

Здоровье женщины

№9 (125) '2017

ЖУРНАЛ ВЫХОДИТ
С ФЕВРАЛЯ 1998 ГОДА

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ



ISSN 1992-5921

ДИСТАНЦИОННОЕ ОБУЧЕНИЕ:
СИНДРОМ ГИПЕРПРОЛАКТИНЕМИИ
В АМБУЛАТОРНОЙ ПРАКТИКЕ
АКУШЕРА-ГИНЕКОЛОГА 10

КРИТИЧЕСКИЕ СЛУЧАИ
МАТЕРИНСКОЙ СМЕРТНОСТИ 27

ДЕСТРУКТИВНО-ХИРУРГИЧЕСКИЕ
МЕТОДЫ ЛЕЧЕНИЯ ПАТОЛОГИИ
ШЕЙКИ МАТКИ – ПЛЮСЫ
И МИНУСЫ 41

ПРОФИЛАКТИКА
ПРЕЖДЕВРЕМЕННЫХ РОДОВ
У ЖЕНЩИН С ДОБРОКАЧЕСТВЕННОЙ
ПАТОЛОГИЕЙ ШЕЙКИ МАТКИ
В АНАМНЕЗЕ 59

ВЛИЯНИЕ ПЕРОРАЛЬНОЙ
И ТРАНСДЕРМАЛЬНОЙ ТЕРАПИИ
ЭСТРОГЕНАМИ НА СЕКСУАЛЬНУЮ
ФУНКЦИЮ В ПЕРИОД РАННЕЙ
ПОСТМЕНОПАУЗЫ 122



Bionorica®

Порушення менструального циклу?

Циклодинон®



нормалізує менструальний цикл¹



відновлює гормональну рівновагу²



не містить гормонів³

Розкриваючи силу рослин

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

1. В.П. Скетики, Л.Б. Бугарева Науковий центр акушерства, гінекології та перинатології РАМН, Москва. Журнал «Проблеми репродукції», том 11, 5/2005, стр. 50-54

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

3. Інструкція для медичного застосування препарату

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

ТОВ «Біонорика» Україна, вул. Княжий Затон, 9, оф. 392, Київ, 02095, тел.: (044) 521-86-00, факс: (044) 521-86-01, e-mail: info@bionorica.ua. Для розміщення у спеціалізованих виданнях, призначених для медичних установ та лікарів, а також для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозиумах з медичної тематики. Матеріал призначений виключно для спеціалістів у галузі охорони здоров'я.



9 771992 592002 >

Тівомакс -Дарниця

АРГІНІНУ
ГІДРОХЛОРИД



Якість підтверджена
сертифікатом GMP

L-АРГІНІН для ЗМІЦНЕННЯ й ОНОВЛЕННЯ СУДИН!

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



*при виготовленні колапсуючого поліпропіленового флакону застосовується сучасна технологія BSF12
ІХС – ішемічна хвороба серця, ХСН – хронічна серцева недостатність, АГ – артеріальна гіпертензія

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

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

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

З повною інформацією про препарат можна ознайомитись в інструкції для медичного застосування лікарського засобу Тівомакс-Дарниця. Р. П. МОЗ України № UA/13827/01/01. Наказ МОЗ України № 616 від 03.09.2014.

1. Березин А.Е. Роль ендотеліальної дисфункції в розвитку кардіоваскулярних захворювань; перспективи фармакологічної корекції донаторами оксида азота. – Укр. Мед. Часопис, 2015, 10 серпня (електронна публікація); www.ilmj.com.ua. 2. Чурсина Т.Я. і др. Самая могущественная аминокислота кардиологии: реалии и перспективы использования L-аргинина для регуляции микроциркуляторного кровотока. – Therapia, № 5 (109) 2016.

UA, TIW16.08.01

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

ФАРМАЦЕВТИЧНА ФІРМА
Дарниця

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 9 (125)/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 № 9 от 15.11.2017 г.

Подписано к печати 30.11.2017 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 9 (125)/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 (PUIII, 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 №9 from 15.11.2017.

