© Щербинская Е.С., 2017

© Бахтиярова Д.О., 2017

НАЦИОНАЛЬНАЯ АКАДЕМИЯ МЕДИЦИНСКИХ НАУК УКРАИНЫ

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ УКРАИНЫ

ГУ «ИНСТИТУТ ПЕДИАТРИИ, АКУШЕРСТВА
И ГИНЕКОЛОГИИ НАМН УКРАИНЫ»

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

ГУ «УКРАИНСКИЙ ИНСТИТУТ СТРАТЕГИЧЕСКИХ
ИССЛЕДОВАНИЙ МЗ УКРАИНЫ»

ЗДОРОВЬЕ ЖЕНЩИНЫ ЗДОРОВ'Я ЖІНКИ HEALTH OF WOMAN

Всеукраинский научно-практический журнал

ИЗДАЕТСЯ ПРИ ПОДДЕРЖКЕ НАЦИОНАЛЬНОЙ АКАДЕМИИ
МЕДИЦИНСКИХ НАУК УКРАИНЫ,

АССОЦИАЦИИ АКУШЕРОВ-ГИНЕКОЛОГОВ УКРАИНЫ,

АССОЦИАЦИИ ПЕРИНАТОЛОГОВ УКРАИНЫ,

УКРАИНСКОГО ИНСТИТУТА СЕКСОЛОГИИ И АНДРОЛОГИИ

ГЛАВНЫЙ НАУЧНЫЙ КОНСУЛЬТАНТ

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

ГЛАВНЫЕ РЕДАКТОРЫ

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

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

ЗАМ. ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА

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

ЭКСПЕРТНАЯ ГРУППА РЕЦЕНЗЕНТОВ

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

НАУЧНЫЕ КОНСУЛЬТАНТЫ

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

В. В. Подольский, д-р мед. наук, профессор

Научный редактор

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

ДИРЕКТОР ПО РЕКЛАМЕ

И. Н. Лукавенко

ОТВЕТСТВЕННЫЙ СЕКРЕТАРЬ

А. А. Попильнюк

РЕКЛАМА

И. В. Арестович
Е. О. Панова

ЛИТЕРАТУРНЫЙ РЕДАКТОР

Н. К. Багдасарян

КОРРЕКТОР

Л. В. Тищенко

ДИЗАЙН И ВЕРСТКА

С. О. Обедникова

Председатель редакционной коллегии

В. В. Каминский

Редакционная коллегия

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

ВНИМАНИЕ! НАШ ПОДПИСНОЙ ИНДЕКС: **74598**

HEALTH OF WOMAN 8 (124)/2017

FOUNDERS

MINISTRY OF HEALTH OF UKRAINE

NATIONAL MEDICAL ACADEMY
OF POSTGRADUATE EDUCATION NAMED
AFTER PL SHUPYK (NMAPE)

SI «INSTITUTE OF PEDIATRICS, OBSTETRICS
AND GYNECOLOGY NAMS OF UKRAINE»

SI «INSTITUTE OF STRATEGIC RESEARCH MOH
UKRAINE»

SHCHERBINSKAYA E.S.

BAKHTIYAROVA D.O.

EDITORIAL OFFICES ADDRESS AND TELEPHONE OF PUBLISHERS

Ukraine, 03039, Kyiv, p/b 36

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

+38(067) 233-75-91

E-mail: office@zdr.kiev.ua

OUR SUBSCRIPTION INDEX: 74598

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

Circulation – 5500 copies.

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

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

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

*Journal «Health of Woman» included
in the international scientometric bases:
eLIBRARY.RU (PIHII, Science index), Google Scholar,
and in the abstracts database «Ukrainika naukova»*

RECOMMENDED BY

Academic Council National Medical Academy of
Postgraduate Education Named after PL Shupyk
Protocol №8 from 11.10.2017.

Passed for printing 31.10.2017

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, Radistov str, 64, 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. Tovstanovskaya

L.E. Tumanova

A.G. Tsytkun

L.I. Chernyshova

I.I. Hascha

Z.A. Shkiryak-Nizhnik

E.E. Shunko

A.M. Yuzko

S.N. Yanyuta

N.E. Yarotskiy

ДИСТАНЦИОННОЕ ОБУЧЕНИЕ

- Внутриутробное программирование здоровья женщины как детерминанта репродуктивного потенциала популяции
Л.Г. Назаренко, Н.С. Нестерцова10

АКТУАЛЬНЫЕ ТЕМЫ

- Дистиреоз як фактор ризику формування вторинної аменореї у дівчат, які мешкають в умовах слабкого йододефіциту
С.І. Турчина, Т.А. Начетова16
- Нормализация микробиоты в гинекологической практике. Критерии выбора пробиотика
Н.А. Цубанова, Т.В. Севастьянова, Э.С. Цубанова21
- Особливості діагностики парвовірусної інфекції під час вагітності
Н.П. Бондаренко, В.П. Лакатош, О.Ю. Костенко, П.В. Лакатош27

В ПОМОЩЬ ПРАКТИЧЕСКОМУ ВРАЧУ

- Взаємозв'язок між станом детрузора і тонусом товстої кишки та їхнім сфінктерним апаратом у жінок з гіперактивним сечовим міхуром
С.О. Возіанов, М.П. Захараш, Ю.М. Захараш, Н.А. Севастьянова, П.В. Чабанов, В.Ю. Угаров, А.С. Репринцева32
- От недостаточности лютеиновой фазы к гипоталамо-гипофизарно-яичниковой дисфункции
В.А. Заболотнов, В.И. Шатило, А.Н. Рыбалка, А.В. Куприяненко35
- Основные критерии к проведению оперативного лечения пролапса органов малого таза и ассоциированного с ним стрессового недержания мочи
А.А. Люлько40
- Мікроекосистема піхви у жінок репродуктивного віку і методи її корекції
В.О. Бенюк, О.А. Щерба44

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*

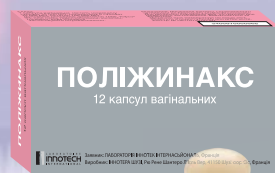
3 активні речовини*

Ністатин
Неоміцин
Поліміксин В

Бактерії
Грам +

Бактерії
Грам -

Гриби роду
Candida



ПОЛІЖИНАКС

Застосовувати інтравагінально ввечері
перед сном 1 капсулу на добу. Курс ліку-
вання – 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 після.

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 діатермокоа-
гуляції 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. 84

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. Семіоніч. Клиническая эффективность применения препарата Тотема в лечении железодефицитной анемии у взрослых: гематологический ответ и улучшение качества жизни «Земский врач»; № 1; 2012; стр. 37-42.
² 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 8 (124)/2017

Модифікації уратно-оксалатного обміну у пацієнтів із цукровим діабетом після малоінвазивного лікування з приводу уретеролітазу	
А.Ю. Гурженко.....	51

Возможности ультразвукового исследования в диагностике воспалительных заболеваний при хронической тазовой боли у женщин	
Ш.Т. Ибадова	57

АКУШЕРСТВО

Беременность у женщин с эпилепсией	
Меликова Шахла Ягуб гызы	61

Влияние иммунокорригирующей терапии на состояние липидного спектра крови у беременных с внутриутробным инфицированием	
Н.А. Щербина, Л.А. Выговская	65

Особливості гормонального статусу у вагітних із доброякісною патологією шийки матки в анамнезі	
Н.Ю. Бисага	71

ЛАБОРАТОРНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Материнська тромбофілія як предиктор виникнення акушерських ускладнень та перинатальних втрат у жінок з невиношуванням вагітності залежно від маси тіла	
Ю.М. Дука	74

ГИНЕКОЛОГИЯ

Клиническая эффективность препарата Тотема в комплексной терапии гинекологических пациенток с постгеморрагической анемией в предоперационный период	
Н.В. Зароченцева, Е.А. Кашина, Н.С. Меньшикова, И.Д. Рижинашвили	81

Peculiarities of hormonal homeostasis and its role in implementation of proliferative processes of exo-endocervix in the background cervical lesions associated with functional ovarian cysts	
N.I. Matviyukiv, O.M. Makarchuk	85

Сучасні підходи до лікування бактеріального вагінозу та змішаних неспецифічних вагінітів	
О.В. Голяновський, В.В. Мехедко, М.А. Будченко	89

БЕСПЛОДИЕ И ПЛАНИРОВАНИЕ СЕМЬИ

Тактика допоміжних репродуктивних технологій у жінок з вродженими аномаліями розвитку матки	
С.В. Шиянова.....	96

Роль мелатоніну у репродуктивній реалізації жінок з безплідністю	
В.В. Орлова, Л.В. Суслікова	99

ЛЕКЦИИ И ОБЗОРЫ

Передлежання плаценти у жінок з рубцем на матці після кесарева розтину (Огляд стаття)	
В.О. Киричук	105

Цифровий томосинтез у діагностиці захворювань грудних залоз: розкіш чи необхідність? (Аналітичний огляд літератури)	
І.М. Дикан, С.М. Божок, А.В. Гурандо, Т.М. Козаренко.....	108

МЕЖДУНАРОДНЫЕ ПРОТОКОЛЫ И ОБЗОРЫ

Профилактика неонатальных инфекций стрептококковой группы В с ранним началом	
Hughes RG, Brocklehurst P, Steer PJ, Heath P, Stenson BM on behalf of the Royal College of Obstetricians and Gynaecologists	116

Влияние пробиотиков на перинатальные исходы у пациенток с высоким риском преждевременных родов	
Nami Kirihaara, Masato Kamitomo, Tatsunori Tabira, Takashi Hashimoto, Hiroko Taniguchi, Takatsugu Maeda	124



Bionorica®

Біль у грудях?

Мастодинон®

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



Мастодинон®. Показання для застосування. У комплексному лікуванні передменструального синдрому: психічна лабільність, головний біль або мігрень, набряки, запори, мастодія (нагубання і болісність молочних залоз) перед початком менструації, порушення менструального циклу та фіброзно-кістозна мастопатія. **Спосіб застосування та дози.** Препарат приймати по 30 крапель 2 рази на добу (вранці і ввечері). **Протипоказання.** Індивідуальна підвищена чутливість до компонентів препарату. **Особливий застереження.** Застосування у період вагітності або годування груддю. Препарат не слід застосовувати у період вагітності або годування груддю. Екстракт плодів прутняка звичайного може впливати на лактацію. **Побічні ефекти.** При застосуванні препаратів, що містять плоди прутняка звичайного у поодиноких випадках спостерігалися випадки шлунково-кишкових розладів (нудота, біль у шлунку), алергічні реакції, включаючи шкірні висипання, свербіж, кропив'янку, набряк обличчя, задишку та утруднене ковтання, головний біль, акне, в окремих випадках повідомлялося про порушення менструального циклу та запаморочення.

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

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

Розкриваючи силу рослин

Запалення нирок? Цистит?

Канефрон® Н

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



Канефрон® Н. Таблетки, вкриті оболонкою: 1 таблетка містить порошок висушених лікарських рослин: трави золототисячнику 18 мг, кореня любистку 18 мг, листа розмарину 18 мг. **Краплі оральні:** 100 г крапель містять 29 г водно-спиртового екстракту (1:16) з лікарських рослин: трави золототисячнику 0,6 г, кореня любистку 0,6 г, листа 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. Р.п. № UA/4708/01/01; UA/4708/02/01.

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

Виробник: Біонорика (Німеччина)

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

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

TABLE OF CONTENTS №8 (124)/2017

DISTANCE LEARNING

- Ntrauterine programming of women's health as a determinant of the reproductive potential of a population
L.G. Nazarenko, N.S. Nestertsova13

TOPICAL ISSUES

- Dystyreoza as risk factors for the formation of secondary amenoreyeyi girls who live in low iodine deficiency
S.I. Turchina, T.A. Nachetova19

- Normalization of microbiota in gynecological practice. Criteria for selection of probiotic
N.A. Tsubanova, T.V. Sevastyanova, E.S. Tsubanova24

- Features of diagnosis of parvovirus infection during pregnancy
N.P. Bondarenko, W.P. Lakatoch, O.J. Kostenko, P.W. Lakatoch.....31

FOR PRACTICING PHYSICIANS

- The relationship between detrusor state and tone of the large intestine and their sphincter apparatus in women with hyperactive urinary bladder
S.A. Vozianov, M.P. Zakharash, Yu.M. Zakharash, N.A. Sevast'yanova, P.V. Chabanov, V.Yu. Ugarov, A.S. Reprintseva34

- From lack of luteal phase to hypothalamic-pituitary-ovarian dysfunction
V.A. Zabolotnov, V.Y. Shatylo, A.N. Rybalka, A.V. Kupryyenko38

- The main criteria for conducting surgical treatment of prolapse of pelvic organs and associated with it stress urinary incontinence
A.O. Lulko42

- Microecosystem of the vagina of women of reproducible age and methods of their correction
V.A. Benyuk, A.A. Shcherba50

- Modifications of urato-oxalate exchange in patients with diabetes mellitus after maloinvasive treatment with ureterolytiase induction
A.Yu. Gurzhenko55

- The capabilities of ultrasound study in the diagnosis of inflammatory diseases in women with chronic pelvic pain
S.T. Ibadova60

OBSTETRICS

- Pregnancy in women with epilepsy
Melikova Shahla Yagub63

- The impact of immunocorrecting therapy on the state of blood lipid spectrum in pregnant with intrauterine infection
N.A. Shcherbina, L.A. Vygovskaya70

- Features hormonal status in pregnant women with benign cervical pathology in anamnesis
N.Yu. Bysaha73

LABORATORY TESTS

- Maternal thrombophilia, as a predictor of the onset of obstetric complications and perinatal losses in women with loss of pregnancy, depending on body weight
Yu. M. Duka80

GYNECOLOGY

- Clinical efficacy of Totema in complex therapy for gynecological patients with posthemorrhagic anemia in the preoperative period
N.V. Zarochentseva, E.A. KAshina, N.S. Menshikova, I.D. Rizhinashvili.....84

- Peculiarities of hormonal homeostasis and its role in implementation of proflative processes of exo-endocervix in the background cervical lesions associated with functional ovarian cysts
N.I. Matviyukiv, O.M. Makarchuk85

- Modern approaches to the treatment of bacterial vaginosis and mixed nonspecific vaginitis
O.V. Golyanovsky, V.V. Mehedko, M.A. Budchenko94

INFERTILITY AND FAMILY PLANNING

- Tactics of the use of auxiliary genesal technologies at women with congenital anomalies of development of uterus
S.V. Shiyanova98

- The role of melatonin in the reproductive realization of women with infertility
V.V. Orlova, L.V. Suslikova103

LECTURES AND REVIEWS

- Placenta praevia in women with scar on the uterus after previous cesarean section
V. Kyrychuk106

- Digital breast tomosynthesis in the diagnostics of breast diseases: luxury or necessity? (Analytical review of the literature)
I.N. Dykan, E.N. Bozhok, A.V. Gurando, T.M. Kozarenko114

INTERNATIONAL PROTOCOLS AND REVIEWS

- Prevention of Early-onset Neonatal Group B Streptococcal Disease
Hughes RG, Brocklehurst P, Steer PJ, Heath P, Stenson BM116

- Effect of probiotics on perinatal outcome in patients at high risk of preterm birth
Nami Kiriha, Masato Kamitomo, Tatsunori Tabira, Takashi Hashimoto, Hiroko Taniguchi, Takatsugu Maeda.....124

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

Внутриутробное программирование здоровья женщины как детерминанта репродуктивного потенциала популяции

Л.Г. Назаренко^{1,2}, Н.С. Нестерцова²

¹Харьковская медицинская академия последипломного образования

²КУОЗ «Харьковский городской клинический родильный дом № 6»

Проанализирована взаимосвязь между массой тела женщин при рождении и развитием в будущем гинекологических заболеваний или отклонений в становлении репродуктивной системы, развитием онкологических заболеваний и сроков наступления менопаузы. Представлены результаты клинических исследований, проведенных в разное время в разных странах мира, которые освещают тему данной статьи.

Обзор мировой литературы, представленный в статье, обосновывает актуальность проведения соответствующих исследований в украинской популяции.

Ключевые слова: низкая масса тела при рождении, большая масса тела при рождении, гинекологическая патология.

В условиях демографического кризиса, переживаемого сегодня Украиной, проблема репродуктивного потенциала популяции чрезвычайно актуальна. В общем представлении *репродуктивный потенциал* понимается как способность человеческой популяции к воспроизводству, характеризуется, в частности, эффективностью наступления беременности. В определенной мере наилучшей реализацией репродуктивного потенциала населения является завершение каждой беременности родами. Однако в современной Украине при сформировавшейся социальной установке на малодетную семью для демографической перспективы страны имеют значение не только реализация беременности, но и качество ее течения, факт ее завершения рождением здорового ребенка с хорошим потенциалом жизнеспособности.

Как индивидуальный показатель, репродуктивный потенциал отражает единство биологического и социального состояния индивида, состояния, которое в оптимальном варианте позволяет воспроизвести здоровое потомство и обеспечить баланс репродуктивного здоровья.

Следует констатировать, что на сегодняшний день нет достаточного понимания и полного представления о биологических резервах организма в обеспечении репродуктивного здоровья. Поэтому представляется весьма полезным привлечь внимание практического врача к роли отдельных факторов риска нарушения репродуктивного здоровья, на сегодня не вполне осознаваемых, но, как показывает практика, имеющих немаловажное значение для будущих поколений.

Во время филогенетической эволюции современные представители человечества «выбрали» так называемые экономные гены, которые могут обеспечить приведение к максимуму количества энергии, накопленной от каждой потребляемой калории. В то же время известно, что дисбаланс в количестве накопленных калорий может привести к множеству болезней. В подтверждение этого в конце прошлого века выдающийся английский эпидемиолог Дэвид Баркер сформулировал гипотезу, предполагающую, что многие события, происходящие во время внутриутробной жизни и в раннем младенчестве, могут влиять на возникновение заболеваний, которые будут развиваться во взрослом возрасте [2]. Впос-

ледствии эта гипотеза получила многочисленные подтверждения, теоретическое обоснование, что позволило сформулировать концепцию «внутриутробного программирования». Эта теория предполагает, что недостаточное поступление питательных веществ и другие неблагоприятные события антенатального и неонатального периодов могут навсегда изменить структуру, физиологию и метаболизм организма. Исследуя данные, собранные в начале прошлого века, Дэвид Баркер обнаружил, что показатели смертности от ишемической болезни сердца были значительно выше у родившихся в менее обеспеченных графствах и в основном затрагивали людей с низкой массой тела при рождении [3]. После его первых исследований было установлено, что значительное число заболеваний связано с низкой или большой массой тела при рождении или неадекватным питанием во внутриутробный и/или неонатальный периоды [7]. Позднее эти болезни были названы заболеваниями с внутриутробным происхождением. Исследования, которые привели к этим результатам, свидетельствуют о том, что период антенатальной и ранней постнатальной жизни имеет решающее значение для долгосрочного программирования здоровья и болезней, открывая уникальные возможности для первичной профилактики хронических заболеваний [8].

Развивающийся плод чрезвычайно восприимчив даже к незначительным колебаниям внутриутробной среды. Некоторые из внешних факторов, воздействующих на плод, могут быть благоприятными для его правильного развития и выживания, в то время как другие способны оказаться повреждающими. Во время беременности влияние на внутриутробный плод, впоследствии реализующееся в патологии во взрослой жизни, оказывают: дефицит или избыток питания, переживания, стресс, курение, употребление алкоголя и наркотиков, болезненные состояния и/или инфекционные агенты и др. Все это создает угрозу нормальной траектории развития плода.

Немаловажным и, зачастую, решающим фактором является временной промежуток (относительно срока беременности) и длительность действия неблагоприятных условий. Еще в 1976 г. Равелли и соавторы провели историческое когортное исследование с участием 300 000 19-летних мужчин, матери которых пережили голод в Голландии 1944–1945 гг. Они обнаружили, что результаты были различными в зависимости от срока гестации, во время которого произошло воздействие стрессора на плод. При экспозиции в первой половине беременности во взрослой жизни потомка развивался метаболический синдром значительно более высокими темпами, чем при неадекватном снабжении питательными веществами в III триместре или в первые месяцы неонатальной жизни [26]. Результат исследования согласуется с утверждением о том, что лишение питания в период раннего онтогенеза влияет на дифференциацию гипоталамических центров, регулирующих потребление пищи и рост в дальнейшей жизни.

Проводя параллели, можно сделать допущение, что в программировании патологии женской репродуктивной системы играют критическую роль не только триггеры, приводящие к задержке роста плода или преждевременным родам, но и заболевания матери или влияние других факторов внешней среды, реализовавшихся в период формирования гонад [20]. Хорошо иллюстрирует последнее утверждение известная всему миру история применения диэтилстильбэстрола. В 1971 г. появилась первая публикация, посвященная связи применения диэтилстильбэстрола и развития злокачественных опухолей генитального тракта у потомства женского пола [4]. По мере старения дочерей женщин, принимавших препарат, был выявлен ряд аномалий репродуктивной системы, включая низкую частоту наступления беременности, высокую частоту внематочных беременностей, рака груди и ранней менопаузы [13, 15, 16]. Большинство этих расстройств были воспроизведены в эксперименте у лабораторных животных.

Уроки, извлеченные после 40 лет исследований диэтилстильбэстрола, состоят в том, что недооценка способности лекарственных препаратов или синтетических химических веществ изменять репродуктивную функцию и здоровье женщин и их потомства, программировать болезни половых органов может иметь катастрофические, хотя и отдаленные, последствия. Несмотря на, казалось бы, банальное ятрогенное воздействие препарата на внутриутробный плод, дальнейшее развитие событий дает возможность с уверенностью утверждать, что таким образом было реализовано программирование нарушения репродуктивного здоровья. Полученные на основании столь горького опыта данные позволяют сделать важные выводы: плод женского пола восприимчив к индуцированным окружающей средой репродуктивным аномалиям; гонадный органогенез чувствителен к синтетическим гормонам, воздействующим в критические периоды развития плода; заболевания репродуктивной системы могут реализовываться лишь через десятилетия после воздействия триггерного механизма; многие женские репродуктивные расстройства могут диагностировать одновременно.

Более поздние поиски в этом направлении доказали наличие половых различий в фетальном программировании заболеваний. Например, ученые из США в 2008 г. опубликовали результат работы, доказывающей, что связь между низкой массой тела при рождении и хроническим заболеванием почек наблюдается у мужчин, но не у женщин. Различные реакции в ответ на стрессорные условия антенатального периода в зависимости от пола наблюдались также в экспериментальных исследованиях на животных, при этом самки демонстрировали более высокую сопротивляемость [12]. В ответ на умеренное ограничение белка в рационе беременных крыс, снижение числа нефронов, связанное с гипертензией, наблюдалось только у потомков мужского пола [5, 21]. Ограничение белка было необходимо для того, чтобы вызвать неблагоприятные эффекты программирования потомства у самок подопытных животных. В аналогичном эксперименте сосудистая дисфункция усиливалась только у потомства мужского пола, гипертензия, запрограммированная в ответ на плацентарную недостаточность у крыс, приводила к гипертензии у взрослых особей мужского пола, но отсутствовала у особей женского [31]. При изучении программирования заболеваний как следствия воздействия никотина и внутриутробной гипоксии у потомства лабораторных животных лишь у мужских особей развились серьезная сердечно-сосудистая дисфункция и гипертензия.

Однако женщины не являются «исключением из правил» и не имеют абсолютной неуязвимости к воздействию неблагоприятных факторов антенатальной жизни, что убедительно продемонстрировали результаты когортного исследова-

ния с участием 66 111 женщин, завершеного в 2005 г. в США. Так, риск развития ишемической болезни сердца оказался особенно высоким для женщин, которые перешли от низкого центиля массы тела при рождении к высокому центилу индекса массы тела во взрослой жизни [27].

Принимая во внимание определенную своеобразную резистентность потомства женского пола к программированию развития значительного перечня соматических заболеваний, закономерно возникает интерес к роли половых гормонов в механизме реализации этого явления. В литературе имеется немалое количество публикаций о защитной роли эстрадиола относительно развития гипертензии у самок и обратном эффекте тестостерона у самцов лабораторных животных, родившихся с низкой массой тела. Механизм, с помощью которого половые гормоны формируют различия по гендерному признаку в программировании дальнейшего развития, также затрагивает модуляцию ренин-ангиотензиновой системы. Эта позиция подтверждена в 2007 году американскими физиологами в эксперименте с овариоэктомией у подопытных животных, после которой развилась гипертензия у ранее нормотензивных особей, родившихся с низкой массой тела [24]. Известно, что стероидные гормоны играют критическую роль во внутриутробном развитии, влияя на дифференцировку клеток в системах органов. Репродуктивная и метаболическая системы в антенатальный период особенно чувствительны к аномальному гормональному воздействию, однако кульминация патологии достигается уже в зрелом возрасте. Развивающийся плод может подвергаться влиянию стероидов опосредованно через заболевания матери при продолжающемся во время беременности применении КОК, использовании анаболических стероидов, а также непреднамеренном воздействии на окружающую среду соединений со стероидогенным потенциалом. Не так давно зарегистрированная в мире тенденция к увеличению частоты эстрогенчувствительных раковых заболеваний (грудной железы, предстательной железы и яичка), эндометриоза, мужских половых аномалий, снижения качества спермы и раннего начала полового созревания у девочек свидетельствует о формирующейся глобальной проблеме программирования нарушений репродуктивного потенциала популяции.

Изучение программирования нарушений репродуктивного здоровья у женщин находится сегодня в начале пути, однако актуальность данной проблемы несомненна. На протяжении длительного отрезка жизненного пути общее здоровье и качество жизни «слабого пола» тесно связаны с наличием репродуктивных и гинекологических проблем. Для адекватного исследования этой сферы необходим особый подход, охватывающий весь жизненный путь, а не результаты по отдельным нозологиям, изучаемые изолированно. Анализируя проблемы женского здоровья комплексно, можно понять и объяснить существование пациенток, «несущих бремя» гинекологической патологии в течение всей жизни. Например, женщины, менархе у которых было ранним, по данным проведенного в Великобритании исследования, имеют больше шансов иметь проблемы с менструальным циклом. В свою очередь, у пациенток с нарушением менструального цикла чаще выявляют и другую гинекологическую патологию, а также субфертильность, и это ассоциировано с ранней менопаузой [22].

Несомненно, первое из событий, во время которого возможна реализация внутриутробно запрограммированной гинекологической патологии, — это половое созревание. Непосредственная связь между особенностями внутриутробной жизни, массой тела при рождении и возрастом менархе определена для различных популяций и этнических групп [17, 18, 25]. В 2002 г. было опубликовано исследование с участием 2547 британских девочек, установившее, что быстрый

рост в неонатальный период и высокие массо-ростовые показатели при рождении связаны с ранним менархе [28]. В другом исследовании у швейцарских девочек, родившихся с низкой массой тела, зафиксировано более раннее менархе, чем у тех, которые родились с нормальной массой тела для гестационного возраста. В обеих работах не было найдено корреляционной взаимосвязи с ростом, результаты были значимы только лишь применительно к массе тела при рождении. Польское исследование, датированное 2002 г., также показало, что рожденные с низкой массой тела девочки чаще сообщают о раннем менархе по сравнению с родившимися со средней массой тела [19].

Эти результаты, по-видимому, согласуются с гипотезой о том, что возраст менархе в какой-то степени определяется закономерностями выделения гонадотропина, запрограммированными до рождения. Однако исследование, проведенное недавно на постсоветском пространстве (Россия), свидетельствует о противоположной закономерности: девочки, рожденные с полярными значениями массы тела (дефицит и избыток), демонстрировали задержку в половом развитии [1]. Подобные различия в результатах масштабных исследований принято объяснять особенностями отдельно взятых популяций, климатогеографическими условиями, а также механизмами эпигенетики, отражающими, в частности, вклад и распространенность вредных привычек, характеристики окружающей среды, степень урбанизации.

Чувствительность эпигенома к окружающей среде рассматривается как механизм адаптации, посредством которого развивающийся организм корректирует метаболическую и гомеостатическую системы в соответствии с предполагаемой внеутробной средой. В случае «обмана ожиданий» может быть индуцирована повышенная восприимчивость к заболеванию. Установлено, что следствие влияния внутриутробных стрессоров может передаваться последующим поколениям, причем зачастую без обязательной реализации в первом поколении. Красноречивый пример был получен при изучении голландской «голодной зимы»: женщины, страдавшие от серьезного недоедания в I триместре беременности, рожали детей с нормальными антропометрическими показателями, но они, в свою очередь, в будущем становились родителями детей, рожденных с низкой массой тела. Однако все же более распространенный эпигенетический сценарий – формирование «экономного фенотипа», когда у женщин, имевших малые антропометрические данные при рождении, рождаются дети с низкой массой тела в силу только лишь генетической памяти [14]. Из-за существующих ограничений для клинических исследований в этой области доказательства истинного трансгенерационного эпигенетического наследования у людей еще предстоит получить.

Общеизвестно, что массу тела ребенка при рождении можно рассматривать как «отражение» антенатальной жизни, комфортности внутриутробной материнской среды. По данным канадского исследования, датированного 2012 г., родившиеся недоношенными и/или с низкой массой тела женщины демонстрировали значительно более высокий риск поздних осложнений беременности по сравнению с общепопуляционными показателями. Позднее в исследовании, проведенном в 2014 г. в Швеции при участии 1206 женщин, обратившихся для лечения бесплодия, было определено, что женский фактор бесплодия фиксировали в 2,4 раза чаще у родившихся с низкой массой тела, чем мужской фактор или идиопатическое бесплодие [30].

В 2014 г. представители Европейской Ассоциации Эндокринологов высказали предположение о том, что синдром поликистозных яичников (СПКЯ) может иметь происхождение из внутриутробной жизни. Данные экспериментальных и клинических исследований свидетельствуют о том, что анте-

натально могут быть индуцированы необратимые изменения в структуре и/или функции тканей, благоприятствующие развитию СПКЯ во взрослой жизни [6]. Избыток андрогенов пренатально или неадекватное обеспечение питательными веществами внутриутробного плода способны запустить сложные механизмы программирования здоровья плода женского пола, что с большой вероятностью приведет к появлению маскулинного и страдающего ожирением фенотипа. Был проведен ряд исследований для выяснения причинно-следственной связи между массой тела женщин при рождении и развитием СПКЯ во взрослой жизни. Результаты подтвердили гипотезу фетального программирования, но оказались неоднородными [9]. Австралийское ретроспективное когортное исследование, опубликованное в 2012 г., основано на обследовании 948 женщин, родившихся от одноплодной беременности [11]. После корректировки по гестационному возрасту были определены два пути фетального программирования СПКЯ во взрослой жизни, один из которых связан с большой массой тела при рождении, а другой, наоборот, с дефицитом массы тела. Другое масштабное исследование было завершено в 2013 г. в Дании с числом участниц 523 757 и имело сходные результаты. Данные, полученные из Датской системы регистрации актов гражданского состояния и Датского национального реестра пациентов с кодами МКБ, позволили установить, что риск развития СПКЯ повышается только у женщин, родившихся с массой тела ≥ 4500 г. Кроме того, у женщин, рожденных от матерей с диагнозом «сахарный диабет» или «гестационный сахарный диабет», также был повышен риск развития СПКЯ, и этот риск был обратно пропорционален массе тела при рождении [23].

В ряде эпидемиологических исследований изучалось влияние массы тела при рождении, темпов роста и особенностей питания в раннем детском возрасте на время наступления естественной менопаузы. В двойном исследовании, проведенном в Австралии [29], и когортном исследовании с участием жительниц Хартфордшира (Англия) не была подтверждена корреляционная взаимосвязь «более высокая масса тела при рождении – более поздняя менопауза» [10]. Однако низкая масса тела девочек в годовалом возрасте все же была ассоциирована с ранней менопаузой, по данным когортного исследования англичан. Также представляют интерес результаты европейского исследования, опубликованные в начале 2000-х годов, о связи типа вскармливания в младенчестве и сроков наступления менопаузы: те девочки, которых дольше кормили грудью, имели в будущем более поздний возраст менопаузы [22].

Изложенные данные позволяют оценить значение проблемы программирования репродуктивного здоровья женщины. Есть достаточно оснований, чтобы женщинам, указывающих на несоответствующую гестационному возрасту массу тела при рождении, рассматривать в контексте риска развития патологии репродуктивной системы и отклонений от физиологического течения беременности. Понимая высокую вероятность реализации эпигенетических механизмов в следующих поколениях, необходимо направить усилия в сторону завершения потенцирования нарушений репродуктивного здоровья.

Представлялось интересным составить собственное мнение по затронутой проблеме, о ее значении для восточно-украинской популяции.

Для этого были проанализированы особенности менструальной функции, спектр расстройств репродуктивного здоровья и осложнений беременности и родов у женщин, которые родились с низкой и большой массой тела в Харьковском регионе.

В исследование были приглашены 209 практические здоровых женщин репродуктивного возраста, из которых 86

(группа I) были рождены с массой тела 2500 г и менее и 121 (группа II) – с массой тела 4000 г и более. С пациентками отобранного контингента были проведены анонимное анкетирование, персональное интервьюирование, также была изучена медицинская документация (формы 096/о, 113/о).

Оценивали особенности становления менструальной функции, ее характеристики, характер гинекологической патологии, потребовавшей хирургического или малоинвазивного вмешательства, а также период беременности и исход родов.

Возраст женщин обеих групп не имел отличий (группа – $28,55 \pm 4,8$ года, II группа – $29,31 \pm 4,1$ года). По социальному статусу, этническому составу, экономическому положению, образовательному уровню группы были в целом сопоставимы.

Позднее менархе констатируется у 18% в группе пациенток, родившихся с низкой массой тела, и у 20,6% в группе женщин, родившихся с большой массой тела, принимаемая в качестве нормы наступления менструаций возраст 11–14,5 года согласно последним данным Института охраны здоровья детей и подростков НАМН Украины. В группе I позднее менархе регистрируется в 3 раза чаще, в группе II – в 3,6 раза чаще среднестатистического показателя по региону.

О нарушениях менструального цикла сообщили 20,6% женщин, родившихся с большой массой тела, и 23% – с низкой массой тела при рождении.

Представляет интерес анализ течения беременности и исхода родов у женщин с «полярными» значениями массы тела при рождении. Плацентарную дисфункцию, потребо-

вавшую лечения в условиях стационара, регистрировали у 18,6% женщин, родившихся с низкой массой тела, и у 4,9%, родившихся с большой массой тела. Диагноз «преэклампсия» был установлен в 5,8% случаев в группе I и в 3,3% случаев в группе II при показателе 1,1% по клинике за прошедший год. В связи с угрозой прерывания беременности в разные сроки гестации обращались 25,5% и 16,5% пациенток групп I и II соответственно. Показательным является удельный вес преждевременных родов в группе женщин с низкой массой тела при рождении – 8,1%. При сравнении с данными за 2016 г. удельный вес преждевременно родившихся детей составил по Харьковской области 4,5%, и в нашей клинике (роддом 2-го уровня) в течение последних лет был в диапазоне 3–5%.

В заключение считаем возможным подтвердить положение о том, что отклонения от показателей нормальной массы тела при рождении в восточно-украинской популяции имеют высоковероятные причинно-следственные связи с гормонально-метаболическим статусом в период раннего онтогенеза, что отражается на становлении менструальной функции и ее характеристиках, а также на эффективности репродуктивного процесса, течении беременности и сроках наступления родов. Очевидно, что анализ факторов перинатального риска для женщин, родившихся с массой тела, выходящей за границы так называемой нормы, актуален и является необходимым условием адекватности персонализированного прогностически-профилактического подхода в целях улучшения репродуктивного потенциала страны в долгосрочной перспективе.

Внутрішньоутробне програмування здоров'я жінки як детермінанта репродуктивного потенціалу популяції

Л.Г. Назаренко, Н.С. Нестерцова

Проаналізовано взаємозв'язок між масою тіла жінок при народженні та розвитком у майбутньому гінекологічних захворювань чи відхиленні у становленні репродуктивної системи, розвитку онкологічних захворювань та строків настання менопаузи. Представлені результати клінічних досліджень, які проводили у різні часи у різних країнах світу, що висвітлюють тему даної статті. Огляд світової літератури, представлений у статті, обґрунтовує актуальність проведення відповідних досліджень в українській популяції.

Ключові слова: низька маса тіла при народженні, велика маса тіла при народженні, гінекологічна патологія.

Ntrauterine programming of women's health as a determinant of the reproductive potential of a population

L.G. Nazarenko, N.S. Nestertsova

The relationship between the body weight of women at birth and the development in the future of gynecological diseases or deviations in the development of the reproductive system, development of oncological diseases and the timing of menopause have been analyzed. The results of clinical studies conducted at different times in different countries of the world, which cover the topic of this article, are presented.

An overview of the world literature presented in the article, substantiates the relevance of conducting relevant research in the Ukrainian population.

Key words: low birth weight, large-for-gestational-age fetus, gynecology disease.

Сведения об авторах

Назаренко Лариса Григорьевна – Кафедра генетики, акушерства, гинекологии и медицины плода Харьковской медицинской академии последипломного образования; КУОЗ «Харьковский городской клинический родильный дом № 6», 61075, г. Харьков, ул. Луи Пастера, 2. E-mail: Kh_6_pologovy@ukr.net

Нестерцова Наталия Сергеевна – Кафедра генетики, акушерства, гинекологии и медицины плода Харьковской медицинской академии последипломного образования; КУОЗ «Харьковский городской клинический родильный дом № 6», 61075, г. Харьков, ул. Луи Пастера, 2. E-mail: Kh_6_pologovy@ukr.net

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Хурасева А.Б. Репродуктивное здоровье женщин, родившихся с полярными значениями массы тела: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук: спец. 14.01.01 «Акушерство и гинекология» / Хурасева А.Б. – Волгоград, 2010. – 10 с.
- Barker DJ. Fetal and infant origins of cardiovascular disease / Barker DJ, Fall CH // Arch Dis Child. – 1993. – Vol. 68(6). – P. 797–799.
- Barker DJ. Size at birth and resilience to effects of poor living conditions in adult life: longitudinal study / Barker DJP [et al.] // BMJ. – 2001. – Vol. 323(7324). – P. 1273.
- Barclay DL. Congenital diethylstilbestrol-associated vaginal/cervical adenosis (DES babies) / Barclay DL // J Ark Med Soc. – 1979. – Vol. 75(12). – P. 451–2.
- Blush. J. Estradiol reverses renal injury in Alb/TGF-beta1 transgenic mice / Blush. J [et al.] // Kidney Int. – 2004. – Vol. 66. – P. 2148–2154.
- Bremer AA. Polycystic Ovary Syndrome in the Pediatric Population / Bremer AA // Metab Syndr Relat Disord. – 2010. – Vol. 8(5). – P. 375–394.
- Cambonie G. Antenatal antioxidant prevents adult hypertension, vascular dysfunction, and microvascular rarefaction associated with in utero exposure to a low-protein diet / Cambonie G [et al.] // American Journal of Physiology - Regulatory, Integrative and Comparative Physiology. – 2007. – Vol. 292 (3). – R1236-R1245 DOI: 10.1152/ajpregu.00227.2006
- Calkins K. Fetal Origins of Adult Disease / Calkins K., Sherin U. Devaskar // Curr Probl Pediatr Adolesc Health Care. – 2011. – Vol. 41(6). – P. 158–176.

9. Crain DA. Female reproductive disorders: the roles of endocrine-disrupting compounds and developmental timing / Crain DA [et al.] // Fertil Steril. – 2008. – Vol. 90(4). – P. 911–940.
10. Cresswell JL. Is the age of menopause determined in-utero? / Cresswell JL [et al.] // Early Hum Dev. – 1997. – Vol. 49(2). – P. 143–8.
11. Davies MJ. Birthweight and thinness at birth independently predict symptoms of polycystic ovary syndrome in adulthood / Davies MJ [et al.] // Hum Reprod. – 2012. – Vol. 27 (5). – P. 1475–80.
12. Fetal Nutrition and Adult Disease: Programming of Chronic Disease Through Fetal Exposure to Undernutrition / edited by Langley-Evans SC. – Wallingford, UK: CABI, 2004, chapt. 11: Woods LL. Renal disease and fetal undernutrition. – P. 235–258.
13. Goldberg JM. Effect of diethylstilbestrol on reproductive function / Goldberg JM, Falcone T // Fertil Steril. – 1999. – Vol. 72(1). – P. 1–7.
14. Hales CN. The thrifty phenotype hypothesis / Hales CN, Barker DJ // Br Med Bull. – 2001. – Vol. 60. – P. 5–20.
15. Hatch EE. Age at natural menopause in women exposed to diethylstilbestrol in utero / Hatch EE [et al.] // Am J Epidemiol. – 2006. – Vol. 164(7). – P. 682–8.
16. Herbst AL. Adenocarcinoma of the vagina. Association of maternal stilbestrol therapy with tumor appearance in young women / Herbst AL, Ulfelder H, Poskanzer DC // N Engl J Med. – 1971. – Vol. 284(15). – P. 878–81.
17. Ibáñez L. Precocious pubarche, hyperinsulinism, and ovarian hyperandrogenism in girls: relation to reduced fetal growth / Ibáñez L [et al.] // J Clin Endocrinol Metab. – 1998. – Vol. 83(10). – P. 3558–62.
18. Ibáñez L. Polycystic ovaries after precocious pubarche: relation to prenatal growth / Ibáñez L [et al.] // Hum Reprod. – 2007. – Vol. 22(2). – P. 395–400.
19. Koziel S. Effect of low versus normal birthweight on menarche in 14-year-old Polish girls / Koziel S, Jankowska EA // J Paediatr Child Health. – 2002. – Vol. 38 (2). – P. 268–71.
20. Lagiou P. Intrauterine exposures, pregnancy estrogens and breast cancer risk: where do we currently stand? / Lagiou P // Breast Cancer Res. – 2006. – Vol. 8(6). – P. 112.
21. Li S. Low birth weight is associated with chronic kidney disease only in men / Li S [et al.] // Kidney Int. – 2008. – Vol. 73 (5). – P. 637–42.
22. Mishra GD. Early life circumstances and their impact on menarche and menopause / Mishra DG., Cooper R, Tom SE, and Kuh D // Womens Health (Lond Engl). – 2009. – Vol. 5(2). – P. 175–190.
23. Mumm H. Birth weight and polycystic ovary syndrome in adult life: a register-based study on 523,757 Danish women born 1973–1991 / Mumm H [et al.] // Fertil Steril. – 2013. – Vol. 99(3). – P. 777–82.
24. Ojeda NB. Estrogen protects against increased blood pressure in post-pubertal female growth restricted offspring / Ojeda NB [et al.] // Hypertension. – 2007. – Vol. 50(4). – P. 679–685.
25. Persson I. Influence of perinatal factors on the onset of puberty in boys and girls: implications for interpretation of link with risk of long-term diseases / Persson I [et al.] // Am J Epidemiol. – 1999. – Vol. 150(7). – P. 747–55.
26. Ravelli GP. Obesity in young men after famine exposure in utero and early infancy / Ravelli GP, Stein ZA, Susser MW // N Engl J Med. – 1976. – Vol. 295(7). – P. 349–53.
27. Rich-Edwards JW. Longitudinal study of birth weight and adult body mass index in predicting risk of coronary heart disease and stroke in women / Rich-Edwards JW [et al.] // BMJ. – 2005. – Vol. 330 (7500). – P. 1115. – doi: 10.1136/bmj.38434.629630.E0
28. Silva d SI. Prenatal factors, childhood growth trajectories and age at menarche / Silva d SI [et al.] // Int J Epidemiol. – 2002. – Vol. 31 (2). – P. 405–12.
29. Treloar SA. Birth weight and age at menopause in Australian female twin pairs: exploration of the fetal origin hypothesis / Treloar SA [et al.] // Hum Reprod. – 2000. – Vol. 15(1). – P. 55–9.
30. Vikström J. Birth characteristics in a clinical sample of women seeking infertility treatment: a case-control study / Vikström J [et al.] // BMJ Open. – 2014. – Vol. 4(3). – e004197.
31. Woods LL. Modest maternal protein restriction fails to program adult hypertension in female rats / Woods LL, Ingelfinger JR, Rasch R // American Journal of Physiology – Regulatory, Integrative and Comparative Physiology. – 2005. – Vol. 289 (4). – R1131–R1136 DOI: 10.1152/ajpregu.00037.2003

Статья поступила в редакцию 24.10.17

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:

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

Котенко К.М.

Вичковская И.Я.

За правильные ответы на тесты к статье:

«Купирование боли при некоторых видах

акушерской патологии: место нестероидных противовоспалительных препаратов (Клиническая лекция) (Л.Г. Назаренко)

Вичковская И.Я.

За правильные ответы на тесты к статье:

Апендикулярно-генитальный синдром у детей гинекологии (Т.В. Герасимова, О.М. Голчук)

Верещук И.А.

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

ТЕСТОВЫЕ ВОПРОСЫ

(один или несколько правильных ответов на каждый вопрос)

1. Английский эпидемиолог Дэвид Баркер сформулировал гипотезу, предполагающую, что многие события, происходящие во время внутриутробной жизни, приводят к:

- ☐ Возникновению заболеваний, которые будут развиваться во взрослом возрасте
- ☐ Возникновению заболеваний и состояний, реализующихся только в ранний неонатальный период
- ☐ Различным отклонениям от нормальной массы тела при рождении.

2. Дефицит или избыток пищи, переживание стресса, употребление наркотиков, подверженность болезненным состояниям и/или инфекционным агентам во время беременности:

- ☐ Приводит к осложненному течению беременности в 100% случаев
- ☐ Может оказывать влияние на внутриутробный плод, реализуясь в развитии патологии во взрослом возрасте
- ☐ Никак не влияет на внутриутробный плод.

3. Во взрослой жизни потомка развивается метаболический синдром при экспозиции неблагоприятного фактора:

- ☐ В первой половине беременности
- ☐ В I триместре
- ☐ Во второй половине беременности.

4. Применение диэтилstilbэстрола привело к:

- ☐ Развитию злокачественных опухолей генитального тракта, низкой частоте наступления беременности, высокой частоте внематочных беременностей, раку груди и ранней менопаузе у потомства женского пола
- ☐ Отсутствию последствий
- ☐ Осложнениям беременности у принимавших их женщин.

5. Имеют ли место половые различия в фетальном программировании заболеваний?

- ☐ Имеют
- ☐ Не имеют.

6. Имеет ли определенную резистентность потомство женского пола к программированию развития соматических заболеваний?

- ☐ Имеет
- ☐ Не имеет.

7. Формирование «экономного фенотипа» – это:

- ☐ Когда у женщин, имевших малые антропометрические данные при рождении, рождаются дети с низкой массой тела в силу только лишь генетической памяти
- ☐ Когда человек с нормальной массой тела при рождении во взрослой жизни имеет малые антропометрические данные
- ☐ Когда новорожденный с низкой массой тела при рождении имеет нормальные антропометрические данные во взрослой жизни.

8. Может ли синдром поликистозных яичников (СПКЯ) иметь происхождение из внутриутробной жизни?

- ☐ Может
- ☐ Не может.

9. Имеет ли масса тела при рождении отношение к срокам наступления менопаузы по данным мировой литературы?

- ☐ Имеет
- ☐ Не имеет.

10. Какая взаимосвязь частоты женского фактора бесплодия и массы тела при рождении?

- ☐ Бесплодие диагностируют чаще у родившихся с низкой массой тела
- ☐ Бесплодие диагностируют чаще у родившихся с большой массой тела
- ☐ Частота бесплодия не зависит от массы тела при рождении.

Дистиреоз як фактор ризику формування вторинної аменореї у дівчат, які мешкають в умовах слабого йододефіциту

С.І. Турчина, Т.А. Начетова

ДУ «Інститут охорони здоров'я дітей та підлітків Національної академії медичних наук України», м. Харків

У статті висвітлено нові дані про вплив тиреоїдної дисфункції на формування вторинної аменореї (ВА) у дівчат-підлітків, які тривалий час мешкають в умовах слабого йододефіциту. **Мета дослідження:** визначення стану тиреоїдної системи у дівчат із ВА з урахуванням наявності в них тиреопатій.

Матеріали та методи. Під спостереженням знаходились 68 дівчат 14–17 років із ВА, які мешкають в умовах слабого йододефіциту у м. Харкові та Харківській області. Обстеження передбачало проведення УЗД щитоподібної залози (ЩЗ) та визначення функціонального стану гіпофізарно-тиреоїдної системи.

Дівчата із ВА увійшли до основної групи. Залежно від наявності тиреопатії, а саме – дифузного нетоксичного зоба (ДНЗ), пацієнток основної групи розподілено на дві підгрупи: 1-а підгрупа – дівчата із ВА та нормальним об'ємом ЩЗ (n=39); 2-а підгрупа – дівчата із ВА та ДНЗ (n=29). У контрольну групу увійшли 78 дівчат-однолітків із нормальним об'ємом ЩЗ, гармонійним фізичним розвитком та нормальною менструальною функцією.

Результати. Отримані результати дозволили встановити, що формування ВА у дівчат, які мешкають в умовах слабого йододефіциту, відбувається на тлі тиреоїдної дисфункції, характер якої відрізняється у дівчат із нормальним об'ємом ЩЗ та ДНЗ. Це може бути розцінено як послідовні етапи патологічного процесу, коли в умовах тривалого проживання у регіонах зі слабким йододефіцитом формується дистиреоз, який характеризується посиленням конверсії fT_4 у fT_3 , що відображав збільшення рівня співвідношення fT_3/fT_4 у переважній більшості обстежених дівчат. Зазначені зміни у тиреоїдному профілі негативно впливають на становлення репродуктивної системи та можуть зумовлювати порушення менструальної функції, навіть за відсутності захворювань ЩЗ.

Заключення. Профілактика та лікування ВА у дівчат, які мешкають в умовах слабого йододефіциту, передбачає тривале застосовування фармакологічних препаратів калію йодиду у вікових дозах.

Ключові слова: дівчата-підлітки, щитоподібна залоза, тиреоїдний статус, вторинна аменорея.

Незважаючи на значну кількість досліджень, присвячених вивченню взаємозв'язку між тиреоїдною та статевими системами, питання визначення особливостей стану гіпоталамо-гіпофізарно-гонадної системи при тиреопатіях, з одного боку, та функціонального стану щитоподібної залози (ЩЗ) в осіб з патологією статевої системи, з другого – залишаються актуальними і на сьогодні [1–4].

Доведено безпосередній вплив гормонів ЩЗ на жіночі репродуктивні органи [5]. Так, визначено наявність рецепторів до тиреотропного гормону (ТТГ) і трийодтироніну (T_3) в яєчнику, що свідчить про можливість прямого впливу тиреоїдної дисфункції на стероїдогенез, овуляцію, функцію жов-

того тіла [6]. Установлено, що тиреоїдні гормони діють односпрямовано із фолікулостимулювальним гормоном (ФСГ), стимулюючи функцію гранульозних клітин, секрецію прогестерону і естрадіолу жовтим тілом, впливають на здатність ооцитів до запліднення, якість і життєздатність ембріонів [4, 7–9]. Визначено вплив тиреоїдної дисфункції на синтез секстероїдзв'язувального глобуліну та його зміни за умов зменшення або збільшення вмісту тиреоїдних гормонів [10]. Отже, дисбаланс тиреоїдних гормонів може змінювати концентрацію активних стероїдів всередині клітин-мішеней гіпоталамуса і гіпофіза, порушувати механізм позитивних і негативних зворотних зв'язків та призводити до порушень менструальної і репродуктивної функцій у хворих із тиреопатіями [11].

На сьогодні не викликає сумнівів значущість тиреопатій у формуванні безплідності, невиношуванні вагітності, галактореї, ановуляції, гіпоменструального синдрому та аменореї, патологічного клімаксу. Найчастіше порушення репродуктивної системи діагностують у разі формування маніфестного тиреотоксикозу або гіпотиреозу [12]. Також доведено, що навіть за умов відсутності явних клініко-гормональних ознак тиреоїдної дисфункції субклінічний гіпотиреоз (СГ) може стати причиною порушень менструального циклу і безплідності [13]. У жінок у стані СГ спостерігається високий ризик невиношування вагітності, порушень розвитку плода і розвитку акушерських ускладнень [14].

На жаль, у гінекологічній практиці не завжди приділяють належну увагу поглибленому визначенню функціонального стану гіпофізарно-тиреоїдної системи. У багатьох випадках порушення менструальної функції та гіперпластичні процеси ендометрія, які супроводжуються ациклічними матковими кровотечами на тлі підвищення рівня лютеїнізуючого гормону (ЛГ) і нормального або незначно зниженого рівня ФСГ, розцінюють як синдром полікістозних яєчників та не діагностують патологію ЩЗ [15]. Зазначено, що може призводити до неадекватної тактики лікування, і як наслідок – до відсутності ефекту від призначеної терапії [16]. Висловлюється думка про необхідність проведення ультразвукового дослідження (УЗД) ЩЗ, визначення усіх показників тиреоїдного профілю та напруженості антитиреоїдного аутоімунітету у жінок із порушеннями репродуктивної системи, а не обмежуватися вивченням тільки рівня ТТГ, який не завжди об'єктивно відображає стан тиреоїдної системи.

Саме це визначило актуальність дослідження, присвяченого вивченню ролі тиреоїдної дисфункції у формуванні вторинної аменореї (ВА) у дівчат-підлітків.

Мета дослідження: визначення стану тиреоїдної системи у дівчат із ВА з урахуванням наявності в них тиреопатій.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Під спостереженням знаходились 68 дівчат 14–17 років із ВА, які мешкають в умовах слабого йододефіциту у м. Харкові та Харківській області. Обстеження передбачало проведення

Якісне оцінювання показників тиреоїдного статусу у підлітків

Показник	Рівень показників				
	Знижений	Нормально знижений	Оптимальний	Нормально високий	Високий
ТТГ, мМО/л	<0,60	<1,20-0,60	1,20-2,50	>2,50-4,00	>4,00
fT ₄ , пмоль/л	<11,00	<13,80-11,0	13,80-17,80	>17,80-22,00	>22,00
fT ₃ , пмоль/л	<2,80	<3,40-2,80	3,40-4,80	>4,80-6,10	>6,10
fT ₃ /fT ₄ , ум.од.	<0,18	<0,22-0,18	0,22-0,30	>0,30-0,53	>0,53
ТТГ/fT ₄ , ум.од.	<0,04	<0,08-0,04	0,08-0,19	>0,19-0,29	>0,29

УЗД ЩЗ та визначення функціонального стану гіпофізарно-тиреоїдної системи. Під час проведення УЗД оцінювали структуру та розмір ЩЗ за допомогою ультразвукового сканера «SLE-101 PC», лінійним датчиком 51 мм з частотою 7,5 МГц. Об'єм ЩЗ оцінювали згідно з нормативами, що запропоновані ВООЗ (2001), щодо площі поверхні тіла дитини, яка обстежується [17]. У крові визначали концентрації ТТГ, вільних фракцій тиреоїдних гормонів (тироксину – fT₄ і трийодтироніну – fT₃) методом імуноферментного аналізу на фотометрі «Humagreader» (Німеччина) за допомогою комерційних наборів фірми «Алкор Біо» (Санкт-Петербург). Також розраховували співвідношення ТТГ/fT₄ ум. од. та fT₃/fT₄ ум. од.

Контрольні показники тиреоїдного профілю розраховано під час обстеження здорових однолітків із нормальним об'ємом ЩЗ (за нормативами ВООЗ 2003 р.), гармонійним фізичним розвитком та фізіологічним перебігом пубертату. Частотний розподіл показників у контрольній групі дозволив провести якісне оцінювання отриманих результатів та визначити «оптимальні» значення (25–75-й перцентиль), «нормально високі» (у діапазоні від 75-го до 90-го перцентиль), «нормально знижені» (у діапазоні від 25-го до 10-го перцентиль), «високі» (більше 90-го перцентиль), «знижені» (менше 10-го перцентиль) (табл. 1).

Під час визначення функціонального стану ЩЗ звертали увагу як на рівень ТТГ та тиреоїдних гормонів, так і на їхнє співвідношення, що дозволило об'єктивізувати діагностику тиреоїдної дисфункції у підлітковому віці. Еутиреоїдний стан діагностували за оптимального рівня ТТГ (1,2–2,5 мМО/л) та співвідношення ТТГ/fT₄ до 0,19 ум.од., мінімальну тиреоїдну недостатність (МТН) – за ТТГ від 2,5 до 4,0 мМО/л та ТТГ/fT₄ – від 0,19 до 0,29 ум.од., субклінічний гіпотиреоз – при ТТГ від 4,0 до 10,0 мМО/л та ТТГ/fT₄ – більш ніж 0,29 ум.од., маніфестний гіпотиреоз – за підвищення ТТГ понад 10 мМО/л і зниженні fT₄ [18].

Антитілоутворювальну активність оцінювали за показниками антитіл до тиреопероксидази (АТ ТПО) і тиреогло-

буліну (АТ ТГ), які визначали імуноферментним методом за допомогою наборів науково-виробничої лабораторії «Гранум» (Харків). Позитивним тест на наявність антитіл вважали за рівня АТ ТПО вище 30 МО/л, а АТ ТГ – вище 100 МО/л.

Діагноз «Дифузний нетоксичний зоб» було встановлено відповідно до Протоколів надання медичної допомоги дітям за спеціальністю «Дитяча ендокринологія» [17].

Дівчата із ВА увійшли до основної групи. Залежно від наявності тиреопатії, а саме – дифузного нетоксичного зоба (ДНЗ), пацієнток основної групи розподілено на дві підгрупи:

- 1-а підгрупа – дівчата із ВА та нормальним об'ємом ЩЗ (n=39);
- 2-а підгрупа – дівчата із ВА та ДНЗ (n=29).

У контрольну групу увійшли 78 дівчат-однолітків із нормальним об'ємом ЩЗ, гармонійним фізичним розвитком та нормальною менструальною функцією.

Результати обстеження об'єднано в електронний банк даних, їх математичне оброблення було проведено за допомогою пакетів програм «SPSS Statistics 17,0», «Microsoft Excel-2007». Статистичний аналіз припускав оцінювання нормальності розподілу змінних, які вивчалися, з використанням тесту Колмогорова–Смирнова. Ураховуючи відсутність нормального розподілу даних у ряді, приведено показники медіани та квантилів (Me; Lq–Uq). Для оцінювання вірогідності відмінностей використовували непараметричні методи – критерії Вілкоксона–Манна–Вітні або критерій Крускала–Волліса. Значущість розходжень відсотків оцінювали за методом кутового перетворення Фішера. Критичний рівень значущості для перевірки статистичних гіпотез при порівнянні груп приймався рівним 0,05.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Вивчення основних показників тиреоїдного гормонального профілю у дівчат із ВА дозволило встановити, що у пацієнток 1-ї підгрупи рівень fT₃ та співвідношення fT₃/fT₄

Таблиця 2

Показники тиреоїдного статусу у дівчат із вторинною аменореєю, Me (Lq–Uq)

Показник	Група обстежених		
	Контрольна	Основна	
		1-а підгрупа	2-а підгрупа
ТТГ, мМО/л	1,5 (0,80-2,00)	2,35 (1,04-2,75)	3,99* ** (0,69-4,80)
fT ₄ , пмоль/л	16,90 (13,80-19,00)	16,10 (11,40-20,20)	13,80* (10,35-17,30)
fT ₃ , пмоль/л	4,20 (3,90-5,20)	7,73* (3,45-8,80)	3,30* ** (2,80-4,90)
fT ₃ /fT ₄ , ум. од.	0,27 (0,21-0,33)	0,50* (0,34-0,56)	0,31** (0,21-0,35)
ТТГ/fT ₄ , ум. од.	0,09 (0,04-0,12)	0,15 (0,11-0,18)	0,33* ** (0,17-0,36)

Примітки: * – вірогідність відмінностей відносно контролю (p<0,05);

** – вірогідність відмінностей показників у пацієнток 1-ї та 2-ї підгруп із вторинною аменореєю (p<0,05).

були достовірно вищі, ніж у контролі. У дівчат 2-ї підгрупи визначали достовірно збільшення рівня ТТГ на тлі зменшення показників вільних фракцій тиреоїдних гормонів та підвищення співвідношення ТТГ/ fT_4 . Також встановлено, що у дівчат із ВА та нормальним об'ємом ЩЗ (1-а підгрупа) реєстрували більш високий рівень fT_3 та співвідношення fT_3/fT_4 , ніж у дівчат із ВА та ДНЗ (2-а підгрупа), у яких рівень ТТГ та співвідношення ТТГ/ fT_4 були достовірно вищі, а fT_3 – нижчий (табл. 2).

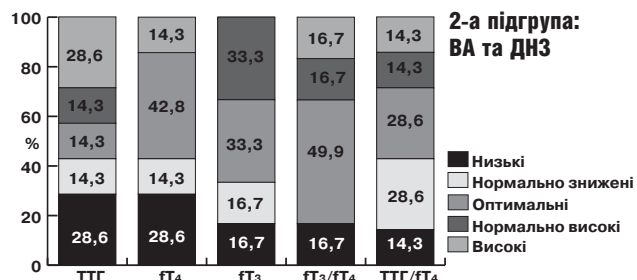
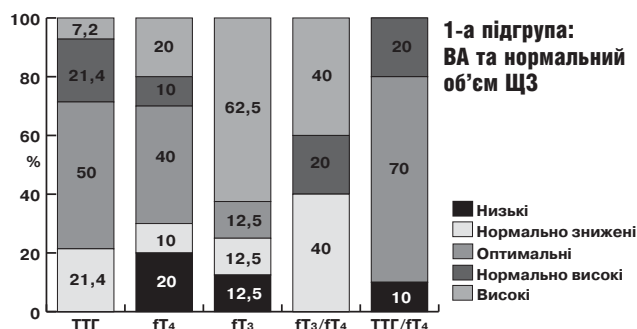
Індивідуальний аналіз показників тиреоїдного профілю із застосуванням розробленої градації нормативних показників дозволив встановити, що у половини дівчат 1-ї підгрупи із ВА рівень ТТГ був «оптимальний», у 28,6% визначали його збільшення, а у 21,4% – тенденцію до зниження. «Оптимальні» показники fT_4 визначено у 40,0% обстежених, зменшення та збільшення концентрації гормону реєстрували з однаковою частотою (30,0%). Щодо fT_3 , то збільшення його рівня визначали достовірно частіше, ніж зменшення (62,5% проти 25,0%; $p < 0,05$). Слід зазначити, що у дівчат із ВА та нормальним об'ємом ЩЗ (1-а підгрупа) «оптимальні» показники ТТГ поєднувались зі зниженням вільних фракцій тиреоїдних гормонів (fT_4 – 40,0%; fT_3 – 33,3%) та формуванням МТН (20,4%). У той самий час у 66,6% хворих із «оптимальними» значеннями ТТГ реєстрували збільшені показники fT_3 (малюнок).

Зазначені зміни у тиреоїдному профілі свідчать про формування дистиреозу, який у дівчат із ВА та нормальним об'ємом ЩЗ характеризується формуванням МТН у 20,0% обстежених та посиленням конверсії fT_4 у fT_3 – у 60,0% дівчат.

Оцінюючи рівень ТТГ у дівчат із ВА та ДНЗ (2-а підгрупа), встановлено, що рівень гормону був як збільшеним (42,9%), так і зменшеним (42,9%) відносно розроблених нормативів. Лише у 14,3% дівчат констатували «оптимальні» значення гормону. Майже у половини обстежених визначали зменшені показники fT_4 , а у третини – fT_3 . Відсоток дівчат зі збільшеним рівнем fT_3 та підвищеними значеннями співвідношення fT_3/fT_4 був удвічі менший, ніж у дівчат 1-ї підгрупи (33,4%; $p < 0,05$). У 28,6% дівчат 2-ї підгрупи діагностовано ознаки тиреоїдної недостатності через МТН та СГ, що свідчить про виснаження резервних можливостей тиреоїдної системи у пацієток із ДНЗ.

Отже, отримані результати дозволили встановити, що формування ВА у дівчат, які мешкають в умовах слабого йододефіциту, відбувається на тлі тиреоїдної дисфункції, характер якої відрізняється у дівчат із нормальними об'ємом ЩЗ та ДНЗ. Це може бути розцінено як послідовні етапи патологічного процесу, коли в умовах тривалого проживання у регіонах зі слабким йододефіцитом формується дистиреоз, який характеризується посиленням конверсії fT_4 у fT_3 , що відображав збільшення рівня співвідношення fT_3/fT_4 у переважній більшості обстежених дівчат. На цьому етапі показники ТТГ зберігаються в межах «оптимальних» або навіть «нормально знижених», хоча у значної кількості дівчат визначено зменшений рівень вільних фракцій тиреоїдних гормонів та ознаки МТН. Зазначені зміни у тиреоїдному профілі негативно впливають на становлення репродуктивної системи та можуть зумовлювати порушення менструальної функції навіть за відсутності захворювань ЩЗ.

У дівчат із ДНЗ формування ВА відбувається на тлі виснаження адаптаційних можливостей тиреоїдної системи, про що свідчить збільшення відсотка хворих із високим рівнем ТТГ та зменшенням концентрації вільних фракцій тиреоїдних гормонів, що є наслідком прогресування тиреоїдної недостатності. Серед них достовірно менше дівчат зі збільшеними показниками fT_3 та співвідно-



Якісне оцінювання показників тиреоїдного профілю у дівчат із ВА

шення fT_3/fT_4 . Формується тиреоїдна недостатність внаслідок МТН та СГ, збільшується ризик формування маніфестного гіпотиреозу.

Наведені дані переконливо свідчать про необхідність проведення більш ретельного обстеження дівчат із порушенням менструальної функції із визначенням не тільки рівня ТТГ, але й тиреоїдних гормонів та їхніх співвідношень, що дозволить діагностувати дисфункцію тиреоїдної системи та застосувати адекватні лікувальні та профілактичні засоби.

Отримані результати стали підґрунтям до розроблення лікувально-діагностичного алгоритму для дівчат із ВА, зазначеного на визначенні стану тиреоїдної системи. Так, за умов наявності ознак тиреоїдної дисфункції, незалежно від об'єму ЩЗ, лікування дівчат із ВА передбачає призначення гормоноредукувальних комплексів із препаратами калію йодиду (препарат Йодомарин® 100 або препарат Йодомарин® 200) у вікових лікувальних дозах протягом тривалого часу (не менш ніж 3 міс). За необхідності застосування препаратів калію йодиду продовжують до 6–12 міс із подальшим призначенням їх у профілактичних дозах [17]. Ефективність терапії оцінюють за станом тиреоїдної системи та показниками соматостатевого розвитку.

У разі прогресування тиреоїдної недостатності та збереження порушення менструальної функції рекомендовано комплексне застосування фармакологічних препаратів калію йодиду у необхідних вікових дозах (препарат Йодомарин® 100 або препарат Йодомарин® 200) та L-тироксину Берлін-Хемі до отримання еутиреоїдного стану ЩЗ із подальшим призначенням препаратів калію йодиду протягом 6 міс та більше (за показаннями).

Після досягнення позитивного ефекту від отриманого лікування як вторинну профілактику рекомендовано призначати препарати калію йодиду у вікових дозах курсами по 3 міс не менш ніж двічі на рік.

Дівчата із ознаками тиреоїдної дисфункції та порушенням менструальної функції в анамнезі потребують динамічного спостереження ендокринологом та гінекологом із

комплексним обстеженням раз на 6 міс із обов'язковим вивченням стану ШЗ.

Отже, формування ВА у дівчат-підлітків, які мешкають в умовах слабого йододефіциту, може бути наслідком тривалого дефіциту йоду та дисфункції тиреоїдної системи, особливо в період пубертатної гормональної перебудови. Саме тому проведення санітарно-просвітницької роботи серед населення з питань запобігання виникненню йодної недостатності та її профілактики фармакологічними препаратами калію йодиду у дітей і підлітків із залученням усіх лікарів первинної ланки медичної допомоги (педіатрів, сімейних лікарів, гінекологів, ендокринологів) дозволить реалізувати Загальнодержавну програму «Національний план дій щодо реалізації Конвенції ООН про права дитини» та сприяти збереженню репродуктивного потенціалу населення України.

ВИСНОВКИ

Наведені результати проведеного дослідження дозволяють зробити наступні висновки:

Дистиреоз как фактор риска формирования вторичной аменореи у девушек, проживающих в условиях слабого йододефицита С.И. Турчина, Т.А. Начетова

В статье освещены новые данные о влиянии тиреоидной дисфункции на формирование вторичной аменореи (ВА) у девушек-подростков, которые длительное время проживают в условиях слабого йододефицита.

Цель исследования: определение состояния тиреоидной системы у девушек с ВА с учетом наличия у них тиреопатий.

Материалы и методы. Под наблюдением находились 68 девушек 14–17 лет с ВА, проживающих в условиях слабого йододефицита в г. Харьков и Харьковской области. Обследование предусматривало проведение УЗИ щитовидной железы (ЩЖ) и определение функционального состояния гипоталамо-тиреоидной системы. Девушки с ВА вошли в основную группу. В зависимости от наличия тиреопатии, а именно – диффузного нетоксичного зоба (ДНЗ), пациентки основной группы были разделены на две подгруппы: 1-я подгруппа – девушки с ВА и нормальным объемом ЩЖ (n=39); 2-я подгруппа – девушки с ВА и ДНЗ (n=29). В контрольную группу вошли 78 девушек-сверстниц с нормальным объемом ЩЖ, гармоничным физическим развитием и нормальной менструальной функцией.

Результаты. Полученные результаты позволили установить, что формирование ВА у девушек, проживающих в условиях слабого йододефицита, происходит на фоне тиреоидной дисфункции, характер которой отличается у девушек с нормальным объемом щитовидной железы и ДНЗ. Это может быть расценено как последовательные этапы патологического процесса, когда в условиях длительного проживания в регионах со слабым йододефицитом формируется дистиреоз, который характеризуется усилением конверсии fT4 в fT3, отражающим увеличение уровня соотношения fT3/fT4 у подавляющего большинства обследованных девушек. Указанные изменения в тиреоидном профиле негативно влияют на становление репродуктивной системы и могут вызывать нарушения менструальной функции даже при отсутствии заболеваний ЩЖ.

Заключение. Профилактика и лечение ВА у девушек, проживающих в условиях слабого йододефицита, предусматривает длительное применение фармакологических препаратов калия йодида в возрастных дозах.

Ключевые слова: девушки-подростки, щитовидная железа, тиреоидный статус, вторичная аменорея.

1) Формування вторинної аменореї (ВА) у дівчат-підлітків, які мешкають в умовах слабого йододефіциту, відбувається на тлі тиреоїдної дисфункції незалежно від наявності у них захворювань щитоподібної залози.

2) Задля визначення характеру дистиреозу необхідно проводити не тільки визначення рівня трийодтироніну, але й тиреоїдних гормонів та їхніх співвідношень.

3) У дівчат із ВА та нормальним об'ємом щитоподібної залози реєструють адаптацію тиреоїдної системи до дефіциту йоду завдяки посиленню конверсії fT₄ у fT₃ та збільшенню концентрації останнього у переважній більшості пацієнток (62,5%).

4) ВА у дівчат із дифузним нетоксичним зобом може бути наслідком тиреоїдної недостатності, яку визначали у третини обстежених.

5) Профілактика та лікування ВА у дівчат, які мешкають в умовах слабого йододефіциту, передбачає тривале застосування фармакологічних препаратів калію йодиду у вікових дозах.

Dystyreoas as risk factors for the formation of secondary amenoreyeyi girls who live in low iodine deficiency S.I. Turchina, T.A. Nachetova

The article highlights new data on the effect of thyroid dysfunction on the formation of secondary amenorrhea in adolescent girls who live for a long time in conditions of weak iodine deficiency.

The objective: to determine the state of the thyroid system in girls with SA, taking into account the presence of thyroid disorders.

Materials and methods. Under observation were 68 girls aged 14-17 years with SA, living in conditions of weak iodine deficiency in Kharkov and the Kharkov region. The examination provided for an ultrasound of the thyroid gland and determination of the functional state of the pituitary-thyroid system.

Girls with SA entered the main group. Depending on the presence of thyreopathy, namely, diffuse non-toxic goiter (DNG), the patients of the main group were divided into two subgroups: 1-st subgroup consists of a girls with SA and normal thyroid volume (n=39); 2-nd subgroup consists of girls with SA and DNG (n=29). The control group included 78 female peers with normal thyroid volume, harmonious physical development and normal menstrual function.

Results. The obtained results allowed to establish that the formation of SA in girls living in conditions of low iodine deficiency occurs against a background of thyroid dysfunction, the character of which differs in girls with normal thyroid gland volume and DNG. This can be regarded as a succession of stages of the pathological process when, in conditions of prolonged residence in regions with a mild iodine deficiency, a disteasosis is formed which is characterized by an increase in the fT4 conversion in fT3, reflecting an increase in the fT3/fT4 ratio in the vast majority of the girls surveyed. These changes in the thyroid profile negatively affect the development of the reproductive system and can cause menstrual dysfunction even in the absence of thyroid disease.

The conclusion. Prevention and treatment of SA in girls living in conditions of low iodine deficiency, provides long-term use of pharmacological drugs potassium iodide in age doses.

Key words: girls, thyroid gland, thyroid status, secondary amenorrhea.

Сведения об авторах

Турчина Светлана Игоревна – ГУ «Институт охраны здоровья детей и подростков НАМН Украины», 61000, г. Харьков, пр. Юбилейный, 52а; тел.: (0572) 62-60-46, моб. тел.: (067) 914-18-73. E-mail: turchinasi@bk.ru

Начетова Татьяна Анатольевна – ГУ «Институт охраны здоровья детей и подростков НАМН Украины», 61000, г. Харьков, пр. Юбилейный, 52а

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Иванюта Л.И. Репродуктивное здоровье женщин и функция щитовидной железы / Л.И. Иванюта, И.С. Иванюта // Жіночий лікар. – 2008. – № 6. – С. 25–28.
2. Пирогова В.Г. Репродуктивное здоровье и дисфункция щитовидной железы / В.Г. Пирогова, С.А. Шурняк // 100 избранных лекций по эндокринологии (второй выпуск) / под ред. Ю.И. Караченцева, А.В. Казакова, Н.А. Кравчун, И.М. Ильиной. – Харьков, 2015. – Т. 2. – С. 326–340.
3. Татарчук Т.Ф. Тиреоидный гомеостаз и репродуктивное здоровье женщины / Т.Ф. Татарчук, Ю.В. Давыдова, Н.Ю. Косянчук // Міжнар. ендокрин. журнал. – 2007. – № 3 (9). – С. 66–70.
4. Cho M.K. Thyroid dysfunction and subfertility / M. K. Cho // Clin Exp Reprod Med. – 2015. – Vol. 42 (4). – P. 131–135.
5. Прилуцкий А.С. Физиологические изменения функции щитовидной железы во время беременности / А.С. Прилуцкий, С.Ю. Глушач // Міжнар. ендокрин. журнал. – 2015. – № 5 (69). – С. 140–145.
6. Poppe K. Thyroid disease and female reproduction / K. Poppe, B. Velkeniers, D. Glinoe // Clin Endocrinol. – 2007. – Vol. 66. – P. 309–321.
7. Receptors for thyrotropin-releasing hormone, thyroid-stimulating hormone, and thyroid hormones in the macaque uterus: effects of long-term sex hormone treatment / M. Hulchiy [et al.] // Menopause. – 2012. – Vol. 19 (11). – P. 1253–9. Doi: 10.1097/gme.0b013e318252e450.
8. Thyrostimulin, but not thyroid-stimulating hormone (TSH), acts as a paracrine regulator to activate the TSH receptor in mammalian ovary / S.C. Sun [et al.] // J Biol Chem. – 2010. – Vol. 285. – P. 3758–3765.
9. Thyroid-stimulating hormone receptor and thyroid hormone receptors are involved in human endometrial physiology / L. Aghajanova, [et al.] // Fertil Steril. – 2011. – Vol. 95. – P. 230–237.
10. Malik R. The relationship between the thyroid gland and the liver / R. Malik, H. Hodgson // Quart. J. Med. – 2002. – Vol. 95 (9). – P. 559–569.
11. Тітенко Т.М. Дисфункція щитовидної залози та особливості репродуктивного здоров'я дівчаток-підлітків / Т.М. Тітенко // Педіатрія, акушерство та гінекологія. – 2006. – № 1. – С. 98–100.
12. Сахадзе Х. Реализация программы вспомогательных репродуктивных технологий у женщин с гиперпролактинемией и дисфункцией щитовидной железы / Х. Сахадзе, А. Сабуров, Н. Гаврилова // Фундаментальные исследования. – 2013. – № 9. – С. 734–743.
13. Syed A.R. Subclinical hypothyroidism: Controversies to consensus / A.R. Syed, M. Nasir // Indian J. Endocrinol. Metab. – 2013. – Vol. 17 (3). – P. 636–642.
14. DeGroot L. Management of thyroid dysfunction during pregnancy and postpartum: an Endocrine Society clinical practice guideline / L. DeGroot // Clin. Endocrinol. Metab. – 2012. – Vol. 97 (8). – P. 2543–2565.
15. Andreeva P. Thyroid gland and fertility / P. Andreeva // Akush Ginekol (Sofia). – 2014. – Vol. 53 (7). – P. 18–23.
16. Крюкова А.А. Консервативное лечение гиперпластических процессов матки на фоне тиреоидной патологии [Текст] / А.А. Крюкова // Репродуктивное здоровье женщины. – 2006. – № 2 (26). – С. 93–96.
17. Протоколи надання медичної допомоги дітям за спеціальністю «Дитяча ендокринологія» / під ред. Н.Б. Зелінської. – К.: МОЗ України, 2006. – 94 с.
18. Стандарти надання медичної допомоги хворим з патологічними станами щитоподібної залози в умовах дії негативних чинників довкілля (видання друге, доповнене) / під ред. д-ра мед. наук О.В. Камінського. – К.: «Старт-98», 2015. – 224 с.

Статья поступила в редакцию 04.09.17

Нормализация микробиоты в гинекологической практике. Критерии выбора пробиотика

Н.А. Цубанова¹, Т.В. Севастьянова², Э.С. Цубанова²

¹Национальный фармацевтический университет, г. Харьков

²Харьковский национальный университет им. В.Н. Каразина

В статье приведен анализ современных исследований о функциональной активности микробиоты и о связи ее с состоянием здоровья человека. Детально рассмотрен вопрос о роли дисбиозов в гинекологической практике. Приведены требования к современным пробиотическим препаратам. Установлено, что одним из препаратов, отвечающих современным критериям, является мультиштаммовый пробиотик Пробиоз Фемина (Organosyn), для которого накоплена достаточная доказательная база, позволяющая считать его эффективным и безопасным пробиотиком для многих когорт пациенток.

Ключевые слова: микробиота, дисбиоз, мультиштаммовый пробиотик, Пробиоз Фемина.

Более столетия доказанным и неоспоримым фактом является факт наличия микробной экосистемы у человека. В совокупности микробные партнеры, которые находятся в человеческом теле и на нем, представляют собой микробиоту. Это сложное сообщество содержит такие таксоны, как: бактерии, эукариоты, вирусы, грибы, которые взаимодействуют друг с другом и с организмом человека. Микробиота колонизирует все поверхности человеческого тела, имеющие контакт с окружающей средой, большая часть находится в пищеварительном тракте (ПТ), отдельные сообщества обнаружены в ротовой полости, в мочеполовом тракте, на коже [1]. Следует отметить, что микробиота каждого локального участка тела имеет значительные межвидовые и количественные различия. При этом более сходной можно считать микробиоту одного подобного участка двух разных людей, чем микробиоту разных участков у одного и того же индивида [2].

Состав и биологическая роль микробиоты являются предметом интенсивных исследований в последнее время. Этому способствовал, в первую очередь, запуск в 2008 году крупномасштабного проекта «Human Microbiome Project» [3], благодаря которому стало возможным понимание основных парадигм баланса «микробиота – хозяин». Некоторые исследователи предлагают определять микробиоту как отдельный орган в организме человека, учитывая ее функциональные характеристики [4]. Основные функции микробиоты приведены на рисунке.

Состав микробиоты меняется в зависимости от возрастной группы. Традиционно младенцев считали стерильными в утробе матери, однако существуют данные, что даже у здоровых новорожденных присутствуют некоторые виды бактерий в околоплодных водах и меконии, разнообразие и количество которых крайне низкое [5]. Развитие собственной микробиоты и быстрая колонизация происходит в первые 4 мес жизни ребенка, при этом существует разница в качественном составе микробиоты у детей, родившихся путем естественных родов и с помощью кесарева сечения. У младенцев, родившихся ваги-

нально, микробиота подобна влагалищной микробиоте их матерей. В противоположность этому дети, рожденные путем кесарева сечения, имеют микробиоту, характерную для кожи матери, и в ней преобладают таксоны, такие, как *Staphylococcus* и *Propionibacterium spp.* [6]. Микробиота младенцев практически полностью соответствует таксономическому составу микробиоты матерей. Интересным является установленный не так давно факт, что функциональная способность использовать гликаны растительного происхождения, сохраняемая до введения твердой пищи, указывает на то, что кишечник младенца готов перейти на питание, основанное не исключительно на молоке, до фактического его изменения (J.E. Koenig, 2011). Бактериальный состав «созревает» и полностью напоминает взрослую микробиоту к 2,5–3 годам жизни ребенка [5]. Как только микробиота достигла зрелости, она остается в основном стабильной до старости.

В кишечной микробиоте взрослого человека насчитывается около 600 тыс. генов, несущих генетическую информацию обо все микробиоте. До недавнего времени вирусы, эукариоты и бактерии изучали как единственный этиологический фактор, который, как полагали, вызывает заболевание. Однако парадигма «один микроб – одна болезнь» так же, как парадигма «один ген – один фермент», оказалась слишком упрощенной. Все население Земли колонизировано бесчисленными вирусами, эукариотами и бактериями, и, как оказалось, многие болезни являются результатом нарушения баланса микробиоты – дисбиоза, а не наличием одного, вызывающего болезнь, микроба.



Основные функции микробиоты по J.C. Clemente (2012) с дополнениями

На сегодня установлено, что снижение количества генов микробиоты, а следовательно – снижение ее таксономического разнообразия, приводит к развитию серьезных патологий, таких, как аутоиммунные и аллергические заболевания, метаболический синдром, с последующим развитием ожирения и/или сахарного диабета 2-го типа; воспалительные заболевания кишечника, в частности болезнь Крона и др.

Так, например, доказано, что ожирение тесно связано с нарушением микробиоты. У лиц, страдающих ожирением, наблюдается снижение уровня бактериоидов с одновременным увеличением количества актинобактерий [7]. Наблюдаемый сдвиг в относительном содержании этих таксонов приводит к нарушению метаболизма углеводов в кишечнике и развитию слабой воспалительной реакции. Предполагают, что нарушение углеводного обмена у людей с ожирением связано с переносом водорода между таксонами, что подтверждается увеличением колониеобразующих таксонов, которые участвуют в метаболизме углеводов, в частности штаммов *Prevotellaceae* и метаногенных археев (Zhang et al., 2009) [8]. В доклинических исследованиях, проведенных Vijay-Kumar и соавторами (2010) [9], установлено, что фенотип ожирения передается лабораторным мышам путем переноса микробиоты от мышей с ожирением.

Состояние микробиоты имеет особое значение для женщин репродуктивного возраста. Помимо риска развития выше названных патологий, дисбиотические нарушения микробиоты могут пагубно влиять на репродуктивную функцию женщины и на здоровье будущего ребенка. В некоторых современных исследованиях предполагается, что существует позитивная корреляционная связь между наличием дисбиоза у матери и развитием пищевой аллергии у ребенка. Причем чем более выражен был дисбиоз при беременности, тем более выражены проявления пищевой аллергии. Ее дебют может быть в первые недели, месяцы или годы жизни ребенка [10].

Также в исследовании S. Cucchiara (2017) приводятся данные о том, что кишечные колики у новорожденных связаны с одним из видов дисбиоза – низким разнообразием комменсальных видов микробиоты. Разнообразие как бактерий, так и вирусов в кишечнике младенца изначально очень низкое. Ранние колонизаторы обычно аэротолерантны, так как в кишечнике изначально содержится кислород, а затем в течение первых недель жизни заменяются анаэробами, которые характерны для микробиоты кишечника [11].

Назначение пробиотиков детям грудного возраста способствует нормализации колонизации кишечника, снижает частоту и силу кишечных колик.

По данным S. Cucchiara (2017), в двадцати рандомизированных исследованиях приводятся данные, что прием пробиотиков снижает риск развития некротического колита у младенцев и уменьшает младенческую смертность на 27%.

Наряду с доказанной в многочисленных клинических исследованиях связью между дисбиозом и развитием патологий иммунной системы, ПТ и различных системных метаболических нарушений стали появляться данные о том, что состояние микробиоты, которая, как известно, производит много метаболических фрагментов, может влиять на функциональную активность центральной нервной системы.

В проведенных доклинических исследованиях установлена прямая связь между дисбиозом у матери и развитием аутических расстройств у потомства. У лабораторных мышей индуцировали дисбиотическое состояние. У мышей, рожденных от самок с дисбиозом кишечника, вызванным введением антибиотика широкого спектра действия, были зарегистрированы выраженные аутические расстройства (нарушение коммуникативной функции) [12].

В клинических исследованиях подтверждения этого факта пока нет, но есть данные о том, что в США антибиотики входят в топ самых назначаемых и применяемых лекарственных препаратов, при этом их назначение не всегда клинически обосновано. По данным J. Dore (2017) [13], в США разнообразие микробиоты у населения ниже, чем в других странах, в связи с однообразием пищи и крайне широким применением антибиотиков. Так, например, каждый новорожденный получает в целях профилактики 2–3 антибактериальных препарата в первые часы жизни. При этом по данным медицинской статистики 1 из 68 новорожденных в США имеет выраженные аутические расстройства. Можно предположить, что восстановление и нормализация микробиоты у женщин в репродуктивном возрасте, особенно при подготовке к беременности, позволит снизить риск развития детей с аутизмом. На сегодняшний день были проведены 4 клинических исследования, в которых изучали эффективность пробиотиков у детей с аутистическими расстройствами. Полученные данные свидетельствуют о некоторой положительной динамике у детей, хотя в целом результаты являются недостаточно убедительными и надежными.

Доказанными в нескольких клинических исследованиях [14] являются рекомендации:

- а) назначать пробиотики младенцам в первого дня жизни со сниженной массой тела для предупреждения развития кишечной колики и /или воспалительного колита;
- б) назначать пробиотики младенцам для предупреждения развития диареи, вызванной *Clostridium difficile*.

В целом можно сказать, что здоровая микробиота является одним из ключевых звеньев сохранения и поддержания здоровья. Особенно важно поддержание нормальной функционирующей микробиоты у женщин репродуктивного возраста, учитывая тот факт, что состояние микробиоты может влиять на здоровье будущего ребенка.

Факторов, приводящих к дисбиозам, в современном мире насчитывается очень много, но лидирующие позиции занимают: среда обитания, особенности питания и прием лекарственных препаратов, в первую очередь антибиотиков. В исследовании P.C. Konturek и соавторов (2016) [15] приводятся данные о том, что, хотя пищевые привычки и оказывают влияние на состояние микробиоты, восстановить баланс и увеличить разнообразие микробиоты без специального фармакологического вмешательства невозможно.

С целью коррекции дисбиоза и восстановлению нормальной микробиоты возможно применение пробиотиков, лекарственных препаратов или диетических добавок, содержащих живые штаммы типичной микрофлоры человека. На сегодня известно несколько поколений пробиотиков. Первым поколением были монокомпонентные препараты, в последних генерациях пробиотики представлены преимущественно композициями из нескольких симбиотных штаммов и пребиотических компонентов (субстанции или продукты функционального питания микробиоты). Основные виды микроорганизмов, которые включены в лекарственные средства для нормализации микробиоты, представлены в табл. 1.

На сегодня при достаточно большом количестве пробиотиков на фармацевтическом рынке непросто выбрать качественный препарат. Особенно актуален этот вопрос при назначении пробиотиков при подготовке к беременности, во время беременности, для кормящих матерей и в педиатрии. Основными критериями при выборе пробиотика являются:

- а) качество, соответствующее заявленному (качественный и количественный состав);
- б) эффективность;
- в) безопасность.

По данным L. Morreli (2017) [16], в 80 % представленные на аптечных полках пробиотики не содержат заявленной ми-

Таблица 1

Основные виды микроорганизмов, входящих в состав лекарственных средств для нормализации микробиоты

Таксон	Группа	Лекарственное средство
<i>Lactobacillus spp.</i>	<i>Lactobacillus acidophilus</i>	Лактомун (Про-Фарма); Лацидофил (Institut Rosell); Лактобактерин (Биолек); Пробиз (Organosyn); Пробиз Фемина (Organosyn) и др.
	<i>Lactobacillus casei</i>	
	<i>Lactobacillus debrueski</i>	
	<i>Lactobacillus johnsonii</i>	
	<i>Lactobacillus reuteri</i>	
	<i>Lactobacillus rhamnosus</i>	
	<i>Lactobacillus plantarum</i>	
	<i>Lactobacillus paracesei</i>	
<i>Bifidobacterium spp.</i>	<i>Bifidobacterium animals</i>	Бифидумбактерин (Биофарма); Бифидумбактерин (Биолек); Бификол (Биофарма); Линекс форте (Sandoz); Пробиз (Organosyn); Пробиз Фемина (Organosyn) и др.
	<i>Bifidobacterium adolescents</i>	
	<i>Bifidobacterium bifidum</i>	
	<i>Bifidobacterium breve</i>	
	<i>Bifidobacterium infants</i>	
	<i>Bifidobacterium longum</i>	
	<i>Bifidobacterium lactis</i>	
<i>Bacillus clausii</i>	<i>Bacillus clausii</i>	Энтерожермина (Sanofi); Биоспорин (Биофарма) и др.
<i>Saccharomyces boulardi</i>	<i>Saccharomyces boulardi</i>	Энтерол 250 (Biocodex); Мицерол (Ratiofarm); Нормарут (Mega Lifesciences); Пробиз (Organosyn) и др.
Другие	<i>Escherichia coli Nissle</i>	Бификол (Биолек)
	<i>Enterococcus faecium</i>	Бифиформ (Ferrosan) и др.

крофлоры. Это может быть связано как с изначально несоответствующими наполнением лекарственной формы на фармацевтическом предприятии (нарушения GMP), заводскими условиями, так и с нарушениями условий хранения при транспортировке и хранении в аптеке (нарушения GPP). В странах ЕС пробиотики проходят контроль как продукты питания, если они заявлены как диетические добавки. В итоге рынок наводнен не просто некачественными, а иногда даже опасными для жизни средствами.

Зарегистрированы случаи, когда качественный и количественный анализ пробиотика вместо заявленных лакто- и бифидобактерий показал наличие в его составе стафилококков; бифидобактерии, заявленные в составе 25 пробиотиков, реально содержались только в 4 продуктах (L. Morrelli, 2017). К тому же недостаточно определить только вид микроорганизма, необходимо определение штамма; желательным является также определение бактериального генома. Связано это с тем, что штамм может значительно изменять функции бактерий.

Отдельная проблема – количественный состав пробиотиков. Здесь стоит обратить внимание не только на заявленное количество колониеобразующих единиц, что не всегда соответствует действительности при проведении независимой экспертизы, но также на тот факт, что если речь идет о необходимости достоверной фармакологической эффективности, например при фармакокоррекции антибиотикоассоциированной диареи, количество колониеобразующих единиц не должно быть меньше 5 млрд. Это значит, что эффективность пробиотиков, содержащих менее 5 млрд колониеобразующих единиц, сомнительна [17].

Немаловажным критерием при выборе пробиотика в клинической практике является наличие доказательной базы по эффективности и безопасности каждого конкретного препарата.

Вариантом выбора в гинекологической практике может быть применение пробиотика Пробиз Фемина (Organosyn), состав которого приведен в табл. 2.

Таблица 2

Состав пробиотического комплекса Пробиз Фемина

Качественный состав	Количественный состав, КОЕ
<i>Lactobacillus acidophilus</i>	2,0×10 ⁹
<i>Lactobacillus rhamnosus</i>	2,0×10 ⁹
<i>Lactobacillus casei</i>	1,0×10 ⁹
<i>Lactobacillus reuteri</i>	2,0×10 ⁹
<i>Lactobacillus plantarum</i>	1,0×10 ⁹
<i>Lactobacillus fermentum</i>	1,0×10 ⁹
<i>Bifidobacterium bifidum</i>	1,0×10 ⁹
Лактоза	

Качественный состав препарата Пробиз Фемина подтвержден микробиологическим анализом и генотипированием с использованием полимеразно-цепной реакции. Количественный состав подтвержден сертификатами микробиологических исследований. Одна капсула пробиотика Пробиз Фемина содержит 10 млрд колониеобразующих единиц.