Passed for printing 30.11.2017

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. Tovstanskaya

L.E. Tumanova

A.G. Tsyapkun

L.I. Chernyshova

I.I. Hascha

Z.A. Shkiryak-Nizhnik

E.E. Shunko

A.M. Yuzko

S.N. Yanyuta

N.E. Yarotskiy

СОДЕРЖАНИЕ 9 (125)/2017

ДИСТАНЦИОННОЕ ОБУЧЕНИЕ

Синдром гіперпролактинемії в амбулаторній практиці акушера-гінеколога (Клінічна лекція)

В.І. Пирогова, Н.С. Вереснюк, С.О. Шурпак10

АКТУАЛЬНЫЕ ТЕМЫ

Оцінка якості життя у жінок високого кардіологічного ризику з варикозною хворобою у післяпологовому періоді

В.В. Баранова, А.Ю. Ліманська, Ю.В. Давидова17

Новий погляд на проблему діагностики післяпологових гнійно-запальних захворювань

О.В. Булаченко, Л.Р. Остап'юк, В.О. Рудь, А.С. Волошиновський, Т.С. Малий22

Критические случаи материнской смертности – тяжелое акушерское осложнение, отражающее качество оказанных медицинских услуг

Ю.В. Дондюк27

В ПОМОЩЬ ПРАКТИЧЕСКОМУ ВРАЧУ

Общие корни предменструального синдрома, предменструальной мастодинии, фиброзно-кистозной мастопатии и бесплодия: действие экстрактов витекса священного (*Vitex agnus-castus*) в виде раствора
Дана Зайдлова-Вуттке, Вольфганг Вуттке31

Деструктивно-хірургічні методи лікування патології шийки матки – плюси та мінуси

К.В. Чайка, М.Н. Шалько, І.В. Ковальчук41

Канефрон® Н при лечении рецидивирующего цистита у женщин детородного возраста:

рандомизированное контролируемое исследование
Максим Сабадаш, Александр Шуляк44

Оцінка показників урофлоуметрії під час діагностики та лікування жінок з поєднаною нейрогенною патологією нижніх сечових шляхів та дистального відділу товстої кишки

С.О. Возіанов, М.П. Захараш, П.В. Чабанов, Ю.М. Захараш, Н.А. Севастьянова, В.Ю. Угаров, А.С. Репринцева48

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 +

Гриби роду
Candida

Бактерії
Грам -



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.

Вист 1 капсули вводити інтравагінально (попередньо відізва-
вши кінець капсули) перед сном протягом 6 днів після.

UA/10/193/01/01 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. 21

флебодія 600МГ діосмін

Дві проблеми –
одне рішення!

Пролонгована дія



Полегшення
симптомів
лімфовенозної
недостатності^{1,2,3}

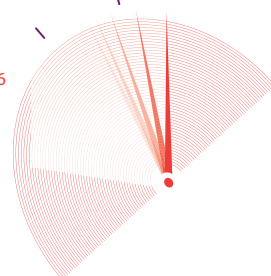
біль • тяжкість • трофічні розлади

1 таблетка
на добу

Швидке
зменшення
симптомів
геморою^{3,4,5,6}

біль • набряк • кровотеча

3 таблетки
на добу



Флеботонік та ангіопротектор³

1. R. Barbe Etude de la durée d'action du Diovenor avec contrôle par pléthysmographie, Tribune médicale, 1988, n°270, p49-50.
2. Cazaubon M. et al. Etude comparative d'acceptabilité, d'efficacité et de tolérance de deux formes galéniques de diosmine 600 mg, dans le traitement des symptômes de la maladie veineuse chronique. Angiologie, 2011, vol.63, n°2.
3. SmPC Phlebodia 600 mg (diosmine) Im-coated tablet.
4. Chauvenet M., Libeskind M. Intérêt de la diosmine d'hémisynthèse dans la poussée hémorroïdaire aiguë. Essai multicentrique randomisé en double insu versus placebo. Rev Fr Gastro-Enterol 1994; 303 : 3-8.
5. Kermanovic D. et al - The use of Phlebodia® in the management of bleeding non-prolapsed haemorrhoids. Acta Chirurgica Iugoslavica 2005, 52, 1, 115-116
6. Debien P., Denis J. Traitement des signes fonctionnels de la crise hémorroïdaire aiguë : Essai multicentrique, randomisé, diosmine d'hémisynthèse versus association extrait de Ginkgo biloba-heptaminol troxerutine. Med Chir Dig 1996; 25 (5) : 259-64.