Данные о клинической эффективности Пробиз Фемины в гинекологической практике подтверждены рядом клинических исследований. В работе Ю.В. Давыдовой и соавторов (2015) [18] приведено изучение влияния Пробиз Фемины на особенности местного иммунитета и микробиоциноза влагалища у беременных с синдромом раздраженного кишечника (СРК). Одна группа пациенток получала стандартную терапию СРК – метрогил по 5 г 2 раза в сутки 5 дней. Второй группе к базовой терапии был добавлен пробиотик Пробиз Фемина по 1 капсуле 2 раза в день в течение 14 дней. Авторами установлено, что введение пробиотика Пробиз Фемина в терапию

способствует достоверному увеличению показателей местного иммунитета на фоне снижения контаминации кишечника. Более чем в 2 раза возросли титры IgA ($0,6 \pm 0,02$), sIgA ($0,82 \pm 0,09$) по сравнению с основной группой ($0,3 \pm 0,02$, $0,4 \pm 0,07$ соответственно). При этом наблюдалось тесное сопряжение процессов синтеза мономерного IgA и его секреторной формы ($r=0,40$; $p=0,008$). Значительные изменения зафиксированы при микробиологическом анализе биотопа фекалий и влагалища. О нормализации микробиоты до уровня среднестатистической нормы у здоровых беременных свидетельствует восстановление количества лактобактерий и отсутствие таких условных патогенов, как *Klebsiella*, *St. Saprophyticus*, *St. Epidermidis*, *St. epidermidis* (haem +), *Candida* и др. на фоне приема Пробиоз Фемины. Стандартная терапия не позволила добиться таких результатов.

В работе В.В. Каминского и соавторов (2014) [19] приведены результаты клинических наблюдений об эффективности пробиотика Пробиоз Фемина для восстановления вагинальной флоры у разных когорт пациенток с диагнозами кольпита специфической этиологии (хламидийной, уреаплазменной, микоплазменной) и бактериального вагиноза. Пробиоз Фемина назначали по 1 капсуле 2 раза в день 15 дней. У женщин, которые получали стандартную терапию при кольпите или вагините, наблюдали незначительное и нестойкое повышение титра молочнокислых бактерий с максимумом 1×10^6 КОЕ в 1 мл бактериального секрета. У группы пациенток, получавшей мультиштаммовый пробиотик Пробиоз Фемина, зарегистрировано быстрое прогрессирующее нарастание титра молочнокислых бактерий с максимумом 1×10^9 КОЕ в 1 мл бактериального секрета. Эффективность данного пробиотика в терапии кольпита и бактериального вагиноза подтверждена также в его способности снижать и поддерживать на постоянном уровне pH вагинального секрета, что является одним из условий нормализации вагинальной микробиоты. Следует отметить, что более высокую эффективность с учетом отдаленных последствий показала двухэтапная схема применения Пробиоз Фемины: на фоне основной терапии продолжение приема пробиотика после окончания базовой терапии. Включение в терапию кольпита и бактериального вагинита Пробиоз Фемины позволило добиться стойкого клинического эффекта выздоровления у

94,1 \pm 2,7% женщин, в отличие от 64,7 \pm 3,8% выздоровевших при применении стандартных схем лечения.

Также есть данные, подтверждающие клиническую эффективность пробиотика для оптимизации лечения патологии шейки матки [20]. Пациенткам с патологией шейки матки наряду с проведением радиохирургического лечения назначали перорально мультиштаммовый пробиотик Пробиоз Фемина. Установлено, что при введении Пробиоз Фемины в комплексную терапию неопухолевых заболеваний шейки матки отмечено уменьшение продолжительности кровянистых выделений из половых путей в послеоперационный период в среднем на 2,5 сут. Также применение Пробиоз Фемины способствует ускорению сроков эпителизации раневого дефекта (6,5 \pm 1,8 сут – в контрольной группе, 4,4 \pm 1,6 сут – в группе применения пробиотика).

Безопасность пробиотика Пробиоз Фемина подтверждена Информационным листом МЗ Украины [21], в котором приведены результаты клинических исследований не только эффективности, но и безопасности применения Пробиоз Фемины у беременных с СРК. Мультиштаммовый пробиотик Пробиоз Фемина хорошо переносился и не вызывал развития нежелательных реакций у данной когорты пациенток.

ВЫВОДЫ

Таким образом, подводя итоги изложенного выше, можно сделать следующие выводы:

1. Состояние микробиоты оказывает существенное влияние на развитие и протекание различных заболеваний у человека. Функциональная активность микробиоты женщины до и/или во время беременности имеет позитивную корреляционную связь со здоровьем будущего ребенка.
2. С целью восстановления дисбиотических нарушений необходимо применение пробиотиков.
3. Основными критериями для выбора пробиотика в клинической практике являются: качество препарата (доказанный качественный и количественный состав), эффективность и безопасность, подтвержденные доказательной клинической базой.
4. В гинекологической практике для различных когорт пациенток подтверждена эффективность и безопасность при применении мультиштаммового пробиотика Пробиоз Фемина (Organosyn).

Нормалізація мікробіоти у гінекологічній практиці. Критерії вибору пробіотика

Н.А. Цубанова, Т.В. Севастьянова, Е.С. Цубанова

У статті наведено аналіз сучасних досліджень щодо функціональної активності мікробіоти та зв'язок її зі станом здоров'я людини. Детально розглянуто питання щодо ролі дисбіозів у гінекологічній практиці. Наведено вимоги до сучасних пробіотичних препаратів. Встановлено, що одним з препаратів, які відповідають сучасним критеріям, є мультиштаммовий пробіотик Пробиоз Фемина (Organosyn), для якого накопичена достатня доказова база, яка дозволяє вважати його ефективним і безпечним пробіотиком для багатьох когорт пацієнтів.

Ключові слова: мікробіота, дисбіоз, мультиштаммовий пробіотик, Пробиоз Фемина.

Normalization of microbiota in gynecological practice. Criteria for selection of probiotic

N.A. Tsubanova, T.V. Sevastyanova, E.S. Tsubanova

The article analyzes modern research on the functional activity of microbiota and its relationship to the state of human health. A detailed consideration of the role of dysbiosis in gynecological practice. Requirements for modern probiotic drugs are given. It is established that one of the drugs that meet modern criteria is the multi-probiotic probiotic Probiz Femina (Organosyn), for which a sufficient evidence base has been accumulated, which makes it an effective and safe probiotic for many cohorts of patients.

Key words: microbiota, dysbiosis, multi-probiotic probiotic Probiz Femina.

Сведения об авторах

Цубанова Наталья Анатольевна – Кафедра общей фармации и безопасности лекарств Института повышения квалификации специалистов фармации, Национальный фармацевтический университет, 61002, г. Харьков, ул. Пушкинская, 53; тел.: (057) 706-35-81

Севастьянова Татьяна Вадимовна – Кафедра акушерства и гинекологии Харьковского национального университета им. В.Н. Каразина, 61022, г. Харьков, пл. Свободы, 4

Цубанова Элина Сергеевна – Харьковский национальный университет им. В.Н. Каразина, 61022, г. Харьков, пл. Свободы, 4

ПробіЗ Феміна

*Здорова Матуся –
здорова Дитина*



**РЕКОМЕНДОВАНО ДО ЗАСТОСУВАННЯ
ДЛЯ ВАГІТНИХ ЖІНОК**

*** МОЗ України, ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології НАМН України»
Укрмедпатентінформ МОЗ України. Інформаційний лист № 125-2016**

Інформація для розповсюдження серед медичних та фармацевтичних працівників на семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики та для розміщення у спеціалізованих виданнях, призначених для медичних установ та лікарів.
ТОВ "ОРГАНОСІН ЛТД" | м. Київ, 04112, Україна, вул. Сікорського, 8 | тел/факс +38(044) 456 99 33

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. The Impact of the Gut Microbiota on Human health: An Integrative View / J.C. Clemente, L.K. Ursell, L.W. Parfrey et al. // *Cell*. – 2012. – Vol. 148. – P. 1258–1270.
2. Robinson C.J., From structure to function: the ecology of host-associated microbial communities / C.J. Robinson, B.J. Bohannan, V.B. Young // *Microbiol Mol Biol Rev*. – 2010. – Vol. 74. – P. 453–476.
3. Robinson C.J., From structure to function: the ecology of host-associated microbial communities / C.J. Robinson, B.J. Bohannan, V.B. Young // *Microbiol Mol Biol Rev*. – 2010. – Vol. 74. – P. 453–476.
4. Ganai-Vonarburg S.C. Maternal microbiota and antibodies as advocates of neonatal health / S.C. Ganai-Vonarburg, T. Fuhrer, M. Gomez de Agüero // *Gut Microbes*. – 2017. – № 3. – P. 1–7.
5. Succession of microbial consortia in the developing infant gut microbiome / J.E. Koenig, A. Spor, N. Scalfone et al. // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. – 2011. – Vol. 108 (Suppl. 1). – P. 4578–4585.
6. Delivery mode shapes the acquisition and structure of the initial microbiota across multiple body habitats in newborns / M.G. Dominguez-Bello, E.K. Costello, M. Contreras et al. // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. – 2010. – Vol. 107. – P. 11971–11975.
7. Ley R.E. (2010). Obesity and the human microbiome / R.E. Ley // *Curr. Opin. Gastroenterol*. – 2010. – Vol. 26. – P. 5–11.
8. Human gut microbiota in obesity and after gastric bypass / H. Zhang, J.K. DiBaise, A. Zuccolo et al. // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. – 2009. – Vol. 106. – P. 2365–2370.
9. Metabolic syndrome and altered gut microbiota in mice lacking Toll-like receptor 5 / Vijay-Kumar M., Aitken J.D., Carvalho F.A., et al. // *Science*. – 2010. – Vol. 328. – P. 228–231.
10. Cucchiara S. Baby microbiome management / S. Cucchiara // I International Summit dedicated to the problems of microbiota. – Paris. – March 10, 2017. – P. 2.
11. Comparative metagenomics and population dynamics of the gut microbiota in mother and infant / P.A. Vaishampayan, J.V. Kuehl, J.L. Froula et al. // *Genome Biol. Evol*. – 2010. – Vol. 2. – P. 53–66.
12. Microbiota modulate behavioral and physiological abnormalities associated with neurodevelopmental disorders / E.Y. Hsiao, S.W. McBride, S. Hsien // *Cell*. – 2013. – Vol. 155 (7). – P. 1451–1463.
13. Dore J. Factors affecting the microbiota / J. Dore // I International Summit dedicated to the problems of microbiota. – Paris. – March 10, 2017. – P. 1.
14. Probiotics for the prevention of *Clostridium difficile*-associated diarrhea in adults and children / J.Z. Goldenberg, S.S. Ma, J.D. Saxton et al. // *Cochrane Database Syst Rev*. – 2013. – Vol. 5. – P. 246–234.
15. Successful therapy of *Clostridium difficile* infection with fecal Microbiota transplantation / P.C. Konturek, J. Koziel, W. Dieterich et al. // *J Physiol Pharmacol*. – 2016. – Vol. 67 (6). – P. 859–866.
16. Morrell L. / The role of qualitative composition of probiotics in vitro and in vivo / L. Morrell // I International Summit dedicated to the problems of microbiota. – Paris. – March 10, 2017. – P. 6.
17. Polanco A.I. Microbiota and gastrointestinal diseases / A.I. Polanco // *An Pediatr (Barc)*. – 2015. – Vol. 83 (6). – P. el-5.
18. Особенности местного иммунитета и микробиоциноза влагалища у беременных с синдромом раздраженного кишечника / В.Н. Тудай, А.Ю. Лиманская, А.Н. Мокрик и др. // *Здоровье женщины*. – 2015. – № 4 (100). – С. 1–3.
19. Эффективность пероральных пробиотиков для восстановления вагинальной флоры / В.В. Каминский, В.В. Коноплянко, Л.И. Воробей и др. // *Здоровье женщины*. – 2014. – № 6 (92). – С. 2–6.
20. Горяной В.А. Оптимизация лечения шейки матки / В.А. Горяной // *Искусство лечить*. – 2016. – № 2 (68). – С. 2–3.
21. Удосконалення лікування синдрому подразненого кишечника у вагітних / Ю.В. Давидова, А.Ю. Лиманська, О.М. Мокрик та ін. // *Інформаційний лист МОЗ України*, № 125 – 2016 від 12.05.2016 р.

Статья поступила в редакцию 24.10.17

Особливості діагностики парвовірусної інфекції під час вагітності

Н.П. Бондаренко¹, В.П. Лакатош¹, О.Ю. Костенко¹, П.В. Лакатош²

¹Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, м. Київ

²Перинатальний центр м. Києва

У статті представлені клініко-діагностичні дані 129 випадків інфікування парвовірусом В19 під час вагітності. Були оцінені серологічні та вірусологічні результати обстеження щодо парвовірусної інфекції у вагітних та плода. У 50,4% випадків головним фактором ризику інфікування парвовірусом В19 під час вагітності був побутовий контакт з дітьми, які хворіли на інфекційну еритему. Парвовірусну інфекцію діагностували у 27% вагітних з групи ризику щодо внутрішньоутробного інфікування плода. У 38% вагітних інфекція має асимптоматичний перебіг та може бути випадково діагностована шляхом виявлення антитіл до парвовірусу В19. У 62% парвовірусна інфекція під час вагітності має материнську та плодову симптоматику. У 70% материнська симптоматика вірусної інфекції корелює з плодовою симптоматикою. Трансплацентарна передача парвовірусу В19 при симптоматичних проявах інфікування відбувалася у 36,4% випадків. Основною плодовою симптоматикою парвовірусної інфекції є неімунна водянка плода. У структурі ехографічної діагностики внутрішньоутробних аномалій розвитку плода парвовірусну інфекцію виявляли у 4,7% випадків.

Ключові слова: парвовірусна інфекція, вагітність, симптоматика, діагностика.

Парвовірусна інфекція може мати серйозні негативні наслідки для категорій пацієнтів групи високого ризику. Це пацієнти, які мають гематологічні захворювання зі скороченим життям еритроцитів та порушенням імунної відповіді. Велику настороженість викликає інфікування парвовірусом В19 під час вагітності, з огляду на те, що такі фактори, як транзитрна фізіологічна імуносупресія та особливість гемопоєзу у плода, зумовлюють сприйнятливості вагітних до парвовірусної інфекції. Сучасні дані досліджень свідчать, що 50–60% жінок репродуктивного віку вже контактували з парвовірусом В19, тобто вже імунізовані проти вірусу. Поширеність інфекції є вищою під час епідемії і коливається у межах 3–20%, щорічний рівень сероконверсії варіює від 1,5–3% протягом ендемічного періоду та 10–35% протягом епідемій. Епідеміологічні прояви парвовірусної інфекції характеризуються сезонними спалахами [5, 6, 8].

Інфікування вагітних парвовірусом В19 має велику значущість в акушерстві, оскільки впливає як на перинатальну захворюваність, так і на смертність. За різними літературними даними, у 25–55% вагітних, інфікованих під час вагітності парвовірусною інфекцією, відбувається внутрішньоутробне інфікування плода. Трансплацентарна передача HPV19 ембріону є основною причиною загибелі плода, спонтанних абортів, фетальної анемії, неімунної водянки плода, синдрому затримки внутрішньоматкового розвитку та вроджених аномалій плода [5].

Цікавим, на наш погляд, є вплив парвовірусної інфекції на вагітних, який має великий діапазон клінічних аспектів та потребує детального вивчення.

За статистичними показниками близько 50% вагітних мають у крові IgG-антитіла до парвовірусної інфекції, інші

вагітні мають ризик захворіти під час вагітності залежно від епідеміологічної ситуації [6, 11].

Згідно з літературними даними, 49% вагітних мають асимптоматичний перебіг парвовірусної інфекції, 51% пацієнток відзначали підвищення температури тіла до 38°C, катаральні явища, висипи на обличчі, тілі або кінцівках, артралгії. Серед пацієнток, що втратили дитину внаслідок парвовірусної інфекції, тільки 27% можуть згадати симптоми вірусного захворювання під час вагітності. У 40% вагітних парвовірусна інфекція має симптоматику псевдогрипового синдрому, з головним болем та неспецифічною висипкою. У 45% випадках повідомляють про артралгії та гематологічні прояви, які призводять до анемії. Рідше повідомляють про серцеві та неврологічні прояви інфікування. Існує доказ взаємозв'язку парвовірусної інфекції з дисеритропоетичною анемією на тлі розвитку прееклампсії та еклампсії. Парвовірусна інфекція може призвести до транзитрної анемії у породіль, оскільки посилення еритропоєзу після пологів є фізіологічним явищем. Ризик розвитку анемії у вагітної у разі інфікування парвовірусом В19 зростає у 2,8 разу [3, 7, 9].

Парвовірусна інфекція під час вагітності може спричинити серйозні ускладнення у плода: фетальну анемію, неімунну водянку, внутрішньоутробну загибель. Ризик негативних наслідків внутрішньоутробного інфікування плода збільшується, коли зараження відбулось до 20-го тижня вагітності. Плід особливо вразливий до парвовірусу В19 в період його печінкової гемопоетичної активності, тому що тривалість циклу напіврозпаду еритроцитів у цей період коротший (50–57-а доба), ніж у більш пізні стадії еритропоєзу (кістковий мозок). Тяжка фетальна анемія призводить до розвитку застійної серцевої недостатності у плода, розвитку неімунної водянки. Найбільше випадків загибелі плода та мимовільних викиднів відбувається у I та II триместрах. Це пояснюється тим, що парвовірус В19 обмежується ураженням плаценти із залученням її в тяжкий процес. Плід або ембріон гине у зв'язку із неспроможністю плаценти як життєзабезпечувального органу, а можливо, від тяжкої цитопатичної інтоксикації. Інфікування у більш пізні терміни вагітності супроводжується розвитком плацентарної недостатності та загрози передчасних пологів [2, 5, 10].

Для діагностики парвовірусної інфекції існують багато методів: імуноферментний, імунофлюоресцентний, радіомаркування, смужки-індикатори. На сьогодні в Україні для серологічної діагностики парвовірусної інфекції застосовується у комерційних лабораторіях тест-система «ELISA», яка ґрунтується на імунофлюоресцентному аналізі визначення антитіл IgM та IgG до парвовірусу В19. Ці тести підходять тільки для сироватки матері та плода. Серологічна діагностика парвовірусної інфекції під час вагітності досить суперечлива, низка робіт підтверджують високий рівень серонегативності IgM до парвовірусу у вагітних, інфікованих В19. За даними літератури, у серед-

ньому рівень серонегативності IgM у інфікованих парвовірусом жінок варіював у межах 14–62%. Тому базувати діагностику парвовірусу B19 лише на дослідженнях антитіл IgM може призвести до хибнонегативних результатів. Більш значущим щодо серологічної діагностики є імуноферментний аналіз Імуноблот, що застосовується для визначення кількості антитіл IgM та IgG до рекомбінантних антигенів, пов'язаних із структурними білками парвовірусу B19 (VP1, VP2, VLP, NS1) [1, 4, 5, 11].

Упровадження у практику молекулярної діагностики ДНК вірусу такого методу, як полімеразна ланцюгова реакція, сприяло успішній діагностиці вродженої парвовірусної інфекції у плода за використання різних біологічних матеріалів, наприклад зразків кісткового мозку. Крім того, можливо використання ДНК-діагностики парвовірусу B19 у зразках навколоплідних вод, сироватки крові плода, асцитичної рідини, які отримують під час пренатальної діагностики [4].

Щодо необхідності обов'язкового обстеження на парвовірус B19 у комплексі TORCH проводиться достатньо багато дискусій. Одна з причин – це вартість обстеження, яка є досить високою у співвідношенні з реальною кількістю вагітних, інфікованих парвовірусом B19. Крім того, на сьогодні не існує надійної терапевтичної стратегії та систематички ведення вагітності у разі внутрішньоутробного інфікування парвовірусом B19. У співвідношенні з іншими вірусними захворюваннями частка парвовірусу B19 становить 1–10%. Тим не менш важливо проводити діагностику цієї інфекції під час вагітності, оскільки своєчасна терапія плода та своєчасне розродження значно впливають на показник перинатальної смертності.

Мета дослідження: оцінювання ефективності діагностики парвовірусної інфекції під час вагітності шляхом аналізу клініко-лабораторних та інструментальних результатів обстеження вагітних, інфікованих парвовірусом B19.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Був проведений аналіз клініко-діагностичних даних щодо парвовірусної інфекції у вагітних. Критеріями включення до основної групи були: позитивна відповідь серологічної діагностики IgM (з або без специфічних до парвовірусу B19 IgG) та/або вірусне обтяження ДНК парвовірусу B19 у крові вагітних. Материнські специфічні антитіла (IgM, IgG) до парвовірусу B19 та вірусне ДНК-навантаження в крові були кількісно оцінені у вагітних різних категорій, враховували клінічні (симптоми у матері та плода) та епідеміологічні фактори (скринінг під час вагітності на підставі підозри наявності контакту з інфікованим). Як діагностику внутрішньоматкового інфікування застосовували вірусологічні дослідження амніотичної рідини або біоптату плаценти. Клінічні дані оцінювали для моніторингу результатів вагітності згідно з задокументованими лабораторно-діагностичними даними інфікування. У контрольну групу увійшли 120 не інфікованих парвовірусом B19 вагітних.

Були використані серологічні та вірусологічні методи дослідження парвовірусної інфекції, а саме:

1. Серологічна діагностика парвовірусу B19 у сироватці крові вагітних за допомогою:

– імуноферментного методу «ELISA» для визначення антитіл IgG та IgM до парвовірусу B19 у сироватці крові, яке проводили за допомогою тест-системи ELISA фірми DRG (США). Принцип полягає у тому, що антитіла зі зразка сироватки крові для аналізу поєднуються з імуноглобулінами, спрямованими проти попередньо закріплених людських антитіл. Потім добавляють специфічний інгібований білок парвовірусу B19, який фіксується на антитілах.

– імуноферментного методу Імуноблот, який виконували за допомогою тест-системи EUROIMMUN (Німеччина).

Він полягав у визначенні антитіл IgG та IgM, зв'язаних зі структурними білками парвовірусу B19 (VP1, VP2 та NS1). Аналіз полягає у тому, що після очищення рекомбіновані антитіла поділяють шляхом електрофорезу за їхньою молекулярною масою, потім переносять на нітроцелюлозну мембрану. Мембрану розрізають на окремі стрічки. Стрічки інкубують разом зі зразком сироватки крові для аналізу. Під час інкубації специфічні антитіла із зразка з'єднуються з відповідними білковими стрічками. Після видалення вільних антитіл проводять повторну інкубацію зі спареними анти-IgG або IgM людини. У кінці реакція фарбування дозволяє візуалізувати антитіла, поєднані з антигенами парвовірусу B19 у формі стрічок. Інтерпретація результатів:

Референтні значення ІФА (ELISA) IgM та IgG index values:

- позитивний $R \geq 1,0$;
- сумнівний – $0,8 \leq R < 1,1$;
- негативний $R < 0,8$.

Референтні показники ІБ (Імуноблот) з рекомбінантними антигенами:

- Ig M + гостра інфекція позитивні до структурованих білків капсидів B19 – VP1, VLP, VP2, NS1 (NS1 спричинює апоптоз клітин);
- IgG VP1+ сероконверсія (пожиттєво);
- IgG VLP (повільно зникає протягом 3 міс);
- IgG VP2+ (зникає протягом 6 міс від первинного інфікування) VLP (повільно знижується протягом 3 міс);
- IgG NS1+ (асоціюються з тривалою гострою інфекцією або персистувальною віремією).

2. Визначення кількісних ДНК парвовірусу B19 у крові вагітних виконували за допомогою полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР) та гібридаційної флуоресцентної детекції з використанням комплексу реагентів фірми «АмплиСенс» (Росія). Передача вірусу від матері до плода оцінювали шляхом аналізу діагностичних даних кількісного визначення ДНК парвовірусу B19 (МО/мл) у біологічному матеріалі: кров плода, навколоплідні води, плацента.

Амніоцентез виконували шляхом абдомінальної пункції, починаючи з 15–17-го тижня вагітності у разі розвитку неімунної водянки плода та інших вад розвитку. Фетальний каріотип оцінювали як диференціальну діагностику хромосомних аномалій у плода. Проводили ехографічні дослідження плода та плаценти; як діагностику фетальної анемії використовували доплерометричні дослідження кровотоку артерії пуповини середньої церебральної артерії. Неімунну водянку у плода встановлювали за результатами візуалізації аномального накопичення рідини у більш ніж в 1 потенційній порожнині тіла плода.

Ризик викидня після амніоцентезу оцінювали в 0,5–1% випадків. За допомогою ультразвукового дослідження визначали місце для пункції та забору навколоплідних вод (близько 20 мл) з метою проведення ДНК-діагностики парвовірусу B19 за допомогою ПЛР.



Мал.1. Фактори ризику виникнення гострої форми інфекційної еритеми B19 залежно від контактів з хворими дітьми

Таблиця 1

Розподіл основної групи вагітних за симптоматичними проявами

Група за клінічним проявом парвовірусної інфекції під час обстеження	I група – I триместр вагітності		II група – II триместр вагітності		III група – III триместр вагітності		Усього	
	Абс. число	%	Абс. число	%	Абс. число	%	Абс. число	%
Асимптоматична	6	13,3	19	39,5	24	66,7	49	38
Симптоми у матері	30	66,6	11	23	6	16,7	47	36,4
Симптоми у плода	9	20,1	18	37,5	6	16,7	33	25,6
Усього	45	34,8	48	37,2	36	27,9	129	100

Таблиця 2

Показники лабораторних діагностичних маркерів парвовірусної інфекції у вагітних, n

Клінічна група	IgM+	IgM-	IgG+	IgG-	ПЛР ДНК ПВ В19			
					Кров матері	Кров плода	АР	Плацента
Асимптомна (n=49)	38	11	27	22	16	НД	НД	-
Симптоми у матері (n=47)	21	26	6	41	40	НД	НД	15
Симптоми у плода (n=33)	24	9	28	5	25	3	16	13
Усього, абс. число (%)	83 (64,4)	46 (35,6)	61 (47,2)	68 (52,7)	81 (62,8)	3 (2,3)	16 (12,4)	28 (21,7)
Контрольна (n=120)	-	120	38	82	-	-	-	-
Усього, %		100	31,6	68,3	-	-	-	-

Примітка. НД – немає даних для дослідження, $p < 0,05$.

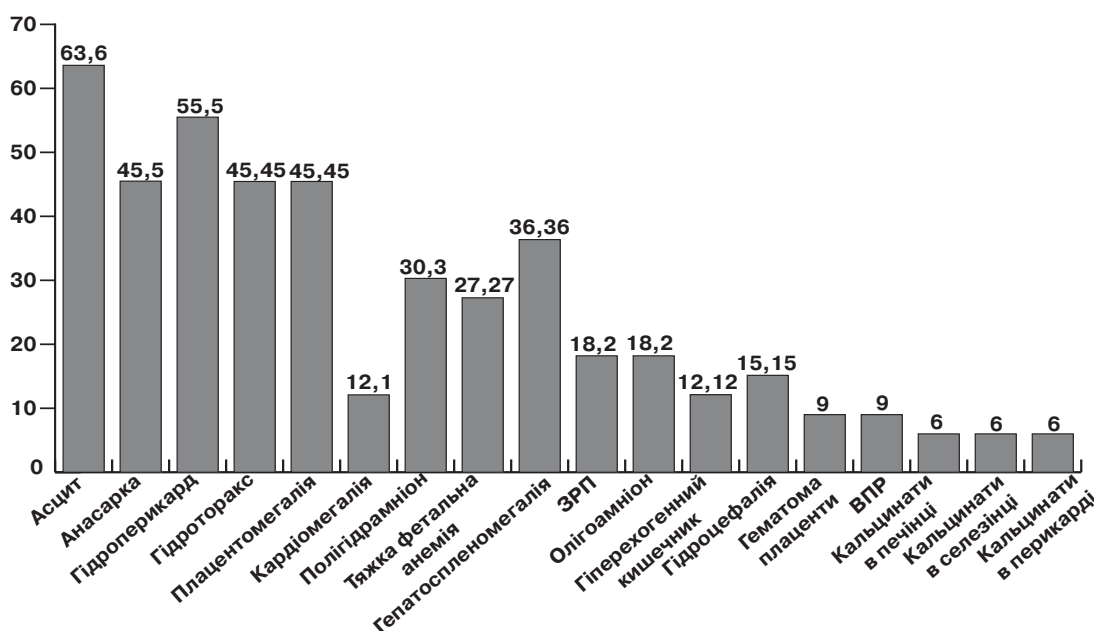
Результати досліджень були статистично оброблені. Статистичне оброблення включало коефіцієнт Стьюдента, критерій Фішера. Значення $p < 0,05$ вважали достовірним.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ
ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

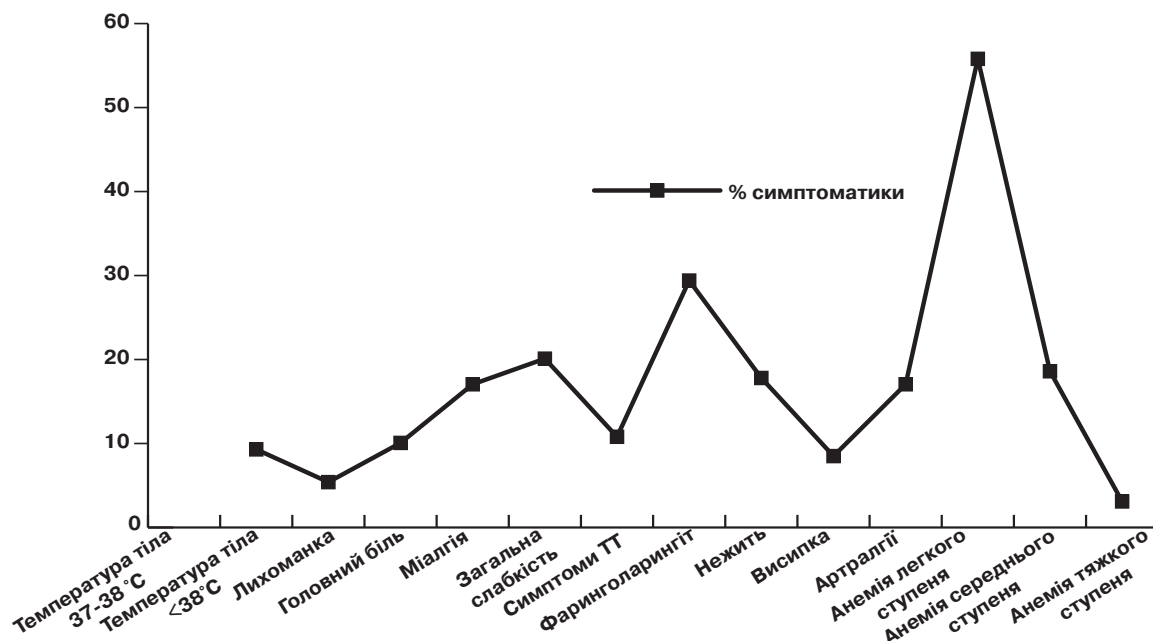
У результаті проведення досліджень були представлені клініко-діагностичні дані 129 випадків інфікування парвовірусом В19 під час вагітності. Усього протягом періоду з січня 2012 р. до травня 2017 р. було обстежено на парвовірусну інфекцію 478 вагітних, які мали ризик інфікування. Під час проведення серологічних та вірусологічних обстежень було встановлено, що 153/478 (32%) пацієнток були вже імунізо-

вані проти парвовірусу В19, тобто мали у минулому парвовірусну інфекцію. У сироватці крові цих вагітних визначали лише специфічні антитіла IgG до парвовірусу В19; 196/478 (41%) вагітних ніколи не інфікувалися парвовірусом В19, про що свідчили негативні результати лабораторної діагностики парвовірусної інфекції; 129/478 (27%) мали позитивні показники вірусологічних та серологічних маркерів парвовірусної інфекції (вони увійшли до основної досліджуваної групи, яку поділили на 3 групи за термінами гестації та симптоматичними проявами інфікування – табл. 1). Віковий діапазон жінок – 19–39 років, середній вік становив 26,6 року.

Серед 129 вагітних, інфікованих парвовірусною інфекцією, клінічні симптоматичні прояви вірусного захво-



Мал. 2. Характеристика ехографічних проявів симптоматики парвовірусної інфекції у плода



Мал. 3. Характеристика симптоматичних проявів парвовірусної інфекції у вагітних основної групи

рювання були виявлені у 36,4% випадках. У 25,5% вагітних фіксували плодовою симптоматику парвовірусної інфекції під час ехографічних обстежень; у 37,9% вагітних констатували асимптомний перебіг інфекції, яку було виявлено у ході звичайного скрінінгу через контакт з інфікованими дітьми дошкільного та молодшого шкільного віку (мал. 1).

У 96 вагітних проводили порівняння значень результатів імуноферментних аналізів «ELISA» та Імуноблот. Отримали такі дані: сумнівну відповідь реакції антитіл імуноблотингу IgM/IgG до рекомбінантних антигенів парвовірусу B19 отримували при значеннях імуноферментного аналізу «ELISA» $0,575 \pm 0,058 IV$. Позитивні результати – відповідно при значеннях $0,754 \pm 0,097 IV$. Результати діагностики парвовірусу шляхом імуноферментного аналізу «ELISA» відповідали середнім наближеним значенням IgM $2,098 \pm IV$ (index values) та IgG $1,660 \pm IV$ (index values). Вагітні, у яких діагностували первинну гостру вірусну інфекцію у сироватці крові, у 83/129 (64,3%) випадках мали IgM до парвовірусу B19 або співвідношення високих IgM та низьких IgG (табл. 2). У 46/129 (35,6%) вагітних гостра парвовірусна інфекція була діагностована за допомогою ПЛР з наявністю ДНК парвовірусу B19 у крові за негативних або сумнівних результатів серології крові. ДНК парвовірусу B19 визначали у крові у 81/129 (62,7%) інфікованих вагітних. У 35/129 (27%) вагітних з гострою парвовірусною інфекцією B19 спостерігалась віремія у крові на тлі специфічних антитіл. Ніякої кореляції між позитивним результатом ПЛР та часом появи клінічних симптомів інфікування у вагітних не встановлено, оскільки у третині випадків зафіксовано безсимптомний перебіг інфекції.

Основні ехографічні прояви неімунної водянки, індукованої парвовірусною інфекцією: фетальна анемія, асцит, анасарка, гідроторакс, у тяжких випадках – ексудативний перикардит, гепатоспленомегалія, набряк плаценти, багатоводдя (мал. 2). У середньому ознаки внутрішньоутробного ураження плода діагностували у 20,3 тиж гестації. Материнська симптоматика парвовірусної інфекції корелювала з внутрішньоутробними аномальними проявами у плода (мал. 3). Більшість вагітних з симптоматикою у плода свідчили під час анкетування про перенесені клінічні симптоми інфікування вірусом у минулому. У 70% випадків симптомного

прояву інфекції у матері розвивалась симптоматика у плода. Інтервал реалізації симптоматичних проявів у плода від первинного інфікування матері становив у середньому 5,6 тиж. Зразки навколоплідних вод та сироватки пуповинної крові, які були зібрані у групі з плодовою симптоматикою, засвідчили високий рівень віремії в амніотичній рідині. Частота позитивної ДНК парвовірусу B19 у крові новонародженого становила 2,3%. Діагностика вертикальної передачі парвовірусу B19 становила 36,4%.

У клінічній групі вагітних з плодовою симптоматикою у більшості випадків була відзначена довготривала віремія на тлі слабкої гуморальної відповіді. Це спрямовує на вивчення імунологічного статусу інфікованих вагітних, оскільки не тільки термін вагітності визначає реалізацію негативного наслідку парвовірусної інфекції для плода.

ВИСНОВКИ

1. Асимптоматичний прояв інфікування парвовірусом B19 спостерігався у 38% випадків, а клінічний прояв інфекції – у 62% випадків.
2. Доцільно під час діагностики парвовірусної інфекції застосовувати поєднання полімеразної ланцюгової реакції та імуноферментного аналізу, оскільки вірусне обтяження крові матері передувє піковим показникам антитіл IgM до парвовірусу B19 та плодовій симптоматичності.
3. Трансплацентарна передача парвовірусу B19 плоду і відбувалася у 36,4% випадків.
4. Симптоматичний прояв інфекції у матері корелював з виникненням ехографічної симптоматики у плода у 70% випадків.
5. При сумнівних титрах IgM та низькому титрі ДНК парвовірусу B19 у крові матері рекомендується застосування методики Імуноблот або визначення авідету IgG до рекомбінантних антигенів VP1, VPL, VP2, NS1 парвовірусу для мінімізації або запобігання використанню небажаних УЗД та інвазивних діагностик.
6. У випадках розвитку симптоматики парвовірусної інфекції у плода у крові матері спостерігається довготривала віремія (ДНК B19 до 120 днів) та запізнена гуморальна відповідь.

Особенности диагностики парвовирусной инфекции во время беременности

Н.П. Бондаренко, В.П. Лакатош, О.Ю. Костенко, П.В. Лакатош

Features of diagnosis of parvovirus infection during pregnancy

N.P. Bondarenko, W.P. Lakatoch, O.J. Kostenko, P.W. Lakatoch

В статье представлены клинико-диагностические данные 129 случаев инфицирования парвовирусом B19 во время беременности. Были оценены серологические и вирусологические результаты обследования по поводу парвовирусной инфекции у беременных и плода. В 50,4% случаев основным фактором передачи инфекции являлся бытовой контакт беременной с детьми, которые болели инфекционной эритемой. Парвовирусную инфекцию диагностировали в 27% случаев у беременных, находящихся в группе риска внутриутробного инфицирования плода. У 38% беременных инфекция протекает асимптоматически и может быть случайно выявлена методом определения антител к парвовирусу B19. В 62% парвовирусная инфекция во время беременности проявляется материнской и плодовой симптоматикой. В 70% материнская симптоматика вирусной инфекции коррелирует с симптоматикой у плода. Трансплацентарная передача парвовируса B19 при симптоматических проявлениях инфекции происходила в 36,4% случаев. Основным клиническим симптомом парвовирусной инфекции у плода является развитие неиммунной водянки. В структуре эхографической диагностики внутриутробных аномалий развития плода парвовирусную инфекцию выявляли в 4,7% случаев.

Ключевые слова: парвовирусная инфекция, беременность, симптоматика, диагностика.

Clinical and diagnostic data of 129 cases of parvovirus B19 infection during pregnancy are presented. Serological and virological results of parvovirus infection examination of pregnant women and fetuses were evaluated. In 50.4% of cases, the main factor of disease transmission is physical contact of pregnant woman with children who had infectious erythema.

Parvovirus infection is diagnosed in 27% of cases pregnant women at a risk of intrauterine infection during pregnancy. In 38% of pregnant women, the infection is asymptomatic and can be accidentally detected by the method of determining antibodies to parvovirus B19. In 62% cases maternal and fetal symptoms manifest in parvovirus infection during pregnancy.

In 70% of maternal symptoms correlates with fetus symptoms. Diagnosis of transplacental transmission of parvovirus B19 with symptomatic manifestations of infection occurs in 36.4%. The main clinical symptom of fetal parvovirus infection is the development of non-immune hydrop. In the structure of echographic diagnosis of intrauterine anomalies of fetal development, parvovirus infection occurs in 4.7%.

Key words: parvovirus infection, pregnancy, symptomatology, diagnostics.

Сведения об авторах

Бондаренко Наталья Петровна – Кафедра акушерства и гинекологии № 1 Национального медицинского университета имени А.А. Богомольца, 03150, г. Киев, ул. Предславинская, 9; тел.: (044) 522-87-65, (067) 404-41-77. *E-mail:* nataliabondarenko@gmail.com

Лакатош Владимир Павлович – Кафедра акушерства и гинекологии № 1 Национального медицинского университета имени А.А. Богомольца, 03150, г. Киев, ул. Предславинская, 9. *E-mail:* pb7@health.kiev.ua

Костенко Ольга Юрьевна – Кафедра акушерства и гинекологии № 1 Национального медицинского университета имени А.А. Богомольца, 03150, г. Киев, ул. Предславинская, 9. *E-mail:* Kostenko.dok@gmail.com

Лакатош Павел Владимирович – Перинатальный центр г. Киева, 03150, г. Киев, ул. Предславинская, 9. *E-mail:* pb7@health.kiev.ua

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Матвеев В.А. Клинико-лабораторная характеристика B19-парвовирусной инфекции / В.А. Матвеев, Н.В. Процаева, Е.О. Самоилович, М.А. Ермолович // Инфекционные болезни. – 2008. – Т. 6, № 3. – С. 33–37.
2. Chiasaka H. Parvovirus B19 and the pathogenesis of anaemia / Chiasaka H., Morita., Yaegashi N., Sugamura K. // Rev Med Virol. 2003 Nov-Dec: 13 (6): 347–59.
3. de Jong EP. Parvovirus B19 infection in pregnancy new insights and management. /de Jong EP, Walther FJ, Kroes AC, Oepkes D. // Prenatal Diagn 2011, 31: 419–25.
4. Dijkmans AC. Parvovirus B19 in pregnancy: prenatal diagnosis and management of fetal complications. /Dijkmans AC., de Jong EP., Dijkmans BA., Lopriore E., Vosses A., Walther FJ, et al. // Curr Opin Obstet Gynecol 2012; 24: 95–101. doi: 10.1097/GCO.0b013e3283505a9d.
5. Enders M, Weidner A, Zoellner I, Searle K, Enders G. Fetal morbidity and mortality after acute human parvovirus B19 infection in pregnancy: prospective evaluation of 1018 cases. Prenat Diagn 2004;24:513–8. doi: 10.1002/pd.940.
6. Harger JH. Prospective evaluation of 618 pregnant women exposed to parvovirus B19: risk and symptoms. / Harger JH, Adler SP, Koch WC, Harger GF. //ObstetGynecol 1988; 91: 413–30.
7. SeveP. Systemic manifestations of Parvovirus B19 infections / SeveP, FerryT, Charhon A, //Rev Med Interne. 2004Oct;25(10) 740–51.
8. Ziyaeyan M. The seroprevalence of parvovirus B19 infection among to-be-married girls, pregnant women and their neonates in Shiraz, Iran / Ziyaeyan M., Rasouli M., Alborzi A. //Jpn J Infect Dis. 2005 Apr; 58 (2): 95–7.
9. Tohoku J. Clinical manifestations and outcomes of parvovirus B19 infection during pregnancy in Japan //Exp Med. 2006 Aug;209 (4): 277–83.
10. JinXu. Hydrops Fetalis Secondary to Parvovirus B19Infections/ Jin Xu, MD, Thomas C. Raff, MD, Nabil S. Muallem, MD, and A. George Neubert, MD.//JABFP. January- February 2003; Vol16 № 1:63–68.
11. Joan Crane. Parvovirus B19 Infection in Pregnancy /Joan Crane, MD, St. John's NL William Mundle //J Obstet Gynaecol Can 2014; 36(12): 1107–1116.

Статья поступила в редакцию 24.10.17

Взаємозв'язок між станом детрузора і тонусом товстої кишки та їхнім сфінктерним апаратом у жінок з гіперактивним сечовим міхуром

С.О. Возіанов¹, М.П. Захараш², Ю.М. Захараш², Н.А. Севастьянова¹, П.В. Чабанов¹, В.Ю. Угаров¹, А.С. Репринцева³

¹ДУ «Інститут урології НАМН України», м. Київ

²Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, м. Київ

³КНП «Центр первинної медико-соціальної допомоги № 2» Солом'янського району, м. Київ

Мета дослідження: підвищення ефективності діагностики та лікування жінок з гіперактивним сечовим міхуром, поєднаною нейрогенною патологією нижніх сечових шляхів та дистального відділу товстої кишки.

Матеріали та методи. У дослідження були включені 73 жінки. Під час оцінювання симптомів клінічних проявів та даних ЕМГ та УФМ було визначено дві групи хворих: перша група – жінки з підвищеним тонусом нервово-м'язових структур за гіперкінетичним типом; друга група – жінки з підвищеним тонусом нервово-м'язових структур за гіпокінетичним типом. У першій групі були обстежені 37 жінок, середній вік яких становив $44,5 \pm 2,3$ року, а тривалість захворювання – $16,7 \pm 1,6$ міс. У другу групу дослідження увійшли 36 жінок, середній вік яких становив $43,4 \pm 2,1$ року, а середня тривалість захворювання – $19,7 \pm 1,5$ міс.

Результати. Проведене лікування засвідчило клінічно високу ефективність застосування електростимуляції залежно від стану тонусу нервово-м'язових структур нижніх сечових шляхів та дистального відділу товстої кишки, що підтверджено даними УФМ та ЕМГ.

Заключення. Отримані дані дозволили розробити та оптимізувати методи лікування жінок з гіперактивним сечовим міхуром, поєднаною нейрогенною патологією нижніх сечових шляхів та дистального відділу товстої кишки.

Ключові слова: нейрогенні розлади сечовивідання, нейрогенна дисфункція кишечника, детрузор, урофлоуметрія, електроміографія.

За останні десятиліття спостерігається зростання кількості хворих з поєднаною нейрогенною патологією нижніх сечовивідних шляхів і дистальних відділів товстої кишки. Це є причиною соціальної дезадаптації, професійної непридатності та інвалідизації пацієнтів. Тому підвищення ефективності лікування хворих із поєднаною нейрогенною патологією нижніх сечовивідних шляхів і дистальних відділів товстої кишки є надзвичайно актуальним [1–3].

Основним напрямком лікування хворих з поєднаною нейрогенною патологією нижніх сечових шляхів та дистальних відділів товстої кишки на сьогодні є медикаментозна терапія. Незважаючи на значну кількість використовуваних препаратів, відзначається недостатня їхня ефективність, висока ймовірність подальшого рецидиву захворювання, а також частота й вага побічних проявів та наявність групи пацієнтів з вираженими протипоказаннями до їхнього застосування. Це змушує вести пошук більш ефективних і безпечних методів лікування. Із цією метою представляється перспективним лікування з використанням немедикаментозної терапії [4–6].

Мета дослідження: підвищення ефективності діагностики та лікування жінок з гіперактивним сечовим міхуром,

поєднаною нейрогенною патологією нижніх сечових шляхів та дистального відділу товстої кишки.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

У дослідження були включені 73 жінки з гіперактивним сечовим міхуром, поєднаною нейрогенною патологією нижніх сечових шляхів та дистального відділу товстої кишки.

Діагностика функціональних порушень сечового міхура та товстої кишки складалася зі збирання скарг і анамнезу, клінічного обстеження, УЗД-методів обстеження, а також додаткових методів обстеження, серед яких основне місце посідали уродинамічне та електроміографічне дослідження. Застосування наведених методів обстеження мало за мету виявлення причин виникнення розладів сечовивідання та акту дефекації у хворих з поєднаною нейрогенною патологією нижніх відділів сечовивідної системи і нижніх відділів товстої кишки. Урофлоуметричне обстеження (УФМ) хворих проводили на апараті MERCUR 4000. Для проведення електроміографії (ЕМГ) сечового міхура та дистального відділу товстої кишки та їхнього сфінктерного апарату використовували електроміограф «Медікор».

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Під час оцінювання симптомів клінічних проявів та даних ЕМГ та УФМ було визначено дві групи хворих: перша група – жінки з підвищеним тонусом нервово-м'язових структур за гіперкінетичним типом; друга група – жінки з підвищеним тонусом нервово-м'язових структур за гіпокінетичним типом.

У першій групі були обстежені 37 жінок, середній вік яких становив $44,5 \pm 2,3$ року, а тривалість захворювання – $16,7 \pm 1,6$ міс. Середній показник полакіурії у цій групі пацієнток до лікування становив $17,8 \pm 1,5$ разу, ніктурії – $4,4 \pm 0,5$ разу на добу, імперативних позивів – $5,6 \pm 0,4$ разу на добу, а імперативне нетримання сечі відзначали у середньому $3,6 \pm 0,4$ разу на добу. Оцінка за опитувальником PPBS становила у середньому $4,9 \pm 0,5$ бала.

Оцінювання симптомів клінічних проявів патології дистальних відділів товстої кишки до лікування засвідчило, що закріп відзначали у хворих першої групи у середньому $2,1 \pm 0,2$ разу, нетримання газів – $3,4 \pm 0,2$ разу, нетримання рідкого калу – $1,8 \pm 0,2$ разу, нетримання твердого калу – $1,6 \pm 0,1$ разу. Під час оцінювання показників опитувальника CRADI-8 було отримано у цій групі хворих до лікування у середньому $16,4 \pm 0,2$ бала.

Обстежуючи м'язові структури сечового міхура та товстої кишки за допомогою ЕМГ, визначили середнє значення різниці біопотенціалів детрузора – $49,1 \pm 2,9$ мкВ, стінки тов-

стої кишки – $62,5 \pm 2,1$ мкВ, на внутрішньому сфінктері сечового міхура – $44,2 \pm 2,4$ мкВ, на зовнішньому сфінктері – $63,1 \pm 2,7$ мкВ. Під час оцінювання сфінктерного апарату товстої кишки спостерігали на внутрішньому сфінктері $55,3 \pm 1,5$ мкВ, а на зовнішньому сфінктері – $71,2 \pm 2,8$ мкВ.

Показники урофлоуметрії у хворих цієї групи були наступні: середнє значення основних показників – об'єм сечовипускання (V) становив $224 \pm 4,7$ мл, час сечовипускання (T) – $9,3 \pm 0,8$ с, максимальна об'ємна швидкість потоку сечі (Q_{\max}) – $31,7 \pm 1,5$ мл/с, середня швидкість сечовипускання (Q_{ave}) – $24,1 \pm 1,4$ мл/с, час досягнення максимальної швидкості (TQ_{\max}) – $6,3 \pm 0,3$ с.

У другу групу дослідження увійшли 36 жінок, середній вік яких становив $43,4 \pm 2,1$ року, а середня тривалість захворювання – $19,7 \pm 1,5$ міс.

Середній показник полакіурії у цій групі пацієнток 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, імперативне нетримання сечі відзначали у середньому $2,7 \pm 0,2$ разу на добу. Оцінка за опитувальником PPBC становила у середньому $4,3 \pm 0,7$ бала.

Оцінювання симптомів клінічних проявів патології дистальних відділів товстої кишки до лікування засвідчило, що закріп відзначали у хворих другої групи 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. Під час оцінювання за опитувальником CRADI-8 було отримано у цій групі хворих до лікування у середньому $14,1 \pm 0,2$ бала.

ЕМГ м'язових структур сечового міхура та товстої кишки зафіксувала середнє значення різниці біопотенціалів детрузора $27,6 \pm 1,1$ мкВ, стінки товстої кишки – $46,2 \pm 1,1$ мкВ, на внутрішньому сфінктері сечового міхура – $25,2 \pm 1,3$ мкВ, на зовнішньому сфінктері – $39,4 \pm 0,9$ мкВ. Під час оцінювання сфінктерного апарату товстої кишки спостерігалось на внутрішньому сфінктері $42,5 \pm 1,4$ мкВ, а на зовнішньому сфінктері – $53,3 \pm 1,5$ мкВ.

За даними урофлоуметрії у хворих цієї групи середні значення основних показників були такими: об'єму сечовипускання (V) – $312 \pm 10,2$ мл, часу сечовипускання (T) – $29,3 \pm 1,9$ с, максимальної об'ємної швидкості потоку сечі (Q_{\max}) – $16,6 \pm 1,6$ мл/с, середньої швидкості сечовипускання (Q_{ave}) – $10,4 \pm 1,2$ мл/с, часу досягнення максимальної швидкості (TQ_{\max}) – $5,8 \pm 0,4$ с.

Отримані результати обґрунтовують відповідну тактику лікування для кожної із категорій хворих. У випадках, коли середня швидкість сечовипускання нижче 15 мл/с і показники ЕМГ детрузора нижче $33,5$ мкВ, була використана електростимуляція за стимульовальною методикою. У разі величин показників вище за 15 мл/с та $33,5$ мкВ відповідно було використано гальмівну методику електростимуляції.

Після проведення лікування хворих першої групи фіксували значне покращання як клінічних, так і результатів ЕМГ та УФМ. Відзначено, що полакіурія зменшилась до $9,2 \pm 0,8$ разу на день – $93,5\%$ ($p < 0,05$), ніктурія – у $2,3 \pm 0,1$ разу – $91,3\%$ ($p < 0,001$), імперативні позиви – до $2,9 \pm 0,1$ разу на добу – $93,1\%$ ($p < 0,05$), нетримання сечі – у $1,9 \pm 0,1$ разу – $89,5\%$ ($p < 0,05$).

Що стосується оцінювання ефективності лікування на підставі опитувальника PPBC, то покращання становило $2,6 \pm 0,1$ бала – $88,5\%$ ($p < 0,001$).

Щодо симптомів дистальних відділів товстої кишки у хворих цієї групи було відзначено, що кількість закріпів зменшилась до $1,1 \pm 0,1$ разу – $90,9\%$ ($p < 0,001$), нетримання газів – до $1,8 \pm 0,1$ разу – $88,9\%$ ($p < 0,001$), нетримання рідкого калу – до $1,0 \pm 0,1$ разу – 80% ($p < 0,05$), нетримання твердого калу – до $0,9 \pm 0,01$ разу – $77,8\%$ ($p < 0,05$). Під час оцінювання даних опитувальника CRADI-8 було отримано зменшення до $8,9 \pm 0,1$ бала – $84,3\%$ ($p < 0,05$).

Різниця біопотенціалів м'язових структур сечового міхура та товстої кишки становила: детрузора – $34,7 \pm 1,2$ мкВ, де покращання зафіксовано на $41,5\%$ ($p < 0,001$), стінки товстої кишки – $55,6 \pm 2,1$ мкВ – $12,4\%$ ($p < 0,05$), на внутрішньому сфінктері сечового міхура – $31,4 \pm 1,7$ мкВ – $40,8\%$ ($p < 0,001$), на зовнішньому сфінктері – $45,8 \pm 2,5$ мкВ – $37,8\%$ ($p < 0,001$). Під час оцінювання сфінктерного апарату товстої кишки спостерігалось на внутрішньому сфінктері $49,2 \pm 2,1$ мкВ – $12,4\%$ ($p < 0,05$), а на зовнішньому сфінктері – $64,1 \pm 2,1$ мкВ – 11% ($p < 0,05$) відповідно.

Після закінчення лікування показники УФМ змінювались наступним чином: об'єм сечовипускання (V) становив $244 \pm 4,9$ мл – $8,2\%$ ($p < 0,01$), час сечовипускання (T) – $11,8 \pm 0,9$ с – $21,2\%$ ($p < 0,05$), максимальна об'ємна швидкість потоку сечі (Q_{\max}) – $27,1 \pm 1,5$ мл/с – 17% ($p < 0,05$), середня швидкість сечовипускання (Q_{ave}) – $20,7 \pm 1,3$ мл/с – $16,4\%$ ($p < 0,05$), час досягнення максимальної швидкості (TQ_{\max}) – $8,1 \pm 0,6$ с – $22,3\%$ ($p < 0,01$).

Після лікування хворих другої групи також зафіксовано значне покращання як клінічних, так і лабораторних результатів ЕМГ та УФМ. Відзначено, що полакіурія зменшилась до $8,2 \pm 0,9$ разу на день – $76,8\%$ ($p < 0,02$), ніктурія – $1,7 \pm 0,01$ разу – $88,2\%$ ($p < 0,001$), імперативні позиви зменшились до $2,4 \pm 0,1$ разу на добу – $87,5\%$ ($p < 0,001$), нетримання сечі – на $1,5 \pm 0,1$ разу – 80% ($p < 0,001$). Що стосується оцінювання ефективності лікування на підставі опитувальника PPBC, то покращання становило $2,4 \pm 0,1$ бала – $79,2\%$ ($p < 0,01$).

Щодо симптомів дистальних відділів товстої кишки у хворих цієї групи, то відзначено, що кількість закріпів зменшилась до $1,7 \pm 0,1$ разу – $88,2\%$ ($p < 0,01$), 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 – $76,5\%$ ($p < 0,001$). Під час оцінювання даних опитувальника CRADI-8 було отримано зменшення до $7,9 \pm 0,1$ бала – $78,5\%$ ($p < 0,001$).

Різниця біопотенціалів м'язових структур сечового міхура та товстої кишки становила: детрузора – $33,2 \pm 1,2$ мкВ, де покращання зафіксовано на $16,9\%$ ($p < 0,001$), стінки товстої кишки – $51,2 \pm 1,5$ мкВ – $9,8\%$ ($p < 0,01$), на внутрішньому сфінктері сечового міхура – $29,2 \pm 1,4$ мкВ – $13,7\%$ ($p < 0,05$), на зовнішньому сфінктері – $42,2 \pm 1,0$ мкВ – $10,9\%$ ($p < 0,05$). Під час оцінювання сфінктерного апарату товстої кишки спостерігалось на внутрішньому сфінктері $47,4 \pm 1,5$ мкВ – $10,3\%$ ($p < 0,05$), а на зовнішньому сфінктері – $61,7 \pm 2,1$ мкВ – $13,6\%$ ($p < 0,01$) відповідно.

Показники УФМ після лікування були наступними: об'єм сечовипускання (V) становив $259 \pm 8,6$ мл – $20,5\%$ ($p < 0,001$), 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 – $41,5\%$ ($p < 0,01$).

Проведене лікування засвідчило клінічно високу ефективність застосування електростимуляції залежно від стану тону сечово-м'язових структур нижніх сечових шляхів та дистального відділу товстої кишки, що підтверджено даними УФМ та ЕМГ.

ВИСНОВКИ

1. Електроміографія та урофлоуметрія дозволяють об'єктивізувати взаємозв'язок між станом детрузора і тону товстої кишки та їхнім сфінктерним апаратом.

2. Одержані результати були підставою для обґрунтування принципів диференційного підходу до лікування хворих з поєднаною нейрогенною патологією нижніх сечовивідних шляхів і дистальних відділів товстої кишки.

Взаимосвязь между состоянием детрузора и тонусом толстой кишки**и их сфинктерного аппарата у женщин с гиперактивным мочевым пузырем****С.А. Возианов, М.П. Захараш, Ю.М. Захараш, Н.А. Севастьянова, П.В. Чабанов, В.Ю. Угаров, А.С. Репринцева**

Цель исследования: повышение эффективности диагностики и лечения женщин с гиперактивным мочевым пузырем, сочетанной нейрогенной патологией нижних мочевых путей и дистального отдела толстой кишки.

Материалы и методы. В исследование были включены 73 женщины. При оценке симптомов клинических проявлений и данных ЭМГ и УФС были определены две группы больных: первая группа – женщины с повышенным тонусом нервно-мышечных структур по гиперкинетическому типу; вторая группа – женщины с повышенным тонусом нервно-мышечных структур по гипокинетическому типу. В первой группе были обследованы 37 женщин, средний возраст которых составлял $44,5 \pm 2,3$ года, а длительность заболевания – $16,7 \pm 1,6$ мес. Во вторую группу исследования вошли 36 женщин, средний возраст которых составлял $43,4 \pm 2,1$ года, а средняя продолжительность заболевания – $19,7 \pm 1,5$ мес.

Результаты. Проведенное лечение показало клинически высокую эффективность применения электростимуляции в зависимости от состояния тонуса нервно-мышечных структур нижних мочевых путей и дистального отдела толстой кишки, что подтверждено данными УФС и ЭМГ.

Заключение. Полученные данные позволили разработать и оптимизировать методы лечения женщин с гиперактивным мочевым пузырем, сочетанной нейрогенной патологией нижних мочевых путей и дистального отдела толстой кишки.

Ключевые слова: нейрогенные расстройства мочеиспускания, нейрогенная дисфункция кишечника, детрузор, урофлоуметрия, электромиография.

The relationship between detrusor state and tone of the large intestine and their sphincter apparatus in women with hyperactive urinary bladder**S.A. Vozianov, M.P. Zakharash, Yu.M. Zakharash, N.A. Sevast'yanova, P.V. Chabanov, V.Yu. Ugarov, A.S. Reprintseva**

The objective: increase the effectiveness of diagnosis and treatment of women with a hyperactive bladder, combined neurogenic pathology of the lower urinary tract and distal colon.

Patients and methods. The study included 73 women. In assessing the symptoms of clinical manifestations and EMG and UFS data, two groups of patients were identified: the first group – women with increased tone of the neuro-muscular structures of the hyperkinetic type; the second group – women with an increased tone of the neuro-muscular structures of the hypokinetic type. In the first group, 37 women were examined, whose mean age was 44.5 ± 2.3 years, and the duration of the disease was 16.7 ± 1.6 months. The second group included 36 women, whose average age was 43.4 ± 2.1 years, and the average duration of the disease was 19.7 ± 1.5 months.

Results. The performed treatment showed clinically high efficiency of electrostimulation application depending on the state of the tone of the neuromuscular structures of the lower urinary tract and the distal part of the large intestine, which is confirmed by the data of UFS and EMG.

Conclusion. The obtained data allowed to develop and optimize methods of treatment of women with hyperactive urinary bladder with a combined neurogenic pathology of the lower urinary tract and distal division of the large intestine.

Key words: neurogenic disorders in urination, intestine neurogenic dysfunction, detrusor, uroflowmetry, electromyography.

Сведения об авторах

Возианов Сергей Александрович – ГУ «Институт урологии НАМН Украины», 04053, г. Киев, ул. В. Винниченко, 9-А; тел./факс: (044) 486-55-52

Захараш Михаил Петрович – Национальный медицинский университет имени О.О. Богомольца, 01030, г. Киев, б-р Т. Шевченко, 17; тел./факс: (044) 235-52-89

Захараш Юрий Михайлович – Национальный медицинский университет имени О.О. Богомольца, 01030, г. Киев, б-р Т. Шевченко, 17; тел./факс: (044) 235-52-89

Севастьянова Наталья Анатольевна – ГУ «Институт урологии НАМН Украины», 04053, г. Киев, ул. В. Винниченко, 9-А; тел./факс: (044) 486-55-52

Чабанов Павел Викторович – ГУ «Институт урологии НАМН Украины», 04053, г. Киев, ул. В. Винниченко, 9-А; тел./факс: (044) 486-55-52

Угаров Владимир Юрьевич – ГУ «Институт урологии НАМН Украины», 04053, г. Киев, ул. В. Винниченко, 9-А; тел./факс: (044) 486-55-52

Репринцева Анастасия Святославовна – КНП «Центр первичной медико-социальной помощи №2» Соломенского района, 03110, г. Киев, ул. Соломенская, 17

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. 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.
2. Nurko S. Coexistence of constipation and incontinence in children and adults / S. Nurko, S.M. Scott // *Best Practice & Research Clinical Gastroenterology.* – 2011. – Vol. 25, № 1. – P. 29–41.
3. Diagnosis and Treatment of Overactive Bladder (Non-Neurogenic) in Adults: AUA/SUFU Guideline / E.A. Gormley, D.J. Lightner, K.L. Burgio[et al.] // *The Journal of Urology.* – 2012. – Vol. 188, Issue 6, Supplement. – P. 2455–2463.
4. Samaranayake C.B., Luo C.,

- Plank A.W., Merrie A.E., Plank L.D., Bissett I.P., 2010. «Systematic review on ventral rectopexy for rectal prolapse and intussusception». *Colorectal disease: the official journal of the Association of Coloproctology of Great Britain and Ireland* 12 (6): 504–12.
5. Abrams P., Andersson K.E., Bird L. et al. Fourth International Consultation on Incontinence Recommendations of

- the International Scientific Committee: Evaluation and treatment of urinary incontinence, pelvic organ prolapse and fecal incontinence. *Neurourol Urodyn.* 2010; 29:213–240.
6. Stohrer M, Castro-Diaz D, Chartier-Kastler E, Kramer G, Mattiasson A, Wyndaele J.J. Guidelines on neurogenic lower urinary tract dysfunction. *Prog Urol.* 2007 May; 17:703–55.

Статья поступила в редакцию 20.10.17

От недостаточности лютеиновой фазы к гипоталамо-гипофизарно-яичниковой дисфункции

В.А. Заболотнов¹, В.И. Шатило¹, А.Н. Рыбалка², А.В. Куприяненко¹

¹КВНУ «Житомирский институт медсестринства» ЖОР

²Крымская медицинская академия, г. Симферополь

В статье представлен систематический обзор основных патогенетических механизмов возникновения и развития недостаточности лютеиновой фазы (НЛФ) и ее связи с гипоталамо-гипофизарно-яичниковой дисфункцией. Приведены характеристики клинических вариантов протекания данной патологии и ее последствий для репродуктивного здоровья женщины. Приведен перечень современных методов диагностики НЛФ и краткие характеристики диагностических исследований, необходимых для правильного установления диагноза согласно современным стандартам и протоколам. Представлен обзор современных методов лечения НЛФ, направленных на коррекцию дефицита прогестерона, ликвидацию гиперпролактинемии и нивелирование воздействия хронического стресса на организм.

Ключевые слова: недостаточность лютеиновой фазы, прогестерон, Витекс священный, Мастодинон®.

В 1949 году Г. Джонс, доктор медицинских наук, впервые описал дефицит лютеиновой фазы (ДЛФ) [2]. В отечественной литературе данное состояние обычно определяется как недостаточность лютеиновой фазы (НЛФ) [1].

После введения в медицинскую литературу этого определения Джонса среди специалистов в области репродуктивной эндокринологии ДЛФ (НЛФ) был предметом многочисленных дискуссий. Отмечают, что ДЛФ был диагностирован у 3–20% пациентов, которые являются бесплодными, и у 5–60% пациентов с невынашиванием беременности [3]. Считают, что у женщин с бесплодием и невынашиванием беременности в результате недостаточной выработки прогестерона происходит неадекватная секреторная трансформация эндометрия [4, 5].

В отечественной литературе описание основных патогенетических механизмов менструального цикла сводится к тому, что НЛФ является наиболее частой функциональной патологией яичников и выражается в гипофункции желтого тела [2]. Гипофункция желтого тела возникает вследствие недостаточности синтеза прогестерона, что определяет нарушение секреторной трансформации эндометрия [6].

Сегодня во многих источниках и статьях на территории СНГ и в Украине НЛФ рассматривают как самостоятельное состояние, а то и заболевание [6–8].

Основными симптомами и критериями диагностики являются:

- Базальная температура
- Низкий уровень прогестерона во вторую фазу цикла
- Биопсия эндометрия
- УЗИ органов малого таза.

Согласно Приказу МОЗ Украины № 624 от 03.11.2008 г. [9] критериями диагностики НЛФ являются:

- Определение разницы базальной температуры (разница между наиболее низким значением в первую фазу и наиболее высоким во вторую фазу составляет менее 0,4 °С);
- Определение соотношения уровней прогестерона в первую и во вторую фазу менструального цикла (меньше чем в 10 раз);

- Определение реологических свойств цервикальной слизи (неадекватно высокий цервикальный индекс по шкале Marici);

- Определение динамики симптома «зрачка» (закрытие канала шейки матки после 21-го дня цикла);

- Гиполютеиновый тип мазка по данным гормональной кольпоцитологии (сохраняется высокий кариопикнотический индекс при снижении эозинофильного индекса);

- Двукратное гистологическое исследование пайпель-биоптатов эндометрия на 22–24-й день цикла (трехдневное отставание эндометрия от фазы цикла).

Таким образом, арсенал диагностических возможностей, позволяющих выявить НЛФ, базируется на анализе результатов тестов функциональной диагностики, уровня прогестерона и гистологического исследования эндометрия.

В качестве же основных методов лечения НЛФ [1] предлагается использовать препараты, поддерживающие лютеиновую фазу, – хорионический гонадотропин и препараты прогестерона (инъекционные формы, микронизированный прогестерон, ретропрогестерон).

В связи с тем что накоплены важные научные сведения, такой несколько упрощенный подход к данной проблеме требует пересмотра и более глубокого научного осмысления с учетом имеющихся современных научных данных.

Некоторые хронологические вехи в изучении эндокринологии размножения у особей женского пола [10]:

- 1932 год – высказано предположение о регуляции секреции гипофизарных гонадотропинов по механизму обратной связи – Мур (Moore) и Прайс (Price);

- 1932 год – высказано предположение об участии ЦНС в регуляции секреции гонадотропинов по механизму обратной связи – Холвер (Hohlweg), Юнкманн (Junkmann).

Гипоталамо-гипофизарно-яичниковая ось

Гормоны, высвободившиеся из гипоталамуса, гипофиза и яичников, зависят друг от друга, формируется так называемая гипоталамо-гипофизарно-яичниковая ось (рис. 1). Секреция гормонов из этих желез изменяется через механизм обратной связи, работающей через эту ось.

Цепи обратной связи различаются по местам и характеру ответа (ингибирующий или стимулирующий). Длинная петля обратной связи относится к обратным эффектам овариальных стероидов на гипоталамус и на гипофиз. Это, как правило, ингибирующее (отрицательное) влияние, но оно может быть и стимулирующим (положительным – преовуляторным). Короткая петля обратной связи относится к обратным эффектам гонадотропинов (фолликулостимулирующего гормона – ФСГ, лютеинизирующего гормона – ЛГ и т.д.) на секрецию гонадолиберина путем взаимодействия между нейротрансмиттерами и гипофизарными гонадотропинами. ФСГ и ЛГ оказывают негативное влияние обратной связи на производство гонадотропин-рилизинг-гормона (ГнРГ) гипоталамусом. Ультракороткая петля обратной связи относится к ауторегуляции высвобождающихся гормонов гипоталамуса.

На гипоталамо-гипофизарно-яичниковую ось оказывают влияние ожирение или, наоборот, значительное снижение массы тела, чрезмерные физические нагрузки и т.д.

Ось может быть также модифицирована гормонами, высвобождаемыми из щитовидной железы или надпочечников. Изменения в секреции тиреоидных гормонов и пролактина нарушают секрецию ГнРГ и приводят к нарушениям в гипоталамо-гипофизарно-яичниковой оси: повышенная секреция тиреотропного рилизинг-гормона при гипотиреозе может привести к гиперпролактинемии, стимулируя синтез и секрецию пролактина лактотрофами. Гиперпролактинемия может, в свою очередь, ингибировать секрецию ГнРГ непосредственно путем воздействия на пролактиновые рецепторы или косвенно за счет повышения уровней гипоталамического дофамина и опиоидных пептидов [11, 12].

Представленные выше данные свидетельствуют о том, что яичники и производство ими гормонов не являются автономными, а находятся под сложным регулирующим влиянием других органов (гормонов) с формированием гипоталамо-гипофизарно-яичниковой оси.

Основой гормональных нарушений при НЛФ не является относительная или абсолютная недостаточность прогестерона. Данное состояние связано с абсолютной недостаточностью половых гормонов (эстрогенов, прогестерона), нарушением физиологической секреции гонадотропных гормонов (ФСГ, ЛГ, пролактина и т.д.) либо нарушением их соотношения [13].

Мы разделяем мнение практического комитета Американского общества репродуктивной медицины, опубликованного в 2015 году свое мнение относительно клинической значимости, принципов диагностики и лечения НЛФ [12].

Современные данные о методах диагностики НЛФ

Динамика базальной температуры признается, с одной стороны, устаревшим методом, но с другой – помогает определить, произошла ли овуляция и когда. Метод не очень точный, зато доступный и простой. Графики могут демонстрировать ановуляторные циклы. Если овуляции нет, о НЛФ говорить не приходится.

Нормальная лютеиновая фаза продолжается от 12 до 14 дней.

При НЛФ наблюдаются укорочение лютеиновой фазы (если в норме она длится 14 дней, то при патологии сокращается до 10 дней в среднем), маленькая разница температур до и после овуляции [14].

Короткая лютеиновая фаза первично была описана как интервал ≤ 8 дней от пика ЛГ. Она ассоциируется с низкими уровнями ФСГ, нарушениями выброса ФСГ и ЛГ или соотношения ФСГ/ЛГ. Именно эти нарушения в фолликулярной фазе приводят к снижению уровней эстрогена и прогестерона в лютеиновой фазе.

Однако, учитывая, что короткая лютеиновая фаза может диагностироваться у молодых здоровых девушек с регулярным менструальным циклом, клинические последствия короткой лютеиновой фазы остаются до конца неясными, отмечается в документе [11, 12].

Измерение концентрации гормонов в крови

Другой общепринятой методикой, используемой для выявления НЛФ, является измерение уровней прогестерона в сыворотке крови. При НЛФ определяется низкий уровень прогестерона (в соответствующие дни цикла).

Важным является то, что прогестерон секретируется импульсивно и отражает импульсы ЛГ, при этом его уровни могут колебаться до восьмикратного изменения в течение

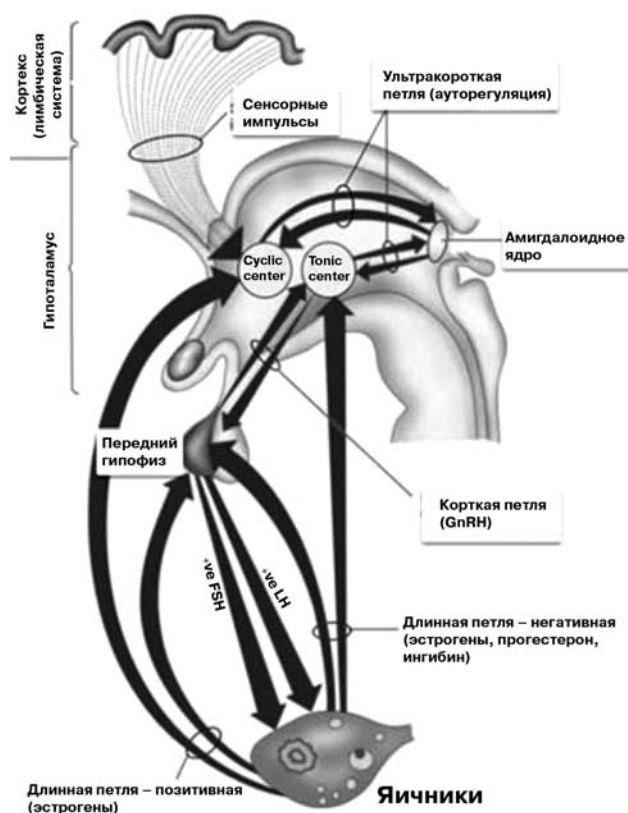


Рис. 1. Гипоталамо-гипофизарно-яичниковая ось

90 мин [15]. В отсутствие беременности уровни прогестерона достигают максимума спустя 6–8 дней после овуляции [16]. Чтобы определить пиковые уровни прогестерона, необходимо определить время овуляции, но это, как правило, проблематично. Для определения овуляции можно использовать тесты на ЛГ в моче, но ложноположительный скачок ЛГ выявляют более чем у 7% женщин с регулярными менструальными циклами [17].

К сожалению, сегодня нет никакой стандартной характеристики секреции прогестерона во время лютеиновой фазы у нормальных фертильных женщин [18]. Никакая минимальная концентрация прогестерона в сыворотке крови не определяет «фертильность» лютеиновой функции. Кроме того, функция желтого тела изменяется от цикла к циклу у нормальных фертильных женщин. Поэтому определение случайных уровней прогестерона в сыворотке крови не является эффективным клиническим диагностическим инструментом для оценивания соответствия лютеиновой фазы. Как только беременность наступает, желтое тело стимулируется хорионическим гонадотропином человека (ХГЧ), чтобы производить прогестерон.

Таким образом, на основании определения уровня прогестерона в сыворотке крови нельзя установить точный диагноз, так как уровни гормонов и в норме могут значительно колебаться, и на данное исследование мы не можем опираться для диагностики НЛФ.

Биопсия эндометрия

Распространено мнение, что биопсия эндометрия (БЭ) – «золотой стандарт» для диагностики лютеиновой недостаточности. Тем не менее, проспективные, слепые, рандомизированные клинические испытания свидетельствуют о том, что биопсия эндометрия является неточным инструментом

для дифференциации фертильных женщин детородного возраста от женщин с НЛФ (бесплодием).

Несмотря на более чем 50-летнюю историю использования БЭ, ее стандартизация для оценки гистологических критериев не была создана, и недавние исследования ставят под сомнение ценность данного метода. На основании проведенных исследований сделан вывод, что клиническая полезность БЭ в качестве рутинного теста сомнительна [19–24].

Данные о высокой распространенности НЛФ в некоторых отчетах понятны, учитывая изменчивость гистологии эндометрия, как у разных женщин, так и у одной и той же женщины в последующих циклах. Добавьте к этому вариации в сроках биопсии и меж- и внутринаблюдаемые изменения в интерпретации гистологии. Очевидно, реальное значение БЭ для оценки лютеиновой фазы имеет только исторический интерес [19].

В то же время у 6–10% женщин, которые являются здоровыми, имеются перечисленные выше клинические симптомы дефицита лютеиновой фазы. И хотя факт ключевой роли прогестерона в процессах имплантации и эмбрионального развития несомненен, специалисты Американского общества репродуктивной медицины отмечают, что доказательной базы НЛФ как одной из причин невынашивания беременности и бесплодия на сегодня нет [11].

Это подтверждает необходимость более глубокого понимания физиологических изменений в менструальном цикле и в вариациях, которые могут быть патологическими [3].

Подводя итог сказанному выше, напрашивается однозначный вывод. На сегодня в клинической практике **не существует повторяющихся, патофизиологических соотношений и стандартов для диагностики НЛФ**, чтобы различать фертильных женщин и бесплодных. Роль определения базальной температуры, уровня ЛГ, лютеинового уровня прогестерона, БЭ и другие диагностические критерии не установлены и не могут быть рекомендованы для диагностики НЛФ [12].

Учитывая отсутствие клинических критериев для установления диагноза НЛФ, от этого определения в настоящее время целесообразно отказаться.

При бесплодии (невынашивании) часто не выявляют явных причин бесплодия, но определяют критерии, свидетельствующие об эндокринных нарушениях. В таких ситуациях диагностируют **гипоталамо-гипофизарно-яичниковую дис-**

функцию. Это согласуется с МКБ-10 и отражает суть патофизиологических нарушений в генезе бесплодия (невынашивания).

При наличии бесплодия (невынашивания) и симптомокомплекса, свидетельствующего об эндокринологических нарушениях, диагноз формулируется следующим образом:

I. Бесплодие (невынашивание беременности),

II. Гипоталамо-гипофизарно-яичниковая дисфункция.

Лечение

Поскольку синдром гипоталамо-гипофизарно-яичниковой дисфункции – это не отдельное заболевание, а только проявление серьезных эндокринных нарушений в организме, то и лечить его нелегко.

Зачастую этиологию эндокринных форм бесплодия (невынашивания беременности) однозначно установить не представляется возможным. Поэтому выбор лечебных средств для коррекции гипоталамо-гипофизарно-яичниковой дисфункции проводят эмпирически.

К лечению гипоталамо-гипофизарно-яичниковой дисфункции целесообразно подходить комплексно, воздействуя на организм в целом, пытаясь помочь восстановить физиологическое функционирование эндокринной системы [13].

Лечение гипоталамо-гипофизарно-яичниковой дисфункции при бесплодии (невынашивании) имеет свои особенности и подходы.

Первый подход: коррекция любого основного заболевания при установленной этиологии – гиперпролактинемии, дисфункции гипоталамуса, щитовидной железы и т.д.

Второй подход: эмпирическое лечение гипоталамо-гипофизарно-яичниковой дисфункции (на основе ограниченных достоверных данных):

- содействие внутриматочному созреванию эндометрия,
- повышение имплантационных качеств эндометрия,
- поддержка и развитие ранней беременности.

Индукция овуляции:

- улучшение предовуляторной фолликулярной динамики,
- улучшение функции желтого тела,
- использование агентов, которые вызывают овуляцию, улучшают функцию желтого тела и исходы зачатия [12].

Важным аспектом является то, что недостаточно просто назначить препараты прогестерона – это малоэффективно.



Рис. 2. Влияние *Vitex agnus-castus* на гипоталамо-гипофизарно-яичниковую ось

Не доказана эффективность (полезность) назначения прогестерона в течение двух недель после овуляции в цикле без вспомогательных репродуктивных технологий [12].

Никакого лечения гипоталамо-гипофизарно-яичниковой дисфункции (НЛФ) не было показано, чтобы улучшить исходы беременности в естественных, не стимулированных циклах [12].

Лютеиновая поддержка после процедур вспомогательных репродуктивных технологий с прогестероном или ХГЧ улучшает исходы беременности. В то же время ХГЧ повышает риск развития гиперстимуляции яичников.

Низкий уровень прогестерона, определенный во время или после установления диагноза ранней беременности, не должен использоваться, чтобы начать терапию с применением прогестерона.

Трейси Джонсон [25] считает лучшей стратегией при лечении эндокринного бесплодия следующее:

1. Уменьшение уровня стресса – стресс является очень важным фактором, способствующим низкому уровню прогестерона. Организм «крадет» прогестерон, чтобы синтезировать больше кортизола во время сильного стресса.

2. Моно- или комплексное использование компонентов для поддержания уровня прогестерона:

- *экстракта Витекса священного* (Мастодион®, Циклодинон®),
- *мелатонина* (обычно назначают по 1–2 таблетки непосредственно перед сном),
- *витамина В₆* (50 мг (1 таблетка) 1–2 раза в сутки, курс лечения 1–2 мес).

3. Если нет существенных изменений после 2-х циклов, может быть полезным применение акупунктуры.

Для тех, кто выбирает более естественный способ повышения уровня прогестерона, решением может быть применение экстрактов *Vitex Agnus castus* – VAC (иначе известного как *Chasteberry*). Небольшое дерево, произрастающее в Средиземноморье, используется на протяжении веков для лечения многих видов женских проблем, включая бесплодие. В век доказательной медицины предпочтение следует отдавать стандартизированным по содержанию циклических дитерпенов экстрактам VAC. Таким экстрактом является BNO 1095 – действующее вещество препаратов Мастодион® и Циклодинон®. Исследования установили, что он влияет на удлинение лютеиновой фазы. Данный экстракт является наиболее изученным как в преclinical экспериментах, так и в рандомизированных, плацебо-контролируемых исследованиях. Его применение приводит к ликвидации гиперпролактинемии и повышению продукции ЛГ (способствуя возникновению овуляции), что, в свою очередь, повы-

шает уровни прогестерона во время лютеиновой фазы цикла [26–29].

В связи с проведенными научными исследованиями в фитотерапии отдают предпочтение VAC (Мастодион®, Циклодинон®), результатом действия которого является восстановление уровня гормонов, регулирующих овуляцию и продукцию эстрогенов (рис. 2).

Терапия специальным экстрактом VAC – BNO 1095 (Мастодион®, Циклодинон®) нормализует метаболизм эстрогенов, приводя к увеличению уровня 2-гидроксиэстрогена и снижению уровня токсичного метаболита эстрогенов 16 α -гидроксиэстрогена. Под действием препарата Мастодион® происходит нормализация соотношений фракций 2ОНЕ1 / 16 α -ОНЕ1 – с 1,24 до 2,35, тогда как терапия плацебо сопровождается тенденцией к ухудшению данных параметров – с 1,23 до 1,12 [30]. Кроме того, эффективность данного экстракта была доказана в ходе рандомизированных, двойных слепых плацебо-контролируемых исследований. Они подтвердили его высокую эффективность при нарушениях, ассоциированных с ПМС и НЛФ.

ВЫВОДЫ

Учитывая, что отсутствуют диагностические критерии для диагностики НЛФ, а само понятие «НЛФ» при бесплодии (невывнашивании) не отражает сути патофизиологических изменений, так как яичники не функционируют изолированно, а работают под взаимным влиянием с гипоталамусом и гипофизом, формируя гипоталамо-гипофизарно-яичниковую ось, от понятия «НЛФ» в настоящее время необходимо отказаться.

При бесплодии (невывнашивании), когда не ясны этиологические факторы, но определяются симптомы, свидетельствующие об эндокринных нарушениях, целесообразно диагностировать гипоталамо-гипофизарно-яичниковую дисфункцию.

Лечение гипоталамо-гипофизарно-яичниковой дисфункции при бесплодии (невывнашивании) должно быть направлено на коррекцию любого основного заболевания, вызвавшего дисфункцию, а именно: гиперпролактинемии, патологию гипоталамуса, щитовидной железы, синдром поликистозных яичников, стимуляцию овуляции.

При бесплодии (невывнашивании), имея ограниченные достоверные данные о причине патологии, следует проводить комплексное эмпирическое лечение гипоталамо-гипофизарно-яичниковой дисфункции: уменьшить уровень стресса, использовать растительные лекарственные средства – *Vitex agnus-castus* (Мастодион®, Циклодинон®), мелатонин, витамин В₆, применяя акупунктуру, стимуляцию овуляции.

Від недостатності лютеїнової фази до гіпоталамо-гіпофізарно-яєчникової дисфункції

В.А. Заболотнов, В.Й. Шатило, А.Н. Рыбалка, А.В. Куприяненко

У статті представлений систематичний огляд основних патогенетичних механізмів виникнення і розвитку недостатності лютеїнової фази (НЛФ) і її зв'язку з гіпоталамо-гіпофізарно-яєчником дисфункцією. Наведено характеристики клінічних варіантів перебігу даної патології та її наслідків для репродуктивного здоров'я жінки. Наведено перелік сучасних методів діагностики НЛФ і характеристики діагностичних досліджень, необхідних для правильного встановлення діагнозу відповідно до сучасних стандартів і протоколів. Представлений огляд сучасних методів лікування НЛФ, спрямованих на корекцію дефіциту прогестерону, ліквідацію гиперпролактинемії і нівелювання впливу хронічного стресу на організм.

Ключові слова: недостатність лютеїнової фази, прогестерон, Вітекс священний, Мастодион®.

From lack of luteal phase to hypothalamic-pituitary-ovarian dysfunction

V.A. Zabolotnov, V.Y. Shatylo, A.N. Rybalka, A.V. Kupryyanenko

The article presents a systematic review of the main pathogenetic mechanisms of the onset and development of insufficiency of the luteal phase (NLF) and its association with hypothalamic-pituitary-ovarian dysfunction. The characteristics of clinical variants of the course of this pathology and its consequences for the reproductive health of women are given. The list of modern methods of NLF diagnosis and brief characteristics of diagnostic studies necessary for correct diagnosis according to current standards and protocols are presented. The review of modern methods of treatment of NLF aimed at correcting the deficit of progesterone, the elimination of hyperprolactinemia and leveling the effects of chronic stress on the body is presented.

Key words: insufficiency of the luteal phase, progesterone, Vitex sacred, Mastodyn®.

Сведения об авторах

Заболотнов Виталий Александрович – Кафедра «Сестринское дело» КВНУ «Житомирский институт медсестринства» ЖОР, 10002, г. Житомир, ул. Большая Бердичевская, 46/15; тел.: (096) 068-49-42. E-mail: vaz@crimea.com

Шатило Виктор Иосифович – КВНУ «Житомирский институт медсестринства» ЖОР, 10002, г. Житомир, ул. Большая Бердичевская, 46/15

Рыбалка Анатолий Николаевич – Кафедра акушерства, гинекологии и перинатологии Крымской медицинской академии, 295051, Республика Крым, г. Симферополь, бульвар Ленина, 5/7

Куприяненко Анжела Васильевна – Кафедра «Сестринское дело» КВНУ «Житомирский институт медсестринства» ЖОР, 10002, г. Житомир, ул. Большая Бердичевская, 46/15

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Недостатність лютеїнової фази: нові підходи до вирішення старих проблем // Жіночий лікар. – 2007. – № 3. – С. 4.
2. Jones GES: Some newer aspects of the management of infertility. JAMA 1949;141:1123–1129.
3. Joro Sabino Cunha-Filho and oth. Physiopathological Aspects of Corpus Luteum Defect in Infertile Patients with Mild/Minimal Endometriosis J Assist Reprod Genet. 2003 Mar; 20(3): 117–121.
4. Ohara A, Mori T, Tai S, Ban C, Narimoto K. Functional differentiation in steroidogenesis of two types of luteal cells isolated from mature human corpora lutea of menstrual cycle. J Clin Endocrinol Metab. 1987; 65: 1192–1200.
5. Hinney B, Henze C, Kuhn W, Wuttke W. The corpus luteum insufficiency: A multifactorial disease. J Clin Endocrinol Metab. 1996;81:565–570.
6. Нейроэндокринная патология в гинекологии и акушерстве: Руководство для врачей / И.А. Гилязутдинов, З.Ш. Гилязутдинова, И.М. Боголюбова и др. – 2006.
7. Гинекология. Национальное руководство/ Под ред. Кулакова В.П., Савельевой Г.М., Манухина И.Б. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. – 1088 с.
8. Марченко А.А. Желтое тело. Механизмы формирования и регресса// Гинекология. – 2008. – Т. 2, № 5. – С. 136–139.
9. Наказ МОЗ України від 03.11.2008 р. № 624.
10. Теппермен Дж., Теппермен Х. Физиология обмена веществ и эндокринной системы. Вводный курс: Пер. с англ. – М.: Мир, 1989.
11. Рыкова О.В. Недостаточность лютеиновой фазы: лабораторные аспекты диагностики. Мнение практического комитета Американского общества репродуктивной медицины (American society for reproduction medicine) // Международный эндокринологический журнал. – 2016. – 4 (76). – С. 75–79.
12. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Current clinical irrelevance of luteal phase deficiency: a committee opinion // Fertil. Steril. – 2015. – 103. – 27–32.
13. Абдуллаев Р.Я., Доленко О.В., Щербачев А.Ю., Тамм Т.И., Сенчук А.Я. Этиопатогенетические аспекты и ультразвуковая диагностика недостаточности лютеиновой фазы и синдрома лютеинизации неовулировавшего фолликула //Международный медицинский журнал. – 2010. – № 4.
14. Bruce A. Lessey, Steven L. Young The Structure, Function, and Evaluation of the Female Reproductive Tract Yen & Jaffe's Reproductive Endocrinology. 2013. – Chapter 10, 192–235.
15. Filicori M, Butler JP, Crowley WF Jr. Neuroendocrine regulation of the corpus luteum in the human. Evidence for pulsatile progesterone secretion. J Clin Invest 1984;73:1638–47.
16. Speroff L, Fritz MA. Clinical gynecologic endocrinology and infertility. 7th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2005.
17. McGovern PG, Myers ER, Silva S, Coutifaris C, Carson SA, Legro RS, et al, NICHD National Cooperative Reproductive Medicine Network. Absence of secretory endometrium after false-positive home urine luteinizing hormone testing. Fertil Steril 2004; 82: 1273–7.
18. Jordan J, Craig K, Clifton DK, Soules MR. Luteal phase deficiency: the sensitivity and specificity of diagnostic methods in common clinical use. Fertil Steril 1994;62:54–62.
19. Murray M.J. and al.: A critical analysis of the accuracy, reproducibility, and clinical utility of histologic endometrial dating in fertile women. Fertility and Sterility 2004; 81: pp. 1333–1343.
20. Fritz M.A., and al.: Defective luteal function. In Fraser I.S., Jansen R.P.S., Lobo R.A., and Whitehead M.I. (eds): Estrogens and progestogens in clinical practice. London: Churchill Livingstone, 1998. pp. 437–453.
21. Fritz M.A.: Inadequate luteal function and recurrent abortion: diagnosis and treatment of luteal phase deficiency. Semin Reprod Endocrinol 1988; 6: pp. 129.
22. Myers E.R., and al.: Interobserver and intraobserver variability in the histological dating of the endometrium in fertile and infertile women. Fertility and Sterility 2004; 82: pp. 1278–1282.
23. Batista M.C. and al: Midluteal phase endometrial biopsy does not accurately predict luteal function. Fertility and Sterility 1993; 59: pp. 294–300.
24. Coutifaris C. and al: Histological dating of timed endometrial biopsy tissue is not related to fertility status. Fertility and Sterility 2004; 82: pp. 1264–1272.
25. Traci C. Johnson. TextBook of Gynecology Jaypee Brothers Medical Publishers (P) LTD on January 21, 2017.
26. Weiss R.F. (1988). Herbal Medicine. Beaconsfield Arcanum: Gothenburg, Sweden.
27. Trickey R. (2003). Women's Hormones & the Menstrual Cycle. Allen & Unwin.
28. Henmi H., Endo T., Kitajima Y., Manase K., Hata H., & Kudo R. (2003). Effects of ascorbic acid supplementation on serum progesterone levels in patients with a luteal phase defect. Fertility and Sterility, 80(2), 459–461.
29. Agarwal A., Gupta S., & Sharma R.K. (2005). Role of oxidative stress in female reproduction. Reprod Biol Endocrinol, 3(28), 1–21.
30. Косей Н.В./ Стрессовое бесплодие / Н.В. Косей, С.И. Ререда, Н.В. Яроцкая, А.А. Горохова // Репродуктивна ендокринологія. – 2016. – № 5 (31). – С. 12–21.
31. Сотникова Л.С. и соавт. Состояние гормональной регуляции при фиброзно-кистозной мастопатии // Мать и дитя. – 2011. – № 1. – С. 342–346.

Статья поступила в редакцию 20.10.17

Основные критерии к проведению оперативного лечения пролапса органов малого таза и ассоциированного с ним стрессового недержания мочи

А.А. Люлько

ГУ «Запорожская медицинская академия последипломного образования Министерства здравоохранения Украины»

Цель исследования: определение основных критериев к проведению оперативного лечения пролапса органов малого таза (ПОМТ) и ассоциированного с ним стрессового недержания мочи (СНМ).

Материалы и методы. Обследовано 85 женщин с ПОМТ и СНМ. Они были разделены на следующие группы: 2-я группа – 32 пациентки с ПОМТ 1–2-й степени тяжести и СНМ 2а, 2б типов легкой и средней степени тяжести; 3-я группа (основная) – 53 пациентки с ПОМТ 3–4-й степени и СНМ 3-го типа средней и тяжелой степени тяжести. Основная группа состояла из: 3а группы – 28 женщин с ПОМТ 3–4-й степени тяжести и СНМ 3-го типа средней и тяжелой степени тяжести без задержки мочеиспускания; 3б группы – 25 женщин с ПОМТ 3–4-й степени тяжести и СНМ 3-го типа средней и тяжелой степени тяжести с задержкой мочеиспускания (хронической или острой). В контрольную группу (1-я группа) вошли 15 женщин без урологической и гинекологической патологии. Были использованы клинико-анамнестический, инструментальные, рентгенологический, статистический методы исследования.

Результаты. Определено, что у пациенток со СНМ имеются изменения заднего уретровезикального угла, везикализация мочевого пузыря, признаки дисплазии соединительной ткани и ожирение.

Заключение. Сочетание таких критериев, как увеличение заднего уретровезикального угла больше 114° и везикализация мочевого пузыря 2а типа и выше, являются основным критерием к проведению оперативного вмешательства.

Ключевые слова: пролапс органов малого таза, стрессовое недержание мочи, диагностика.

Пролапс органов малого таза (ПОМТ) является распространенной, широко изученной проблемой, однако остается сложной задачей для гинекологов и смежных специалистов. Согласно мнению ряда авторов, распространенность ПОМТ варьирует в пределах 30–93% в зависимости от возраста [1–4], а стрессовое недержание мочи (СНМ) – у 70,1% пациенток [5]. Нередко лечение ПОМТ и СНМ необоснованно длительное и малоэффективное. Основной метод ле-

Таблица 1

Ультразвуковые показатели у пациенток исследуемых групп

Показатель		Группа						
		Контрольная, n=15	3а, n=28	3б, n=25	2-я, n=32			
					Эффект положительный после лечения, n=23		Эффект незначительный после лечения, n=9	
					До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
ДМК, см	$Q_{\min}-Q_{\max}$ $M \pm m$ p	1,9-3,5 2,8±0,5	2,4-4,2 3,5±0,5 <0,05	1,8-3,5 2,5±0,6 >0,05	2,4-4,0 3,1±0,4 <0,05	2,5-4,0 3,1±0,4 >0,05	3,8-4,0 3,9±0,1 <0,05	3,8-4,0 3,9±0,1 >0,05
НДМК, см	$Q_{\min}-Q_{\max}$ $M \pm m$ p	0,7-1,2 0,9±0,2	0,7-1,7 1,3±0,3 <0,05	0,5-3,5 2,3±0,8 <0,05	0,1-1,6 1±0,4 <0,05	0,2-1,4 0,9±0,4 >0,05	1,5-2,1 1,7±0,2 <0,05	1,5-2,0 1,6±0,2 >0,05
ВДМК, см	$Q_{\min}-Q_{\max}$ $M \pm m$ p	0,1-0,5 0,3±0,1	0,5-0,9 0,6±0,1 <0,05	0,2-1,5 0,6±0,3 <0,05	0,3-0,8 0,5±0,1 <0,05	0,3-0,7 0,5±0,1 >0,05	0,75-1,2 0,9±0,2 <0,05	0,7-1,0 0,9±0,1 >0,05
ПДМК, мм	$Q_{\min}-Q_{\max}$ $M \pm m$ p	2-5 4,1±0,1	5-8 6,1±1,1 <0,05	5-9 7,2±1,2 <0,05	0-9 5,6±2,5 <0,05	1-9 5,3±2,3 >0,05	9-15 11,4±1,9 <0,05	10-15 11,5±1,8 >0,05
АДМК, мм	$Q_{\min}-Q_{\max}$ $M \pm m$ p	2-5 3,8±1,1	6-13 8,7±2,2 <0,05	2-12 7,4±2,2 <0,05	3-7 4,8±1,3 <0,05	3-7 4,9±1,4 >0,05	7-15 11,1±3,2 <0,05	7-15 11,1±3,4 >0,05
ЗУВМК, °	$Q_{\min}-Q_{\max}$ $M \pm m$ p	90-101 95,1±3,9	105-138 125±8 <0,05	101-159 134±14,9 <0,05	74-113 102±12,7 <0,05	74-113 99±11,1 >0,05	114-130 126±5 <0,05	114-134 126±6 >0,05
ПУУ, °	$Q_{\min}-Q_{\max}$ $M \pm m$ p	35-44 40,1±2,9	35-59 52,5±5,4 <0,05	40-60 53±5,1 <0,05	50-60 52,2±2,9 <0,05	48-58 50,9±2,9 >0,05	60-65 62,8±2,1 <0,05	58-65 61,3±2,5 >0,05

Примечание. В таблице 1 представлены статистические данные: $Q_{\min}-Q_{\max}$, где Q_{\min} – минимальные показатели группы, Q_{\max} – максимальные показатели группы; $M \pm m$, где M – среднее арифметическое, m – погрешность; p – достоверность данных.

Показатели урофлоуметрии у пациенток исследуемых групп

Показатель урофлоуметрии		Группа				
		Контрольная, n=15	3а, n=28	3б, n=23	2-я, n=32	
					Эффект положительный, n=23	Эффект незначительный, n=9
Объем мочеиспускания, мл	$M \pm m$ $Q_{\min} - Q_{\max}$ p	244,1 \pm 34,3 180-300	274,4 \pm 127,7 119-648 >0,05	74,7 \pm 30,1 31-120 <0,05	242 \pm 37,1 204-334 >0,05	219 \pm 102,9 89-359 >0,05
Средняя объемная скорость потока, мл/с	$M \pm m$ $Q_{\min} - Q_{\max}$ p	23,6 \pm 5,3 12-29,3	14,1 \pm 4,2 10,1-28 >0,05	3 \pm 0,8 2,1-4,2 <0,05	17,4 \pm 4 10,8-21,6 >0,05	20,3 \pm 9 3,8-36,7 >0,05
Максимальная объемная скорость потока, мл/с	$M \pm m$ $Q_{\min} - Q_{\max}$ p	26,9 \pm 4,6 20,1-33,7	30 \pm 10,2 50,5-18,9 >0,05	8,1 \pm 9,5 9,2-51 >0,05	28,9 \pm 3,4 23-33,9 >0,05	30,5 \pm 13,9 11,2-60,1 >0,05
Урофлоуметрический индекс	$M \pm m$ $Q_{\min} - Q_{\max}$ p	1,7 \pm 0,3 1,3-2,2	1,6 \pm 0,4 0,8-2,5 >0,05	0,6 \pm 0,1 0,4-0,8 <0,05	0,6 \pm 0,1 0,4-0,8 <0,05	0,6 \pm 0,1 0,4-0,8 <0,05
Ускорение потока, мл/с ²	$M \pm m$ $Q_{\min} - Q_{\max}$ p	4 \pm 1,5 2-6,5	10,4 \pm 5,5 1,7-33,7 >0,05	0,9 \pm 1,6 0,17-7,7 <0,05	9 \pm 1,8 5,2-14,4 <0,05	4,9 \pm 2,1 0,3-7 >0,05
Время мочеиспускания, с	$M \pm m$ $Q_{\min} - Q_{\max}$ p	11 \pm 3,9 7,6-15	20,5 \pm 10,6 8,7-61,4 >0,05	24,8 \pm 8,1 8,6-46 >0,05	13,3 \pm 3,4 9,1-9,7 >0,05	16 \pm 7,6 3,7-24,5 >0,05
Время мочеотделения, с	$M \pm m$ $Q_{\min} - Q_{\max}$ p	12 \pm 3,8 9-24,3	21,6 \pm 10,5 7,2-62 >0,05	25,8 \pm 7,9 10,3-34,2 >0,05	13,1 \pm 3,3 9,2-18,6 >0,05	15,2 \pm 7,6 3,6-25,6 >0,05
Время достижения максимального потока, с	$M \pm m$ $Q_{\min} - Q_{\max}$ p	6,4 \pm 1,9 3,4-9,5	6,2 \pm 2,3 1,2-11,5 >0,05	13,8 \pm 6,4 3,3-28,6 >0,05	3,3 \pm 0,6 2,4-4,3 >0,05	9,8 \pm 11,2 4,3-39 >0,05
Время ожидания мочеиспускания, с	$M \pm m$ $Q_{\min} - Q_{\max}$ p	2 \pm 0,7 1,2-3,5	5,5 \pm 1,2 11,9-3,1 <0,05	20,2 \pm 15,4 1,4-51,5 >0,05	2,1 \pm 1,3 0-4,8 >0,05	9,2 \pm 11,6 2,2-39,6 >0,05
Объем остаточной мочи, мл	$M \pm m$ $Q_{\min} - Q_{\max}$ p	2,8 \pm 5,2 0-15	1,4 \pm 3,3 0-10 >0,05	352,6 \pm 2628 50-70 >0,05	5,2 \pm 5,3 0-15 >0,05	18,3 \pm 2,5 15-20 <0,05

Примечание. В таблице 2 представлены статистические данные: $Q_{\min} - Q_{\max}$, где Q_{\min} – минимальные показатели группы, Q_{\max} – максимальные показатели группы; $M \pm m$, где M – среднее арифметическое, m – погрешность; p – достоверность данных.

чения – оперативный. Отсутствуют четкие показания к хирургическому лечению.

Цель исследования: оценка основных критериев к проведению оперативного лечения ПОМТ и СНМ.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Обследовано 85 женщин с ПОМТ и СНМ. Они были разделены на следующие группы: 2-я группа – 32 пациентки с ПОМТ 1–2-й степени тяжести и СНМ 2а, 2б типов легкой и средней степени тяжести; 3-я группа (основная) – 53 пациентки с ПОМТ 3–4-й степени тяжести и СНМ 3-го типа средней и тяжелой степени тяжести. Основная группа состояла из: 3а группы – 28 женщин с ПОМТ 3–4-й степени тяжести и СНМ 3-го типа средней и тяжелой степени тяжести без задержки при мочеиспускании; 3б группы – 25 женщин с ПОМТ 3–4-й степени тяжести и СНМ 3-го типа средней и тяжелой степени тяжести с задержкой мочеиспускания (хронической или острой). В контрольную группу (1-я группа) вошли 15 женщин без урологической и гинекологической патологии. При распределении пациенток с ПОМТ и СНМ на группы были использованы классификации POP-Q – для определения степени пролапса половых органов и по J. Blaivas и E.J. Mc Guire – для определения типа недержания мочи (НМ) [9].

Пациенткам проведена оценка жалоб по опроснику ПД-КЖ [6]. Определены ИМТ и наличие дисплазии соединительной ткани (ДСТ) 878[7]. Качество жизни обследованных паци-

енток оценивали с помощью анкетирования с использованием опросника SF-36 [8].

При осмотре на гинекологическом кресле у пациенток определяли степень ПОМТ, проводили пробы «кашлевую» и Вальсальвы; для дополнительной дифференциальной диагностики СНМ и гиперактивного мочевого пузыря (ГАМП) использовали опросник для пациенток с расстройствами мочеиспускания (P. Abrams, A.J. Wein, 1998) [9].

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 (МВС с определением заднего уретровезикального (ЗУВУ) и пубоуретральных (ПУУ) углов, активной и пассивной дислокации мочеиспускательного канала (АДМК и ПДМК), длины мочеиспускательного канала (ДМК), внутреннего и наружного диаметров мочеиспускательного канала (ВДМК и НДМК); расположения женских половых органов), цистографию, цистоскопию, урофлоуметрию.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

У 85 пациенток выявлены жалобы на НМ, у 25 женщин на фоне НМ зафиксирована задержка мочи. У 63 пациенток имелись жалобы на тяжесть или тянущие ощущения в течение дня в области влагалища или внизу живота. Клинические проявления ГАМП отсутствовали.

При определении степени тяжести восприятия симптомов установлено, что в 76,5% случаев женщины оценивали свое состояние как средней и тяжелой степени тяжести. Качество жизни обследуемых пациенток снижено на 64% согласно полученным данным по опроснику SF-36. При осмотре пациенток согласно критериям ДСТ выявлено: у 56% всех обследованных пациенток выявлено ДСТ тяжелой степени тяжести; во 2-й группе преобладает предожирение (ИМТ 27,5), что составляет 83% всех пациенток; в 3а группе – II степень ожирения, а в 3б группе – морбидное ожирение.

Согласно результатам опросника по расстройству мочеиспускания у всех пациенток установлено наличие СНМ и исключен диагноз ГАМП. Лабораторные исследования не выявили воспалительных процессов и нарушения функционирования МВС. При осмотре пациенток 2-й группы выявлено ПОМТ 1–2-й степени тяжести и ПОМТ 3–4-й степени тяжести – в 3а и 3б группах. При проведении таких проб, как «кашлевая» и Вальсальвы, во 2-й, 3а, 3б группах установлено, что лишь у 2 (2,35%) пациенток пробы отрицательные, так как у данных пациенток возникла ОЗМ на фоне СНМ. Остальные 83 женщины (97,65%) имели положительные пробы Вальсальвы и «кашлевую», что подтверждает диагноз НМ.

При проведении УЗИ получены следующие данные (табл. 1): отмечается увеличение ДМК во 2-й и 3а группах, в то время как в 3б группе данный показатель УЗИ соответствует норме. Все остальные показатели значительно увеличены во 2-й, 3а, 3б группах по отношению к контрольной группе. При изучении результатов консервативного лечения во 2-й группе у 32 женщин выявлено, что положительный эффект зафиксировали у 23 женщин, которые имели показатель ЗУВУ 74–113° при увеличенных показателях ДМК, НДМК и ВДМК, ПДМК и АДМК, ПУУ.

Данные показатели после проведенного консервативного лечения достигли нормы через 3 мес. У 9 пациенток, которые имели показатели ЗУВУ 114–130° наряду с увеличенными остальными показателями, эффект от консервативной терапии был незначительный.

По результатам проведенной цистографии отмечается значительное опущение мочевого пузыря и мочеиспускательного канала

ниже лонного сочленения во 2-й, 3а, 3б группах. При этом в 3а и 3б группах отмечается воронкообразное расширение уретры у всех пациенток данных групп. При проведении цистоскопии у всех пациенток: задняя стенка мочевого пузыря легко поддается элевации, наличие симптома везикализации мочеиспускательного канала во 2-й, 3а и 3б группах. Патология МП исключена.

При проведении урофлоуметрии были получены данные, свидетельствующие о нарушении мочеиспускания во 2-й, 3а, 3б группах (табл. 2). Во 2-й и 3а группах преобладал нормальный тип мочеиспускания. В 3б группе у всех пациенток зафиксированы признаки обструктивного мочеиспускания. В 3б группе 2 женщинам с ОЗМ урофлоуметрию не выполняли.

ВЫВОДЫ

1. При пролапсе органов малого таза и стрессовом недержании мочи сочетание таких критериев, как увеличение заднего уретровезикального угла больше 114° и везикализация мочевого пузыря 2а типа и выше, является основным фактором к проведению оперативного лечения.

2. При пролапсе органов малого таза и стрессовом недержании мочи изменения таких показателей: ультразвуковой диагностики – длина мочеиспускательного канала, наружный и внутренний диаметр мочеиспускательного канала, пассивная и активная дислокация, пубоуретральный угол; урофлоуметрии – время мочеиспускания, максимальная объемная скорость потока мочи, средняя скорость мочеиспускания, время достижения максимальной скорости, объем мочеиспускания, время ожидания начала мочеиспускания, урофлоуметрический индекс, ускорение потока; индекс массы тела более 30 и дисплазия соединительной ткани средней степени и выше не являются основными критериями к оперативному вмешательству.

3. При пролапсе органов малого таза и стрессовом недержании мочи, перешедшим в задержку мочеиспускания, сочетание таких критериев, как задержка мочеиспускания с болевым синдромом; обструктивный тип мочеиспускания по данным урофлоуметрии; увеличение заднего уретровезикального угла больше 101° и везикализация мочевого пузыря 2а типа и выше, является основным критерием к проведению оперативного лечения.

Основні критерії до проведення оперативного лікування пролапсу органів малого таза і асоційованого з ним стресового нетримання сечі А.О. Люлько

Мета дослідження: визначення основних критеріїв до проведення оперативного лікування пролапсу органів малого таза (ПОМТ) і асоційованого з ним стресового нетримання сечі (СНС).

Матеріали та методи. Обстежено 85 жінок з ПОМТ і СНС. Вони були розподілені на такі групи: 2-а група – 32 пацієнтки з ПОМТ 1–2-го ступеня тяжкості і СНС 2а, 2б типів легкого та середнього ступеня тяжкості; 3-я група (основна) – 53 пацієнтки з ПОМТ 3–4-го ступеня тяжкості і СНС 3-го типу середнього та важкого ступеня тяжкості. Основна група складалася з: 3а групи – 28 жінок з ПОМТ 3–4-го ступеня тяжкості і СНС 3-го типу середнього та важкого ступеня тяжкості без затримки сечовипускання; 3б групи – 25 жінок з ПОМТ 3–4-го ступеня тяжкості і СНС 3-го типу середнього та важкого ступеня тяжкості із затримкою сечовипускання (хронічною або гострою). У контрольну групу (1-а група) увійшли 15 жінок без урологічної і гінекологічної патології. Були використані клініко-анамнестичний, інструментальний, рентгенологічний, статистичний методи дослідження.

Результати. Визначено, що у пацієнток із СНС наявні зміни заднього уретровезикального кута, везикалізації сечового міхура, ознаки дисплазії сполучної тканини і ожиріння.

Заключення. Поєднання таких критеріїв, як збільшення заднього уретровезикального кута більше 114° і везикалізація сечового міхура 2а типу і вище, є основним критерієм до проведення оперативного втручання.

Ключові слова: пролапс органів малого таза, стресове нетримання сечі, діагностика.

The main criteria for conducting surgical treatment of prolapse of pelvic organs and associated with it stress urinary incontinence A.O. Lulko

The objective: is to determine the main criteria for the conduct of surgical treatment of prolapse of pelvic organs (POP) and associated with it stress urinary incontinence (SUI).

Patients and methods. 85 women were examined with prolapse of pelvic organs (POP) and stress urinary incontinence (SUI). They were divided into the following groups: 2nd group – 32 patients with prolapse of pelvic organs 1–2 degrees of severity and incontinence 2a, 2b types, mild and moderate severity; 3rd group (primary) – 53 patients with prolapse of pelvic organs 3–4 degrees of severity and SUI of type 3, moderate and severe severity. The main group included: 3a group – 28 women with prolapse of pelvic organs 3–4 degrees of severity and with SUI 3 type, moderate and severe severity, without delay with urination; 3b group – 25 women with prolapse of pelvic organs 3–4 degrees of severity and with SUI 3 type, moderate and severe severity, with urinary retention (chronic or acute). The control group (group 1) consisted of 15 women without urologic and gynecological pathology. Methods: clinical-anamnestic, instrumental, radiographic, statistical.

Results. It was determined that in patients with SUI there are changes in the posterior urethro-vesic angle (PUVU), bladder vesication, signs of connective tissue dysplasia (CTD), and obesity.

Conclusions. The combination of such criteria as an increase in the PUVU greater than 114° and the vesiculation of bladder type 2a and above is the main criterion for conducting an operative intervention.

Key words: prolapse of pelvic organs, stress urinary incontinence, diagnostics.

Сведения об авторе

Людько Анастасия Алексеевна – Кафедра акушерства и гинекологии ГУ «Запорожская медицинская академия последипломного образования Министерства здравоохранения Украины», 69000, г. Запорожье, бульвар Винтера, 20; тел.: (093) 696-24-27. E-mail: anastasiyahulko@gmail.com

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Беженарь В.Ф., Богатырева Е.В., Павлова Н.Г. [и др.]. Пропалс тазовых органов у женщин: этиология, патогенез, принципы диагностики. Пособие для врачей /ред. Э.К. Айламазян. – СПб.: Изд-во Н-Л, 2010. – 48 с.
2. Bai S.W., Choe B.H., Kim J.Y., Park K.H. Pelvic organ prolapse and connective tissue abnormalities in Korean women // J. Reprod Med. – 2002. – Vol. 47, № 3. – P. 231–234.
3. Hendrix SL, Clark A, Nygaard I, Aragaki A, Barnabei V, McTiernan A. Pelvic organ prolapse in the Women's Health Initiative: gravity and gravidity // Am J Obstet Gynecol. – 2002. – Vol. 186. – P. 1160–66.
4. Paul Abrams, Linda Cardozo, Saad Khoury. – Alan Wein; Incontinence: Fifth Edition, 2013. – 1880 p.
5. Радзинский В.Е., Шалаев О.Н., Дурандин Ю.М., Семятов С.М., Токтар Л.Р., Салимова Л.Я. Перинеология. Опушение и выпадение половых органов: Учеб. пособие. – М.: РУДН, 2008. – 256 с.
6. Коршунов М.Ю., Сазыкина Е.И. Опросник ПД-ЮЖ – валидированный способ оценки симптомов дисфункций тазового дна и качества жизни у пациенток с пролапсом тазовых органов // Журнал акушерства и женских болезней. – 2008. – Т. LVII. – Вып. 3. – С. 86–93.
7. 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.
8. Неврология. Национальное руководство. Краткое издание /под ред. Е.И. Гусева, А.Н. Коновалова, А.Б. Гехт. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016. – 688 с.
9. Гинекология: национальное руководство / под общ. ред. Савельевой Г.М., Сухих Г.Т., Серова В.Н., Манухина И.Б., Радзинского В.Е. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2017. – 1048 с.

Статья поступила в редакцию 22.09.17

Шановні читачі!

ДП «Преса» продовжує 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**

Мікроекосистема піхви у жінок репродуктивного віку і методи її корекції

В.О. Бенюк, О.А. Щерба

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

Частота бактеріального вагінозу (БВ) коливається від 12% до 64% серед захворювань жіночого організму і багато в чому залежить від контингенту обстежуваних жінок. Нітрозаміни, які є продуктами метаболізму облігатно-анаеробних бактерій, є коферментами канцерогенезу і можуть бути однією з причин навіть розвитку раку шийки матки.

Мета дослідження: оцінювання ефективності лікування БВ у жінок репродуктивного віку.

Матеріали та методи. Обстежено і проліковано 64 жінки репродуктивного віку з БВ, із яких 34 пацієнткам (І група дослідження) проводили запропоновану нами терапію з використанням тинідазолу і місцевого препарату Лактагель; 30 хворих (ІІ група дослідження) отримували стандартне лікування. У контрольну групу увійшли 27 здорових жінок.

Результати. У 94,1% випадків у І групі був досягнутий клінічно достовірний ефект порівняно із ІІ групою (76,7%) через 10 днів лікування. Через три місяці після закінчення лікування одужання настало у 97,1% пацієнток основної групи, у ІІ групі – у 86,6% пацієнток.

Заключення. Застосування запропонованої нами комплексної терапії бактеріального вагінозу засвідчило високий показник одужання та низький показник рецидиву у жінок репродуктивного віку.

Ключові слова: бактеріальний вагіноз, діагностика, лікування, Лактагель.

Жіноче здоров'я – стратегічний напрямок сучасної медицини, що пов'язане з високою частотою порушень фертильності, які у багатьох випадках спричинені перенесеними інфекціями. Дослідження останніх років свідчать про те, що 95% усіх вагінальних виділень, з приводу яких жінки звертаються до гінеколога, пов'язані з такими захворюваннями, як цервіцити та вульвовагініти. Це зумовлено бактеріальним дисбіозом, а також *Chlamydia trachomatis*, *Herpes simplex*, *Neisseria gonorrhoeae*, або грибами роду *Candida* [1, 4, 5]. За даними літератури, частота бактеріального вагінозу (БВ) коливається від 12% до 64% серед захворювань жіночого організму і багато в чому залежить від контингенту обстежуваних жінок. У 50% жінок спостерігається безсимптомний перебіг [2, 8].

Мікроекосистема піхви об'єднує в собі анатомічну будову органу, гістологічну структуру його слизової оболонки, біологічні та біохімічні властивості піхвової рідини і різноманітність мікрофлори, яка включає аеробні, мікроаерофільні, факультативні і облігатні анаеробні бактерії. Ці мікроорганізми можуть існувати як коменсали або перебувати у відносинах синергізму або антагонізму між собою. За часів А. Додерлейна існувало уявлення про те, що мікрофлора піхви представляє собою однорідний і постійний пул лактобацил. Сучасний рівень знань у галузі мікробіології та фізіології дозволяє зробити висновок, що вагінальний мікробіоценоз не є простою сукупністю мікроорганізмів, що випадково оселилися у піхві, а є еволюційно сформованою складною мікробною популяцією [4, 6, 13].

Нормальна мікрофлора людини – це сукупність мікробіоценозів, що займають численні екологічні ніші на шкірі і слизових оболонках. Мікробіоценози виникли у місцях контакту людського організму з навколишнім середовищем – на шкірі, слизових оболонках травного тракту, піхви, сечівника. Мікробіоценоз є вельми чутливим індикатором, що реагує кількісними і якісними змінами на будь-які порушення зовнішнього і внутрішнього середовища [6, 10, 13].

Нормальна мікрофлора піхви поділяється на облігатну, факультативну і транзиторну. Облігатні мікроорганізми (непатогенні і умовно-патогенні) в обов'язковому порядку входять до складу нормальної мікрофлори, перешкоджають розвитку патогенних мікробів, що потрапили у піхву. Представників факультативних мікроорганізмів досить часто, але не завжди, виявляють у здорових жінок. Транзиторні мікроорганізми (непатогенні, умовно-патогенні, патогенні) випадково заносяться у генітальний тракт з навколишнього середовища. В умовах нормального біотопу вони перебувають у піхві короткий час і швидко видаляються зі слизом, а також у результаті діяльності мукоциліарного епітелію. У разі порушення захисних механізмів патогенні або умовно-патогенні мікроорганізми транзиторної або факультативної флори прикріплюються до клітин вагінального епітелію (адгезія) з подальшим розмноженням і пошкодженням тканин (запальна реакція) [3, 10, 15].

Вагінальна мікрофлора суворо індивідуальна у майже кожної жінки і змінюється у різні періоди розвитку її організму. Поняття норми розрізняється не тільки у зв'язку із віком, але і пов'язане з приналежністю до різних етнічних груп і навіть географічним місцем проживання [9, 12, 15].

Вагінальна мікрофлора, головним чином лактобактерії, відіграє важливу роль у підтримці гомеостазу жіночих статевих органів. Особливістю нормальної мікрофлори статевих шляхів здорових жінок репродуктивного віку є різноманіття видового складу, а саме – широкий спектр мікроаерофілів, факультативних і облігатних анаеробних мікроорганізмів (співвідношення анаероби/аероби у репродуктивний період становить 10:1) [4, 10]. Провідне місце у вагінальному мікробіоценозі – 95–98% (10^7 – 10^9 КУО/мл) – посідають лактобацили (палички Додерлейна), найчастіше це мікроаерофільні, що продукують перекис водню, рідше – анаеробні. Частка всіх інших численних представників вагінального біоценозу в нормі не перевищує 3–4% (табл. 1).

На сьогодні ідентифіковано більше 150 видів лактобацил, у тому числі найбільше клінічне значення мають лактобактерії чотирьох видів: *L. acidophilus*, *L. casei*, *L. fermentum* і *L. cellobiosum*. Для підтримання їхньої активної життєдіяльності необхідні кисле середовище, анаеробні умови і достатній вміст в епітелії піхви глікогену – основного живильного субстрату для їхнього росту. Саме розпад глікогену у десквамованому епітелії до моно- і дисахаридів, які у процесі метаболізму молочнокислих бактерій

Таблиця 1

Кількісний склад нормальної мікрофлори піхви у жінок репродуктивного віку

Мікроорганізм	Кількість, КУО/мл
<i>Мікроаерофільні бактерії</i>	
<i>Lactobacillus</i> spp.	10^7 - 10^9
<i>G.vaginalis</i>	10^6
<i>Облігатно-анаеробні грампозитивні бактерії</i>	
<i>Lactobacillus</i> spp.	10^7 - 10^9
<i>Bifidobacterium</i> spp.	10^3 - 10^7
<i>Clostridium</i> spp.	До 10^4
<i>Propionibacterium</i> spp.	До 10^4
<i>Mobiluncusspp.</i>	До 10^4
<i>Peptostreptococcus</i> spp.	10^3 - 10^4
<i>Облігатно-анаеробні грамнегативні бактерії</i>	
<i>Bacteroides</i> spp.	10^3 - 10^4
<i>Prevotellaspp.</i>	До 10^4
<i>Porphyromonas</i> spp.	До 10^3
<i>Fusobacterium</i> spp.	До 10^3
<i>Veillonellaspp.</i>	До 10^3
<i>Факультативно-анаеробні грампозитивні бактерії</i>	
<i>Corynebacterium</i> spp.	10^4 - 10^5
<i>Staphylococcus</i> spp.	10^3 - 10^4
<i>Streptococcus</i> spp.	10^4 - 10^5
<i>Enterobacteriaceae</i>	10^3 - 10^4
<i>Micoplasmahominis</i>	10^3
<i>Ureaplasma urealiticum</i>	10^3
<i>Micoplasmafermentas</i>	До 10^3
Дріжджоподібні гриби роду <i>Candida</i>	10^4

трансформуються у молочну кислоту (МК) і перекис водню, сприяє підтриманню відповідного рН середовища піхви і перешкоджає розмноженню патогенних мікроорганізмів. Захисні властивості лактобактерій реалізуються шляхом прямої антибактеріальної дії перекису водню на умовно-патогенні мікроорганізми, а також за допомогою підтримання достатньої концентрації МК, що є критичним для життєдіяльності кислотностійких мікроорганізмів піхви. В умовах кислого середовища лактобактерії активно конкурують з іншими мікробами за можливість адгезії з клітинами епітелію піхви, а також стимулюють імунну систему, вироблення секреторного IgA, лізоциму, комплекменту та інших факторів локального імунітету [1, 3].

Молочна, оцтова і летючі жирні кислоти з коротким вуглецевим ланцюжком є важливими складовими вмісту піхви. Вони утворюються з вуглеводів, що потрапляють у піхвову рідину з клітин епітелію. Лактобактерії ферментують вуглеводи до аліфатичних жирних кислот, які є нормальною фізіологічною складовою піхвової рідини і забезпечують підтримання кислотності піхвового вмісту. У нормі рН відповідає кислому діапазону і знаходиться у межах 3,7–4,5 [4, 10].

Кисле середовище у піхві є одним з основних чинників, що забезпечують нормальний стан і функцію органу. Вагінальний рівень рН може фізіологічно змінюватися від народження до менопаузи (з віком рН піхви підвищується) під дією стероїдів яєчників протягом менструального циклу в однієї і тієї самої жінки, а також під час вагітності (у нормі знижується) [3, 15]. Крім того, рН піхви може змінюватися під дією інших факторів, а саме: індексу маси тіла (за його збільшення рН піхви підвищується); захворювань шийки матки та піхви, інфекцій (трихомоніаз, БВ); сексуальної активності, при попаданні сперми у піхву; вживання оральних контрацептивів; системних захворювань; системної або місцевої антибактеріальної терапії, похибок в особистій гігієні та ін. [2, 7]. На кислотність вагінальної рідини впливають численні екзогенні та ендогенні фактори, у тому числі температура і оксигенація. Відзначають навіть залежність рН від професійної діяльності (у працюючих жінок рН нижче, ніж у домогосподарок) [4, 8].

Головна біологічна роль МК піхви – антибактеріальний і противірусний захист. МК піхви не вбиває лактобацилярну мікрофлору, її дія полягає у прямому руйнуванні бактеріальної мембрани. Установлено зв'язок між вмістом МК і кількісним домінуванням різних мікроорганізмів у піхві. Друга, дуже важлива функція МК – імунологічна компетентність. На сьогоднішній доведений вплив бактерій і МК на вироблення імунних медіаторів у жіночих статевих шляхах. При цьому в МК виявлений специфічний ефект, якого немає в оцтової кислоти. Крім того, відзначаються: вибіркова стимуляція інтерлейкіну-23 (IL-23) / IL-17, Т-лімфоцитарної ланки; індукція прозапальних цитокінів вагінальними епітеліальними клітинами за наявності агоністів Toll-подібних рецепторів; індукція пухлинного ангіогенезу; активація лімфоцитів [6, 15].

Отже, злагодженість і гармонійність діяльності мікроекосистеми піхви координуються і регулюються ендокринною, імунною системами з урахуванням особливостей процесів обміну в організмі, деяких факторів зовнішнього середовища і екзогенних впливів.

Бактеріальний вагіноз (БВ) – це інфекційний запальний синдром, який характеризується різким зниженням або відсутністю лактофлори і її заміною на полімікробні асоціації анаеробів і гарднерел. Це часте інфекційне захворювання піхви, яке діагностують у 21–33% жінок репродуктивного віку, і воно не належить

до інфекцій, що передаються статевим шляхом [2, 8, 11].

При БВ відбуваються глибокі зміни, які впливають на всі рівні мікроекосистеми піхви. Висока концентрація у піхві умовно-патогенної і патогенної мікрофлори при БВ слугує джерелом висхідної інфекції статевих органів. Ризик розвитку запальних ускладнень після оперативних втручань та інвазивних діагностичних процедур у хворих з БВ у 3,2–4,2 разу вище, ніж у жінок з нормальним мікробним складом піхви. Постабортний ендометрит у хворих з БВ розвивається у 3 рази частіше [2, 14].

При БВ змінюється кислотний склад вмісту піхви у лужний бік, у середньому 6,0–6,5. Це зумовлено значним зниженням рівня МК у піхві [2, 12].

В останні роки почали широко вивчатися питання патології слизових оболонок в умовах інфекційного процесу. За допомогою методу електронної мікроскопії встановлено наявність специфічно організованих біологічних плівок, які утворюються на поверхні слизових оболонок різними збудниками у 99% випадків [4]. Від 5% до 35% маси біоплівки становлять самі бактерії, решту – міжклітинний матрикс, що зв'язує клітини, органічні і неорганічні субстрати, які підвищують адгезію мікроорганізмів до епітелію. Захищені матриксною плівкою бактерії здебільшого недосяжні для антибактеріальних засобів та імунної системи, відтак резистентність мікроорганізмів у біоплівках зростає у 10–1000 разів [6].

Оцінка ступенів чистоти піхви (за A.F.M. Heurlein, 1910)

Мікроскопічна картина	I	II	III	IV
Палички Додерлейна	+++	++	+	-
<i>Comma variabile</i>	-	-	++	++
Грамнегативні коки та/або палички	-	-	++	++
Анаероби, стрептококи, колібації, трихомонади	-	-	+/-	+++
Лейкоцити	-	+	++	+++
Епітеліальні клітини	Поодинокі	+	+	++

Літературні дані свідчать про те, що у 60% випадків нейтральне середовище є оптимальним для функціонування таких ферментів, як амілаза, що руйнує глікоген, сіалідаза, муциназа, пролінамінопептидаза, які призводять до деградації білкових молекул колагену. Окрім того, дане рН піхвового середовища при БВ спричинює зниження рівня іонізованого кальцію у піхвовій рідині. Ці процеси призводять до порушення контакту між клітинами плоского епітелію піхви і підвищення їхньої десквамації, відповідно до збільшення їхньої концентрації у піхвовій рідині. Поява життєздатних клітин плоского епітелію у піхвовій рідині створює анаеробним мікроорганізмам сприятливі умови для метаболізму.

Ключові клітини – це, можливо, життєздатні клітини піхвового епітелію, енергетичні можливості яких використовують облигатно-анаеробні бактерії (ОАБ). У свою чергу, у цих клітинах не накопичується глікоген, що призводить до зменшення титру лактобактерій. Як наслідок зниження титру лактобактерій відбувається порушення процесів утворення перекису водню і МК, які забезпечують бактерицидність піхвової рідини. В останні роки деякі автори у своїх дослідженнях встановили, що нітрозаміни, які є продуктами метаболізму ОАБ, є коферментами канцерогенезу і можуть бути однією з причин розвитку раку шийки матки [6, 13].

На сьогодні добре вивчений характер порушень вагінального біоценозу при БВ, що представляє собою зниження кількості лакто- і біфідобактерій з бурхливою проліферацією бактерій *Gardnerella vaginalis*, *Mycoplasma hominis*, і перш за все анаеробів (*Bacteroides* spp., *Prevotella* spp., *Peptostreptococcus* spp., *Mobiluncus* spp., *Fusobacterium* spp. та ін.). При цьому відбувається підвищення рН вагінального вмісту. Анаероби починають активно синтезувати леткі аміни, що мають неприємний, так званий аміновий, запах гнилої риби [5, 8, 12].

Чинники, що сприяють розвитку БВ:

- гормональні зміни (менопауза, вагітність, аборт);
- терапія антибіотиками, цитостатиками, кортикостероїдами, антивірусними, протигрибковими препаратами, опромінювання (або променева терапія);
- застосування вагінальних таблеток і свічок широкого спектра дії;
- часті і надмірні вагінальні душі, спринцювання, особливо хлорвмісними антисептиками;
- використання сперміцидів (у тому числі презервативів зі змазкою, що містять 9-ноноксинол) і внутрішньоматкових контрацептивів;
- зміна статевого партнера, часті статеві контакти;
- тривалі менструації;
- порушення рекомендацій з використання тампонів.

Клінічне значення БВ сьогодні є незаперечним, оскільки порушення мікроекології піхви значно підвищує ризик виникнення запальних захворювань статевих органів, у тому числі післяпологових, мимовільного абортів, передчасних пологів, хоріоамніоніту, внутрішньоутробно-

го інфікування плода, післяопераційних інфекційних ускладнень [5].

Клінічні прояви не мають специфічних ознак. Основною скаргою хворих є різні однорідні кремоподібні вагінальні виділення сірого кольору, які прилипають до стінок піхви і мають неприємний «рибний» запах. Можлива поява свербежу, печіння в ділянці піхви, дискомфорту під час статевого акту [2, 11].

Для оцінювання стану мікрофлори піхви A.F.M. Heurlein (1910) запропонував бактеріологічну класифікацію чотирьох ступенів чистоти піхви з урахуванням кількості лейкоцитів, епітеліальних клітин, лактобацил (табл. 2). Із сучасних позицій класифікація не відображає різноманіття видового складу вагінальної мікрофлори, взаємин мікроорганізмів, хоча широко використовується і сьогодні [4, 16].

Зараз «золотим стандартом» у діагностиці БВ є 3 з 4 клініко-лабораторних ознак за R. Amsel (1984): наявність гомогенних виділень, рівномірно розподілених на стінках піхви; підвищення рівня піхвового рН; позитивний тест з 10% розчином гідроксиду калію (запах «гнилої риби») – визначення летких амінів; наявність ключових клітин при мікроскопії мазка з піхви. Додатково для діагностики можуть використовувати такі методи дослідження, як бактеріологічний посів піхвової рідини в аеробних і анаеробних умовах для ідентифікації всіх компонентів бактеріального мікробіоценозу піхви і її кількісний аналіз; кольпоскопія; піхвова термометрія; визначення триметиламіну; газорідна хроматографія; імунологічні методи дослідження; пролінамінопептидазний тест; біохімічний аналіз піхвової рідини; морфологічні методи дослідження слизової оболонки піхви. Диференціальну діагностику БВ проводять між неспецифічними вагінітами, грибовими захворюваннями піхви, венеричними інфекціями (гонорея, трихомоніаз), хламідіозом [7, 12, 13].

Особливий інтерес для клініцистів становить лікування БВ, що, незважаючи на постійно нові рекомендації, а також рекомендовані ВООЗ схеми і препарати, залишається складною проблемою. Зважаючи на те, що з метою профілактики утворення біоплівки використання антибіотиків визнане неефективним, основними завданнями лікування є вплив на імунне запалення та відновлення цілості слизових оболонок [12, 16].

Сучасні клінічні дослідження і спостереження свідчать про те, що частота позитивних результатів лікування вагінальних інфекцій залежить не тільки від якості проведення етіотропної терапії та елімінації збудника, а в основному від нормалізації і відновлення мікрофлори піхви [1, 7, 16].

Для корекції порушеного мікробіоценозу традиційно проводять двоетапну терапію. Перший етап полягає у санації піхви від патогенних і умовно-патогенних анаеробних мікроорганізмів (етіотропна терапія): орнідазол, метронідазол, кліндаміцин, тернідазол, ніфурател переважно місцево або системно у середньому від 3 до 10 днів. Дру-

гий етап не менш значущий – він полягає у відновленні нормального біоценозу піхви. З цією метою протягом 7–10 днів місцево призначають різні кислотоутворювальні еубіотики (біопрепарати) [8, 11, 14].

Окремої уваги заслуговує вивчення ефективності пробіотиків у відновленні порушеної мікробіоти статевої системи. Види і штами пробіотичних бактерій істотно розрізняються не лише за вираженістю, але і за характером дії. Існуючі пробіотики місцевого застосування містять лакто- і біфідобактерії кишкового походження, які не здатні ефективно приживатися у піхві через низькі адгезивні властивості щодо вагінальних епітеліоцитів. У результаті лікування може привести до нестійкого клінічного ефекту.

Оцінювання результатів використання пробіотиків з позицій доказової медицини не завжди є безперечним, позаяк найчастіше воно проводиться безпосередньо після закінчення лікування, коли концентрація бактерій використаного препарату ще висока. У той самий час у низці досліджень встановлено, що при бактеріологічному контролі, проведеному через 10 днів і більше після закінчення курсу пробіотикотерапії вагінального дисбактеріозу, концентрація пробіотичних лактобацил швидко знижується, і дисбактеріоз рецидує [7, 8]. Усе це вимагає від лікаря пошуку та усунення факторів, що спричиняють виникнення дисбактеріозу, а також використання для корекції дисбіозу найбільш ефективних препаратів.

З огляду на те, що утворення мікробних біоплівки у піхві за різних інфекцій підвищує стійкість бактерій до антибактеріальних засобів, змінює рН середовища у лужний бік і знижує активність імунітету, стає виправданим і вкрай необхідним розроблення нових препаратів для окиснення середовища.

Ацидифікація піхви може бути надійно здійснена за допомогою місцевого застосування МК. Інстиляції піхви МК є найбільш прийнятним і фізіологічно виправданим способом. Завдяки їхньому застосуванню зменшується рН вмісту піхви (відновлюється кисле середовище), що створює несприятливі умови для розмноження чистих анаеробів. Крім того, слабкі розчини МК мають виражену антисептичну дію, а також забезпечують оптимальні умови для відновлення лактофлори. Крім інстиляцій сьогодні найчастіше використовують різні кислотовмісні препарати, переважно гелі.

Щодо цього заслуговує на увагу препарат для місцевого застосування Лактагель, який містить МК і глікоген. МК сприяє зниженню рН піхви. Глікоген є живильним середовищем, необхідним для розмноження лактобактерій. Нормалізуючи значення рН і створюючи відповідні умови для розмноження лактобактерій, Лактагель відновлює унікальне природне середовище у піхві жінки і усуває такі симптоми, як ясні виділення, дискомфорт і неприємний запах.

Мета дослідження: оцінювання ефективності лікування БВ у жінок репродуктивного віку.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Було обстежено 64 жінки репродуктивного віку з БВ. Верифікацію діагнозу проводили на підставі клінічних даних, діагностичних критеріїв R. Amsel (1983), культурального дослідження вагінального вмісту з визначенням складу мікроорганізмів. Мікробіологічне обстеження і облік результатів здійснені згідно з регламентувальними наказами МОЗ України.

Критеріями виліковування вважали зникнення скарг, відсутність виділень з неприємним запахом, ключових клітин у мазках і нормалізацію рН піхви протягом трьох місяців після лікування.

Залежно від методу лікування БВ обстежувані були розподілені на дві групи. У I (основну) групу увійшли 34 жінки, яким з метою відновлення нормальної мікрофлори піхви і для профілактики рецидивів було призначено одноразово перорально дозу тинідазолу 2 г та подальшу підтримувальну терапію у формі інтравагінального введення буферного кислотного гелю Лактагель по 5 мл 1 раз на добу щодня протягом 7 днів з подальшим застосуванням по 5–10 мл 1 раз на тиждень протягом 4 тиж.

У II групу (порівняння) увійшли 30 жінок, яким також проводили двоетапний метод лікування, що включав місцеве лікування препаратом метронідазолу – вагінальні свічки по 0,1 г: по 2 вагінальних супозиторії вводили глибоко у піхву 2 рази на добу курсом 7 днів, а в подальшому використовували лактобактерії по 1 капсулі вагінально 1 раз на добу на ніч курсом 7–10 днів.

У контрольну групу увійшли 27 умовно здорових жінок аналогічного віку. На час лікування і подальшого спостереження жінкам рекомендували утримуватися від незахищених статевих контактів.

Статистичне оброблення отриманих результатів досліджень проводили на персональному комп'ютері Pentium-166 з використанням таблиць «Excel 2003» і статистичної програми Statistica for WINDOWS v.4.3 (StatSoft, USA). Відмінності вважали достовірними при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Вік обстежених жінок з БВ коливався від 18 до 45 років і в середньому становив $27,8 \pm 2,4$ року. За даними репродуктивного анамнезу всіх пацієнток у 56,3% випадків відзначено аборт, з них мимовільні – у 20,3%, артифіціальні – у 10,9%, позаматкову вагітність – у 7,8%, звичне невиношування – у 6,3%. Наявність передчасних пологів встановлено у 26,6% пацієнток, передчасного відходження навколоплідних вод – у 43,8%, хоріоамніоніту – у 31,3%. Різні гінекологічні захворювання в анамнезі діагностували у 89,1% пацієнток. Серед них кольпіти – у 71,9%. Розвиток клінічних симптомів 21,9% жінок пов'язували з перенесеними у минулому іншими інфекціями сечостатевого тракту, 25% – із застосуванням антибактеріальної терапії, 17,2% – із застосуванням імунодепресантів або гормональних засобів. Регулярне статеве

Таблиця 3

Стан гуморального імунітету у жінок досліджуваних груп, г/л

Показник	До лікування, n=64	Після лікування		Контрольна група, n=27
		I група, n=34	II група, n=30	
IgA	2,4±0,8*	4,9±0,4*	4,3±0,2*	4,2±0,4
Лізоцим	0,09±0,04*	0,14±0,02*	0,11±0,02*	0,2±1,2
IgM	1,26±0,05*	1,07±0,05*	1,10±0,7*	1,11±0,6
IgG	5,2±0,5*	3,7±0,3*	4,3±0,2*	4,8±1,2

Примітка: * – різниця достовірна ($p < 0,05$) з показниками контрольної групи.

Показники ефективності медикаментозної корекції мікроекології при бактеріальному вагінозі у жінок репродуктивного віку, %

Період часу після лікування	Нормоценоз піхвового вмісту	
	I група, n=34	II група, n=30
Через 3 доби	87,5	36,7
Через 10 діб	94,1	76,7
Через 3 міс	97,1	86,6

ве життя мали 71,9% жінок, з них у 42,2% було кілька статевих партнерів.

Об'єктивні ознаки БВ фіксували у всіх 64 жінок, що було підтверджено під час первинного огляду. Так, у 31 (91,2%) хворої I групи і 27 (90%) жінок II групи відзначали сіруваті, іноді пінисті виділення з піхви з неприємним запахом «гнилої риби». Як виявило дане дослідження, олужнення (рН>4,5) вагінального середовища встановлено у всіх (100%) жінок груп спостереження, що свідчить про пригнічення нормальної ацидофільної мікрофлори і маніфестацію патологічної мікрофлори. При цьому специфічний запах, зумовлений утворенням летючих амінів у результаті процесу декарбоксилювання амінокислот облігатними анаеробами, був відзначений при середньому показнику рН 6,6±0,24.

Отримані кольпоскопічні і цитологічні дані свідчили про те, що доброякісні зміни епітелію шийки матки, такі, як ектопія циліндричного епітелію, папілярна ерозія, незакінчена і закінчена зона доброякісної трансформації, діагностували у 31 (48,4%) пацієнтки обох груп.

Вивчення імунологічних антиінфекційних факторів резистентності виявило у 53,1% пацієнток з БВ наявність зменшення вмісту IgA і лізоциму на місцевому рівні. У той самий час збільшення кількості IgG, IgM, які супроводжують інфекційний процес, при БВ не відзначено (табл. 3).

Порівняльний аналіз показників імунної відповіді до і після лікування засвідчив поліпшення показників гуморального імунітету після проведеного лікування. Вміст лізоциму у цервікальному вмісті у хворих I групи збільшився в 1,3 разу порівняно з пацієнтками II групи, що свідчить про нормалізацію роботи імунної системи на місцевому рівні у жінок I групи (р<0,05) (див. табл. 3).

Під час бактеріоскопічного дослідження піхвового вмісту до лікування встановлено, що ключові клітини були виявлені у 100% обстежуваних, кількість лейкоцитів варіювали від 2 до 25 у полі зору. При цьому позитивний аміний тест спостерігався у 96,9%, у 3,1% – при слабопозитивному тесті відзначався виражений «рибний запах» вагінальних виділень. Дисбіоз піхви був діагностований у всіх обстежуваних і характеризувався різким зменшенням кількості або повною відсутністю лактобактерій, біфідобактерій, рясної поліморфної грампозитивної і грамнегативної паличкоядерної і кокової флори. Найчастіше у обстежуваних були виявлені *G. vaginalis* (87,5%), *Mobiluncus* (42,2%). Серед умовно-патогенної флори переважали пептострептококи (39,1%), *corynebacterii vaginalis* (12,5%), стафілокок епідермальний (67,2%).

У результаті проведеного бактеріологічного обстеження відзначено у 89,5% пацієнток надмірне розмноження умовно-патогенних мікроорганізмів, що входять до складу нормального мікробіоценозу. При цьому у 5,6% обстежених жінок виявлено дріжджоподібні гриби роду *Candida* – $\geq 10^4$ КУО. Мікробіологічна характеристика вагінального вмісту у всіх хворих відповідала II і III ступеню чистоти.

Аналізуючи мікробіоценоз піхви у процесі лікування,

було відзначено, що у пацієнток I (основної) групи достовірно у більшому відсотку випадків фіксували ерадикацію збудників. Установлено, що в процесі лікування у даних пацієнток покращилися показники біоценозу. Так, рівень молочнокислих бактерій підвищився у 67,2% жінок, *G. vaginalis* була виявлена лише у 6,25% пацієнток, у яких прояви БВ мали субкомпенсований характер. У той самий час у хворих групи порівняння (II група) ерадикація *G. vaginalis* встановлена лише у 12,2% випадків (р<0,05). Вважаємо, що елімінація *G. vaginalis* у процесі лікування є можливим маркером успіху проведеного лікування на тлі нормалізації клінічної та бактеріологічної картини. Так, моніторинг клінічної картини засвідчив, що 28 (87,9%) пацієнток I (основної) групи вже на 3-й день після лікування у два рази частіше, ніж хворі II групи (порівняння), констатували зменшення кількості рідких сіруватих гомогенних вагінальних виділень, відсутність почуття дискомфорту у ділянці статевих шляхів, що і було розцінено як клінічне поліпшення на тлі нормалізації вагінального пейзажу (р<0,05).

Під час контрольного обстеження, через 3 дні після закінчення лікування, у хворих I (основної) групи відзначено достовірне збільшення кількості лактофлори порівняно з показниками пацієнток II групи (порівняння) (р<0,001), що підтверджено клініко-лабораторними даними і віддаленими результатами. У 31 (97,2%) пацієнтки I групи через 10 днів після лікування встановлено нормоценоз і стан мікроекології повністю відповідав критеріям норми репродуктивного віку. У інших пацієнток цієї групи зберігалась кокова флора, що пов'язано з недостатнім титром лактобацил (табл. 4).

За даними, наведеними у табл. 4, у 94,1% випадків ми досягли клінічно достовірного ефекту у результаті застосування комплексного лікування БВ. Протягом обстеження будь-яких проявів негативних ефектів або алергійних реакцій виявлено не було.

Результати досліджень через три місяці після закінчення лікування і проведення профілактичного курсу лікування БВ засвідчили, що, за даними клініко-лабораторного обстеження, одужання настало у 97,1% пацієнток основної групи.

ВИСНОВКИ

Отже, проведені дослідження встановили, що у жінок з бактеріальним вагінозом (БВ) у 53,1% випадків зафіксовано зменшення рівня імунологічних антиінфекційних факторів резистентності, таких, як IgA і лізоцим, у цервікальному вмісті, що сприяє персистенції дисбіотичного процесу.

Застосування у комплексному лікуванні БВ місцевого препарату, який містить молочну кислоту і глікоген, засвідчило терапевтичну ефективність, що продемонстрували високі показники одужання (97,1%) та низькі показники рецидиву (2,9%) протягом трьох місяців спостереження у жінок репродуктивного віку. Це є зіставним з ефективністю стандартних схем лікування і може бути використано як альтернатива лікування БВ.

Чисто жіночий захист

Дисбактеріоз вагінальні виділення
Сухість
Свербіж Дискомфорт
Подразнення
Неприємний запах
Бактеріальний вагіноз
Атравовітмі вагінале
Дисбіоз Печіння
Вторинна інфекція
Лужний рН
Сниження лактофлори



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

Микроэкосистема влагалища у женщин репродуктивного возраста и методы ее коррекции
В.А. Бенюк, А.А. Щерба

Частота бактериального вагиноза (БВ) колеблется от 12% до 64% среди заболеваний женского организма и во многом зависит от контингента обследуемых женщин. Нитрозамины, которые являются продуктами метаболизма облигатно-анаэробных бактерий, являются коферментами канцерогенеза и могут быть одной из причин развития рака шейки матки.

Цель исследования: оценка эффективности лечения БВ у женщин репродуктивного возраста.

Материалы и методы. Обследовано и пролечено 64 женщины репродуктивного возраста с БВ, из которых 34 пациенткам (I группа исследования) проводили предложенную нами терапию с использованием тинидазола и местного препарата Лактагель; 30 больных (II группа исследования) получали стандартное лечение. В контрольную группу вошли 27 здоровых женщин.

Результаты. В 94,1% случаев в I группе был достигнут клинически достоверный эффект по сравнению со II группой (76,7%) через 10 дней лечения. Через три месяца после окончания лечения выздоровление наступило у 97,1% пациенток основной группы, во II группе – у 86,6% пациенток.

Заключение. Применение предложенной нами комплексной терапии бактериального вагиноза показало высокий результат выздоровления и низкий показатель рецидива у женщин репродуктивного возраста.

Ключевые слова: бактериальный вагиноз, диагностика, лечение, Лактагель.

Microecosystem of the vagina of women of reproducible age and methods of their correction
V.A. Benyuk, A.A. Shcherba

The frequency of bacterial vaginosis (BV) ranges from 12 to 64% among diseases of the female body and in many respects depends on the contingent of the women being examined. Nitrosamines, the metabolic products of obligatory anaerobic bacteria, are coenzymes of carcinogenesis and can be one of the causes of the development of cervical cancer.

The objective: is to evaluate the efficacy of bacterial vaginosis in women of reproductive age.

Patients and methods. Of study 64 women of reproductive age with BV were examined and treated, which 34 patients (group I study) conducted our therapy with tinidazole and the local preparation Lactagel. 30 patients (group II) received standard treatment. The control group consisted of 27 healthy women.

Results. The article presents the results of treatment of BV in women of reproductive age. In 94,1% of cases we've achieved a clinically significant effect in compared to Group II (76,7%) after 10 days of treatment. Three months after the end of treatment, recovery occurred in 97,1% of the patients in the main group (Group II – 86,6%).

Conclusions. The application of the complex bacterial vaginosis treatment offered by us showed a high recovery rate and a low rate of relapse in women of reproductive age.

Key words: bacterial vaginosis, diagnosis, treatment, Lactagel.

Сведения об авторах

Бенюк Василий Алексеевич – Кафедра акушерства и гинекологии №3 Национального медицинского университета имени А.А. Богомольца, 01601, г. Киев, бул. Шевченко, 13. E-mail: benyuk@i.ua

Щерба Елена Анатольевна – Кафедра акушерства и гинекологии №3 Национального медицинского университета имени А.А. Богомольца, 01601, г. Киев, бул. Шевченко, 13. E-mail: sherbaelena@ukr.net

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Бенюк В.О., Бу Вейвей, Дронова В.Л., Щерба О.А., Ковалюк Т.В. Сучасні аспекти мікробного пейзажу піхви та гуморальної імунної відповіді організму у жінок з хламідійно-вірусним цервікалітизмом, корекція порушень // Репродуктивна ендокринологія. – 2016. – № 6. – С. 46–49.
2. Голчук О.М. Бактеріальний вагіноз – терапевтичний погляд на проблему // Здоровье женщины. – 2015. – № 3 (99). – С. 71–74.
3. Мелкумян А.Р. Влагалищные лактобактерии – современные подходы к видовой идентификации и изучению их роли в микробном сообществе / А.Р. Мелкумян, Т.В. Припутневич // Акушерство и гинекология. – 2013. – № 7. – С. 18–23.
4. Сидорова И.С., Боровкова Е.И. Микрофлора половых путей у женщин репродуктивного возраста. – М.: Практическая медицина, 2007. – 80 с.
5. Тучкіна І.А., Тисячка Г.М. Бактеріальний вагіноз як фактор високого ризику порушення репродуктивного здоров'я в молодому віці // Здоровье женщины. – 2013. – № 9 (85). – С. 110–115.
6. Чернявский В.И. Бактериальные биопленки и инфекции // Annals of Mechnikov Institute. – 2013. – № 1. – С. 86–90.
7. Beyuk V.O., Shcherba O.A., Lastovetska L.D., Bu Weiwei, Vityshchenko A.S. Modern Technologies of research of a condition of the mucous membrane of the cervix and vagina in patient with mixed infection // Sciences of Europe № 14 (14). – Vol. 1. – 2017. – P. 70–76.
8. Bradshaw C.S., Tabrizi S.N., Fairley C.K. et al. The association of Atopobium vaginae and Gardnerella vaginalis with bacterial vaginosis and recurrence after oral metronidazole therapy // J. Infect. Dis., 194 (6) – 2006. – P. 828–836.
9. Pavlova S.I. Genetic diversity of vaginal lactobacilli from women in different countries based on 16S rRNA gene sequences / S.I. Pavlova, A.O. Kilic, S.S. Kilic [et al.] // J Appl Microbiol. – 2002. – № 92. – P. 451–459.
10. Ravel J. Vaginal microbiome of reproductive-age women / J. Ravel, P. Gajer, Z. Abdo [et al.] // Proc Natl Acad Sci USA. – 2011. – Vol. 108, Suppl 1. – P. 4680–4687.
11. Schwebke J.R. A randomized trial of the duration of therapy with metronidazole plus or minus azithromycin for treatment of symptomatic bacterial vaginosis / J.R. Schwebke, R. Desmond // Clin Infect Dis. – 2007. – Vol. 44, № 2. – P. 213–219.
12. Srinivasan S. Bacterial communities in women with bacterial vaginosis: high resolution phylogenetic analyses reveal relationships of microbiota 121 to clinical criteria / S. Srinivasan, N.G. Hoffman, M.T. Morgan [et al.] // PLoS One. – 2012. – Vol. 7, № 6. – e37818.
13. Srinivasan S. The human vaginal bacterial biota and bacterial vaginosis / S. Srinivasan, D.N. Fredricks // Interdiscip Perspect Infect Dis. – 2008. – Vol. 2008. – Article ID 750479.
14. Thulkar J., Kriplani A., Agarwal N. A comparative study of oral single dose of metronidazole, tinidazole, secnidazole and ornidazole in bacterial vaginosis // Indian J. Pharmacol., 44 (2). – 2012. – P. 243–245.
15. Turovskiy Y. The etiology of bacterial vaginosis / Y. Turovskiy, K.S. Noll, M.L. Chikindas // J Appl Microbiol. – 2011. – Vol. 110, № 5. – P. 1105–1128.
16. Verstraelen H. The biofilm in bacterial vaginosis: implications for epidemiology, diagnosis and treatment / H. Verstraelen, A. Swidsinski // Curr Opin Infect Dis. – 2013. – Vol. 26, № 1. – P. 86–89.

Статья поступила в редакцию 17.10.17

Модифікації уратно-оксалатного обміну у пацієнтів із цукровим діабетом після малоінвазивного лікування з приводу уретеролітазу

А.Ю. Гурженко

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

Мета дослідження: вивчення стану уратно-оксалатного обміну в осіб із уретеролітазом та супутнім цукровим діабетом (ЦД), що зазнали малоінвазивного оперативного лікування щодо сечових каменів різними методами.

Матеріали та методи. У дослідженні брали участь 164 хворих та 12 здорових добровольців, з яких чоловіків було 93 (56,7%), жінок – 71 (43,3%) осіб. Вікова розбіжність пацієнтів – 19–53 роки, у середньому – $34,6 \pm 5,5$ року. Середній вік жінок – $30,1 \pm 2,9$ року, чоловіків – $37,6 \pm 3,1$ року. Пацієнтів було розподілено на 4 клінічні групи: I група – хворі з уретеролітазом та ЦД, яким проводили ТУКЛ ($n=34$); II група – хворі з уретеролітазом та ЦД, яким проводили ЕУХЛ ($n=32$); III група – хворі з уретеролітазом без ЦД, яким проводили ТУКЛ ($n=41$); IV група – хворі з уретеролітазом без ЦД, яким проводили ЕУХЛ ($n=57$). У контрольну групу увійшли здорові добровольці без ознак патології ($n=12$). Дослідження проводили до та після дезінтеграції каменів методом трансуретеральної контактної літотрипсії (ТУКЛ) та ЕУХЛ. Діагноз сечокам'яної хвороби (СКХ) було верифіковано за допомогою клініко-анамнестичних, лабораторних та інструментальних методів дослідження згідно з протоколами МОЗ.

Результати. Аналіз даних дослідження встановив, що за наявності уретеролітазу в осіб із ЦД спостерігалися суттєві зміни добових показників рН у формі монотонності кривої показників з вірогідно високим зсувом у бік закиснення. Стійке порушення рН сечі є важливим маркером ескреторної функції нирок за умов наявності уретеролітазу, ЦД та ДН. Стійко кисла сеча відображає особливості перебігу уратного уретеролітазу за умов ДН, свідчить про відсутність ізольованого порушення з боку ГКО та визначає даний стан як двобічний. Гіпоцитратурія встановлена в усіх випадках СКХ, але у сечі осіб з ЦД показники ескрекції випадають нижче, ніж у осіб без ЦД.

Заключення. У хворих на цукровий діабет та супутній уретеролітаз виявлені значні розлади обміну сечової кислоти та оксалату з можливістю корекції у разі швидкого та повного відновлення уродинаміки малоінвазивними методами (ТУКЛ).

Ключові слова: уретеролітаз, цукровий діабет, урати, оксалати, малоінвазивні методи літотрипсії.

В урології сечокам'яну хворобу (СКХ) традиційно вважають одним з найбільш поширених захворювань. СКХ є наслідком поєднання різноманітних медичних, соціальних, аліментарних, географічних та демографічних факторів [1, 2]. А цукровий діабет (ЦД) на сьогодні є одним з найбільш поширених захворювань ендокринної системи. Поєднання цих двох грізних патологічних станів обтяжують одне одного. У літературі досить багато робіт присвячені факту, що ЦД здатен спричиняти формування стійких зсувів колоїдно-кристалічної рівноваги у бік кристалізації [3]. Формування

стійкої зміни рН сечі у бік залуження або закиснення у хворих на ЦД є одним з головних кристалоутворювальних чинників, що швидко реалізуються за наявності мікроангіопатії у нирках [4].

Ще більше обтяжує патологічний стан пацієнтів метаболічний синдром (МС), за якого відзначають гіперурикемію та гіперурикурію, що має велике значення у виникненні агресивного літогенезу на тлі ЦД [5]. Дане порушення обміну пуринів є стійким, а окрім того, воно може самостійно спричиняти розлади внутрішньониркової мікроциркуляції з венозним стазом, частими форнікальними кровотечами та утворенням папілярних сольових інкрустацій [6]. Ускладнюють зміни пуринового обміну гепатопатії та індуковані порушення оксалатного обміну [7].

Висока концентрація оксалатних сполук у складі сечових конкрементів доводить тезу про те, що вона, за даними літератури, вважається провідним промотором літогенезу [8–10]. У деяких роботах [11–14] зареєстровано, що порушення оксалатного обміну є генетично детермінованими, але інші джерела свідчать про індукцію порушень оксалатного обміну через розвиток дистрофічних змін у печінці та нирках.

Отже, під час формування діабетичної нейропатії виникнення порушень оксалатного та пуринового обміну як проявлення дистрофічних процесів зумовлює високий ризик розвитку СКХ з відходженням конкрементів [15, 16]. До процесів каменеутворення швидко приєднується мікробна флора, яка вважається найголовнішим чинником літогенезу [17]. Зміна мікробного пейзажу сечі за ЦД відбувається в умовах «солодкої сечі», що виступає також фактором ризику розвитку СКХ [18]. Феномен наявності рецидивної «патогенної піурії» при ЦД вважається одним з патономонічних факторів діабетичного ураження сечовидільної системи [19].

Мета дослідження: визначення стану уратно-оксалатного обміну в осіб із уретеролітазом та супутнім ЦД, що зазнали малоінвазивного оперативного лікування щодо сечових каменів різними методами.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

У дослідженні брали участь 164 хворих та 12 здорових добровольців, з яких чоловіків було 93 (56,7%), жінок – 71 (43,3%) особа.

Критерії включення у дослідження: чоловіки та жінки у віці 18–65 років; наявність СКХ (конкремент верхньої, середньої або нижньої третини сечоводу); наявність верифікованого протягом 3 міс ЦД 1-го або 2-го типу; інформована письмова згода пацієнта на участь у дослідженні; здатність пацієнта до адекватної співпраці під час дослідження.

Критерії виключення з дослідження: наявність показань до відкритого оперативного втручання; ХНН III ступеня; єдиної нирки або ознак відсутності функції контралатеральної нирки; наявність онкологічних захворювань з не-

Таблиця 1

Розподіл пацієнтів за хімічним складом сечових каменів, n=164

Група	Оксалатно-уратні асоціації	Уратний уролітіаз	Оксалатний уролітіаз	Фосфатний уролітіаз
I, n=34	28	3	1	2
II, n=32	22	6	1	3
III, n=41	35	2	2	2
IV, n=57	47	6	2	2
Усього	132	17	6	9

Таблиця 2

Дані СКТ-денситометрії конкрементів у сечоводі до малоінвазивного лікування у хворих з та без ЦД

Тип порушення сольового обміну	Хворі з ЦД, n=23		Хворі без ЦД, n=22	
	Щільність в одиницях Хаунсфілда			
	Середній показник	n (%)	Середній показник	n (%)
Уратний	514±23 HU	4 (17)	501±35 HU	4 (18)
Оксалатно-уратний	781±26 HU	17 (74)	804±35 HU	16 (73)
Фосфатний	1003±45 HU	2 (9)	987±39 HU	2 (9)

обхідністю специфічної терапії; соматичних ускладнень у формі гострих станів або у стадії декомпенсації; відсутність інформованої згоди хворого; участь в інших дослідженнях; необхідність у призначенні не рекомендованих методів лікування; будь-які клінічно значущі відхилення лабораторних показників, що вимагають додаткового обстеження та інтерпретації даних; захворювання або стани, які, на думку дослідника, можуть підвищувати ризик для пацієнта або чинити будь-який вплив на завдання дослідження.

Рандомізацію наведених випадків проведено у 164 осіб за віковими, гендерними показниками та клініко-лабораторними даними.

Вікова розбіжність пацієнтів – 19–53 роки, у середньому – 34,6±5,5 року. Середній вік жінок – 30,1±2,9 року, чоловіків – 37,6±3,1 року.

Пацієнтів було розподілено на 4 клінічні групи: I група – хворі з уретеролітіазом та ЦД, яким проводили ТУКЛ (n=34); II група – хворі з уретеролітіазом та ЦД, яким проводили ЕУХЛ (n=32); III група – хворі з уретеролітіазом без ЦД, яким проводили ТУКЛ (n=41); IV група – хворі з уретеролітіазом без ЦД, яким проводили ЕУХЛ (n=57). У контрольну групу увійшли здорові добровольці без ознак патології (n=12).

Із 164 осіб у 3/4 (n=122; 74,4%) камінь знаходився у середній третині сечоводу. В інших випадках спостерігалися камені верхньої (n=20; 12,2%) та нижньої третини сечоводу (n=22; 13,4%).

Діагноз СКХ було верифіковано за допомогою клініко-анамнестичних, лабораторних та інструментальних методів дослідження згідно з протоколами МОЗ, які включали визначення морфофункціонального стану сечових шляхів та стану вираженості симптомів ЦД класичними методами. Дослідження проводили до та після дезінтеграції каменів методом трансуретеральної контактної літотрипсії (ТУКЛ) та ЕУХЛ.

Вивчення транспорту солей у дослідженні полягало у визначенні кліренсу сечової кислоти (СК), оксалатної кислоти (ОК) та кальцію у добовій сечі та плазмі крові хворих. Вміст СК в сироватці та добовій сечі визначали за допомогою Мюлера–Зейферта, при колориметрії в умовах відновлення фосфорнокислого вольфраму під дією СК. Концентрацію СК (у ммоль/л) у цих середовищах визначали за калібрувальними градієнтами. ЦСК сечі визначали методом утворення нерозчинного оксалату кальцію та його взаємодії з хлоридом кальцію. Кількісний вміст ОК встановлювали

через титрування проби з розчином KMnO_4 у кислому розчині. Рівень Ca^{2+} у плазмі, сечі, та його кліренс встановлювали перманганатометричним методом. Усім хворим виконано рН-метрію ранкової порції сечі.

Протягом дослідження усі показники було обчислено за допомогою комп'ютерних статистичних програм Startgraf із обов'язковим визначенням ступеня відмінностей числових характеристик сукупностей, що порівнювалися за критеріями Стюдента.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Стан кліренсу літогенних речовин у хворих до лікування

Дослідження сечі та плазми крові в усіх групах до початку видалення каменю включало визначення СК у плазмі та сечі, кліренс цитрату, вміст водневих іонів методом добової рН-метрії сечі.

Протягом доопераційного періоду було встановлено, що зі 164 пацієнтів у 155 (94,5%) наявні порушення за типом оксалатно-уратної асоціації, а в інших 5,5% випадках переважали фосфати (табл. 1).

Під час вивчення щільності конкрементів за допомогою СКТ-денситометрії було виявлено відповідність отриманих даних результатам хімічного аналізу сечі до операції (табл. 2).

У 45 випадках аналізу різниці між структурою розподілу конкрементів за фізико-хімічним складом між хворими з ЦД та без нього не виявлено. Переважали випадки конкрементів, що мали СКТ-характеристики, притаманні оксалатно-уратним конкрементам (73,5%).

Протягом перших двох днів усім хворим визначали базові рівні СК у плазмі крові та сечі, а отримані результати зіставляли із показниками депураційної функції нирок (сечовина, креатинін та ін.).

У I та II групах плазмовий рівень СК був значно підвищеним (622,5±4,12 мкмоль/л та 617,0±4,12 мкмоль/л відповідно) – у 2,5 разу за норму. Вміст СК у плазмі крові осіб у III (423,1±3,0 мкмоль/л) та IV (478,1±4,9 мкмоль/л) групах був вищим за норму у 1,6 та 1,8 разу відповідно порівняно з контролем (256,0±5,10 мкмоль/л). Отже, у випадках СКХ на тлі ускладнень ЦД (ДН та метаболічний синдром) було виявлено ознаки гіперурикемії у 1,5 разу частіше, ніж у групах без ЦД, де перебіг СКХ такими вираженими розладами не характеризувався.

Цей факт підтверджує супутнє порушення швидкості

клубочкової фільтрації (ШКФ) у відповідних групах з ознаками прямої позитивної кореляції із підвищеним вмістом СК у плазмі крові (мал. 1).

Визначення вмісту СК у добовій сечі встановило гіперурикемію різного ступеня (норма СК – 1,48–4,43 ммоль/добу).

Установлено, що у I та II групах показники СК у сечі були підвищеними в 1,4–1,6 разу, між собою практично не відрізнялися, становлячи у середньому $5,82 \pm 0,4$ ммоль/добу та $5,50 \pm 0,6$ ммоль/добу відповідно. В осіб III групи рівень СК у сечі дорівнював нормі (у середньому $4,02 \pm 0,23$ ммоль/добу), а у IV групі – був підвищений у 1,5 разу (у середньому $6,49 \pm 0,42$ ммоль/добу), що за норми в контролі (у середньому $1,77 \pm 0,35$ ммоль/добу) свідчило про низьку каналцеву реабсорбцію СК на тлі ЦД.

Графічне зображення останнього на мал. 2 відображає кореляційний зв'язок зниження кліренсу СК в осіб із ГКО у випадках наявного ЦД, що вимагає швидкої ліквідації обструкції у ВСШ.

Отримані дані свідчать, що за умов однобічного порушення відтоку сечі через уретеролітіаз на тлі ЦД відбуваються значні зміни колоїдно-кристалічної фракції, що підтверджується наявністю гіперглікемії, гіперазотемії, глюкозурії, високим вмістом УМА у сечі та порушенням кліренсу СК.

Як відомо, важливу роль у формуванні конкрементів відіграє зниження екскреції цитратів, яка значно погіршується при обструкції ВСШ. Під час визначення рівнів цитрату було встановлено низькі показники його в сечі хворих з ознаками ГКО на тлі ЦД.

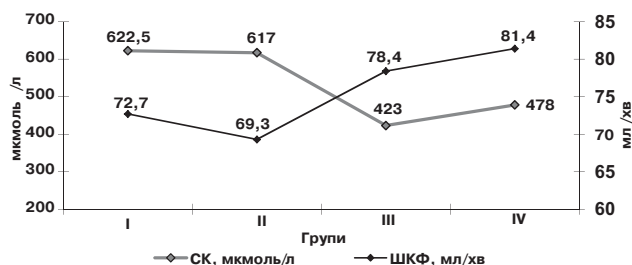
До ліквідації ГКО середній рівень екскреції цитрату в осіб I та II груп становив $1,81 \pm 0,13$ ммоль/л з інтервалом коливань від 1,33 до 2,05 ммоль/л. Особи III групи мали середній показник – $2,15 \pm 0,12$ ммоль/л. Гіпоцитратурію, таким чином, було встановлено в усіх випадках уретеролітіазу, але у сечі осіб з ЦД показники екскреції цитрату були максимально низькими (табл. 3).

Отже, дослідження сечі за ГКО на тлі проявів ДН встановило наявність високого ризику літогенезу в уражених та контралатеральній нирках хворих на ЦД. Літогенними чинниками виступають: а) стійко змінена рН сечі; б) високий вміст СК у плазмі крові та сечі з її низькою добовою екскрецією; в) знижений рівень екскреції цитрату у сечі. Сумація наведених факторів має провідне значення не тільки у формуванні уратних конкрементів, а й відображає суть метаболічних порушень, які виникають у разі ускладнення ЦД специфічною нефроангіопатією. Порушення даних гомеостатичних констант сечі особливо наочно спостерігається за умов ГКО на тлі уретеролітіазу.

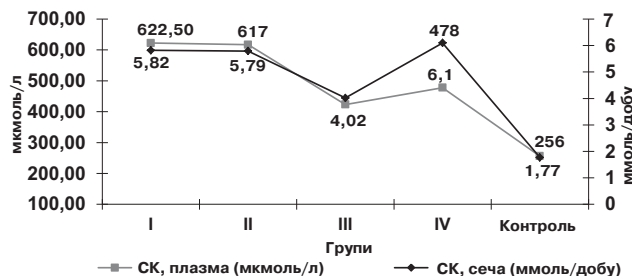
Стан кліренсу літогенних речовин у хворих після лікування

З метою динамічного дослідження літогенних факторів проводили добове вимірювання рН сечі та визначення кліренсу СК у хворих.

Протягом післяопераційного періоду було встановлено,



Мал. 1. Плазмові рівні сечової кислоти у групах до операції



Мал. 2. Кліренс сечової кислоти у групах до операції

Таблиця 3

Показники екскреції цитрату сечі у пацієнтів груп дослідження, ммоль/л

Група	Екскреція цитрату сечі
I, n=12	$1,81 \pm 0,11^*$
II, n=10	$1,94 \pm 0,12^*$
III, n=14	$1,92 \pm 0,09^*$
IV, n=13	$1,87 \pm 0,12^*$
Фізіологічний показник норми	$>2,4$ ммоль/л

Примітка. * – При $p < 0,001$ відносно норми.

що зі 164 пацієнтів характер хімічного складу сечі та СКТ-параметрів конкремента з високою вірогідністю співпадав із даними петрографічного дослідження (див. табл. 1). Останнє визначило високий відсоток конкрементів із полікомпонентним оксалатно-уратним складом з максимальним показником у 73,3% хворих (табл. 4). Вірогідних відмінностей у петрографічних даних осіб з та без ЦД встановлено не було.

Плазмові рівні СК у контрольні терміни (14, 30-а та 60-а доба) після малоінвазивного лікування зіставляли з іншими показниками. Плазмовий рівень СК у I групі на 14-у добу зменшувався відповідно до рівня азотистих речовин, становлячи у середньому $561,5 \pm 3,02$ мкмоль/л. Вимірювання СК у плазмі на 30-у та 60-у добу встановило помірне її зменшення – до $506,2 \pm 3,82$ та $478,4 \pm 3,19$ мкмоль/л відповідно. У

Таблиця 4

Розподіл за петрографічним складом, n=45

Хімічна структура	Хворі з ЦД, n=23		Хворі без ЦД, n=22	
	Абс. число	%	Абс. число	%
Сечова кислота $C_5H_4N_4O_3$	1	4,3	2	9,1
Дигідрат сечової кислоти $C_5H_4N_4O_3 \times 2H_2O$	2	8,7	1	4,5
Дигідрат урату амонію $C_5H_2N_5O_3$	1	4,3	-	-
Моногідрат урату амонію $NaC_5H_3N_4O_3 \times H_2O$	-	-	1	4,5
Оксалатно-уратні асоціації	17	74,0	16	72,8
Струвітні камені (фосфати)	2	8,7	2	9,1

II групі рівень СК у плазмі був навіть вищий за такий до лікування: $622,0 \pm 4,12$ мкмоль/л, $618,0 \pm 4,08$ мкмоль/л та $503,5 \pm 3,92$ мкмоль/л у відповідні терміни. У III групі рівень СК у контрольні терміни становив $420,0 \pm 3,28$ мкмоль/л, $412,0 \pm 3,44$ мкмоль/л та $345,0 \pm 3,23$ мкмоль/л, що дорівнювало показнику норми, а у IV групі у відповідні терміни теж був у нормі: $278,1 \pm 3,19$ мкмоль/л, $255,2 \pm 3,44$ мкмоль/л та $425,0 \pm 3,30$ мкмоль/л.

Наведені вище дані свідчать про позитивний вплив ліквідації ГКО на глобальні ниркові функції, як за ЦД, так і без нього (мал. 3). Показовим є відсутність динаміки в осіб II групи, де через неповну ліквідацію обструкції рівень СК вірогідно зростає.

Зазначене наочно підтверджується наявністю позитивної кореляції із покращанням показника ШКФ. Відновлення показників ШКФ та СК у III та IV групах, де спостерігалася позитивна динаміка на відміну від I та II груп, було результатом лікування, свідчить про кращі умови перебігу післяопераційного періоду в осіб без ЦД.

Результати щодо СК, отримані протягом спостереження, свідчать як про позитивний вплив ліквідації ГКО, так і про існування негативного тла ангіонефропатії з погіршенням можливості відновлення ниркової гемодинаміки (див. мал. 3).

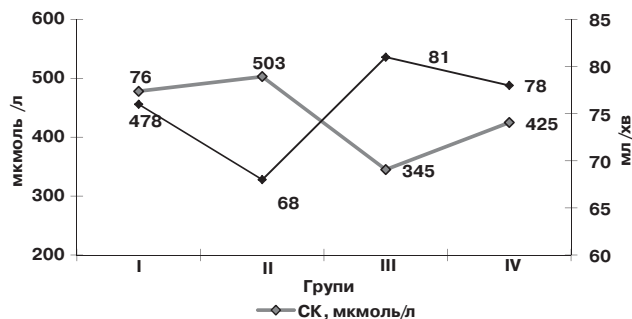
Аналогічна динаміка рівнів СК спостерігається і в сечових зразках, де добова урикурія мала тенденцію до початкового підвищення її рівнів у разі відновлення уродинаміки у ВСШ (табл. 5).

На відміну від I групи, дані II групи відображали напруження літогенних процесів у ВСШ з високими цифрами СК у плазмі та сечі, а також низькою ШКФ (мал. 4).

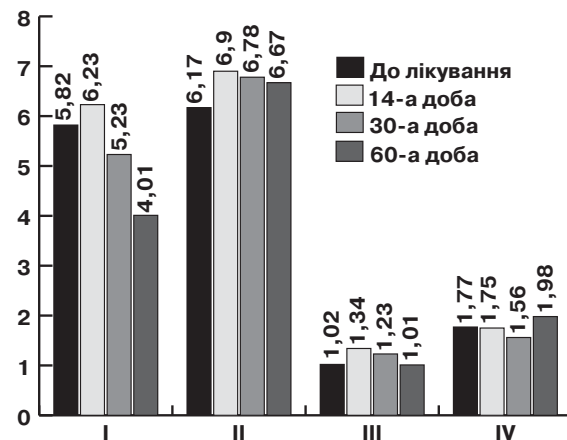
Суть тубулярних порушень на тлі ЦД характеризує стан добової екскреції СК, коли за рахунок низької ШКФ виникає порушення утворення та виділення даної сполуки.

Отже, за ГКО на тлі ЦД спостерігається відповідна кореляція між різними за хімічним складом, але тісно пов'язаними між собою складовими загального гомеостазу (креатинін, глюкоза, СК, УМА). Результати надано на мал. 5, де показники відображають тісний кореляційний зв'язок плазматичних та сечових значень СК і свідчать про провідну роль останньої у патогенезі уролітіазу.

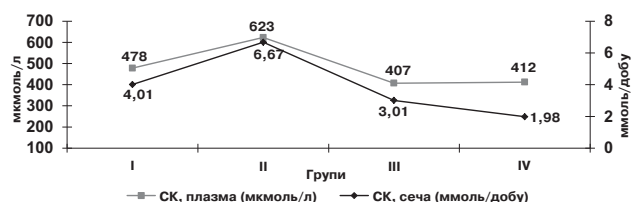
Стійко низькі рівні цитрату у сечі через інфекційно-запальні умови ГКО при ЦД характеризували стан ВСШ.



Мал. 3. Плазмові рівні СК та показник ШКФ на 60-у добу дослідження



Мал. 4. Динаміка змінення вмісту СК у сечі, ммоль/добу



Мал. 5. Кліренс СК у групах на 60-у добу дослідження

Таблиця 5

Динаміка показника ШКФ в осіб до лікування та на 60-у добу

ШКФ	До лікування	60-а доба
Група		
I, n=34	$64,7 \pm 3,0$	$76,0 \pm 1,60^*$
II, n=32	$66,3 \pm 3,1$	$68,4 \pm 1,67^*$
III, n=41	$73,4 \pm 2,6$	$81,8 \pm 1,50^*$
IV, n=57	$72,8 \pm 2,3$	$78,4 \pm 4,44^*$

Примітка. * – При $p < 0,05$ порівняно з нормою.

Таблиця 6

Динаміка екскреції цитрату у сечі хворих протягом лікування, ммоль/л

Група	До лікування	14-а доба	30-а доба	90-а доба
I, n=12	$1,81 \pm 0,13$	$1,86 \pm 0,13^*$	$2,08 \pm 0,13^*$	$2,11 \pm 0,13^*$
II, n=10	$1,94 \pm 0,14$	$1,93 \pm 0,11^*$	$1,98 \pm 0,09^*$	$1,96 \pm 0,09^*$
III, n=14	$1,92 \pm 0,09$	$1,97 \pm 0,10^*$	$2,09 \pm 0,11^*$	$2,21 \pm 0,11^*$
IV, n=13	$1,87 \pm 0,16$	$1,89 \pm 0,15^*$	$2,02 \pm 0,16^*$	$2,00 \pm 0,14^*$

Примітка. * – При $p > 0,05$ відносно показників до лікування.

Визначна роль цитрату у корекції колоїдно-кристалічних порушень при СКХ полягає у запобіганні літогенезу через утворення розчинних літогенних сполук, у тому числі з кальцієм, який вважається головним метафілактичним орієнтиром у практиці. Звісно, що відновлення належного вмісту цитрату у сечі може відбуватися самостійно, але за існування наведених патологічних станів це є малоймовірним.

Зміна хімізму сечі характеризувалася низьким рівнем цитрату в усіх осіб як до лікування, так і на 60-у добу поспіль, що свідчить про відсутність достовірного покращання цього антилітогенного фактора у сечі осіб усіх груп з невірогідно гіршими показниками у разі ЦД (табл. 6).

Гіпоцитратурія є стовідсотковою ознакою порушень сольового гомеостазу у нирках за наявності уретеролітіазу, що супроводжується різким зсувом рН сечі через підвищений вміст не тільки СК, а й інших сполук. Поглиблення зазначених процесів при ГКО за ДН характеризується сумацією факторів судинних, каналцевих і колоїдно-кристалічних розладів (гіпоцитратурія, гіперацидурія, гіперуратурія та гіперурикемія).

Отже, було встановлено роль діабетичної ангіопатії та

ГКО у поглибленні розладів обміну СК та цитрату з необхідністю корекції у разі швидкого та повного відновлення уродинаміки у хворих з ДН та СКХ.

ВИСНОВКИ

1. Аналіз даних дослідження встановив, що за наявності уретеролітіазу в осіб із цукровим діабетом (ЦД) спостерігалися суттєві зміни добових показників рН у формі монотонності кривої показників з вірогідно високим зсувом у бік закиснення.

2. Стійке порушення рН сечі є важливим маркером екскреторної функції нирок за умов наявності уратного уролітіазу, ЦД та ДН. Стійко кисла сеча відображає особливості перебігу уратного уролітіазу за умов ДН, свідчить про відсутність ізольованого порушення з боку ГКО та визначає даний стан як двобічний.

3. Гіпоцитратурія встановлена в усіх випадках СКХ, але у сечі осіб з ЦД показники екскреції цитрату були максимально низькими.

4. У хворих на ЦД та супутній уретеролітіаз виявлені значні розлади обміну сечової кислоти та оксалату з можливістю корекції у разі швидкого та повного відновлення уродинаміки малоінвазивними методами (ТУКЛ).

Модификации уратно-оксалатного обмена у пациентов с сахарным диабетом после малоинвазивного лечения по поводу уретеролитиаза А.Ю. Гурженко

Цель исследования: изучение состояния уратно-оксалатного обмена у лиц с уретеролитиазом и сопутствующим сахарным диабетом (СД), подвергшихся малоинвазивному оперативному лечению по поводу мочевого камня различными методами.

Материалы и методы. В исследовании принимали участие 164 больных и 12 здоровых добровольцев, из которых мужчин было 93 (56,7%), женщин – 71 (43,3%) человек. Возрастной разбег пациентов – 19–53 года, в среднем – $34,6 \pm 5,5$ года. Средний возраст женщин – $30,1 \pm 2,9$ года, мужчин – $37,6 \pm 3,1$ года. Пациенты были распределены на 4 клинические группы: I группа – больные с уретеролитиазом и СД, которым проводили ТУКЛ ($n=34$); II группа – больные с уретеролитиазом и СД, которым проводили ЕУХЛ ($n=32$); III группа – больные с уретеролитиазом без СД, которым проводили ТУКЛ ($n=41$); IV группа – больные с уретеролитиазом без СД, которым проводили ЕУХЛ ($n=57$). В контрольную группу вошли здоровые добровольцы без признаков патологии ($n=12$). Исследования проводили до и после дезинтеграции камней методом трансуретеральной контактной литотрипсии (ТУКЛ) и ЕУХЛ. Диагноз мочекаменной болезни (МКБ) был верифицирован с помощью клинко-анамнестических, лабораторных и инструментальных методов исследования согласно протоколам МЗ.

Результаты. Анализ данных исследования установил, что при наличии уретеролитиаза у лиц с СД наблюдались существенные изменения суточных показателей рН в форме монотонности кривой показателей с достоверно высоким сдвигом в сторону закисления. Стойкое нарушение рН мочи является важным маркером экскреторной функции почек при наличии уретеролитиаза, СД и ДН. Устойчиво кислая моча отражает особенности течения уратного уролітіазу в условиях ДН, свидетельствует об отсутствии изолированного нарушения со стороны ГКО и определяет данное состояние как двустороннее. Гіпоцитратурія установлена во всех случаях МКБ, но в моче лиц с СД показатели экскреции цитрата были максимально низкими.

Заключение. У больных с сахарным диабетом и сопутствующим уретеролитиазом выявлены значительные нарушения обмена мочевой кислоты и оксалата с возможностью коррекции при быстрым и полным восстановлении уродинамики малоинвазивными методами (ТУКЛ).

Ключевые слова: уретеролитиаз, сахарный диабет, ураты, оксалаты, малоинвазивные методы литотрипсии.

Modifications of urato-oxalate exchange in patients with diabetes mellitus after maloinvasive treatment with ureterolithiasis induction A.Yu. Gurzhenko

The objective: of the study was to study the status of urate-oxalate exchange in people with ureterolithiasis and concomitant diabetes mellitus undergoing various methods of non-invasive surgical treatment of urinary stones.

Patients and methods. The study involved 164 patients and 12 healthy volunteers, of whom men accounted for 93 (56,7%), women – 71 (43,3%) persons. The age range of patients is 19–53 years, on average – $34,6 \pm 5,5$ years. The average age of women is $30,1 \pm 2,9$ years, and men are $37,6 \pm 3,1$ years. Patients were divided into IV clinical groups: I – patients with ureterolithiasis and diabetes, which were performed by TUKL ($n=34$); II – patients with ureterolithiasis and diabetes, which were conducted by the EURL ($n=32$); III – patients with ureterolithiasis without diabetes, which was performed by TUKL ($n=41$); IV – patients with ureterolithiasis without diabetes, which was performed by EURL ($n=57$). The control group consisted of healthy volunteers with no signs of pathology ($n=12$). The studies were performed before and after disintegration of stones by the method of transurethral contact lithotripsy (TUKL) and EURL. The diagnosis of SCH was verified using clinical, anamnestic, laboratory and instrumental research methods in accordance with the MOH protocols, before and after the disintegration of stones by the method of transurethral contact lithotripsy (TUKL) and EURL.

Results. The analysis of the above-mentioned data found that in the presence of ureterolithiasis in people with diabetes, there were significant changes in daily pH indices in the form of monotony of the indicator curve, with a rather high shift towards acidification. Constant urine pH is an important marker for excretory renal function in the presence of urinary tract, diabetes, and diabetes. Strongly sour urine reflects the peculiarities of the flow of uratogenic urolithiasis in the conditions of the DN, indicating the absence of isolated violation by the GKO and outlines this state as a two-way.

Conclusion. Hypocytarturia was established in all cases of CKD, but in urine subjects with diabetes, excretion rates of citrate were as low as possible. In patients with diabetes mellitus and concomitant ureterolithiasis, there are significant disturbances in the metabolism of uric acid and oxalate, with the possibility of correction in case of rapid and complete recovery of urodynamics by noninvasive methods (TUKL).