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

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

СОДЕРЖАНИЕ 9 (125)/2017

Пути снижения диагностической и лечебной агрессии у пациенток с ВПЧ-инфекцией в репродуктивном возрасте Н.Н. Волошина, Э.Д. Званцева	51
---	----

АКУШЕРСТВО

Профілактика передчасних пологів у жінок із доброякісною патологією шийки матки в анамнезі О.О. Корчинська, Н. Ю. Бисага	59
Особенности методов родоразрешения у рожениц с маловодием Л.И. Алиева, Э.М. Алиева, А.Д. Исмаилова, Т.Н. Ахмедова.....	65

ЛАБОРАТОРНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Характеристика маркерів метаболічного синдрому та особливості перебігу ранніх термінів гестації у жінок із загрозою невиношування вагітності залежно від їхньої маси тіла Ю.М. Дука.....	69
---	----

ГИНЕКОЛОГИЯ

Функціональний стан слизової оболонки піхви при бактеріальному вагінозі та його корекція В.О. Бенюк, О.А. Щерба, Л.Д. Ластовецька	77
Передменструальний синдром: раціональні підходи до негормональної терапії О.В. Кравченко.....	84
Оценка показателей ультразвуковых исследований женщин с пролапсом половых органов и недержанием мочи после проведенного лечения А.А. Люлько	88
Досвід лікування рецидивного неспецифічного вульвовагініту С.Є. Косилова	92
Порівняльні аспекти впливу різних методів лікування генітального ендометріозу на якість життя П.М. Прудніков	97

Динаміка показників імунної системи після профілактики порушень у менопаузі у жінок з гіперпроліферативними процесами репродуктивної системи Л.І. Бутіна	100
---	-----

ПОДРОСТКОВАЯ ГИНЕКОЛОГИЯ

Досвід використання комплексу рослинного походження Валесан у лікуванні первинної альгодисменореї у дівчат-підлітків А.В. Старовєр, Д.Г. Коньков, О.В. Булаєнко, Б.О. Маркевич, Я.В. Полторак	105
--	-----

БЕСПЛОДИЕ И ПЛАНИРОВАНИЕ СЕМЬИ

The optimization ways of pregnancy and labor management tactics in women after application of assisted reproductive technologies L.M. Vygivska, T.R. Nykoniuk, V.F. Oleshko	111
Ефективність лікування трубно-перитонеальної форми безплідності у програмах допоміжних репродуктивних технологій залежно від протоколу стимуляції суперовуляції О.В. Багачко, Н.О. Данкович	114

ТОРСН-ИНФЕКЦИИ И ЗППП

Аналіз показників клітинної та гуморальної ланок імунної системи у вагітних з парвовірусною інфекцією у різні періоди гестації Н.П. Бондаренко	117
---	-----

МЕЖДУНАРОДНЫЕ ПРОТОКОЛЫ И ОБЗОРЫ

Влияние пероральной и трансдермальной терапии эстрогенами на сексуальную функцию в период ранней постменопаузы Hugh S. Taylor, MD; Aya Tal, PhD; Lubna Pal, MD; Fangyong Li, MPH; Dennis M. Black, MD; Eliot A. Brinton, MD; Matthew J. Budoff, MD; Marcelle I. Cedars, MD; Wei Du, MS; Howard N. Hodis, MD; Rogerio A. Lobo, MD; JoAnn E. Manson, MD, DrPH; George R. Merri	122
---	-----

Біль у грудях?

Мастодинон®

- знімає 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 (нагрудання і болісність молочних залоз) перед початком менструації, порушення менструального циклу та фіброзно-кістозна мастопатія. **Спосіб застосування та дози.** Препарат приймати по 1 таблетці двічі на день (вранці і ввечері) з невеликою кількістю води. Лікування триває не менше 3 місяців без перерви на час менструації. **Протипоказання.** Індивідуальна підвищена чутливість до компонентів препарату. **Особливі 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 подібних випадках спостерігалися випадки шлунково-кишкових розладів (нудота, біль у шлунку), алергічні реакції і, включаючи шкірні висипання, свербіж, кропив'янку, набряк обличчя, задишку та утруднене ковтання, головний біль, акне, в окремих випадках повідомлялося про порушення менструального циклу та 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. Венцковская, Т.В. Шевчук, И.С. Майдан РЗЖ №4, 2004.

Мастодинон®. Краплі оральні. Р.П. № UA/6239/01/01 від 13.05.17. **Мастодинон®. Таблетки, вкриті оболонкою.** Р.П. № UA/6239/02/01 від 26.07.13.

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 20 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.** Для комплексного лікування запальних захворювань сечовивідних шляхів. Профілактика утворення сечових каменів, у тому числі і після їх видалення. **Протипоказання.** Підвищена індивідуальна чутливість до компонентів препарату. Пептична виразка у стадії загострення. Краплі не слід застосовувати як монотерапію у випадках порушень функції нирок. Не слід застосовувати Канефрон® Н для діуретичної терапії набряків, спричинених серцевою або нирковою недостатністю. **Умови відпуску.** Без рецепту.

Канефрон® Н таблетки в/о Р.П. № UA/4708/02/01 від 22.12.2016. **Канефрон® Н** краплі оральні Р.П. № UA/4708/01/01 від 22.12.2016.

Джерело: 1 - Медель 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 мочевыводительной 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. Современ. педиатрия, 2(42): 124-129. 4 - Дудар Л.О., Лобода О.М., Крот В.Ф. та ін. (2009) 12-місячне порівняльне дослідження застосування препарату Канефрон® Н у лікуванні хворих із інфекцією сечової системи. Здоров'я людини, 3(30): 85-90.

Виробник: Біонорика (Німеччина)

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

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

TABLE OF CONTENTS №9 (125)/2017

DISTANCE LEARNING

- Hyperprolactinemia syndrome in the outpatient practice of an obstetrician-gynecologist (Clinical lecture)
V.I. Pyrohova, N.S. Veresnyuk, S.O. Shurpyak.....10

TOPICAL ISSUES

- Quality of life assessment in women with high risk of cardiologic and varicose vein diseases in postpartum period
V.V. Baranova, A.Yu. Limanskaya, Yu.V. Davydova.....17
- A new view on the diagnosis of purulent-inflammatory diseases after childbirth
O. V. Bulavenko, L.R. Ostapyuk, V.O. Rud, A.S. Voloshinovskii, T.S. Maliy22
- Critical cases of maternal mortality – a severe obstetrical complication, reflecting the quality of medical services provided
Yu.V. Dondyuk27

FOR PRACTICING PHYSICIANS

- The premenstrual syndrome, premenstrual mastodynia, fibrocystic mastopathy and infertility have often common roots: effects of extracts of chasteberry (*Vitex agnus castus*) as a solution
Dana Seidlova-Wuttke, Wolfgang Wuttke31
- Destructive-surgical treatment of cervical pathology – pros and cons
K.V. Chayka, M.N. Shalko, I.V. Kovalchuk.....41
- Canephron® N in the treatment of recurrent cystitis in women of child-bearing Age: a randomised controlled study
Maksim Sabadash, Alexander Shulyak44
- Assessment of uroflowmetry indices in the diagnosis and treatment of patients with combined neurogenic pathology of the lower urinary tract and the distal part of the large intestine
S.O. Vozianov, M.P. Zakharash, P.V. Chabanov, Yu.M. Zakharash, N.A. Sevastyanova, V.Yu. Ugarov, A.S. Reprintseva48
- The ways of reducing diagnostic and therapeutic aggression of the patients with HPV-infection in reproductive age
N.M. Voloshena, E.D. Zvantseva51