Key words: ureterolithiasis, diabetes mellitus, urates, oxalates, minimally invasive methods of lithotripsy.

Сведения об авторе

Гурженко Андрей Юрьевич – Национальная медицинская академия последипломного образования имени П.Л. Шупика, 04112, г. Киев, ул. Дорогожицкая, 9. E-mail: andrey.gurzenko@gmail.com

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Пасечников С.П., Сайдакова Н.О., Дмитришин С.П. Динаміка ефективності та рівня організації спец. допомоги пацієнтам із сечокам'яною хворобою в Україні // Здоровье мужчины. – 2009. – № 1. – С. 164–171.
2. Habbig S., Beck B., Hope B. Nephrocalcinosis and urolithiasis in children // Kidney Int. – 2011. – Vol. 80 (12). – P. 1278–1291.
3. Бова Ф.С. Уролитаз и сахарный диабет. Особенности диагностики и лечения: Автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.01.23 – Урология; 14.01.02 – Эндокринология // Ф.С. Бова. – М., 2010. – 21 с.
4. Дзюрак В.С., Гайсенюк Ф.З. Патогенез, класифікація та лікування коралоподібного нефролітіазу // Клін. хірургія. – 1999. – № 1. – С. 48–49.
5. Ngo T.C., Assimos D.G. Uric acid nephrolithiasis: recent progress and future directions // Rev. Urol. – 2007. – V. 9 (1). – P. 17–27.
6. Griffin M.D., Bergstraln E.J., Larson T.S. Renal papillary necrosis – a sixteen-year clinical experience // J. Amer. Soc. Nephrol. – 1995. – V. 6. – P. 248–56.
7. Пытель Ю.А., Золотарев И.И. Уратный нефролитаз. – М.: Медицина, 1995. – С. 36.
8. Переверзев А.С., Россиких В.В., Илюхин Ю.А., Ярославский В.Л. Камни почек и мочеточника. – Харьков, 2004. – 240 с.
9. Тиктинский О.Л., Калинина С.М. Пиелонефриты. – СПб.: Питер, 1996. – 238 с.
10. Штільвасер Л.М. Шляхи підвищення ефективності ранньої метафілактики з метою зниження частоти рецидивного каменеутворення у хворих на сечокам'яну хворобу: Автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.01.06 – Урологія // Л.М. Штільвасер. – К., 2004. – 22 с.
11. Авдошин В.П., Андрюхин М.И., Исрафилов М.Н. и соавт. Лечение и метафилактика уратного и смешанного уролитиаза // Урология. – 2012. – № 3. – С. 7–10.
12. Кабак Ю.А. Профилактика рецидивного кальций-оксалатного уролитиаза с врахуванням стану метаболізму щавлевої кислоти та антиоксидантної системи: Автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.01.06 – Урологія. – К., 2011. – 20 с.
13. Asplin J.R., Coe F.L. Hyperoxaluria in Kidney Stone Formers Treated With Modern Bariatric Surgery // J.Urol. – 2007. – № 1. – P. 565–569.
14. Monico C.G., Milliner D.S. Genetic determinants of urolithiasis // Nat. Rev. Nephrol. – 2011. – Vol. 8 (3). – P. 151–162.
15. Дедов И.И., Курбатов Д.Г. и соавт. Урологические и андрологические заболевания при сахарном диабете // Урология. – 2009. – № 4. – С. 74–79.
16. Довлатян А.А., Касабов А.В. Острый пиелонефрит при сахарном диабете // Урология. – 2003. – № 6. – С. 20–24.
17. Sobel J.D. Pathogenesis of urinary tract infection. Role of host defenses // Infect. Clin. North. Amer. – 1997. – V. 11. – P. 531–49.
18. Ooi S.T., Frazee L.A., Gardner W.G. Management of asymptomatic bacteriuria in patient with diabetes mellitus // Ann. Pharmacother. – 2004. – V. 38. – P. 490–493.
19. Stapleton A. Urinary tract infections in patient with diabetes // Amer. J. Med. – 1997. – V. 113 (Suppl. 1A). – P. 72–75.

Статья поступила в редакцию 29.09.17

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

Возможности ультразвукового исследования в диагностике воспалительных заболеваний при хронической тазовой боли у женщин

Ш.Т. Ибадова

Азербайджанский Государственный Институт Усовершенствования Врачей им. А. Алиева, г. Баку

Цель исследования: проведение ультразвукового исследования и анализ основных эхографических признаков воспалительных заболеваний матки и придатков у женщин, страдающих хронической тазовой болью.

Материалы и методы. Эхографическое исследование органов малого таза в 3D-режиме было проведено 41 женщине, среди которых было 25 (61,0%) пациенток с подозрением на воспалительный процесс придатков матки (оофорит, сальпингит, tuboовариальное образование), 6 (14,6%) – с воспалительным процессом тела матки (эндометрит) и 10 (24,4%) – с воспалительным процессом шейки матки.

Результаты. Установлено, что при воспалительных заболеваниях придатков матки, помимо специфических эхографических признаков, также имеются общие ультразвуковые маркеры этого процесса в малом тазе. К ним относятся боль при исследовании, наличие жидкости в полости малого таза, мелкие, часто перемещающиеся гиперэхогенные включения с акустическим феноменом, а также перитонеальные спайки, обнаруживаемые на фоне жидкости.

Заключение. У больных эндометритом наблюдалась неоднородная структура эндометрия – множественные разнокалиберные анэхогенные и гипоэхогенные включения, как с четким контуром, так и без него.

У больных эндоцервицитом наблюдалась неоднородная структура слизистой оболочки: множественные разнокалиберные анэхогенные и гипоэхогенные включения, имеющие четкий контур.

Ключевые слова: воспалительные заболевания органов малого таза, тазовая боль, ультразвуковое исследование.

Хроническая тазовая боль представляет серьезную проблему [4, 5]. Основная трудность в диагностике этого патологического состояния заключается в разнообразии определяющих заболеваний, одними из которых являются воспалительные заболевания органов малого таза [6]. Ультразвуковое исследование органов малого таза является первым этапом инструментального обследования больных с хронической тазовой болью [2].

Сегодня ультразвуковое сканирование рассматривают как один из наиболее доступных и достоверных методов инструментальной диагностики воспалительных заболеваний внутренних половых органов [1, 3]. Традиционными признаками воспаления в органах малого таза при эхографии являются увеличение их размеров, изменение эхогенности и эхоструктуры, нечеткость контуров, наличие патологических образований, реакция сосудов [1, 3].

Цель исследования: проведение ультразвукового исследования и анализ основных эхографических признаков воспалительных заболеваний матки и придатков у женщин, страдающих хронической тазовой болью.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Группа больных с воспалительными заболеваниями органов малого таза состояла из 41 женщины, из них было: 25 (61,0%) пациенток с подозрением на воспалительный процесс придатков матки (оофорит, сальпингит, tuboовариальное образование), 6 (14,6%) – с воспалительным процессом тела матки (эндометрит) и 10 (24,4%) – с воспалительным процессом шейки матки. Средний возраст больных составил $30,5 \pm 1,4$ года. Все женщины страдали хронической тазовой болью, средняя продолжительность которой составила $12,5 (0,5-24,0)$ мес.

Эхографическое исследование органов малого таза в 3D-режиме и цветовая доплерография были проведены 84 пациенткам с воспалительными заболеваниями. Эхографическое исследование проводили на аппарате SonoScape 6 (КНР) конвексными датчиками с частотой 3,5–6,0 МГц и внутриволновыми – с частотой 6,0–9,0 МГц трансабдоминальным и трансвагинальным доступом. Данный аппарат обеспечивает сочетание режима сканирования в реальном времени, цветового картирования и функцию импульсно-волнового доплера, что позволяет получать ультразвуковое изображение на экране прибора в режиме трехмерного исследования (3D).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

При проведении ультразвукового исследования у всех пациенток с сальпингитом наблюдалось расширение просвета маточных труб за счет скопления в нем жидкостного содержимого (гидросальпинкс), что служит критерием воспалительного процесса в трубе. У женщин с гидросальпинксом внутренний диаметр просвета маточных труб достигал 32 мм. При этом у 18,2% пациенток этот диаметр был до 10 мм, у 54,5% – колебался в пределах 11–20 мм и у 27,3% – в пределах 21–32 мм. Толщина стенок в среднем составила $2,7 \pm 1,8$ мм.

У всех пациенток с гидросальпинксом (100,0%) в просвете трубы отмечали анэхогенную жидкость, что расценивалось как серозный экссудат. У одной больной с двухсторонним сальпингитом анэхогенная жидкость визуализировалась в обеих трубах. На фоне жидкостного содержимого в просвете у 2 (18,2%) женщин имелись множественные мелкие гиперэхогенные включения с акустическим феноменом, характерным для пузырьков газа. У 6 (54,5%) женщин с гидросальпинксом также отмечались пристеночные образования повышенной эхогенности и достаточно однородной структуры. Эти образования рассматривались как утолщения складок слизистой оболочки (рис. 1).

При проведении цветовой доплерографии у 9 (81,8%) больных была выявлена васкуляризация в стенках трубы как за счет венозных, так и артериальных сосудов. Индекс резистентности колебался от 0,54 до 0,75 (в среднем $0,66 \pm 0,05$). Кривая скорости кровотока в стенке маточной трубы представлена на рис. 2.

При гидросальпинксе форма маточных труб была разнообразной: округлая, спиралевидная, грушеобразная, цилиндрическая. Локализация измененных маточных труб опреде-

лялась по боковым поверхностям, задней стенке матки и в позадиматочном пространстве. Свободная жидкость в малом тазе была обнаружена у 7 (63,6%) больных, страдающих сальпингитом, на фоне которой у 4 (36,4%) пациенток визуализировались перитонеальные спайки. Болезненность при тракции датчиком в процессе проведения трансвагинального исследования отмечалась у 10 (91,0%) женщин.

В табл. 1 показаны эхографические признаки сальпингита.

Воспалительный процесс в яичниках был выявлен у 4 больных, среди которых двухсторонний оофорит диагностирован в 1 случае, правосторонний – в 2 случаях, левосторонний – в 1 наблюдении. В среднем объем пораженного яичника составлял $8,7 \pm 1,5 \text{ см}^3$. У всех пациенток форма яичников была шарообразной. Контур яичников был четкий на всем протяжении, в 1 (25,0%) случае отмечалось утолщение белочной оболочки. Во всех наблюдениях эхогенность стромы по сравнению с миометрием была снижена, вплоть до практически полного исчезновения визуализации фолликулов. Структура яичника при воспалительном процессе отличалась неоднородностью за счет участков различных размеров сниженной эхогенности. Перитонеальные спайки не были обнаружены ни у одной пациентки.

При проведении цветовой доплерографии во всех случаях регистрировали гиперваскуляризацию. Индекс резистентности находился в пределах 0,47–0,68, в среднем $0,55 \pm 0,04$. Болезненность при тракции датчиком в процессе проведения трансвагинального исследования отмечали 3 (75,0%) больные из 4 пациенток с оофоритом.

В табл. 2 приведены эхографические признаки оофорита.

Тубоовариальные образования были выявлены у 10 больных: у 7 – правосторонние, у 2 – левосторонние и у 1 пациентки – двухсторонние. Расположение в позадиматочном пространстве фиксировали у 8 (80,0%) пациенток и у 2 (20,0%) – в области проекции придатков. Образования не-



Рис. 1. Сальпингит. Утолщение складок слизистой оболочки в маточной трубе

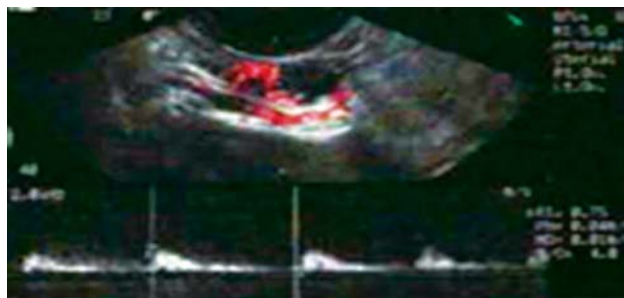


Рис. 2. Кривая скорости кровотока в стенке маточной трубы

правильной формы отмечали у 7 (70,0%), овоидной формы – у 3 (30,0%) пациенток. У всех больных образования имели нечеткий контур. В случаях, когда яичник и маточная труба

Таблица 1

Эхографические признаки сальпингита

Признак		Абс. число	%
Локализация	Заднебоковая поверхность матки, позадиматочное пространство	11	100,0
Форма	Округлая, цилиндрическая, грушевидная, спиральная	11	100,0
Содержимое в просвете трубы	Есть	11	100,0
	Нет	-	-
Качество содержимого в просвете трубы	Анэхогенная жидкость	11	100,0
Пристеночные образования	Есть	6	54,5
	Нет	5	45,5
Пузырьки газа в просвете трубы	Есть	2	18,2
	Нет	9	81,8
Свободная жидкость в малом тазе	Есть	7	63,6
	Нет	4	36,4
Перитонеальные спайки	Есть	4	36,4
	Нет	7	63,6
Боль при движении датчиком	Есть	10	91,0
	Нет	1	9,0

Таблица 2

Эхографические признаки оофорита

Признак		Абс. число	%
Форма яичника	Шарообразная	4	100,0
Средний размер яичника	$8,7 \pm 1,5 \text{ см}^3$	4	100,0
Контур яичника	Четкий	4	100,0
Эхогенность стромы	Гипоэхогенная	4	100,0
Структура яичника	Неоднородная	4	100,0
Перитонеальные спайки	Нет	4	100,0
Боль при движении датчиком	Есть	3	75,0
	Нет	1	25,0

идентифицировались, то это расценивали как tuboовариальное образование (рис. 3).

Размеры tuboовариального образования определяли с вычислением среднего диаметра, который составил $65,2 \pm 19,3$ мм (в пределах 34–106 мм). При проведении эхографии у всех пациенток образования характеризовались смешанной эхогенностью и неоднородной внутренней структурой. Кистозные полости были различных форм и размеров, с четкими и нечеткими контурами. Содержимое кистозных полостей было анэхогенное, среднее- или мелкодисперсное, также визуализировались перегородки различной толщины. У 1 (10,0%) пациентки в tuboовариальном конгломерате визуализировались мелкие гиперэхогенные включения с акустическим феноменом, характерным для пузырьков газа.

При проведении цветовой доплерографии в tuboовариальном образовании наблюдалась гиповаскуляризация конгломерата у 6 (60,0%) больных, а в 4 (40,0%) случаях зарегистрированы участки гипervasкуляризации. Индекс резистентности колебался от 0,56 до 0,70 (в среднем $0,62 \pm 0,05$).

У 5 (50,0%) больных в области, примыкающей к tuboовариальному образованию, обнаруживали свободную жидкость. У 9 (90,0%) женщин отмечали выраженную болезненность при трaкции датчиком во время проведения трансагинального исследования.

В табл. 3 показаны эхографические признаки tuboовариального образования.

При воспалительных заболеваниях придатков матки, помимо специфических эхографических признаков, также имеются общие ультразвуковые маркеры этого процесса в малом тазе. К ним относятся боль при исследовании, наличие жидкости в полости малого таза, мелкие, часто перемежающиеся гиперэхогенные включения с акустическим феноменом, характерным для пузырьков газа, а также перитонеальные спайки, обнаруживаемые на фоне жидкости.

Боль при исследовании отмечали 91,0% больных с сальпингитом, 75,0% – с оофоритом и 90,0% – с tuboовариальным образованием. Свободная жидкость в полости малого таза была обнаружена у 63,6% больных с сальпингитом и у 50,0% – с tuboовариальным образованием. В зависимости от наличия жидкости имелась возможность визуализировать перитонеальные спайки, частота которых составляла 36,4% – у женщин с сальпингитом и 30,0% – с tuboовариальным образованием. Ввиду того, что у пациенток с оофоритом свободная жидкость в малом тазе не была обнаружена, то и перитонеальных спаек при этой локализации заболевания не определяли. Пузырьки газа наблюдались у женщин с сальпингитом в 18,2% случаев, при tuboовариальном образовании – в 10,0%, при оофорите – не фиксировали. На рис. 4 показана частота общих эхографических признаков при воспалительных заболеваниях придатков матки.



Рис. 3. Tuboовариальное образование

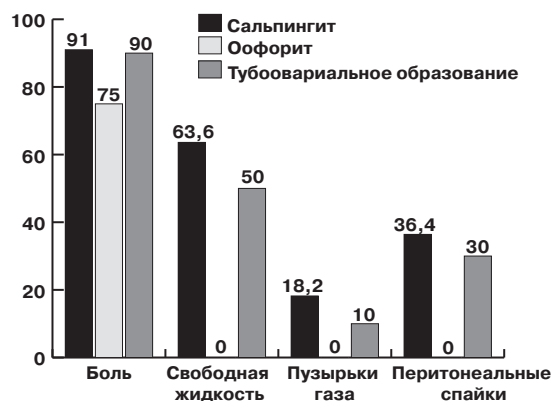


Рис. 4. Частота общих эхографических признаков при воспалительных заболеваниях придатков матки, %

У всех пациенток с эндометритом расположение матки было по средней линии. Во всех случаях наблюдался четкий и ровный наружный контур органа. Болезненность при движении трансагинальным датчиком фиксировали у 4 (66,7%) пациенток. Толщина эндометрия (переднезадний размер М-эха), измеренная при трансагинальном сканировании, составила от 2 до 23 мм (в среднем $9,6 \pm 2,5$ мм). Для больных эндометритом была характерна неоднородная структура эндометрия, которая отмечалась в 83,3% случаев. Это заключалось в наличии множественных разнокалиберных анэхогенных и гипоехогенных включений, как с четким контуром, так и с его отсутствием. В толще эндометрия, на линии смыкания листков слизистой оболочки или в содержимом полости матки у 2 (33,3%) женщин констатировали мелкие гиперэхогенные включения с акустическим феноменом, характерным для пузырьков газа.

Таблица 3

Эхографические признаки tuboовариального образования

Признак		Абс. число	%
Форма	Неправильная	7	70,0
	Овоидная	3	30,0
Контур	Нечеткий	10	100,0
Средний размер образования	$65,2 \pm 19,3$ мм	10	100,0
Эхогенность	Смешанная	10	100,0
Внутренняя структура	Неоднородная	10	100,0
Пузырьки газа	Есть	1	10,0
	Нет	9	90,0
Свободная жидкость в малом тазе	Есть	5	50,0
	Нет	5	50,0
Перитонеальные спайки	Есть	3	30,0
	Нет	7	70,0
Боль при движении датчиком	Есть	9	90,0
	Нет	1	10,0

При цветовом картировании васкуляризация эндометрия наблюдалась у 4 (66,7%) больных эндометритом за счет артериального кровотока со средним индексом резистентности $0,54 \pm 0,03$. У 1 (16,7%) больной была выявлена свободная жидкость в полости малого таза, на фоне которой визуализировались перитонеальные спайки.

У всех пациенток с воспалением шейки матки толщина эндоцервикса (переднезадний размер М-эха), измеренная при трансвагинальном сканировании, составила от 4 до 16 мм (в среднем $9,3 \pm 2,6$ мм). У 2 (20,0%) женщин отмечалась асимметрия толщины слизистой оболочки передней и задней стенок канала шейки матки. Повышение эхогенности эндоцервикса наблюдалось у 2 (20,0%) больных, снижение эхогенности – у 5 (50,0%) и изоэхогенность – у 3 (30,0%). Также у больных отмечалось отсутствие четкой границы между слизистой оболочкой и мышечным слоем шейки матки.

Для больных эндометритом была более характерной неоднородная структура слизистой оболочки, которая определялась в 6 (60,0%) случаях. Это выражалось в форме множественных разнокалиберных анэхогенных и гипоехогенных включений, имеющих четкий контур, которые были расценены как кисты. Располагались они как в толще слизистой оболочки, так и в мышечном слое. Расширение канала шей-

ки матки за счет анэхогенного и гипоехогенного содержимого наблюдалось в 8 (80,0%) случаях. В толще эндоцервикса у 2 (20,0%) пациенток в содержимом канала шейки матки обнаруживали мелкие гиперэхогенные включения с акустическим феноменом, характерным для пузырьков газа.

При цветовом картировании васкуляризация эндоцервикса отмечалась у 3 (30,0%) больных за счет артериального кровотока. Средний индекс резистентности был равен $0,53 \pm 0,02$. Венозный кровоток определялся в 5 (50,0%) случаях. Болезненность при движении трансвагинальным датчиком отмечалась у 2 (20,0%) пациенток.

ВЫВОДЫ

Таким образом, современная тактика ведения гинекологических больных предполагает проведение ультразвукового исследования органов малого таза в 100% случаев. Эхография в 3D-режиме является оптимальным скрининговым методом диагностики воспалительных заболеваний органов малого таза у женщин с синдромом хронической тазовой боли. Использование данного метода позволяет не только верифицировать патологический процесс и оценить степень анатомических изменений в очаге воспаления, но и осуществлять визуальный контроль эффективности комплексной противовоспалительной терапии.

Можливості ультразвукового дослідження у діагностиці запальних захворювань при хронічному тазовому болю у жінок Ш. Т. Ібадова

Мета дослідження: проведення ультразвукового дослідження та аналіз основних ехографічних ознак запальних захворювань матки і придатків у жінок з хронічним тазовим болем.

Матеріали та методи. Ехографічне дослідження органів малого таза у 3D-режимі було проведено 41 жінці, серед яких було 25 (61,0%) пацієнток з підозрою на запальний процес придатків матки (оофорит, салпінгіт, тубооваріальне утворення), 6 (14,6%) – із запальним процесом тіла матки (ендометрит) і 10 (24,4%) – із запальним процесом шийки матки.

Результати. Установлено, що у разі запальних захворювань придатків матки, крім специфічних ехографічних ознак, також є загальні ультразвукові маркери цього процесу в малому тазі. До них належать біль під час дослідження, наявність рідини у порожнині малого таза, дрібні гіперехогенні включення з акустичним феноменом, що часто переміщуються, а також перитонеальні спайки, які виявляють на тлі рідини.

Заключення. У хворих на ендометрит спостерігалася неоднорідна структура ендометрія – множинні різнокаліберні анехогенні та гіпоехогенні включення, як з чітким контуром, так і без нього.

У хворих на ендометрит виявляли неоднорідну структуру слизової оболонки: множинні різнокаліберні анехогенні та гіпоехогенні включення з чітким контуром.

Ключові слова: запальні захворювання органів малого таза, тазовий біль, ультразвукове дослідження.

The capabilities of ultrasound study in the diagnosis of inflammatory diseases in women with chronic pelvic pain S.T. Ibadova

The objective: an ultrasound study and analysis of the main echographic signs of inflammatory diseases of the uterus and adnexa in women with chronic pelvic pain.

Patients and methods. Echographic examination of organs of small pelvis in 3D-mode was performed in 41 women, of which 25 (61,0%) patients with suspected inflammatory process of uterine appendages (oophoritis, salpingitis, tubo-ovarian education), 6 (14,6%) – inflammation of the uterus (endometritis) and 10 (24,4%) – inflammation of the cervix.

Results. Found that in inflammatory diseases of the uterine appendages, in addition to the specific sonographic features, there is a common ultrasound markers of this process in the pelvis. These include pain in the study, the presence of fluid in the pelvic cavity, small, often moving hyperechoic inclusions with acoustic phenomenon, as well as peritoneal adhesions detected on the background fluid.

Conclusions. For patients with endometritis was characterized by a heterogeneous structure of the endometrium, which is the presence of multiple mixed anechoic and hypoechoic inclusions, with a clear outline and the lack of it. For patients with endocervicitis was characterized by a heterogeneous structure of the mucosa, which was in the plural mixed anechoic and hypoechoic inclusions, having a clear contour.

Key words: inflammatory diseases of the pelvic organs, pelvic pain, ultrasound.

Сведения об авторе

Ибадова Шалала Тельман кызы – Азербайджанский Государственный Институт Усовершенствования врачей им. А. Алиева, Республиканская Клиническая Больница им. М. Касумова, 1000, Азербайджан, г. Баку, Тбилисский проспект, квартал 3165; тел.: +994518928144. E-mail: nauchmayastatya@yandex.ru

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Абдылдабекова К.Б. Ультразвуковое сканирование органов малого таза женщин как метод диагностики и дифференциальной диагностики заболеваний придатков матки / К.Б. Абдылдабекова // Вестник КГМА им. И.К. Ахунбаева. – 2013. – № 2. – С. 27–30.
2. Иванова Л.И. Практическая ультразвуковая диагностика. Руководство

- для врачей. В 5-и томах / Л.И. Иванова. – М., 2016. – Т. 3 (Ультразвуковая диагностика заболеваний женских половых органов). – 244 с.
3. Нилова А.Г. Ультразвуковые критерии эффективности лечения воспалительных заболеваний органов малого таза у женщин репродуктивного возраста / А.Г. Нилова, Любич-

- кая Н.В., Пенькова О.Н. / В сборнике: Ургентная и реконструктивно-восстановительная хирургия Сборник научных трудов. – Самара, 2015. – С. 63–65.
4. Шварц П.Г. Хроническая тазовая боль: диагностика и лечебные подходы. / П.Г. Шварц, С.В. Попов, Ф.К. Горячев, М.Н. Гурьев // Кремлевская

- медицина. Клинический вестник. – 2017. – № 2. – С. 71–78.
5. Шелковникова Н.В. Синдром хронической тазовой боли в урогинекологии / Н.В. Шелковникова, А.И. Неймарк // Terra Medica. – 2013. – № 3. – С. 58.
6. Яроцкая Е.Л. Причины тазовых болей у женщин / Е.Л. Яроцкая // Медицинская сестра. – 2017. – № 1. – С. 8–13.

Статья поступила в редакцию 09.10.17

Беременность у женщин с эпилепсией

Меликова Шахла Ягуб гызы

Азербайджанский Медицинский Университет, г. Баку

Эпилепсия является одним из наиболее распространенных серьезных неврологических заболеваний. Изучено множество публикаций, касающихся взаимовлияния эпилепсии и беременности. Женщины с эпилепсией испытывают ряд физических и социальных проблем, связанных с акушерским риском, риском приступов во время беременности. Генерализованные эпилептические припадки могут оказать прямое повреждающее воздействие на плод, хотя нет убедительных данных в пользу достоверного повышения частоты развития осложнений при беременности у женщин с эпилепсией. Антенатальное воздействие антиэпилептических препаратов, особенно в высокой дозе и в режиме политерапии, увеличивает риск развития врожденных мальформаций. Существуют опасения, связанные с воздействием противоэпилептических препаратов на младенца во время грудного вскармливания. Однако риск осложнений, связанных как с самим заболеванием, так и с воздействием антиэпилептических препаратов на плод, может быть снижен при условии тщательного совместного наблюдения неврологом-эпилептологом и акушером-гинекологом.

Ключевые слова: беременность, антиэпилептические препараты, эпилепсия, монотерапия, политерапия.

Эпилепсия является одним из наиболее распространенных серьезных неврологических заболеваний. Среди больных эпилепсией 20–40% – это женщины детородного возраста [1, 27, 43, 57]. Также известно, что 3–4 ребенка из 1000 рождаются от матерей, больных эпилепсией [59]. Эпилепсия и беременность – огромная часть проблемы женской эпилепсии. За последние десятилетия отмечено четырехкратное увеличение числа беременностей и родов у больных эпилепсией женщин [57]. По данным литературы, более чем 90 % этих женщин рожают здоровых детей [2, 12]. Вместе с тем, 33% женщин, страдающих эпилепсией, не хотят рожать детей из-за наличия данного заболевания [11, 12]. В ряде случаев это связано с социальным и психологическим давлением, которые испытывают женщины с эпилепсией [29].

Актуальность изучения эпилепсии у беременных также связана с тем, что материнский уровень смертности выше у женщин с эпилепсией по сравнению с населением в целом [4]. По данным регистра материнской смертности в Великобритании, вероятность материнской смерти у женщин с эпилепсией была в 10 раз выше по сравнению с общей популяцией [4]. Авторы также отмечают, что такой показатель может указывать на повышенный риск смерти во время беременности, что обусловлено прекращением приема антиэпилептических препаратов (АЭП) и слабую комплаентность к терапии как одну из частых причин возобновления припадков.

Цель настоящей статьи – краткое изложение некоторых вопросов, касающихся взаимовлияния эпилепсии и беременности.

Течение эпилепсии во время беременности

Согласно данным последних исследований, во время беременности примерно у 20–33% пациенток с эпилепсией отмечается увеличение количества припадков, у 7–25% – уменьшение и у 50–83% число припадков не меняется [3, 6, 9, 18, 26, 35]. Установлено, что риск развития эпилепсичес-

ких припадков во время беременности может быть на 50–70% ниже, если они отсутствовали на протяжении года до момента наступления беременности [55]. Результаты проведенных исследований показали отсутствие приступов у 84–92% пациенток при условии отсутствия припадков на протяжении 9–12 мес до беременности [18].

В Европейском регистре беременности проведен анализ 1956 беременностей у 1882 женщин. Ввиду отсутствия информации в период до беременности частоту припадков во время II и III триместров сравнивали с частотой в I триместре. Частота припадков во всех триместрах оставалась без изменений у 64% женщин. В общей сложности у 58% на протяжении периода наблюдения приступов не наблюдалось, у 68% из них отмечались генерализованные формы, у 49% – фокальные формы эпилепсии. Улучшение в ходе беременности отмечалось в 16%, ухудшение – в 17,3% случаев. У 18% из 42% пациенток, у которых наблюдались приступы, отмечались генерализованные тонико-клонические судороги [15].

Имеющиеся в литературе сведения о влиянии формы эпилепсии на ее течение при беременности отрывочны и немногочисленны. В крупном исследовании, проведенном S.V. Thomas и соавторами среди 1297 беременных, было обнаружено, что у женщин с парциальными формами эпилепсии припадки контролировались хуже по сравнению с женщинами с генерализованными формами эпилепсии [47]. Аналогичные данные приводятся и в исследовании EURAP (2013 г.), в котором среди 3806 беременных отсутствие припадков во время беременности отмечалось у 73,6% женщин с идиопатическими генерализованными формами эпилепсии и у 59,5 % женщин с парциальными формами эпилепсии [6].

В литературе указывается на учащение приступов во время родов и в послеродовой период. Так, в исследовании Thomas и соавторов установлено учащение приступов в первые три дня после родов, причем ухудшение наблюдалось в 3,7 раза чаще у женщин, перенесших приступ в течение последнего месяца до беременности, по сравнению с женщинами, не имеющими в этот месяц приступов [47]. Также отмечается повышение риска при наличии припадков во время беременности [15].

Существует ряд гипотез, объясняющих повышение частоты припадков во время беременности. Согласно стрессорной концепции, беременность сопровождается изменением эмоционального состояния, повышенной утомляемостью, которые могут повлиять на частоту припадков [46]. Немаловажную роль могут играть и физиологические изменения, происходящие во время беременности. Так, депривация сна, связанная с физическим дискомфортом, движениями плода и никтурией, может способствовать развитию приступа. Достаточно распространенным фактором учащения припадков во время беременности является некомплаентность к терапии, в значительной степени связанная с мнением о том, что любые препараты в период беременности вредны для плода [35]. Поэтому правильная осведомленность о рисках приема АЭП в сравнении с рисками припадков необходима для обеспечения соблюдения режима и комплаентности к терапии во время беременности [35].

Гормональная теория основывается на влиянии изменения уровня половых гормонов во время беременности на эпилепсию.

лептогенез. Известно, что эстрогены обладают конвульсогенным эффектом, прогестерон – противосудорожным [20, 28].

Чрезвычайно важным является влияние беременности на метаболизм АЭП. Во время беременности распад многих антиконвульсантов ускоряется, что способствует снижению концентрации препаратов в крови и дальнейшему учащению приступов [34]. Изменение метаболизма антиконвульсантов в период беременности может быть обусловлено увеличением объема жидкости в организме и массы тела женщины в этот период, нарушением кишечной адсорбции и экскреции антиконвульсантов, изменением связывания их с белками плазмы крови, активности микросомальных ферментов печени, ускоренным трансплацентарным метаболизмом антиконвульсантов [52].

Согласно результатам многих исследований, на протяжении беременности отмечается снижение концентрации АЭП, что характерно для препаратов, метаболизируемых через системы цитохрома Р450 (фенитоин, фенobarбитал, карбамазепин). Еще больше на протяжении беременности снижается концентрация препаратов, элиминирующихся путем глюкоронизации (ламотриджин), что может привести к учащению приступов [30, 50]. Концентрация ламотриджина в крови снижается в основном в III триместре, в среднем на 50–60% во время беременности [13, 37, 40, 52]. Подобные данные описаны и в отношении окскарбазепина [10, 38].

Уменьшение частоты припадков во время беременности также может быть связано с несколькими факторами. Так, правильная подготовка женщины к предстоящей беременности, хороший контроль пациенток, отсутствие припадков, по крайней мере, за 3 мес до беременности, достигнуто коррекцией неадекватной терапии до беременности, недостаточной комплаентности и депривации сна, способствуют уменьшению частоты припадков во время беременности [3].

Эпилептический статус (ЭС), являющийся грозным и жизнеугрожающим состоянием, может наблюдаться и у беременных и привести к последующей внутриутробной гибели плода [14, 15, 44]. Согласно литературным данным, ЭС во время беременности встречается нечасто. В то же время имеющиеся сведения недостаточны для поддержки или опровержения повышенного риска ЭС у беременных с эпилепсией [18].

Согласно литературным данным, частота ЭС во время беременности составляет около 1,1% (43 из 2915 случаев) [5, 15]. Согласно данным EURAP (2006 г.), среди 1956 беременных с эпилепсией ЭС наблюдался в 36 (1,84%) случаях – из них 12 (0,6%) были судорожными, остальные 24 (1,2%) – бессудорожными. И только в одном случае зафиксирована внутриутробная гибель плода, связанная с ЭС, а случаев материнской смерти не зарегистрировано [15]. В более позднем исследовании EURAP (2013 г.) среди 3806 беременных ЭС отмечался в 21 (0,6%) случае, из которых 10 (0,3%) были судорожными, 11 (0,3%) – бессудорожными [6]. Эти случаи одинаково выявляли во всех трех триместрах беременности. В одном случае судорожного ЭС в III триместре беременность завершилась перинатальной смертью, но ее связь с эпизодом ЭС не была установлена. Врожденные аномалии были обнаружены у трех детей, родившихся у трех женщин, перенесших ЭС во время беременности (матери двух из них принимали карбамазепин, одного – фенobarбитал), но случаев смерти матери не отмечено [6]. Что же касается причин ЭС, то он может возникать в период беременности без какого-либо предшествующего увеличения частоты судорог, а иногда – из-за необдуманного прекращения приема противосудорожных препаратов [33].

Беременность и противоэпилептическая терапия

Известно, что эпилепсия может осложнять течение беременности и приводить к развитию врожденных аномалий у новорожденных [19, 50]. Общепризнано, что пренатальное

воздействие АЭП значительно повышает риск больших врожденных пороков плода с фонового уровня 1–2% у здоровых женщин до 4–9% у женщин, страдающих эпилепсией [48, 50, 51, 54]. В литературе сообщается о повышении риска при монотерапии в 2–3 раза; при политерапии риск возрастает значительно [36, 49, 50]. По данным крупного исследования Т. Tomson и соавторов (2011 г.), риск основных пороков развития увеличивается в зависимости от дозы при приеме всех оцениваемых АЭП (вальпроаты, карбамазепин, ламотриджин, фенobarбитал). Авторы зарегистрировали особенно высокую частоту пороков развития при приеме вальпроевой кислоты в дозе 1500 мг в день или выше. Частота пороков развития при приеме вальпроевой кислоты в дозе менее 700 мг в день была сходна с аналогичной частотой для карбамазепина в дозе от 400 до 1000 мг в день, для фенobarбитала – в дозе менее 150 мг в день и для ламотриджина в дозе 300 мг в день или выше [53]. Однако какое из основных противоэпилептических средств обладает наибольшей тератогенностью, на сегодня остается неизвестным. Поскольку сами эпилептические приступы могут неблагоприятно влиять на развитие эмбриона и вследствие того, что у большинства пациентов любые серьезные эмбриональные аномалии выявляются уже к тому времени, когда они узнают о своей беременности, изменения в терапии противоэпилептическими препаратами в течение беременности не рекомендуются, если они не требуются в связи с изменением клинической картины [2, 16, 18, 31].

Что же касается грудного вскармливания, в большинстве случаев оно не противопоказано и даже поощряется, так как связанной с ним пользы намного больше, чем риск возможного негативного влияния АЭП, проникающих в грудное молоко. Однако этот вопрос должен решаться индивидуально в каждом конкретном случае (с учетом особенностей лечения) [23]. Считается, что общий объем препарата, передающегося младенцу через грудное молоко, намного меньше проникшего через плаценту во время беременности [22, 50, 56]. АЭП присутствуют в материнском молоке в концентрациях, зависящих от степени связывания с белками плазмы, а также от особенностей организма ребенка (способности к абсорбции и элиминации). Чем сильнее связь препарата с белками, тем меньшая его концентрация находится в молоке [49]. Вальпроаты, фенитоин и тиагабин, вероятно, не проникают в грудное молоко в клинически значимых количествах из-за высокого процента связывания с белками (>90%) [17]. Карбамазепин, фенobarбитал, окскарбазепин, ламотриджин, топирамат и зонисамид обнаруживаются в грудном молоке в низких или средних концентрациях. Этосуксимид, вигабатрин, габапентин, прегабалин и леветирacetам не связываются с белками, поэтому можно ожидать их концентрации в грудном молоке в больших количествах.

Что же касается профилактического эффекта фолиевой кислоты, то на фоне терапии фолиевой кислотой зарегистрировано снижение частоты пороков развития нервной трубки и других аномалий развития. Однако это подтверждается не во всех исследованиях. Предполагается, что обмен фолиевой кислоты нарушается под действием вальпроатов, и целесообразность дополнительного введения фолиевой кислоты до начала беременности и во время беременности обусловлена антифолатной активностью вальпроатов. Рекомендации Американской академии неврологии включают применение фолиевой кислоты до зачатия и во время беременности в качестве метода профилактики больших пороков развития плода [17, 32].

Исходы беременности у женщин с эпилепсией

Сведения относительно акушерских осложнений у женщин с эпилепсией, имеющиеся в литературе, противоречивы. По данным одних авторов, у женщин с эпилепсией отме-

чается повышенный риск развития гестоза, преждевременных родов и поздних кровотечений [8]. Однако некоторые авторы отмечают отсутствие существенного повышения риска акушерских осложнений у женщин с эпилепсией [18, 58]. По данным ряда исследователей, у женщин, больных эпилепсией, частота токсикоза беременных, самопроизвольных выкидышей, преждевременных родов практически не отличается от популяционных показателей [58]. Вместе с тем перинатальная смертность и частота проводимых по медицинским показаниям аборт у больных эпилепсией превышают среднестатистические показатели [42].

Повышенный риск операций кесарева сечения и преждевременных родов у пациенток с эпилепсией отмечается в работах С. Pilo и соавторов (2006 г.), I. Borthen и соавторов (2010 г.) [7, 39]. В исследовании Thomas и соавторов, изучивших течение беременности и родов у 643 женщин с эпилепсией по сравнению с таковыми в контрольной группе, не было обнаружено серьезного риска при беременности и родах у женщин с эпилепсией [45].

Согласно мнению многих специалистов, эпилепсия не является противопоказанием к проведению преждевременного родоразрешения или кесарева сечения. Кесарево сечение может быть необходимо в случае частых генерализованных тонико-клонических приступов, повышающих риск возникновения приступов во время беременности, и нарушения ими естественного течения родового процесса. Рефрактерный ЭС также является показанием для проведения кесарева сечения [41].

Согласно литературным данным, у родившихся от матерей с эпилепсией, принимающих АЭП, новорожденных в два раза повышен риск малого гестационного возраста [21, 58]. К тому же у детей, родившихся от женщин с эпилепсией, отмечается более частое снижение оценки по шкале Апгар (<7) [58], хотя в других исследованиях данный риск не отмечен [39, 41].

Вагітність у жінок з епілепсією Мелікова Шахла Ягуб гизи

Епілепсія є одним з найбільш поширених серйозних неврологічних захворювань. Вивчено безліч публікацій, що стосуються взаємовпливу епілепсії і вагітності. Жінки з епілепсією переживають низку фізичних і соціальних проблем, пов'язаних з акушерським ризиком, ризиком нападів під час вагітності. Генералізовані епілептичні напади можуть чинити пряму пошкоджувальну дію на плід, хоча немає переконливих даних на користь достовірного підвищення частоти розвитку ускладнень під час вагітності у жінок з епілепсією. Антенатальний вплив протиепілептичних препаратів, особливо у високій дозі і в режимі політерапії, збільшує ризик розвитку вроджених мальформацій. Існують побоювання, пов'язані з впливом протиепілептичних препаратів на немовлят під час грудного годування. Однак ризик ускладнень, пов'язаних як із самим захворюванням, так і впливом протиепілептичних препаратів на плід, може бути знижений за умови ретельного спільного спостереження неврологом-епілептологом та акушером-гінекологом.

Ключові слова: вагітність, антиепілептичні препарати, епілепсія, монотерапія, політерапія.

Таким образом, у женщин репродуктивного возраста особое внимание должно уделяться выбору АЭП, поскольку нередко антиэпилептическая терапия оказывает значимое воздействие на репродуктивную функцию и исходы беременности у женщин с эпилепсией [24]. Поскольку для плода и матери особенно опасны генерализованные тонико-клонические приступы, лечение эпилепсии во время беременности должно быть направлено на их предотвращение. Также необходимо сведение к минимуму риска, связанного с антиэпилептической терапией как в период беременности, так и в процессе грудного вскармливания [6, 19, 34, 35]. В соответствии с современными рекомендациями, по возможности следует избегать назначения вальпроатов и политерапии в I триместре беременности для снижения риска аномалий развития [17]. Во время беременности женщинам с эпилепсией рекомендуется продолжать терапию АЭП с применением монотерапии в наименее высокой дозе, требуемой для достижения контроля над приступами [4]. Женщинам, принимающим вальпроаты и планирующим беременность, рекомендуется замена вальпроатов на другие АЭП, причем все изменения в противосудорожной терапии должны быть проведены до зачатия [16, 25]. В случае необходимости приема вальпроатов во время беременности рекомендуется использование минимально эффективных доз с делением суточной дозы на 2–3 приема [32].

В целом, несмотря на существование многочисленных рисков для матери и плода, не следует забывать о том, что большинство женщин с эпилепсией могут родить здорового ребенка [2, 11]. Планирование беременности, регулярное совместное наблюдение во время беременности неврологом-эпилептологом и акушером-гинекологом, соблюдение режима приема АЭП в большинстве случаев помогут избежать осложнений у матери и ребенка.

Pregnancy in women with epilepsy Melikova Shahla Yagub

Epilepsy is one of the most common serious neurological diseases. Many publications relating to interaction of epilepsy and pregnancy have been studied. Women with epilepsy experience a number of physical and social problems associated with obstetric risk, the risk of seizures during pregnancy. Generalized epileptic seizures may have a direct damaging effect on the fetus, although there is no conclusive evidence for a significant increase in the incidence of complications during pregnancy in women with epilepsy. Antenatal exposure to antiepileptic drugs, especially in high-dose and polytherapy, increases the risk of congenital malformations. There are concerns regarding the effects of antiepileptic drugs on infants during breastfeeding. However, the risk of complications associated with the epilepsy and the effects of antiepileptic drugs on the fetus may be reduced by joint monitor by neurologist-epileptologist and obstetrician.

Key words: pregnancy, antiepileptic drugs, epilepsy, monotherapy, polytherapy.

Сведения об авторе

Меликова Шахла Ягуб гызы – Азербайджанский Медицинский Университет, AZ1022, Азербайджан, г. Баку, ул. Бакиханова, 23. E-mail: neuro81@rambler.ru

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Карлов В.А. Эпилепсия у детей и взрослых женщин и мужчин // Руководство для врачей. – М.: ОАО «Издательство Медицина», 2010. – 720 с.
- Магалов Ш.И. Эпилепсия. – 2014. – 160 с.
- Abe K., Hamada H., Yamada T., Obata-Yasuoka M., Minakami H., Yoshikawa H. Impact of planning of pregnancy in women with epilepsy on seizure control during pregnancy and on maternal and neonatal outcomes // Seizure 2014; 23: 2: 112–116.
- Adab N, Ayres J, Baker G, et al. The longer term outcomes of children born to mothers with epilepsy // J Neurol Neurosurg Psychiatry 2004; 75: 1575–1583.
- Aguglia U, Barboni G, Battino D, Cavazzuti GB, Citeresi A, Corosu R, Guzzetta FM, Iannetti P, Mamoli D, Patella A, Pavone L, Perucca E et al. Italian consensus conference on epilepsy and pregnancy, labor and puerperium // Epilepsia. 2009 Jan; 50 Suppl 1: 7–23.
- Battino D, Tomson T, Bonizzoni E, et

- al. Seizure control and treatment changes in pregnancy: observations from the EURAP epilepsy pregnancy registry // *Epilepsia*. 2013; 54(9): 1621–1627.
7. Borthen I, Eide MG et al. Delivery outcome of women with epilepsy: a population-based cohort study // *An International Journal of Obstetrics and Gynaecology*. 2010, p. 1537–1543.
8. Borthen I, Eide MG, Daltveit AK, Gilhus NE. Obstetric outcome in women with epilepsy: a hospital-based, retrospective study // *BJOG*. 2011 Jul; 118(8):956–65.
9. Cagnetti C, Lattanzi S, Foschi N, Provinciali L, Silvestrini M. Seizure course during pregnancy in catamenial epilepsy // *Neurology*. 2014; 83(4): 339–344.
10. Christensen J, Sabers A, Sidenius P. Oxcarbazepine concentrations during pregnancy: a retrospective study in patients with epilepsy // *Neurology* 2006, 67:1497–1499.
11. Crawford P and Hudson S. Understanding the information needs of women with epilepsy at different life stages: results of the 'Ideal World' survey // *Seizure* 2003; 12: 502–7.
12. Crawford P. CPD-education and self-assessment: epilepsy and pregnancy // *Seizure*. –2001. – № 10. – P. 212–219.
13. de Haan GJ, Edelbroek P, Segers J, Engelsman M, Lindhout D, Devile-Notschaele M, Augustijn P. Gestation-induced changes in lamotrigine pharmacokinetics: a monotherapy study // *Neurology* 2004; 63:571–573.
14. Edey S, Moran N, Nashef L. SUDEP and epilepsy-related mortality in pregnancy // *Epilepsia* 2014; 55(7):72–274.
15. EURAP Study. Seizure control and treatment in pregnancy: Observations from the EURAP Epilepsy Pregnancy Registry // *Neurology* 2006, 66: 354–360.
16. Harden C.L. Antiepileptic drug teratogenesis: what are the risks for congenital malformations and adverse cognitive outcomes? // *Int Rev Neurobiol*. – 2008. – V. 83. – P. 205–13.
17. Harden C.L., Meador K.J., Pennell P.B. Management issues for women with epilepsy – Focus on pregnancy (an evidencebased review): II. Teratogenesis and perinatal outcomes: Report of the Quality Standards Subcommittee and Therapeutics and Technology Subcommittee of the American Academy of Neurology and the American Epilepsy Society // *Epilepsia* 2009; 50: 1237–1246.
18. Harden C.L., Hopp J., Ting T.Y., Pennell P.B., French J.A., Allen Hauser W. Practice parameter update: management issues for women with epilepsy – focus on pregnancy (an evidence-based review): obstetrical complications and change in seizure frequency. Report of the Quality Standards Subcommittee and Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology and American Epilepsy Society // *Neurology* 73: 2009; 126–132.
19. Holmes L.B., Harvey E.A., Coull B.A. et al. The teratogenicity of anticonvulsant drugs // *N Engl J Med* 2001; 344: 1132–1138.
20. Hosie A.M., Wilkins M.E., Silva H.M., Smart T.G. Endogenous neuro-steroids regulate GABA-A receptors through two discrete transmembrane site // *Nature*, 2006, v. 444 (7118), pp. 486–489.
21. Hvas CL, Henriksen TB, Ostergaard JR, Dam M. Epilepsy and pregnancy: effect of antiepileptic drugs and lifestyle on birthweight // *Br J Obstet Gynaecol* 2000; 107:896–902.
22. Johannessen SI, Helde G, Brodtkorb E. Levetiracetam concentrations in serum and in breast milk at birth and during lactation // *Epilepsia* 2005 May; 46(5):775–7.
23. Kaneko S. Epilepsy, pregnancy, and the child // *Epilepsia* 2000; 41(9): 8–13.
24. Kaplan P.W. Reproductive health effects and teratogenicity of antiepileptic drugs // *Neurology*. – 2004. – V. 63 (Suppl 4). – P. 13–23.
25. Kim J.S., Kondratyev A., Tomita Y., Gale K. Neurodevelopmental impact of antiepileptic drugs and seizures in the immature brain. // *Epilepsia*. – 2007. – V. 48 (Suppl 5). – P. 19–26.
26. La Neve A, Boero G, Francavilla T, Plantamura M, De Agazio G, Specchio LM. Prospective, case-control study on the effect of pregnancy on seizure frequency in women with epilepsy // *Neurol Sci*. 2015; 36(1): 79–83.
27. Legros B, Bottin P, de Borchgrave V, Delcourt C, de Tourchaninoff M et al. Therapeutic issues in women with epilepsy // *Acta Neurol. Belg.*, 2003, 103 (3): 135–139.
28. Mani S.K. Signaling mechanisms in progesterone-neurotransmitter interactions // *J. Mol. Endocrinol.*, 2003, v. 30, pp. 127–137.
29. Morrell M.J. Epilepsy in women // *Am Fam Physician*. 2002 Oct 15; 66(8):1489–94.
30. Ohman I, Vitos S, Tomson T. Lamotrigine in pregnancy: pharmacokinetics during delivery, in the neonate and during lactation. *Epilepsia* 2000; 41:709–713.
31. Ornoy A, Zvi N, Arnon J et al. The outcome of pregnancy following topiramate treatment: a study on 52 pregnancies // *Reprod Toxicol*. 2008; 25(3):388–389.
32. Ornoy A. Valproic acid in pregnancy: how much are we endangering the embryo and fetus? // *Reprod Toxicol*. – 2009. – V. 28 (1). – P. 1–10.
33. Ozdemir O, Sari M, Kurt A et al. Pregnancy outcome of 149 pregnancies in women with epilepsy: Experience from a tertiary care hospital // *Interv Med Appl Sci*. 2015 Sep; 7(3): 108–113.
34. Pennell PB. Antiepileptic drug pharmacokinetics during pregnancy and lactation // *Neurology*. 2003 Sep 1; 61(6 Suppl 2):S35–42.
35. Pennell PB. Pregnancy in the woman with epilepsy: maternal and fetal outcomes // *Semin Neurol*. 2002 Sep; 22(3):299–308.
36. Perucca E. Birth defects after prenatal exposure to antiepileptic drugs // *Lancet Neurol*. – 2005. – V. 4 (11). – P. 781–6.
37. Petrenaitė V, Sabers A, Hansen-Schwartz J. Individual changes in lamotrigine plasma concentrations during pregnancy // *Epilepsy Res*. – 2005; 65: 185–188.
38. Petrenaitė V, Sabers A, Hansen-Schwartz J. Seizure deterioration in women treated with oxcarbazepine during pregnancy // *Epilepsy Res*. – 2009; 84:245–249.
39. Pilo C, Wide K, Winblad B. Pregnancy, delivery, and neonatal complications after treatment with antiepileptic drugs // *Acta Obstet Gynecol Scand* 2006; 85:643–646.
40. Reimers A, Helde G, Brathén G, Brodtkorb E. Lamotrigine and its N2-glucuronide during pregnancy: the significance of renal clearance and estradiol // *Epilepsy Res*. – 2011; 94:198–205.
41. Richmond JR, Krishnamoorthy P, Andermann E, Benjamin A. Epilepsy and pregnancy: an obstetric perspective // *Am J Obstet Gynecol*. 2004 Feb; 190(2):371–9.
42. Ried S., Beck-Mannagetta G. Epilepsy, pregnancy and the child // *Blackwell Science* 1996; 82.
43. Shinnar S, Pellock JM. Update on the epidemiology and prognosis of pediatric epilepsy // *J Child Neurol*. 2002 Jan; 17 Suppl 1:S4–17.
44. Sveberg L., Svalheim S., Taubøll E. The impact of seizures on pregnancy and delivery // *Seizure* 2015; 28:35–38.
45. Thomas S.V., Nair R.R., Jose M., Sarma P.S. Risk of major congenital malformations in the offspring of women with epilepsy is not related to family history // *Epilepsy Res*. – 2009. – V. 83 (1). – P. 52–7.
46. Thomas SV. Management of epilepsy and pregnancy // *J Postgrad Med* March 2006 Vol 52 Issue 1; 57–64.
47. Thomas SV, Syam U, Devi JS. Predictors of seizures during pregnancy in women with epilepsy // *Epilepsia*. 2012 May; 53(5):85–8.
48. Tomson T, Battino D. Teratogenic effects of antiepileptic medications // *Neurol Clin*. 2009; 27(4):993–1002.
49. Tomson T, Battino D. Teratogenicity of antiepileptic drugs: state of the art // *Curr Opin Neurol* 2005; 18:135–140.
50. Tomson T, Battino D. Pharmacokinetics and therapeutic drug monitoring of newer antiepileptic drugs during pregnancy and the puerperium // *Clin Pharmacokinet*. 2007; 46(3):209–19.
51. Tomson T. Teratogenic effects of antiepileptic drugs // *Lancet Neurol* 2012; 11: 803–813.
52. Tomson T., Johannessen C, and Battino D. Antiepileptic drug treatment in pregnancy: Changes in drug disposition and their clinical implications // *Epilepsia*, 2013; 54(3):405–414.
53. Tomson T., Battino D., Bonizzoni E., Craig J., Lindhout D., Sabers A., Perucca E., Vajda F.; EURAP study group. Dose-dependent risk of malformations with antiepileptic drugs: an analysis of data from the EURAP epilepsy and pregnancy registry // *Lancet Neurol*. – 2011. – V. 10 (7). – P. 609–17.
54. Tomson T, Xue H, Battino D. Major congenital malformations in children of women with epilepsy // *Seizure* 2015; 28; 46–50.
55. Vajda F.J.E., Hitchcock A., Graham J. et al. Seizure control in antiepileptic drug-treated pregnancy // *Epilepsia*. – 2008. – Vol. 49 (1). – P. 172–176.
56. Veiby G, Bjørk M, Engelsen BA, Gilhus NE. Epilepsy and recommendations for breastfeeding. *Seizure*. 2015 May; 28:57–65.
57. Vlasov P.N., Karlov V.A., Petrukhin V.A. Эпилепсия и беременность: современная терапевтическая тактика. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика // 2013; 5(1):13–17.
58. Viinikainen K, Heinonen S, Eriksson K, Kalviainen R. Community-based, prospective, controlled study of obstetric and neonatal outcome of 179 pregnancies in women with epilepsy // *Epilepsia*. – 2006; 47:186–192.
59. Yerby M. Quality of life, epilepsy advances, and the evolving role of anticonvulsants in women with epilepsy // *Neurology*. 2000. – 55(suppl 1). – P. 21–31.

Статья поступила в редакцию 26.09.17

Влияние иммунокорригирующей терапии на состояние липидного спектра крови у беременных с внутриутробным инфицированием

Н.А. Щербина, Л.А. Выговская

Харьковский национальный медицинский университет (г. Харьков)

Цель исследования: изучение влияния иммунокорригирующей терапии на состояние липидного спектра крови у беременных с внутриутробным инфицированием.

Материалы и методы. Обследовано три группы беременных с вирусной, бактериальной и смешанной инфекцией. Каждая из групп была разделена на две подгруппы: с последующей реализацией инфекции у новорожденных и без нее. Контролем служила группа, включавшая пациенток с физиологическим течением беременности. Беременные получали иммунокорригирующую терапию. В сыворотке крови определяли содержание общего холестерина (ОХ), триглицеридов (ТГ), липопротеинов высокой, низкой и очень низкой плотности (ЛПВП, ЛПНП, ЛПОНП).

Результаты. В исследовании было изучено действие разработанного иммунокорригирующего комплекса на состояние липидного спектра крови у беременных с внутриутробным инфицированием. В группе пациенток с вирусной инфекцией, независимо от ее последующей реализации, применение разработанного лечебного комплекса привело к активизации обмена холестерина и снижению гипертриглицеридемии до нормального содержания ТГ в крови. У пациенток с бактериальной инфекцией независимо от ее реализации проведенное лечение позволило нормализовать холестериновый обмен. В подгруппе со смешанной инфекцией при ее реализации проведенное лечение нивелировало триглицеридемию и нормализовало уровень ТГ. В подгруппе со смешанной инфекцией без ее реализации проведенное лечение позволило нормализовать уровень ТГ и ЛПОНП и повысить ЛПВП.

Заключение. Применение разработанной иммунокорригирующей терапии оказывает положительное влияние на метаболизм липидов, что отражают показатели липидного спектра крови. Основным эффектом проведенного лечения является нормализация содержания в крови беременных триглицеридов и их носителей – ЛПОНП, причем данный эффект проявляется при всех изученных вариантах инфицирования. Выявленное повышение уровня ЛПВП указывает на усиление обратного транспорта холестерина и активизацию его обмена. Это позволяет сделать вывод, что применение данного лечебного комплекса стимулирует компенсаторные метаболические процессы в организме беременных несмотря на наличие инфекции.

Ключевые слова: внутриутробное инфицирование, липидный спектр, иммунокорригирующая терапия.

На сегодня известно, насколько важна роль липидов в поддержании гомеостаза в период беременности. Липиды, являясь важными структурными и метаболическими составляющими организма человека, служат материалом для построения клеточных мембран, основным источником энергообеспечения, а также участвуют в синтезе веществ гормональной природы. Во время беременности в связи с

особенностями гормонального фона липидный обмен претерпевает определенные изменения, направленные на поддержание нормального роста и развития плода [5, 10]. Негативное влияние на липидный обмен во время беременности могут оказывать такие факторы, как ожирение матери, сахарный диабет, гипотиреоз, герпесвирусная и цитомегаловирусная инфекции [1–3, 7, 9].

Нарушения уровня и транспортной функции липидов вызывают метаболические нарушения у беременных, тем самым негативно влияя на плод. Так, нарушения липидного обмена в организме матери могут стать причиной внутриутробной гипоксии и, как следствие, перинатальных поражений ЦНС плода [8]. Доказано, что преждевременные роды и эндотелиальная дисфункция связаны с нарушениями липидного обмена [5].

Все сказанное выше определяет важность контроля и своевременной коррекции липидного обмена при беременности.

Цель исследования: изучение влияния иммунокорригирующей терапии на состояние липидного спектра крови у беременных с внутриутробным инфицированием.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Для решения данной задачи обследовано 147 беременных. Сто двадцать из них были разделены на три группы (по 42 человека): I группа – с вирусной (ЦМВ, ВПГ – 1, 2, 6-й типы), II группа – с бактериальной (хламидии, уреоплазма, микоплазма) и смешанной инфекцией – III группа. Данные группы в исследовании являлись основными. Каждая из групп была разделена на две подгруппы: с последующей реализацией инфекции у новорожденных (1) и без нее (0). Контролем служила группа, в которую вошла 21 пациентка с физиологическим течением беременности.

Пациенткам с иммунокорригирующей целью была назначена терапия:

- в I группе – низкомолекулярное органическое негормональное соединение небелковой природы, полученное из эмбриональной ткани животных; внутримышечно 2 мл препарата в течение 5 дней + флавоноиды, полученные из диких злаков (*Calamagrostis epigeios* L. и *Deschampsia caespitosa* L.), по схеме: 1-я неделя – 15 капель в сутки, разделив суточную дозу на 3 приема (по 5 капель на прием), 2–3 нед – 30 капель, разделив на 3 приема (по 10 капель на прием), с 4-й недели – 24 капли, разделив на 3 приема (по 8 капель на прием).
- во II группе – низкомолекулярное органическое негормональное соединение небелковой природы, полученное из эмбриональной ткани животных, + глюкозаминилмурамилпентапептид: по 1 таблетке 2 раза в сутки, 10 дней, рассасывать под языком.
- в III группе – низкомолекулярное органическое негормональное соединение небелковой природы, полученное из эмбриональной ткани животных, + рибонуклеиновая кисло-

Таблица 1

Липидный спектр сыворотки крови у беременных контрольной группы, ммоль/л

Показатель	Статистические показатели						
	Среднее	Медиана	Минимум	Максимум	Нижний квартиль	Верхний квартиль	Стандартные отклонения
ОХ	4,76	4,77	3,16	6,20	4,09	5,45	1,00
ТГ	1,39	1,51	0,45	2,20	1,00	1,76	0,52
ЛПВП	1,56	1,67	0,93	2,25	1,14	1,82	0,41
ЛПОНП	0,625	0,68	0,20	0,99	0,45	0,79	0,23
ЛПНП	2,57	2,60	1,69	3,33	2,31	2,99	0,51

Таблица 2

Влияние иммунокорригирующей терапии на липидный спектр сыворотки крови у беременных с вирусной инфекцией при ее реализации, ммоль/л

Показатель	Статистические показатели						
	Среднее	Медиана	Минимум	Максимум	Нижний квартиль	Верхний квартиль	Стандартные отклонения
<i>Исходные значения</i>							
ОХ	5,77	5,67	4,20	7,84	4,89	6,49	1,18
ТГ	1,98	1,78	0,68	3,54	1,19	2,77	0,92
ЛПВП	1,58	1,62	0,82	2,47	1,02	2,07	0,56
ЛПОНП	0,89	0,80	0,30	1,59	0,54	1,25	0,41
ЛПНП	3,16	3,09	1,17	4,31	3,02	3,54	0,61
<i>После лечения</i>							
ОХ	6,35	6,11	4,50	8,35	5,43	7,05	1,18
ТГ	1,77	1,47	0,59	3,37	0,99	2,56	0,88
ЛПВП	1,72	1,88	0,95	2,37	1,17	2,19	0,52
ЛПОНП	0,79	0,66	0,26	1,52	0,44	1,15	0,40
ЛПНП	3,83	3,69	3,24	4,77	3,48	4,08	0,46

та; по 500 мг 2 раза в сутки, до или после еды, в течение 7 дней, а затем — по 250 мг 2 раза в сутки в течение 7 дней, перорально.

В сыворотке крови беременных определяли содержание общего холестерина (ОХ), триглицеридов (ТГ), липопротеинов высокой, низкой и очень низкой плотности (ЛПВП, ЛПНП, ЛПОНП). Содержание ОХ, ТГ, ЛПВП в сыворотке крови определяли фотометрически с помощью наборов реагентов фирмы Ольвекс. Концентрацию ЛПНП, ЛПОНП определяли расчетным методом [4].

На первом этапе расчета были получены дискриптивные (описательные) статистики для показателей, измеряемых в количественной шкале. Такими характеристиками являются: медиана и среднее значение как меры положения; стандартное отклонение и квартили как меры рассеивания; минимальное и максимальное значение как показатель размаха выборки.

Распределения всех анализируемых количественных показателей отличались от нормального (критерий Колмогорова–Смирнова), поэтому в тексте дальнейшего изложения для их характеристики преимущественно использовали медиану (50-й процентиль) и 25-й и 75-й процентиля (верхний и нижний квартили).

Для определения различий между группами применяли методы непараметрической статистики: для сравнения несвязанных выборок использовали критерии Колмогорова–Смирнова и Манна–Уитни; для исследования влияния независимой переменной на зависимую применяли непараметрические аналоги дисперсионного анализа – критерий Краскела–Уоллеса и медианный тест; для анализа динамики использовали критерий Уилкоксона для связанных выборок.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В данном исследовании было изучено действие разработанного иммунокорригирующего комплекса на состояние липидного спектра крови у беременных с внутриутробным инфицированием.

Показатели липидного спектра крови у женщин с физиологическим течением беременности, вошедших в контрольную группу, представлены в табл. 1.

Данные о влиянии проведенного лечения на показатели липидного спектра у беременных I-1 группы представлены в табл. 2.

Полученные данные свидетельствуют, что проведенное лечение в этой подгруппе привело к достоверному повышению содержания в крови ОХ и его носителей – ЛПВП и ЛПНП (ККУ; $p < 0,01$ для всех указанных показателей). Особенно ценным является факт повышения уровня ЛПВП, так как указывает на усиление обратного транспорта холестерина и на активизацию липидного обмена в целом. Это дает возможность предположить, что улучшается снабжение плода холестерином, который необходим для построения всех клеток и тканей организма.

Уровень ТГ и их носителей – ЛПОНП, напротив, после лечения несколько снижается (ККУ; $p < 0,01$) что можно расценивать как положительный факт, поскольку эти липиды в основном откладываются в организме матери.

При сравнении полученных после лечения показателей с контрольными значениями выявлено, что уровни ОХ и ЛПНП остаются выше нормальных значений (ККУ; $p < 0,01$) и после проведенного курса иммунокорригирующей тера-

Таблица 3

Влияние иммунокорригирующей терапии на липидный спектр сыворотки крови у беременных с вирусной инфекцией без ее реализации, ммоль/л

Показатель	Статистические показатели						
	Среднее	Медиана	Минимум	Максимум	Нижний квартиль	Верхний квартиль	Стандартные отклонения
<i>Исходные значения</i>							
ОХ	5,62	5,78	3,80	7,70	4,32	6,31	1,31
ТГ	1,57	1,56	0,45	2,85	0,76	2,36	0,85
ЛПВП	1,72	1,69	0,85	2,5	1,17	2,17	0,57
ЛПОНП	0,71	0,70	0,20	1,28	0,34	1,06	0,38
ЛПНП	3,20	3,18	2,24	3,99	2,77	3,62	0,54
<i>После лечения</i>							
ОХ	6,94	7,21	5,10	8,23	6,08	8,01	1,13
ТГ	1,89	1,79	0,58	3,50	1,06	2,89	0,91
ЛПВП	2,12	2,10	1,20	2,90	1,63	2,64	0,56
ЛПОНП	0,85	0,81	0,26	1,58	0,48	1,30	0,41
ЛПНП	3,97	4,00	2,70	5,08	3,73	4,21	0,46

Таблица 4

Влияние иммунокорригирующей терапии на липидный спектр сыворотки крови у беременных с бактериальной инфекцией при ее реализации, ммоль/л

Показатель	Статистические показатели						
	Среднее	Медиана	Минимум	Максимум	Нижний квартиль	Верхний квартиль	Стандартные отклонения
<i>Исходные значения</i>							
ОХ	5,50	5,43	3,50	7,80	4,76	6,11	1,22
ТГ	2,27	2,63	0,67	3,50	1,22	3,07	0,99
ЛПВП	1,38	1,34	0,70	2,49	0,99	1,69	0,48
ЛПОНП	1,18	1,02	0,30	1,57	0,54	1,38	0,45
ЛПНП	3,06	2,55	1,28	5,24	2,44	3,80	1,03
<i>После лечения, n=21</i>							
ОХ	5,08	4,86	3,20	7,34	4,56	5,47	1,09
ТГ	2,55	2,94	0,90	3,51	1,78	3,42	0,91
ЛПВП	1,61	1,72	0,96	2,57	1,15	1,97	0,47
ЛПОНП	1,32	1,15	0,41	1,58	0,80	1,54	0,41
ЛПНП	2,32	2,00	1,69	3,92	1,81	2,96	0,72

пии, однако остальные показатели (ТГ, ЛПОНП, ЛПВП) полностью соответствуют норме и не демонстрируют статистически значимых отличий от контрольных значений.

Таким образом, у беременных с реализованной вирусной инфекцией проведенное лечение позволило нормализовать некоторые показатели липидного спектра крови, в частности, содержание ТГ и ЛПВП.

Влияние проведенного лечения на липидный спектр крови у беременных I-0 группы отражено в табл. 3.

В данной подгруппе у пациенток после лечения отмечено повышение всех изучаемых показателей липидного спектра крови примерно на 20% от исходного уровня (ККУ; $p < 0,01$ для всех показателей). При этом уровни ОХ и липопротеинов, богатых холестерином, – ЛПВП и ЛПНП достоверно превышают не только исходные, но и контрольные показатели, а уровни ТГ и их носителей – ЛПОНП от нормы не отличаются.

Следует также отметить, что в данной подгруппе отмечается повышение (относительно контрольной группы) уровня ЛПВП, что свидетельствует о наличии эффекта активизации липидного обмена. То есть у беременных с нереализо-

ванной вирусной инфекцией проведенное лечение привело к умеренному повышению показателей, связанных с холестерином, а также к нормализации содержания ТГ.

В целом в группе пациенток с вирусной инфекцией, независимо от ее последующей реализации, применение разработанного лечебного комплекса приводит к активизации обмена холестерина и снижению гипертриглицеридемии до нормального содержания ТГ в крови.

Данные о влиянии лечебного комплекса на липидный спектр крови беременных из II-1 группы представлены в табл. 4.

Полученные результаты демонстрируют более разнонаправленные изменения показателей липидного спектра у беременных с реализованной бактериальной инфекцией, чем при вирусном инфицировании. Так, уровень ОХ и его основной фракции – ЛПНП в данной подгруппе после лечения снижается (ККУ; $p < 0,01$), причем уровень ЛПНП – на 30% от исходного. Одновременно повышается уровень ЛПВП (ККУ; $p < 0,01$), также несколько повышен уровень ТГ и их носителей ЛПОНП (ККУ; $p < 0,01$).

Сравнение полученных после лечения показателей с

Таблица 5

Влияние иммунокорригирующей терапии на липидный спектр сыворотки крови у беременных с бактериальной инфекцией без ее реализации, ммоль/л

Показатель	Статистические показатели						
	Среднее	Медиана	Минимум	Максимум	Нижний квартиль	Верхний квартиль	Стандартные отклонения
<i>Исходные значения</i>							
ОХ	5,04	5,18	3,46	7,05	4,13	6,01	1,17
ТГ	1,87	1,89	0,68	3,23	1,15	2,55	0,81
ЛПВП	1,59	1,58	0,76	2,56	1,09	2,06	0,56
ЛПОНП	0,84	0,86	0,31	1,45	0,52	1,15	0,36
ЛПНП	2,60	2,50	1,89	3,53	2,35	2,91	0,40
<i>После лечения</i>							
ОХ	5,49	5,69	3,56	7,74	4,76	6,58	1,19
ТГ	2,10	2,06	1,02	3,56	1,45	2,83	0,83
ЛПВП	2,01	1,93	0,99	3,80	1,24	2,77	0,81
ЛПОНП	0,94	0,93	0,45	1,60	0,65	1,27	0,37
ЛПНП	2,55	2,44	1,92	3,47	2,30	2,75	0,38

Таблица 6

Влияние иммунокорригирующей терапии на липидный спектр сыворотки крови у беременных со смешанной инфекцией при ее реализации, ммоль/л

Показатель	Статистические показатели						
	Среднее	Медиана	Минимум	Максимум	Нижний квартиль	Верхний квартиль	Стандартные отклонения
<i>Исходные значения</i>							
ОХ	5,93	5,74	4,10	7,74	5,30	6,65	1,01
ТГ	2,10	2,01	0,78	3,07	1,75	2,79	0,74
ЛПВП	1,47	1,45	1,19	1,73	1,35	1,65	0,18
ЛПОНП	0,96	0,93	0,35	1,38	0,79	1,26	0,34
ЛПНП	3,43	3,36	2,11	4,64	3,06	3,72	0,65
<i>После лечения</i>							
ОХ	6,25	6,44	4,41	7,81	5,61	7,00	0,98
ТГ	1,43	1,79	0,39	2,04	0,85	1,97	0,64
ЛПВП	1,79	1,79	1,68	2,03	1,72	1,83	0,09
ЛПОНП	0,65	0,81	0,17	0,92	0,38	0,89	0,29
ЛПНП	3,80	3,92	2,48	4,86	3,36	4,35	0,68

контрольными показываает, что основные показатели холестерина обмена (ОХ, ЛПНП, ЛПВП) статистически отличий от нормы не имеют. Однако при этом сохраняются и даже несколько увеличивается гипертриглицеридемия. То есть в данной подгруппе использование комплекса иммунокорригирующей терапии позволяет достигнуть нормализации холестерина обмена, но не обмена ТГ.

Результаты лечения беременных II-0 группы представлены в табл. 5.

Представленные данные свидетельствуют, что в результате проведенного лечения отмечается умеренное повышение содержания ОХ, ТГ и ЛПОНП (ККУ; $p < 0,01$). Параллельно и значительно повышается уровень ЛПВП – примерно на 30% (ККУ; $p < 0,01$), что указывает на усиление обратного транспорта холестерина. Уровень ЛПНП практически не изменяется.

Сравнение с контрольными показателями демонстрирует, что содержание ОХ и его основной фракции – ЛПНП соответствует норме, а содержание ЛПВП несколько выше нормы (ККУ; $p < 0,05$). При этом уровни ТГ и ЛПОНП после лечения и в этой подгруппе остаются повышенными (ККУ; $p < 0,01$).

Таким образом, и у пациенток с нереализованной бактериальной инфекцией проведенное лечение позволило нормализовать холестерин обмен, но не убрать гипертриглицеридемию.

Результаты лечения беременных III-1 группы представлены в табл. 6.

Согласно полученным результатам, очевидно, что проведенное лечение существенно повлияло на состояние липидного спектра крови у пациенток данной подгруппы. После лечения несколько выросло как содержание ОХ (ККУ; $p < 0,028$), так и его транспортных липопротеинов. Наиболее существенно повысился уровень ЛПВП – примерно на 20% (ККУ; $p < 0,01$), в меньшей степени – уровень ЛПНП (ККУ; $p < 0,01$). Однако в данной подгруппе применение лечебного комплекса вызвало выраженное снижение содержания ТГ и их носителей – ЛПОНП примерно в 1,5 раза от исходного уровня (ККУ; $p < 0,01$).

Сравнение с контролем установило, что содержание ОХ и основной холестеринсодержащей фракции ЛПНП в данной подгруппе остается выше нормальных значений и после лечения, но при этом показатели ТГ, ЛПОНП и ЛПВП не имеют статистически значимых различий с нормальными.

Влияние иммунокорригирующей терапии на липидный спектр сыворотки крови у беременных со смешанной инфекцией без ее реализации, ммоль/л

Показатель	Статистические показатели						
	Среднее	Медиана	Минимум	Максимум	Нижний квартиль	Верхний квартиль	Стандартные отклонения
<i>Исходные значения</i>							
ОХ	5,38	5,41	3,86	6,35	5,01	5,98	0,69
ТГ	2,41	2,59	0,91	3,24	2,31	5,38	5,41
ЛПВП	1,38	1,37	1,22	1,57	1,32	1,44	0,09
ЛПОНП	1,08	1,16	0,41	1,46	1,04	1,35	0,34
ЛПНП	2,91	3,04	1,69	3,40	2,73	3,19	0,39
<i>После лечения</i>							
ОХ	5,94	6,04	4,20	7,01	5,35	6,26	0,80
ТГ	1,65	1,79	0,49	2,37	1,15	2,28	0,66
ЛПВП	1,98	1,96	1,78	2,23	1,85	2,11	0,15
ЛПОНП	0,74	0,81	0,21	1,07	0,52	1,03	0,30
ЛПНП	3,22	3,25	2,21	4,03	2,99	3,63	0,54

Таким образом, в данной подгруппе проведенное лечение позволило нивелировать триглицеридемию и нормализовать уровень ТГ в крови, но не нормализовать полностью холестеринный обмен, хотя повышение уровня ЛПВП, свидетельствующее об активизации обратного транспорта холестерина, может в определенной степени компенсировать его умеренное повышение.

Результаты лечения беременных III-0 группы представлены в табл. 7.

Полученные результаты свидетельствуют, что в данной подгруппе (с нереализованной инфекцией) проведенное лечение вызвало изменения липидного спектра, аналогичные таковым в подгруппе с реализацией инфекции. То есть в данной подгруппе после лечения также наблюдалось умеренное повышение содержания ОХ (ККУ; $p < 0,01$) и ЛПНП (ККУ; $p < 0,01$).

При этом аналогичным образом изменялся и показатель содержания ЛПВП – он также повышался, но в большей степени – примерно на 40% (ККУ; $p < 0,01$).

Одновременно и в этой подгруппе после лечения существенно снижалось (примерно на 40%) содержание ТГ (ККУ; $p < 0,01$) и ЛПОНП (ККУ; $p < 0,01$).

Сравнение с контролем показало, что содержание ОХ и богатых холестерином липопротеиновых фракций – ЛПВП и ЛПНП в данной подгруппе после лечения также несколько

повышено относительно контрольных показателей – примерно на 20–25% (ККУ; $p < 0,01$), а содержание триглицеридов и их носителей – ЛПОНП полностью соответствует норме.

Таким образом, и в этой подгруппе проведенное лечение позволило нормализовать уровень ТГ и ЛПОНП в крови, но не холестеринный обмен.

Однако и в данном случае повышение уровня ЛПВП, свидетельствующее об активизации обратного транспорта холестерина, можно расценивать как положительную компенсаторную метаболическую реакцию.

ВЫВОДЫ

Применение разработанной иммунокорригирующей терапии оказывает положительное влияние на метаболизм липидов, что отражают показатели липидного спектра крови. Основным эффектом проведенного лечения является нормализация содержания в крови беременных триглицеридов и их носителей – ЛПОНП, причем данный эффект проявляется при всех изученных вариантах инфицирования. Выявленное повышение уровня ЛПВП указывает на усиление обратного транспорта холестерина и активизацию его обмена. Это позволяет сделать вывод, что применение данного лечебного комплекса стимулирует компенсаторные метаболические процессы в организме беременных несмотря на присутствие инфекции.

Вплив імунотерапевтичної терапії на стан ліпідного спектра крові у вагітних з внутрішньоутробним інфікуванням

М.О. Щербина, Л.А. Виговська

Мета дослідження: вивчення впливу імунотерапевтичної терапії на стан ліпідного спектра крові у вагітних з внутрішньоутробним інфікуванням.

Матеріали та методи. Обстежено три групи вагітних з вірусною, бактеріальною та змішаною інфекцією. Кожна з груп була розподілена на дві підгрупи: з подальшою реалізацією інфекції у новонароджених і без неї. Контролем була група, що включала пацієнток з фізіологічним перебігом вагітності. Вагітні отримували імунотерапевтичну терапію. У сироватці крові визначали вміст загального холестерину (ЗХ), тригліцеридів (ТГ), ліпопротеїнів високої, низької і дуже низької щільності (ЛПВЩ, ЛПНЩ, ЛПДНЩ).

Результати. У дослідженні було вивчено дію розробленого імунотерапевтичного комплексу на стан ліпідного спектра крові у вагітних з внутрішньоутробним інфікуванням. У групі пацієнток з вірусною інфекцією незалежно від її подальшої реалізації застосування розроб-

леного лікувального комплексу привело до активізації обміну холестерину та зниження гіпертригліцеридемії до нормального вмісту ТГ у крові. У пацієнток з бактеріальною інфекцією в обох підгрупах проведено лікування дозволило нормалізувати обмін холестерину. У підгрупі зі змішаною інфекцією при її реалізації проведено лікування нівелювало тригліцеридемию та нормалізувало рівень ТГ. У підгрупі зі змішаною інфекцією без її реалізації проведено лікування дозволило нормалізувати рівень ТГ і ЛПДНЩ і підвищити ЛПВЩ.

Заключення. Застосування розробленої імунотерапевтичної терапії приводить до позитивного впливу на метаболізм ліпідів, що відображають показники ліпідного спектра крові. Основним ефектом проведеного лікування є нормалізація вмісту в крові вагітних тригліцеридів і їхніх носіїв – ЛПДНЩ, причому цей ефект проявляється при всіх досліджених варіантах інфікування. Виявлене підвищення рівня ЛПВЩ свідчить про посилення зворотного транспорту холестерину і активізацію його обміну. Це дозволяє зробити висновок, що застосування даного лікувального комплексу стимулює компенсаторні метаболічні процеси в організмі вагітних незважаючи на наявність інфекції.

Ключові слова: внутрішньоутробне інфікування, ліпідний спектр, імунотерапевтична терапія.

The impact of immunocorrecting therapy on the state of blood lipid spectrum in pregnant with intrauterine infection

N.A. Shcherbina, L.A. Vygovskaya

The objective: to study the effect of immunocorrecting therapy on the state of blood lipid spectrum in pregnant with intrauterine infection.

Patients and methods. The study involved examination of three groups of pregnant with viral, bacterial and mixed infection. Each of the groups was divided into 2 subgroups: with subsequent implementation of infection in newborns and without it. Control group included patients with physiological pregnancy. The pregnant received immunocorrecting therapy. Blood serum was assessed to determine the levels of total cholesterol (TC), triglycerides (TG), high, low and very low density lipoproteins (HDL, LDL, VLDL).

Results. The study implied the assessment of the effect of the elaborated immunocorrecting complex on the state of blood lipid spectrum in pregnant with intrauterine infection. In the group of patients with viral infections, regardless of its subsequent implementation, the use of the developed therapeutic complex triggered activation of cholesterol

metabolism and reduction of hypertriglyceridemia to normal TG content in blood. In patients with bacterial infection, regardless of its implementation, the performed treatment resulted in cholesterol metabolism normalization. In the subgroup with mixed infection in its implementation, the treatment neutralized triglyceridemia and normalized TG level. In the subgroup with mixed infection without its implementation, the treatment allowed to normalize the level of TG and VLDL and increase HDL.

Conclusions. The use of the elaborated immunocorrecting therapy has a positive effect on the metabolism of lipids, which reflects the lipid profile of blood. The main effect of the treatment is the normalization of the levels of triglycerides in pregnant and their carriers VLDL, and this effect is manifested with all the variants of infection under investigation. The detected increase in the level of HDL is indicative of an increase in the reverse transport of cholesterol and activation of its metabolism. This allows us to consider that the use of this therapeutic complex stimulates compensatory metabolic processes in the body of pregnant women, despite the presence of infection.

Key words: intrauterine infection, lipid spectrum, immunocorrecting therapy.

Сведения об авторах

Щербина Николай Александрович – Кафедра акушерства и гинекологии № 1 Харьковского национального медицинского университета, 61022, г. Харьков, пр. Науки, 4; тел.: (057) 712-00-82

Выговская Людмила Анатольевна – Кафедра акушерства и гинекологии № 1 Харьковского национального медицинского университета, 61022, г. Харьков, пр. Науки, 4; тел.: (050) 967-54-87. E-mail: liudmilavygovskaya@gmail.com

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Башмакова Н.В. Особенности липидного обмена у беременных женщин с ожирением в зависимости от их массы тела при рождении / Н.В. Башмакова, Л.В. Макаренко, Л.А. Пестряева // Уральский медицинский журнал. – 2007. – № 2. – С. 21–23.
2. Дорофеев Н.Н. Изменения состава липидного спектра сыворотки крови у женщин во время беременности при поражении организма герпесвирусной инфекцией / Н.Н. Дорофеев, Н.А. Ишутина // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. – 2008. – Вып. 28. – С. 29–33.
3. Ишутина Н.А. Изменение состава липидов у беременных с цитомегаловирусной инфекцией в третьем триместре гестации в зависимости от титра антител иммуноглобулина класса G / Н.А. Ишутина // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. – 2016. – Вып. 61. – С. 69–74.
4. Климов А. Обмен липидов и липопротеидов и его нарушения / А. Климов, Н. Никульчева. – СПб.: Питер, 1999. – 512 с.
5. Коровая С.В. Некоторые показатели свободнорадикального окисления и липидного обмена у беременных с преждевременными родами и эндотелиальной дисфункцией / С.В. Коровая // Украинский журнал клинической и лабораторной медицины. – 2012. – № 4. – С. 32–36.
6. Мацынин А.Н. Особенности липидного обмена у беременных / А.Н. Мацынин // Таврический медико-биологический вестник. – 2013. – № 2, ч. 1. – С. 145–147.
7. Мацынин А.Н. Особенности липидного обмена у беременных с йодным дефицитом / А.Н. Мацынин // Украинский медицинский альманах. – 2014. – Т. 17, № 1. – С. 168–170.
8. Мерцалова О.В. Роль метаболитов
9. процесів у патогенезі формування перинатальної патології при вагітності високого ризику / О.В. Мерцалова, В.В. Лазуренко, Е.В. Горбатовська // Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології. – 2013. – № 1. – С. 117–119.
10. Herrera E. Lipid metabolism during pregnancy and its implications for fetal growth / E. Herrera, H. Ortega-Senovilla // Curr Pharm Biotechnol. – 2014. – Vol. 15 (1). – P. 24–31.
11. Lipid and lipoprotein profile in physiological pregnancy / G. Lippi, A. Albiero, M. Montagnana et al. // Clin Lab. – 2007. – Vol. 53 (3–4). – P. 173–7.

Статья поступила в редакцию 27.09.17

Особливості гормонального статусу у вагітних із доброякісною патологією шийки матки в анамнезі

Н.Ю. Бисага

Ужгородський національний університет

Мета дослідження: вивчення гормонального статусу у вагітних із доброякісною патологією шийки матки (ШМ) в анамнезі.

Матеріали та методи. Проведено клініко-статистичний аналіз гормонального статусу 100 жінок із доброякісною патологією ШМ в анамнезі. За ознаками виявленої патології ШМ під час кольпоскопічного обстеження жінки були розподілені на дві групи: 100 вагітних, у яких кольпоскопічно та цитологічно ознак патології ШМ не виявлено, увійшли до контрольної групи, і 100 жінок, які мали патологію ШМ, увійшли до основної групи.

Результати. У дослідженні було вивчено гормональні взаємовідношення у системі мати–плацента–плід, а саме – рівень таких гормонів, як естріол, прогестерон, хоріонічний гонадотропін, плацентарний лактоген. Гормональні зміни в організмі вагітної та зменшення імунореактивності зумовлюють небажану стимуляцію вже існуючих доброякісних фонових гіперпластичних процесів ШМ.

Заключення. Визначення функціонального стану фетоплацентарного комплексу є важливим моментом у своєчасній діагностиці порушень функціонування у системі мати–плацента–плід.

Ключові слова: гормональний статус, плацента, шийка матки, фетоплацентарний комплекс.

Стан репродуктивного здоров'я жінок є найважливішою характеристикою розвитку суспільства [3, 4]. Від рівня здоров'я жінок залежить здоров'я нових поколінь [2, 6]. В Україні, найбільшій за територією країні Європи, незважаючи на економічні труднощі питання здоров'я жінок залишається пріоритетним. У часи незалежності в Україні відбуваються серйозні політичні, економічні та соціальні реформи, що, безумовно, провокує виникнення як кризових ситуацій в соціально-економічному житті країни, так і зміни моральних цінностей та пріоритетів, призводячи до загострення соціальних проблем у суспільстві. Усе це зумовлює погіршення умов життя більшості населення [1, 5], що спричиняє зростання захворюваності і смертності, а відтак стає причиною розвитку демографічної кризи. Саме тому зміцнення здоров'я і вдосконалення системи його охорони знаходять відображення в національних та офіційних документах ВООЗ як світова проблема.

Серед різних чинників ризику невиношування вагітності все більшого значення набувають гінекологічні захворювання, особливо патологія шийки матки (ШМ). Успіхи сучасної ендокринології на сьогодні створили передумови до розуміння генезу порушень репродуктивної системи і забезпечили можливість глибшого осмислення механізмів невиношування вагітності на тлі різних патологічних змін ШМ. Останніми роками у структурі генітальної патології провідне місце посідають різні патологічні зміни ШМ, діагностика і лікування яких на сучасному етапі приводять до серйозних труднощів, особливо у ранні терміни вагітності. У той самий час вагітні з патологією ШМ мають підвищений ризик розвитку різних акушерських і перинатальних ускладнень, а існуючі лікувально-профілактичні заходи не завжди ефективні.

Патологія ШМ – найбільш поширене захворювання серед жіночого населення. Патологічні зміни епітелію ШМ завжди супроводжуються розвитком клінічно вираженого доброякісного фонових процесу. Вагітність та патологія ШМ мають взаємний негативний вплив. Гормональні зміни в організмі вагітної та зменшення імунореактивності зумовлюють небажану стимуляцію вже існуючих доброякісних фонових гіперпластичних процесів у ШМ, що у свою чергу може призвести до розвитку передракових станів та раку ШМ.

Мета дослідження: вивчення гормонального статусу у вагітних із доброякісною патологією ШМ в анамнезі.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Проведено клініко-статистичний аналіз гормонального статусу 100 жінок із доброякісною патологією ШМ в анамнезі. За ознаками виявленої патології ШМ під час кольпоскопічного обстеження жінки були розподілені на дві групи: 100 вагітних, у яких кольпоскопічно та цитологічно ознак патології ШМ не виявлено, увійшли до контрольної групи, і 100 жінок, які мали патологію ШМ, увійшли до основної групи.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Проведені дослідження дозволили встановити істинну частоту і структуру порушень репродуктивного здоров'я (ПРЗ) у жительок різних регіонів України [2, 3, 6]. Найчастішими ПРЗ є (у мешканок міста і села): хронічні запальні захворювання статевих органів – 82 і 68% відповідно, екстрагенітальна патологія – 61 і 63%, порушення менструального циклу – 34 і 21%, аборти – 65 і 77,6%, порушення сексуального здоров'я – 31 і 20%, передракові та онкологічні захворювання – 19 і 26%, перинатальні порушення – 12 і 18%, вторинна безплідність – 9 і 6% відповідно [2, 5, 6].

У механізмах успішного настання, перебігу та завершення вагітності основна роль належить низці гормонів, серед яких відомі стероїди, а саме – прогестерон, що є головним протектором (від лат. protector – захист, прикриття) вагітності. У виробленні стероїдних гормонів під час вагітності беруть участь [8]:

- плацента, яка перетворюється у «лабораторію», продукує всі гормони та інші біологічно активні речовини, що необхідні для розвитку фізіологічної вагітності;
- кора надниркових залоз плода;
- печінка плода, у якій виробляється холестерол, що надходить у кров. Ембріональна печінка має дуже активну ферментну систему 16- α -гідроксилази. Материнський холестерол проникає до плода у незначній кількості;
- мозок плода (виробляє прогестерон);
- кора надниркових залоз матері продукує дегідроепіандростерон (попередник естрогену та естрадіолу) і кортизол, який метаболізується у кортизон та холестерол ліпопротеїдів низької щільності, що перетворюється у прогестерон.

До 7 тиж гестації джерелом прогестерону є жовте тіло яєчника. З перших тижнів вагітності вміст гормону перевищує його рівень у II фазі менструального циклу. Для забезпечення повноцінної овуляції необхідно 10 нг/мл прогестерону, на 5-й день вагітності його рівень підвищується до 25 нг/мл, а під

кінець 28 тиж – до 130 нг/мл. До 5–7-го тижня функція жовтого тіла знижується (перше зниження рівня прогестерону). Плацента до того часу морфологічно та функціонально незріла і не виробляє достатньої кількості прогестерону, тому перші ознаки загрози переривання з'являються частіше за все саме у 5–7 тиж. Друге, більш виражене зниження рівня прогестерону спостерігається у 8–9 тиж, а за недостатності лютеїнової фази – раніше цього терміну. Необхідний для підтримання вагітності його рівень плацента забезпечує у більш пізні терміни (10–12 тиж). У ці терміни вміст прогестерону у тканинах міометрія у 3 рази вищий, ніж у плазмі крові матері [8].

Після 10-го тижня рівень прогестерону починає підвищуватися, гормон надходить у материнський кровотік. Внесок плода у синтез прогестерону незначний. У децидуальній слизовій оболонці та оболонках плодового міхура також синтезується і метаболізується цей гормон.

Найбільш часто вагітність переривається при ендокринних формах невиношування у терміни 7–9 тиж – до 12 тиж. Передача функції продукції прогестерону від яєчника до плацентарних структур (синцитіотрофобласт) і характерні для неї зниження продукції прогестерону називають «лютеоплацентарною зміною (зсувом)» [7]. Відомо, що вміст прогестерону у плазмі крові у жінок із фізіологічною вагітністю у 2 рази вищий, у тканинах матки у 200 разів вищий, кількість рецепторів прогестерону та естрадіолу у цитозольних і ядерних фракціях значно вища, ніж при невиношуванні [11].

До гіпофізарних гонадотропних гормонів у плаценті належить хоріонічний гонадотропін (гормон вагітності), хоріонічний соматоматотропін, хоріонічний тиреотропін, плацентарний кортикотропін, гонадотропний рилізінг-гормон, тиреотропний рилізінг-гормон і соматостатин.

Контроль гормонопродукувальної функції плаценти здійснюється хоріонічним гонадотропіном і багатьма факторами росту [9, 10]. Отже, плацента перетворюється у самостійний гормонопродукувальний орган. Тільки в останні роки стало відомо, що прогестерон продукується також і мозком плода.

Прогестерон виробляється локально, однак до його дії чутливі дуже багато тканин жіночого організму, у яких визначаються рецептори до нього: ендометрій, міометрій, преовуляторні і лютеїнізовані гранульозні клітини, жовте тіло, яєчники, грудні залози, тимус, кістки, бронхи, легені, підшлункова залоза, мозок [7, 8]. Його метаболіти зумовлюють гіпертермію, яка у II фазі спостерігається у перші 100 днів вагітності, поки функціонує жовте тіло. Далі показник ректальної температури не може бути маркером прогестеронової насиченості, можливо, тому, що прогестерон, який секретується плацентою, швидко піддається метаболізму, і його циркулюючі одиниці залишаються дуже невеликими. Однак за наявності різних запальних процесів органів малого таза, у тому числі і патології ШМ, порушується синтез прогестерону через слабкість функціонування лютеїнової фази.

Низький вміст ендогенного прогестерону на ранніх термінах гестації призводить до розвитку прогестеронзалежних клінічних проблем вагітності:

- мимовільний звичний викидень;
- передчасні пологи;
- звичне невиношування;
- гіпертензія вагітних (пreeклампсія) – порушення гестації з порушенням матково-плацентарного кровообігу, що спричинює розвиток первинної плацентарної дисфункції.

Із 7-ї доби вагітності відзначається зростання концентрацій хоріонічного гонадотропіну людини (β-ХГЛ) та прогестерону, естрогени синтезуються переважно комплексом плацента–плід з метаболітів холестерину матері, а їхня продукція в нормі неухильно збільшується. Це забезпечує ріст і розвиток матки, регуляцію біохімічних процесів у міометрії, збільшення активності ферментних систем, підвищення енергетичного обміну, накопичення глікогену та АТФ.

Плацентарний лактоген (ПЛ) утворюється синцитіотрофобластом плаценти з 5–6-го тижня вагітності (90% ПЛ перебуває у плазмі вагітної і 10% – в амніотичній рідині), і його максимальна концентрація визначається на 36–37-у тижні вагітності, потім його рівень стабілізується і починає знижуватися з 40–41-го тижня вагітності. Концентрація ПЛ прямо корелює з масою плода і різко зростає у разі захворювання нирок у матері.

Ендокринологічні методи обстеження включали вивчення гормональних взаємовідношень в системі мати–плацента–плід. При цьому досліджували рівень таких гормонів, як естріол, прогестерон, хоріонічний гонадотропін, плацентарний лактоген. Дослідження гормонів проводили методом імуноферментного аналізу за допомогою тест-систем «Roche Diagnostics» (Швейцарія); DRG (Німеччина).

Результати проведених досліджень гормональної функції плаценти свідчать про її порушення, починаючи з 22–24-го тижня, у достовірно більшій кількості жінок із доброякісною патологією ШМ в анамнезі порівняно із контрольною групою. Рівень прогестерону становив у жінок основної групи у 22–24 тиж $38,2 \pm 1,3$ нг/мл проти $46,2 \pm 1,5$ нг/мл у контрольній ($p < 0,05$); у 28–30 тиж – $109,3 \pm 2,2$ нг/мл проти $122,4 \pm 4,4$ нг/мл у контрольній ($p < 0,05$) та у 34–36 тиж – $335,5 \pm 3,5$ нг/мл проти $358,7 \pm 3,1$ нг/мл ($p < 0,05$).

Важливим показником стану плода є рівень естріолу, більшість якого є продуктом фетоплацентарного комплексу, що утворюється з попередника 16-альфа-гідроксидигідроепіандростерона, який синтезується у надниркових залозах плода і трансформується в естріол печінкою плода та плацентою. Нормальний рівень синтезу цього гормону є показником повноцінного функціонування фетоплацентарного комплексу та задовільного стану плода. За нормального розвитку плода синтез естріолу поступово наростає, досягаючи максимуму на 36-у тижні вагітності. Постатпний моніторинг рівня естріолу при вагітності високого ризику має велике клінічне значення, оскільки дозволяє вчасно діагностувати загрозливий стан плода та проводити своєчасно профілактично-лікувальні заходи. Постійно низькі рівні естріолу чи раптове різке його зниження передбачає виникнення порушень функціонального стану плода. Отримані результати свідчать, що у жінок із доброякісною патологією ШМ в анамнезі спостерігається достовірно нижче, ніж у контрольній групі, значення рівня естріолу в крові у динаміці вагітності: у 22–24 тиж – $10,5 \pm 1,3$ нг/мл проти $15,7 \pm 1,2$ нг/мл у контрольній групі ($p < 0,05$); у 28–30 тиж – $14,4 \pm 1,2$ нг/мл проти $19,3 \pm 1,3$ нг/мл у контролі ($p < 0,05$) та у 34–36 тиж – $21,3 \pm 1,3$ нг/мл проти $27,3 \pm 1,3$ нг/мл у контролі ($p < 0,05$).

Хоріонічний гонадотропін (ХГ) – глікопротеїновий гормон, що синтезується плацентою та містить 2 субодиниці: альфа і бета. Біологічна роль цього гормону полягає у збереженні жовтого тіла у перші тижні вагітності, а в майбутньому він стимулює продукцію стероїдних гормонів клітинами плаценти. Під час дослідження рівня ХГ у жінок основної групи привертає увагу достовірне зниження його синтезу у порівнянні з контролем: у 8–9 тиж рівень його становив відповідно $136\,566 \pm 0,353$ мМО/мл в основній проти $149\,390 \pm 0,278$ мМО/мл у контролі ($p < 0,05$); у 12–13 тиж – $181\,345 \pm 0,153$ мМО/мл проти $192\,354 \pm 0,134$ мМО/мл у контролі ($p < 0,05$); у 17–18 тиж – $48\,144 \pm 0,235$ мМО/мл в основній групі проти $55\,266 \pm 0,195$ мМО/мл у контролі ($p < 0,05$).

Важливим маркером гормональної функції системи мати–плацента–плід є плацентарний лактоген – поліпептид, який володіє лакотропною, соматотропною та лютеотропною активністю. Починаючи з перших тижнів вагітності і до моменту пологів, гормони фетоплацентарного комплексу здійснюють складний корелятивний зв'язок між організмами матері і плода. Плацентарний лактоген регулює метаболічні процеси в організмі матері, що спрямовані на забезпечення росту і розвитку плода. У зв'язку з цим гормональні дослідження на будь-якому етапі вагітності можуть слугувати діагностичним тестом для оцінювання функції плаценти і стану плода.

Моніторингування рівня плацентарного лактогену здійснювали у термін у 22–24 тиж: в основній групі – $3,0 \pm 0,3$ мг/л, що було достовірно нижче, ніж у контролі – $3,8 \pm 0,2$ мг/л ($p < 0,05$). Така сама тенденція зберігалася і далі: у 28–30 тиж у жінок із доброякісною патологією ШІМ в анамнезі рівень плацентарного лактогену становив $4,4 \pm 0,3$ мг/л проти $5,2 \pm 0,2$ мг/л у контролі ($p < 0,05$); у 34–36 тиж – $8,2 \pm 0,3$ мг/л в основній групі проти $8,8 \pm 0,3$ мг/л у контрольній ($p < 0,05$).

Відомо, що гормональна функція плаценти визначає прогноз та наслідки розродження. Уже у передімплантаційний період на стадії бластоцисти зародкові клітини секретують прогестерон, естрадіол та хоріонічний гонадотропін, що мають велике значення для нідації плідного яйця.

У процесі органогенезу гормональна активність плаценти зростає, що забезпечує кореляцію складних адаптаційних відносин в організмі матері та плода. Як засвідчили результати досліджень, у жінок із доброякісною патологією ШІМ в анамнезі зниження рівня прогестерону порівняно з контролем відбувалося, починаючи з 22–24-го тижня вагітності, і зберігалася така тенденція до 34–36 тиж ($335,5 \pm 3,5$ нг/мл проти $358,7 \pm 3,1$ нг/мл; $p < 0,05$). Така сама динаміка спостерігалася і у випадку визначення плацентарного лактогену (у 34–36 тиж –

$8,2 \pm 0,3$ мг/л проти $8,8 \pm 0,3$ мг/л; $p < 0,05$); вільного естріолу (у 34–36 тиж відповідно $21,3 \pm 1,3$ нг/мл проти $27,3 \pm 1,3$ нг/мл; $p < 0,05$). Рівень ХГ достовірно був менший в основній групі, вже починаючи з 8–9-го тижня ($136\,566 \pm 0,353$ мМО/мл проти $149\,390 \pm 0,278$ мМО/мл у контролі; $p < 0,05$).

ВИСНОВКИ

Результати проведених досліджень свідчать, що жінки з патологією шийки матки (ШІМ) в анамнезі становлять групу високого ризику щодо розвитку у першу чергу невиношування вагітності. Використання вдосконаленого алгоритму діагностичних і лікувально-профілактичних заходів у жінок із патологією ШІМ дозволяє знизити рівень рецидивування під час вагітності, а також сумарну частоту акушерських та перинатальних ускладнень при одночасній нормалізації функціонального стану ШІМ і гормонального статусу.

Отже, визначення функціонального стану фетоплацентарного комплексу є важливим моментом у своєчасній діагностиці порушень функціонування у системі мати–плацента–плід. Це дозволяє провести ранню корекцію виявлених порушень для запобігання їхньому прогресуванню, що могло б призвести до негативних результатів розродження.

Особенности гормонального статуса у беременных с доброкачественной патологией шейки матки в анамнезе Н.Ю. Бисага

Цель исследования: изучение гормонального статуса у беременных с доброкачественной патологией шейки матки (ШІМ) в анамнезе.

Материалы и методы. Проведен клинико-статистический анализ гормонального статуса 100 женщин с доброкачественной патологией ШІМ в анамнезе. По признакам выявленной патологии ШІМ во время кольпоскопического обследования женщины были разделены на две группы: 100 беременных, у которых кольпоскопически и цитологически признаков патологии ШІМ не обнаружено, вошли в контрольную группу, и 100 женщин с патологией ШІМ вошли в основную группу.

Результаты. В исследовании было изучено гормональные взаимоотношения в системе мать–плацента–плод, а именно – уровень таких гормонов, как эстриол, прогестерон, хорионический гонадотропин, плацентарный лактоген. Гормональные изменения в организме беременной и уменьшение иммунореактивности обуславливают нежелательную стимуляцию уже существующих доброкачественных фоновых гиперпластических процессов в ШІМ.

Заключение. Определение функционального состояния фетоплацентарного комплекса является важным моментом в своевременной диагностике нарушений функционирования в системе мать–плацента–плод.

Ключевые слова: гормональный статус, плацента, шейка матки, фетоплацентарный комплекс.

Features hormonal status in pregnant women with benign cervical pathology in anamnesis N. Yu. Bysaga

The objective: study of hormonal status in pregnant women with benign cervical pathology (CP) in anamnesis.

Patients and methods. Clinical and statistical analysis of the hormonal status of 100 women with a history of benign CP pathology has been performed. According to the revealed symptoms of CP during colposcopic examination, women were divided into two groups: 100 pregnant women, in whom colposcopic and cytological signs of CP pathology were not detected, were included in the control group; and 100 women who had a pathology of CP, entered the main group.

Results. The study examined hormonal relationships in the system mother–placenta–fetus, namely the level of hormones such as estradiol, progesterone, human chorionic gonadotropin, placental lactogen. Hormonal changes in pregnant women and contribute to reducing the immunoreactivity unwanted stimulation of existing benign hyperplastic background processes in the cervix.

Conclusion. Determining functional state placenta is an important factor in the timely diagnosis of disorders in the functioning of the system mother–placenta–fetus.

Key words: hormonal status, placenta, uterine cervix, fetoplacental complex.

Сведения об авторе

Бисага Наталья Юрьевна – Ужгородский национальный университет, 88000, г. Ужгород, ул. Подгорная, 46.
E-mail: your_natali@yahoo.com

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Антипкін Ю.Г. Репродуктивне здоров'я жінок як важлива складова покращення демографічної ситуації в Україні / Ю.Г. Антипкін // Журн. АМН України. – 2007. – Т. 13, № 3. – С. 476–485.
2. Гойда Н.Г. Аналіз стану здоров'я жінок та дітей в Україні / Н.Г. Гойда // Мистецтво лікування. – 2005. – № 10 (26). – С. 12–15.
3. Жилка Н., Іркіна Т., Тешенко В. Стан репродуктивного здоров'я в Україні: медико-демографічний огляд. – К.: МОЗ України, НАН України, Інститут економіки, 2001. – 68 с.
4. Запорожан В.М., Цегельський М.Р. Акушерство та гінекологія. – К.: Здоров'я, 2006. – 240 с.
5. Камінський В.В. Збереження репродуктивного здоров'я жінки – основа формування здорової нації / В.В. Камінський, Л.Б. Маркін та ін. // Здоров'я України. – 2008. – № 9. – С. 58–59.
6. Подольський В.В. Репродуктивне здоров'я жінок – важлива проблема сучасності

7. Репина М.А. Дидрогестерон-прогестерон успішної вагітності / М.А. Репина // Гінекологія. – 2001. – № 2, Т. 13. – С. 25–35.
8. Сидельникова В.М., Сухих Г.Т. Невынашивание беременности: Руководство для практикующих врачей. – М.: ООО «Медицинское информационное агентство», 2010. – 536 с.
9. Carp H. A systematic review of dydrogesterone for the treatment of threatened miscarriage. Gyn. Endocr., 2012, Early Online: 1–8.
10. Fanchin R, Fridman R. Human Chorionic gonadotropin: Does it affect human endometrial morphology in vivo? – Sem. Reproductive Med. – 2001. – V. 19 (1) – P. 31–35.
11. Salazar EL, Calzada L. The role of progesterone in endometrial estradiol and progesterone-receptor synthesis in women with menstrual disorders and nabitual abortion. Gynecol. Endocrinol. 2007. – № 23 (4). – P. 222–225.

Статья поступила в редакцию 26.09.17

Материнська тромбофілія як предиктор виникнення акушерських ускладнень та перинатальних втрат у жінок з невиношуванням вагітності залежно від маси тіла

Ю.М. Дука

ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України», м. Дніпро

У статті дано наукове та практичне обґрунтування своєчасного виявлення материнської тромбофілії на етапі планування вагітності з урахуванням фенотипу жінки.

Мета дослідження: аналіз структури виявлених генних поліморфізмів та їхнього впливу на перебіг гестаційного процесу та систему гемостазу у вагітних залежно від фенотипу.

Матеріали та методи. Було відібрано 175 жінок із загрозою невиношування вагітності віком від 20 до 41 років, які були залучені у дослідження та надалі розподілені по групах: I клінічна група (основна) – 120 (68,6%) жінок із загрозою невиношування вагітності на тлі надмірної маси тіла, II клінічна група (порівняння) – 55 (31,4%) жінок із нормальною масою тіла (ІМТ 20–24,9 кг/м²) та із загрозовими для виношування вагітності симптомами, у яких було проведено поглиблене вивчення стану здоров'я.

Результати. Виявлено носійство генів тромбофілії у жінок із невиношуванням вагітності у 100% випадків незалежно від маси тіла. Однак встановлено, що у жінок з надмірною масою тіла у 6 разів частіше виявлялися поліморфізм гена F₂:20210 G>A та у 3–5 разів частіше – у гені F₅-Leiden:1691 G>A за гетеро- та гомозиготним поліморфізмом відповідно, що свідчило про взаємозв'язок між наявністю надмірної маси тіла у жінок і мутацією чинника згортання крові F₅-Leiden. Ці жінки належать до групи вкрай високого ризику щодо виникнення тромбоембологічних ускладнень під час вагітності.

Висновки. Дослідження на материнську тромбофілію необхідно проводити на прегравідарному етапі з метою проведення своєчасного патогенетично обґрунтованого лікування з акцентом на лікуванні у фертильному циклі, що дасть змогу покращити перинатальні наслідки у цих жінок.

Ключові слова: фенотип, вагітність, невиношування, ожиріння, тромбофілія, гестаційні ускладнення, система гемостазу.

Негативний вплив надмірної маси тіла на здоров'я людини відомий від Гіпократата, якому належить афоризм: «Раптова смерть властивіша тучним, ніж худим». Проте сучасні уявлення про нормальну масу тіла почали формуватися тільки з 30-х років ХХ ст. До цього часу так звані хвороби цивілізації не були істотною проблемою для медицини, що важко боролася з інфекційними захворюваннями. За середньої тривалості життя менше 40 років вплив надмірної маси тіла на здоров'я людини не міг стати об'єктом дослідження. Нині ожиріння належить до найбільш глобальних захворювань [9].

Наявність ожиріння під час вагітності асоційована з розвитком серйозних ускладнень для матері та плода. Ускладнення, пов'язані з ожирінням, найбільш характерні для жінок з абдомінальним типом ожиріння (вісцеральним), яке у більшості випадків поєднується з комплексом гормональних і метаболічних порушень і є найбільш несприятливим у клінічних і прогностичних аспектах [6, 11, 12, 17].

Сьогодні особлива увага приділяється вивченню тромбофілічних ускладнень при ожирінні [10–12, 17]. Парадоксально, але при тому, що більшість відкриттів у гемостазіології пов'язані з акушерством, тривалий час в акушерстві вони ігнорувалися й впроваджувалися з великим запізненням порівняно з іншими клінічними дисциплінами. За ожиріння та наявності метаболічних порушень діагностують гіперкоагуляцію, знижується фібринолітична активність крові, що пов'язано з підвищенням тромбогенного потенціалу. Безсумнівно є роль тромбофілії не тільки у структурі тромбозів та тромбоемболічних ускладнень, але й у патогенезі низки захворювань та патологічних станів, до яких належать і акушерські ускладнення: звичне невиношування вагітності, пізній гестоз, синдром затримки росту плода, HELLP-синдром та інші [1–4, 12, 13, 15, 17].

Гіпергомоцистеїнемія (ГГЦ) у списку тромбофілій стоїть де-що окремо [2, 5, 7, 8, 15, 16]. На відміну від інших форм генетичної тромбофілії при ГГЦ, немає початкових порушень у системі гемостазу, вони розвиваються опосередковано, при порушенні в роботі ферментних систем, накопиченні гомотеїну (ГЦ) у плазмі крові, розвитку оксидантного стресу. ГГЦ при цьому стає незалежним чинником ризику розвитку тромботичних і акушерських ускладнень (незалежно від віку, діти, наявності інших генетичних мутацій, які призводять до тромбозів), що пов'язано з розвитком артеріальних і венозних тромбозів [5, 7, 8, 15, 16].

Жоден з існуючих лікувальних протоколів не враховує ролі поєднання найбільш поширених тромбогенних форм тромбофілії, що призводить до гестаційних ускладнень і перинатальних втрат. Тобто жінок із надмірною масою тіла не відокремлюють із когорти вагітних, а наявну в їхньому організмі низку патогенетичних змін не беруть до уваги під час ведення вагітності.

Мета дослідження: аналіз структури виявлених генних поліморфізмів та їхнього впливу на перебіг гестаційного процесу і систему гемостазу у вагітних залежно від фенотипу; оцінювання впливу міжгенної взаємодії генів-кандидатів тромбофілії та порушення обміну фолатів на виникнення акушерських ускладнень та перинатальних втрат у вагітних залежно від їхнього фенотипу.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Для досягнення поставленої мети на базі відділення медицини плода й патології ранніх термінів вагітності комунального закладу «Дніпропетровський обласний перинатальний центр із стаціонаром «ДОР» (КЗ «ДОПЦС «ДОР») м. Дніпро проводили відбір жінок із загрозою невиношування вагітності та різною масою тіла, гестаційний термін в яких не перевищував 12 тиж. Було відібрано 175 жінок із загрозою невиношування вагітності віком від 20 до 41 років, які були залучені у дослідження та надалі розподілені по групах: I клінічна група (основна) – 120 (68,6%) жінок із загрозою невиношування вагітності на тлі надмірної маси тіла, II

Аналіз акушерського анамнезу у вагітних обох тематичних груп, абс. число (%)

Показник	I клінічна група, n=120	II клінічна група, n=55	p
Переривання вагітності:	73 (60,8)	38 (69,1)	0,292
– завармерлі вагітності до 12 тиж	69 (57,5)	35 (63,6)	0,443
– втрати вагітності після 12 тиж	12 (10,0)	3 (5,5)	0,319
– антенатальна загибель плода	2 (1,7)	2 (3,6)	0,418

Примітка. p – Рівень значущості різниці між групами за критерієм χ^2 .

клінічна група (порівняння) – 55 (31,4%) жінок із нормальною масою тіла (ІМТ 20–24,9 кг/м²) та із загрозовими для виношування вагітності симптомами, у яких було проведено поглиблене вивчення стану здоров'я.

Надмірну масу тіла діагностували у 50 (41,6%) жінок I клінічної групи, ожиріння I ступеня – у 59 (49,2%), II–III ступеня – в 11 (9,2%) вагітних, середній ІМТ – 30,6±0,3 (95% ДІ: 30,1–31,2) кг/м². У жінок II клінічної групи ІМТ у середньому становив 21,3±0,2 (95% ДІ: 20,8–21,8) кг/м² (p<0,001 між групами за t-критерієм).

Середній вік вагітних у I групі становив 30,9±0,4 (95% ДІ: 30,0–31,8) року, у II групі – 30,3±0,6 (95% ДІ: 29,1–31,5) року (p=0,460 між групами за t-критерієм). Середній гестаційний вік на момент узяття на облік дорівнював 9,39±0,59 (95% ДІ: 8,22–10,56) тиж і 8,42±0,69 (95% ДІ: 7,03–9,81) тиж відповідно по групах (p=0,327 за t-критерієм). Отже, за цими показниками виділені клінічні групи були статистично зіставними (p>0,05).

Окрім загальноклінічних методів дослідження, які рекомендовані Наказами МОЗ № 417 та № 624, у розширеному обсязі за індивідуальною згодою жінки було проведено дослідження 8 генетичних варіантів поліморфізму генів тромбофілії та поліморфізму 4 генів, що відповідають за обмін фолатів, методом ПЛР у режимі реального часу на базі мережі лабораторій «Супено» (сертифікована згідно з вимогами міжнародних стандартів ISO 9001:2001 та ISO 9001:2000; ліцензія МОЗ України АГ № 599651 від 26.12.2011 р.; свідоцтво про атестацію № ПТ-021/12 від 06.04.2012 р.). Для зручності розрахунків кожен геном (гомозигота за алелем 1 – нормальна гомозигота), гетерозигота і гомозигота за алелем 2 – патологічна гомозигота) кодували цифрами 0, 1, 2 відповідно.

Статистичне оброблення матеріалів дослідження проводили з використанням методів біостатистики [18], реалізованих у пакетах програм STATISTICA v.6.1 (Statsoft Inc., США; ліцензійний № AJAR909E415822FA) та MedCalc (MedCalc Software, Belgium) v.9.6.4.0.

Перевірку відповідності розподілу кількісних даних нормальному закону проводили за критеріями Колмогорова–Смірнова з поправкою Лілієфорса. Основні статистичні характеристики представлені у вигляді: кількості спостережень (n), середньої арифметичної величини (M), стандартної помилки середньої ($\pm m$), 95% довірчого інтервалу для середньої величини (95% ДІ), коефіцієнта варіації (C), відносних величин (%). Порівняння статистичних характеристик у різних групах і в динаміці спостереження проводили із використанням параметричних критеріїв: перевірка рівності дисперсій – за критерієм Фішера (F); оцінювання вірогідності відмінностей середніх – за критеріями Стюдента для незв'язаних (t) вибірок; вірогідність відмінностей відносних показників – за критерієм Хі-квадрат Пірсона (χ^2). Для оцінювання взаємозв'язку між ознаками виконували кореляційний аналіз з розрахунком коефіцієнтів рангової кореляції Спірмена (r_s). Критичне значення рівня значущості (p) приймали за $\leq 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Нами не було виявлено достовірних відмінностей між групами як за паритетом вагітності: 2,5 [1,0; 4,0] вагітностей в основній групі проти 2,0 [1,0; 3,0] вагітностей у групі

порівняння (p=0,232 за U-критерієм), так і за паритетом майбутніх пологів – 1,0 [1,0; 2,0] проти 1,0 [1,0; 1,0] відповідно (p=0,086 за U-критерієм). Водночас у жінок із надмірною масою тіла ці показники мали більш значні коливання: коефіцієнти варіації (C) дорівнювали 72,5% і 46,8% відповідно, а при нормальному ІМТ варіація становила 55,9% і 40,6% (p<0,001 і p=0,037 відповідно за критерієм F).

Вагітні обох тематичних груп під час госпіталізації до стаціонару скаржилися на ниючий біль унизу живота – 108 (90,0%) жінок основної групи та 53 (96,4%) групи порівняння (p=0,462 за критерієм χ^2); кров'янисті виділення зі статевих шляхів – 39 (32,5%) та 24 (43,6%) жінок відповідно (p=0,154 за критерієм χ^2); сполучення обох клінічних симптомів спостерігалось у 27 (22,5%) та 22 (40,0%) пацієнток обох клінічних груп відповідно (p=0,017 за критерієм χ^2).

Вагітність настала самостійно за термін у середньому від 1 до 4 самостійних фертильних циклів без контрацепції у 97 (80,8%) жінок I групи та 48 (87,3%) – II групи (p=0,294 за критерієм χ^2). У 23 (19,2%) жінок основної і в 7 (12,7%) пацієнток групи порівняння вагітність настала за допомогою допоміжних репродуктивних технологій (ДРТ). Проте лише в одному випадку у I клінічній групі і в двох – у II групі використання ДРТ пояснювалось відсутністю прохідності маткових труб внаслідок перенесених запальних захворювань органів малого таза та наявністю спайкової хвороби як результату поширеного зовнішнього ендометріозу. В інших випадках трубний чинник безплідності, як і чоловічий, були виключені. Невдачі екстракорпорального запліднення (ЕКЗ) в анамнезі (напередодні вагітності, яку ми спостерігали) констатували у 7 (5,8%) та 3 (5,5%) жінок обох клінічних груп відповідно (p=0,920 за критерієм χ^2).

Привертав увагу той факт, що у 111 (63,4%) жінок в анамнезі відзначалися випадки переривання вагітності (табл. 1). У тому числі завармерлі вагітності до 12 тиж мали 69 (57,5%) жінок основної групи і 35 (63,6%) пацієнток із групи порівняння (p=0,443 за критерієм χ^2); втрати вагітності після 12 тиж – 12 (10,0%) і 3 (5,5%) вагітні відповідно (p=0,319 за критерієм χ^2).

В однієї жінки II клінічної групи констатовано в анамнезі народження дитини із недиагностованим напередодні пологів синдромом Дауна.

Результати дослідження поліморфізму генів тромбофілії наведені у табл. 2.

З мутацією у гені F₂-протромбін асоціювалися невдачі ЕКЗ (r=0,296, p=0,010), випадки втрати вагітності після 12 тиж в анамнезі (r=0,234, p=0,038), підвищення рівня ГЦ у II триместрі вагітності (r=0,178; p=0,023).

З мутацією у гені F₅-Лейден асоціювалися невдачі ЕКЗ (r=0,287; p=0,013) – 4 з 10 випадків (40,0%) проти 7 з 64 (10,9%) випадків у жінок, серед яких не було імплантаційних втрат вагітності, а також порушення рівня плаценталії (r=0,157; p=0,038). Був виявлений статистично значущий взаємозв'язок між наявністю надмірної маси тіла в жінок і мутацією чинника згортання крові F₇ (r=0,155; p=0,040).

Зміни у гені F₇ справляють протективний ефект щодо ризику розвитку тромбоемболії. Заміна гуаніну (G) на аденін (A) у позиції 10976 (генетичний маркер G10976A) призводить до зміни біохімічних властивостей чинника VII, у якому відбувається заміна амінокислоти аргініну на глутамін.

Таблица 2

Характеристика виявлених поліморфізмів генів тромбофілії

Ген	Поліморфізм	Результат	I клінічна група, n (%)	II клінічна група, n (%)	r (p)
F ₂ -протромбін (фактор II згортання)	F ₂ :20210 G>A	0	114 (95,0)	55 (100)	0,128 (p=0,092)
		1	6 (5,0)	-	
F ₅ -Лейден (фактор V згортання)	F ₅ :1691 G>A	0	95 (79,2)**	52 (94,5)	0,260 (p=0,001)
		1	18 (15,0)	3 (5,5)	
		2	7 (5,8)	-	
F ₇ (фактор VII згортання)	F ₇ :10976 G>A	0	76 (63,3)*	44 (80,0)	0,155 (p=0,040)
		1	41 (34,2)*	10 (18,2)	
		2	3 (2,5)	1 (1,8)	
F ₁₃ A ₁ (фактор XIII згортання)	F ₁₃ A ₁ :9 G>T	0	59 (49,1)	33 (60,0)	0,105 (p=0,165)
		1	53 (44,2)	18 (32,7)	
		2	8 (6,7)	4 (7,3)	
FGB-фібриноген (фактор I згортання)	FGB:-455 G>A	0	45 (37,5)	27 (49,1)	0,194 (p=0,010)
		1	54 (45,0)	24 (43,6)	
		2	21 (17,5)	4 (7,3)	
Серпін 1 (PAI-1) антагоніст тканинного активатора плазміногену	PAI:-675 5G>4G	0	18 (15,0)	15 (27,3)	0,180 (p=0,017)
		1	53 (44,2)	27 (49,1)	
		2	49 (40,8)*	13 (23,6)	
ITGA2- α_2 інтегрин (тромбоцитарний рецептор до колагену)	ITGA2- α_2 :807 C>T	0	53 (44,2)	20 (36,4)	-0,106 (p=0,162)
		1	54 (45,0)	24 (43,6)	
		2	13 (10,8)	11 (20,0)	
ITGB3- β (тромбоцитарний рецептор фібриногену)	ITGB3- β :1565 T>C	0	76 (63,3)	37 (67,3)	0,046 (p=0,546)
		1	41 (34,2)	18 (32,7)	
		2	3 (2,5)	-	

Примітки: * – p<0,05, ** – p<0,01 між групами за критерієм χ^2 ;

r – коефіцієнт кореляції між показником і наявністю у жінки надмірної маси тіла (p – значущість коефіцієнта кореляції).

тамін. Зниження активності F₇ у результаті заміни сприяє зменшенню тромбоутворення.

Для клінічної практики важливо було дослідити сполучення виявлених патологічних та гетерозиготних форм F₅ і F₇ у жінок тематичних груп, що пояснювало б факт виживання у позаутробному житті гомозигот за алелем 2 гена F₅-Лейден. У 10 випадках спостерігалось сполучення мутацій F₅-Лейден:1691 G>A та F₇: 10976 G>A, а у 7 випадках сполучення F₅-Лейден: 1691 G>G та F₇: 10976 G>A. Тобто усі випадки патологічної гомозиготи за алелем F₅-Лейден сполучались із гетерозиготним поліморфізмом гена F₇. Саме цей факт свідчив про можливість зниження ризиків підвищеного тромбоемболізму у таких жінок.

Регуляція гена PAI-1 здійснюється трансформіновим чинником β , інтерлейкіном-1, TNF- α , тромбіном та ін. Слід зазначити, що у промоторі гена PAI-1 розташований глюкозочутливий ЦАГА-бокс. Проте однієї гіперглікемії для ефективної активації гена PAI-1 недостатньо. Було встановлено, що гіперінсулінемія у поєднанні з гіперглікемією і гіпертригліцеридемією призводять до значного підвищення експресії цього гена і відповідно до підвищення концентрації PAI-1 у крові [2, 3, 11, 17]. Тобто поєднання цих чинників спостерігається при метаболічних порушеннях внаслідок ожиріння, а саме: значне відкладання жирової тканини зумовлює високою мірою інгібіцію фібринолітичної активності. Про це свідчить вірогідна асоціація носійства поліморфізму цього гена з підвищенням рівня фібриногену (r=0,158; p=0,037), який є додатковим маркером метаболічних порушень при ожирінні.

Аналіз поліморфізму гена F₁₃A₁: 9 G>T у жінок по групах не виявив статистично значущої кореляції з ІМТ (r=0,134; p=0,077). Водночас встановлена вірогідна кореляція носійства поліморфізму цього гена зі зниженням рівня протеїну, асоційо-

ваного з вагітністю у I триместрі (PPAP-A, МоМ) – r=-0,153 (p=0,043), виявленням вивчаючого антикоагулянта (ВА) – r=0,228 (p=0,002), зниженням агрегації тромбоцитів – r=-0,194 (p=0,010) і ступеня ретракції – r=-0,162 (p=0,032), результатами патогістологічного дослідження плаценти (ПГД) – r=0,214 (p=0,005), які свідчили про хронічну недостатність фетоплацентарного комплексу у стадії компенсації. Цей поліморфізм зумовлював підвищену кровоточивість у цих жінок. Їм були притаманні носові та ясні кровотечі, а також у разі виникнення відшарування оболонок утворювалась більш об'ємна гематома, ніж за відсутності поліморфізму у цьому гені.

Наявність поліморфізму гена ITGA2- α_2 інтегрин: 807 C>T свідчить про генетичну схильність до раннього тромбоемболізму. Виявлення подібних мутацій у жінок обох тематичних груп не було статистично достовірним, однак патологічна гомозигота спостерігалась вдвічі частіше у жінок із нормальною масою тіла: 11 (20,0%) випадків проти 13 (10,8%) у жінок з надмірною масою тіла (p=0,102 за критерієм χ^2). Виявлені поліморфізми корелювали із підвищенням активованого частково тромбопластинового часу – АЧТЧ (r=0,158; p=0,037), тромбінового часу (r=0,156; p=0,039) й агрегації тромбоцитів (r=0,166; p=0,028), що пояснювалось присутністю на поверхні тромбоцитів рецепторів, які є комплексом білків інтегрінів. Зміни властивостей рецепторів призводять до збільшення швидкості адгезії тромбоцитів. Саме тому при визначенні подібного поліморфізму у жінок спостерігалось зниження кількості тромбоцитів у венозній крові, що свідчило про активацію судинно-тромбоцитарної ланки згортальної системи.

Результати дослідження поліморфізму генів, що кодують фолатний цикл, наведені у табл. 3.

За результатами кореляційного аналізу встановлені стати-

Таблиця 3

Характеристика виявлених поліморфізмів генів фолатного циклу у жінок тематичних проспективних груп

Ген	Поліморфізм	Результат	I клінічна група, n (%)	II клінічна група, n (%)	r (p)
MTHFR:677 (метилентетра- гідрофолат-редуктаза)	MTHFR:677 C>T	0	43 (35,8)	21 (38,2)	-0,021 (p=0,781)
		1	68 (56,7)	26 (47,3)	
		2	9 (7,5)	8 (14,5)	
MTHFR:1298 (метилентетра- гідрофолат-редуктаза)	MTHFR:1298 A>C	0	55 (45,8)	33 (60,0)	0,127 (p=0,093)
		1	53 (44,2)	18 (32,7)	
		2	12 (10,0)	4 (7,3)	
MTR (MTR:2756)- B ₁₂ -залежна метіонінсинтаза	MTR:2756 A>G	0	85 (70,8)	31 (56,4)	-0,127 (p=0,094)
		1	31 (25,8)*	24 (43,6)	
		2	4 (3,4)	-	
MTRR (MTRR: 66 метіонін-синтаза- редуктаза)	MTRR: 66 A>G	0	31 (25,8)	9 (16,4)	-0,058 (p=0,446)
		1	54 (45,0)	30 (54,5)	
		2	35 (29,2)	16 (29,1)	

Примітка: * – p<0,05 між групами за критерієм χ^2 ;

r – коефіцієнт кореляції Спірмена між показником і наявністю у жінки надмірної маси тіла (p – значущість коефіцієнта кореляції).

Таблиця 4

Рівні гомоцистеїну (ммоль/л) у пацієнток тематичних груп за триместрами вагітності

Термін спостереження	I клінічна група, n=120		II клінічна група, n=55		p між групами за t-критерієм
	n	M±m (95%DI)	n	M±m (95%DI)	
I триместр вагітності	118	6,83±0,19 (6,44-7,21)	53	7,03±0,25 (6,53-7,53)	0,543
II триместр вагітності	116	5,60±0,14 (5,32-5,88)	49	5,34±0,19 (4,95-5,72)	0,299
III триместр вагітності	109	4,83±0,14 (4,55-5,11)	48	4,51±0,16 (4,20-4,83)	0,178

Примітка. В усіх випадках порівнянь середніх рівнів гомоцистеїну у групах у динаміці спостереження p<0,001 порівняно з I триместром за t-критерієм Стьюдента для залежних вибірок.

стично значущі взаємозв'язки мутації генів, що кодують обмін фолатів, із такими факторами: поліморфізм гена MTR:2756-B₁₂-залежної метіонінсинтази асоціювався зі спадковою схильністю до надмірної маси тіла (r=0,188; p=0,013); мутації гена MTHFR:677 прямо корелювали зі збільшенням ступеня агрегації (r=0,150; p=0,048) і ретракції тромбоцитів (r=0,163; p=0,030); генетичні мутації з боку MTRR:66 асоціювалися із загрозою переривання вагітності до 12 тиж (r=0,154; p=0,042), аномальним передлежанням плаценти (r=0,148; p=0,050), підвищенням рівня фібриногену (r=0,151; p=0,046).

На сьогодні дані про частоту ГПЦ у вагітних із загрозою невиношування й у жінок з обтяженим акушерським анамнезом, концентрації ГПЦ під час фізіологічної вагітності, дозування застосування препаратів групи В мають неоднозначну відповідь.

Із метою визначення закономірностей у частоті та вираженості ГПЦ у пацієнток із загрозою переривання вагітності, а також оцінювання патогенетично обґрунтованих способів медикаментозної корекції цього стану ми проводили визначення рівнів ГПЦ за триместрами вагітності, тому що фізіологічною особливістю під час вагітності є його зниження у міру прогресування терміну гестації. Кількість спостережень за триместрами в групі була різною у зв'язку з втратами вагітності та недоношуванням вагітності під час спостереження.

Під час вивчення рівнів ГПЦ за триместрами вагітності (табл. 4) статистично значущих взаємозалежностей з ІМТ не виявлено (p>0,05).

Привертав увагу той факт, що для I та II триместрів вагітності був характерний підвищений рівень ГПЦ порівняно з нормами, що регламентуються. Невідповідність біохімічного маркера нормативним показникам клінічно відображалася на перебігу вагітності. Ці показники у I і II триместрах були

вищими у жінок із наявністю випадків втрати вагітності в анамнезі: 7,16±0,19 (95% ДІ: 6,77–7,54) проти 6,45±0,25 (95% ДІ: 5,94–6,95) у I триместрі (p=0,027 за t-критерієм) та 5,69±0,14 (95% ДІ: 5,42–5,95) проти 5,15±0,21 (95% ДІ: 4,82–5,48) у II триместрі (p=0,050). Відповідні коефіцієнти кореляції становили: r=0,160, p=0,036 і r=0,184; p=0,018.

Підвищений рівень ГПЦ у I та II триместрах прямо корелював з ускладненим перебігом першої половини вагітності (r=0,211, p=0,006 і r=0,215, p=0,005 відповідно за триместрами) та загрозою її переривання у другу половину (r=0,183, p=0,022 і r=0,145, p=0,069 відповідно). Установлений зворотний кореляційний зв'язок між рівнями ГПЦ у I та II триместрах вагітності у жінок обох тематичних груп із рівнем вільного естріолу у терміні гестації 16–18 тиж: r=-0,255, p=0,002 та r=-0,193, p=0,018 відповідно. Це доводило важливість впливу ГПЦ на формування повноцінного фетоплацентарного комплексу, а отримані кореляційні залежності – про формування його недостатності. Виражене зниження вільного естріолу, постійно низька величина або недостатнє підвищення рівня естріолу, які спостерігалися при підвищенні рівня ГПЦ в обстежених жінок, свідчили про порушення з боку фетоплацентарної системи. Усе це призводило до формування ризиків виникнення патологічних станів, які пов'язані з порушенням матково-плацентарного і фетоплацентарного кровотоку, а також утрудняють обмін попередників синтезу естрогену між плацентою та плодом, порушують ферментативну активність плаценти, негативним чином впливають на процеси життєдіяльності плода.

Під час аналізу результатів гемостазіограми, яку досліджували під час взяття на облік (табл. 5), достовірною кореляцією з ІМТ була встановлена тільки для показника АЧТЧ (r=-0,193; p=0,010).

Таблица 5

Середні показники гемостазіограми у вагітних тематичних груп під час взяття на облік, Ме [25%, 75%]

Показник	Клінічні групи		p між групами за U-критерієм
	I (основна), n=120	II (порівняння), n=55	
Активованій частковий тромбoplastиновий час (АЧТЧ), с	26,0 [24,1; 29,0]	28,0 [25,0; 34,0]	0,050
Тромбіновий час розведення (ТЧ), с	17,6 [16,0; 18,0]	17,0 [16,0; 18,0]	0,477
РФМК, мг/л	0,35 [0,155; 0,44]	0,36 [0,21; 0,43]	0,623
NR (скринінг ВА)	1,020 [0,995; 1,145]	1,040 [1,00; 1,120]	0,773
Агрегація тромбоцитів, с	16,0 [15,0; 18,0]	16,0 [15,0; 18,0]	0,872
Фібринолітична активність, %	9,0 [8,0; 10,0]	9,0 [9,0; 10,0]	0,539
Ступінь ретракції, %	54,0 [52,0; 56,0]	54,0 [52,0; 54,0]	0,423

Таблица 6

Коливання показників тромбінемії у вагітних тематичних груп, Ме [25%, 75%]

Показник	Під час взяття на облік (9,1±0,5 тиж гестації)		Напередодні пологів у терміні вагітності 37-40 тиж	
	I клінічна група, n=120	II клінічна група, n=55	I клінічна група, n=120	II клінічна група, n=55
Фібриноген, г/л	3,49 [2,61; 4,32]	3,36 [2,62; 3,88]	5,21 [4,31; 6,40]	4,24 [3,67; 5,33]
p між групами за U-критерієм	-	0,238	-	<0,001
D-димер, мкгФЕО/мл	0,320 [0,200; 0,565]	0,253 [0,200; 0,490]	1,380 [0,894; 1,890]	1,200 [0,620; 1,650]
p між групами за U-критерієм	-	0,201	-	0,086

Примітка. У всіх випадках порівняння показників у динаміці p<0,001 за критерієм Вількоксона.

Взаємозв'язок показників гемостазіограми з мутацією генів тромбофілії та фолатного циклу відзначали у парах: АЧТЧ – ген F₅-Лейден (r=-0,153; p=0,043), АЧТЧ – ген MTHFR:1298 (r=0,151; p=0,046), агрегація тромбоцитів – F₂-протромбін (r=0,149; p=0,049), агрегація тромбоцитів – ген F_{13A1} (r=-0,194; p=0,010), показник NR – ген F_{13A1} (r=0,228; p=0,002), ступінь ретракції – ген F_{13A1} (r=-0,162; p=0,032), ступінь ретракції – ген MTHFR:677 (r=0,163; p=0,030).

Коливання рівня D-димеру та фібриногену як одних з основних характеристик тромбінемії, які досліджували під час взяття на облік та у III триместрі вагітності, наведені у табл. 6.

Показники фібриногену і D-димеру під час взяття на облік не залежали від лікування, оскільки тематичні жінки до моменту забору крові не отримували антикоагулянтну й антиагрегантну терапію. Достовірною зв'язку цих показників з ІМТ у початковий період не спостерігалось. В останні терміни гестації середній рівень фібриногену в жінок із надмірною масою тіла на 22,9% перевищував такий показник у II клінічній групі (p<0,001), а коефіцієнт кореляції показника з ІМТ становив r=0,270 (p<0,001).

Високі рівні D-димеру в крові вагітної асоціювалися з неповним передлежанням плаценти (r=0,167; p=0,027) й ускладненнями гестації (r=0,185; p=0,032), а в пологах – із затримкою частин посліду (r=0,215; p=0,011). Підвищений рівень фібриногену корелював з ускладненим перебігом другої половини вагітності (r=0,153; p=0,043) та пологів (r=0,323; p<0,001). Зокрема, зростав ризик переривання вагітності (r=0,18; p=0,022), преєклампсії (r=0,179; p=0,036), затримки частин посліду (r=0,283; p<0,001).

За результатами кореляційного аналізу встановлено прямі зв'язки підвищеної концентрації сироваткового фібриногену з мутацією таких генів тромбофілії і фолатного циклу, як: ген F₅-Лейден (r=0,199; p=0,011), гени Серпін 1 (r=0,178; p=0,022) та MTRR:66 (r=0,151; p=0,046). Високі

рівні D-димеру у вагітних асоціювалися зі зниженням АЧТЧ (r=-0,154; p=0,049), підвищенням РФМК (r=0,155; p=0,047).

Отже, наведені вище факти обґрунтували актуальність проведених досліджень: визначення генетичних причин обтяженого акушерсько-гінекологічного анамнезу на genaх-кандидатах, що мають відношення до тромбофілії та метаболізму фолієвої кислоти, а також функціонування ренін-ангіотензинової системи.

ВИСНОВКИ

1. Виявлено носійство генів тромбофілії у жінок із невиношуванням вагітності у 100% випадків незалежно від маси тіла. Однак встановлено, що у жінок з надмірною масою тіла у 6 разів частіше виявляли поліморфізм гена F₂:20210 G>A та у 3–5 разів частіше – у гені F₅-Лейден:1691 G>A за гетеротомозиготним поліморфізмом відповідно, що свідчило про взаємозв'язок між наявністю надмірної маси тіла у жінок і мутацією чинника згортання крові F₅-Лейден. Ці жінки належать до групи вкрай високого ризику щодо виникнення тромбеморагічних ускладнень під час вагітності.

2. Аналіз генів фолатного циклу виявив високий відсоток спостереження поліморфізму MTHFR:677 C>T у 64,2% випадків у жінок із надмірною масою тіла та ожирінням та у 61,8% – у жінок із нормальною масою тіла. Однак частота визначення поліморфізму з боку MTHFR:1298 A>C була нижчою у вагітних із надмірною масою тіла – 54,2% випадків проти 40,0% у пацієнток без ожиріння. Статистично значущі відмінності спостерігалися у поліморфізмі гена MTR:2756 A>G: гетерозиготна мутація була характерніша для жінок із нормальною масою тіла – 43,6% проти 25,8% у жінок з ожирінням.

3. Дослідження на материнську тромбофілію необхідно проводити на прегравідарному етапі з метою проведення своєчасного патогенетично обґрунтованого лікування з акцентом на лікуванні у фертильному циклі, що дасть змогу покращити перинатальні наслідки у цих жінок.

2017

10 років в Україні

200

Відкрито двохсотий кабінет
для прийому клієнтів

10

РОКІВ
здоров'я в цифрах

2012

100

У медичній лабораторії
«СІНЕВО» відкрито сотий
кабінет для прийому клієнтів

1000

Мережа лабораторій «СІНЕВО»
приймає на роботу свого
тисячного співробітника

2013

2013 рік

Відкрито навчальний центр
«Школа медсестер» у Києві

Запущено онлайн-сервіс
«Особистий кабінет
зберігання результатів аналізів»

Відкрито сьому
лабораторію «СІНЕВО»
в Україні (м. Чернівці)

2014



www.synevo.ua

Розпочато
оформлення онлайн-
замовлення на аналізи

2015–2016

10 + 50 мільйонів

Виконано п'ятдесят мільйонів тестів для
більше ніж десяти мільйонів клієнтів

2009

«СІНЕВО» стає лідером
в Україні за кількістю
виконаних тестів

2010

Лабораторію
«СІНЕВО» відкрито
у місті Дніпро

2011

Відкрито наступну
лабораторію
«СІНЕВО», у Львові

1 млн

«СІНЕВО» відвідав
мільйонний клієнт

10 млн

В мережі «СІНЕВО»
виконано десяти-
мільйонний тест

Львів

Київ

Вінниця

Чернівці

Дніпро

Харків

Одеса

2009 рік

В Україні відкриваються
ще три лабораторії «СІНЕВО»:
у Вінниці, Одесі та Харкові

2007

Київ

Відкрито першу
лабораторію
«СІНЕВО»



СІНЕВО
медична лабораторія

Материнская тромбофилия как предиктор возникновения акушерских осложнений и перинатальных потерь у женщин с невынашиванием беременности в зависимости от массы тела
Ю.М. Дука

В статье дано научное и практическое обоснование своевременного выявления материнской тромбофилии на этапе планирования беременности с учетом фенотипа женщины.

Цель исследования: анализ структуры выявленных генных полиморфизмов и их влияние на течение гестационного процесса и систему гемостаза у беременных в зависимости от фенотипа.

Материалы и методы. Было отобрано 175 женщин с угрозой невынашивания беременности в возрасте от 20 до 41 лет, которые были привлечены в исследование и в дальнейшем распределены по группам: I клиническая группа (основная) – 120 (68,6%) женщин с угрозой невынашивания беременности на фоне избыточной массы тела, II клиническая группа (сравнения) – 55 (31,4%) женщин с нормальной массой тела (ИМТ 20–24,9 кг/м²) и с угрожающими для вынашивания беременности симптомами, в которых было проведено углубленное изучение состояния здоровья.

Результаты. Выявлено носительство генов тромбофилии у женщин с невынашиванием беременности в 100% случаев независимо от массы тела. Однако установлено, что у женщин с избыточной массой тела в 6 раз чаще выявляли полиморфизм гена F₂: 20210 G>A и в 3–5 раз чаще – в гене F₅-Leiden: 1691 G>A с гетеро- и гомозиготным полиморфизмом соответственно, что свидетельствовало о взаимосвязи между наличием избыточной массы тела у женщин и мутацией фактора свертывания крови F₅-Leiden. Эти женщины принадлежат к группе крайне высокого риска развития тромбогеморрагических осложнений во время беременности.

Заключение. Исследование на материнскую тромбофилию необходимо проводить на прегравидарном этапе с целью проведения своевременного патогенетически обоснованного лечения с акцентом на лечение в фертильном цикле, что позволит улучшить перинатальные исходы у этих женщин.

Ключевые слова: фенотип, беременность, невынашивание, ожирение, тромбофилия, гестационные осложнения, система гемостаза.

Maternal thrombophilia, as a predictor of the onset of obstetric complications and perinatal losses in women with loss of pregnancy, depending on body weight
Yu. M. Duka

The article gives a scientific and practical justification for the timely detection of maternal thrombophilia at the stage of pregnancy planning taking into account the phenotype of a woman.

The objective: analysis of the structure of the revealed gene polymorphisms and their effect on the course of the gestational process and the hemostasis system in pregnant women, depending on the phenotype.

Patients and methods. A total of 175 women with a threat of miscarriage at the age of 20 to 41 years were selected, who were recruited and further divided into groups: I clinical group (primary) – 120 (68.6%) women with a threat of miscarriage, body weight, II clinical group (comparisons) – 55 (31.4%) of women with normal body weight (BMI 20-24.9 kg/m²) and with symptoms threatening to bear pregnancy, in which an in-depth study of the state of health was conducted.

Results. The carriage of thrombophilia genes in women with miscarriage was revealed in 100% of cases regardless of body weight. However, it was found that the polymorphism of the F₂ gene: 20210 G>A and 3-5 times more often in the F₅-Leiden gene: 1691 G>A with hetero- and homozygous polymorphism, respectively, was found to be 6 times more frequent in women with excess body weight, respectively, testified to the relationship between the presence of excess body weight in women and the mutation of the clotting factor F₅-Leiden. These women belong to the group of extremely high risk of thrombohemorrhagic complications during pregnancy.

Conclusion. A study on maternal thrombophilia should be conducted at the pre-vaginal stage in order to conduct timely pathogenetically based treatment, with emphasis on treatment in the fertile cycle, which will improve the perinatal outcomes in these women.

Key words: phenotype, pregnancy, loss of pregnancy, obesity, thrombophilia, gestational complications, hemostasis system.

Сведения об авторе

Дука Юлия Михайловна – Государственное учреждение «Днепропетровская медицинская академия МЗ Украины», 49044, г. Днепр, ул. Вернадского, 9; тел.: (0562) 68-52-62, (050) 320-52-83. E-mail: rduka@ukr.net

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Айламазян Э.К. Наследственная тромбофилия: дифференциальный подход к оценке риска акушерских осложнений – Э.К. Айламазян, М.С. Зайнулина – Акушерство и гинекология. – 2010. – № 3. – С. 3–9.
2. Алгоритм клинко-гемостазиологического обследования в акушерско-гинекологической практике – П.А. Кирющенков, Р.Г. Шмаков, Е.В. Адамова [и др.] – Акушерство и гинекология. – 2013. – № 1. – С. 101–106.
3. Бицадзе В.О. Патогенез, принципы диагностики и профилактики осложнений беременности, обусловленных тромбофилией: Автореф. дисс. ... д-ра мед. наук: спец. 14.01.01 «Акушерство и гинекология» – В.О. Бицадзе. – М., 2004. – 41 с.
4. Бондарь Т.П. Генетические факторы развития тромбофилии у беременных – Т.П. Бондарь, А.Ю. Муратова – Вестник РУДН. Серия «Медицина». – 2012. – Т. 1, № 1. – С. 119–120.
5. Газиева И.А. Полиморфизмы генов фолатного обмена и показатели функционального состояния эндотелия в ранние сроки беременности: факторы риска развития гестационных осложнений – И.А. Газиева, Г.Н. Чистякова, В.В. Ковалев – Акушерство и гинекология. – 2013. – № 1. – С. 57–62.
6. Генный полиморфизм как фактор, предрасполагающий к привычным потерям беременности – Е.В. Алегина, Н.К. Тетрашвили, А.А. Агаджанова [и др.] – Акушерство и гинекология. – 2014. – № 4. – С. 25–31.
7. Гипергомоцистеинемия и осложнения беременности – А.Д. Макацария, Е.В. Белобородова, В.О. Бицадзе, С.М. Баймурадова. – М.: Триада-X, 2005. – 216 с.
8. Гомоцистеин, полиморфизм гена MTHFR и осложнения беременности – Е.А. Трифонова, Т.В. Габидулина, Т.А. Агаркова [и др.] – Акушерство и гинекология. – 2011. – № 2. – С. 8–15.
9. Дедов И.И. Морбидное ожирение – под ред. И.И. Дедов – М.: МИА, 2014. – 608 с.
10. Долгушина В.Ф. Генетические и приобретенные факторы тромбозов у женщин с акушерской патологией в анамнезе – В.Ф. Долгушина, Н.К. Верина – Акушерство и гинекология. – 2011. – № 3. – С. 27–31.
11. Место тромбофилии в структуре синдрома потери плода у женщин с метаболическим синдромом – Т.Б. Пшеничникова, Е.Б. Передеряева, Е.В. Донина [и др.] – Акушерство, гинекология и репродуктология. – 2013. – Т. 7, № 4. – С. 351–43.
12. Метаболический синдром и тромбофилия в акушерстве и гинекологии – А.Д. Макацария, Е.Б. Пшеничникова, Т.Б. Пшеничникова, В.О. Бицадзе. – М.: ООО «МИА», 2006. – 480 с.
13. Момот А.П. Современные методы распознавания состояния тромбофилической готовности – А.П. Момот. – Барнаул: Изд-во Алтайск. гос. ун-та, 2011. – 138 с.
14. Момот А.П. Эволюция представлений о тромбофилии и ее роли в проблемах репродукции человека – А.П. Момот, И.А. Тараненко, Л.П. Цыпкина – Акушерство и гинекология. – 2013. – № 2. – С. 4–9.
15. Озолина Л.А. Значение гипергомоцистеинемии и возможности ее коррекции в акушерской практике / Л.А. Озолина // Здоров'я України. – 2008. – № 10. – С. 63–66.
16. Полиморфизм генов фолатного обмена и болезни человека / И.Н. Фетисова, А.С. Добролюбов, М.А. Липин [и др.] // Вестник новых мед. технологий. – 2007. – Т. 10, № 1. – С. 23–28.
17. Пшеничникова Е.Б. Роль тромбофилии в развитии акушерской патологии у женщин с метаболическим синдромом – Е.Б. Пшеничникова, Т.Б. Пшеничникова, А.Д. Макацария – Акушерство и гинекология. – 2006. – № 4. – С. 15–19.
18. Реброва О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA / О.Ю. Реброва. – М.: Медиа Сфера, 2002. – 312 с.

Все указанные в статье лабораторные исследования выполняются в Медицинской лаборатории Синэво

Статья поступила в редакцию 24.10.17

Клиническая эффективность препарата Тотема в комплексной терапии гинекологических пациенток с постгеморрагической анемией в предоперационный период

Н.В. Зароченцева, Е.А. Кашина, Н.С. Меньшикова, И.Д. Рижинашвили

Московский областной НИИ акушерства и гинекологии
РОССИЙСКИЙ ВЕСТНИК АКУШЕРА-ГИНЕКОЛОГА № 3, 2010

С целью определения эффективности применения препарата Тотема обследованы 25 больных репродуктивного и перименопаузального возраста с железодефицитной анемией (ЖДА), получавших предоперационную подготовку при различных гинекологических заболеваниях (симптомная миома матки, аденомиоз, их сочетание). Установлено, что лечение гинекологических больных с ЖДА препаратом Тотема до хирургического вмешательства быстро восстанавливает гематологические показатели. Данный препарат может быть рекомендован как средство предоперационной подготовки у больных с ЖДА.

Ключевые слова: гинекологические больные, железодефицитная постгеморрагическая анемия, предоперационная подготовка, препарат Тотема.

Железодефицитная анемия (ЖДА) является общенациональной проблемой систем здравоохранения различных стран. Если в странах Западной Европы и США вопросы, связанные с дефицитом Fe, во многом решаются благодаря реализации программы Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) «Гемоглобиновое оздоровление населения», то для ряда государств, в том числе России, дефицит Fe остается серьезной медико-социальной проблемой.

ЖДА – клинико-гематологический симптомокомплекс, характеризующийся нарушением образования гемоглобина вследствие дефицита железа в сыворотке крови и костном мозге, а также развитием трофических нарушений в органах и тканях. По данным ВОЗ, в мире, население которого сейчас приближается к 6 млрд человек, около 2 млрд страдают ЖДА. Из всех анемий 80% составляет ЖДА. Возрастные группы, в которых анемия встречается чаще, – это женщины детородного возраста, беременные и дети 12–17 лет. Распространенность ЖДА у детей меняется с возрастом. В период быстрого роста дефицит железа достигает 50% и превалирует у девочек (они быстрее растут, и у них появляются менструальные кровопотери). Среди детей-близнецов и детей с опережающим обычными нормами ростом ЖДА на первом году жизни выявляется более чем в 60% случаев. В пожилом возрасте половые различия постепенно исчезают, и даже отмечается преобладание мужчин с дефицитом железа. По данным официальной статистики Минздрава России из числа родивших женщин в 1995 г. анемия имела у 34,4%, а в 2000 г. – у 43,9%. В отдельных группах населения распространенность железодефицитных состояний достигает 50% и даже 70–80%. Дефицит железа, по данным ВОЗ 1992 г., определяется у 20–25% всех младенцев, 43% детей младше 4 лет и примерно у 50% подростков (девочки) [1, 4].

Наряду с истинной ЖДА существует скрытый дефицит железа, который в Европе и России составляет 30–40%, а в некоторых регионах (Север, Северный Кавказ, Восточная Сибирь) – 50–60%.

Анемические состояния представляют значительную проблему медицины и по-прежнему привлекают внимание специалистов различных профилей: акушеров-гинекологов, гематологов, эндокринологов [3, 4]. Актуальность изучения анемий, сопровождающих большую часть гинекологической патологии, обуславливается не только их высокой частотой, но и способностью влиять на течение основного заболевания.

При этом ведущими являются ЖДА, которые диагностируют у женщин в 90% наблюдений [6, 8]. Основным фактором развития ЖДА в 80–90% является хроническая кровопотеря [5]. Именно хроническая постгеморрагическая анемия в 60–70% случаев у больных с миомой матки и аденомиозом служит показанием к оперативному лечению [4]. Необходимость хирургического лечения у больных с миомой матки, аденомиозом в сочетании с ЖДА делает актуальной быструю подготовку больных к операции, а также определяет оптимизацию ведения послеоперационного периода и периода реабилитации. До настоящего времени наиболее распространенным методом лечения анемии средней и тяжелой степени и быстрой подготовки больных к гистерэктомии являлась гемотрансфузия. Однако ряд таких медицинских факторов, как наличие у доноров инфекций (вирусные гепатиты, ВИЧ-инфекция, ВПГ-инфекция и др.), подавление эндогенного эритропоэза, образование ложных групповых антител, аллергические реакции, развитие почечной недостаточности, и не менее важных такие социальные факторы, как снижение количества практически здоровых доноров, высокая инфицированность населения, страх заражения инфекциями, религиозные убеждения, резко ограничивают использование гемотрансфузии. Одним из направлений в лечении ЖДА является поиск препаратов, которые быстро купируют выраженные проявления дефицита железа и связанные с ним метаболические изменения в тканях и могут использоваться для подготовки больных к операции и в послеоперационный период.

ЖДА при миоме матки является тем патологическим фоном, на котором возникают послеоперационные осложнения, поэтому правильная и своевременная коррекция анемии в предоперационный период – одна из важных составляющих успешного результата операции.

В условиях недостаточного снабжения тканей кислородом и дефицита АТФ наблюдается активация процессов перекисного окисления липидов, что может вызвать окисление железа гема и образование метгемоглобина, ко-

Таблица 1
Распределение анемии по степени тяжести

Степень тяжести	Уровень Hb крови, г/л
Легкая	110-90
Средняя	90-70
Тяжелая	Менее 70

торый не способен транспортировать кислород. Следствием активации свободнорадикальных фракций может быть усиление липидной перекисидации клеточных и субклеточных мембран, липопротеинов плазмы, белков, аминокислот, приводящее к образованию токсичных продуктов распада. «Золотым стандартом» лечения ЖДА является назначение препаратов железа (ПЖ).

ЖДА характеризуется снижением гемоглобинового фонда. Основными лабораторными критериями ЖДА являются:

- низкий цветовой показатель ($<0,85$);
- гипохромия эритроцитов;
- снижение средней концентрации гемоглобина в эритроците;
- микроцитоз, пойкилоцитоз эритроцитов (в мазке периферической крови);
- уменьшение количества сидеробластов в пунктате костного мозга;
- уменьшение содержания железа в сыворотке крови ($<12,5$ мкмоль/л); повышение общей железосвязывающей способности сыворотки >85 мкмоль/л (показатель «голодания»);
- снижение уровня ферритина в сыворотке крови (<15 мкг/л).

Уровень ферритина определяет запас железа в организме, являясь надежным тестом для диагностики дефицита железа. О тяжести течения болезни (легкая, средняя и тяжелая степени анемии) судят по уровню гемоглобина (табл. 1).

Железо – жизненно важный для человека элемент, входит в состав гемоглобина, миоглобина, играет первостепенную роль во многих биохимических реакциях. Находясь в комплексе с порфирином и будучи включенным в структуру соответствующего белка, железо не только обеспечивает связывание и высвобождение кислорода, но и принимает участие в ряде важных окислительно-восстановительных процессов. В норме процессы обмена железа в организме строго регулируются, поэтому их нарушение сопровождается его дефицитом или избытком. Естественно, в организме есть приспособительные механизмы для предотвращения ферродефицита: в частности, повышение всасываемости железа в тонкой кишке. Однако если не устранить причину ферродефицита, происходит «срыв» адаптационных механизмов.

Но железо не является единственным микроэлементом, участвующим в кроветворении. Велика роль и других незаменимых микроэлементов. Результаты многочисленных исследований свидетельствуют о том, что медь и марганец тесно связаны с обменом железа и, следовательно, участвуют в кроветворении.

Медь – один из основных незаменимых микроэлементов, входящих в состав ферментов, опосредующих в организме такие процессы, как дыхание и эритропоэз [7, 8]. Она необходима для эритро- и гранулоцитопоэза, участвует в созревании и стимуляции ретикулоцитов и других гемопоэтических клеток путем активации цитохромоксидазы. Кроме того, медь участвует в биохимических процессах как составная часть электронпереносящих белков,

т.е. более чем 90% циркулирующих в крови белков, осуществляющих реакции окисления органических субстратов молекулярным кислородом. Дефицит меди может блокировать активность медьсодержащего фермента супероксиддисмутазы, ответственного за ингибирование процессов перекисного окисления липидов мембран клеток. Медь находится в тесной связи с обменом железа. Нарушения обмена железа могут сопровождаться изменениями содержания церулоплазмينا и меди в сыворотке крови.

Другим незаменимым микроэлементом является марганец, являющийся кофактором многих мультиферментных систем, детерминирующих важные биохимические и физиологические процессы: синтез нуклеиновых кислот, метаболизм различных гормонов. Марганец – это эссенциальная часть супероксиддисмутазы, играющей ключевую роль в регуляции свободнорадикальных процессов клеточного метаболизма.

Порфирин марганца выделен из эритроцитов, что свидетельствует о его роли в метаболизме компонентов крови. В экспериментальных работах по изучению недостатка марганца сообщается об одновременном снижении уровня гемоглобина (Hb) [5]. Замечено, что терапевтическая комбинация железо-марганец лучше удовлетворяет потребности женщин в этих двух элементах, чем изолированное поступление только железа [2]. Имеются данные об участии марганца в синтезе функционально способных молекул Hb по неизвестным механизмам, требующим дальнейшего изучения [7].

Модификации лечения ЖДА в основном сводятся к различным комбинациям ПЖ с другими препаратами, чаще с витаминами, микроэлементами и антиоксидантами.

Оптимальное сочетание важнейших элементов, необходимых для лечения анемии у гинекологических больных с кровопотерями при быстрой подготовке пациентов к оперативному вмешательству, мы находим в препарате Тотема («Лаборатория Иннотек Интернациональ», Франция). Тотема содержит, помимо железа, медь и марганец, причем в виде органических солей.

Целью исследования явилось определение эффективности применения препарата Тотема в комплексной терапии у гинекологических пациенток с постгеморрагической анемией в предоперационный период.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Обследованы 25 пациенток репродуктивного и перименопаузального возраста с ЖДА, получавших предоперационную подготовку при различных гинекологических заболеваниях, в условиях научно-консультативного отделения МОНИИАГ в 2009–2010 гг. Возраст больных колебался от 26 до 53 лет, большинство больных – 17 (68%) – были в возрасте 36–45 лет. В возрасте от 26 до 35 лет было 2 (8%) больных, от 36 до 45 лет – 17 (68%), от 46 до 53 лет – 6 (25%).

Показаниями к оперативному лечению являлись миома матки гигантских размеров – у 5 (20%) пациенток; миома матки с центростремительным ростом узла – у 9 (36%), быстрый рост миомы матки – у 4 (16%). Узловая форма аденомиоза выявлена у 2 (8%), сочетание миомы матки и аденомиоза наблюдалось у 7 (28%). У всех пациенток имелись нарушения менструального цикла по типу мено- и метроррагий. У 12 (48%) больных в анамнезе производились гистероскопия, раздельное диагностическое выскабливание стенок полости матки и цервикального канала. При гистологическом исследовании соскобов обнаружены гиперплазия эндометрия у 8 (32%) больных, полипы эндометрия – у 4 (16%).

Таблица 2

Клинические проявления анемии у обследованных больных до лечения препаратом Тотема и после него

Симптом заболевания	Анемия легкой степени тяжести (n=9)			Анемия средней степени тяжести (n=16)			
	До лечения		После лечения	До лечения		После лечения	
	Абс. число	%		Абс. число	%	Абс. число	%
Бледность кожи и слизистых оболочек	4	44	0	12	75	4	25
Слабость	3	33	0	7	45	2	12
Повышенная утомляемость	2	22	0	11	69	3	19
Головокружение, головная боль	-	-	0	3	19	1	6
Одышка при физической нагрузке	-	-	-	2	12	0	0
Ощущение сердцебиения	-	-	-	1	6	0	0
Раздражительность, нервозность, плаксивость	-	-	-	1	6	0	0
Снижение памяти и внимания	-	-	-	1	6	0	0
Сонливость днем и плохое засыпание ночью	-	-	-	1	6	0	0

Таблица 3

Показатели клинического анализа крови до лечения препаратом Тотема и после него, М±m

Показатель	Анемия легкой степени тяжести (n=9)		Анемия средней степени тяжести (n=16)	
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
Гемоглобин, г/л	98±0,8	116±1,3	76±0,7	91±0,8
Эритроциты, × 10 ¹² /л	3,0±0,005	3,2±0,06	2,6±0,05	2,8±0,05
Цветовой показатель	0,83±0,04	0,9±0,05	0,76±0,03	0,84±0,04

При оценке степени тяжести анемии по уровню гемоглобина была выявлена анемия легкой степени у 9 (36%) пациенток (Hb 110–90 г/л), средней степени тяжести (Hb 90–70 г/л) – у 16 (64%).

Лечение пациенток с ЖДА проводилось препаратом Тотема. Доза препарата составила 100 мг железа в сутки (по 10 мл раствора – 50 мг железа для приема внутрь 2 раза в день.) Препарат Тотема содержит, помимо железа, медь и марганец, быстро повышает уровень гемоглобина в крови и удобен для лечения анемии в предоперационный период. Определение содержания гемоглобина, цветового показателя, числа эритроцитов осуществлялось через 14 дней от начала лечения.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Клиническая картина ЖДА складывалась из общих симптомов анемии, обусловленных гемической гипоксией, и признаков тканевого дефицита железа. Клиническая симптоматика в большей степени проявлялась при средней тяжести анемии, при легком течении болезни пациентки могли никаких жалоб не предъявлять, и объективными признаками анемии служили только лабораторные показатели. Общеанемический синдром проявлялся бледностью кожи и слизистых оболочек, слабостью, повышенной утомляемостью, головокружением, головной болью, одышкой при физической нагрузке, ощущениями сердцебиения, мелькания «мушек» перед глазами при невысоком уровне АД, сонливостью днем и плохим засыпанием ночью, раздражительностью, нервозностью, плаксивостью, снижением памяти и внимания, ухудшением аппетита. Выраженность жалоб зависела от адаптации к анемии. Основными жалобами у пациенток с ЖДА были повышенная утомляемость и слабость. До лечения повышен-

ная утомляемость беспокоила 2 (22%) больных с ЖДА легкой степени и 11 (68%) пациенток с ЖДА средней степени тяжести, слабость отмечалась у 3 (30%) и 7 (43%) соответственно (табл. 2). После лечения препаратом Тотема в течение 2 нед пациентки с анемией легкой степени тяжести жалоб не предъявляли, у 3 (18%) больных с анемией средней степени тяжести сохранялась утомляемость, слабость – у 2 (12%).

Объективным критерием эффективности терапии при предоперационной подготовке являлось повышение концентрации гемоглобина (табл. 3). У больных с ЖДА легкой степени тяжести значимое достоверное увеличение уровня гемоглобина составило 18% от исходного, при средней степени тяжести – 17%. Количество эритроцитов, исходно сниженное, повышалось на 10% у пациенток с ЖДА легкой степени тяжести и на 8% – у больных анемией средней степени тяжести. Указанная тенденция наблюдалась при анализе изменений уровня цветового показателя.

Побочные реакции на введение препарата Тотема были отмечены у одной (4%) больной в виде изжоги и чувства тяжести в эпигастриальной области. Данные проявления не требовали специального лечения и самостоятельно купировались при отмене препарата.

ВЫВОДЫ

1. Проведение терапии у гинекологических больных с ЖДА препаратом Тотема до хирургического вмешательства быстро восстанавливает гематологические показатели, хорошо переносится.

2. Препарат Тотема может быть рекомендован для лечения пациенток с гинекологической патологией, осложненной ЖДА легкой и средней степени тяжести, в качестве предоперационной подготовки.

Clinical efficacy of Totema in complex therapy for gynecological patients with posthemorrhagic anemia in the preoperative period
N.V. Zarochentseva, E.A. KAshina, N.S. Menshikova, I.D. Rizhinashvili

To define the efficiency of using totema, the investigators examined 25 reproductive age and perimenopausal patients with iron-deficiency

anemia (IDA) who received preoperative preparation in various gynecological diseases (symptomatic uterine myoma, adenomyosis, and their concurrence). Preoperative therapy with totema rapidly restored hematological parameters in gynecological patients with IDA. This drug may be recommended as a means of preoperative preparation in these patients.

Key words: *gynecological patients, iron-deficiency anemia, posthemorrhagic iron-deficiency anemia, preoperative preparation, Totema.*

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Аркадьєва Г.В. Диагностика и лечение железодефицитных анемий: Учебно-методическое пособие. М 1999; 58.
2. Барабанова О.Э. Оптимизация тактики ведения больных с миомой матки и анемией: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М 2004; 24.
3. Белошевский В.А., Гребенникова Л.Г., Бакалов В.И. Диагностика и лечение железодефицита у больных с хроническими заболеваниями. Научно-медицинский вестник Центрального Черноземья 2002; 10: 17–24.
4. Воробьев П.А. Анемический синдром в клинической практике. М 2001; 165.
5. Квашенко В.Л., Айкашев С.А., Богослов Ю.Л. и др. Современные подходы к лечению железодефицитных состояний у женщин. Перинатол. и педиатрия 2002; 1.
6. Ковалева Л. Железодефицитная анемия. Врач 2002; 12: 4–9.
7. Профилактика и лечение железодефицитных состояний мультиэлементным препаратом «Тотема»: Методические рекомендации. Ташкент 2001; 24.
8. Шеффер Р.М., Гаше К., Хух Р., Крафт А. Железное письмо: Рекомендации по лечению железодефицитной анемии. Гематол. и трансфузиол. 2004; 49: 4: 40–48.

ПОЛІЖИНАКС

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Категорія відпуску. За рецептом.

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

Peculiarities of hormonal homeostasis and its role in implementation of proflative processes of exo-endocervix in the background cervical lesions associated with functional ovarian cysts

N.I. Matviyuk, O.M. Makarchuk

Ivano-Frankivsk National Medical University

It is known that the cervix is a hormone-dependent organ, indicating a certain unity of pathogenetic mechanisms underlying the development of the background cervical lesions.

The objective: to evaluate the peculiarities of the hormonal status of the background cervical lesions in women of reproductive age with benign ovarian tumours.

Patients and methods. It has been performed an assessment of the hormonal homeostasis state by studying the steroid and gonadotropic hormones in the blood of women with the background cervical lesions (BCL) and functional ovarian cysts (the main group 60 patients) and women with surgical interventions on the ovaries with tumours (comparative group (60 patients)). The control group consisted of 20 healthy women.

Results. The bacteriological and bacterioscopic examination revealed high rates of contamination with urogenital infection in women of both groups (94,2%); special attention should be paid to the high degree of infection of the urogenital mucous membrane in the patients of the first group under study. The extended colposcopy showed that patients of the first group had ectopy of cylindrical epithelium 2,9 times more often, endometriosis of the cervix and polyps – twice as often, 13,3% of women had condylomatous cervicitis as a manifestation of papillomavirus infection. While in patients of the second group endocervicitis was diagnosed 2,5 times more often, and erosive uterine cervical ectropion – 1,8 times more often ($p < 0,05$). It should be noted that in 94 cases (78,9%), cytological smears were classified according to type II cytograms – inflammatory type of smear, in 32,5% of which the proliferative epithelial changes were detected. In both groups patients tended to increase the prolactin concentration in their blood by 1,8 times and testosterone by 1,6 times, indicating functional hyperprolactinemia and hyperandrogenemia in this category of women.

Conclusion. Patients with endocrine dysfunction on the background of ovarian tumour formations and BCL suffer more often from ectopy of the cylindrical epithelium, proliferating endocervicosis and endometriosis of the cervix, which is obviously associated with a significant percentage of infections in this group, including viral aetiology, and also with prolonged dys hormonal changes in the reproductive sphere of the female body.

Key words: benign tumours of ovaries, background cervical lesions, hormonal state, vaginal microbiocenosis.

It is known that the cervix is a hormone-dependent organ, indicating a certain unity of pathogenetic mechanisms underlying the development of the background cervical lesions (BCL). However, anatomically and functionally, the cervix is, to some extent, an autonomous organ, and therefore many aspects of its pathology, including the association with ovarian tumour formations, remain unexplored [1, 3].

At present, great attention is paid to the condition of the cervix in a variety of infectious diseases, especially in papillomavirus infection [4, 6]. Some literary reports demonstrated that in endometriosis the frequency of exocervix pathology was 3 times, and endocervicitis – 13 times higher than in the population. Recently, there has been noticed evidence of the role of functional hormonal disorders in the pathogenesis of the background cervical lesions, which show an increase in their frequency by 5 times in menstrual cycle disorders [1–3, 6, 7]. However, literature data on the frequency of exo-endocervix pathological processes in benign ovarian tumours and after surgical recovery and ovarian tissue injury as a result of such interventions, peculiarities of clinical course, structure and frequency of recurrences are single and controversial [2, 5].

All of the above mentioned has become the basis for our scientific research.

The objective: to evaluate the peculiarities of the hormonal status of the background cervical lesions in women of reproductive age with benign tumours of the ovaries.

PATIENTS AND METHODS

According to the goal and objectives of the study, we considered it advisable to study the state of hormonal homeostasis based on the evaluation of the level of steroid and protein gonadotropic hormones of the follicle stimulating hormone (FSH), luteinizing hormone (LH) and prolactin) in the blood in women with BCL and functional ovarian cysts (the main group – 60 patients) and in the comparison group (60 patients) with ovarian surgical interventions. The control group consisted of 20 healthy women. Hormonal examinations were carried out in the first (5–7 days) and in the second phase (21–23 days) of the ovarian-menstrual cycle (OMC). The state of the cervix was assessed on the data of the visual examination, extended colposcopy, bacterioscopic, cytological and morphological methods of investigation. The obtained results were processed by the method of variational mathematical statistics.

RESULTS

According to literature data, women of active reproductive age suffer from the diseases of the cervix most commonly [3, 6], which is also confirmed by our research – the proportion of patients under 30 years old was two-thirds in the studied groups. Studying the social status, it was found that more than in half of the cases, pathological changes in the cervix were observed in women with a lower social status – unemployed, as well as students and persons with unstable work places.

In the first group, the ectopy of the cervix was diagnosed in 22 (36,67%) patients, in 7 (11,60%) – cervical polyps, in 31 (51,67%) – endo-exocervicitis, while 38,9% of women of the second group had endo- and exocervicitis, in 11 (18,3%) cases

actual erosion was diagnosed, and 26 patients (43,33%) suffered from ectopy of the cylindrical epithelium of the cervix, and the most severe pathological processes in the form of leukoplakia were diagnosed in patients with hyperandrogenism.

The bacteriological and bacterioscopic examination revealed high rates of contamination with urogenital infection in women of both groups (94,2%); special attention should be paid to the high degree of infection of the urogenital mucous membrane in the patients of the first group with BCL and ovarian tumour formations. On the basis of a comprehensive assessment, the following types of microbiocenosis were distinguished in women of the studied groups: in patients of the first group with almost identical frequency, two pathological types of dysbiosis – non-specific vaginitis and bacterial vaginosis were distinguished, whereas in the second group of patients the clinical manifestations of bacterial vaginosis and candidiasis vaginitis prevailed in two thirds of observations (68,3%) ($p < 0,05$).

Data, obtained during the examination of women with BCL associated and tumour ovarian formations, determined the individual tactics for the further treatment of such patients, as well as the choice of the therapeutic program.

In assessing the degree of hormonal dysfunction, the most common pathologies among patients were polycystic ovary syndrome (PCOS) – 51,67%, hyperprolactinemia – 20,83% of cases and luteal-phase defect – 27,50% of patients.

This allowed to identify groups of patients with hyperandrogenic states, which included the majority of patients, mainly with PCOS, women whose testosterone levels are within normal range or slightly elevated, as well as patients with luteal-phase defect; the majority of patients suffered from chronic anovulation. The extended colposcopy in patients of the first group revealed ectopy of the cylindrical epithelium 2,9 times more often ($p < 0,05$), endometriosis of the cervix and polyps – twice as often ($p < 0,05$), in 8,3% of cases – acute period of herpetic infection was confirmed, 13,3% of women had condylomatous cervicitis as a manifestation of papillomavirus infection., whereas in the second group, cervicitis ($p < 0,05$) was more often diagnosed in the second group ($p < 0,05$), and 1,8 times more often – eroded ectropion Cervix ($p < 0,05$). It should be noted that in 94 cases (78,9%), cytological smears were classified according to type II cytograms – inflammatory type of smear, of which 32,5% showed proliferative changes in the epithelium. While in patients of the second group cervicitis was diagnosed 2,5 times more often, and erosive uterine cervical ectropion – 1,8 times more often ($p < 0,05$). It should be noted that in 94 cases (78,9%), cytological smears were classified according to type II cytograms – inflammatory type of smear, in 32,5% of which the proliferative epithelial changes were detected.

In the context of the expediency of evaluating the hormonal imbalance in women with BCL associated with functional ovarian cysts, we conducted a study on the concentration of major gonadotropic and steroid hormones in the dynamics of OMC. Patient work-up on the 5–7th day of the menstrual cycle in the second group indicated a certain decrease in the FSH concentration compared to the patients of the control group ($p > 0,05$). The levels of LH were significantly higher (by 33,04%), than in healthy women ($p > 0,05$), which testifies to significant disturbances of gonadotropic hormones production in this category of patients even in the first phase of the ovarian-menstrual cycle. Besides, in this group of patients, there was no fluctuation in the concentration of estradiol and an increase in the level of progesterone (by 52,06%).

In both groups patients tended to increase the prolactin concentration in their blood by 1,8 times and testosterone by 1,6 times, indicating functional hyperprolactinemia and hyperandrogenemia in this category of women.

The most significant ($p < 0,05$) changes in concentrations of

gonadotropic and sex hormones in patients with BCL associated with functional ovarian cysts, were revealed in the second phase of the ovarian-menstrual cycle, especially in patients of the first group. In this category of women, the concentration of LH was increased by 2,6 times, and FSH – by 1,5 times. Besides, on the 21st–23rd days of the ovarian-menstrual cycle, an increase in the concentration of estradiol (by 1,6 times, $p < 0,05$) was observed against the background of a significant decrease in the progesterone concentration (by 3,2 times, $p < 0,05$). It was also a tendency of increasing the concentration of prolactin (by 1,9 times) and testosterone (by 1,6 times). We revealed the disturbance in prolactin-secreting function of the pituitary gland with a significant increase in the level of the hormone, especially in the second phase of the OMC, but in the background of the initial hyperprolactemia. It undoubtedly influences on the regulation of the ovarian function, namely: retardation of follicular maturation and decrease of functional activity of the corpus luteum. In addition, prolactin stimulates the growth of estradiol receptors in epithelial cells and increases their receptive sensitivity, causing an active proliferative effect of even small concentrations of estrogenic hormones. It leads, along with other factors, to additional prerequisites for the development of hyperplastic and dysplastic changes. Taking into account the fact that prolactin may increase the effect of testosterone, it's expectable that patients with BCL associated with functional ovarian cysts and hyperprolactinemia, along with the disturbances of the mechanism of cytoplasmic attachment of progesterone, have an enhanced process of androgens joining [1, 3]. Clinical signs of hyperandrogenemia in one third of the patients of the study groups may indicate the enhancement of the androgenic activity of the ovaries and adrenal glands.

Thus, on the 21st–23rd day of the menstrual cycle patients with BCL associated with functional cysts of the ovaries, have a significant reduction (by 3,2 times) in the progesterone concentration, that is, there is an absolute progesterone deficiency ($p < 0,05$), whereas for a group of women with operated ovaries a relative hypoeestrogenemia is typical (estradiol production is moderate compared to control data). The revealed disturbances of gonadotropic and sex hormones synthesis and, as a result, the change in the hormonal saturation of the vaginal epithelium, as the target organ, were one of the reasons for our studies, highlighted in the chapters of further scientific research, namely the study of the peculiarities of the vaginal microbiocenosis, since the state of this system is directly related with the hormonal homeostasis of the body.

Thus, in patients with BCL associated with functional cysts of the ovaries, significant disturbances of the normal rhythm of secretion and blood contents of gonadotropic and ovarian hormones with an increase in the content of gonadotrophins in the second phase of the cycle on the background of relative hyperprolactinemia, hyperandrogenemia and insufficient secretion of progesterone, were revealed. Besides, the level of the estrogen pool was elevated in patients with functional ovarian cysts and reflected the depression of its synthesis in the case of operative ovarian tissue injury.

The analysis of the obtained results proves the polyetiologic nature of background cervical diseases in women with benign tumours of the ovaries, the main causes are both hormonal and infectious factors, the interaction of which leads to the formation of a closed circle that supports the pathological process. Therefore, when choosing treatment tactics it is necessary to take into consideration all the links in this chain.

CONCLUSIONS

It has been demonstrated on the basis of the conducted scientific research, the necessity of a compulsory detailed examination of the cervix in patients with ovarian benign tumour forma-

tions applying expanded colposcopy, cytological and histological examination, as these women are at risk for the development of cervical diseases.

Increased LH secretion in patients with BCL associated with functional ovarian cysts, especially in surgical intervention, enhances the synthesis of steroid hormones precursors, which results in induced androgens production, leading to high levels of testosterone in the blood either at the upper limit of norm, or with an excess of reference indices in healthy women. All patients with BCL associated with functional ovarian cysts had a disturbance in the prolactin-secreting function of the pituitary gland with a significant increase in the level of the hormone, especially in the second phase of the OMC, but with the background of the initial hyperprolactemia, which, along with other factors, creates additional conditions for the development of hyperplastic hyperplasia and dysplastic changes.

Disorders in the synthesis of LH and FSH in patients with BCL associated with ovarian functional cysts, increased concentrations of estradiol, especially in patients of the first group, lead

to disturbances of folliculogenesis, ovulation and subsequent secretory rearrangements of the endometrium and cyclic changes in the surface epithelium of the cervix. It is obvious that in this category of patients the degree of unbalance of steroid hormones was raised against the background of chronic inflammatory processes that accompany the development of ovarian benign tumour formations.

Analysis of histological conclusions allowed to mark in the first group the increase almost by three times the data for proliferating endocervicosis, while the permanent endocervical disease was registered twice less, and the percentage of endometriosis of the cervix was significantly different ($p < 0,05$). Patients with endocrine dysfunction in the background of the ovarian tumour formations and BCL more often suffer from the ectopy of the cylindrical epithelium, proliferating endocervicosis and endometriosis of the cervix, which is obviously connected with a significant percentage of infections in this group, including viral aetiology, and also with prolonged dishormonal changes in the reproductive sphere of the female body.

Особенности гормонального гомеостаза и его роль в реализации пролиферативных процессов экзо- и эндоцервикса при фоновых заболеваниях шейки матки, ассоциированных с функциональными кистами яичников
Н.И. Матвийкив, О.М. Макачук

Известно, то шейка матки – это гормонально зависимый орган, что свидетельствует об определенной общности патогенетических механизмов, которые лежат в основании развития фоновых процессов в шейке матки.

Цель исследования: оценивание особенностей гормонального статуса фоновых заболеваний шейки матки (ФЗШМ) у женщин репродуктивного возраста с доброкачественными опухолями яичников.

Материалы и методы. Проведено оценку состояния гормонального гомеостаза путем исследования стероидных и гонадотропных гормонов в крови женщин с ФЗШМ и функциональными кистами яичников (основная (первая) группа – 60 пациенток) и женщин с оперативными вмешательствами на яичниках по поводу опухолевидных новообразований (группа сравнения (вторая) – 60 пациенток). В контрольную группу вошли 20 здоровых пациенток.

Результаты. Проведенное бактериологическое и бактериоскопическое исследование констатировало высокие показатели инфицированности урогенитальной инфекцией у женщин обеих обследованных групп (94,2%). Особенно привлекает внимание высокая степень инфицированности слизистых оболочек урогенитального тракта у пациенток первой группы. При проведении расширенной кольпоскопии у пациенток первой группы установлено в 2,9 раза чаще эктопию цилиндрического эпителия, в два раза чаще – эндометриоз шейки матки и полипы, у 13,3% – выявлено кондиломатозный цервицит как проявление папилломавирусной инфекции, тогда как во второй группе в 2,5 раза чаще диагностировали эндоцервицит, в 1,8 раза чаще – эрозированный эктропион шейки матки ($p < 0,05$). Следует отметить, что в 94 (78,9%) случаях цитологические мазки были классифицированы по II типу цитогаммы – воспалительный тип мазка, из них у 32,5% были выявлены пролиферативные изменения эпителия. В обеих исследованных группах пациенток наблюдали тенденцию к повышению в крови концентрации пролактина в 1,8 раза и тестостерона – в 1,6 раза, что свидетельствует о функциональной гиперпролактинемии и гиперандрогении у данной категории женщин.

Заключение. У пациенток с эндокринной дисфункцией на фоне опухолевидных новообразований яичников и фоновыми заболеваниями шейки матки чаще отмечено эктопию цилиндрического эпителия, пролиферирующий эндоцервикоз и эндометриоз шейки матки, что наверняка связано со значительной долей инфицирования в данной группе, в том числе и вирусной этиологии, а также с длительными дисгормональными изменениями репродуктивной сферы женского организма.

Ключевые слова: доброкачественные опухоли яичников, фоновые заболевания шейки матки, гормональный статус, микробиоценоз вагины.

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

Відомо, що шийка матки є гормонозалежним органом, що свідчить про певну спільність патогенетичних механізмів, які є підґрунтям для розвитку фонових процесів у шийці матки.

Мета дослідження: оцінювання особливостей гормонального статусу фонових захворювань шийки матки (ФЗШМ) у жінок репродуктивного віку із доброякісними пухлинами яєчників.

Матеріали та методи. Проведено оцінювання стану гормонального гомеостазу шляхом дослідження стероїдних та гонадотропних гормонів у крові жінок із ФЗШМ та функціональними кістами яєчників (основна (перша) група – 60 пацієнток) та жінок із оперативними втручаннями на придатках з приводу пухлинних новоутворень (група порівняння (друга) – 60 пацієнток). У контрольну групу увійшли 20 здорових жінок.

Результати. Проведене бактеріологічне та бактеріоскопічне дослідження виявило високі показники інфікованості урогенітальної інфекцією у жінок обох досліджуваних груп (94,2%). Особливо привертає увагу високий ступінь інфікованості слизових оболонок урогенітального тракту у пацієнток першої групи дослідження. Під час проведення розширеної кольпоскопії у пацієнток першої групи у 2,9 разу частіше було виявлено ектопію циліндричного епітелію, удвічі частіше – ендометріоз шийки матки та поліпи, у 13,3% – діагностовано кондиломатозний цервіцит як прояв папіломавірусної інфекції, тоді як у другій групі у 2,5 разу частіше діагностовано ендоцервіцит та у 1,8 разу частіше – ерозований ектропіон шийки матки ($p < 0,05$). Слід зазначити, що у 94 (78,9%) випадках цитологічні мазки були класифіковані за II типом цитограми – запальний тип мазка, із них у 32,5% були виявлені проліферативні зміни епітелію. У пацієнток обох досліджуваних груп спостерігалася тенденція до підвищення у крові концентрації пролактину 1,8 разу та тестостерону – в 1,6 разу, що є свідченням функціональної гіперпролактинемії та гіперандрогенії у даній категорії жінок.

Висновок. У пацієнток із ендокринною дисфункцією на тлі пухлинних новоутворень придатків та фоновими захворюваннями шийки матки частіше відзначали ектопію циліндричного епітелію, проліферирующий ендоцервікоз та ендометріоз шийки матки, що напевне пов'язано зі значним відсотком інфікування у даній групі, у тому числі і вірусної етіології, а також з тривалими дисгормональними змінами репродуктивної сфери жіночого організму.

Ключові слова: доброякісні пухлини яєчників, фонові захворювання шийки матки, гормональний статус, микробиоценоз піхви.

Сведения об авторах

Макарчук Оксана Михайловна – Кафедра акушерства и гинекологии НИИ ПО ДВНЗ «Ивано-Франковский национальный медицинский университет», 76000, г. Ивано-Франковск, ул. Галицкая, 2

Матвийкив Назар Игоревич – Кафедра акушерства и гинекологии НИИ ПО ДВНЗ «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. Voznesenskaya N.V., Kozhemyatova I.V., Albutova M.L. (2009). Diagnosticheskaya znachimost' metoda izucheniya morfologii tservikal'noy slizi dlya otsenki urovnya gormonal'noy nasyschennosti v dinamike menstrual'nogo tsikla [Diagnostic significance of the method of studying the morphology of cervical mucus for assessing the level of hormonal saturation in the dynamics of the menstrual cycle]. *Materiály Vserossiyskoy konferentsii "Innovatsionnyye tekhnologii ranney diagnostiki i lecheniya v meditsinskoy praktike"*. Ul'yanovsk, 84–89 (in Russian).
2. Herasymova T.V. (2014). Optymizatsiya diahnostyky ta likuvannya funktsional'nykh kyst yayechnykh [Optimization of diagnostics and treatment of functional ovarian cysts]. *Meditsynskiy aspekt y zdrav'ya zhenshchiny*, 5(80), 65–73 (in Ukrainian).
3. Grigoryan O.R., Uzhegova Zh.A., Andreyeva E.N. (2007). Rol' endogennykh polovykh steroidov v geneze predrakovykh zabolevaniy i raka sheyki matki pri endokrinopatiyakh [The role of endogenous sex steroids in the genesis of precancerous diseases and cervical cancer in endocrinopathies]. *Problemy endokrinologii*, 53(2), 15–19 (in Russian).
4. Zhuk S.I., Nozhvina E.A. (2006). Sostav mikroflory kishechnika i vlagalishcha u zhenshchin rannego reproduktivnogo vozrasta na fone disgormonal'nykh rasstroystv [Composition of microflora of the intestine and vagina in women of early reproductive age against the background of dishormonal disorders]. *Zbirnyk naukovykh prats' asotsiatsiyi akusher-hinekologiv Ukrayiny*. K.: Intermed, 273–276 (in Russian).
5. Kulakov V.I., Gataulina R.G., Sukhikh G.T. (2005). Izmeneniya reproduktivnoy sistemy i ikh korrektsiya u zhenshchin s dobrokachestvennymi opukholyami i opukholevidnymi obrazovaniyami yaichnikov [Changes in the reproductive system and their correction in women with benign tumours and tumour-like formations of the ovaries]. *M. Triada-Kh*, 256 (in Russian).
6. Rogovskaya S.I., Mikheyeva I.V., Shipulina O.Yu., Minkina G.N., Podzolkova N.M., Radzinskiy V.E., Shipulin G.A. (2012). Rasprostranennost papillomavirusnoy infektsii v Rossii [Prevalence of papillomavirus infection in Russia]. *Epidemiologiya i vaksynoprofilaktika*, 1, 25–33 (in Russian).
7. Yunher V.I. (2010). Otsinka mikrobiotsenozy pikhyv pry fonovykh protsesakh shhykly matky na tli mistsevoyi imunokorektsiyi [Estimation of vaginal microbiocenosis in background processes of the cervix in the setting of local immunocorrection]. *Tavricheskiy mediko-biologicheskyy vestnik. Trudy Krymskogo gosudarstvennogo universiteta im. S.I. Georgiyevskogo. Problemy, dostizheniya i perspektivy razvitiya mediko-biologicheskikh nauk i prakticheskogo zdoravookhraneniya*, 149(IV), 303 (in Ukrainian).

Статья поступила в редакцию 14.07.17

ДО УВАГИ АВТОРІВ! АЛГОРИТМ РЕЄСТРАЦІЇ ORCID

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Сучасні підходи до лікування бактеріального вагінозу та змішаних неспецифічних вагінітів

О.В. Голяновський, В.В. Мехедко, М.А. Будченко

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

Мета дослідження: оцінювання ефективності лікування жінок з різними дисбіотичними станами піхви препаратом Ліменда.

Матеріали та методи. У дослідженні брали участь 58 жінок репродуктивного віку з БВ та змішаними неспецифічними вагінітами. В основну групу увійшли 30 жінок, лікування яких проводили препаратом Ліменда. У контрольну групу увійшли 28 жінок, лікування яких проводили за стандартною схемою з використанням комбінації препаратів.

Результати. За результатами контрольних аналізів повна елімінація збудників відбулась у 29 (96,67%) пацієнток основної групи та у 26 (92,86%) пацієнток контрольної групи. Через 5 днів після лікування під час контрольного візиту усі 30 (100%) жінок основної групи відзначили повне зникнення симптомів, а 2 (7,14%) пацієнтки контрольної групи скаржились на незначний дискомфорт у піхві, що потребувало продовження лікування.

Заключення. Для лікування неспецифічних вагінітів та бактеріального вагінозу, особливо хронічних та часто рецидивуючих форм, краще використовувати комбіновані місцеві засоби. Результати даного дослідження достовірно свідчать про високу ефективність комбінованого препарату Ліменда порівняно зі стандартними схемами лікування.

Ключові слова: вагініт, бактеріальний вагіноз, біоценоз піхви, умовна резистентність, метронідазол, міконазол, Ліменда.

Жіноче здоров'я – один з основних факторів здоров'я нації, Жадже лише здорова жінка фізично і психічно може виносити вагітність і народити на світ здорових дітей. Проте саме з початком статевого життя відбувається дебют та значною мірою зростає частота жіночих захворювань, серед яких переважають запальні захворювання сечостатевих органів, спричинені патогенними і умовно-патогенними мікроорганізмами. Важливість проблеми полягає у можливих наслідках захворювань, що призводять до ускладнень, пов'язаних з репродуктивною функцією, зниження фертильності та якості життя хворих у цілому. Слід зауважити, що серед запальних захворювань жіночої статеві системи вагініти посідають одне з провідних місць, і їхнє число неухильно збільшується. За даними статистичного підрахунку вагініти діагностують у кожній третій жінки репродуктивного віку.

За даними проведеного у Сполучених Штатах Америки Національного дослідження здоров'я і харчування (NHANES), до якого увійшли результати аналізу вагінальних мазків більш ніж 3700 жінок, було доведено, що поширеність вагініту становить 29% у загальній популяції жінок у віці від 14 до 49 років і 50% – у афро-американських жінок [1].

Згідно з даними досліджень *British Association for Sexual Health and HIV* (BASHN), проведених в 2010–2012 рр., 45% жінок віком від 16 до 50 років хворіють на вагініти в гострій чи хронічній формі [2].

Результати мікробіологічного аналізу різноманітності вагінального мікробіоценозу, пов'язаного з вагінітами, проведеного у Китаї в 2010 р., засвідчили, що частота порушень нормальної мікрофлори піхви у жінок віком від 19 до 51 року становить 50% [3].

Поширеність вагінітів пов'язана зі зростанням числа статевих інфекцій, недотриманням гігієни інтимного життя, екологічними проблемами, зниженням імунної реактивності.

Фактори, що впливають на нормальний стан біоценозу піхви

Вагінальна екосистема є важливою ланкою захисного бар'єра піхви. На сучасному етапі вагінальна екосистема розглядається як динамічна та багатокомпонентна за видовим складом. Відмінною рисою даної екосистеми є виражена естрогензалежність, що зумовлює динамічні зміни її характеристик у різні періоди життя жінки (дитинство, період статевого дозрівання, репродуктивний період, перименопауза, постменопауза), а також протягом менструального циклу.

Основними представниками нормального вагінального біотопу є лактобактерії (палички Додерлейна), які у здорових жінок виявляють у 70–100% випадків. Серед лактобактерій найбільш поширеними є *L. acidophilus* (86,7%), а також *L. casei*, *L. fermentum* і *L. cellobiosus* – саме вони і визначають ступінь неспецифічного захисту мікроекосистеми піхви [1, 8, 10].

Захисні властивості ендогенної мікрофлори реалізуються через різні механізми, а саме: секрецію органічних кислот і антимікробних субстанцій (перекисів, бактеріоцинів і біосурфактантів), блокування рецепторів вагінального епітелію для створення мікроорганізмів (адгезії до епітелію), участі в індукції імунної відповіді по відношенню до патогенних мікроорганізмів, продукції стимуляторів імунотенезу і активаторів фагоцитарної і ферментативної активності [2].

Колонізація піхви бактеріями *Lactobacillus spp.* утримує рівень рН піхви у нормальному діапазоні (від 3,8 до 4,2), тим самим запобігаючи розростанню патогенних бактерій.

Отже, підтримання ефективності бар'єрної функції піхви забезпечується наявністю достатньої кількості певних видів лактобактерій та активністю їхнього метаболізму. Це, у свою чергу, вимагає наявності достатньої кількості глікогену у слизовій оболонці піхви, синтез і накопичення якого здійснюються під впливом естрогенів – фактора універсальної біологічної проліферації [11]. Достатній рівень естрогенів у плазмі крові сприяє підтримці багат шаровості слизової оболонки піхви, наявності достатньої кількості клітин поверхневого шару, наявності та кількості рецепторів для адгезії лактобактерій на поверхні клітин, виробленню глікогену для їхнього живлення.

Естрогензалежна здатність лактобацил до адгезії на епітеліальних клітинах піхви, продукція перекису водню і антибіотикоподібних речовин, здатність при ферментативному розщепленні глікогену утворювати молочну кислоту, що знижує рівень рН до 4,0–4,5, забезпечують найбільш сприятливі умови для життєдіяльності лактобацил і перешкоджають розмноженню ацидофобних бактерій. При цьому відзначаються низький редокс-потенціал тканин, висока концентрація коротколанцюгових жирних кислот, низька концентрація кисню, що створює умови для відносного анаеробіозу і обмежує зростання супутніх видів умовно-патогенних мікроорганізмів, кількість яких зазвичай на 25 порядків нижче, ніж лактобацил [13].

Несприятливе кисле середовище призводить до загибелі

більшості патогенних та умовно-патогенних мікроорганізмів, а ті, які залишилися, існують в умовах «звуженого відтворення», що запобігає можливості розвитку інфекційної агресії. Важливим моментом підтримання антиінфекційного гомеостазу є і той факт, що лактобактерії активно конкурують з іншими мікроорганізмами за можливість продуктивного контакту (адгезії) з клітинами вагінального епітелію. Крім того, вони стимулюють імунну систему макроорганізму, перш за все локальний імунітет (вироблення клітинами епітелію піхви і шийки матки комплементу, лізоциму, секреторного імуноглобуліну А), відповідно до рівня інтенсивності антигенного стимулювання слизових оболонок ацидофільною мікрофлорою [1, 12, 14].

Порушення одного з компонентів природного захисту і призводить до розвитку дисбіотичних станів та вагінітів.

Одним з найбільш поширених дисбіотичних станів піхви є бактеріальний вагіноз (БВ). За даними світової статистики, БВ посідає одне з перших місць серед захворювань піхви. Частота його поширення у популяції коливається від 12% до 80% і залежить від контингенту обстежених жінок. БВ виявляють у 80–87% жінок з патологічними вагінальними виділеннями; частота виявлення захворювання у вагітних досягає 37–40% [9].

БВ визначають як інфекційний незапальний синдром полімікробної етіології, пов'язаний з дисбіозом вагінальної мікробіоти, який характеризується кількісним зниженням або повним зниженням лактобацил, особливо тих, що продукують перекис, і значним збільшенням облігатних і факультативних анаеробних умовно-патогенних мікроорганізмів.

Треба зазначити, що загальна кількість видів мікроорганізмів у здорових жінок становить близько 9, що у 2,2 разу менше, ніж при БВ, і у 3,5 разу менше, ніж при вагінітах [11].

Видове різномаття патогенів при БВ включає *Gardnerella vaginalis*, *Mobiluncus spp.*, *Bacteroides*, *Prevotella spp.*, *Mycoplasma spp.* тощо. Анаероби, що переважають у вагінальній флорі при даному захворюванні, виділяють летючі аміни (путресцин, триметиламін та кадаверин) – саме вони відповідають за характерний «запах риби» [2, 26, 28].

Аміни з'являються у піхвовому середовищі у результаті руйнації пептидів клітин слизової оболонки піхви протеолітичними ферментами анаеробів – карбоксилазами та продукції анаеробами амінокислот, які у поєднанні з нітритами утворюють нітрозаміни [2, 30].

Ці канцерогенні сполуки продукують аддукти ДНК (сполуки з ДНК), які визначають мутагенний вплив [43]. Доведено зв'язок між порушеннями біоценозу піхви та розвитком цервікальних інтраепітеліальних неоплазій шийки матки. У низці досліджень встановлено, що локальне накопичення нітрозамінів при БВ може спричинити трансформацію клітин епітелію шийки матки при взаємодії з іншими онкогенними агентами, такими, як ВПЛ-інфекції [3, 17, 19–21, 39, 43].

Отже, БВ виступає як кофактор розвитку неоплазії, що дозволяє зробити припущення, що лікування БВ може зумовлювати регресування неоплазій на ранніх етапах їхнього розвитку [3].

Це ще раз доводить необхідність розширення знань про БВ та клінічної роботи з пошуку нових ефективних підходів у лікуванні та профілактиці рецидивів захворювання.

Фактори, що призводять до порушення біоценозу піхви

Першим і головним фактором, який спричинює розвиток умовно-патогенної флори, є зміни нормальної вагінальної флори зі зниженням кількості або відсутністю лактобацил. До порушення нормального біоценозу піхви призводять: стрес, безконтрольне та необгрунтоване використання антибіотиків, спринцювання, паління, супутні інфекції, що передаються статевим шляхом, застосування гормональних препаратів.

Значну роль у дисбіотичних порушеннях піхви відіграють гормональні зміни. Дослідження з використанням вагінальних

мазків засвідчили, що існує тенденція до змін вагінальної флори у фолікулярну фазу, перші 14 днів менструального циклу, коли рівень естрогену високий. Жінки з ановуляторним менструальним циклом, з наявністю хронічного аномального рівня естрогенів і прогестерону мають підвищений ризик виникнення БВ.

Важливим фактором розвитку БВ виступає сексуальна активність. Більшість експертів вважають, що БВ не розвивається у жінок, які ніколи не мали вагінальних статевих контактів [5, 6]. Крім численних сексуальних партнерів чинниками ризику виникнення БВ серед сексуально активних жінок є активне спринцювання і паління, що підтверджується даними багатьох досліджень [8, 9].

До порушення біоценозу призводять зміна рН піхви з кислотою на лужну за рахунок менструальної крові, сперми, поганої гігієни, спринцювання з механічним травмуванням слизової оболонки. Вагініт також може бути результатом наявності сторонніх тіл у піхві, наприклад, забутого тампону, презервативу.

Провокація дисбіозу може відбуватися за наявності запальних захворювань сечовивідного тракту, патології, зумовленої дисбіозом кишечника, захворювань жовчовивідних шляхів, цукрового діабету, гельмінтозу, виразкової хвороби, патології вен малого таза, хронічної артеріальної гіпертензії, особливо з високими показниками АТ, а також шкідливих умов праці, дії радіації, невиннованого тривалого знаходження у матці внутрішньоматкових контрацептивів та застосування комбінованих оральних контрацептивів, наявності хронічної персистувальної інфекції в організмі.

У 60% жінок з БВ виявляють порушення мікроекології кишечника (дисбактеріоз), що дозволяє припускати наявність дисбіотичного процесу в організмі з вираженим проявом або у репродуктивній, або у травній системі. У кожній 3–4-й пацієнтки з БВ при мікробіологічному дослідженні виявляють гриби роду *Candida* [7].

Клінічні ознаки. Клінічний перебіг БВ у 50% жінок відбувається безсимптомно. За наявності клінічної симптоматики жінки, як правило, скаржаться на збільшення вагінальних виділень та їхній неприємний запах. Виділення білуватого кольору, однорідної структури. Запах неприємний, «рибний», що може посилюватися після статевих актів і під час менструації.

БВ безпосередньо не спричинює дисурії, диспареунії, свербіжу, печіння або запалення слизової оболонки піхви (еритема, набряк). Поява цих симптомів свідчить про наявність мікст-інфекції [10].

Саме мікробні асоціації мають важливе значення у розвитку запальних захворювань жіночих статевих органів, підвищують вірулентність мікроорганізмів та володіють більш вираженими патогенними властивостями, ніж монокультури.

Змішані інфекції або інфекції, що розвиваються на тлі вагінального дисбактеріозу, спостерігаються у третини пацієнток із запальними захворюваннями піхви [6].

З наявністю мікст-інфекції пов'язують також випадки несприятливості у лікуванні БВ, антимікробну резистентність та високі ризики виникнення рецидивів [18, 22, 27, 35, 37, 38, 41].

Лікування, спрямоване тільки проти одного, хоча й основного збудника, створює умови для розвитку хронічних, рецидивуючих запальних захворювань.

У клінічному підході щодо стратегії ведення жінок з хронічними або рецидивними БВ розглядаються як можливість повторного застосування уперше застосованої схеми лікування, так і використання іншої схеми. Для жінок з багаторазовими рецидивами БВ виправдано проведення профілактичного лікування (супресивна терапія) протягом 4–6 міс після завершення основного курсу. Установлена ефективність застосування 0,75% метронідазолу вагінально двічі на тиждень протягом 4–6 міс як супресивної схеми, але слід відзначити, що ефект лікування може не підтримуватися після припинення терапії [42]. На сьо-

Таблиця 1

Шкала оцінки (0–10) забарвлених за Грамом вагінальних мазків

Бали	Морфотипи <i>Lactobacillus</i>	Морфотипи <i>Gardnerella</i> та <i>Bacteroides</i> spp.	Вигнуті грамваріабельні палички
0	4+	0	0
1	3+	1+	1+ або 2+
2	2+	2+	3+ або 4+
3	1+	3+	
4	0	4+	

Таблиця 2

Оцінювання біотопу залежно від видового та кількісного складу

Мікроорганізм	Нормальні значення	Захворювання, що виникають у разі підвищення кількості
Представники нормофлори		
Загальна бактеріальна маса	10^6 - 10^8	У разі зниження – дисбіоз
<i>Lactobacillus</i> spp.	10^6 - 10^8	У разі зниження – дисбіоз
Факультативно-анаеробна флора		
<i>Enterobacterium</i> spp./ <i>Streptococcus</i> spp. / <i>Staphylococcus</i> spp.	10^2 - 10^4	Неспецифічний вагініт (аеробний), бактеріальний вагіноз
Облігатно-анаеробна флора		
<i>Sneathia</i> spp./ <i>Leptotrichia</i> spp./ <i>Fusobacterium</i> spp.	До 10^4	Анаеробний дисбіоз, неспецифічний вагініт
<i>Gardnerella vaginalis</i> / <i>Prevotella bivia</i> / <i>Porphyromonas</i> spp.	10^2 - 10^4	У разі підвищення – бактеріальний вагіноз
<i>Eubacterium</i> spp.	10^2 - 10^4	У разі підвищення – анаеробний дисбіоз, неспецифічний вагініт
<i>Mobiluncus</i> spp./ <i>Corynebacterium</i> spp.	До 10^4	Бактеріальний вагіноз
<i>Megaspha</i>	До 10^4	Бактеріальний вагіноз
<i>Lachnobacterium</i> spp./ <i>Clostridium</i> spp.	До 10^4	Бактеріальний вагіноз
<i>Peptostreptococcus</i> spp.	До 10^4	Бактеріальний вагіноз
<i>Atopobium vaginale</i>	До 10^4	Бактеріальний вагіноз
Дріжджові гриби		
<i>Candida</i> spp.	До 10^3	Вагінальний кандидоз
Мікоплазми		
<i>Mycoplasma hominis</i>	До 10^3	Мікоплазмоз, неспецифічний вагініт, уретрит
<i>Ureaplasma (urealyticum+parvum)</i>	До 10^3	Уреаплазмоз, неспецифічний вагініт, уретрит

годні існують обмежені дані щодо перорального застосування препаратів групи нітроїмідазолу (метронідазол або тинідазол по 500 мг двічі на день протягом 7 днів) з наступним курсом інтравагінально борної кислоти 600 мг щодня протягом 21-го дня та профілактично 0,75% гелю метронідазолу двічі на тиждень протягом 4–6 міс для жінок з рецидивним БВ [40]. Добре зарекомендувала себе у лікуванні БВ комбінована схема метронідазолу з протигрибковим засобом. Дані дослідження демонструють, що метронідазол 2 г перорально щомісячно з флюконазолом 150 мг знижують частоту виникнення БВ і сприяють колонізації піхви нормальною флорою [36, 42].

Отже, комбінована терапія дозволяє отримати нормалізацію стану біоценозу піхви. З нашого погляду, цікавим є вибір для лікування БВ комбінованих вагінальних засобів, що поєднують метронідазол та антимікотик.

Діагностика. Для верифікації діагнозу БВ розроблені критерії Амселя (Amsel's Diagnostic Criteria for Bacterial Vaginosis), які включають:

- однорідні виділення з піхви (колір і кількість може змінюватися),
- аміновий («рибний») запах виділень при додаванні розчину гідроксиду калію,
- наявність ключових клітин (більше 20%) при мікроскопії,
- вагінальний рН більше 4,5.

Три з чотирьох критеріїв повинні бути визначені, що дозволяє встановити точний діагноз БВ у 90% жінок [11].

Для діагностики БВ широко застосовують методику дослідження забарвлених за Грамом мазків вагінального секрету. Більшість лабораторій використовують об'єктивну діагностичну систему, у якій враховується співвідношення морфотипів лактобактерій і патогенів. Отриманий у результаті підрахунку балів показник використовують для визначення наявності інфекції. На сьогодні найбільш поширеною є шкала Ньюджента (табл. 1).

Діагноз БВ встановлюють у разі значення показника ≥ 7 балів. Значення 4–6 балів трактується як проміжний показник, 0–3 бали – нормальний.

Застосування даних методик відзначається широким клінічним досвідом та економічністю. Однак під час мікроскопії виявляють не всі інфекційні агенти (наприклад, при простій мікроскопії не помітні уреоплазми, мікоплазми, хламідії). Існує людський фактор, на результат досліджень впливає також якість забору мазка. Методики з визначення ДНК бактерій дозволяють розширити діагностичні та скринінгові можливості оцінювання стану біоценозу та видової ідентифікації мікрофлори піхви (табл. 2). За даними тест-системами визначають загальну бактеріальну масу, кількісно оцінюють флору, її кореляцію із загальним складом бактерій. Чутливість методик під час оцінювання дисбіотичних порушень становить 88%, а специфічність – 89%. Під час діагностики БВ чутливість досягає близько 95%.

Лікування. Терапія БВ потребує комплексного підходу та спрямована на елімінацію збудника, полегшення симптомів запалення, нормалізацію мікробіоценозу піхви і травного тракту та на підвищення захисних сил організму. Проведення повного обсягу лікувальних заходів знижує ризик зараження інфекціями, що передаються статевим шляхом [12]. З цієї причини деякі фахівці підтримують концепцію лікування усіх жінок, у яких встановлено діагноз БВ, незалежно від ступеня вираженості клінічних симптомів захворювання [41].

У рекомендації CDC стосовно лікування БВ як основний метод пропонується застосовувати системну терапію метронідазолом (по 2,0 г перорально одноразово або по 500 мг 2 рази на добу протягом 7 днів). Альтернативні схеми лікування будують на місцевому застосуванні препаратів метронідазолу (у формі гелю) і кліндаміцину (у формі крему), а також на системному призначенні кліндаміцину по 300 мг 2 рази на добу протягом 7 днів.

Для метронідазолу охоплює спектр найпростіших та анаеробну флору. Препарат може також індукувати вироблення інтерферону.

Антимікробний ефект метронідазолу пов'язаний зі здатністю препарату блокувати реплікацію ДНК і РНК та синтез білків у мікробні клітини, які синтезують нітроредуктази, накопичення у клітині вільних радикалів, токсичної внутрішньоклітинної дії вільних радикалів. Слід зауважити, що *in vivo* метронідазол демонструє значно вищу антимікробну активність порівняно з дослідженнями *in vitro*, оскільки після проникнення у клітину відбувається активація препарату за рахунок відновлення нітрогрупи 5-нітроїмідазолу під дією нітроредуктаз.

У зв'язку з цим метронідазол залишається препаратом першого ряду у терапії дисбіотичних порушень піхви та входить у міжнародні рекомендації щодо лікування захворювань сечостатевої системи мікробної етіології.

Практикуючий лікар під час вибору схем лікування стикається з необхідністю врахування індивідуальних особливостей пацієнтів. Рекомендації щодо перорального застосування антимікробних засобів нерідко призводять до проявів токсичної дії препаратів, розвитку системних дисбіозів, наприклад дисбіоз кишечника, ускладнень з боку печінки та інших наслідків. Розвиток побічних реакцій зменшує комплаєнс системного лікування та дотримання пацієнтками його тривалості. Як наслідок, не відбувається повної ерадикації збудників, формуються резистентність мікроорганізмів та створюються умови для хронічного процесу або рецидивів захворювання.

Велику доказову базу з ефективності застосування має інтравагінальне призначення метронідазолу під час лікування БВ, що відображено в європейських рекомендаціях і рекомендаціях ВООЗ [5].

Слід зауважити, що застосування місцевих форм може бути ефективним переважно у випадках, коли загальний вплив на організм неприпустимий або у разі виявлення протипоказань з боку травного тракту [5].

Згідно з результатами багатьох досліджень спостерігається висока частота рецидивів після закінчення лікування БВ (до

30% протягом 3 міс з подальшим зростанням у міру збільшення тривалості спостереження). У разі виникнення рецидиву захворювання рекомендується підтвердити діагноз БВ перед початком повторного курсу терапії. У жінок з підтвердженими рецидивами БВ ефективною стратегією визнано збільшення тривалості курсу лікування з метою постійного пригнічення росту патогенних бактерій та для зниження ймовірності подальших загострень. Як препарат першого ряду застосовують метронідазол (500 мг 2 рази на добу перорально протягом 10–14 днів). У випадках відсутності ефекту рекомендується призначення метронідазолу вагінально (0,75% гелю протягом 10 днів). Також є дані, що використання презервативів може знизити частоту загострень БВ у сексуально активних жінок [4, 31].

Важливим фактором, що впливає на ефективність лікування, є резистентність мікрофлори. Для забезпечення елімінації збудників та запобігання формуванню стійких штамів з високою клінічною ефективністю застосовують препарати з підвищеним вмістом діючої речовини. Такі дозування створюють концентрації у тканинах, що перевищують МІК умовно-резистентних мікроорганізмів, і є препаратами вибору у схемах терапії рецидивних БВ. Серед місцевих комбінованих антимікробних засобів заслуговує на увагу Ліменда виробництва *Rotapharm*. Комбінація метронідазолу з міконазолом дозволяє перекривати спектр анаеробної флори, найпростіших та профілювати розвиток грибової суперінфекції.

Мета дослідження: оцінювання ефективності лікування жінок з різними дисбіотичними станами піхви препаратом Ліменда.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Вагінальні супозиторії Ліменда містять 750 мг метронідазолу і 200 мг міконазолу, застосовуються 1 раз на добу. Міконазол забезпечує протигрибкову дію, а метронідазол зумовлює антибактеріальний та антитрихомонадний ефект препарату. Метронідазол ефективний проти *Gardnerella vaginalis* та анаеробних бактерій, включаючи анаеробні стрептококи та *Trichomonas vaginalis*. Метронідазол при вагінальному застосуванні має системну абсорбцію на рівні 20% від перорального шляху введення. Міконазол має широкий спектр дії та особливо ефективний проти патогенних грибів, включаючи *C. albicans*. Крім того, міконазолу нітрат ефективно діє проти грампозитивних бактерій. Системна абсорбція міконазолу незначна. Отже, вагінальне застосування препарату Ліменда пов'язано зі значним зменшенням ризиків порівняно з пероральним та надає можливість використання препарату у жінок різних вікових категорій, у тому числі вагітних з II триместра.

У дослідженні брали участь 58 жінок репродуктивного віку з БВ та змішаними неспецифічними вагінітами (табл. 3).

В основну групу увійшли 30 жінок, лікування яких проводили препаратом Ліменда. У контрольну групу увійшли 28 жінок, лікування яких проводили за стандартною схемою з використанням комбінації препаратів.

Групи були репрезентативні за віком, гінекологічною та соматичною патологією. Діагноз був встановлений за клінічними проявами та результатами лабораторних обстежень (мікроскопія та бактеріологічні дослідження урогенітальних виділень – табл. 4). Курс лікування у жінок основної групи становив 10–12 днів, а у пацієнок контрольної групи – 10 днів залежно від обраної комбінації препаратів. Ефективність схем лікування визначали за результатами контрольних аналізів через 5 днів після завершення курсу лікування, віддалені результати – через 3 міс під час контрольного візиту.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

За результатами контрольних аналізів повна елімінація збудників відбулась у 29 (96,67%) пацієнок основної групи

КОМБІНОВАНИЙ ПРОТИМІКРОБНИЙ ЗАСІБ ДЛЯ МІСЦЕВОГО ЛІКУВАННЯ

вагінітів різної етіології
та змішаних інфекцій

Супозиторії вагінальні №7, 14
з напальчиками одноразового
використання

ЛІМЕНДА

1 раз на добу

Метронідазол 750 мг
Міконазол 200 мг



- Протигрибкова дія
- Антибактеріальний та антитрихомонадний ефект
- Можливість застосування з 2-го триместру вагітності



ЛІМЕНДА. Склад: діючі речовини: metronidazole, miconazole; 1 супозиторій містить 750 мг метронідазолу та 200 мг міконазолу нітрату. **Лікарська форма.** Супозиторії вагінальні. **Фармакотерапевтична група.** Протимікробні та антисептичні засоби, що застосовуються у гинекології. Комбінації похідних імідазолу. Код АТХ G01A F20. **Показання.** Для місцевого лікування вагінального кандидозу, бактеріального та трихомонадного вагінітів та вагінітів, викликаних змішаними інфекціями. **Протипоказання.** Гіперчутливість до будь-якої з діючих речовин препарату або до їх похідних, порфірія, епілепсія, тяжкі порушення функції печінки. **Побічні реакції.** Частота виникнення системних побічних реакцій є незначною через дуже низький рівень метронідазолу у плазмі при вагінальному застосуванні препарату (2-12% порівняно з пероральним застосуванням). Міконазолу нітрат може спричинити подразнення піхви (печіння, свербіж), як і всі інші протигрибкові засоби з вмістом похідних імідазолу, що вводяться вагінально (2-6%). Ці скарги швидко зникають при продовженні лікування. У разі виникнення важкого подразнення лікування необхідно припинити. **Категорія відпуску.** За рецептом. **Виробник.** Зентіва Салікс Урунлері Сан. ве Тідж. А.Ш., Туреччина. **Заявник.** РОТАФАРМ ПЛАЧІЛАЯ ЛТД, ШП, Туреччина. ЗАТВЕРДЖЕНО Наказ МОЗ України №614 від 21.09.2015 р. РП №UA/14636/01/01. Інформація надана скорочено. З повною інформацією про препарат можна ознайомитися в інструкції для медичного застосування препарату. Інформація для медичних та фармацевтичних працівників, а також для розповсюдження в рамках спеціалізованих заходів з медичної тематики. Інформація про рецептурний лікарський засіб для професійної діяльності спеціалістів у галузі охорони здоров'я.

Таблица 3

Розподіл пацієнток у групах дослідження, n

Нозології	Основна група, n=30	Контрольна група, n=28
Бактеріальний вагіноз	16	15
Неспецифічний вагініт	14	13
Усього	30	28

Таблица 4

Варіабельність клінічних симптомів у групах дослідження, n

Клінічні симптоми	Бактеріальний вагіноз			Неспецифічний вагініт			Контрольна група		
	1-й візит	2-й візит	3-й візит	1-й візит	2-й візит	3-й візит	1-й візит	2-й візит	3-й візит
Виділення	14	0	0	10	0	0	22	1	0
Свербіж, дискомфорт	13	0	0	14	0	0	23	1	2
Дизурія	5	0	0	6	0	0	10	0	0
Мікроскопічні ознаки	28	0	----	26	0	----	25	1	2
Бактеріологічні ознаки	24	0	----	20	1	----	22	1	1

Примітки: 1-й візит – до лікування, 2-й візит – через 5 днів після лікування, 3-й візит – контрольна явка через 3 міс після лікування.

та у 26 (92,86%) пацієнток контрольної групи. Через 5 днів після лікування під час контрольного візиту усі 30 (100%) жінок основної групи відзначили повне зникнення симптомів, а 2 (7,14%) пацієнтки контрольної групи скаржились на незначний дискомфорт у піхві, що потребувало продовження лікування.

Крім того, у 3 (10%) пацієнток основної групи фіксували незначну вагінальну кровотечу після завершення курсу лікування, а у жінок контрольної групи вагінальних кровотеч не фіксували. Ми пов'язуємо появу такого ускладнення у деяких пацієнток основної групи з наявністю у них хронічного запалення каналу шийки матки та початкових явищ ендометрити.

Протягом трьох місяців після лікування у пацієнток основної групи не відзначено рецидивів захворювання, а 3 (10,71%) жінки контрольної групи скаржились на повторну появу симп-

томів вагініту. Результати мікроскопічних та бактеріологічних досліджень у даних пацієнток свідчили про рецидив захворювання, характерного для неспецифічного вагініту, і у однієї жінки було діагностовано БВ.

ВИСНОВКИ

Отже, для лікування неспецифічних вагінітів та бактеріального вагінозу, особливо хронічних та часто рецидивуючих форм, краще використовувати комбіновані місцеві засоби.

Результати даного дослідження достовірно свідчать про високу ефективність комбінованого препарату Ліменда порівняно зі стандартними схемами лікування. Комбінація двох різноспрямованих лікарських засобів у вагінальних супозиторіях дозволяє в 1,5–2 рази скоротити тривалість лікування, сприяє кращій елімінації збудників, що приводить до повного одужання та відсутності рецидивів захворювання.

Современные подходы к лечению бактериального вагиноза и смешанных неспецифических вагинитов

О.В. Голяновский, В.В. Мехедко, М.А. Будченко

Цель исследования: оценка эффективности лечения женщин с различными дисбиотическими состояниями влагалища препаратом Лименда.

Материалы и методы. В исследовании принимали участие 58 женщин репродуктивного возраста с БВ и смешанными неспецифическими вагинитами. В основную группу вошли 30 женщин, лечение которых проводили препаратом Лименда. В контрольную группу вошли 28 женщин, лечение которых проводили по стандартной схеме с использованием комбинации препаратов.

Результаты. По результатам контрольных анализов полная элиминация возбудителей произошла у 29 (96,67%) пациенток основной группы и у 26 (92,86%) пациенток контрольной группы. Через 5 дней после лечения на контрольном визите все 30 (100%) женщины основной группы отметили полное исчезновение симптомов, а 2 (7,14%) пациентки контрольной группы жаловались на незначительный дискомфорт во влагалище, что требовало продолжения лечения.

Заключение. Для лечения неспецифических вагинитов и бактериального вагиноза, особенно хронических и часто рецидивирующих форм, лучше использовать комбинированные местные средства. Результаты данного исследования достоверно свидетельствуют о высокой эффективности комбинированного препарата Лименда по сравнению со стандартными схемами лечения.

Ключевые слова: вагинит, бактериальный вагиноз, биоценоз влагалища, условная резистентность, метронидазол, миконазол, Лименда.

Modern approaches to the treatment of bacterial vaginosis and mixed nonspecific vaginitis

O.V. Golyanovsky, V.V. Mehedko, M.A. Budchenko

The objective: to evaluate the effectiveness of treatment of women with various dysbiotic vaginal conditions with Limenda.

Materials and methods. 58 women of reproductive age with BV and mixed nonspecific vaginitis participated in the study. The main group included 30 women, whose treatment was carried out with Limenda drug. The control group consisted of 28 women, whose treatment was performed according to the standard scheme using a combination of drugs.

Results. Based on the results of control tests, complete elimination of pathogens occurred in 29 (96.67%) patients of the main group and in 26 (92.86%) patients of the control group. Five days after the treatment, all 30 (100%) women in the main group noted complete disappearance of symptoms on the control visit, and 2 (7.14%) of the control group complained of minor discomfort in the vagina, which required continued treatment.

The conclusion. For the treatment of nonspecific vaginitis and bacterial vaginosis, especially chronic and often recurrent forms, it is better to use combined local remedies. The results of this study reliably testify to the high effectiveness of the combined drug Limenda compared with standard treatment regimens.

Key words: vaginitis, bacterial vaginosis, vaginal biocenosis, conditional resistance, metronidazole, miconazole, Limenda.

Сведения об авторах

- Голяновский Олег Владимирович** – Национальная медицинская академия последипломного образования имени П.Л. Шупика, 04112, г. Киев, ул. Дорогожицкая, 9. E-mail: goлянovsky@bigmir.net
- Мехедко Виктор Владимирович** – Национальная медицинская академия последипломного образования имени П.Л. Шупика, 04112, г. Киев, ул. Дорогожицкая, 9
- Будченко Марина Анатольевна** – Национальная медицинская академия последипломного образования имени П.Л. Шупика, 04112, г. Киев, ул. Дорогожицкая, 9

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Айламазян Э.К., Кулакова В.И., Радзинский В.Е., Савельева Г.М. Акушерство: Национальное руководство / Под ред. Э.К. Айламазяна, В.И. Кулакова, В.Е. Радзинского, Г.М. Савельевой. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007. – 1200 с.
2. Берлев И.В. Значение оценки нарушений биоценоза влагалища в аспекте диагностики и лечения преинвазивных неоплазий шейки матки / И.В. Берлев, Е.В. Бахидзе, П.А. Архангельская. – С. 16–21. – Библиогр.: с. 19–21.
3. Берлев И.В. Значение оценки нарушений биоценоза влагалища в аспекте диагностики и лечения преинвазивных неоплазий шейки матки / И.В. Берлев, Е.В. Бахидзе, П.А. Архангельская // Журнал Акушерства и Женских болезней. – 2015. – № 5. – С. 16–21.
4. Вульвовагиниты: скрининг и лечение вульвовагинального кандидоза, трихомониаза и бактериального вагиноза. Обзор практических рекомендаций Общества акушеров и гинекологов Канады 2015. Медичні аспекти здоров'я жінки. – 2016. – № 1. – С. 23–28.
5. Гомберг М.А., Плахова К. Инфекции влагалища: взгляд венеролога. Терапия трихомониаза и бактериального вагиноза: проблемы и пути решения // Consilium Medicum. – 2005; 03: 210–214.
6. Довлетханова Э.Р., Абакарова П.Р. Возможность применения комплексных препаратов в лечении вульвовагинитов полимикробной этиологии // Здоровье женщины. – 2013. – № 6 (82). – С. 101–102.
7. Каграманова Ж.А. Бактериальный вагиноз. Школа фармаколога: бактериальный вагиноз / Ж.А. Каграманова // Российские аптеки. – 2010. – № 23. – С. 32–34.
8. Кулаков В.И., Прилепская В.Н., Радзинский В.Е. Руководство по амбулаторно-поликлинической помощи в акушерстве и гинекологии. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2006. – 1056 с.
9. Клинические рекомендации по ведению больных бактериальным вагинозом // Российское общество акушеров-гинекологов, Российское общество дерматовенерологов и косметологов. – 2015.
10. Радзинский В.Е. Женская консультация: Руководство // Под ред. В.Е. Радзинского. 3-е изд., испр. и доп. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. – 472 с.
11. Радзинский В.Е., Хамошина М.Б., Кайгородова Л.А. и др. Коррекция нарушений биоценоза влагалища: марш на месте или движение вперед? // Доктор.Ру. – 2011. – № 9 (68). – С. 26–32.
12. Радзинский В.Е. Ранние сроки беременности // Под ред. В.Е. Радзинского, А.А. Оразмурадова. 2-е изд., испр. и доп. – М.: Status Praesens, 2009. – 480 с.
13. Саидова Р.А. Бактериальный вагинит или бактериальный вагиноз? // РМЖ. – 2001. – № 19. – С. 843.
14. Хамошина М.Б. и др. Нарушения микробиоценоза урогенитального тракта: грани проблемы, перспективы коррекции и профилактики // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2009. – Т. 8, № 5. – С. 69–74.
15. Allsworth JE, Peipert JF. Prevalence of bacterial vaginosis: 2001–2004 National Health and Nutrition Examination Survey data. Obstet Gynecol 2007; 109:114.
16. Amsel R, Totten PA, Spiegel CA, et al. Nonspecific vaginitis. Diagnostic criteria and microbial and epidemiologic associations. Am J Med 1983; 74:14.
17. Barrington J.W., Linton D., O'Leary A., Blackwell A., Brick J. et al. Anaerobic (bacterial) vaginosis and premalignant disease of the cervix. J. Obstet. Gynaecol. 1997; 17: 383–5.
18. Beigi RH, Austin MN, Meyn LA, et al. Antimicrobial resistance associated with the treatment of bacterial vaginosis. Am J Obstet Gynecol 2004; 191:1124–9.
19. Boyle D.C., Barton S.E., Uthayakumar S., Hay P.E., Pollock J.W. et al. Is bacterial vaginosis associated with cervical intraepithelial neoplasia? Int.J. Gynecol. Cancer. 2003; 13: 159–63.
20. Boyle D.C., Smith J.R. Infection and cervical intraepithelial neoplasia. Int.J. Gynecol. Cancer. 1999; 9: 177–86.
21. Bosch J., Lorincz A., Munoz N. et al. The Causal relation between human papillomavirus and cervical cancer. J. Clin. Pathol. 2002; 55: 244–65.
22. Bradshaw CS, Tabrizi SN, Fairley CK, et al. The association of Atopobium vaginae and Gardnerella vaginalis with bacterial vaginosis and recurrence after oral metronidazole therapy. J Infect Dis 2006; 194:828–36.
23. Bradshaw CS, Walker SM, Vodstril LA, et al. The influence of behaviors and relationships on the vaginal microbiota of women and their female partners: the WOW Health Study. J Infect Dis 2014; 209:1562.
24. British Association for Sexual Health and HIV (BASHH) and the Clinical Effectiveness Group (CEG). Revised national guideline for the management of bacterial vaginosis.
25. Cohen CR, Lingappa JR, Baeten JM, et al. Bacterial vaginosis associated with increased risk of female-to-male HIV-1 transmission: a prospective cohort analysis among African couples. PLoS Med 2012; 9:e1001251.
26. Eichholzer M., Gutzwiller F. Dietary nitrates, nitrites, and N-nitroso compounds and cancer risk: a review of the epidemiologic evidence. Nutr. Rev. 1998; 56: 95–105.
27. Ferris MJ, Masztal A, Aldridge KE, et al. Association of Atopobium vaginae, a recently described metronidazole resistant anaerobe, with bacterial vaginosis. BMC Infect Dis 2004;4:5.
28. Fethers K.A., Fairley C.K., Hocking J.S., Gurrin L.C., Bradshaw C.S. Sexual risk factors and bacterial vaginosis: a systematic review and meta-analysis. Clin. Infect. Dis. 2008; 47: 1426–35.
29. Fethers KA, Fairley CK, Morton A, et al. Early sexual experiences and risk factors for bacterial vaginosis. J Infect Dis 2009; 200:1662.
30. Frankowski A., Wictorowicz K., Kedria W. et al. Lymphocyte subpopulations in the blood of woman with HPV 16-positive and negative cervical cancer. Eur.J. Gynecol Oncol. 1997; 18(5): 394–6.
31. J. van Schalkwyk, M. H. Yudin. Vulvovaginitis: Screening for and Management of Trichomoniasis, Vulvovaginal Candidiasis, and Bacterial Vaginosis // J Obstet Gynaecol Can 2015; 37 (3): 266–274.
32. Klebanoff MA, Nansel TR, Brotman RM, et al. Personal hygienic behaviors and bacterial vaginosis. Sex Transm Dis 2010; 37:94.
33. Klebanoff MA, Schwabke JR, Zhang J, et al. Vulvovaginal symptoms in women with bacterial vaginosis. Obstet Gynecol 2004; 104:267.
34. Ling Z, Kong J, Liu F, et al. Molecular analysis of the diversity of vaginal microbiota associated with bacterial vaginosis. BMC Genomics 2010; 11:488.
35. Marrazzo JM, Thomas KK, Fiedler TL, et al. Relationship of specific vaginal bacteria and bacterial vaginosis treatment failure in women who have sex with women. Ann Intern Med 2008;149:20–8.
36. McClelland RS, Richardson BA, Hassan WM, et al. Improvement of vaginal health for Kenyan women at risk for acquisition of human immunodeficiency virus type 1: results of a randomized trial. J Infect Dis 2008;197:1361–8.
37. Meltzer MC, Desmond RA, Schwabke JR. Association of Mobiluncus curtisii with recurrence of bacterial vaginosis. Sex Transm Dis 2008;35:611–3.
38. Nyirjesy P, McIntosh MJ, Steinmetz JL, et al. The effects of intravaginal clindamycin and metronidazole therapy on vaginal mobiluncus morphotypes in patients with bacterial vaginosis. Sex Transm Dis 2007;34:197–202.
39. Pavic N. Is there a local production of nitrosamines by the vaginal microflora in anaerobic vaginosis/trichomoniasis? Med. Hypotheses. 1984;15:433–6.
40. Reichman O, Akins R, Sobel JD. Boric acid addition to suppressive antimicrobial therapy for recurrent bacterial vaginosis. Sex Transm Dis 2009;36:732–4.
41. Sexually Transmitted Diseases: Summary of 2015 CDC, Советательный комитет Центров по контролю и профилактике заболеваний США (Centers for Disease Control and Prevention – CDC).
42. Sobel JD, Ferris D, Schwabke J, et al. Suppressive antibacterial therapy with 0.75% metronidazole vaginal gel to prevent recurrent bacterial vaginosis. Am J Obstet Gynecol 2006; 194: 1283–9.
43. Wolrath H., Forsum U., Larsson P.G., Boren H. Analysis of bacterial vaginosis-related amines in vaginal fluid by gas chromatography and mass spectrometry. J. Clin. Microbiol. 2001; 39: 4026–31.
44. Yen S, Shafer MA, Moncada J, et al. Bacterial vaginosis in sexually experienced and non-sexually experienced young women entering the military. Obstet Gynecol 2003; 102:927.

Статья поступила в редакцию 24.10.17

Тактика допоміжних репродуктивних технологій у жінок з вродженими аномаліями розвитку матки

С.В. Шиянова

Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, Медичний центр «ISIDA-IVF», м. Київ

Мета дослідження: підвищення ефективності лікування безплідності у жінок з вродженими аномаліями розвитку матки на підставі наукового обґрунтування та впровадження удосконаленого алгоритму діагностичних та лікувально-профілактичних заходів.

Матеріали та методи. Обстежено 100 жінок з безплідністю і 30 жінок репродуктивного віку (контроль). Усіх пацієнток було розподілено на три групи: I група – 46 жінок, в яких діагностована гіперплазія ендометрія; II група – 35 жінок з вродженими аномаліями розвитку матки; III група – 19 жінок з хронічним ендометритом. Групи I і III були використані як групи порівняння для оцінювання отриманих результатів.

Результати. Використання удосконаленого нами алгоритму застосування допоміжних репродуктивних технологій дозволяє підвищити їхню ефективність на 33,3%, а також знизити частоту невиношування вагітності на 23,3%.

Заключення. Отримані результати свідчать про необхідність використання диференційованого підходу під час планування та проведення допоміжних репродуктивних технологій не тільки з урахуванням наявності вроджених аномалій розвитку матки, а й потреби у розподіленні цих жінок з урахуванням форми наявної аномалії.

Ключові слова: вроджені аномалії розвитку матки, допоміжні репродуктивні технології, безплідність.

Частота безплідного шлюбу, за даними багатьох дослідників, становить від 10 до 20% [1–4]. У структурі жіночої безплідності вроджені аномалії розвитку матки (ВАРМ) посідають чільне місце, причому найчастішою такою патологією є дворога матка і різні перегородки в її порожнині [1, 5–7].

У літературі наведено безліч визначень поняття ВАРМ, але найчастіше цим терміном позначають різні анатомічні і функціональні вроджені дефекти матки [1]. ВАРМ є однією з причин розвитку порушень менструальної функції, звичного невиношування вагітності і жіночої безплідності [5].

Слід визнати, що постійно зростаючий інтерес до вивчення даної патології стримують певні труднощі, до яких належать поліетіологічність, гетерогенність і поліморфізм, що призводить до суттєвих розбіжностей у діагностичних підходах, трактуванні результатів обстеження, інтерпретації клінічних проявів, особливостей перебігу захворювання та у визначенні лікувальної тактики. Наведене вище підтверджує актуальність проблеми, переконує в необхідності вдосконалення методів обстеження жінок з ВАРМ, пошуку оптимальних діагностичних критеріїв, що дозволяють точно

виділити форму ВАРМ. Це, безумовно, важливо для призначення ефективної тактики лікування.

Останніми роками в Україні широко використовують допоміжні репродуктивні технології (ДРТ), у тому числі і у разі жіночої безплідності. Незважаючи на те що серед протипоказань до застосування ДРТ фігурують і ВАРМ, проте не всі їхні форми і варіанти. При цьому відсутні чіткі критерії включення і виключення пацієнток з ВАРМ з програми ДРТ.

Усе викладене вище з'явилося підставою до проведення наукового дослідження, що дозволяє вирішити важливе наукове завдання сучасної репродуктології.

Мета дослідження: підвищення ефективності лікування безплідності у жінок з ВАРМ на підставі наукового обґрунтування та впровадження удосконаленого алгоритму діагностичних та лікувально-профілактичних заходів.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

За період з 2013 до 2016 р. обстежено 100 жінок з безплідністю, які спостерігалися у медичному центрі «Ісід-IVF» у відділенні з лікування безплідності (ВЛБ) і 30 жінок репродуктивного віку (контроль).

Критерії включення:

- вік від 24 до 46 років;
- безплідність;
- внутрішньоматкова патологія: гіперплазія ендометрія і хронічний ендометрит;
- вроджені аномалії розвитку матки (ВАРМ): перегородки – часткова (1/2, 1/3 порожнини) і повна; одно-, дворога, Т-подібна і подвоєна матка.

Критерії виключення:

- чоловіча безплідність;
- ендокринна, трубно-перитонеальна, імунологічна, асоційована з ендометріозом безплідність;
- порушення системи гемостазу.

Усіх пацієнток було розподілено на три групи: I група – 46 жінок, у яких діагностована гіперплазія ендометрія; II група – 35 жінок з ВАРМ (основна); III група – 19 жінок з хронічним ендометритом. Групи I і III були використані як групи порівняння для оцінювання отриманих результатів.

Зі 100 обстежених жінок з порушенням репродуктивної функції у 62 жінок була діагностована первинна безплідність, а у 38 жінок – вторинна безплідність (табл. 1).

Тривалість безплідності становила $5,5 \pm 0,5$ і $3,2 \pm 0,7$ року відповідно у групах з первинною і вторинною безплідністю, при цьому гормональні показники знаходилися у межах нормальних величин у всіх групах.

Таблиця 1

Характеристика обстежених жінок, п

Група	Первинна безплідність	Вторинна безплідність
I	29	17
II	22	13
III	11	8
Усього	62	38

Характер менструального циклу в обстежених пацієнток, %

Показник	I група, n=46	II група, n=35	III група, n=19
Регулярний менструальний цикл	55	30	42
Порушення менструального циклу	25	54	29
Укорочення менструального циклу	5	3	8
Олігоменорея	4	13	5
Ациклічні кровотечі	11	-	16

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ
ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Більшість обстежених жінок були правильної статури, нормального фізичного розвитку, адекватні у спілкуванні. Вивчення спадковості і алергоанамнезу, перенесених інфекційних і неінфекційних захворювань не виявило достовірних відмінностей у групах. У 35 (35%) жінок діагностовано два і більше хронічних соматичних захворювання.

Під час вивчення характеру менструальної функції встановлено, що середній вік менархе становив $12,5 \pm 1,5$ року. Появу першої менструації до 12 років відзначено у 5 (5%) пацієнток, у 14 років – у 4 (4%) пацієнток. Тривалість менструального циклу у більшості пацієнток – 75 (75%) знаходилася у межах 28–30 днів. Тривалість менструацій у 60 (60%) пацієнток становила 4 і більше днів. Характер менструального циклу представлений у табл. 2.

Частина жінок мала значущі для репродуктивної функції перенесені і супутні гінекологічні захворювання, що впливають як на настання вагітності, так і на її виношування. Запальні захворювання органів малого таза діагностували у 45% жінок, міому матки – у 25% жінок, доброякісні утворення яєчників – у 15%, зовнішній генітальний ендометріоз (ЗГЕ) – у 21%, захворювання шийки матки – у 30%.

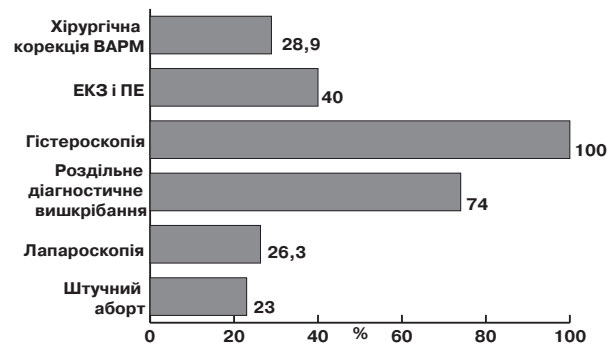
У 19 пацієнток з хронічним ендометритом виявлено спектр генітальної інфекції під час ПЛР-діагностики та у бактеріологічних посівах відокремлюваного з каналу шийки матки і порожнини матки з визначенням чутливості до антибіотиків. Цим пацієнткам була проведена антибактеріальна терапія з урахуванням чутливості до препарату перед оперативним втручанням.

Під час вивчення акушерсько-гінекологічного анамнезу зафіксовано, що лише у 19 (50%) пацієнток з 38 з вторинною безплідністю були пологи. Одні пологи в анамнезі були у 17 (44,7%) жінок, двоє пологів – у 9 (23,6%). Штучне переривання вагітності було проведено 23 (60,5%) жінкам, у 15 (39,4%) з них – більше двох разів. Мимовільні викидні в анамнезі спостерігалися в 11 (28,9%) жінок, з них у 6 (15,7%) жінок – більше трьох разів.

У жінок всіх груп з первинною і вторинною безплідністю в анамнезі відзначали гінекологічні оперативні втручання.

Частота різних гінекологічних оперативних втручань у хворих з первинною і вторинною безплідністю представлена на малюнку.

Сорок (40%) пацієнток з безплідністю в анамнезі спостерігалися у відділенні з лікування безплідності. Усім їм були проведені програми екстракорпорального запліднення (ЕКЗ) і перенесення ембріона (ПЕ), з них у 19 (47,5%) – настала вагітність, і лише у 7 (10%) з них вагітність завершилася пологамі. Жінки всіх груп з первинною і вторинною безплідністю були розподілені за частотою спроб ЕКЗ і ПЕ.



Частота гінекологічних оперативних втручань у хворих з первинною і вторинною безплідністю, %

Кількість попередніх спроб ЕКЗ і ПЕ залежно від типу безплідності представлена у табл. 3.

З наведених даних видно, що середня кількість спроб ЕКЗ і ПЕ у пацієнток з первинною безплідністю вище порівняно із кількістю спроб ЕКЗ і ПЕ у пацієнток з вторинною безплідністю.

Усім жінкам було проведено гінекологічне обстеження: патології зовнішніх статевих органів не виявлено, оволюєнісія за жіночим типом. Огляд шийки матки у дзеркалах у 8 (8%) випадках дозволив виявити рубцеву деформацію шийки матки, у 10 (10%) випадках – ектопію шийки матки. Ці дані були підтверджені і доповнені результатами, отриманими під час розширеної кольпоскопії. Під час бімануального гінекологічного дослідження змін розмірів матки не виявлено, придатки з обох боків без особливостей, безболісні.

Усім жінкам проводили стандартний комплекс клінічних і лабораторних методів дослідження. Інструментальні методи дослідження включали ультразвукове дослідження матки і яєчників, гістеросальпінгографію, гістероскопію, хірургічну корекцію ВАРМ, вишкрібання порожнини матки або біопсію ендометрія. Гістологічне дослідження ендометрія, отриманого на 6–11-й дні менструального циклу, виконували у лабораторії патоморфології ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології НАМН України».

Отже, проведене обстеження виявило, що жінки всіх груп з первинною і вторинною безплідністю в анамнезі мали внутрішньоматкові втручання, які є причиною травматизації ендометрія і проникнення інфекції у порожнину матки; 90% обстежених жінок отримували раніше терапію, спрямовану на відновлення репродуктивної функції; 40% обстежених жінок раніше спостерігалися у відділенні ДРТ, проте спроби ЕКЗ і ПЕ були неефективні.

Алгоритм ведення жінок з ВАРМ включав наступне:

Таблиця 3

Кількість попередніх спроб ЕКЗ і ПЕ залежно від типу безплідності

Група	Первинна безплідність	Вторинна безплідність
I	1-6	3
II	2-10	1
III	2-3	1

1. Для лікування безплідності у жінок з вродженими аномаліями розвитку матки загальними моментами незалежно від типу аномалій є висока діагностична цінність використання МРТ на етапі диференціальної діагностики.

2. Тактика хірургічного лікування залежить від типу вроджених аномалій розвитку матки:

- у разі односторогої матки: гемістеректомія показана тільки за наявності рудиментарного рогу з функціонуючим ендометрієм;

- у разі подвоєння матки: хірургічна корекція об'єднання порожнини матки (Strassman metroplasty) розглядається тільки за наявності звичайного невиношування;

- у разі дворогої матки: видалення перегородок та об'єднання двох шийок матки розглядається тільки за наявності звичайного невиношування та передчасних пологів в анамнезі;

- за наявності матки з перегородкою: резекція перегородки.

3. Під час проведення ДРТ у жінок з різними варіантами ВАРМ обов'язкова профілактика багатоплідної вагітності: перенесення одного обраного ембріона та редукція до одного ембріона у разі односторогої, подвоєної матки або після проведення хірургічної корекції.

Отримані результати свідчать, що у структурі ВАРМ у жінок з безплідністю переважали дефекти формування (перегородки – 48,6%); злиття (односторога матка або повне подвоєння – 37,1%) у порівнянні з абсорбцією (дворого матка – 14,3%).

За порушення репродуктивної функції у жінок з вродженими аномаліями розвитку матки частіше діагностували первинну безплідність (85,7%), тривалість якої становила

від 1 до 3 років (68,5%). Серед основних варіантів супутньої гінекологічної патології частіше виявляли хронічні запальні процеси (48,6%) та захворювання шийки матки (25,7%).

Основними імуногістохімічними змінам ендометрія у жінок з ВАРМ є низька проліферативна активність ендометрія, зниження індексу експресії естрогенових і прогестеронових рецепторів та відсутня експресія VEGF.

Провідні особливості використання ДРТ у жінок з вродженими аномаліями розвитку матки такі:

- середня кількість ооцитів вище у жінок з односторогою маткою або її подвоєнням;

- найбільшу товщину ендометрія та частоту імплантації реєструють у жінок з дворогою маткою;

- частота настання вагітності вище у жінок з перегородкою та односторогою маткою;

- найвищий рівень переривання вагітності у I триместрі спостерігається у жінок з перегородкою матки.

Використання удосконаленого нами алгоритму використання ДРТ дозволяє підвищити їхню ефективність на 33,3%, а також знизити частоту невиношування вагітності на 23,3%.

ВИСНОВКИ

Отже, отримані результати свідчать про необхідність використання диференційованого підходу під час планування та проведення допоміжних репродуктивних технологій не тільки з урахуванням наявності вроджених аномалій розвитку матки, а й потреби у розподіленні цих жінок з урахуванням форми наявної аномалії.

Тактика использования вспомогательных репродуктивных технологий у женщин с врожденными аномалиями развития матки С.В. Шиянова

Цель исследования: повышение эффективности лечения бесплодия у женщин с врожденными аномалиями развития матки на основе научного обоснования и внедрения усовершенствованного алгоритма диагностических и лечебно-профилактических мероприятий.

Материалы и методы. Исследовано 100 женщин с бесплодием и 30 женщин репродуктивного возраста (контроль). Все пациентки были разделены на три группы: I группа – 46 женщин с гиперплазией эндометрия; II группа – 35 женщин с врожденными аномалиями развития матки; III группа – 19 женщин с хроническим эндометритом. Группы I и III были использованы для сравнения полученных результатов.

Результаты. Использование усовершенствованного нами алгоритма применения вспомогательных репродуктивных технологий позволяет повысить их эффективность на 33,3%, а также снизить частоту невынашивания беременности на 23,3%.

Заключение. Полученные результаты свидетельствуют о необходимости использования дифференцированного подхода при планировании и проведении вспомогательных репродуктивных технологий не только с учетом наличия врожденных аномалий развития матки, но и разделения женщин с учетом типа аномалий развития.

Ключевые слова: врожденные аномалии развития матки, вспомогательные репродуктивные технологии, бесплодие.

Tactics of the use of auxiliary genesial technologies at women with congenital anomalies of development of uterus S.V. Shyanova

The objective: rising of efficiency of treatment of sterility 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.

Patients and methods. 100 women with sterility and 30 women of genesial age are surveyed (control). All patients were divided into 3 groups: The I group – 46 women with hyperplasia of the endometrium, the II group – 35 women with congenital anomalies of development of uterus, the III group – 19 women with a chronic endometritis. Groups I and III were used for comparison of the received results.

Results. Use of advanced algorithm of auxiliary genesial technologies allows to increase their efficiency for 33,3%, and also to reduce the frequency of not incubation of pregnancy by 23,3%.

Conclusion. The received results testify to need of use of the differentiated approach when planning and carrying out auxiliary genesial technologies not only taking into account existence of congenital anomalies of development of a uterus, but also separation of women taking into account type of anomalies of development.

Key words: congenital anomalies of development of uterus, auxiliary genesial technologies.

Сведения об авторе

Шиянова Светлана Владимировна – Кафедра акушерства, гинекологии и перинатологии НМАПО имени П.Л. Шупика, 01011, г. Киев, ул. Арсенальная, 5. E-mail: prore-first@nmapo.edu.ua

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Вереснюк Н.С., 2016. Порівняльна оцінка методів візуалізації аномалій розвитку матки / Н.С. Вереснюк // Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології: 1: 43–49.
2. Грищенко В.І., 2009. Акушерство: підручник / В.І. Грищенко, М.О. Щербина. – К.: Медицина: 408.
3. Назарова І.Б., 2009. Фізіологічне акушерство: підручник / І.Б. Назарова, В.Б. Самойленко. – К.: Медицина: 407.
4. Хміль С.В., 2015. Акушерство: підручник / С.В. Хміль, Л.І. Романчук, З.М. Кучма. – Тернопіль: Підручники і посібники: 624.
5. Буянова С.Н., 2015. Опыт рекон-

структивных операций при аномалиях развития матки / С.Н. Буянова, А.А. Попов, М.В. Мислишвили // Современные технологии в диагностике и лечении гинекологических заболеваний. – М.: Пантори: 180–191.

Bermejo C., 2016. Three-dimensional ultrasound in the diagnosis of Mullerian duct

anomalies and concordance with magnetic resonance imaging / C. Bermejo, P. Martinez Ten, R. Cantarero // Ultrasound Obstet Gynecol.: 5(5) : 593–601.

7. Strassmann E.O., 2015. Operations for double uterus and endometrial atresia / E.O. Strassmann // Clin Obstet Gynecol.: 4: 240.

Роль мелатоніну у репродуктивній реалізації жінок з безплідністю

В.В. Орлова, Л.В. Суслікова

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

Поширеність безплідності, зокрема трубно-перитонеального генезу, привело до розвитку допоміжних репродуктивних технологій (ДРТ) як найефективнішого методу лікування і досягнення очікуваної вагітності. Але успіх ДРТ становить близько 40% і залежить від багатьох факторів: генетичних, імунологічних, гормональних, вікових, методів контрольованої оваріальної стимуляції, стану якості сперматозоїдів, кількості та якості отриманих ооцитів й ембріонів та імплантаційної здатності ендометрія. Тому важливим є розгляд механізмів та факторів, що лежать в основі успішної імплантації. Особливу увагу привертає вивчення процесів окиснювального стресу та порушень апоптозу у репродуктивному тракті жінок з безплідністю.

В умовах дії несприятливих чинників і патології, у результаті зниження здатності клітини до нейтралізації вільних радикалів та активних форм кисню порушується антиоксидантний захист, розвивається окиснювальний стрес, що спричинює запуск апоптозу. Запрограмована загибель клітин спостерігається при фізіологічному функціонуванні репродуктивної системи: атрезія фолікулів і регресія функціонального шару ендометрія у випадку ненастання вагітності. Проте на сьогодні підтверджено негативний вплив окиснювального стресу та порушення регуляції апоптозу на репродуктивну функцію, а саме – на успіх запліднення *in vitro*. Також використання ДРТ передбачає деякі негативні впливи на гамети та ембріони, що супроводжується виникненням окиснювального стресу та знижує ймовірність настання вагітності.

Мелатонін є універсальним гормоном, що відіграє ключову роль у функціонуванні статевих гормонів та володіє потужними антиоксидантними властивостями. Як ключовий регулятор антиоксидантного захисту на біохімічному та гормональному рівнях, мелатонін позитивно впливає на процеси дозрівання яйцеклітини та підготовку ендометрія до імплантації. Тому є досить обґрунтованим використання мелатоніну під час лікування методами ДРТ. Багато досліджень присвячено вивченню ефективності використання екзогенного мелатоніну у лікуванні безплідності, але на сьогодні рівень доказовості є недостатнім для його використання у ДРТ.

Ключові слова: мелатонін, безплідність, окиснювальний стрес, апоптоз, допоміжні репродуктивні технології.

Проблема безплідності є актуальним питанням у всьому світі незважаючи на інтенсивний розвиток репродуктології та ембріології. За даними Європейської асоціації репродуктологів, у будь-якій країні орієнтовно 10% безплідних подружніх пар, що становить більше 80 млн людей у світі, а в Україні – близько 1 млн. У нашій країні кожна п'ята сім'я є безплідною [7].

У структурі безплідності жіночий фактор становить 30%. Трубно-перитонеальний фактор є основною причиною жіночої безплідності і становить від 20 до 72% всіх форм порушення репродуктивної функції [1, 4], він не має тенденції

до зниження. Незважаючи на досягнення сучасної медицини, трубно-перитонеальна безплідність досі залишається одним з найтяжчих патологічних станів з урахуванням складності його діагностики і лікування, а також можливості відновлення репродуктивної функції.

Найефективнішим шляхом досягнення вагітності за трубно-перитонеальної безплідності є використання допоміжних репродуктивних технологій (ДРТ). Потреба у проведенні циклів ДРТ в Україні становить близько 360 на 1 млн населення, або 45–47 тис. циклів на рік. При цьому ефективність цього методу не перевищує 40%. Основною метою сучасного лікування у циклах ДРТ має бути народження у строк однієї здорової дитини, тому питання удосконалення програм ДРТ та вивчення нових факторів, що впливають на позитивну імплантацію з нормальним перебігом вагітності є основним питанням сучасної світової репродуктології.

Успішність ДРТ залежить від багатьох факторів: генетичних, імунологічних, гормональних, вікових, методів контрольованої оваріальної стимуляції, стану якості сперматозоїдів, кількості та якості отриманих ооцитів й ембріонів та імплантаційної здатності ендометрія. Безліч досліджень присвячено вивченню факторів, що впливають на результати ДРТ, та особливу увагу привертає вивчення процесів окиснювального стресу (ОС) та порушень апоптозу у репродуктивному тракті.

Стан про/антиоксидантної системи у репродуктивному тракті жінок

ОС відбувається протягом усього репродуктивного життя жінки і навіть в період менопаузи. Вільні радикали кисню беруть участь у самих різних клітинних процесах – як фізіологічного, так і патологічного характеру, що перебігають у жіночому репродуктивному тракті та діють через модуляцію експресії генів та факторів транскрипції (Harvey et al., 2002; Dennerly, 2004). Фізіологічні рівні активних форм кисню (АФК) у жіночій репродуктивній системі є ключовими молекулами сигналу, що модулюють різні репродуктивні функції, такі, як дозрівання ооцитів, функціонування маткових труб та циклічні зміни ендометрія, фолікулогенез, овуляція [29, 53], запліднення [37], імплантація та розвиток ранніх ембріонів. Проте збільшення виробництва АФК може негативно вплинути на мікросередовище у репродуктивному тракті та на фізіологічне функціонування [14], що у підсумку впливає на хід і результат вагітності [13].

Вільнорадикальні процеси та діяльність антиоксидантних систем становлять одне ціле – окиснювальний метаболізм, що є одним з базових компонентів обміну речовин, який підтримується відповідними гомеостатичними механізмами [5]. ОС виникає за диспропорції між прооксидантами та антиоксидантами. ОС має безпосередньо токсичну дію на клітини і призводить до індукції перекисного окиснення ліпідів (ПОЛ), підвищення рівня окиснених білків і пошкодження ДНК.

В останні десятиріччя ретельно вивчається роль АФК у виникненні та прогресуванні апоптозу. На сьогодні факт участі АФК і окиснювальних реакцій у процесі апоптозу є незаперечним. У результаті запуску апоптозу вибраковуються клітини з аномально високим рівнем продукції АФК. Безумовно, що процеси синтезу АФК перебігають у всіх аеробних клітинах під контролем антиоксидантної системи, але розвиток ОС може призвести до загибелі клітини. Утворення АФК забезпечує модуляцію «програмованої загибелі клітин» – апоптозу.

Пряма дія H_2O_2 , NO, пероксинітриту, а також радіації, ультрафіолетового випромінювання, токсичних лікарських препаратів, які індукують утворення АФК, спричинює апоптоз. За різних форм індукованого апоптозу спостерігається зниження активності елементів антиоксидантного захисту клітин. Клітини, що мають дефекти антиоксидантного захисту, найбільш чутливі до запрограмованої загибелі.

Отже, в умовах дії несприятливих чинників і при патологіях у результаті зниження здатності клітини до нейтралізації вільних радикалів (ВР) та АФК порушується антиоксидантний захист, розвивається ОС, що зумовлює запуск апоптозу. Апоптоз – це генетично контрольований молекулярний (біохімічний) механізм, відповідальний за підтримання постійної кількості нормальних клітин, вибракування і видалення дефектних клітин, отже відповідно до виживання, старіння і смерті клітин і тканин організму. У здоровому організмі процес апоптозу збалансований процесом фізіологічної регенерації клітини. Як правило, апоптоз – це результат опосередкованої (через рецепторні системи клітини) неспецифічної або нефізіологічної дії зовнішніх чинників, які є індукторами, що здатні за інтенсивної дії спричинити загибель клітини. Потужними фізіологічними факторами, що індукують або інгібують загибель клітини залежно від стадії її диференціювання, є гормони, у тому числі статеві [6].

Запрограмована загибель клітин відбувається за фізіологічного функціонування репродуктивної системи. Це зумовлено необхідністю циклічного росту та ремоделювання тканин, що здійснюється протягом життя до настання менопаузи. «Вмираючі клітини» були описані у граафських фолікулах яєчників кроликів ще у 1885 р., тоді це явище називалося хроматолізом, а не апоптозом. Явище апоптозу у репродуктивному тракті є основою атрезії фолікулів і регресії функціонального шару ендометрія у випадку ненастання вагітності.

У гонадах, ще внутрішньоутробно, виробляється набагато більше зародкових клітин, ніж це потрібно, позаяк велика їхня кількість бере участь у циклічних процесах і витрачається протягом життя у значній кількості. Установлено, що апоптоз виникає у трьох різних типах яєчникових клітин: ооцитах, клітинах гранульози і жовтого тіла. Апоптоз ооцитів у нормі спостерігається тільки під час внутрішньоутробного розвитку (Morita & Tilly, 1999), але ооцити дорослого яєчника зберігають здатність до апоптозу. У клітинах гранульози зростаючих яєчників апоптоз спостерігається під час фолікулогенезу (Yuan & Giudice, 1997), переважно у гранульозних клітинах антральних фолікулів. На ранніх стадіях фолікулогенезу виявляють лише поодинокі апоптотичні клітини гранульози. Під час регресії жовтого тіла у його клітинах також реєструють апоптоз, він досягає максимуму на 12-й день після овуляції (Vaskivuo T. et al., 2001).

Процес апоптозу координується гіпофізарними та яєчковими гормонами. Фолікулостимулювальний гормон (ФСГ) та лютеїнізуючий гормон (ЛГ) захищають клітину від запрограмованої смерті. Отже, атрезії підлягають ті фолікули, для яких рівень ФСГ є недостатнім, і запускається механізм апоптозу. Далі зростаючий домінуючий

фолікул починає продукувати естрогени з андрогенів клітин гранульози під впливом ФСГ та ЛГ. Пік рівня ЛГ сприяє овуляції та розвитку жовтого тіла, що продукує прогестерон за підтримки хоріонічного гонадотропіну (ХГ). Якщо вагітність не настає, рівень ЛГ, ХГ та прогестерону знижується і запускаються апоптоз та регресія жовтого тіла.

У фізіологічних аеробних умовах ендометрій є прикладом балансу між АФК та успішною антиоксидантною системою. Стромальні клітини ендометрія слугують потенційним джерелом АФК та супероксиддисмутази (СОД), що збалансовують один одне і відіграють дуже важливу роль у фізіології репродукції. Протягом менструального циклу апоптоз також виявляють в ендометрії, у стромальних клітинах [58]. У нормі процеси проліферації та апоптозу перебувають у постійному балансі, що контролюється статевими гормонами. У проліферативну фазу циклу в ендометрії відзначають лише поодинокі апоптотичні клітини, тоді як у секреторну фазу апоптоз посилюється [12]. Підвищення апоптозу спостерігається за наближення до секреторної фази, і сягає максимуму під час десквамації ендометрія [58].

Успішна імплантація полягає у децидуалізації стромальних клітин [30], та антиоксидантна система є важливою для успішної трансформації ендометрія [45]. В ендометріальному залозистому епітелії відбувається постійна імунізація безпеченості СОД протягом менструального циклу, тому що її активність підвищується під впливом естрогену та прогестерону. Якщо відбулася успішна імплантація, то активність СОД в ендометрії підтримується на високому рівні (вплив прогестерону), а тому пригнічується виробництво АФК і згодом – рівень $PGF2\alpha$ (простагландинів $F2\alpha$). Якщо вагітність не настала, у результаті лютеолізу знижується рівень прогестерону, запускається процес апоптозу та починається менструація [45].

Розвиток ОС та апоптозу при безплідності

На сьогодні підтверджено негативний вплив ОС та порушення регуляції апоптозу на репродуктивну функцію. Відомо, що за певних умов навіть фізіологічний рівень АФК у клітинах може сприяти не тільки їхньому виживанню, проліферації і диференціації, а й спричинювати загибель шляхом індукції апоптозу або некрозу [64]. Крім того, надвиробництво АФК має значний вплив на успіх запліднення *in vitro* [63]. У проспективному дослідженні М.Е. Rahiminejad та співавторів результати засвідчили, що наявність більш високих рівнів антиоксидантів, таких, як СОД, каталаза, та загальної антиоксидантної активності, а також більш низьких рівнів маркерів ОС, таких, як ПОЛ, в ендометріальних виділеннях були пов'язані з успішним результатом IVF [44]. Отже, у сучасних дослідженнях встановлено, що збільшення виробництва АФК є важливим чинником етіопатогенезу вагітності, що також впливає на фертильність жінок.

Деякі форми безплідності асоціюються з наявністю ОС та порушенням регуляції апоптозу у репродуктивному тракті. У дослідженнях встановлено, що АФК виявляють за різних факторів безплідності: перитонеального, маткового, при ендометріозі та безплідності неясного генезу [64, 45, 40].

Karuputhula та співавтори у своєму дослідженні оцінювали прооксидантний статус та рівень апоптозу у гранульозних клітинах яєчників жінок з безплідністю. Було виявлено активацію апоптозу у жінок із синдромом полікістозних яєчників та ендометріозом, що асоціюється зі збільшенням генерації АФК та низьким рівнем успішності ЕКЗ [34]. В іншому дослідженні при ендометріозі реєстрували підвищення рівня NO та активності NO-синтази в ендометрії, активацію ПОЛ, зниження активності СОД, що негативно

впливало на імплантацію [45]. Обстеження жінок з трубно-перитонеальною безплідністю виявило підвищені рівні маркерів прооксидантної системи (АФК, NO, загального антиоксидантного статусу та ін.), що корелювало з поганою якістю ооцитів та ембріонів [17].

За трубно-перитонеальною безплідністю відбувається тривалий запальний процес органів малого таза, що супроводжується постійною імунологічною відповіддю, активацією апоптозу, вираженим склерозом тканин з порушенням живлення яєчникового фолікулярного апарату та порушенням гемостазу ендометрія [3]. Активовані макрофаги при ендометріозі чи хронічному запаленні є джерелом підвищеної генерації АФК у перитонеальному середовищі. Тому трубно-перитонеальні мікросередовища впливають на запліднення і ранній розвиток ембріона, а підвищена концентрація АФК у цих середовищах може шкідливо впливати на сперматозоїди, ооцити та ембріони як у матковій трубі, так і у черевній порожнині (Agarwal та співавт., 2003). Отже, ОС несе відповідальність за численні пошкодження в ембріоні та ооцитах [67].

Під час обстеження жінок віком понад 35 років з трубно-перитонеальною безплідністю більше 10 років в ендометрії виявлена знижена експресія факторів регуляції апоптозу. Настання вагітності у цих жінок у результаті ДРТ асоційовано з високим рівнем проапоптичних факторів, що пов'язують з готовністю ендометрія до імплантації [15]. За даними інших досліджень, ОС та активація апоптозу зумовлює порушення рецептивного апарату ендометрія, що спричинює гіперплазію ендометрія та знижує імплантацію [9].

ОС може індукувати апоптоз у клітинах гранульози, і це корелює з більш низькою якістю ооцитів, що призводить до поганого результату IVF (in vitro fertilization) [36]. Ще у 1997 р. K. Nakahara (Nakahara K. et al., 1997) у своєму дослідженні пов'язував велику кількість апоптотичних клітин гранульози з низьким виявленням ооцитів, порожніми фолікулами, невдалим заплідненням та негативним розвитком ембріонів. Вважається, що апоптотичний процес є інструментом елімінації ооцитів, не здатних до запліднення [26].

На сьогодні ретельно вивчається виникнення ОС та порушення апоптозу на різних етапах ДРТ. Існує думка, що під час оваріальної стимуляції виникає індукований ОС, що негативно впливає на результат ЕКЗ. ДРТ передбачають різні впливи на гамети: генерація ОС в екстракорпоральному культуральному середовищі має згубні наслідки у розвитку ембріона після запліднення у результаті ДРТ. АФК, що генеруються у середовищах IVF, можуть чинити шкідливий вплив на ДНК, РНК і сполуку сперматозоїд-ооцит. Основними чинниками, що призводять до невдалого дозрівання in vitro (IVM) та зменшення вірогідності запліднення, є невідповідні культуральні середовища, низька якість ооцитів, посилення ОС, АФК та виробництво ВР. Mohsen Nikseresht та співавтори в експерименті на мишах довели, що використання культурального середовища з додаванням антиоксидантів β-меркаптоетанола та цистаміну покращує IVM і запліднення та розвиток ембріона у бластоцисті [41]. Існують дані, що свідчать про наявність апоптозу при субоптимальних умовах культивування, однак вважається, що первинна причина невдалого ДРТ є попередньо ініційований в яєчнику каскад апоптотичних реакцій [28].

В інших дослідженнях вивчали зв'язок гормонів стимуляції за використання ДРТ з ОС та апоптозом та оцінювали результати програми. Shee-Uan Chen та співавтори встановили, що стимуляція in vitro з високою концентрацією естрадіолу (E_2) збільшує апоптоз у залозистому епітелії ендометрія, та високий рівень E_2 -індукованого апоптозу залозистого епітелію може спричинити дефектну резистентність ен-

дометрія, що призводить до зниження частоти імплантації ембріона та настання вагітності у програмах ЕКЗ [52]. За даними деяких авторів (Zhao S. et al., 2000), використання агоністів гонадотропін-рилізінг-гормону (а-ГнРГ) у циклах стимуляції при IVF підвищує частоту апоптозу в клітинах гранульози, культивованих in vitro у дозозалежній формі. В іншому дослідженні (T. Kaneko et al., 2000) використання протоколів з людським хоріонічним гонадотропіном (ЛХГ) привело до зниження частоти апоптозу у порівнянні з природним циклом та поліпшення якості ооцитів. Kajihara та співавтори досліджували вплив ЛХГ на експресію генів, які беруть участь у резистентності до ОС при децидуалізації стромальних клітин ендометрія людини. Рекомбінантний ЛХГ створив додатковий захист для децидуалізації стромальних клітин ендометрія людини проти стресового апоптозу. ЛХГ може поліпшити середовище матки до імплантації, пригнічуючи апоптотичну відповідь у материнській децидуальній тканині при ОС [31].

Отже, на сьогодні існує багато наукових праць та клінічних досліджень, присвячених вивченню ролі ОС та порушення апоптозу у жіночій безплідності та їхнього впливу на успіх ДРТ, проте результати досить суперечливі. Недостатність даних для використання маркерів апоптозу та ОС під час визначення стану яйцеклітини та готовності ендометрія вимагає подальших досліджень для прогнозування результатів IVF.

Мелатонін як перспективний антиоксидант у лікуванні безплідності

У зв'язку з тим, що ОС було запропоновано як важливий чинник, який негативно впливає на результат запліднення in vitro, використання антиоксидантів під час ДРТ є досить обґрунтованим. Виявлено, що призначення перед циклами ДРТ препаратів, що містять аргінін, поліпшує матковий кровоток і відновлює морфологічний стан ендометрія, достовірно збільшує його імплантаційну можливість, що, у свою чергу, підвищує частоту настання вагітності [2]. Отже, додаткове використання антиоксидантів у ДРТ може сприяти покращанню результатів методу. Однак мета-аналізи рандомізованих контрольованих досліджень, у яких порівнювали будь-який тип, дозу або комбінацію оральних антиоксидантів з плацебо під час лікування жінок методами ДРТ, виявили, що використання антиоксидантів у лікуванні безплідності субфертильних пар у порівнянні з плацебо не дало значного покращання результатів [55]. Але кількість та якість доказів обмежена, тому це питання потребує подальших досліджень.

Потужним антиоксидантом та імуностимулятором, регулятором процесів статевого дозрівання та репродукції, циркадних та сезонних ритмів організму, клітинної проліферації та старіння є гормон епіфіза – мелатонін [23]. Уперше він був виявлений американським дерматологом А. Лернером у 1958 р. [19]. Визначення мелатоніну у різні вікові періоди засвідчило, що його рівень змінюється протягом життя і щільно пов'язаний зі станом репродуктивної функції жінки. Секреція гормону починається на 6–7-у тижні внутрішньоутробного розвитку, і його концентрація сягає максимуму у перші роки життя. Синтез мелатоніну залишається на постійному високому рівні до настання статевої зрілості, потім його кількість різко зменшується і не змінюється до 40–45 років, а далі знову неухильно зменшується, що збігається з настанням менопаузи, і триває до кінця життя. У пізній репродуктивний період патологічне зниження рівня мелатоніну негативно корелює з рівнем статевих гормонів, що пов'язано з порушенням менструального циклу та раннім розвитком менопаузи з патологічним перебігом клімактеричного періоду [8].

Интерес щодо вивчення ролі гормону шишкоподібної залози мелатоніну у регуляції репродуктивної функції людини не згасає вже багато років. Численні дослідження, проведені експериментально (на самцях і самках) та клінічні спостереження серед осіб чоловічої та жіночої статі свідчать про вплив шишкоподібної залози на репродуктивну функцію [11, 24, 38]. Про це, зокрема, свідчить виявлення рецепторів до даного гормону у репродуктивних органах і наявність рецепторів до статевих стероїдів в епіфізі [61]. Володіючи антигонадотропними властивостями, мелатонін бере участь у регуляції багатьох важливих фізіологічних процесів, таких, як дозрівання і розвиток статевих органів, регуляція менструального циклу, старіння репродуктивної системи.

Зниження рівня мелатоніну у період статевого дозрівання, в середньому до 20-річного віку, сприяє активації гонадотропної функції гіпофіза, виробленню ФСГ і ЛГ, які стимулюють розвиток статевих залоз. Протягом менструального циклу рівень мелатоніну змінюється, сягаючи найнижчого рівня у фазі перед овуляцією, що збігається з викидом ЛГ, та максимального – у лютеїновій фазі [57]. Рецептори мелатоніну були виявлені на гранульозних клітинах, що свідчить про додаткову ділянку активності мелатоніну [48].

У пінеалоектомованих щурів мелатонін діє безпосередньо на рецептори або ж опосередковано через стероїдні гормони яєчника і жовтого тіла, пригнічуючи секреторну функцію клітин, що продукують стероїдні гормони. Тим самим він опосередковано збільшує концентрацію ФСГ і пролактину. Крім того, діючи на свої рецептори, мелатонін регулює добову активність гіпоталамо-гіпофізарної вісі, що у свою чергу синхронізує розвиток фолікула і ендометрія. Відхилення термінів овуляції є можливим наслідком нестачі або повної відсутності мелатоніну у крові. Підтвердженням тому слугує нормалізація ритміки при введенні екзогенного мелатоніну. Безумовно, у цих процесах мелатонін впливає на проліферацію і диференціювання гранульозних клітин і клітин ендометрія, а також зміну концентрації E_2 , ФСГ, ГнРГ у крові [22].

В одному клінічному дослідженні (Nakamura Y. et al., 2003) виявлено, що у фолікулярній рідині великих преовуляторних фолікулів були більш високі концентрації мелатоніну у порівнянні з малими незрілими фолікулами. Таке спостереження свідчить про те, що у фолікулярній рідині зрілих фолікулів існує більш висока антиоксидантна здатність, ніж у малих фолікулах, що визначає роль мелатоніну у дозріванні ооцитів.

Отже, у численних дослідженнях останніх років [11, 51, 48] переконливо встановлено, що епіфіз відіграє ключову роль у регулюванні вмісту статевих гормонів, синхронізації овуляції та стероїдогенезу у яєчниках, дозріванні яйцеклітини та зростанні ендометрія. Не менш важливим є вплив мелатоніну на секрецію гормонів під час вагітності, на процеси переривання вагітності та стан плода, доведена участь фотоперіодичності у регуляції часу настання пологів та залежності тривалості пологів від рівня мелатоніну.

Антиоксидантний ефект мелатоніну був відкритий американським ученим Расселом Рейтером у 1993 р. і підтверджений у численних дослідженнях [22, 68, 33, 46, 62]. Деякі автори вважають, що епіфіз за допомогою мелатоніну здійснює контроль над ендокринною, нервовою та імунною системами, інтегрує системну відповідь на несприятливі фактори, впливаючи на резистентність організму. З іншого боку, вони зазначають, що мелатонін і його метаболіти здатні діяти як антиоксиданти, зв'язуючи вільні радикали кисню, та одночасно впливати на природну систему антиоксидантного захисту через активацію СОД і каталази [62].

Фолікулярне середовище є природним захистом проти окиснювального пошкодження ооцита. З моменту забору яйцеклітин під час IVF ооцити та ембріони експонуються високими рівнями супероксидних радикалів, тому під час культивування *in vitro* ооцити більш чутливі до АФК на тлі дефіциту ендогенних антиоксидантів. Розвиток ОС змінює якість ооцитів і ембріонів, знижує ймовірність запліднення та впливає на успішне лікування безплідності в цілому [21, 18]. Унікальна особливість мелатоніну зменшувати пошкодження мітохондріальної ДНК [24] може бути доречною для його використання під час лікування безплідності і для поліпшення якості дозрівання яйцеклітини [39].

В експериментах на тваринах засвідчено, що ОС в ооцитах реєструють вже через 8 год після овуляції, та дисбаланс у про/антиоксидантній системі є важливою причиною зниження якості ооцитів *in vitro*. Оброблення *in vitro* культивованих ооцитів мелатоніном приводить до зниження ОС і поліпшення дозрівання ооцитів, їхнього запліднення та досягнення стадії бластоцисти [38, 32]. Однак є протилежні спостереження, що більш низькі концентрації мелатоніну у середовищах інкубації поліпшують умови дозрівання ядер незрілих ооцитів [49, 16], підвищують рівень імплантації і якість клінічної вагітності [35].

Використання екзогенного мелатоніну у лікуванні трубно-перитонеальної безплідності в програмах ДРТ сприяє якісній імплантації, за думкою авторів, опосередковано через статистично значуще збільшення рівня прогестерону і прогестеронзалежного ендометріального білка АМГФ [10]. Існує багато досліджень, в яких доведено ефективність перорального вживання мелатоніну під час IVF: мелатонін знижує внутрішньофолікулярне окиснювальне пошкодження і підвищує рівень запліднення [42, 47, 25, 17]. Проспективні дослідження призначення мелатоніну під час лютеїнової фази [60, 59] встановили, що вживання мелатоніну значно підвищує рівні прогестерону, але застосування мелатоніну для підтримки лютеїнової фази також вимагає додаткового підтвердження. Проведений мета-аналіз п'яти рандомізованих контрольованих досліджень, у якому оцінено використання мелатоніну при IVF, виявив, що адекватність даних, які визначають практичну користь мелатоніну, недостатня, і він ще не може бути рекомендований для звичайного використання [50]. Однак багатьма дослідженнями уже доведена безпечність використання мелатоніну при безплідності [54].

Отже, безплідність трубно-перитонеального генезу супроводжується розвитком ОС та активацією апоптозу. Мелатонін як один з основних регуляторів антиоксидантного захисту організму також бере участь у процесах дозрівання яйцеклітини та підготовки ендометрія до імплантації. Важливими для досягнення вагітності є не тільки рецептивний ендометрій та функціональний ембріон у стадії бластоцисти, але й тісна взаємодія між ембріоном та ендометрієм матері. Дослідження останніх років засвідчили, що процес децидуалізації ендометрія є біосенсором якості ембріонів [27, 43, 65, 66]. Тобто за наявності ембріонів неналежної якості вірогідність імплантації знижується. Тому досить важливим є оцінювання стану всіх ланок процесу фертилізації для досягнення успішної імплантації.

Отже, можна стверджувати, що мелатонін є універсальним гормоном, який стоїть на вершині регуляції біохімічних та гормональних процесів, що лежать в основі репродуктивної реалізації жінок з безплідністю. Тому є досить обґрунтованим використання мелатоніну як потужного антиоксиданта та регулятора статевих гормонів під час лікування методами ДРТ. Наукова зацікавленість у вивченні цього унікального гормону не знижується і потребує подальших досліджень з високим рівнем доказовості.

Роль мелатонина в репродуктивной реализации женщин с бесплодием**В.В. Орлова, Л.В. Сусликова**

Распространенность бесплодия, в частности, трубно-перитонеального генеза, привело к развитию вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) как наиболее эффективного метода лечения и достижения долгожданной беременности. Но успех ВРТ составляет около 40% и зависит от многих факторов: генетических, иммунологических, гормональных, возрастных, методов контролируемой овариальной стимуляции, состояния качества сперматозоидов, количества и качества полученных ооцитов и эмбрионов и имплантационной способности эндометрия. Поэтому важным является рассмотрение механизмов и факторов, лежащих в основе успешной имплантации. Особое внимание привлекает изучение процессов окислительного стресса и нарушения апоптоза в репродуктивном тракте женщин с бесплодием.

В условиях действия неблагоприятных факторов и патологии, в результате снижения способности клетки к нейтрализации свободных радикалов и активных форм кислорода нарушается антиоксидантная защита, развивается окислительный стресс, что способствует запуску апоптоза. Запрограммированная гибель клеток наблюдается при физиологическом функционировании репродуктивной системы: атрезия фолликулов и регрессия функционального слоя эндометрия в случае ненаступления беременности. Однако на сегодня доказано негативное влияние окислительного стресса и нарушения регуляции апоптоза на репродуктивную функцию, а именно – на успех оплодотворения *in vitro*. Также использование ВРТ предусматривает некоторые негативные воздействия на гаметы и эмбрионы, что сопровождается возникновением окислительного стресса и снижает вероятность наступления беременности. Мелатонин является универсальным гормоном, который играет ключевую роль в функционировании половых гормонов и обладает мощными антиоксидантными свойствами. Как ключевой регулятор антиоксидантной защиты на биохимическом и гормональном уровне, мелатонин положительно влияет на процессы созревания яйцеклетки и подготовки эндометрия к имплантации. Поэтому достаточно обоснованным является использование мелатонина при лечении методами ВРТ. Многие исследования посвящены изучению эффективности использования экзогенного мелатонина в лечении бесплодия, но на сегодня уровень доказательности является недостаточным для его использования в ВРТ.

Ключевые слова: мелатонин, бесплодие, окислительный стресс, апоптоз, вспомогательные репродуктивные технологии.

The role of melatonin in the reproductive realization of women with infertility**V.V. Orlova, L.V. Suslikova**

The prevalence of infertility, including tubal-peritoneal genesis, led to the development of assisted reproductive technology (ART) as the most effective treatment and achievement of the expected pregnancy. But the success of ART is about 40% and depends on many factors: genetic, immunological, hormonal, age, control ovarian stimulation, sperm quality, quantity and quality received oocytes and embryos and implantation ability of endometrium. Therefore, it is important to consider the mechanisms and factors behind the successful implantation. Particular attention is given to the study of disturbances of oxidative stress and apoptosis in the reproductive tract of infertile women.

Under the influence of adverse factors and in pathology, as a result of reducing the cell's ability to neutralize free radicals and active forms of oxygen, antioxidant protection is disturbed, and oxidative stress develops, which promotes the onset of apoptosis. The programmed cell death occurs in the physiological functioning of the reproductive system: follicular atresia and regression of the functional layer of the endometrium when pregnancy is not occur. However, today the negative influence of oxidative stress and violation of the regulation of apoptosis on the reproductive function, namely the success of *in vitro* fertilization, has been confirmed. Also, the use of ART has some of the negative effects on gametes and embryos, which is accompanied by the emergence of oxidative stress and reduces the probability of pregnancy.

Melatonin is a universal hormone that plays a key role in the functioning of sex hormones and has powerful antioxidant properties. As a key antioxidant regulator As a key antioxidant regulator at the biochemical and hormonal levels, melatonin positively influences the maturation of oocytes and the preparation of the endometrium before implantation. Therefore, there is a reasonable justification for the use of melatonin during treatment with ART. Many studies are devoted to the study of the effectiveness of the use of exogenous melatonin in the treatment of infertility, but to date, the level of evidence is insufficient for use in it ART.

Key words: melatonin, infertility, oxidative stress, apoptosis, ART.

Сведения об авторах

Орлова Виктория Викторовна – Кафедра акушерства, гинекологии и репродуктологии Национальной медицинской академии последипломного образования имени П.Л. Шупика, 04112, г. Киев, ул. Дорогожицкая, 9; тел.: (095) 059-09-93. E-mail: vik_lova@ukr.net

Сусликова Лидия Викторовна – Кафедра акушерства, гинекологии и репродуктологии Национальной медицинской академии последипломного образования имени П.Л. Шупика, 04112, г. Киев, ул. Дорогожицкая, 9; тел.: (044) 206-73-10. E-mail: udimmapo@gmail.com

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Айрян Э.К. Частота трубно-перитонеального бесплодия у женщин, перенесших перитонит в детском возрасте: сб. тезисов медицинской интернет-конференции. – 2012. – Т. 2, № 2. – С. 148.
2. Борис Е.Н. Оптимизация подготовки морфофункциональной структуры эндометрия в программах вспомогательных репродуктивных технологий / Е.Н. Борис, Л.В. Сусликова, В.В. Каминский, Л.Н. Онищук, А.В. Сербенюк // Репродуктивная эндокринология. – 2015. – № 1 (21). – С. 60–63.
3. Воронова О.В. Патоморфологические изменения эндометрия при неразвивающейся беременности / О.В. Воронова, Т.Е. Феоктистова, И.А. Ветошкина, Н.В. Савичева, А.Х. Барсегян // Мать и дитя: мат. В регионального форума (Геленджик, 28–30 июня 2011 г.) / под ред. Г.Т. Сухих. – М.: МЕДИЭкспо, 2011. – С. 41–42.
4. Кулаков В.И. Гинекология: национальное руководство / под ред. В.И. Кулакова, И.Б. Манухина, Г.М. Савельевой. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. – 1088 с.
5. Меньщикова Е.Б. Окислительный стресс. Проксиданты и антиоксиданты / Е.Б. Меньщикова, В.З. Ланкин, Н.К. Зенков, И.А. Бондарь и соавт. – М., 2006. – 556 с.
6. Миронова С.П. / Национальное руководство / С.П. Миронова, Г.П. Котельников. – 2-е изд., перераб. и доп. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2013. – 944 с.
7. Онул Н.М. Проблема чоловічого та жіночого безпліддя в умовах техногенного забруднення довкілля / Н.М. Онул // Вісник проблем біології і медицини. – 2014. – Вип. 3. – Т. 3 (112). – С. 51–54.
8. Орлова В.В. Вікові аспекти діагностичної цінності визначення мелатоніну в жінок / В.В. Орлова, В.В. Сімрок, О.А. Коробкова, І.Ю. Романенко, О.А. Лисенко // Південноукраїнський медичний науковий журнал. – 2014. – № 8 (08). – С. 98–102.
9. Павловская М.А. Гиперплазия эндометрия у женщин фертильного возраста: клиника, диагностика, патогенез и возможности терапии // Журнал Гроденского государственного медицинского университета. – 2015. – № 2. – С. 123–127.
10. Радзинский В.Е. О роли мелатонина в оптимизации исходов вспомогательных репродуктивных технологий / В.Е. Радзинский, К.С. Ермоленко, С.И. Рапопорт // Гинекологическая Эндокринология. – 2014. – № 8 (96), ч. 1. – С. 35–38.
11. Федорович О.К. Влияние уровня секреции мелатонина и эстрадиола на развитие аномалий родовой деятельности / О.К. Федорович // Мать и дитя: материалы XI Всероссийского научного форума. – М., 2010. – С. 251–252.
12. Яманова М.В. Эндокринное бесплодие: клеточная и молекулярная патология имплантации / М.В. Яманова, А.Б. Салмина // Медика. – 2009.
13. Agarwal A, Said TM, Bedaiwy MA,

- Banerjee J, Alvarez JG. Oxidative stress in an assisted reproductive techniques setting. *Fertil Steril*. 2006;86:503–12.
14. Al-Gubory KH, Fowler PA, Garrel C. The roles of cellular reactive oxygen species, oxidative stress and antioxidants in pregnancy outcomes. *Int J Biochem Cell Biol*. 2010;42:1634–50.
15. Antsiferova Y, Sotnikova N, Bogatova I, Boitsova A. Changes of apoptosis regulation in the endometrium of infertile women with tubal factor and endometriosis undergoing in vitro fertilization treatment. *JBRA Assisted Reproduction* 2014;18(1):2-6.
16. Bahadori MH, Ghasemian F, Ramezani M, Asgari Z. Melatonin effect during different maturation stages of oocyte and subsequent embryo development in mice. *Iran J Reprod Med* 2013, 11:11–18.
17. Bataoplu A, Iuahan U, Garlek B, Uzturk N, Bnsal E. The efficacy of melatonin administration on oocyte quality. *Gynecol Endocrinol* 2012, 28:91–93.
18. Bedaiwy M, Elnashar S, Goldberg J, Sharma R, Mascha E, Arrigain S, Agarwal A, Falcone T.: Effect of follicular fluid oxidative stress parameters on intracytoplasmic sperm injection outcome. *Gynecol Endocrinol* 2012; 28:51–55.
19. Chakravarty S, Rizvi SI: Physiological effects of melatonin: implications on human health. *Biomedicine* 2008; 28:252–255.
20. Chow JF, Yeung WS, Lau EY, Lee VC, Ng EH, Ho PC. Array comparative genomic hybridization analyses of all blastomeres of a cohort of embryos from young IVF patients revealed significant contribution of mitotic errors to embryo mosaicism at the cleavage stage. *Reprod Biol Endocrinol* 2014; 12: 105–115.
21. Combelles C, Gupta S, Agarwal A: Could oxidative stress influence the in vitro maturation of oocytes? *Reprod Biomed Online* 2009, 18:864–880.; Bedaiwy M, Elnashar S, Goldberg J, Sharma R, Mascha E, Arrigain S, Agarwal A, Falcone T: Effect of follicular fluid oxidative stress parameters on intracytoplasmic sperm injection outcome. *Gynecol Endocrinol* 2012, 28:51–55.
22. Dair EL, Simoes RS, Simoes MJ et al. Effects of melatonin on the endometrial morphology and embryo implantation in rats. *Fertility and sterility – 2008. – V.89(5 Suppl):1299–1305.*
23. de Almeida E, DiMascio P, Harumi T, Spence D, Moscovitch A, Hardeland R, Cardinali D, Brown G, Pandi-Perumal S: Measurement of melatonin in body fluids: standards, protocols and procedures. *Childs Nerv Syst* 2011, 27:879–891.
24. El-Raey M, Geshi M, Somfai T, Kaneda M, Hirako M, Abdel-Ghaffar A, Sosa G, El-Roos M, Nagai T: Evidence of melatonin synthesis in the cumulus oocyte complexes and its role in enhancing oocyte maturation in-vitro in cattle. *Mol Reprod Dev* 2011, 78:250–262.
25. Eryilmaz O, Devran A, Sarikaya E, Aksakal F, Mollamahmutoplu L, Cioek N: Melatonin improves the oocyte and the embryo in IVF patients with sleep disturbances, but does not improve the sleeping problems. *J Assist Reprod Genet* 2011, 28:815–820.
26. Feldmann G, Benifla JL, Madelenat P. Apoptosis of granulosa cells as a predictive marker of in vitro fertilization success. *Gynecol Obstet Fertil* 2006, 34 (7–8): 547–582.
27. Gellersen B, Brosens JJ. Cyclic decidualization of the human endometrium in reproductive health and failure. *Endocr Rev* 2014;35: 851–905.
28. Haouzi D, Hamamah S: Pertinence of apoptosis markers for the improvement of in vitro fertilization (IVF) *Current Med. Chemistry*. 2009. Vol. 16. P. 1905–1916.
29. Imai M, Qin J, Tamakawa N, Miyado K, Umezawa AY, Pereira LV. Molecular alterations during female reproductive aging: Can aged oocytes remind youth? editor. *Embryology – Updates and Highlights on Classic Topics: InTech*. 2012, p. 3–22.
30. Jauniaux E, Rizk B. (2012) *Pregnancy after reproductive technology*. Cambridge University Press, Cambridge.
31. Kajihara T, Uchino S, Itakura A (2011) Human chorionic gonadotropin confers resistance to oxidative stress-induced apoptosis in decidualizing human endometrial stromal cells. *Fertil Steril* 95(4):1302–1307.
32. Kang J, Koo O, Kwon D, Park H, Jang G, Kang S, Lee B: Effects of melatonin on in-vitro maturation of porcine oocyte and expression of melatonin receptor RNA in cumulus and granulosa cells. *J Pineal Res* 2009, 46:22–28.
33. Karaaslan C, Suzen S. Antioxidant properties of melatonin and its potential action in diseases. *Curr Top Med Chem*. 2015; 15(9): 894-903.
34. Karuputhula NB, Chattopadhyay R, Chakravarty B, Chaudhury K. Oxidative status in granulosa cells of infertile women undergoing IVF. *Journal Systems Biology in Reproductive Medicine*, 2013 – Issue, Pages 91-98.
35. Kim M, Park E, Kim H, Choi W, Cho J, Lee W, Cha K, Kim Y, Lee D, Yoon T: Does supplementation of in-vitro culture medium with melatonin improve IVF outcome in PCOS? *Reprod Biomed Online* 2013, 26:22–29.
36. Liu J, Li Y. Effect of oxidative stress and apoptosis in granulosa cells on the outcome of IVF-ET. *Zhong Nan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban*. 2010 Sep;35(9):990-4. Chinese.
37. Lopes AS, Lane M, Thompson JG.. Oxygen consumption and ROS production are increased at the time of fertilization and cell cleavage in bovine zygotes. *Hum Reprod*. 2010;25:2762–73.
38. Lord T: Melatonin prevents postovulatory oocyte aging in the mouse and extends the window for optimal fertilisation in-vitro. *Biol Reprod* 2013, 88:67;.
39. Lowes D, Webster N, Murphy M, Galley H: Antioxidants that protect mitochondria reduce interleukin-6 and oxidative stress, improve Fernando and Rombauts *Journal of Ovarian Research* 2014, 7:98 Page 12 of 14 mitochondrial function, and reduce biochemical markers of organ dysfunction in a rat model of acute sepsis. *Br J Anaesth* 2013, 110:472–480.
40. Nayki C, Nayki U, Gunay M, Kulhan M, Zankaya M, Humeyra Taskan Kafa A, Balci G. Oxidative and antioxidative status in the endometrium of patients with benign gynecological disorders. *J Gynecol Obstet Hum Reprod*. 2017 Mar;46(3):243-247. doi: 10.1016/j.jogoh.2017.02.002. Epub 2017 Feb 3.
41. Nikseresht M, Toori MA, Rahimi HR, Fallahzadeh AR, Kahshani IR, Hashemi SF, Bahrami S, and Mahmoudi R. Effect of Antioxidants (β-mercaptoethanol and Cysteamine) on Assisted Reproductive Technology In vitro. *J Clin Diagn Res*. 2017 Feb; 11(2): BC10–BC14.
42. Nishihara T, Hashimoto S, Ito K, Nakaoka Y, Matsumoto K, Hosoi Y, Morimoto Y: Oral melatonin supplementation improves oocyte and embryo quality in women undergoing in-vitro fertilisation-embryo transfer. *Gynecol Endocrinol* 2014, 30:359–362.
43. Ozturk S, Demir R. Particular functions of estrogen and progesterone in establishment of uterine receptivity and embryo implantation. *Histol Histopathol* 2010; 25:1215–1228.
44. Rahiminejad, Mohammad Ehsan et al. / Oxidative stress biomarkers in endometrial secretions: A comparison between successful and unsuccessful in vitro fertilization cycles. *Journal of Reproductive Immunology*, August 2016/ Volume 116, 70–75p.
45. Rizk B, Sallam HN (2012) The uterine factor in infertility. In: Rizk B, Sallam HN (eds) *Clinical infertility and in vitro fertilization*. Jaypee Brothers Medical Publishers, St. Louis, pp 84–96.
46. Rocha CS, Rato L, Martins AD, Alves MG, Oliveira PF. Melatonin and male reproductive health: relevance of darkness and antioxidant properties. *Curr Mol Med*. 2015; 15(4): 299-311. Review. PubMed PMID: 25941822.
47. Rombauts L: Is there a recommended maximum starting dose of FSH in IVF? *J Assist Reprod Genet* 2007, 24:343–349.
48. Salhab M., Dhorne-Pollet S., Auclair S., Guyader-Joly C., Brisard D., Dalbès-Tran R., Dupont J., Ponsart C., Mermillod P., Uzbekova S.: In-vitro maturation of oocytes alters gene expression and signaling pathways in bovine cumulus cells. *Mol Reprod Dev* 2013, 80:166–182.
49. Salimi M, Salehi M, Masteri Farahani R, Dehghani M, Abadi M, Novin M, Nourozian M, Hosseini A: The effect of melatonin on maturation, glutathione level and expression of HMGB1 gene in Brilliant Cresyl Blue (BCB) stained immature oocyte. *Cell J* 2014, 15:294–301.
50. Seko L, Moroni R, Leitao V, Teixeira D, Natri C, Martins W: Melatonin supplementation during controlled ovarian stimulation for women undergoing assisted reproductive technology: systematic review and metaanalysis of randomised controlled trials. *Fertil Steril* 2014, 101:154–161.
51. Sharkey JT, Puttaramu R, Word RA, Olcese J. Melatonin synergizes with oxytocin to enhance contractility of human myometrial smooth muscle cells | *clin endocrinol metab.*, 2009. Vol. 94. – № 2. – P. 421–427.
52. Shee-Uan Chen, Chia-Hung Chou, Mei-Jou Chen, Tzu-Hsin Chen, Yu-Shih Yang, Jehn-Hsiang Yang; Apoptotic effects of high estradiol concentrations on endometrial glandular cells, *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, Volume 99, Issue 6, 1 June 2014, Pages E971–E980.
53. Shkolnik K, Tadmor A, Ben-Dor S, Nevo N, Galiani D, Dekel N.. Reactive oxygen species are indispensable in ovulation. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2011;108:1462–7.
54. Showell M, Brown J, Clarke J, Hart R: Antioxidants for female subfertility. *Cochrane Database Syst Rev* 2013.
55. Showell MG, Mackenzie-Proctor R, Jordan V, Hart RJ: Antioxidants for female subfertility. *Cochrane Gynaecology and Fertility Group, Cochrane Database Syst Rev*. 2017 Jul 28;7:CD007807.
56. Singh AK, Chattopadhyay R, Chakravarty B, Chaudhury K. Markers of oxidative stress in follicular fluid of women with endometriosis and tubal infertility undergoing IVF. *Reprod Toxicol*. 2013 Dec;42:116–24.
57. Srinivasan V, Spence W, Pandi-Perumal SR, Zakharia R, Bhatnagar K, Brzezinski A: Melatonin and human reproduction: shedding light on the darkness hormone. *Gynecol Endocrinol* 2009, 25:779–785.
58. Szmidt M, Sysa P, Niemiec T, Urbacska K, Bartyzel B. Regulation of Apoptosis in Endometrium Preparation for Menstruation or Embryo Implantation. *Ginekol Pol* 81 (11) 2010, p. 856–859.
59. Takasaki A, Tamura H, Taniguchi K, Asada H, Taketani T, Matsuoka A, Yamagata Y, Shimamura K, Morioka H, Sugino N: Luteal blood flow and luteal function. *J Ovarian Res* 2009, 2.
60. Taketani T, Tamura H, Takasaki A, Lee L, Kizuka F, Tamura I, Taniguchi K, Maekawa R, Asada H, Shimamura K, Reiter RJ, Sugino N: Protective role of melatonin in progesterone production by human luteal cells. *J Pineal Res* 2011, 51(2):207–13.
61. Tamura H, Nakamura Y, Korkmaz A, Manchester L, Tan D, Sugino N, Reiter R: Melatonin and the ovary: physiological and pathophysiological implications. *Fertil Steril* 2009, 92:328–343.
62. Tamura H, Takasaki A, Taketani T, Tanabe M, Kizuka F, Lee L, Tamura I, Maekawa R, Asada H, Yamagata Y, Sugino N: The role of melatonin as an antioxidant in the follicle. *J Ovarian Res* 2012, 5.
63. Wojsiat J, Korczynski J, Borowiecka M, Iłkowska HM.. The role of oxidative stress in female infertility and in vitro fertilization. *Postepy Hig Med Dosw (Online)*. 2017 May 9;71(0):359–366.
64. Yao H., Guo L., Jiang B.H., Luo J., Shi X . Oxidative stress and chromium(VI) carcinogenesis. *J. Environ. Pathol. Toxicol. Oncol*. 2008; 27: 77–88.
65. Young SL, Lessey BA. Progesterone function in human endometrium: clinical perspectives. *Semin Reprod Med* 2010; 28:5–16.
66. Young SL. Oestrogen and progesterone action on endometrium: a translational approach to understanding endometrial receptivity. *Reprod Biomed Online* 2013; 27:497–505.
67. Zavareh S, Talebi A, Hasanazadeh H. Amending in vitro culture condition to overcome oxidative stress in assisted reproduction techniques (ART) *J. Paramed Sci*. 2015;6:135–48.
68. Zhang HM, Zhang Y. Melatonin: a well-documented antioxidant with conditional pro-oxidant actions. *J Pineal Res*. 2014 Sep; 57(2):131–46.

Статья поступила в редакцию 29.09.17

Передлежання плаценти у жінок з рубцем на матці після кесарева розтину (Оглядова стаття)

В. О. Киричук

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

У статті патогенетично обґрунтовано передлежання плаценти у жінок з рубцем на матці після кесарева розтину. Представлені фактори, що зумовлюють виникнення даної патології у жінок з рубцем на матці. Розглянуто феномен міграції плаценти. Описані клінічні симптоми передлежання плаценти та обґрунтовані механізми їхнього виникнення. Розглянуті варіанти ведення жінок з рубцем на матці при передлежанні плаценти відповідно до об'єму крововтрати. **Ключові слова:** передлежання плаценти, рубець на матці, кесарів розтин.

На сьогодні однією із найбільш поширених операцій в акушерстві є кесарів розтин (КР). Важливість цієї операції не можна недооцінювати, позаяк саме цей метод розродження, як в ургентному, так і у плановому порядку, дозволяє уникнути у більшості випадків ускладнень як з боку вагітної, так і з боку плода [5, 7, 8, 10]. За останні роки спостерігається світова тенденція до зростання кількості даної акушерської операції [13, 16]. Так, у лікувальних закладах Європи і США частота КР на сьогодні досягає близько 27%. У країнах з меншим соціально-економічним розвитком частота операцій КР сягає аж 60% [1, 4, 20]. В Україні також спостерігається значне зростання частоти КР за останнє десятиліття – з 12 до 27%, а в перинатальних центрах – досягає 40% [5, 10].

Зважаючи на дані показники, прогнозується і подальше зростання кількості КР. Очікують, що до 2020 р. частота КР сягне аж 56%. А отже, кожна друга вагітність буде закінчуватися оперативним розродженням шляхом КР [13, 20].

Основною причиною підвищення частоти КР є розширення показань до планового КР. Також до причин зростання даного показника можна віднести зростання кількості вікових першороділь з обтяженим акушерським чи гінекологічним анамнезом, застосувань кількості допоміжних репродуктивних технологій (ДРТ) у зв'язку з безплідністю первинною чи вторинною, внаслідок чого також зростає кількість багатоплідних вагітностей [4, 5].

Також до зростання кількості КР приводить збільшення повторнороділь з рубцем на матці (КР при перших пологах) [16].

Більше 30% жінок, які в анамнезі мають рубець на матці, планують повторні вагітності. У таких випадках пологи майже у 90% завершуються повторним КР [5, 9].

Зростання кількості КР спричинило відповідно і зростання числа ускладнень, що виникають після даної операції [1, 2, 4].

Однією з причин виникнення даних ускладнень є формування рубцевої тканини.

Репаративний процес після операції є складним процесом з цілого комплексу реакцій на клітинному рівні [12]. Усі ці реакції можна розділити на три стадії:

1. Стадію запалення.
2. Стадію репарації.
3. Стадію ремоделювання.

Усі клітинні реакції відбуваються через цитокіни та фактори росту, а саме: основний фактор росту фібробластів, трансформівний β -фактор росту, епідермальний фактор росту та інші [17].

Як засвідчують дослідження, основну роль у регуляції репаративного росту відіграють макрофагально-фібробластичні та колаген-фібробластичні взаємодії. Завдяки цим взаємодіям відбувається взаємозв'язок між такими процесами, як продукція та розпад колагену.

Основою повноцінної регенерації як м'язової, так і сполучної тканини на початкових етапах є неогенез [17, 18]. Рівень гемоциркуляції визначає, на якому рівні знаходяться процеси оксигенації та тканинного метаболізму. Отже, чим тяжчий ступінь порушення мікроциркуляції, тим тяжчі порушення процесів транскліплярного обміну та тим гірше відбувається процес репарації [18].

Також, за даними багатьох досліджень, на процес репарації рубцевої тканини впливає низка факторів як до пологів, так і після операції, а саме:

- хронічні вогнища інфекції;
- преморбідний стан жінки;
- тривалість пологів та оперативного втручання;
- об'єм крововтрати та адекватність відновлення крововтрати, особливо у разі великого об'єму крововтрати;
- спосіб розрізу на матці, спосіб ушивання та шовний матеріал;
- особливості перебігу післяопераційного періоду [4].

Отже, основними факторами, які впливають на швидку регенерацію тканини і формування рубця на матці після операції КР, є гарне кровопостачання у ділянці рубця, яке викликає розвиток гіпоксії та ішемії у даній ділянці, а також відсутність або мінімізація запального процесу.

За повноцінної регенерації відбувається репарація за рахунок м'язової тканини, за субституції – за рахунок сполучної тканини, що, власне, і є передумовою аномальної плацентатії [4, 6, 17].

За даними різних авторів, за повторної вагітності у жінок з рубцем на матці у 5–10 разів збільшується ймовірність аномальної плацентатії, а саме – справжнього прирощення плаценти, передлежання плаценти, а також низької плацентатії [15].

Морфогенез плаценти залежить від стану розвитку матково-плацентарного кровотоку. Згідно з даними досліджень, з 16–18-го дня після імплантації відбувається інвазія інтерстиціального цитотрофобласта. На 5–6-у тижні вагітності відбувається перша хвиля інвазії, внаслідок якої з'являються клітини цитотрофобласта в ендометріальних сегментах спіральних артерій. Внаслідок цього спіральні артерії розширюються та «вскриваються» у міжворсинчастий простір. Це і є початком формування матково-плацентарного комплексу (МПК).

Друга хвиля інвазії припадає на 16–18-й тиждень вагітності. Відбувається руйнація еластом'язових компонентів судин та їхнє заміщення фібриноідом внаслідок міграції клітин внутрішньосудинного цитотрофобласта в міометральний сегмент спіральних артерій. Через майже повну деструкцію ендо- і міометральних сегментів спіральних артерій знижується відповідь на вазопресинотві фактори, внаслідок чого відбувається подальший розвиток МПК [12].

За наявності рубця на матці більш тонка стінка нижнього сегмента не здатна забезпечити необхідного кровопостачання

плацентарного ложа, гестаційної перебудови спіральних артерій, що і призводить до аномальної плацентації [2, 19].

На сьогодні частота передлежання плаценти варіює від 0,3% до 1,4%, а частота низької плацентації досягає близько 9%. У І триместрі вагітності ця частота іноді сягає близько 30%, а до пологів знижується до 0,3%. Це пояснюється феноменом міграції плаценти. Найчастіше цей феномен пояснюється тим, що під час вагітності змінюється топографія нижнього сегмента матки. Міграція плаценти може відбуватися лише в одному напрямку, а саме – від нижнього сегмента матки до дна матки. Унаслідок цього відбувається зміщення плаценти разом з міометрієм [3, 11]. У майже 27% жінок, згідно з дослідженням, міграція плаценти відбувається безсимптомно. У більшості (73%) ж жінок міграція перебігає з симптомами загрози (кровотечі), анеміями тощо. Автори виділяють три типи міграції плаценти: швидка, помірна та повільна. Залежно від швидкості міграції у вагітної можуть виникати різні симптоми. Так, у разі швидкої міграції основним симптомом є кровотеча, при цьому число викиднів становить 43,7%. У разі помірної міграції основним симптомом є біль внизу живота, при цьому частота викиднів становить 5,8%. Повільна міграція майже завжди перебігає без жодних симптомів. Одним з чинників, що впливають на швидкість міграції плаценти, є наявність рубця на матці після попереднього КР [2, 11].

Ураховуючи останні досягнення в області ультразвукової діагностики, оцінюючи комплексно усі фактори ризику, передлежання плаценти та низьку плацентацію сьогодні можна виявити ще на ранніх термінах вагітності та попередити і зменшити кількість ускладнень, пов'язаних з даною патологією.

Ультразвукова діагностика (УЗД) дозволяє встановити власне саму аномалію передлежання та її вид, а саме – повне передлежання та низьку плацентацію. Також УЗД дозволяє оцінити розміри та структуру плаценти, виявити відшарування чи гематоми, а також спостерігати міграцію плаценти, а на ранніх термінах – хоріона [3, 21].

Спеціалісти УЗД стверджують, що якщо є підозра низького розташування плаценти чи передлежання, краще використовувати трансвагінальний датчик при УЗД на ранніх термінах вагітності, позаяк даний метод більш точний (порівняно з трансабдомінальним дослідженням), а його безпечність доведена (II-2A). За умови, якщо у II триместрі вагітності край плаценти доходить до внутрішнього зів'язу чи перекриває його, необхідне спостереження у динаміці за локалізацією плаценти у зв'язку з феноменом міграції плаценти. Вважають, що контроль УЗД слід проводити у 16, 24–26 та 36 тиж гестації. За даними спеціалістів, найбільша вірогідність передлежання плаценти, якщо у II триместрі край плаценти перекриває внутрішній зів'яз на 15 мм і більше. За допомогою УЗД можливо не лише дізнатися про аномальну плацентацію, а саме – передлежання плаценти, а й

визначити наявність гематом при відшаруванні плаценти навіть без клінічних проявів [2, 15].

Одним із ранніх ознак передлежання плаценти є кровотечі, що виникають у різні терміни вагітності та повторюються неодноразово. За прогресування вагітності зростає ймовірність та частота кровотеч. Це пов'язано з розтягненням стінок матки та формуванням нижнього сегмента. На думку деяких авторів, кровотечі за передлежання плаценти пов'язані з тим, що у зв'язку з даною аномалією порушується координований характер скорочення міометрія та підвищується його збудливість. А підвищена збудливість міометрія пов'язана з відсутністю так званого прогестеронового блока плацентарної площадки.

У зв'язку з кровотечами, що часто повторюються, у жінок з передлежанням плаценти діагностують анемію, яка прогресує з розвитком вагітності. За даними авторів, середній рівень Hb у жінок з передлежанням плаценти коливається у межах 105 г/л, незважаючи на проведену гемостимуляторну терапію [1, 21].

При передлежанні плаценти досить часто реєструють фетоплацентарну недостатність (ФПН). Основою патогенеза ФПН при передлежанні плаценти є часткове відшарування, великі ділянки інфаркту плаценти та хронічна анемія внаслідок рецидивних кровотеч [9].

Також одним з симптомів передлежання плаценти є гіпотензивний синдром, який діагностують у 20–25% випадків. Це пов'язано зі зменшенням плазматичного та глобулярного об'ємів, а внаслідок цього – і зменшення ОЦК.

Тактика лікування та ведення жінок з передлежанням плаценти залежить від об'єму крововтрати.

Якщо у жінки відсутні симптоми геморагічного шоку, ознаки дистресу плода, об'єм крововтрати становить близько 250 мл та строк вагітності до 37 тиж, вибирають очікувальну тактику. При цьому проводять гемостатичну терапію, за вагітності до 34 тиж – профілактику РДС плода.

У разі кровотечі, що продовжується (об'єм крововтрати становить більше 250 мл), появи симптомів геморагічного шоку, ознак дистресу плода проводять термінове розродження шляхом КР незалежно від терміну вагітності та життєздатності плода.

У разі повного передлежання плаценти, яке було діагностовано за допомогою УЗД під час вагітності, за відсутності кровотечі плановий КР проводять у терміні гестації 37–38 тиж [14, 19].

ВИСНОВКИ

Узагальнюючи все, викладене вище, необхідно зазначити, що передлежання плаценти у жінок з рубцем на матці після кесарева розтину залишається досить актуальним питанням на сьогоднішній день. Своєчасне виявлення та діагностика даного патологічного стану в акушерстві дає можливість попередити масивні акушерські кровотечі, що призводять до антенатальної загибелі плода, та материнську смертність.

Предлежание плаценты у женщин с рубцом на матке после кесарева сечения В.А. Киричук

В статье патогенетически обосновано предлежание плаценты у женщин с рубцом на матке после кесарева сечения. Представлены факторы, способствующие возникновению данной патологии у женщин с рубцом на матке. Рассмотрен феномен миграции плаценты, описаны клинические симптомы предлежания плаценты и обоснованы механизмы их возникновения. Рассмотрены варианты ведения женщин с рубцом на матке при предлежании плаценты в соответствии с объемом кровопотери.

Ключевые слова: предлежание плаценты, рубец на матке, кесарево сечение.

Placenta praevia in women with scar on the uterus after previous cesarean section V. Kyrychuk

Author represents pathogenetically placenta praevia in women with scar on the uterus after previous cesarean section. The factors contributing to the occurrence of this pathology in women with scar on the uterus are presented. The phenomenon of placental migration is considered. Clinical signs of placenta praevia are presented in this article and the mechanisms of their occurrence are grounded. The variants of the management of women with a scar on the uterus with placenta praevia are considered in accordance with the volume of blood loss.

Key words: placenta praevia, scar on the uterus, cesarean section.

Сведения об авторе

Киричук Валентина Александровна – Кафедра акушерства, гинекологии и перинатологии Национальной медицинской академии последипломного образования имени П.Л. Шупика, 04112, г. Киев, ул. Дорогожицкая, 9; тел.: (044) 286-52-09

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Аномалии расположения плаценты: акушерские и перинатальные аспекты / В.С. Горин [и др.] // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2010. – № 6. – С. 26–31.
2. Баев О.Р. Аномалии прикрепления плаценты / О.Р. Баев // Акушерство и гинекология. – 2009. – № 5. – С. 3–6.
3. Бойкова Ю.В. Изучение влияния скорости миграции плаценты на течение и исходы беременности по данным эхографии / Ю.В. Бойкова // Ультразвуковая диагностика. – 1999. – № 1. – С. 12–15.
4. Буянова С.Н. Диагностика, лечение и профилактика отсроченных осложнений кесарева сечения / С.Н. Буянова, Т.Н. Сенчакова, Н.А. Щукина // Вестник Российской ассоциации акушеров-гинекологов. – 1997. – № 1. – С. 65–68.
5. Вдовиченко Ю.П. Вагітність та пологи у жінок з рубцем на матці після кесарського розтину. Ч. II / Ю.П. Вдовиченко, Н.Г. Гойда, О.М. Юзько. – К., 2011. – С. 345–348.
6. Вдовиченко Ю.П., Шлапак І.М. Повторний кесарів розтин: діагностика і профілактика перинатальної патології, відновлення репродуктивного здоров'я // Здоровье женщины. – 2015. – № 3 (99). – С. 153–155.
7. Зота Е.Г., Герман М.С. Вагинальные роды после кесарева сечения // Акушерство и гинекология. – 2012. – № 2. – С. 24–25.
8. Киселевич М.Ф. Течение беременности и родов у женщин с рубцом на матке / Киселевич М.М., Киселевич В.М. // Медицина и фармакология. – 2014. – № 2. – С. 20–24.
9. Кравченко О.В., Печеряга С.В. Оцінка ефективності профілактик первинної плацентарної дисфункції в ранні терміни гестації при аномальному розташуванні плаценти // Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології. – 2016. – № 1. – С. 74–75.
10. Кулаков В.И. Кесарево сечение / В.И. Кулаков, Е.А. Чернуха, Л.М. Комиссарова. – М.: Медицина, 2010. – С. 37–39.
11. Курицина С.А. Факторы риска и варианты миграции аномально расположенной плаценты // Здоровье женщины. – 2011. – № 2 (58). – С. 177–178.
12. Мяделец О.Д. Основы цитологии, эмбриологии и общей гистологии / О.Д. Мяделец. – Н. Новгород: Изд-во НГМА, 2002. – С. 250–259.
13. Савельева Г.М. Кесарево сечение и его роль в современном акушерстве / Г.М. Савельева // Акушерство и гинекология. – 2008. – № 3. – С. 10–15.
14. Скорнякова Л.М., Коликов А.И. Особенности родоразрешения беременных с предлежанием плаценты / Матер. 4-го съезда акушеров-гинекологов России. – М., 2008. – С. 238–239.
15. Тимофеева И.В. Факторы риска возникновения аномального расположения плаценты // Научно-практическая конференция «Актуальные вопросы гинекологической эндокринологии и репродуктивное здоровье»: Тезисы докладов. – Омск, 2005. – С. 59–62.
16. Щербаков А.Ю. Особенности повторного родоразрешения у женщин после абдоминального кесарева сечения / А.Ю. Щербаков, Т.А. Гладкова, В.Ю. Щербаков // Международный медицинский журнал. – 2012. – № 1. – С. 65–67.
17. Broughton G. Wound healing: An overview / G. Broughton, J.E. Janis, C.E. Attinger // Plast. Reconstr. Surg. – 2006. – № 117. – P. 1–32.
18. Darby, I. A. Fibroblast differentiation in wound healing and fibrosis / I.A. Darby, T.D. Hewitson // Int. Rev. Cytol. – 2007. – № 257. – P. 143–147.
19. Singh PM, Rodrigues C, Gupta AN. Placenta previa and previous cesarean section // Acta Obstet. Gynecol. Stand. – 1981. – № 60. – P. 367–368.
20. Vaginal birth after previous cesarean delivery. ACOG Practice Bulletin // Am. College of Obstetricians and Gynecologists. Obstet. Gynecol. – 2004. – Vol. 104, № 54. – P. 303–312.
21. Wexler P, Gottesfeld KR. Early diagnosis of placenta previa // Obstet. Gynecol. – 1979. – № 54. – P. 231–239.

Статья поступила в редакцию 26.09.17

Цифровий томосинтез у діагностиці захворювань грудних залоз: розкіш чи необхідність? (Аналітичний огляд літератури)

І.М. Дикан, С.М. Божок, А.В. Гурандо, Т.М. Козаренко

ДУ «Інститут ядерної медицини та променевої діагностики НАМН України», м. Київ

У статті проаналізовано дані наукових публікацій щодо сучасних аспектів діагностики захворювань грудних залоз (ГЗ) за допомогою похідної технології від цифрової маммографії (Full-Field Digital Mammography – FFDM) – томосинтезу (Digital Breast tomosynthesis – DBT) та його переваги і недоліки порівняно зі стандартними маммографічними дослідженнями у візуалізації новоутворень ГЗ, мікрокальцинатів, деформацій матриксу та асиметрій. Головними перевагами DBT є визначення характеристик пухлин та виявлення деформацій матриксу, які не візуалізуються на FFDM та аналоговій маммографії (стандартна маммографія – СМ).

DBT дозволяє нівелювати артефакти сумачі при FFDM, які призводять до гіпердіагностики, покращує точність діагностики приблизно на 7%, знижує кількість повторних викликів зі скринінгу від 17% до 38% для пухлин без мікрокальцинатів, може зменшити кількість біопсій приблизно на 39% завдяки кращій деталізації пухлини, покращує виявлення раку ГЗ (РГЗ) на 8% при менших розмірах і на більш ранніх стадіях. Характеристика згрупованих мікрокальцинатів за допомогою DBT до сьогодні все ще залишається неоднозначною та суперечливою і потребує подальших досліджень.

Уперше в Україні технологія DBT була застосована наприкінці 2014 року у Державній установі «Інститут ядерної медицини та променевої діагностики НАМН України» у відділенні маммології та загальної рентгенології, де була встановлена маммографічна система Selenia® Dimensions® system's Genius™ 3D MAMMOGRAPHY™ з опцією DBT фірми Hologic, США.

У результаті аналізу наукової літератури статистично доведено, що цифровий томосинтез є необхідною опцією в алгоритмі діагностики захворювань ГЗ.

Ключові слова: цифрова маммографія, цифровий томосинтез грудних залоз, УЗД грудних залоз, МРТ грудних залоз, Selenia Hologic, деформації матриксу, згруповані мікрокальцинати, рак грудної залози.

Ще у 70-х роках минулого століття високодозові рентгенівські дослідження 60-х років були замінені ксерографічною технікою, що привело до бажаного зниження дозового навантаження. Комбінації напівцифрових досліджень (відцифрованих) у 1980-х роках поліпшили роздільну здатність та зменшили рівень експозиції. Але неінформоване суспільство й досі вважає, що рентгенівська маммографія є застарілою та небезпечною технологією.

Цифрові технології, які були впроваджені у рентгенівську маммографію на початку XXI століття, відкрили нові можливості для значного покращення рентгенівського зображення грудних залоз (ГЗ), суттєво зменшили променеве навантаження на залозисту тканину та поліпшили діагностику раку грудної залози (РГЗ) [23].

Рандомізовані контрольовані дослідження, що проведені у Сполучених Штатах Америки, довели здатність маммографічно-

го скринінгу зменшити смертність від РГЗ приблизно на 30% [50]. Ця статистика була підтверджена в обсерваційних дослідженнях, які довели, що впровадження скринінгової маммографії у загальну популяцію знижує показники смертності від РГЗ, особливо у жінок віком 40 та понад 40 років [36].

Група вчених зі Швеції провела дослідження з аналізу випадків смертності від РГЗ у жінок, які проходили скринінгові дослідження у віці 40–49 років (експериментальна група), та жінок, яким не робили маммографію протягом 19 років (з 1986 до 2005 року – контрольна група), і визначили, що маммографічний скринінг привів до зменшення показника смертності від РГЗ у жінок 40–49 років на 26–29% залежно від досліджуваного впливу [27].

Американський і європейський досвід демонструє, що скринінгова маммографія рятує життя та є невід'ємною частиною розвинутого суспільства.

Разом з тим маммографічний скринінг піддавався критиці у зв'язку з його високим рівнем хибнопозитивних результатів [45], що спонукає до подальшого вдосконалення як рентгенівської маммографії, так і діагностичних методів, не пов'язаних з іонізуючим випромінюванням. Актуальним є застосування у моделі скринінгу таких методів інструментальної діагностики, як ультразвукове дослідження (УЗД) та магнітно-резонансна томографія (МРТ), що надають можливість виявити клінічно та маммографічно окульті злоякісні пухлини. Але ще й досі не отримано прямих доказів того, що використання МРТ та УЗД як методів скринінгу може рятувати життя [14, 38, 48].

Технологія, що є похідною від цифрової маммографії, має назву «томосинтез» (Digital breast tomosynthesis – DBT). Протягом останніх п'яти років вона визнана у світі як найбільш корисна завдяки своїй здатності виявляти більше випадків РГЗ за менших розмірів пухлини, особливо у випадках високої щільності залозистої тканини ГЗ, за якої просте маммографічне дослідження має чутливість на рівні 40–50%. З кожним роком у закордонній літературі з'являється все більше повідомлень про ефективність DBT як для діагностичних, так і для скринінгових досліджень.

До цього часу в Україні не існує державної програми скринінгу РГЗ, тому є актуальним використання DBT у діагностичних цілях. І саме DBT виявився найточнішим методом діагностики у випадку імітації раку локальною асиметрією, що було викладено у публікації клінічного випадку [1].

DBT є відносно новою модальністю, яка надає можливість отримати зображення у трьох вимірах та реконструювати площину з об'єму тканини ГЗ. Це сприяє подоланню обмежень двовимірних проєкцій стандартної цифрової маммографії (FFDM) [36].

Уперше в Україні технологія DBT була реалізована наприкінці 2014 року у Державній установі «Інститут ядерної медицини та променевої діагностики НАМН України» під керівництвом професора Дикан Ірини Миколаївни у відділенні маммології та загальної рентгенології, де була встановлена маммо-

Огляд наукових публікацій щодо застосування DBT у діагностиці новоутворень ГЗ

Дослідження	Формат дослідження	Мікс пацієнтів	Результати
Andersson I. et al., 2008	Два радіологи-експерти у несліпому консенсусному дослідженні	36 пацієнтів з ледь помітним РГЗ	Відзначалося збільшення категорій BIRADS з 1,2,3 до 4 або 5 на 25%, коли DBT порівнювали з FFDM в одній стандартній проекції. Показник знизився до 20%, коли зображення DBT було порівняно з FFDM у двох стандартних проекціях
Helvie M.A. et al., 2008	Зображення були переглянуті на робочій станції з високою роздільною здатністю, сертифікованим MQSA (Mammography Quality Standards Act and Program) радіологом	382 патології	Пухлини з рівними краями найчастіше є доброякісними, ніж злоякісними (70% проти 5%). Променистий та нечіткий край найчастіше є у злоякісних пухлин, ніж у доброякісних (81% проти 11%). У цій експериментальній ситуації виявлено, що 39% пухлин, яким рекомендована біопсія, класифіковані як BIRADS 1, 2 або 3, що теоретично повинно привести до зменшення кількості біопсій
Rafferty E.A. et al., 2013	Дві групи радіологів: 12 і 15 лікарів відповідно	738 пацієнтів	Статистично значуще підвищення точності діагностики (6,8% та 7,2% для двох груп), коли до FFDM додано DBT; значне зниження частоти випадків повторних викликів пацієнтів із захворюваннями, що не асоційовані з онкологічною патологією, визначалось при додаванні DBT у 12 радіологів групи 1 (середнє зниження на 38,6%) та у всіх 15 радіологів групи 2 (середнє зниження 17,1%). Додавання DBT сприяло значному покращенню у визначенні характеристик пухлин, які не асоційовані з мікрокальцинатами (група 1 – 8,8%, група 2 – 10,4%), тоді як для випадків із мікрокальцинатами покращення візуалізації виявилось незначним
Michell M.J. et al., 2012	Перспективне дослідження, пацієнтів викликали зі скринінгового дослідження із застосуванням СМ та порівнювали її діагностичну точність із комбінацією FFDM та DBT	738 пацієнтів, з яких у 204 був виявлений РГЗ	Покращення точності (AUC) при додаванні DBT до СМ чи при проведенні СМ з FFDM для виявлення пухлин (не мікрокальцинатів). Покращення виявлення раку як при інволютивному типі ГЗ, так і при репродуктивному
Nozroozian M. et al., 2012	4 радіологи порівнювали візуалізацію пухлин при застосуванні DBT з візуалізацією пухлин при застосуванні додаткової експозиції з локальною компресією	67 пацієнтів, з яких у 30 – рак, у 37 – доброякісні пухлини ГЗ	Статистично значущої різниці у точності методів не було, але візуалізація пухлин була дещо кращою при використанні DBT
Skaane P. et al., 2012	Дослідження радіологів, поєднання симптоматичних пацієнтів та пацієнтів, викликаних із скринінгу. Пацієнтам був проведений DBT у двох стандартних проекціях	129 пацієнтів, з яких у 27 був виявлений РГЗ	При дослідженні із DBT не було статистично значущого повторного виклику пацієнтів, проте було додатково виявлено два випадки раку (збільшення виявлення РГЗ на 8%)

графічна система Selenia® Dimensions® system's Genius™ 3D MAMMOGRAPHY™ з опцією DBT фірми Hologic, США.

Технічні особливості застосування DBT у діагностиці захворювань ГЗ

Поява FFDM та алгоритмів для комп'ютерних реконструкцій дозволила розробити похідні технології, такі, як DBT. У звичайній цифровій мамографії стиснута ГЗ піддається впливу іонізуючого випромінювання. Енергія, яка проходить через ГЗ, перетворюється детектором на електричний сигнал, який генерує клінічне зображення. Рентгеновська трубка мобільна, ГЗ і детектор нерухомі. Зображення, яке генерується у будь-якій одній проекції, наприклад у прямій (СС) або у медіолатеральній косій (МЛО), є двовимірним зображенням тривимірного простору. Отже, кожен піксель є усередненою інформацією, отриманою через усю товщу ГЗ.

DBT – це форма обмеженої кутової томографії. Тривимірне зображення подібно до тривимірних зображень комп'ютерної томографії (КТ) чи МРТ є корисною опцією у діагностиці РГЗ.

В основі томосинтезу лежить серія послідовних експозицій ГЗ у межах низьких доз променевого навантаження під безболісною компресією ГЗ, для чого рентгеновська трубка пересувається на обмежений кут дугою [15]. Якщо це дуга у 45 градусів, то під час руху рентгеновської трубки маємо експозицію кожні 3 градуси, що генерує 15 окремих сканів [15]. Це так звані сирі проекційні зображення, які вимагають подальшої комп'ютерної реконструкції з використанням алгоритмів, подібних до тих, що використовуються в інших тривимірних наборах зображень. Радіологічна інтерпретація базується лише на реконструйованих зображеннях томосинтезу [15].

Набір зображень томосинтезу включає FFDM та багатоплощинне реконструйоване зображення, що складено зі сканів товщиною в 1 мм.

DBT дає можливість радіологу аналізувати патологію у 3D-просторі, що покращує візуалізацію як патологій, так і не змінених ділянок паренхіми ГЗ [22].

На сьогодні DBT є найкращим компромісом для збереження такої ж дози променевого навантаження, як для FFDM, без

втрата роздільної здатності у площині *xу*, забезпечуючи переваги томографічного підходу [36].

Виробники медичної апаратури варіюють амплітуда дуги відхилення рентгенівської трубки (як правило 11–60°), кількість окремих експозицій (зазвичай 9–25), використання безперервного або імпульсного впливу, нерухомого або рухомого детектора, параметри експозиції, розмір пікселів, джерело рентгенівського випромінювання і положення пацієнта. Таке різноманіття теоретичних та інженерних рішень від виробників може призвести до різних клінічних результатів і рекомендацій щодо інтерпретації отриманих зображень [31].

Промєневе навантаження при застосуванні DBT у діагностиці захворювань ГЗ

Система Selenia (Hologic, Bedford, Mass) схвалена Управлінням США з нагляду за продовольством та медикаментами (Food and Drug Administration – FDA) для клінічного застосування. Вона здатна виконувати як просту цифрову маммографію, так і її комбінації з томосинтезом без значного підвищення променевого навантаження [29]. Попередні дослідження встановили стандартизовану середню залозисту дозу опромінення (MGD) ГЗ [18, 19, 39, 47]. На практиці у повністю автоматичному режимі система визначає напругу, час експозиції і лише для отримання FFDM – матеріал фільтра. Щоб визначити оптимальну напругу і матеріал фільтра, система аналізує товщину стиснутої ГЗ. Щоб визначити струм у трубці – час експозиції, проводиться пробна експозиція на рівні низької дози до отримання зображення з аналізом сигналу на детекторі у положенні трубки -7,5° [29].

За допомогою тестової системи для краніокаудальної проєкції отримали середню залозисту дозу (MGD), яка коливається у межах від 0,309 до 5,26 мГр при маммографії (FFDM) та у межах від 0,657 до 3,52 мГр – у режимі томосинтезу (DBT) залежно від величини та структури ГЗ [29].

Показники MGD при застосуванні DBT вище лише на 8%, ніж при FFDM (1,30 і 1,20 мГр відповідно), для середньостатистичної ГЗ, що отримано експериментальним шляхом на фантомах (товщина 5 см при компресії, залозиста тканина становить 50%); для стисненої ГЗ товщиною 6 см із залозистим компонентом 14,3% застосування DBT призвело до збільшення MGD на 83%, ніж при FFDM (відповідно 2,12 та 1,16 мГр). Дозове навантаження при Ф'южн 2D- та 3D-дослідженні середньостатистичної тканини ГЗ товщиною 5 см із 50% залозистості тканини нижче, ніж представлене в Акті Стандартів Якоості Маммографії – ліміт дози 3 mGy за одну експозицію [29].

За даними літературних джерел, однією з головних переваг DBT є визначення характеристик і оцінювання краю патології (табл. 1).

Літературні дані свідчать, що утворення з чіткими краями набагато частіше є доброякісними, ніж злоякісними (70% проти 5%) [13]. І навпаки, утворення з променистими та нечіткими краями набагато частіше є злоякісними, ніж доброякісними (81% проти 11%) [13]. Використовуючи ймовірність порогу вірогідності злоякісної пухлини у 2% для категорії 3 BIRADS (Breast Imaging Reporting and Data System), у межах цієї експериментальної ситуації виявлено, що 39% пухлин, за яких була рекомендована біопсія, класифіковані як BIRADS 1, 2 або 3, що теоретично могло привести до зменшення кількості біопсій. Реально клінічний ефект, вірогідно, буде нижчий [13].

Проведене I. Andersson та співавторами [9] дослідження, у якому порівнювали показники ефективності DBT із FFDM в одній проєкції і DBT з FFDM у двох проєкціях за ледь помітних злоякісних пухлин ГЗ [9]. Автори відзначили, що коли DBT порівнювали з FFDM в одній стандартній проєкції, кількість знахідок категорії BIRADS 1, 2 або 3, що підвищувались до категорії 4 або 5, зростала у середньому на 25% [9]. Тобто ураження, які вважали доброякісними при

FFDM, виглядали більш підозрілими у разі застосування DBT, що призводило до рекомендації виконати біопсію [9]. Цей показник знизився до 20%, коли зображення DBT було порівняно з FFDM у двох стандартних проєкціях. Це дослідження демонструє, що перегляд DBT + FFDM в одній проєкції не набагато поступається дослідженню DBT + CC FFDM і MLO FFDM, навіть за ледь помітних РГЗ [9].

Дослідження E.A. Rafferty та співавторів [4] засвідчило послідовне та статистично значуще підвищення точності діагностики (6,8% та 7,2% для двох груп радіологів), коли до FFDM додано DBT [4]; значне зниження частоти повторних викликів при захворюваннях, не асоційованих з онкологічною патологією, відзначали при додаванні DBT у 12 радіологів, які брали участь у групі 1 (середнє зниження на 38,6%), та у всіх 15 радіологів, які брали участь у групі 2 (середнє зниження на 17,1%) [4]. Додавання DBT привело до значного покращення у визначенні характеристик пухлин без мікрокальцинатів (група 1 – 8,8%, група 2 – 10,4%), тоді як для пухлин із мікрокальцинатами покращення візуалізації було незначним [4].

Також деякими авторами порівнювали діагностичну точність аналогової маммографії з FFDM при додаванні DBT у жінок, викликаних для оцінювання наступного рутинного скринінгового дослідження [2]. У дослідженні взяли участь сімсот тридцять вісім жінок (93,2% коефіцієнт відбору) [2]. Після маммографії виявлено 204 (26,8%) РГЗ (147 інвазивних і 57 неінвазивних), 286 пухлин оцінені як доброякісні (37,68%) і 269 жінок були без патології (35,4%) [2]. Точність діагностики оцінено за допомогою отримання робочої характеристики (Receiver Operating Characteristic – ROC) та вимірювання площі під кривою (Area Under the Curve – AUC) [2]. Величини AUC засвідчили значуще ($p=0,0001$) поліпшення діагностичної точності з додаванням DBT у поєднанні з FFDM і аналогової маммографії ($AUC=0,9671$) у порівнянні з FFDM плюс аналогова маммографія ($AUC=0,8949$) і виключно аналогова маммографія ($AUC=0,7882$) [2]. Точність значно більша у виявленні вузлової патології ($AUC=0,9905$ з додаванням DBT і $AUC=0,9201$ для комбінації FFDM з аналоговою маммографією; ($p=0,0001$) у порівнянні з виявленням мікрокальцинатів з додаванням DBT ($AUC=0,7920$) та для комбінації FFDM з аналоговою маммографією ($AUC=0,783$; $p=0,3182$) [2].

Чотири досвідчені радіологи порівнювали візуалізацію пухлин при застосуванні DBT із візуалізацією пухлин при застосуванні додаткової експозиції з локальною компресією [26]. У дослідженні брали участь 67 пацієнтів із 30 злоякісними та 37 доброякісними пухлинами [26]. Статистично значущої різниці у точності методів виявлено не було, але візуалізація пухлин була кращою за використання DBT (у діапазоні 3.2–4.4), ніж за використання додаткової експозиції з локальною компресією (у діапазоні 3.8–4.8) у всіх чотирьох лікарів [26]. При цьому дослідженні характеристика пухлин з погляду візуалізації, продуктивності лікаря та оцінювання BIRADS за допомогою DBT схожа на характеристику пухлин із застосуванням локальної компресії [26]. Попередні результати засвідчили, що додаткова експозиція з локальною компресією може бути необов'язковою процедурою для характеристики пухлини, якщо попередньо проведений DBT [26].

В іншому дослідженні було поєднано симптоматичних пацієнтів та пацієнтів, повторно викликаних зі скринінгу [25]. Пацієнтам проведено DBT у двох стандартних проєкціях [25]. Стандартна маммографія (СМ) привела до біопсії у 45 випадках, з яких 20 уражень доброякісні, а в цілому виявлено 25 РГЗ [25]. Решта 84 жінки без патології або з рентген-ознаками змін доброякісного характеру та без рекомендацій щодо проведення біопсії [25]. Подальше дослідження із застосуванням DBT виявило підозрілі знахідки у чотирьох із цих 84 жінок, які були викликані для додаткового обстеження, що дало змогу виявити ще два випадки РГЗ (збільшення виявлення раку на 8%) та дві

Огляд наукових публікацій щодо застосування DBT у діагностиці мікрокальцинатів ГЗ

Дослідження	Формат дослідження	Мікс пацієнтів	Результати
Spangler M.L. et al., 2011	П'ять радіологів у перехресненому мультитирозподільчому мультимодальному дослідженні	Проведено 100 парних досліджень з використанням FFDM і DBT	Загальна чутливість у виявленні мікрокальцинатів FFDM була вищою, ніж у DBT (84% та 75% відповідно)
Poplack S.P. et al., 2007	Лікар-радіолог порівнював якість зображень томосинтезу з CM та оцінював рівень повторних викликів при скринінгу, доповнюючи FFDM і DBT	99 жінок, що були повторно викликані зі скринінгових досліджень	Якість DBT еквівалентна (n=51) або вище (n=37) CM на 89% (88/99). Приблизно половина знахідок не мала б потреби у повторних викликах – 52/99 (52%), якби FFDM була доповнена DBT
Kopans D. et al., 2011	Два радіологи, що спеціалізуються на діагностиці захворювань ГЗ, аналізували CM- та DBT-зображення у несліпому парному порівнянні. DBT-зображення були тільки у MLO-проекції. CM проводили у CC- та MLO-проекціях	3000 жінок	У 41,6% випадків радіологи візуалізували мікрокальцинати краще при застосуванні DBT. У 50,4% випадків візуалізація мікрокальцинатів була однаковою, у 8% випадків мікрокальцинати чіткіше визначалися при проведенні CM. У 92% випадків чіткість візуалізації мікрокальцинатів при проведенні DBT була така сама або краща, ніж при проведенні CM, і майже у половині випадків візуалізація мікрокальцинатів краща на DBT-зображеннях
Tagliafico A. et al., 2015.	Шість досвідчених радіологів оцінювали згруповані мікрокальцинати у рандомізованому прогностичному дослідженні за допомогою DBT та FFDM та виставляли категорію BIRADS	107 випадів згрупованих мікрокальцинатів	Категоризація мікрокальцинатів за допомогою системи BIRADS відрізнялась у 11/107 випадків. При DBT в 11 випадках виставлена нижча категорія, ніж при FFDM. Є вірогідність, що DBT у 4/107 випадків не виявив групи мікрокальцинатів з високим ризиком злоякісності. У 7/107 випадків зниження категорії BIRADS потенційно допомогла уникнути зайвих біопсій
Destounis S.V. et al., 2013.	Радіологи порівнювали якість візуалізації мікрокальцинатів за допомогою DBT та FFDM	177 пацієнтів, 179 уражень	Якість візуалізації мікрокальцинатів така сама або вища при застосуванні DBT, ніж при FFDM, у 92,2% випадків

хибнопозитивні знахідки [25]. Аналіз властивостей DBT засвідчив краще виявлення РГЗ порівняно зі стандартною мамографією, який має вигляд деформації паренхіми ГЗ та пухлини з променистими краями (спікулами) [25]. Проте D. Kopans та співавтори [10] порівнювали чіткість, з якою мікрокальцинати визначалися при CM та при DBT. За результатами порівняння встановлено, що у 41,6% випадків мікрокальцинати виявлені більш чітко при DBT; 50,4% випадків візуалізовані з однаковою чіткістю як при DBT, так і при CM, і у 8% випадків мікрокальцинати краще визначалися при CM [10].

Крім того, S.V. Destounis та співавтори [20] оцінили якість зображення DBT як еквівалентну або вищу у 92,2% випадків. Отже, у літературі ще немає остаточного консенсусу щодо переваг DBT у виявленні та характеристиці мікрокальцинатів [52]. Головною перевагою DBT є можливість видалення структурного шуму та відображення окремих площин через ГЗ. Це інформативно як для мікрокальцинатів, так і для пухлин. Пухлина, як і нормальна залозиста тканина, може завуалювати групу мікрокальцинатів.

У незначній кількості випадків на ранньому етапі своїх досліджень S.P. Poplack та співавтори [24] виявили, що зображення мікрокальцинатів на DBT нижче за 2D у 8 з 14 (57%) випадків. Проте це дослідження було виконано за допомогою системи DBT, в якій елементи детектора закріплені. Щоб підвищити ефективність цієї конкретної системи, пікселі були додані і усереднені, що фактично збільшило розмір пікселя [24]. Це означало, що просторова роздільна здатність помітно зменшилась [24]. Не дивно, що мікрокальцинати не можна було визначити з такою самою чіткістю [24].

У дослідженні Spangler та співавторів [21] виявлено, що FFDM незначною мірою більш чутливіша за DBT до детекції мікрокальцинатів, але зі статті не зрозуміло, чи використовували лікарі рекомбінантні скани зображень.

D. Kopans та співавтори [10] провели дослідження та встановили, що у 42% випадків зі 119 мікрокальцинатів краще виявляли за використання DBT, ніж при FFDM. У 50% випадків мікрокальцинати виявляли з однаковою чіткістю обома способами [10]. Тільки у 8% випадків мікрокальцинати візуалізувалися краще за допомогою FFDM [10]. Якщо для DBT використовували повну роздільну здатність детектора, то у 92% випадків мікрокальцинати визначали з однаковою або більшою чіткістю за використання DBT, ніж на FFDM [10].

Незважаючи на те що розсіяні мікрокальцинати краще візуалізуються у разі проведення DBT, є певні труднощі у виявленні згрупованих мікрокальцинатів з допомогою цієї модальності. Оскільки лікар переглядає синтезоване зображення, що складається з деякої кількості площин, він не бачить картину в цілому: один скан може містити один кальцинат, другий – два, третій скан – жодного, четвертий – три і так далі. Отже, радіолог може не сприймати ці мікрокальцинати як єдину групу.

Щоб уникнути проблеми сприйняття згрупованих мікрокальцинатів, перший попередній маркетинговий сертифікат Hologic, отриманий від FDA для DBT, вимагає 2D-мамограми з повною експозицією при кожному DBT-дослідженні [37]. Незважаючи на те що радіаційний ризик у найгіршому випадку є лише теоретичною проблемою для жінок віком 40 і понад 40 років і, швидше за все, не має жодних наслідків [37], вимога отримання повноекспозиційних 2D-мамограм істотно подвоює дозу навантаження. Тим не менше, маючи комбіноване зображення 2D+DBT, радіологи можуть виявляти мікрокальцинати на своєму звичному рівні [10]. Коли згруповані кальцинати попередньо виявлені CM, потім їх вже можна буде охарактеризувати з такою самою або більшою якістю при проведенні DBT [10].

Завдячуючи своїй високій щільності, мікрокальцинати досить легко візуалізуються при CM. Не дивно, що дослідження, проведені на сьогодні [16, 34] з DBT, не встано-

вили збільшення виявлення згрупованих мікрокальцинатів, які часто пов'язані із DCIS. Застосування DBT звичайно не збільшить рівень хибнопозитивних результатів шляхом збільшення виявлення мікрокальцинатів. У той самий час, поки об'ємні зображення будуть залишатися доступними, DBT не зменшить здатність виявляти згруповані мікрокальцинати.

Подвоєння дози для отримання повноекспозиційних 2D-зображень разом із проєкційними DBT-зображеннями небажано [36]. Тому компанії, що розробляють DBT-системи, визнали це обмеження та відреагували і адаптували підхід до сканованих зображень. Проте замість того, щоб рухати товсту площину через ГЗ, вони взяли синтезовані площини і поставили їх разом для отримання синтезованої 2D-проєкції. Це забезпечило радіологів знайомою дорожньою картою з 2D-зображеннями та дозволило візуалізувати мікрокальцинати за допомогою синтетичної 2D-проєкції. Оцінка D. Коранс та співавторів попередніх співставлень між синтетичними 2D-реконструкціями та повноцінними проєкційними 2D-зображеннями свідчить, що синтезовані 2D-зображення забезпечують ще більшу чіткість, ніж зображення з повноцінною експозицією [36]. У травні 2013 року FDA схвалила синтезовані 2D-зображення Hologic, які отримали назву C-View, що усуває необхідність в отриманні будь-яких повноцінних 2D-зображень із супутнім збільшенням дози [36].

Отже, візуалізація згрупованих мікрокальцинатів за допомогою DBT на сьогодні, за даними літератури (табл. 2), все ще залишається неоднозначною та суперечливою і потребує подальших досліджень.

Огляд наукових публікацій щодо застосування DBT у діагностиці деформації матриксу та асиметрії

Деформація матриксу (ДМ) паренхіми становить від 12% до 45% недіагностованих злоякісних пухлин ГЗ та є третім за поширеністю мамографічним проявом РГЗ [43, 35, 28]. Дослідження інтервального РГЗ встановило, що деформація матриксу є найчастішою причиною хибнонегативних результатів мамографії [46]. BIRADS визначає ДМ як зміну тканини ГЗ без наявності видимої пухлини. ДМ включає в себе радіарні спікули, що виходять з однієї точки, та локальну ретракцію або деформацію краю паренхіми [7]. Не завжди є ознакою злоякісності і може представляти різні доброякісні процеси, такі, як радіальні склерозивні ураження та післяопераційні зміни.

Зокрема, дослідники намагалися визначити, чи покращує DBT виявлення деформації матриксу порівняно з FFDM і чи підвищується чутливість діагностики РГЗ у випадках мамографічно окультної деформації матриксу, що виявлена за допомогою DBT [6]. Є передумови вважати DBT більш чутливим методом, ніж FFDM, що може виявити пошкодження, які не завжди візуалізуються за допомогою стандартних методів, таких, як FFDM та ультрасонографія (US). В одному із досліджень проаналізували підозрілі знахідки у грудних залах, виявлені при DBT, але анонімні на FFDM або ехографічно, щоб визначити відповідні сценарії дій у подальшому.

Ретроспективно оцінено 107 пацієнтів, у яких виявлено DBT-позитивні, але FFDM- або US-негативні патологічні знахідки у ГЗ з 2011 до 2016 р. [44]. Виявлено 107 уражень лише при DBT, з яких 74% становили деформації матриксу, а 26% – асиметрії [44]. Усі пацієнти пройшли магнітно-резонансну томографію для подальшого оцінювання [44]. Серед 48 (45%) випадків МРТ-негативних уражень не відзначено підозрілих змін протягом періоду спостереження [44]. Серед МРТ-позитивних уражень 28% з 50 деформацій матриксу та 11% з 9 асиметрій були злоякісними [44]. Дослідники зробили висновок, що, зважаючи на високу хибнопозитивну частоту при DBT, додавання МРТ ГЗ може зменшити кількість непотрібних біопсій при візуалізації підозрілих уражень лише на DBT-зображеннях [44]. ДМ – це мамографічна знахідка з високою позитивною прогностичною ймовірністю зло-

якісності, яка частіше виявляється при томосинтезі, ніж при FFDM, і навіть може бути окультною на СМ [44]. Оскільки зміни можуть бути ледь помітними, можливості локалізації при DBT та поліпшена візуалізація сусідніх структур є ключовими елементами мамографічної ідентифікації [44].

Радіальні рубці та складні склерозивні ураження вважаються доброякісними, але зазвичай діагностуються як ДМ і можуть бути мамографічно ідентичні злоякісним пухлинам. Зазвичай ці зміни не пов'язані з травмою чи операцією. Під час гістологічного аналізу складне склерозивне ураження більше, ніж радіальний рубець, і має більше проліферативних змін у протоках навколо рубця.

Рішення щодо подальшої тактики контролю в динаміці або видалення цих уражень до сьогодні залишаються досить суперечливими, оскільки їхній потенціал для трансформації у рак є невизначеним. Установлено, що радіарні рубці, виявлені при томосинтезі, асоційовані зі злоякісністю при хірургічному видаленні на рівні 29% [30]. Отже, вилучення цих пошкоджень після ініціального діагнозу після трепан-біопсії є вживаним кроком у тактиці ведення цих патологій.

Рубці від біопсій, лампектомій і редукційної мамопластики також можуть візуалізуватися як ДМ. Однак ці типи деформації повинні стабілізуватися та (або) регресувати з часом.

Жировий некроз може мати всі ознаки ДМ, коли переважає фібропластична проліферація. Клінічна історія допомагає відрізнити ці доброякісні зміни від патології. Також ДМ включає в себе склерозуючий аденоз, який пов'язаний з доброякісною проліферацією ацинарного, міоепітеліального і сполучного елементів тканини та рідше – фіброматозу з фібробластною та міофібробластною проліферацією.

У нещодавньому дослідженні ДМ візуалізували краще за допомогою DBT, ніж FFDM, причому 73% ідентифікованих деформацій спостерігалися лише при DBT та 21% з цих 2D-окультних змін виявилися злоякісними [41]. Автори зазначають, що ретельне обстеження на томосинтезі часто дає змогу візуалізувати основну пухлину, яка, можливо, була завуальована або прихована при 2D-мамографії. Виявлення ДМ за допомогою DBT, яка асоційована з пухлиною, є дуже підозрілою знахідкою [41].

Після виявлення ДМ важливо співвідносити знахідку з клінічною історією пацієнта та попередніми дослідженнями, якщо такі є. За відсутності біопсії або хірургічного втручання в цій ділянці є обґрунтованим подальше оцінювання деформації. У разі нижніх деформацій або якщо деформацію видно лише в одній проєкції додаткова томосинтетична експозиція з локальною компресією може дати більше інформації. Додаткова прицільна компресія, особливо із застосуванням DBT, може зробити деформацію більш очевидною. Однак важливо пам'ятати, що деякі ніжні ДМ можуть імітувати нормальну фіброгландулярну тканину на експозиціях з локальною компресією, оскільки деякі види раку можуть «розійтися». Тому підозріла ДМ при стандартній СС-проєкції або DBT в MLO-проєкції можуть вимагати додаткового оцінювання, навіть якщо при локальній компресії знахідка не виглядає підозрілою. У багатьох випадках DBT візуалізує деформацію настільки чітко, що додаткові мамографічні проєкції стають неактуальними.

Мамографічно підозрілі ДМ слід додатково оцінювати ехографічно. Якщо сонографічна знахідка корелює з мамографічною, то необхідно провести біопсію під ехонавігацією. При позитивному прогностичному значенні 10,2–47% для злоякісних пухлин з ДМ, виявлених при 2D-дослідженнях, і 47% позитивного прогностичного значення для виявлених ДМ хірургічним шляхом, біопсія є обґрунтованою [30, 35, 42]. Ретельне прицільне ехографічне оцінювання дозволяє провести сонографічну кореляцію деформованої паренхіми чи утворення. Якщо кореляція неоднозначна, можна встано-

Таблиця 3

Огляд наукових публікацій щодо застосування DBT у діагностиці деформації матриксу та асиметрії ГЗ

Дослідження	Формат дослідження	Мікс пацієнтів	Результати
Taskin F. et al., 2017	Оцінені результати рентгенологічних досліджень, біопсій та хірургічних втручань у пацієнтів з DBT-позитивними знахідками, але анонімними при FFDM чи УЗД, з 2011 до 2016 р.	107 пацієнтів	107 пошкоджень, видимих лише при DBT, 74% з них ДМ, 26% – асиметрії. Усі пацієнти пройшли магнітно-резонансну томографію (МРТ) для подальшого оцінювання. Серед 48 (45%) випадків МРТ-негативних уражень не було відзначено підозрілих змін протягом періоду спостереження. Серед МРТ-позитивних уражень 28% з 50 деформацій матриксу та 11% з 9 асиметрій були злоякісними
Partyka L. et al., 2014	Ретроспективний огляд категорії BIRADS-0 при скринінговій FFDM з додаванням DBT. Консилиум з трьох радіологів з наданих досліджень виявляв деформацію матриксу та ретроспективно оцінював	9982 дослідження, з них 26 деформацій матриксу	Дев'ять (73%) ДМ виявлені лише при застосуванні DBT, у решті досліджень у 6 випадках з 7 деформації візуалізувалися краще на DBT, ніж на FFDM. Дев'ятьом утворенням присвоєна категорія BIRADS 4 чи 5. Виявлено 2 протокові інвазивні карциноми, 2 неінвазивні карциноми, 3 радіальних рубця і дві знахідки засвідчили атипію. Рівень виявлення раку за допомогою DBT становив 21% (4/19). Позитивне прогностичне значення біопсії становило 44%
Ray K.M. et al., 2015	Ретроспективний огляд зображень, отриманих за допомогою комбінації FFDM і DBT, яким була присвоєна категорія BIRADS 4 і 5 з липня 2012 до квітня 2013 р.	268 досліджень	За допомогою DBT всього виявлено 19 знахідок, окультних при FFDM; 63% виявлено у щільних грудних залозах (12/19). ДМ візуалізувалися у 74% (14/19) випадків, а решта – утворення із променистими краями (спікулами) – 26%(5/19). Позитивне прогностичне значення до біопсії становило 53% (10/19). Сім випадків – інфільтративні протокові карциномами, а три – інфільтративні долькові карциномами. Знахідки з високим ризиком злоякісності становили 47% (9/19) уражень, більшість з яких радіальні рубці 67% (6/9). У 84% (16/19) випадків уражень проведена біопсія з ехонавігацією, а у решті – біопсія під МРТ-контролем
Dibble E.H. et al., 2017	Радіологічне дослідження зі збалансованою експериментальною конструкцією. Два радіологи та двоє їхніх колег незалежно одне від одного переглядали зображення двох груп пацієнтів у дві сесії	Зі 1888 спостережень виявлено 59 пацієнтів з деформаціями матриксу та включено 59 пацієнтів у контрольну групу	DBT знижує варіабельність виявлення ДМ залежно від радіолога; DBT підвищує впевненість лікаря у виявленні деформацій матриксу, DBT підвищує чутливість у виявленні ДМ
Chamming's F. et al., 2017	Ретроспективне дослідження, у якому брали участь пацієнти з інвазивним протоковим та дольковим раком, яким проведені DBT та FFDM. Зображення оцінювали двоє радіологів та приймали консенсусне рішення	43 пацієнти (20 з інвазивним дольковим раком та 23 з інвазивним протоковим раком)	На DBT-зображеннях інвазивна долькова карцинома візуалізується рідше як утворення та частіше як ізольована деформація (20% проти 0%; $p=0,03$). Інвазивні долькові карциноми визначаються частіше як асиметрії (60%), ніж маси (20%), на FFDM ($p=0,02$), але не на DBT (35% проти 40%; $p=1,00$)

вити шкірний маркер на ехографічно підозрілу ділянку та виконати додаткові проєкції для підтвердження збігу. Післябіопсійна мамографічна візуалізація маркера є важливою для підтвердження точної кореляції уражень, що спостерігаються при DBT та УЗД [41].

Інколи трапляються випадки, коли 2D-окультні ніжні ДМ не мають ні сонографічної, ні МРТ-кореляції. Такі деформації можуть візуалізуватися лише в одній проєкції або лише на одному зрізі, що унеможливає точну локалізацію для проведення стереотаксичної біопсії. Автори нещодавнього невеликого дослідження зауважили, що якщо не знайдено сонографічної кореляції, подібні деформації можуть бути радіальними рубцями або складними склерозивними ураженнями, а не злоякісними пухлинами [41]. Інше

дослідження встановило, що 17 (47%) з 36 сонографічно окультних, виявлених томосинтезом, деформацій були злоякісними [30].

Точного алгоритму дій у сумнівних випадках із ніжною ДМ за відсутності кореляції із сонографічними чи МРТ-зображеннями ще не розроблено [51]. У пацієнтів з низьким ступенем ризику, які не мають відповідної хірургічної історії, цілком виправдано вважати такі ураження доброякісними з остаточною оцінкою за BIRADS 3 [51]. Такі знахідки можуть бути не істинними деформаціями, а швидше, асиметріями або артефактом [51]. Проте у разі, якщо ДМ знайдена на мамографії, вона вважається істинною і потребує стереотаксичної біопсії, незважаючи на відсутність кореляції з ехографічною та (або) МРТ-картиною [51].

Дослідники провели ретроспективний огляд 268 зображень, отриманих за допомогою комбінації FFDM і DBT, яким присвоєна категорія BIRADS 4 і 5 з липня 2012 р. до квітня 2013 р. [49]. За допомогою DBT виявлено 19 знахідок, окультних при FFDM [49]; 63% додаткових знахідок виявлено у щільних ГЗ (12/19) [49]. ДМ візуалізувались у 74% (14/19) випадків, а решта – утворення із променистими краями (спікулами) – 26% (5/19) випадків [49]. Позитивне прогностичне значення щодо біопсії становило 53% (10/19) випадків [49]. Сім випадків були інфільтративними протоковими карциномами, а три – інфільтративними дольковими карциномами [49]. Знахідки з високим ризиком злоякісності становили 47% (9/19) уражень, більшість з яких були радіальними рубцями – 67% (6/9) [49]. У 84% (16/19) випадків уражень проведено біопсію з ехонавігацією, а у решті – біопсію під МРТ-контролем [49]. Лікарі зробили висновки, що DBT може візуалізувати підозрілі ураження, які є окультними при FFDM, особливо у жінок зі щільними ГЗ [49]. Такі ураження з високою вірогідністю є злоякісними та потребують проведення біопсії [49].

В іншому дослідженні на 1888 спостережень виявлено 59 пацієнтів з ДМ та включено 59 пацієнтів у контрольну групу (59 × 2 (випадки та контроль) × 2 грудні залози × 2 модальності × 4 радіологи) [17]. Усі 4 радіологи відзначили більшу точність DBT у порівнянні з FFDM (0,61 проти 0,37) [17]. Упевненість була вищою з DBT ($p=0,001$). DBT досягла більш високої чутливості (59 проти 32; $p<0,001$) [17]; специфічність залишилася високою (>90) [17]. Дослідники зробили висновки, що DBT знижує варіабельність у виявленні ДМ та підвищує впевненість лікаря [17].

Цифровой томосинтез в диагностике заболеваний грудных желез: роскошь или необходимость? (Аналитический обзор литературы) **И.Н. Дыкан, Е.Н. Божок, А.В. Гурандо, Т.М. Козаренко**

В статье проанализированы данные научных публикаций о современных аспектах диагностики заболеваний грудных желез (ГЖ) с помощью производной технологии от цифровой маммографии (Full-Field Digital Mammography – FFDM) – томосинтеза (Digital Breast tomosynthesis – DBT), а также его преимущества и недостатки по сравнению со стандартными маммографическими исследованиями при визуализации новообразований ГЖ, микрокальцинатов, деформаций матрикса и асимметрий. Одним из главных преимуществ DBT является определение характеристик и оценка краев образований и выявление деформаций матрикса, не видимых на FFDM и аналоговой маммографии (стандартная маммография – СМ).

DBT нивелирует артефакт суммации теней, который приводит к гипердиагностике при FFDM, и улучшает точность диагностики примерно на 7%, снижает количество повторных вызовов со скрининга от 17% до 38% для образований без микрокальцинатов, уменьшает количество биопсий примерно на 39%, благодаря лучшей визуализации опухолей, улучшает выявление рака ГЖ на 8% при меньших размерах и на более ранних стадиях.

Характеристика сгруппированных микрокальцинатов с помощью DBT до сих пор все еще остается неоднозначной и противоречивой и требует дальнейших исследований.

Впервые в Украине технология DBT была реализована в конце 2014 г. в Государственном учреждении «Институт ядерной медицины и лучевой диагностики НАМН Украины» в отделении маммологии и общей рентгенологии, где была установлена маммографическая система Selenia® Dimensions® system's Genius™ 3D MAMMOGRAPHY™ с опцией DBT фирмы Hologic, США.

В результате анализа научной литературы статистически доказано, что цифровой томосинтез является необходимой опцией в алгоритме диагностики заболеваний ГЖ.

Ключевые слова: цифровая маммография, цифровой томосинтез грудных желез, УЗИ грудных желез, МРТ грудных желез, Selenia Hologic, деформации матрикса, сгруппированные микрокальцинаты, рак грудной железы.

Автори дослідження провели обстеження 43 пацієток (20 з інвазивним дольковим раком та 23 з інвазивним протоковим раком) [33]. На DBT-зображеннях інвазивна долькова карцинома візуалізується рідше як утворення порівняно з інвазивною протоковою карциномою (40% проти 78%; $p=0,01$) та частіше як ізольована деформація (20% проти 0%; $p=0,03$) [33]. Інвазивна долькова карцинома визначається частіше (60%) як асиметрія, ніж утворення (20%), на FFDM ($p=0,02$), але не на DBT (35% проти 40%; $p=1,00$) [33]. Висновки дослідників такі, що інвазивна долькова карцинома дуже рідко візуалізується як щільне утворення, але часто визначається як ДМ на DBT-зображеннях [33]. Метод DBT покращив візуалізацію деформацій, але не зміг підвищити точність у визначенні розмірів інвазивної долькової карциноми (табл. 3) [33].

ВИСНОВКИ

Томосинтез є новою модальністю цифрової рентгенівської маммографії в Україні. DBT зменшує наслідки суперпозиції тканин та артефакту сумачії тіней, що спостерігається при FFDM, та, за даними досліджень, покращує точність діагностики приблизно на 7%, знижує кількість повторних викликів зі скринінгу від 17% до 38% для утворень без мікрокальцинатів, може зменшити кількість біопсій приблизно на 39% завдяки кращій візуалізації пухлини, покращує виявлення раку грудної залози (РГЗ) на 8% за менших розмірів і на більш ранніх стадіях.

Якщо у США та країнах Західної Європи DBT став рутинним методом в алгоритмі діагностики РГЗ, то на теренах нашої держави томосинтез, як і цифрова маммографія, до сьогодні все ще залишаються розкішшю.

Digital breast tomosynthesis in the diagnostics of breast diseases: luxury or necessity? (Analytical review of the literature) **I.N. Dykan, E.N. Bozhok, A.V. Gurando, T.M. Kozarenko**

The article analyzes the data of scientific publications about modern aspects of the diagnostics of breast diseases, by using digital mammography tomosynthesis (DBT). Its advantages and disadvantages were compared to standard mammographic studies in the visualization of soft tissue masses, microcalcifications, architectural distortions and asymmetries.

One of the touted advantages of DBT is the characterization and margin assessment of masses, the detection of architectural distortions and the asymmetries, which are occult to FFDM and to CM. DBT reduces the effects of tissue superposition and the shadowing artifact, which could be observed in FFDM. According to scientific studies, DBT improves the diagnostic accuracy by 7%, reduces the number of callbacks from screening from 17% to 38%. It also may reduce the number of biopsies approximately on 39%. Due to better visualization of the tumor, DBT increases the detection of breast cancer by 8% and is able to discover smaller tumors at earlier stages.

The visualization of clustered microcalcifications, according to the literature, is still ambiguous and controversial. However, it requires further researches.

To say about Ukraine, DBT technology was used for the first time at the end of 2014. The mammogram system Selenia® Dimensions® system's Genius™ 3D MAMMOGRAPHY™ with the DBT option (Hologic, USA) was implemented at the State Institution «Institute of Nuclear Medicine and Radiation Diagnostics of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine», in the Department of Mammology and General Radiology.

As a result of our analyzes of scientific literature, it has been statistically proved that digital breast tomosynthesis is a necessity in the algorithm of the breast disease diagnostics.

Key words: full-field digital mammography, film-screen mammography, digital breast tomosynthesis, breast ultrasound, breast MRI, Hologic Selenia, architectural distortions, clustered microcalcifications, breast cancer.

Сведения об авторах

- Дикан Ирина Николаевна** – Институт ядерной медицины и лучевой диагностики НАМН Украины, 04050, г. Киев, ул. Платона Майборода, 32; тел.: (044) 483-11-49
- Божок Евгений Николаевич** – Институт ядерной медицины и лучевой диагностики НАМН Украины, 04050, г. Киев, ул. Платона Майборода, 32; тел.: (067) 979-81-62
- Гурандо Андрей Вячеславович** – Институт ядерной медицины и лучевой диагностики НАМН Украины, 04050, г. Киев, ул. Платона Майборода, 32; тел.: (096) 273-92-73
- Козаренко Татьяна Маратовна** – Кафедра лучевой диагностики НМАПО имени П.Л. Шупика; Институт ядерной медицины и лучевой диагностики НАМН Украины, 04050, г. Киев, ул. Платона Майборода, 32; тел.: (067) 714-19-58

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Імітація раку локальною асиметрією грудної залози. Клінічний випадок / Є.М. Божок, А.В. Гурандо // Лучевая диагностика. Лучевая Терапия – 2017. – № 2 – С. 68–73.
2. A comparison of the accuracy of film-screen mammography, full-field digital mammography, and digital breast tomosynthesis. / Michell MJ, Iqbal A, Wasan RK, [et al.] // Clin. Radiol. – 2012. – Vol. 67. – P. 976–81.
3. American College of Radiology ACR Appropriateness Criteria Palpable Breast Masses / Harvey JA, Mahoney MC, Newell MS, [et al.] // J Am Coll Radiol. – 2013. – Vol. 10 (10) – P. 742–9.
4. Assessing radiologist performance using combined digital mammography and breast tomosynthesis compared with digital mammography alone: results of a multicenter, multireader trial. / Rafferty EA, Park JM, Philpotts LE, [et al.] // Radiology - 2013. – Vol. 266(1). – P. 104–13.
5. Automated detection of microcalcification clusters for digital breast tomosynthesis using projection data only: a preliminary study. / Reiser I, Nishikawa RM, Edwards AV, [et al.] // Med Phys. – 2008. – Vol. 35 – P. 1486–1493.
6. Baker JA. Breast tomosynthesis: state of the art and review of the literature. / Baker JA, Lo JY. // Acad Radiol. – 2011. – Vol. 18 – P. 1298–1310.
7. Breast Imaging Reporting and Data System: ACR BI-RADS–breast imaging atlas, 4th ed. / D'Orsi CJ, Mendelson EB, Ikeda DM, [et al.] // Reston, VA: American College of Radiology. – 2003.
8. Breast surgical specimen radiographs: how reliable are they? / Britton P, Sonoda L, Yamamoto A, [et al.] // Eur J Radiol. – 2011. – Vol. 79 – P. 245–249.
9. Breast tomosynthesis and digital mammography: a comparison of breast cancer visibility and BI-RADS classification in a population of cancers with subtle mammographic findings. / Andersson I, Ikeda D, Zackrisson S, [et al.] // European Radiology – 2008. – Vol. 18(12). – P. 2817–25.
10. Calcifications in the breast and digital breast tomosynthesis. / Kopans D, Gavenonis S, Halpern E, Moore R. // Breast J. – 2011. – Vol. 17 – P. 638–644.
11. Castronovo V, Bellahcene A. Evidence that breast cancer associated microcalcifications are mineralized malignant cells. / Castronovo V, Bellahcene A // Int J Oncol. – 1998. – Vol. 12 – P. 305–308.
12. Characterisation of microcalcification clusters on 2D digital mammography (FFDM) and digital breast tomosynthesis (DBT): does DBT underestimate microcalcification clusters? results of a multicentre study. / Tagliafico A, Mariscotti G, Durando M, [et al.] // Eur Radiol. – 2015. – Vol. 25 – P. 9–14.
13. Characterization of benign and malignant breast masses by digital breast tomosynthesis mammography. / Helvie MA, Hadjiiski L, Goodsitt MM, [et al.] // Radiological Society of North America 94th Scientific Assembly and Annual Meeting; Chicago, IL. – 2008.
14. Combined screening with ultrasound and mammography vs mammography alone in women at elevated risk of breast cancer. / Berg WA, Blume JD, Cormack JB, [et al.] // JAMA. – 2008. – Vol. 299 – P. 2151–2163.
15. Comparison between two-dimensional synthetic mammography reconstructed from digital breast tomosynthesis and full-field digital mammography for the detection of T1 breast cancer. / Choi JS, Han BK, Ko EY, [et al.] // Eur Radiol. – 2016. – Vol. 26(8) – P. 2538–46.
16. Comparison of digital mammography alone and digital mammography plus tomosynthesis in a population-based screening program. / Skaane P, Bandos AI, Gullien R, [et al.] // Radiology. – 2013. – Vol. 267 – P. 47–56.
17. Comparison of digital mammography and digital breast tomosynthesis in the detection of architectural distortion. / Dibble EH, Lourenco AP, Baird GL, [et al.] // Eur Radiol. – 2017 Jul. 14 – P.1–8. doi: 10.1007/s00330-017-4968-8.
18. Computation of the glandular radiation dose in digital tomosynthesis of the breast. / Sechopoulos I, Suryanarayanan S, Vedantham S, [et al.] // Med Phys. – 2007. – Vol. 34 (1) – P. 221–232.
19. Dance DR. Estimation of mean glandular dose for breast tomosynthesis: factors for use with the UK, European and IAEA breast dosimetry protocols. / Dance DR, Young KC, van Engen RE. // Phys Med Biol. – 2007. – Vol. 56 (2) – P. 453–471.
20. Destounis SV. Preliminary clinical experience with digital breast tomosynthesis in the visualization of breast microcalcifications. / Destounis SV, Arieno AL, Morgan RC. // J Clin Imaging Sci. – 2013. – Vol. 3. – P. 65.
21. Detection and classification of calcifications on digital breast tomosynthesis and 2D digital mammography: a comparison. / Spangler ML, Zuley ML, Sumkin JH, [et al.] // AJR Am J Roentgenol. – 2011. – Vol. 196 – P. 320–324.
22. Developing Asymmetries at Mammography: A Multimodality Approach to Assessment and Management. / Allyson L. Chesebro, MD, Nicole S. Winkler, MD, Robin L. Birdwell, MD [et al.] // Radiographics. – 2016. – Vol. 36(2) – P. 322–34.
23. Diagnostic performance of digital versus film mammography for breast-cancer screening. / Pisano ED, Gatsonis C, Hendrick E, [et al.] // N Engl J Med. – 2005. – Vol. 353 – P. 1773–1783.
24. Digital breast tomosynthesis: initial experience in 98 women with abnormal digital screening mammography. / Poplack SP, Tosteson TD, Kogel CA, Nagy HM. // AJR Am J Roentgenol. – 2007. – Vol. 189 – P. 616–623.
25. Digital breast tomosynthesis (DBT) : initial experience in a clinical setting. / Skaane P, Gullien R, Bjorndal H, [et al.] // Acta Radiol. – 2012. – Vol.53 – P.524–9.
26. Digital breast tomosynthesis is comparable to mammographic spot views for mass characterization. / Noroozian M, Hadjiiski L, Rahnama-Moghaddam S, [et al.] // Radiology. – 2012. – Vol. 262 – P. 61–8.
27. Effectiveness of population-based service screening with mammography for women ages 40 to 49 years: evaluation of the Swedish Mammography Screening in Young Women (SCRY) cohort. / Hellquist BN, Duffy SW, Abdsaleh S, [et al.] // Cancer. – 2011. – Vol. 117(4) – P. 714–22.
28. False-negative breast screening assessment: what lessons can we learn? / Burrell H, Evans A, Wilson A, Pinder S. // Clin Radiol. – 2001. – Vol.56–P.385–388.
29. Feng SS. Clinical Digital Breast Tomosynthesis System: Dosimetric Characterization. / Feng SS, Sechopoulos I. // Radiology. – 2012. – Vol. 263(1) – P. 35–42.
30. Freer PE. Preoperative tomosynthesis-guided needle localization of mammographically and sonographically occult breast lesions. / Freer PE, Niell B, Rafferty EA // Radiology. – 2015. – Vol. 275(2) – P. 377–383.
31. Helvie Mark A., M.D. Digital Mammography Imaging: Breast Tomosynthesis and Advanced Applications. / Mark A. Helvie, M.D. // Radiol Clin North Am. – 2010. – Vol. 48(5) – P. 917–929.
32. Histological correlation of microcalcifications in breast biopsy specimens. / Johnson JM, Dalton RR, Wester SM, [et al.] // Arch Surg. – 1999. – Vol. 134 – P. 712–716.
33. Imaging features and conspicuity of invasive lobular carcinomas on digital breast tomosynthesis. / Chamming's F, Kao E, Aldis A, [et al.] // Br J Radiol. – 2017. – Vol.90(1073). – doi: 10.1259/bjr.201701128. https://doi.org/10.1259/bjr.201701128.
34. Integration of 3D digital mammography with tomosynthesis for population breast-cancer screening (STORM): a prospective comparison study. / Ciatto S, Houssami N, Bernardi D, [et al.] // Lancet Oncol. – 2013. – Vol. 14 – P. 583–589.
35. Knutzen AM. Likelihood of malignant disease for various categories of mammographically detected, nonpalpable breast lesions. / Knutzen AM, Gisvold JJ // Mayo Clin Proc. – 1993. – Vol. 68 – P. 454–460.
36. Kopans DB. Digital Breast Tomosynthesis From Concept to Clinical Care/ Kopans DB//American Journal of Roentgenology. – 2014. – Vol.202 – P. 299–308.
37. Kopans DB. Just the facts: mammography saves lives with little if any radiation risk to the mature breast. / Kopans DB // Health Phys. - 2011. – Vol. 101 – P. 578–582.
38. Kopans DB. Screening for cancer: when is it valid? Lessons from the mammography experience. / Kopans DB, Monsees B, Feig SA// Radiology. – 2003. – Vol. 229 – P. 319–327.
39. Mean glandular dose estimation using MCNPX for a digital breast tomosynthesis system with tungsten/aluminum and tungsten/aluminum+silver x-ray anode-filter combinations. / Ma AKW, Darambara DG, Stewart A, [et al.] // Med Phys. – 2008. – Vol. 35(12) – P. 5278–5289.
40. Morgan MP. Microcalcifications associated with breast cancer: an epiphenomenon or biologically significant feature of selected tumors? / Morgan MP, Cooke MM, McCarthy GM // J Mammary Gland Biol Neoplasia. – 2005. – Vol. 10 – P. 181–187.
41. Partyka L. Detection of mammographically occult architectural distortion on digital breast tomosynthesis screening: initial clinical experience. / Partyka L, Lourenco AP, Mainiero MB. // AJR Am J Roentgenol. – 2014. – Vol. 203(1) – P. 216–222.
42. Positive predictive value of specific mammographic findings according to reader and patient variables. / Venkatesan A, Chu P, Kerlikowske K, [et al.] // Radiology. – 2009. – Vol. 250(3) – P. 648–657.
43. Reassessment of breast cancers missed during routine screening mammography: a community-based study. / Yankaskas BC, Schell MJ, Bird RE, Desrochers DA. // AJR. – 2001. – Vol. 177 – P. 535–541.
44. Review and management of breast lesions detected with breast tomosynthesis but not visible on mammography and ultrasonography. / Taskin F, Durum Y, Soyder A, Unsal A. // Acta Radiol. – 2017. – doi: 10.1177/0284185117710681. https://doi.org/10.1177/0284185117710681
45. Screening for breast cancer: an update for the U.S. Preventive Services Task Force. / Nelson HD, Tyne K, Naik A, [et al.] // Ann Intern Med. – 2009. – Vol. 151 – P. 727–737.
46. Screening interval breast cancers: mammographic features and prognostic factors. / Burrell HC, Sibbering DM, Wilson AR, [et al.] // Radiology. – 1996. – Vol. 199 – P. 811–817.
47. Sechopoulos I. Glandular radiation dose in tomosynthesis of the breast using tungsten targets. / Sechopoulos I, D'Orsi CJ // J Appl Clin Med Phys. – 2008. – Vol. 9(4) – P. 2887.
48. Surveillance of BRCA1 and BRCA2 mutation carriers with magnetic resonance imaging, ultrasound, mammography, and clinical breast examination. / Warner E, Plewes DB, Hill KA, [et al.] // JAMA. - 2004. – Vol. 292 – P. 1317–1325.
49. Suspicious Findings at Digital Breast Tomosynthesis Occult to Conventional Digital Mammography: Imaging Features and Pathology Findings. / Ray KM, Turner E, Sickles EA, Joe BN // Breast J. – 2015. – Vol. 21(5) – P. 538–42.
50. The randomized trials of breast cancer screening: what have we learned? / Smith RA, Duffy SW, Gabe R, [et al.] // Radiol Clin North Am. – 2004. – Vol. 42 – P. 793–806.
51. Tomosynthesis-detected Architectural Distortion: Management Algorithm with Radiologic-Pathologic Correlation. / Durand MA, Wang S, Hooley RJ, [et al.] // RadioGraphics. – 2016. – Vol. 36(2) – P. 311–321.
52. Visualization of Breast Microcalcifications on Digital Breast Tomosynthesis and 2-Dimensional Digital Mammography Using Specimens. / Byun J, Lee JE, Cha ES, [et al.] // Breast Cancer: Basic and Clinical Research. – 2017. – Vol. 11 – doi:1178223417703388. http://doi.org/10.1177/1178223417703388.

Статья поступила в редакцию 12.10.17

Профилактика неонатальных инфекций стрептококковой группы В с ранним началом

Hughes RG, Brocklehurst P, Steer PJ, Heath P, Stenson BM on behalf of the Royal College of Obstetricians and Gynaecologists

Green-top Guideline No. 36. BJOG 2017; DOI: 10.1111/1471-0528.14821.

Сокращенный вариант. Адаптировано – С.А. Шуряк

1. Назначение и область применения

Целью этого руководства является предоставление рекомендаций для акушеров, акушерок и неонатологов по профилактике неонатальных инфекций стрептококковой группы В с ранним началом (EOGBS), а также предоставление информации женщинам, их партнерам и семьям. Профилактика заболевания стрептококковой группы В (GBS) с поздним началом и лечение установленного заболевания GBS в этом руководстве не рассматриваются.

2. Введение и фоновая эпидемиология

Бета-гемолитическая стрептококковая инфекция группы Lancefield (*Streptococcus agalactiae*) признана наиболее частым источником тяжелой инфекции раннего развития (менее 7 дней от рождения) у новорожденных детей [1]. Коэффициент передачи GBS варьирует среди расовых групп, при этом самые высокие показатели у людей с черной африканской родословной и самый низкий – среди людей с южноазиатской родословной.

GBS присутствует в кишечной флоре 20–40% взрослых («колонизация»), что трактуется как «носительство». В эту группу входят и беременные.

Наилучшая стратегия профилактики EOGBS все еще остается контroversионной. Опросы, проведенные в 2015 году, показали значительные различия в клиническом менеджменте данной патологии среди различных учреждений Великобритании [2]. Частота заболеваемости EOGBS в Великобритании и Ирландии в 2015 году составила 0,57/1000 родов (517 случаев) и значительно увеличилась с момента предыдущего наблюдения, проведенного в 2000 году (0,48/1000) [3]. Из этих случаев 22% новорожденных родились преждевременно и в целом в 35% случаев имелся один или несколько следующих факторов риска: рождение предыдущего ребенка с болезнью GBS; GBS-бактериурия; GBS-положительный вагинальный мазок или материнская температура тела в родах 38° С или выше. Среди выписанных детей в 7,4% случаев была зарегистрирована инвалидность, но также наблюдалось значительное снижение показателя неонатальной смертности в течение периода наблюдения между двумя периодами: с 10,6% до 5,2% соответственно.

Согласно клиническим рекомендациям США [4], с 2002 года всем беременным женщинам следует предлагать скрининг на носительство GBS на 35–37-й неделе беременности. Для тех, которые, по-видимому, колонизированы GBS (или тех, у кого роды наступили до этого срока), необходимо предлагать антибиотикопрофилактику во время родов (IAP), обычно в форме внутривенного введения бензилпенициллина или ампициллина. Было показано, что IAP значительно снижает риск развития инфекций стрептококковой группы В с ранним началом, однако не влияет на развитие инфекций стрептококковой группы В с поздним началом (развивается через 7 и более дней после рождения).

Имеется также косвенное доказательство влияния инфекций стрептококковой группы В на смертность новорожденных. Лонгитуденальный анализ неонатальной смертно-

сти, связанной с заболеваниями, проведенный в США, показал снижение смертности в первую неделю после рождения с момента введения в практику IAP [5]. Отчет 2016 года по США показал продолжающееся снижение частоты заражения GBS без увеличения смертности от каких-либо других причин неонатальной заболеваемости [6]. Кокрановский обзор трех исследований (все с высоким риском предвзятости), включавших 500 женщин, свидетельствует, что IAP для колонизированных матерей уменьшает заболеваемость EOGBS (относительный риск 0,14, 95% ДИ 0,04–0,74), хотя число смертей было слишком малым для оценки воздействия вмешательства на смертность [7].

Рандомизированных исследований, рассматривающих влияние рутинного скрининга на смертность от всех причин, не проводилось. Положительный антенатальный скрининг приведет к рекомендации применения IAP, что несет определенные риски для матери и ребенка, к которым относятся анафилаксия [8], увеличение медикализации родов, неонатального периода и, возможно, появление антибиотикорезистентных микроорганизмов в случае использования для профилактики антибиотиков широкого спектра действия, таких, как амоксициллин [9,10]. В Великобритании большинство клинических руководств рекомендуют бензилпенициллин, также известный как пенициллин G, в качестве препарата первой линии для IAP при GBS. Британский национальный комитет по скринингу рассмотрел вопрос о стратегиях профилактики заболевания EOGBS в 2016–2017 годах и в марте 2017 года не рекомендовал проведение в Великобритании рутинного скрининга с использованием бактериологического метода или метода экспресс-тестирования GBS [11].

2.1 Роль вакцинации для предотвращения болезни, вызванной EOGBS

Ожидается, что эффективная вакцина, предоставленная беременным, будет стимулировать высокий уровень GBS-специфического иммуноглобулина G у женщины и через трансплацентарный перенос – у ее ребенка, что приведет к защите от неонатальной болезни GBS (как EOGBS, так и позднего начала GBS). Испытания II фазы трехвалентной конъюгированной вакцины GBS, проведенные среди беременных в Южной Африке и Малави, продемонстрировали безопасность, а также эффективную трансплацентарную передачу специфических поствакцинальных антител [11, 12]. Производители вакцин в настоящее время разрабатывают пятивалентные препараты (то есть покрывают 5 из 10 возможных серотипов GBS), которые могли бы предотвратить приблизительно 96% случаев EOGBS в Великобритании. Другим или дополнительным потенциальным защитным эффектом вакцины предполагалось снижение частоты колонизации и передачи материнской GBS ребенку. Тем не менее, никакого явного влияния вакцинации на колонизацию при исследовании у беременных трехвалентной конъюгированной вакцины в 2016 году не наблюдалось [11]. Исследования в Великобритании показывают, что вакцинация против GBS приемлема для беременных [13, 14].

3. Идентификация и оценка доказательств

Это руководство было разработано с использованием стандартной методологии разработки клинических рекомендаций RCOG Green-top.

4. Информация для женщин

4.1 Какая информация должна быть дана женщинам о колонизации GBS и риске развития инфекции в неонатальный период, во время беременности и после родов?

Всем беременным необходимо предоставить соответствующие информационные листы. ☒

Уровень доказательств 4

Всем беременным необходимо предоставить соответствующие информационные листы, например информационную брошюру для пациентов о стрептококке группы В (GBS) у новорожденных детей [15]. Женщинам следует предлагать информацию в формате, который им доступен.

5. Антенатальный скрининг

5.1 Следует ли предлагать всем беременным бактериологический скрининг на GBS?

Рутинный бактериологический скрининг не рекомендуется. ☐

Уровень доказательств 4

Национальный комитет по скринингу [16] не рекомендует рутинный бактериологический скрининг для GBS. Их мнение базируется на том, что нет четких доказательств того, что рутинное тестирование на GBS будет приносить больше пользы, чем вреда.

Обоснование:

- Многие женщины являются носителями, однако в большинстве случаев их дети рождаются без осложнений и без развития инфекции.
- Скрининг женщин на поздних сроках беременности не может точно предсказать, у каких детей возможно развитие GBS-инфекции.
- Никакой скрининговый тест не является абсолютно точным. От 17% до 25% женщин, у которых есть положительный на GBS мазок на 35–37-й неделе беременности, будут иметь отрицательный результат в родах. От 5% до 7% женщин, у которых был отрицательный на GBS мазок на 35–37-й неделе беременности, будут иметь положительный результат в родах.
- Кроме того, многие из младенцев, которые серьезно страдают от инфекции GBS, рождаются преждевременно, до предлагаемого времени скрининга.
- Предоставление всем носителям GBS IAP будет означать, что очень большое число женщин получит лечение, которое им не нужно; это может увеличить неблагоприятные последствия для матери и ребенка (см. разделы ниже).

Вот почему скрининг всех женщин на GBS во время беременности обычно не предлагается в Великобритании. Однако некоторые женщины предпочитают проходить тестирование на GBS вне государственных клиник. В таких случаях тест проводится аккредитованной лабораторией, и если женщина признана носителем во время текущей беременности, ей следует предложить IAP.

5.2 Каковы клинические факторы риска, которые влияют на риск заболевания GBS?

Клиницисты должны помнить о клинических факторах риска, которые связаны с повышенным риском рождения ребенка с EOGBS. ☒

Существует ряд клинических факторов риска, которые, как представляется, предполагают повышенный риск рождения ребенка с EOGBS. К ним относятся:

- рождение предыдущего ребенка с GBS-инфекцией
- носительство GBS, подтвержденное при бактериологическом исследовании во время беременности
- преждевременные роды
- длительный безводный период (преждевременный разрыв плодного пузыря)
- подозрение на наличие инфекций у матери, включая хориоамнионит
- гипертермия.

5.3 Нужно ли женщинам предлагать IAP, если GBS было обнаружено при предыдущей беременности, независимо от статуса носительства при этой беременности?

Необходимо объяснить женщине, что вероятность носительства GBS при этой беременности составляет 50%. Обсудить варианты IAP или бактериологическое тестирование на поздних терминах беременности с предложением IAP, если результаты все еще положительные. ☐

В идеале бактериологическое тестирование должно проводиться на 35–37-й неделе беременности или за 3–5 недель до предполагаемой даты родов, например в 32–34 недели для женщин с многоплодной беременностью. ☐

Уровень доказательств 1+

Предполагается, что примерно 50% женщин будут рецидивирующими носителями, у которых риск заболевания EOGBS должен быть примерно в 2–2,5 раза выше, чем в популяции [17–21]. Риск заболевания EOGBS у ребенка в этом случае, вероятно, будет около 1 на 700 – 1 на 800 [3]. При таком уровне риска некоторые женщины выбирают IAP, а другие – нет. Бактериологическое тестирование в этом случае поможет уточнить степень риска. Положительный бактериологический тест показал бы риск 1 на 400, однако если тест будет отрицательным, риск составит 1 на 5000. С учетом последнего при наличии отрицательного результата тестирования значительное количество матерей может иметь желание избежать IAP.

Уровень доказательств 2+

Если бактериологические тесты для GBS проводятся во время беременности, в идеале они должны выполняться на 35–37-й неделе беременности [22], чтобы определить носительство ближе к родам. Нет доказательств, подтверждающих целесообразность изменения сроков проведения обследования. Однако у женщин с высоким риском преждевременных родов более раннее тестирование оправданно.

5.4 Нужно ли женщинам с предыдущим ребенком, страдающим заболеванием GBS, предлагать IAP независимо от статуса носительства при текущей беременности?

IAP следует предлагать женщинам с предыдущим ребенком, страдающим заболеванием GBS с ранним или поздним началом. ☐

Уровень доказательств 3

Предполагается, что доля беременных с предыдущим ребенком с EOGBS составляет в Великобритании 0,08%, исходя из консенсусной оценки исследования моделирования [23]. Матери, у которых был предыдущий ребенок, страдающий от заболеваний GBS с ранним или поздним началом, имеют более высокий шанс рождения инфици-

рованного ребенка по сравнению с женщинами, имеющими аналогичный GBS-статус, но без инфицированного ребенка в анамнезе. Причины этого повышенного риска не ясны, но могут свидетельствовать о стойкой колонизации вирулентным штаммом GBS или указывать на дефицитный иммунный ответ [24–26]. Ввиду этого потенциально повышенного риска и возможности ложноотрицательного антенатального тестирования мы рекомендуем назначать IAP, а бактериологические тесты для матери не рекомендуются.

5.5 Какие скрининговые тесты (если они есть) должны предлагаться пациентке, если она просит проверить ее статус носительства?

Материнская просьба не является показанием для бактериологического скрининга. **[D]**

Уровень доказательств 4

Национальный комитет по скринингу не рекомендует рутинный бактериологический скрининг для GBS.

6. Антенатальное наблюдение

6.1 Как следует осуществлять менеджмент GBS-бактериурии при текущей беременности?

Клиницисты должны предлагать IAP женщинам с GBS-бактериурией, выявленной во время текущей беременности. **[C]**

Женщины с GBS-инфекцией мочевых путей (рост более чем 10^5 КОЕ/мл) во время беременности должны получать соответствующее лечение после выявления, а также IAP. **[C]**

Уровень доказательств 3

GBS-бактериурия связана с более высоким риском хориоамнионита и неонатальной заболеваемости, хотя невозможно точно оценить эти риски. Женщинам с GBS-бактериурией следует предлагать IAP. Женщины с GBS-инфекцией мочевых путей (рост более чем 10^5 КОЕ/мл) во время беременности должны получать соответствующее лечение, а также IAP [27].

6.2 Следует ли лечить женщин до начала родов, если носительство GBS было выявлено ранее при беременности?

Антенатальное лечение не рекомендуется для GBS, культивируемого из вагинального или ректального мазков. **[C]**

Уровень доказательств 2+

Антенатальное лечение при выявлении GBS во влагалище или прямой кишке не снижает вероятности инфицирования GBS во время родов [28], поэтому не показано в таких ситуациях; вместо этого следует рекомендовать IAP (см. Раздел 6.3).

6.3 Должен ли отличаться менеджмент в зависимости от того, случайно ли обнаружено носительство GBS или поиск осуществлялся целенаправленно, и если да, то каким образом?

В случае обнаружения носительства GBS случайно или путем целенаправленного тестирования женщинам следует предлагать IAP. **[✓]**

6.4 Влияет ли носительство GBS на метод индукции родов?

Способ индукции родов не должен меняться в зависимости от статуса носительства GBS. **[✓]**

6.5 Является ли носительство GBS противопоказанием к амниотомии?

Амниотомия не противопоказана женщинам, которые являются носителями GBS. **[D]**

Уровень доказательств 3

Имеются данные о том, что амниотомия не увеличивает риск заболевания EOGBS [29].

6.6 Каким образом следует планировать кесарево сечение у женщин с известным носительством GBS?

Антибиотикопрофилактика, специфичная для GBS, не требуется женщинам, которым выполняют плановое кесарево сечение без начала родовой деятельности с неповрежденным плодным пузырем. **[C]**

Уровень доказательств 3

Женщинам, которые являются известными носителями GBS и должны быть родоразрешены путем кесарева сечения после спонтанного разрыва плодного пузыря, следует предлагать IAP и проводить кесарево сечение по категории 2 или 3 в зависимости от других клинических показаний [31].

7. Менеджмент срочных родов (включая разрыв плодного пузыря) для снижения риска заболевания EOGBS

7.1 Каким образом следует осуществлять менеджмент при разрыве плодного пузыря у женщины на сроке 37+0 недель беременности с известным или неизвестным статусом носительства GBS?

Женщинам, которые являются известными носителями GBS, следует немедленно предлагать IAP, а индукция родов должна проводиться, как только это становится возможным. **[C]**

У женщин с отрицательным или неизвестным GBS-статусом, рассматривается немедленное родоразрешение или выжидательная тактика в течение 24 часов. Через 24 часа целесообразно провести индукцию родов. **[A]**

Уровень доказательств 2+

Если диагностировано носительство GBS, женщинам следует предлагать немедленный IAP из-за повышенного риска заболевания EOGBS при длительном безводном периоде [32].

Уровень доказательств 1+

Как рекомендовано в клинических рекомендациях NICE 70 [33], женщинам следует предлагать немедленную индукцию родов или выжидательную тактику до 24 часов после спонтанного разрыва плодного пузыря при неизвестном статусе носительства [32].

7.2 Каким образом следует осуществлять менеджмент родов у женщин с температурой тела 38° C или выше без диагностированного носительства GBS?

Женщинам с температурой тела 38° C или выше в родах следует предлагать антибиотики широкого спектра действия, которые должны охватывать спектр GBS в соответствии с местными микробиологическими особенностями. **[C]**

Уровень доказательств 3

Ввиду повышенного риска EOGBS IAP следует предлагать при наличии повышения температуры тела. Так как повышенная температура тела может указывать на хориоамнионит, в этой ситуации рекомендуется использовать антибиотик широкого спектра действия, а не пенициллин G. Выбор антибиотика будет зависеть от местного руководства по микробиологии; применение внутривенно амксициллина 2 г каждые 6 ч (или внутривенно цефуросксим 1,5 г каждые 6 часов) приемлемо в этом контексте [35].

7.3 Как следует осуществлять менеджмент преждевременных родов у женщин с неизвестным статусом носительства GBS?

IAP рекомендуется женщинам при подтвержденных [D] преждевременных родах.

IAP не рекомендуется женщинам без родовой деятельности, с запланированным кесаревым сечением с неповрежденным плодным пузырем. [D]

Уровень доказательств 4

Доля женщин, рождающих преждевременно, в Великобритании составляет 8,2% [36]. Риск заболевания EОGBS у младенцев, рожденных преждевременно, оценивается как 2,3 на 1000 [23]. Риск заражения GBS выше при преждевременных родах, а смертность от инфекции увеличивается (20–30% против 2–3% при доношенной беременности) [37, 38]. В национальном исследовании Великобритании «British Paediatric Surveillance Unit» в 2015 году уровень смертности недоношенных на 33-й неделе беременности детей или менее составил 27% против 2,7% при доношенной беременности [39]. По этой причине IAP рекомендуется женщинам с подтвержденными преждевременными родами. Однако IAP не рекомендуется женщинам, имеющим предварительно запланированное кесарево сечение с неповрежденным плодным пузырем.

7.4 Какова роль метода полимеразной цепной реакции или других экспресс-тестов в начале родов?

Метод полимеразной цепной реакции или экспресс-тесты в начале родов не рекомендуются. [C]

7.5 Могут ли женщины, инфицированные GBS, родить в воде?

Если женщина является носителем GBS, рождение в бассейне не противопоказано при проведении соответствующей IAP.

Уровень доказательств 3

Имеющиеся данные свидетельствуют о том, что рождение в воде не противопоказано для женщин, инфицированных GBS, с соответствующей IAP [41–43].

8. Менеджмент преждевременных родов (включая разрыв плодного пузыря) для снижения риска заболеваний EОGBS

8.1 Женщины с преждевременным разрывом плодного пузыря

8.1.1 Как осуществляется менеджмент при известном или неизвестном статусе носительства GBS у женщин с преждевременным разрывом плодного пузыря?

Бактериологическое тестирование для выявления носителей GBS не рекомендуется для женщин с преждевременным разрывом плодного пузыря. IAP следует проводить при подтверждении начала преждевременных родов или индукции родов независимо от статуса GBS. [D]

Для тех, кто является носителем GBS при текущей беременности или был носителем при предыдущих беременностях, перинатальные риски, связанные с преждевременным родоразрешением на сроке беременности менее 34+0 недель, скорее всего, перевесят риск перинатальной инфекции. [D]

Уровень доказательств 4

Нет никаких доказательств того, что лечение носительства GBS до родов приносит пользу. Таким образом, носительство GBS не меняет менеджмента беременности со сроком менее 34 + 0 недель, потому что высокая заболеваемость, связанная с ранним досрочным рождением, означает, что

раннее родоразрешение не показано, если нет явных признаков инфекции. Риск заражения GBS выше при преждевременных родах, а смертность от инфекции увеличивается (20–30% против 2–3% в срок) [37, 38], что оправдывает применение IAP во всех случаях преждевременных родов.

В клинических рекомендациях «NICE Preterm labor and birth» [47] рекомендуется, чтобы всем женщинам с преждевременным разрывом плодного пузыря перед родами был предложен пероральный эритромицин 250 мг 4 раза в день в течение не более 10 дней или до тех пор, пока не установится родовая деятельность (в зависимости от того, что наступит раньше). Назначение перорально пенициллина по такой же схеме следует рассматривать при непереносимости эритромицина или при наличии противопоказаний.

Большое многоцентровое рандомизированное контролируемое исследование (РКИ), в котором изучалась эффективность проведения electiveного родоразрешения на 34–36-й неделе беременности при преждевременном разрыве плодного пузыря против консервативного менеджмента [48], не показало существенных различий в неонатальной заболеваемости или смертности. В результате нет никаких доказательств, позволяющих предпочесть одну форму менеджмента другой для данного гестационного возраста, однако проводить IAP необходимо.

9. Бактериологические исследования

9.1 Каковы правила взятия соответствующих мазков, если необходимо провести определение статуса носительства?

Для определения статуса носительства GBS мазок [D] следует брать из нижнего отдела влагалища и аноректальной области. Можно использовать один мазок (влагалище, затем аноректальная область) или два разных мазка.

Уровень доказательств 4

Общественное здравоохранение Англии опубликовало клинический стандарт для обнаружения носительства GBS [50]. Согласно стандарту, взятие мазков из влагалища и аноректальной области считается оптимальным методом. Рациональным считается взятие одного мазка из двух областей, но могут использоваться два разных мазка.

9.2 Как быстро мазки должны быть доставлены в лабораторию, в какой среде и при какой температуре?

После сбора мазки следует помещать в непитательную транспортную среду, такую, как Amies или Stuart. [D] Образцы следует транспортировать и обрабатывать как можно скорее. Если обработка задерживается, образцы должны быть охлаждены.

Уровень доказательств 4

Культуры GBS могут оставаться жизнеспособными в транспортных средах в течение нескольких дней при комнатной температуре. Однако качество мазков снижается в течение 1–4 дней, особенно при повышенной температуре, что может привести к ложноотрицательным результатам. Когда это возможно, образцы должны находиться в охлажденном состоянии до проведения анализа [4].

9.3 Какую культуральную среду следует использовать, если необходимо проведение анализа на носительство GBS?

Рекомендуется проведение забора с использованием обогащенной культуральной среды. Клиницист должен [D] указать, что мазок берется для тестирования на GBS.

Уровень доказательств 4

Наиболее широко используемой культуральной средой является бульон Тодда–Хьюитта с налидиксовой кислотой и колистином (например бульон Лим) или налидик-

совая кислота и гентамицин, дополнительно субкультивированные на пластине из агар. Существует несколько вариантов субкультуры обогащенной культуральной среды для выделения GBS, включая селективный и хромогенный агар [4].

9.4 Какой антибиотик следует использовать для IAP?

Для IAP следует назначать бензилпенициллин. После начала лечения следует продолжать до родов. B

Уровень доказательств 2+

Рекомендуется, чтобы 3 г бензилпенициллина внутривенно были введены как можно скорее после начала родовой деятельности с последующим введением 1,5 г каждые 4 часа до рождения ребенка. Чтобы оптимизировать эффективность IAP, первая доза должна быть введена, как минимум, за 4 часа до рождения. Имеются данные о том, что уровни бензилпенициллина в пуповинной крови превышают минимальную ингибирующую концентрацию для GBS уже через 1 час после введения в организм матери [51], однако неизвестно, как это соотносится с носительством или заболеванием новорожденных. Существует также доказательство того, что введение пенициллина за 2 часа до рождения плода уменьшает риск инфицирования новорожденных [52, 53]. Но данные 2013 года [54] свидетельствуют о том, что пенициллин более эффективен для снижения риска заболевания EOGBS при введении за 4 часа до рождения, чем за 2 часа. Амоксициллин является альтернативой, но Кокрановский обзор [7] не обнаружил различия между амоксициллином и бензилпенициллином, и, следовательно, более предпочтительным является антибиотик более узкого спектра действия.

9.5 Какой антибиотик следует применять у женщин с известной или возможной аллергией на пенициллин?

Если у женщины не было серьезной аллергии на пенициллин, следует использовать цефалоспорины. Если есть какие-либо доказательства серьезной аллергии на пенициллин, следует использовать ванкомицин. ✓

Уровень доказательств 4

Клиндамицин больше нельзя рекомендовать, поскольку текущая частота резистентности к нему в Великобритании составляет 16% [39].

9.6 Как следует осуществлять менеджмент пациентов, носителей GBS, которые отказываются от IAP?

Женщины с носительством GBS, которые отказываются от IAP, должны быть проинформированы о том, что ребенку следует проводить тщательный мониторинг в течение 12 часов после рождения, а также не рекомендуется ранняя выписка из родильного дома. ✓

Женщинам следует осознавать, что при отказе от IAP риск развития инфекции EOGBS у ребенка выше, чем при проведении IAP. Общий риск остается низким. Однако ребенок будет нуждаться в клинической оценке при рождении и тщательном мониторинге на протяжении первых 12 часов жизни [55].

9.7 Каковы неблагоприятные последствия IAP (аллергические реакции, измененная кишечная флора у новорожденных и аномальное развитие ребенка)?

Клиницисты должны знать о потенциальных неблагоприятных последствиях IAP. C

Уровень доказательств 3

IAP может нести некоторые риски для матери и ребенка. В исследовании, проведенном в Великобритании по изучению акушерской системы эпиднадзора (2012–2015 гг.), было выявлено 37 случаев анафилактических реакций у матерей в

течение 3 лет (1,6/100 000 родильных домов), около 50% которых были связаны с введением антибиотиков (0,8/100 000 родильных домов). Однако нет данных, сколько из них были связаны с IAP.

Уровень доказательств 2++

Ряд исследований показал влияние IAP на флору кишечника новорожденных, например, уменьшение колонизации лактобактериями или бифидобактериями, но эти результаты не были согласованы во всех исследованиях [57–61].

Уровень доказательств 2+

Изменения в микробиоме кишечника новорожденных были связаны с рядом более поздних эффектов у ребенка, включая аллергию, ожирение и сахарный диабет [62–64]. Однако эти риски остаются теоретическими.

Уровень доказательств 4

Нет исследований, показывающих, что IAP отрицательно влияет на развитие ребенка. Исследование ORACLE I установило, что пероральный эритромицин или амоксицилин, назначаемый беременным женщинам с преждевременным разрывом плодного пузыря, на срок до 10 дней, не был связан с какими-либо долгосрочными неблагоприятными исходами [65]. Однако исследование ORACLE II показало, что назначение перорально эритромицина беременным при спонтанных преждевременных родах с неповрежденным плодным пузырем на срок до 10 дней ассоциировалось с долгосрочным функциональным ухудшением у детей (отношение шансов 1,18; 95% ДИ: 1,02–1,37), и как пероральный эритромицин (отношение шансов 1,93; 95% CI: 1,21–3,09), так и амоксицилин (отношение шансов 1,69; 95% ДИ: 1,07–2,67) были связаны с церебральным параличом у детей в возрасте 7 лет [66]. Однако в возрасте 11 лет не было обнаружено никакого эффекта от этих антибиотиков при спонтанных преждевременных родах или преждевременном разрыве плодного пузыря [67].

10. Следует ли проводить вагинальную санацию в родах и оказывает ли она влияние в зависимости от статуса носительства GBS?

Нет никаких доказательств того, что санация во время родов уменьшит риск заболевания новорожденных GBS. C

Уровень доказательств 3

Было показано, что, несмотря на то что вагинальная санация хлоргексидином снижает риск неонатальной колонизации GBS, нет никаких доказательств того, что это оказывает какое-либо влияние на частоту заболеваемости EOGBS [68]

11. Осуществление менеджмента новорожденных детей

11.1 Если возникли какие-либо опасения относительно раннего начала неонатальной инфекции, какие признаки должны побуждать родителей и опекунов обращаться за медицинской помощью?

Родители и опекуны должны обратиться за неотложной медицинской консультацией, если они обеспокоены тем, что ребенок:

- проявляет ненормальное поведение (например, безутешный плач или вялость),
- является необычно пассивным,
- имеет трудности с кормлением,
- имеет ненормальную температуру тела, не объяснимую факторами окружающей среды (ниже 36° C или выше 38° C),
- имеет учащенное дыхание,
- имеет изменение цвета кожи.

Уровень доказательств 4

В клинических рекомендациях NICE «Инфекция новорожденных (раннее начало): антибиотики для профилактики и лечения» [55] также указываются симптомы у новорожденных, которые являются поводом для немедленной медицинской консультации. Если есть какие-либо опасения относительно раннего начала неонатальной инфекции, родители и опекуны должны быть проинформированы до того, как ребенок будет выписан из стационара.

11.2 Как следует осуществлять менеджмент доношенных детей, чьи матери получили адекватную IAP?

Доношенные дети, которые клинически здоровы при рождении и чьи матери получили IAP для профилактики заболевания EOGBS более чем за 4 часа до родов, не требуют особого наблюдения. ✓

Дети женщин, получивших антибиотики широкого спектра действия во время родов по показаниям, отличным от профилактики GBS, могут потребовать обследования и лечения в соответствии с клиническим руководством NICE по неонатальным инфекциям с ранним началом. ✓

Уровень доказательств 4

Учитывая, что адекватная IAP снижает риск заболевания EOGBS до уровня, приближающегося к уровню общей популяции, представляется разумным осуществлять менеджмент этих младенцев как группы низкого риска [7].

11.3 Как следует осуществлять менеджмент детей с риском EOGBS, чьи матери не получали адекватной IAP?

При рождении ребенка необходимо проведение оценки клинических признаков неонатальной инфекции, а жизненные показатели должны проверяться через 0, 1 и 2 часа, а затем каждые 2 часа – до 12 часов. ✓

Уровень доказательств 4

В двух исследованиях [52,69] показано, что у 90% младенцев, у которых диагностирована ранняя инфекция, будут проявляться симптомы в первые 12 часов [55].

11.4 Следует ли назначать послеродовую профилактику антибиотиками для доношенных детей с низким уровнем риска?

Послеродовая антибактериальная профилактика не рекомендуется для доношенных детей без известных антенатальных факторов риска. C

Уровень доказательств 3

Частота заболеваемости EOGBS у бессимптомных новорожденных без известных антенатальных факторов риска в Великобритании оценивается как 0,2 случая на 1000 рождений [70]. Рутинная послеродовая антибиотикопрофилактика не рекомендуется.

11.5 Как следует осуществлять менеджмент детей с клиническими признаками EOGBS?

Младенцев с клиническими признаками заболевания EOGBS следует лечить пенициллином и гентамицином. ✓

Классификация уровней доказательств	Класс рекомендаций
1++ Высококачественные мета-анализы, систематические обзоры рандомизированных контролируемых исследований или рандомизированных контролируемых исследований с очень низким риском систематической ошибки	[A] По крайней мере, один мета-анализ, систематический обзор или рандомизированное контролируемое исследование, которое оценивается как 1++ и непосредственно применимо к целевой популяции. Систематический обзор рандомизированных контролируемых исследований или совокупность доказательств, состоящая главным образом из исследований, оцениваемых как 1+, непосредственно применимых к целевой группе населения и демонстрирующих общую согласованность результатов
1+ Хорошо проведенные мета-анализы, систематические обзоры рандомизированных контролируемых исследований или рандомизированные контролируемые исследования с низким риском систематической ошибки	[B] Совокупность доказательств, в том числе исследования, оцененные как 2++, непосредственно применимых к целевой популяции и демонстрирующих однородность результатов; или Экстраполированные данные исследований, оцененных как 1++ или 1+
1- Мета-анализы, систематические обзоры рандомизированных контролируемых исследований или рандомизированные контролируемые исследования с высоким риском систематической ошибки	[C] Совокупность доказательств, в том числе исследований, оцененных как 2+, непосредственно применимых к целевой группе населения и демонстрирующих общую согласованность результатов; или Экстраполированные данные исследований, оцененных как 2++
2++ Высококачественные систематические обзоры исследований случай-контроль или когортных исследований, или исследования случай-контроль или когортные исследования высокого качества с очень низким риском ошибочных выводов, предвзятости или случайности и высокой вероятностью причинно-следственных отношений	[D] Уровень доказательств 3 или 4; или Экстраполированные данные исследований, оцениваемых как 2+
2+ Правильно проведенные исследования случай-контроль или когортные исследования с низким риском ошибочных выводов или случайности и средней вероятностью причинно-следственных отношений	✓ Рекомендации по улучшению клинической практики, основаны на клиническом опыте группы разработчиков руководства
2- Исследования случай-контроль или когортные исследования с высоким риском влияния случайности и значительным риском отсутствия причинно-следственных отношений	
3 Неаналитические исследования, например сообщения о случае, серии случаев	
4 Мнение эксперта	

В руководстве NICE по неонатальным инфекциям с ранним началом [55] содержится список клинических симптомов, характерных для неонатальной инфекции. Клиницисты, осуществляющие уход за младенцами с клиническими признаками болезни EOGBS, должны помнить и учитывать эти симптомы. Кроме того, необходимо проведение соответствующих обследований согласно руководству NICE [55], а лечение пенициллином и гентамицином внутривенно должно начинаться без промедления и без ожидания результатов исследований.

11.6 Как осуществлять менеджмент детей, чьи матери имели в анамнезе рождение ребенка с заболеванием GBS?

При рождении ребенка необходимо проведение оценки клинических признаков неонатальной инфек-

ции, а жизненные показатели должны проверяться через 0, 1 и 2 часа, а затем каждые 2 часа – до 12 часов. ☒

Уровень доказательств 4

Матерям, у которых предыдущий ребенок имел заболевание GBS, будет предложено IAP с последующей тщательной клинической оценкой жизненных показателей и клинического состояния ребенка в течение не менее 12 часов (см. Клиническое руководство NICE 149) [55].

11.7 Какие рекомендации следует давать женщинам в отношении грудного вскармливания?

Грудное вскармливание следует поощрять независимо от GBS-статуса. ☒

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Lancefield RC. The antigenic complex of streptococcus hkmolyticus: I. Demonstration of a type-specific substance in extracts of streptococcus hkmolyticus. J Exp Med 1928;47:91–103.
- Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. Audit of Current Practice in Preventing Early-Onset Neonatal Group B Streptococcal Disease in the UK. First Report. RCOG: London; 2015.
- O'Sullivan C, Lamagni T, Efstratiou A, Patel D, Cunney R, Meenan M, et al. P3 Group B Streptococcal (GBS) disease in UK and Irish infants younger than 90days, 2014–2015. Arch Dis Child 2016;101:A2.
- Verani JR, McGee L, Schrag SJ; Division of Bacterial Diseases, National Center for Immunization and Respiratory Diseases, Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Prevention of perinatal group B streptococcal disease – revised guidelines from CDC, 2010. MMWR Recomm Rep 2010;59:1–36.
- Lukacs SL, Schoendorf KC, Schuchat A. Trends in sepsis-related neonatal mortality in the United States, 1985–1998. Pediatr Infect Dis J 2004;23:599–603.
- Schrag SJ, Farley MM, Petit S, Reingold A, Weston EJ, Pondo T, et al. Epidemiology of Invasive Early-Onset Neonatal Sepsis, 2005 to 2014. Pediatrics 2016;138:https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27940705.
- Ohlsson A, Shah VS. Intrapartum antibiotics for known maternal Group B streptococcal colonization. Cochrane Database Syst Rev 2014;(6):CD007467.
- Chaudhuri K, Gonzales J, Jesurun CA, Ambat MT, Mandal-Chaudhuri S. Anaphylactic shock in pregnancy: a case study and review of the literature. Int J Obstet Anesth 2008;17:350–7.
- Stoll BJ, Hansen N, Fanaroff AA, Wright LL, Carlo WA, Ehrenkranz RA, et al. Changes in pathogens causing early-onset sepsis in very-low-birth-weight infants. N Engl J Med 2002;347:240–7.
- Moore MR, Schrag SJ, Schuchat A. Effects of intrapartum antimicrobial prophylaxis for prevention of group-B streptococcal disease on the incidence and ecology of early-onset neonatal sepsis. Lancet Infect Dis 2003;3:201–13.
- UK National Screening Committee. Group B Streptococcus: The UK NSC Policy on Group B Streptococcus Screening in Pregnancy. London: NSC; 2008 [www.screening.nhs.uk/groupb-streptococcus].
- Heyderman RS, Madhi SA, French N, Cutland C, Ngwira B, Kayambo D, et al. Group B streptococcus vaccination in pregnant women with or without HIV in Africa: a non-randomised phase 2, open-label, multicentre trial. Lancet Infect Dis 2016;16:546–55.
- McQuaid F, Jones C, Stevens Z, Plumb J, Hughes R, Bedford H, et al. Factors influencing women's attitudes towards antenatal vaccines, group B Streptococcus and clinical trial participation in pregnancy: an online survey. BMJ Open 2016;6:e010790.
- McQuaid F, Jones C, Stevens Z, Plumb J, Hughes R, Bedford H, et al. Attitudes towards vaccination against group B streptococcus in pregnancy. Arch Dis Child 2014;99:700–1.
- Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. Group B Streptococcus (GBS) Infection in Newborn Babies. Information for you. London: RCOG; 2017.
- UK National Screening Committee. UK NSC Group B Streptococcus (GBS) Recommendation. London: UK NSC; 2017.
- Turrentine MA, Colicchia LC, Hirsch E, Cheng PJ, Tam T, Ramsey PS, et al. Efficiency of screening for the recurrence of antenatal group B streptococcus colonization in a subsequent pregnancy: a systematic review and meta-analysis with independent patient data. Am J Perinatol 2016;33:510–17.
- Tam T, Bilinski E, Lombard E. Recolonization of group B Streptococcus (GBS) in women with prior GBS genital colonization in pregnancy. J Matern Fetal Neonatal Med 2012;25:1987–9.
- Page-Ramsey SM, Johnstone SK, Kim D, Ramsey PS. Prevalence of group B Streptococcus colonization in subsequent pregnancies of group B Streptococcus-colonized versus non-colonized women. Am J Perinatol 2013;30:383–8.
- Colicchia LC, Lauderdale DS, Du H, Adams M, Hirsch E. Recurrence of group B streptococcus colonization in successive pregnancies. J Perinatol 2015;35:173–6.
- Turrentine MA, Ramirez MM. Recurrence of group B streptococci colonization in subsequent pregnancy. Obstet Gynecol 2008;112:259–64.
- Yancey MK, Schuchat A, Brown LK, Ventura VL, Markenson GR. The accuracy of late antenatal screening cultures in predicting genital group B streptococcal colonization at delivery. Obstet Gynecol 1996;88:811–5.
- Colbourn T, Asseburg C, Bojke L, Philips Z, Claxton K, Ades AE, et al. Prenatal screening and treatment strategies to prevent group B streptococcal and other bacterial infections in early infancy: cost-effectiveness and expected value of information analyses. Health Technol Assess 2007;11:1–226.
- Carstensen H, Christensen KK, Grenner L, Persson K, Polberger S. Early-onset neonatal group B streptococcal septicaemia in siblings. J Infect 1988;17:201–4.
- Faxellius G, Bremme K, Kvist-Christensen K, Christensen P, Ringertz S. Neonatal septicemia due to group B streptococci – perinatal risk factors and outcome of subsequent pregnancies. J Perinat Med 1988;16:423–30.
- Christensen KK, Dahlander K, Linden V, Svenningsen N, Christensen P. Obstetrical care in future pregnancies after fetal loss in group B streptococcal septicemia. A prevention pro-
- gram based on bacteriological and immunological follow-up. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 1981;12:143–50.
- Allen VM, Yudin MH, Bouchard C, Boucher M, Caddy S, Castillo E, et al.; Infectious Diseases Committee, Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada. Management of group B streptococcal bacteriuria in pregnancy. J Obstet Gynaecol Can 2012;34:482–6.
- Gardner SE, Yow MD, Leeds LJ, Thompson PK, Mason EO Jr, Clark DJ. Failure of penicillin to eradicate group B streptococcal colonization in the pregnant woman. A couple study. Am J Obstet Gynecol 1979;135:1062–5.
- Kabiri D, Hants Y, Yarkoni TR, Shaulof E, Friedman SE, Paltiel O, et al. Antepartum membrane stripping in GBS carriers, is it safe? (The STRIP-G Study). PLoS ONE 2015;10:e0145905.
- National Institute for Health and Clinical Excellence. Caesarean Section. NICE clinical guideline 132. London: NICE; 2011.
- Ramus RM, McIntire DD, Wendel JR GD. Antibiotic chemoprophylaxis for group B strep is not necessary with elective cesarean section at term. Am J Obstet Gynecol 1999;180:S85.
- Seaward PG, Hannah ME, Myhr TL, Farine D, Ohlsson A, Wang EE, et al. International multicenter term PROM study: evaluation of predictors of neonatal infection in infants born to patients with premature rupture of membranes at term. Premature Rupture of the Membranes. Am J Obstet Gynecol 1998;179:635–9.
- National Institute for Health and Clinical Excellence. Inducing labour. NICE clinical guideline 70. London: NICE; 2008.
- Oddie S, Embleton ND. Risk factors for early onset neonatal group B streptococcal sepsis: case-control study. BMJ 2002;325:308.
- Higgins RD, Saade G, Polin RA, Grobman WA, Buhimschi IA, Watterberg K, et al.; Chorioamnionitis Workshop Participants. Evaluation and

- management of women and newborns with a maternal diagnosis of chorioamnionitis: summary of a workshop. *Obstet Gynecol* 2016;127:426–36.
36. Hospital Episode Statistics Analysis, Health and Social Care Information Centre. *Hospital Episode Statistics: Admitted Patient Care 2012-13*. Leeds: HES; 2013.
37. Schrag SJ, Zywicki S, Farley MM, Reingold AL, Harrison LH, Lefkowitz LB, et al. Group B streptococcal disease in the era of intrapartum antibiotic prophylaxis. *N Engl J Med* 2000;342:15–20.
38. Phares CR, Lynfield R, Farley MM, Mohle-Boetani J, Harrison LH, Petit S, et al.; Active Bacterial Core Surveillance/Emerging Infections Program Network. Epidemiology of invasive group B streptococcal disease in the United States, 1999–2005. *JAMA* 2008;299:2056–65.
39. O'Sullivan C, Heath PT, Lamagni T, Boyle M, Doherty L, Reynolds A, et al. Group B Streptococcal Disease in Infants <90 Days of Age. Unpublished 2015 [www.rcpch.ac.uk/bpsu/gbs].
40. Daniels JP, Gray J, Pattison HM, Gray R, Hills RK, Khan KS; GBS Collaborative Group. Intrapartum tests for group B streptococcus: accuracy and acceptability of screening. *BJOG* 2011;118:257–65.
41. Zanetti-D'allenbach RA, Holzgreve W, Ho'sli I. Neonatal group B streptococcus colonization in water births. *Int J Gynaecol Obstet* 2007;98:54–5.
42. Thoeni A, Zech N, Moroder L, Ploner F. Review of 1600 water births. Does water birth increase the risk of neonatal infection? *J Matern Fetal Neonatal Med* 2005;17:357–61.
43. Zanetti-D'allenbach R, Lapaire O, Maertens A, Holzgreve W, Ho'sli I. Water birth, more than a trendy alternative: a prospective, observational study. *Arch Gynecol Obstet* 2006;274:355–65.
44. Baecher L, Grobman W. Prenatal antibiotic treatment does not decrease group B streptococcus colonization at delivery. *Int J Gynaecol Obstet* 2008;101:125–8.
45. Bland ML, Vermillion ST, Soper DE. Late third-trimester treatment of recto-vaginal group B streptococci with benzathine penicillin G. *Am J Obstet Gynecol* 2000;183:372–6.
46. Weeks JW, Myers SR, Lasher L, Goldsmith J, Watkins C, Gall SA. Persistence of penicillin G benzathine in pregnant group B streptococcus carriers. *Obstet Gynecol* 1997;90:240–3.
47. National Institute of Health Care and Excellence. *Preterm Labour and Birth*. NICE guideline 25. London: NICE; 2015.
48. Morris JM, Roberts CL, Bowen JR, Patterson JA, Bond DM, Algert CS, et al.; PPRMT Collaboration. Immediate delivery compared with expectant management after preterm pre-labour rupture of the membranes close to term (PPROMT trial): a randomised controlled trial. *Lancet* 2016;387:444–52.
49. Tajik P, van der Ham DP, Zafarmand MH, Hof MH, Morris J, Franssen MT, et al. Using vaginal Group B Streptococcus colonization in women with preterm premature rupture of membranes to guide the decision for immediate delivery: a secondary analysis of the PPRMT trials. *BJOG* 2014;121:1263–72; discussion 1273.
50. Public Health England. *UK Standards for Microbiology Investigations*. Detection of Carriage of Group B Streptococci. London: PHE; 2015.
51. Barber EL, Zhao G, Buhimschi IA, Illuzzi JL. Duration of intrapartum prophylaxis and concentration of penicillin G in fetal serum at delivery. *Obstet Gynecol* 2008;112:265–70.
52. Lin FY, Brenner RA, Johnson YR, Azimi PH, Philips JB 3rd, Regan JA, et al. The effectiveness of risk-based intrapartum chemoprophylaxis for the prevention of early-onset neonatal group B streptococcal disease. *Am J Obstet Gynecol* 2001;184:1204–10.
53. de Cuito M, Sanchez MJ, Sampedro A, Miranda JA, Herruzo AJ, Rosa-Fraile M. Timing of intrapartum ampicillin and prevention of vertical transmission of group B streptococcus. *Obstet Gynecol* 1998;91:112–14.
54. Fairlie T, Zell ER, Schrag S. Effectiveness of intrapartum antibiotic prophylaxis for prevention of early-onset group B streptococcal disease. *Obstet Gynecol* 2013;121:570–7.
55. National Institute of Health Care and Excellence. *Neonatal Infection (Early Onset): Antibiotics for Prevention and Treatment*. NICE clinical guideline 149. London: NICE; 2012.
56. UK Obstetric Surveillance System. *Anaphylaxis in Pregnancy*. Oxford: UKOSS; 2015 [www.npeu.ox.ac.uk/ukoss/current-surveillance/aip?highlight=YTo0OntpOjA7czo4OiJtYXRlcm5hbCI7aToxOjM6OToiJ21hdGVybWVzIjtpOjI7czo4OiJtYXRlcm5hbCI7bmFwaHsYXhpcyl7fQ==].
57. Mazzola G, Murphy K, Ross RP, Di GD, Biavati B, Corvaglia LT, et al. Early gut microbiota perturbations following intrapartum antibiotic prophylaxis to prevent group B streptococcal disease. *PLoS ONE* 2016;11:e0157527.
58. Cassidy-Bushrow AE, Sitarik A, Levin AM, Lynch SV, Havstad S, Ownby DR, et al. Maternal group B Streptococcus and the infant gut microbiota. *J Dev Orig Health Dis* 2016;7:45–53.
59. Aloisio I, Quagliarello A, De Fanti S, Luiselli D, De Filippo C, Albanese D, et al. Evaluation of the effects of intrapartum antibiotic prophylaxis on newborn intestinal microbiota using a sequencing approach targeted to multi-hypervariable 16S rDNA regions. *Appl Microbiol Biotechnol* 2016; 100: 5537–46.
60. Azad MB, Konya T, Persaud RR, Guttman DS, Chari RS, Field CJ, et al. Impact of maternal intrapartum antibiotics, method of birth and breastfeeding on gut microbiota during the first year of life: a prospective cohort study. *BJOG* 2016;123:983–93.
61. Corvaglia L, Tonti G, Martini S, Aceti A, Mazzola G, Aloisio I, et al. Influence of intrapartum antibiotic prophylaxis for group B streptococcus on gut microbiota in the first month of life. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2016;62:304–8.
62. Rachid R, Chatila TA. The role of the gut microbiota in food allergy. *Curr Opin Pediatr* 2016;28:748–53.
63. Mueller NT, Mao G, Bennet WL, Hourigan SK, Dominguez-Bello MG, Appel LJ, et al. Does vaginal delivery mitigate or strengthen the intergenerational association of overweight and obesity? Findings from the Boston Birth Cohort. *Int J Obes (Lond)* 2017;41:497–501.
64. Paun A, Danska JS. Modulation of type 1 and type 2 diabetes risk by the intestinal microbiome. *Pediatr Diabetes* 2016;17: 469–77.
65. Kenyon S, Pike K, Jones DR, Brocklehurst P, Marlow N, Salt A, et al. Childhood outcomes after prescription of antibiotics to pregnant women with preterm rupture of the membranes: 7-year follow-up of the ORACLE I trial. *Lancet* 2008;372:1310–8.
66. Kenyon S, Pike K, Jones DR, Brocklehurst P, Marlow N, Salt A, et al. Childhood outcomes after prescription of antibiotics to pregnant women with spontaneous preterm labour: 7-year follow-up of the ORACLE II trial. *Lancet* 2008;372:1319–27.
67. Marlow N, Bower H, Jones D, Brocklehurst P, Kenyon S, Pike K, et al. The ORACLE Children Study: educational outcomes at 11 years of age following antenatal prescription of erythromycin or co-amoxiclav. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2017;102:F131–5.
68. Ohlsson A, Shah VS, Stade BC. Vaginal chlorhexidine during labour to prevent early-onset neonatal group B streptococcal infection. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;(12): CD003520.
69. Escobar GJ, Li DK, Armstrong MA, Gardner MN, Folck BF, Verdi JE, et al. Neonatal sepsis workups in infants >=2000 grams at birth: A population-based study. *Pediatrics* 2000;106:256–63.
70. Heath PT, Balfour G, Weisner AM, Efstratiou A, Lamagni TL, Tighe H, et al.; PHLS Group B Streptococcus Working Group. Group B streptococcal disease in UK and Irish infants younger than 90 days. *Lancet* 2004;363:292–4.

Влияние пробиотиков на перинатальные исходы у пациенток с высоким риском преждевременных родов

Nami Kiriha, Masato Kamitomo, Tatsunori Tabira, Takashi Hashimoto, Hiroko Taniguchi, Takatsugu Maeda

Сокращенный вариант. Адаптировано – С.А. Шурляк

Цель: недавние исследования показали более низкие уровни *Clostridium* и более высокие уровни *Lactobacillales* в кишечной микробиоте у пациенток с преждевременными родами по сравнению с пациентками со срочными родами. Однако влияние пробиотиков на перинатальный статус не выяснено. Целью нашего исследования было оценить влияние пробиотиков на перинатальные исходы.

Методы. Мы ретроспективно оценили влияние пероральных пробиотиков на перинатальные исходы у пациенток с высоким риском преждевременных родов. Пробиотики, содержащие *Streptococcus faecalis*, *Clostridium butyricum* и *Bacillus mesentericus*, назначали для профилактики бактериального вагиноза или лечения запоров, начиная с $12,5 \pm 4,1$ нед до родов. Пациенток, которым не назначали пробиотики, определяли как группу без пробиотиков. Между этими двумя группами сравнивались перинатальные исходы, включая гестационный возраст при рождении, массу плода при рождении, хориоамнионит и преждевременные роды до 32 недель. Кроме того, был проведен многовариантный регрессионный анализ для оценки факторов, влияющих на преждевременные роды до 32 недель, частоту хориоамнионита и вагинальную флору.

Результаты. Группа, принимавшая пробиотики, показала более высокий гестационный возраст при рождении, более высокую массу плода при рождении, более низкие показатели хориоамнионита и более высокие показатели нормальной вагинальной флоры по сравнению с группой без пробиоти-

ков. Многовариантный регрессионный анализ показал, что пробиотики значительно уменьшали риск преждевременных родов до 32 недель и имели тенденцию к уменьшению частоты хориоамнионита. Скорректированные коэффициенты шансов (95% доверительный интервал) для преждевременных родов до 32 недель и развития хориоамнионита составили 0,05 (0,01–0,71) и 0,07 (0,01–1,03) соответственно.

Заключение. Пероральные пробиотики, содержащие *Clostridium*, оказали значительное влияние на предотвращение преждевременных родов до 32 недель беременности.

Ключевые слова: хориоамнионит, *Clostridium*, преждевременные роды, пробиотики, обычная T-клетка.

Почти 90% преждевременных родов, вызванных инфекциями, развиваются как следствие восходящей инфекции через влагалище, а аномальная вагинальная флора считается важным фактором, приводящим к преждевременным родам. Тем не менее, в настоящее время комплексные бактериологические исследования не выявили различий в вагинальной флоре при срочных и преждевременных родах [1, 2], вследствие чего в последние годы исследования были сосредоточены на оценке роли флоры кишечника в развитии преждевременных родов [1].

Кишечный тракт открыт более чем для 100 триллионов энтеробактерий, и специфическая иммунная система реагирует на это огромное количество антигенов. Сообщалось о том, что в кишечном тракте накапливается от 60 до 70% иммунных клеток, также сообщалось о связи между изменениями среды в



Диспозиция пациентов

Таблица 1

Характеристика пациенток

Показатель	Группа с ПБ, n=45	Группа без ПБ, n=76	P
Возраст в годах, среднее, СО	32,8±5,2	31,7±5,6	0,416†
Паритет, среднее, СО	2,9±1,3	2,4±1,2	0,028†
Выкидыш в анамнезе, n (%)	13 (28,9)	20 (26,3)	0,834‡
Преждевременные роды в анамнезе, n (%)	23 (51,1)	61 (80,2)	0,001‡
Курение, n (%)	1 (2,2)	17 (22,4)	0,003‡
Конизация, n (%)	4 (8,9)	1 (1,3)	0,063‡
Цервикальный серкляж, n (%)	17 (37,8)	13 (17,1)	0,016‡
Фетальный фибронектин (>50 мкг/мл), n (%)	8 (17,4%)	15 (19,7)	0,712‡
Акушерские осложнения, n (%)	8 (17,4)	11 (14,5)	0,617‡

Примечание. СО – стандартное отклонение; † – Mann-Whitney, U-тест; ‡ – Хи-квадрат.

Таблица 2

Перинатальные исходы

Исходы	Группа с ПБ, n=45	Группа без ПБ, n=76	P
Гестационный возраст на момент родов, среднее, СО	36,8±2,5	34,6±5,4	0,012†
Преждевременные роды до 32 недель, n (%)	1 (2,2)	19 (25,0)	0,001‡
Хориоамнионит, n (%)	1 (2,2)	12 (15,8)	0,030‡
Фуникулит, n (%)	1 (2,2)	10 (13,1)	0,052‡
Вагинальная флора с Lactobacillus, n (%)	44 (97,8)	53/71 (74,6)	0,001‡
Пол новорожденных (мужской), n (%)	23 (51,1)	43 (56,6)	0,571‡
Масса при рождении в граммах, среднее, СО	2712±491	2375±891	0,021†

Примечание. † – t-тест; ‡ – Хи-квадрат; ПБ – пробиотики; СО – стандартное отклонение.

кишечном тракте и различными заболеваниями [3]. Нарушения и аномальные количества микробиоты в материнско-плодной системе отмечались у пациентов с преждевременными родами [1, 4]. Эти данные указывают на то, что аномальная кишечная флора является одним из причинно-следственных факторов преждевременных родов. В нашем учреждении пробиотики назначают для профилактики бактериального вагиноза или лечения запоров у беременных, однако влияние пробиотиков на перинатальный статус неизвестно. В этой связи мы ретроспективно оценили влияние пробиотиков на перинатальные исходы, включая преждевременные роды, развитие хориоамнионита (ХА) или фуникулита и вагинальную флору у беременных с высоким риском преждевременных родов.

МЕТОДЫ

Предмет изучения

Медицинские карты беременных с высоким риском преждевременных родов с 2008 по 2014 год были собраны из городской больницы Кагосима. Высокий риск преждевременных родов определялся как отвечающий любому из следующих критериев: укорочение шейки матки до 20 недель беременности, история выкидыша после 12 недель беременности и спонтанные преждевременные роды до 36 недель беременности. Исключены пациентки с многоплодными беременностями, аномалиями развития матки, миомэктомиями, а также пациентки, поступившие ургентно.

Дизайн исследования

Мы ретроспективно оценили влияние пероральных пробиотиков на перинатальные исходы у 197 пациенток с высоким риском преждевременных родов (рисунок). Была проанализирована 121 медкарта пациенток. Беременных, которые принимали пробиотики для профилактики бактериального вагиноза или лечения запоров по усмотрению акушера, определяли как группу

пробиотиков (ПБ) (n=45). Пациенток, которые не принимали пробиотики, определяли как группу без пробиотиков (без ПБ) (n=76). Беременные в группе ПБ ежедневно принимали пробиотик в дозе 3–6 г, начиная со срока до 20-й недели беременности (12,5±4,1 недели) и до момента родов. В состав таблетки пробиотика входили *Streptococcus faecalis* (10 мг/г), *Clostridium butyricum* (50 мг/г) и *Bacillus mesentericus* (50 мг/г) [5].

Рутинный скрининг бактериального вагиноза в I триместре у этих пациенток не проводился. Ультразвуковой скрининг длины шейки матки проводился между 16 и 22 неделями у женщин с историей выкидыша. Цервикальный серкляж предлагался, если длина шейки матки была <25 мм до 22 недель беременности. Серкляж проводился также у пациенток с недостаточностью шейки матки в анамнезе. Клинический диагноз преждевременных родов устанавливали в случае наличия регулярных маточных сокращений с сопутствующими изменениями шейки матки, проводилось вагинальное обследование и анализ фетального фибронектина. После исключения внутриутробной инфекции методом амниоцентеза пациенткам без преждевременного излития околоплодных вод проводился токолиз с использованием бета-агонистов или MgSO₄. Кортикостероиды вводились всем женщинам с угрозой преждевременных родов до 34 недель гестации.

Сравнивали перинатальные исходы между группами, были проведены одномерный и множественный логистический регрессионный анализы для оценки влияющих факторов для преждевременных родов до 32 недель, развития хориоамнионита (ХА), подтвержденного гистологически, и наличия нормальной вагинальной флоры. В качестве независимых переменных были выбраны история выкидыша или спонтанных преждевременных родов, курение, цервикальный серкляж, конизация, наличие нормальной вагинальной флоры, фетальный фибронектин, акушерские осложнения и пробиотики.

Отношение шансов для преждевременных родов до 32 недель

Переменные	Гестационный возраст на момент родов		Первичное отношение шансов (95% ДИ)	P	Скорректированное отношение шансов (95% ДИ)	P
	Количество пациенток (%)					
	<32 недель	>32 недель				
Выкидыш в анамнезе						
Да	9 (45)	24 (24)	2,63 (0,97-7,09)	0,057	2,19 (0.27-17,6)	0,460
Нет	11 (55)	77 (76)				
Преждевременные роды в анамнезе						
Да	13 (65)	70 (69)	0,82 (0,30-2,26)	0,705	0,72 (0,07-7,68)	0,789
Нет	7 (35)	31 (31)				
Курение						
Да	5 (25)	13 (13)	2,26 (0,70-7,25)	0,172	5,51 (0,79-38,3)	0,080
Нет	15 (75)	87 (87)				
Цервикальный серкляж						
Да	8 (40)	22 (22)	2,39 (1,01-7,21)	0,091	1,48 (0,25-8,86)	0,668
Нет	12 (60)	79 (78)				
Конизация						
Да	1 (5)	4 (4)	1,28 (0,13-11,4)	0,831	7,02 (0,07-673)	0,403
Нет	19 (95)	97 (96)				
Вагинальная флора с Lactobacillus						
Да	14 (74)	83 (86)	0,47 (0,15-1,52)	0,208	0,48 (0,08-2,80)	0,411
Нет	5 (26)	14 (14)				
Фетальный фибронектин (>50 мкг/мл)						
Да	12 (70)	11 (10)	19,6 (5,82-66,3)	0,001	53,5 (7,34-390)	0,001
Нет	5 (30)	90 (90)				
Акушерские осложнения						
Да	3 (15)	16 (16)	0,94 (0,23-3,58)	0,925	2,33 (0,25-21,8)	0,458
Нет	17 (85)	85 (84)				
Пробиотики						
Да	1 (5)	44 (44)	0,07 (0,01-0,53)	0,010	0,05 (0,01-0,71)	0,026
Нет	19 (95)	57 (56)				

Примечание. ДИ – доверительный интервал.

Первичное и скорректированное отношение шансов (ОШ) вычислялось по одномерному и многовариантному регрессионному анализу соответственно. Присутствие в вагинальной флоре *Lactobacillus* определялось как нормальная вагинальная флора. Исследование вагинальной флоры после 20 недель беременности проводилось с использованием бактериального метода культивирования. Гестационный сахарный диабет и гипертонические нарушения при беременности считались акушерскими осложнениями. ХА диагностировали в соответствии с критериями Бланка со стадией II или выше, определяемые как гистологический ХА [6]. Это исследование было проведено в соответствии с этическими принципами Хельсинкской декларации, комитет по этике в городской больнице Кагосима одобрил протокол исследования.

Статистика

Для оценки среднего значения между группами проводился тест Манна-Уитни – U- или t-тест; t-тест применялся, когда статистические тесты проводились после обычного распределения. Для оценки распределения выборки между группами была проведена проверка методом Хи-квадрат. Описательная статистика выражалась средним значением \pm «стандартным отклонением». Множественный логистический регрессионный анализ был выполнен с использованием метода принудитель-

ной записи. Мера связи между воздействием и результатом была выражена ОШ и 95% доверительным интервалом (ДИ). Вся статистика анализировалась с использованием SPSS, версия 20, а альфа – 0,05. Все значения Р были двусторонними.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Характеристика пациенток

Характеристика пациенток представлена в табл. 1. Средний возраст составлял 32,8 года в группе ПБ и 31,7 года в группе без ПБ. Статистических различий между группами не наблюдалось в отношении возраста, истории выкидышей, частоты конизации или акушерских осложнений. Значительные различия между группами наблюдались в отношении преждевременных родов, паритета, курения и цервикального серкляжа.

Перинатальные исходы

В табл. 2 показаны перинатальные исходы. Значительные различия между группами наблюдались в гестационном возрасте при рождении (36,8 недель против 34,6 недель), случаях преждевременных родов до 32 недель (2,2% против 25,0%), массе плода при рождении (2712 г против 2375 г), частоте ХА (2,2% против 15,8%) и частоте нормальной ваги-

Отношение шансов для ХА / Фуникулита до 32 недель

Переменные	ХА / Фуникулит		Первичное отношение шансов (95% ДИ)	P	Скорректированное отношение шансов (95% ДИ)	P
	Количество пациенток (%)					
	Наличие	Отсутствие				
Выкидыш в анамнезе						
Да	7 (54)	26 (24)	3,68(1,34-13,2)	0,030	1,73 (0,16-18,2)	0,649
Нет	6 (56)	82 (76)				
Преждевременные роды в анамнезе						
Да	7 (54)	76 (70)	0,49 (0,15-1,58)	0,232	0,68 (0,06-7,90)	0,758
Нет	6 (46)	32 (30)				
Курение						
Да	2 (15)	16 (15)	1,05 (0,21-5,17)	0,957	0,75 (0,09-6,25)	0,790
Нет	11 (85)	92 (85)				
Цервикальный серкляж						
Да	4 (31)	26 (24)	1,40 (0,40-4,93)	0,599	2,12 (0,28-16,3)	0,469
Нет	9 (69)	82 (76)				
Конизация						
Да	1 (8)	4 (4)	2,17 (0,22-21,0)	0,505	9,14 (0,29-290)	0,210
Нет	12 (92)	104 (96)				
Вагинальная флора с Lactobacillus						
Да	10 (83)	87 (84)	0,98 (0,20-4,86)	0,977	1,34 (0,17-10,5)	0,781
Нет	2 (17)	17 (16)				
Фетальный фибронектин (> 50 мкг / мл)						
Да	7 (64)	16 (15)	9,95 (2,61-38,0)	0,001	11,9 (1,90-74,6)	0,008
Нет	4 (36)	91 (85)				
Акушерские осложнения						
Да	4 (31)	15 (14)	2,76 (0,75-10,1)	0,126	9,29 (1,26-68,5)	0,029
Нет	9 (69)	93 (86)				
Пробиотики						
Да	1 (8)	44 (41)	0,12 (0,02-0,97)	0,046	0,07(0,01-1,03)	0,053
Нет	12 (92)	64 (59)				

Примечание. ДИ – доверительный интервал; ХА – хориоамнионит.

нальной флоры (97,8% против 74,6%). Не было обнаружено различий в показателях фуникулита и пола плода.

Факторы, влияющие на перинатальные исходы

Одномерный регрессионный анализ показал, что пробиотики и фетальный фибронектин являются значимыми переменными для преждевременных родов до 32 недель (табл. 3). Многовариантный регрессионный анализ подтвердил, что пробиотики и фетальный фибронектин являются значимыми переменными. Скорректированные ОШ (95% ДИ) для преждевременных родов до 32 недель составляли 0,05 (0,01–0,71) и 53,5 (7,34–390) для пробиотиков и фетального фибронектина соответственно.

Одномерный регрессионный анализ показал, что история выкидыша, фетальный фибронектин и пробиотики были значимыми переменными для ХА / Фуникулита (табл. 4).

Однако множественный регрессионный анализ показал, что фетальный фибронектин и акушерские осложнения были значимыми переменными для ХА / Фуникулита со скорректированными ОШ – 11,9 (1,90–74,6) и 9,29 (1,26–68,5) соответственно. Пробиотики уменьшали частоту ХА / Фуникулита со скорректированным ОШ – 0,07 (0,01–1,03), но этот результат не был статистически значимым.

Результаты одномерного и множественного регрессионного анализа показали, что использование пробиотиков является единственной существенной переменной для нормальной вагинальной флоры (табл. 5). Нескорректированные и скорректированные ОШ (95% ДИ) при использовании пробиотиков для нормальной вагинальной флоры составляли 14,9 (1,92–116) и 38,6 (3,20–461) соответственно.

ОБСУЖДЕНИЕ

В настоящем исследовании мы оценивали влияние пероральных пробиотиков на перинатальные исходы. В группе, принимавшей ПБ, наблюдались более длительный срок вынашивания беременности, более высокие весовые коэффициенты рождаемости, более низкие показатели возникновения ХА / Фуникулита и более высокие показатели нормальной вагинальной флоры по сравнению с группой, не принимавшей ПБ. Для исследования взаимодействия мы провели одномерный и многомерный регрессионный анализы и обнаружили, что прием пробиотиков был значительным фактором, который снижал частоту преждевременных родов до 32 недель в связи с более низкой частотой возникновения ХА / Фуникулита и положительно влиял на нормальную флору влагалища. Мож-

Отношение шансов для вагинальной флоры с *Lactobacillus*

Переменные	Вагинальная флора с Lactobacillus		Первичное отношение шансов (95% ДИ)	P	Скорректированное отношение шансов (95% ДИ)	P
	Количество пациенток (%)					
	Наличие	Отсутствие				
Выкидыш в анамнезе						
Да	27 (28)	5 (26)	1,08 (0,36-3,29)	0,892	3,45 (0,40-29,7)	0,261
Нет	70 (72)	14 (74)				
Преждевременные роды в анамнезе						
Да	65 (67)	14 (74)	0,73 (0,24-2,19)	0,569	6,56 (0,67-64,1)	0,106
Нет	32 (33)	5 (26)				
Курение						
Да	13 (13)	4 (21)	0,58 (0,17-2,02)	0,393	1,21 (0,30-4,91)	0,789
Нет	84 (87)	15 (79)				
Цервикальный серкляж						
Да	25 (26)	5 (26)	0,97 (0,32-2,97)	0,961	0,44 (0,09-2,22)	0,322
Нет	72 (74)	14 (74)				
Конизация						
Да	5 (5)	0 (0)				
Нет	92 (95)	19 (100)				
Фетальный фибронектин (>50 мкг/мл)						
Да	19 (20)	4 (21)	0,94 (0,28-3,15)	0,917	1,57 (0,31-7,98)	0,584
Нет	76 (80)	15 (79)				
Акушерские осложнения						
Да	17 (18)	1 (5)	3,83 (0,48-30,6)	0,206	5,57 (0,54-57,9)	0,150
Нет	80 (82)	18 (95)				
Пробиотики						
Да	44 (45)	1 (5%)	14,9 [1,92-116]	0,010	38,6 (3,20-461)	0,004
Нет	53 (55)	18 (95)				

Примечание. ДИ – доверительный интервал.

но рассматривать два механизма, благодаря которым пробиотики могут снижать частоту преждевременных родов: уменьшение частоты возникновения ХА и иммунная регуляция.

Известно, что ХА способствует преждевременным родам [7–9]. Патогенные микроорганизмы могут получить доступ к амниотической полости путем восходящей миграции из влагалища, гематогенного распространения через плаценту и ретроградно из брюшной полости через маточные трубы [10, 11]. Предыдущие исследования показали, что наиболее распространенным является восходящий путь [12, 13]. Wilks и соавторы сообщили, что присутствие лактобацилл, продуцирующих H_2O_2 во влагалище, было связано с уменьшением риска бактериального вагиноза и последующего ХА [14].

Наши результаты согласуются с этими данными и свидетельствуют, что прием пробиотиков является значимым фактором, влияющим на нормальную флору влагалища. Таким образом, мы предположили, что снижение частоты возникновения ХА / Фуникулита может быть фактором снижения частоты преждевременных родов. Однако невозможно сделать вывод о том, что причиной является только ХА / Фуникулит, потому что разница в рисках ХА / Фуникулит между группами ПБ и без ПБ составила 13,6% при начальных 2,2% (ПБ) и 15,8% (без ПБ), тогда как для преждевременных родов до 32 недель составляла 22,8% с начальными показателями 2,2% (ПБ) и 25,0% (без ПБ), что указывает на наличие других положительных факторов, сопутствующих приему пробиотиков, приводящих к снижению частоты преждевременных родов.

Другим фактором может быть то, что регуляторные Т-клетки (Tregs) и кишечные *Clostridium* играют определенную роль. Беременность представляет собой ситуацию, схожую с аллотрансплантацией, когда материнский организм-ре-

ципиент должен проявлять толерантность к аллотрансплантату, которым является плод. $CD4^+$ Т-клетки, конститутивно экспрессирующие альфа-цепи рецептора интерлейкина-2 ($CD25$), вовлечены в регуляцию иммунных ответов [15–17], а регуляторные Т-клетки (Tregs) включены в популяцию $CD4^+$ $CD25^+$ популяции Т-клеток [18]. Недавние исследования показали значительно меньшую долю децидуальных регуляторных Т-клеток (Tregs) у пациенток с преждевременным разрывом плодных оболочек или преждевременными родами по сравнению с пациентками с неосложненной беременностью [4]. Кроме того, в децидуальной и периферической крови $CD4^+$ $CD25^{bright}$ Т-клетки играют определенную роль в материнской иммунной толерантности к концептуальным антигенам и в поддержании беременности [18–20]. Предполагалось, что эти функции Т-клеток будут способствовать предотвращению гипериммунизации против патогенов шейки матки и осуществлять подавление изменений шейки матки.

Кроме того, Shiozaki и соавторы сообщили, что более низкие уровни кластеров *Clostridium* и более высокие уровни *Lactobacillales* наблюдались в кишечной микробиоте у пациенток с преждевременными родами по сравнению с пациентками со срочными родами, а также об отсутствии различий в вагинальной микробиоте между этими двумя группами [1].

Хотя мы не исследовали микробиоту кишечника, были назначены пробиотики со *Streptococcus faecalis* (10 мг/г), *Clostridium butyricum* (50 мг/г) и *Bacillus mesentericus* (50 мг/г). Эти бактерии действуют в различных участках кишечного тракта. Кроме того, каждая бактерия обладает синергизмом, создавая среду, которая усиливает рост других видов бактерий. В частности, сахарифицирующая бактерия (*B. mesentericus*) помогает молочнокислым бактериям (*S. fae-*

calis), а *S. faecalis* помогает бактериям, продуцирующим масляную кислоту (*C. butyricum*), позволяя им размножаться со скоростью, в 10 раз превышающей скорость в монокультуре [5].

Таким образом, мы выдвигаем гипотезу о следующих механизмах действия пробиотиков: (I) увеличение кишечного пула *Clostridium*, (II) увеличение Т-клеток в кишечнике и шейке матки, (III) подавление гипериммунизации против инфекции и (IV) подавление изменений в состоянии шейки матки. Предыдущие исследования показали, что пробиотики с *Lactobacillus* эффективны для лечения бактериального вагиноза [22, 23] и имеют не выясненный до конца эффект в предотвращении преждевременных родов [2, 23–25]. Таким образом, пробиотики, имеющие в составе *Clostridium*, могут быть ключом к нашим результатам.

У нашего исследования есть некоторые ограничения. Актуальность патологического состояния шейки матки и местной микробиоты не определялась. Кроме того, это было рет-

роспективное исследование, и невозможно устранить все мешающие факторы. Необходимы дальнейшие рандомизированные контрольные исследования.

ВЫВОДЫ

Было установлено, что пероральные пробиотики, содержащие *Clostridium*, являются важным фактором предотвращения преждевременных родов до 32 недель беременности в связи со снижением частоты ХА/Фуникулита. Пробиотики также могут способствовать увеличению гестационного возраста при рождении и увеличению массы тела при рождении. На сегодня связь между пробиотиками и преждевременными родами не выяснена. Настоящее исследование показывает, что пробиотики, особенно с *Clostridium*, могут быть связаны с перинатальными результатами. Мы считаем, что наши результаты дают полезную информацию о пробиотиках и перинатальной медицине.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Shiozaki A, Yoneda S, Yoneda N et al. Intestinal microbiota is different in women with preterm birth: Results from terminal restriction fragment length polymorphism analysis. *PLoS ONE* 2014; 9: e111374./
- Romero R, Hassan SS, Gajer P et al. The vaginal microbiota of pregnant women who subsequently have spontaneous preterm labor and delivery and those with a normal delivery at term. *Microbiome* 2014; 2: 18.
- Chai JN, Zhou YW, Hsieh CS. T cells and intestinal commensal bacteria—Ignorance, rejection, and acceptance. *FEBS Lett* 2014; 588: 4167–4175.
- Quinn KH, Parast MM. Decidual regulatory T cells in placental pathology and pregnancy complications. *Am J Reprod Immunol* 2013; 69: 533–538.
- Seo G, Akimoto Y, Hamashima H et al. A new factor from *Bacillus mesentericus* which promotes the growth of *Bifidobacterium*. *Microbios* 2000; 101: 105–114.
- WA B. Amniotic infection syndrome; pathogenesis, morphology, and significance in circumnatal mortality. *Clin Obstet Gynecol* 1959; 2: 705–734.
- Galinsky R, Polglase GR, Hooper SB, Black MJ, Moss TJ. The consequences of chorioamnionitis: Preterm birth and effects on development. *J Pregnancy* 2013; 2013: 412831.
- Erdemir G, Kultursay N, Calkavur S et al. Histological chorioamnionitis: Effects on premature delivery and neonatal prognosis. *Pediatr Neonatol* 2013; 54: 267–274.
- Mueller-Heubach E, Rubinstein DN, Schwarz SS. Histologic chorioamnionitis and preterm delivery in different patient populations. *Obstet Gynecol* 1990; 75: 622–626.
- Mendz GL, Kaakoush NO, Quinlivan JA. Bacterial aetiological agents of intra-amniotic infections and preterm birth in pregnant women. *Front Cell Infect Microbiol* 2013; 3: 58.
- Goldenberg RL, Hauth JC, Andrews WW. Intrauterine infection and preterm delivery. *N Engl J Med* 2000; 342: 1500–1507.
- Romero R, Mazor M. Infection and preterm labor. *Clin Obstet Gynecol* 1988; 31: 553–584.
- DiGiulio DB. Diversity of microbes in amniotic fluid. *Semin Fetal Neonatal Med* 2012; 17: 2–11.
- Wilks M, Wiggins R, Whitley A et al. Identification and H2O2 production of vaginal lactobacilli from pregnant women at high risk of preterm birth and relation with outcome. *J Clin Microbiol* 2004; 42: 713–717.
- Sakaguchi S. Regulatory T cells: Key controllers of immune logic self-tolerance. *Cell* 2000; 101: 455–458.
- Shevach EM. CD4+ CD25+ suppressor T cells: More questions than answers. *Nat Rev Immunol* 2002; 2: 389–400.
- Bach JF. Regulatory T cells under scrutiny. (Published erratum appears in *Nat Rev Immunol* 2003; 3: 509.) *Nat Rev Immunol* 2003; 3: 189–198.
- Heikkinen J, Muttunen M, Alanen A, Lassila O. Phenotypic characterization of regulatory T cells in the human decidua. *Clin Exp Immunol* 2004; 136: 373–378.
- Sasaki Y, Sakai M, Miyazaki S, Higuma S, Shiozaki A, Saito S. Decidual and peripheral blood CD4+CD25+ regulatory T cells in early pregnancy subjects and spontaneous abortion cases. *Mol Hum Reprod* 2004; 10: 347–353.
- Aluvihare VR, Kallikourdis M, Betz AG. Regulatory T cells mediate maternal tolerance to the fetus. *Nat Immunol* 2004; 5: 266–271.
- Atarashi K, Tanoue T, Shima T et al. Induction of colonic regulatory T cells by indigenous *Clostridium* species. *Science* 2011; 331: 337–341.
- Senok AC, Verstraeten H, Temmerman M, Botta GA. Probiotics for the treatment of bacterial vaginosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2009; 4: CD006289.
- Othman M, Neilson JP, Alfirevic Z. Probiotics for preventing preterm labour. *Cochrane Database Syst Rev* 2007; 1: CD005941.
- Mastromarino P, Vitali B, Mosca L. Bacterial vaginosis: A review on clinical trials with probiotics. *New Microbiol* 2013; 36: 229–238.
- Dugoua JJ, Machado M, Zhu X, Chen X, Koren G, Einarson TR. Probiotic safety in pregnancy: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials of *Lactobacillus*, *Bifidobacterium*, and *Saccharomyces* spp. *J Obstet Gynaecol Can* 2009; 31: 542–552.

К СВЕДЕНИЮ АВТОРОВ ЖУРНАЛА «ЗДОРОВЬЕ ЖЕНЩИНЫ»

Материалы исследования должны сопровождаться официальным направлением от учреждения, в котором оно было выполнено, с визой руководства (научного руководителя), заверенной круглой печатью учреждения, и экспертным заключением о возможности публикации в открытой печати.

На последней странице статьи должны быть собственноручные подписи всех авторов, фамилия, имя и отчество (полностью), почтовый адрес предприятия, номера телефонов (служебный), степень, звание, должность. Обязательно наличие контактного телефона автора/ов, с которым/и редакция может общаться по возникшим вопросам.

1. Статья подается на украинском или русском и английском языках в 2 экземплярах, которые подписаны всеми авторами.

2. Каждый автор должен указать свои данные на украинском или русском и английском языках (фамилию, имя, отчество, научное звание (должность), научную степень, отрасль специализации, место работы, служебный адрес, почтовый индекс, служебный телефон или адрес электронной почты).

3. УДК и фамилию автора необходимо указать на первой странице, далее должны следовать название статьи и название

организации, на базе которой были проведены исследования, наблюдения и т.д.

4. Текст статьи и материалы к ней должны быть отредактированы и проверены автором. Содержание статьи должно иметь практическую направленность. К статье должны быть приложены все используемые в работе таблицы, иллюстрации, список литературы и акт экспертизы.

- заглавия научных статей должны быть информативными.
- в заглавиях статей можно использовать только общепринятые сокращения.
- в переводе заглавий статей на английский язык не должно быть никаких транслитераций, кроме непереводаемых названий собственных имен, приборов и других объектов, имеющих собственные названия; также не используется непереводаемый сленг.
- в списке литературы должно быть не менее 7 ссылок. Авторы несут ответственность за точность ссылок. Список цитированной литературы подается в соответствии с общепринятыми правилами оформления.

Для регистрации статьи в наукометрических базах необходимо подготовить дополнительный список литературы на английском языке в виде отдельного файла в таком формате:

ФИО авторов. год. Название статьи. Источник. Том (если есть); номер: страницы.

Пример указан ниже.

Пример цитированной литературы в соответствии с общепринятыми правилами оформления	Пример цитированной литературы для регистрации в наукометрических базах
Astley S.J. Measuring the facial phenotype of individuals with prenatal alcohol exposure: correlations with brain dysfunction / S.J. Astley, S.K. Clarren // Alcohol Alcohol. – 2001. – V. 36. – P. 147–159.	Astley SJ, Clarren SK. 2001. Measuring the facial phenotype of individuals with prenatal alcohol exposure: correlations with brain dysfunction. Alcohol Alcohol. 36:147–159.
Maternal First-Trimester Enterovirus Infection and Future Risk of Type 1 Diabetes in the Exposed Fetus / H.R. Viskari, M. Roivainen, A. Reunanen [et al.] // Diabetes Care. 2012 Jun;35(6):1328–32.	Viskari HR, Roivainen M, Reunanen A et al. 2012, Jun. Maternal First-Trimester Enterovirus Infection and Future Risk of Type 1 Diabetes in the Exposed Fetus. Diabetes Care. 35(6):1328–32.

5. К статье следует приложить рефераты на украинском, русском и английском языках с обязательным указанием фамилий и инициалов авторов на этих языках. Объем резюме не должен превышать 200–250 слов. Обязательно указываются «ключевые слова» (от 3 до 8 слов) в порядке значимости, способствующие индексированию статьи в информационно-поисковых системах. Резюме является независимым от статьи источником информации. **Резюме к оригинальной статье должно быть структурированным: а) цель исследования; б) материалы и методы; в) результаты; г) заключение.** Все разделы в резюме должны быть выделены в тексте жирным шрифтом.

Для остальных статей (обзор, лекции, обмен опытом и др.) резюме должно включать краткое изложение основной концепции статьи и ключевые слова.

6. Требования к иллюстративному материалу:

- Иллюстрация может быть подана в виде: фотографии, слайда, рентгенограммы, электронного файла.
- Иллюстрация должна быть подготовлена на высоком качественном уровне.
- Поданные иллюстрации должны соответствовать основному смыслу статьи.
- Иллюстрация должна быть максимально свободна от надписей, которые следует перенести в подпись к ней.

- Подписи к иллюстрациям подаются на листе бумаги в конце статьи.
- Каждая иллюстрация должна иметь общее название.
- Иллюстрации следует передавать в отдельном конверте с указанием названия статьи и Ф.И.О. автора.
- В статье следует указать место, где, по мнению автора, желательно было бы поместить иллюстрацию.
- Иллюстрация, поданная в электронном виде, должна иметь разрешение не менее 300 dpi (масштаб 1:1).
- 7. Таблицы должны быть компактными. Название столбцов и строк должны соответствовать их содержанию, текст подается без сокращений.

8. В статье не допускается сокращения слов, кроме общепринятых в научной литературе. Все измерения подаются в системе единиц СИ.

9. Статья должна содержать практические выводы и рекомендации для клиницистов.

10. Редакция оставляет за собой право редактировать статьи.

11. При несоблюдении указанных требований оформления статьи, редакция возвращает ее авторам без рассмотрения.

12. Статья должна быть записана в формате WORD-97, 98, 2000–2003; размер шрифта — 12 пунктов.

13. Материалы статей, принятых к печати (рукописи, иллюстрации, дискеты), не возвращаются.

Статьи просим присылать по адресу:

03039, Киев, а/я 36, Редакция журнала «Здоровье женщины»;
e-mail: office@zdr.kiev.ua. Тел./факс: (044) 220-15-41, 220-15-43.



МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
НАЦІОНАЛЬНА МЕДИЧНА АКАДЕМІЯ ПІСЛЯДИПЛОМНОЇ ОСВІТИ імені П.Л.ШУПИКА
ІНСТИТУТ ПЕДІАТРІЇ, АКУШЕРСТВА ТА ГІНЕКОЛОГІЇ НАМН УКРАЇНИ
НАУКОВО-ПРАКТИЧНИЙ ЖУРНАЛ «ЗДОРОВ'Я ЖІНКИ»



НАУКОВО-ПРАКТИЧНІ СЕМІНАРИ

«МІЖНАРОДНІ ТА ВІТЧИЗНЯНІ СТАНДАРТИ НАДАННЯ ГІНЕКОЛОГІЧНОЇ ДОПОМОГИ»

План-графік проведення навчальних семінарів
у дистанційному режимі у форматі телемосту
на 2018 рік

№	Дата проведення	Місце проведення
1.	15.02.2018	м. Київ – м. Дніпро – м. Запоріжжя – м. Кривий Ріг
2.	22.03.2018	м. Київ – м. Тернопіль – м. Хмельницький
3.	05.04.2018	м. Київ – м. Вінниця – м. Житомир
4.	17.05.2018	м. Київ – м. Черкаси – м. Кропивницький – м. Чернігів
5.	13.09.2018	м. Київ – м. Одеса – м. Миколаїв – м. Херсон
6.	18.10.2018	м. Київ – м. Івано-Франківськ – м. Ужгород – м. Чернівці
7.	15.11.2018	м. Київ – м. Львів – м. Луцьк – м. Рівне
8.	29.11.2018	м. Київ – м. Харків – м. Полтава – м. Суми



«ЗДОРОВ'Я ЖІНКИ У 21 СТОЛІТТІ»



План-графік проведення
майстер-класів у візітному форматі
на 2018 рік

№	Дата проведення	Місце проведення
1.	20.02.2018	м. Харків
2.	27.03.2018	м. Івано-Франківськ
3.	12.04.2018	м. Одеса
4.	24.05.2018	м. Львів
5.	25.09.2018	м. Хмельницький
6.	02.10.2018	м. Вінниця
7.	23.10.2018	м. Київ
8.	20.11.2018	м. Дніпро

Запрошуємо лікарів-акушерів-гінекологів, лікарів-онкологів, лікарів-онкогінекологів, лікарів загальної практики – сімейних лікарів закладів охорони здоров'я відвідати дані навчальні заходи
Участь у семінарах безкоштовна.

Семінари проводяться згідно наказу МОЗ України

Всі учасники, що прослухають курс лекцій отримають сертифікат МОЗ України

Йодомарин®

калію йодид

ЙОД, ЩО ПОТРІБЕН ДЛЯ ЖИТТЯ!*



- Профілактика розвитку дефіциту йоду, у тому числі у період вагітності або годування груддю^{1,2}.
- Профілактика рецидиву йод-дефіцитного зоба після хірургічного видалення, а також після завершення комплексного лікування препаратами гормонів щитоподібної залози^{1,2}.
- Лікування дифузного еутиреоїдного зобу у дітей, у тому числі у новонароджених, та дорослих^{1,2}.

Скорочена інструкція для медичного застосування препарату ЙОДОМАРИН® 100 (JODOMARIN® 100), ЙОДОМАРИН® 200 (JODOMARIN® 200)

Склад: 1 таблетка 100 містить калію йодиду 131 мкг, що відповідає йоду 100 мкг або 1 таблетка 200 містить калію йодиду 262 мкг, що відповідає 200 мкг йодиду; допоміжні речовини: лактози моногідрат, магнію карбонат основний, желатин, натрію крохмаль-гіпколет (тип А), кремнію діоксид колоїдний безводний, магнію стеарат. Лікарська форма. Таблетки. Фармакотерапевтична група. Препарати йоду, що застосовуються при захворюваннях щитоподібної залози. Код АТС Н03С А. Показання. Профілактика розвитку дефіциту йоду, у тому числі у період вагітності або годування груддю. Профілактика рецидиву йод-дефіцитного зоба після хірургічного видалення, а також після завершення комплексного лікування препаратами гормонів щитоподібної залози. Лікування дифузного еутиреоїдного зобу у дітей, у тому числі у новонароджених та дорослих. Протипоказання. Підвищена чутливість до йоду або до одного з інших компонентів препарату. Маніфестний гіпертиреоз. Застосування калію йодиду у дозах, що перевищують 150 мкг йоду на добу, при латентному гіпертиреозі. Застосування калію йодиду у дозах від 300 до 1000 мкг йоду на добу при автономній аденомі, фокальних та дифузних автономних вузлах щитоподібної залози, за винятком передопераційної йодотерапії з метою блокади щитоподібної залози за Пламером. Туберкульоз легень. Геморагічний діатез. Герпетичний дерматит Дюринга (синдром Дюринга-Брока). Подібні реакції. При профілактичному застосуванні йодиду у будь-якому віці, а також при терапевтичному застосуванні у немовлят та дітей небажаних ефектів, як правило, не спостерігається. Проте при наявності великих вузлів щитоподібної залози і при призначенні йоду у дозових дозах, що перевищують 150 мкг, повністю виключити появу вираженого гіпертиреозу неможливо. З боку імунної системи: реакції гіперчутливості (такі, наприклад, як риніт, спричинений йодом, бульозна або туберозна йододерма, ексfolіативний дерматит, ангіоневротичний набряк, гарячка, акне і припухлість слинних залоз). Повний перелік побічних реакцій з боку імунної, ендокринної системи та інші знаходяться в інструкції для медичного застосування препарату Йодомарин® 100, Йодомарин® 200. Категорія відпуску. Без рецепта.

Повна інформація про лікарський засіб міститься в інструкції для медичного застосування ЙОДОМАРИН® 100 від 15.02.2017 № 141 РП № UA/0156/01/01, ЙОДОМАРИН® 200 від 26.01.15 № 32 РП № UA/0156/01/02.

Назви і місцезнаходження виробників. Виробництво «In biyk»-контроль серії: БЕРЛІН-ХЕМІ АГ. Місцезнаходження. Темпельхофер Берг 83, 12347 Берлін, Німеччина.

Пакування, контроль та випуск серії: БЕРЛІН-ХЕМІ АГ. Місцезнаходження. Глінікер Берг 125, 12489 Берлін, Німеччина.

Виробництво «In biyk», пакування, контроль серії: Менаріні - Фон Хейден ГмбХ. Місцезнаходження. Лейпцігер Штрассе 7-13, 01097 Дрезден, Німеччина.

* Для мешканців іододefіцитних регіонів.

** Згідно даних роздрібного аудиту Системи дослідження ринку «Фармаексплорер» з продажів усіх препаратів групи АТС код ЗН03С за період 2016 р.

1. Інструкція для медичного застосування препарату ЙОДОМАРИН® 100 від 15.02.2017 № 141, РП № UA/0156/01/01.

2. Інструкція для медичного застосування препарату ЙОДОМАРИН® 200 від 26.01.2015 № 32, РП № UA/0156/01/02.

UA_Jod_01-2017_V2_Print. Затверджено до друку 17.03.2017 р.

Представництво в Україні —
«БЕРЛІН-ХЕМІ/А. МЕНАРІНІ УКРАЇНА ГмбХ»
Адреса: м. Київ, вул. Березняківська, 29,
тел.: (044) 494-3388, факс: (044) 494-3389



**BERLIN-CHEMIE
MENARINI**