OBSTETRICS

- Prevention of previous treatments in pregnant women with benign cervical pathology in anamnesis
O.O. Korchynska, N.Yu. Bysaha59
- Specificities of delivery methods of pregnant with oligohydramnios
L.I. Aliyeva, E.M. Aliyeva, A.D. Ismaylova, T.N. Akhmedova.....65

LABORATORY TESTS

- Characteristics of markers of metabolic syndrome and features of the course of early gestation in pregnant women with the threat of miscarriage, depending on the body weight of the pregnant woman
Yu.M. Duka69

GYNECOLOGY

- Functional state of the vaginal mucosa in bacterial vaginosis and its correction
V.O. Beyuk, O.A. Shcherba, L.D. Lastovetska77
- Premenstrual syndrome: rational approaches to non-hormonal therapy
O.V. Kravchenko84
- Evaluation of indicators of ultrasound studies of women with prolapse of genital organs and urinary incontinence after treatment
A.O. Lyulko88
- Experience in the treatment of recurrent nonspecific vulvovaginitis
S.E. Kosilova92
- Comparative aspects of influence of various methods of treatment of genital endometriosis on quality of life
P.M. Prudnikov97
- Dynamics of index of immune system after prevention of disorders in menopause of women with hyperproliferative processes of reproductive system
L.I. Butina100

ADOLESCENT GYNECOLOGY

- The experience of using dietary supplements Valesan in the treatment of primary algodysmenorrhea in adolescent girls
A.V. Starover, D.G. Konkov, O.V. Bulavenko, B.A. Markevych, Y.V. Poltorak.....105

INFERTILITY AND PLANNING OF THE FAMILY

- The optimization ways of pregnancy and labor management tactics in women after application of assisted reproductive technologies
L.M. Vygivska, T.R. Nykoniuk, V.F. Oleshko111
- The effectiveness of tubal infertility treatment in ART programs depending on ovarian stimulation protocol
O.V. Bagatko, N.O. Dankovich114

TORCH-INFECTIONS AND STDs

- Analysis of indicators in cellular and humoral immune system in women with parvovirus infection in various periods of pregnancy
N.P. Bondarenko117

INTERNATIONAL PROTOCOLS AND REVIEWS

- Effects of Oral vs Transdermal Estrogen Therapy on Sexual Function in Early Postmenopause
Hugh S. Taylor, MD; Aya Tal, PhD; Lubna Pal, MD; Fangyong Li, MPH; Dennis M. Black, MD; Eliot A. Brinton, MD; Matthew J. Budoff, MD; Marcelle I. Cedars, MD; Wei Du, MS; Howard N. Hodis, MD; Rogerio A. Lobo, MD; JoAnn E. Manson, MD, DrPH; George R. Merri.....122

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

+IMF 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

Синдром гіперпролактинемії в амбулаторній практиці акушера-гінеколога (Клінічна лекція)

В.І. Пирогова, Н.С. Вереснюк, С.О. Шурпак

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького

У статті описані діагностично-лікувальні підходи при синдромі гіперпролактинемії. Наведені загальні відомості щодо секреції пролактину, його ізоформ, висвітлені питання діагностичної і лікувальної тактики за різного генезу синдрому гіперпролактинемії, аспекти спостереження за пацієнтками, у тому числі під час вагітності та грудного вигодовування.

Ключові слова: гіперпролактинемія, дофамін, пролактинома, репродуктивне здоров'я, гіперпролактинемічний гіпогонадизм, вагітність.

Синдром гіперпролактинемії – це симптомокомплекс, що виникає на тлі гіперпролактинемії (підвищений рівень пролактину у сироватці крові), найбільш характерним проявом якого є порушення функції репродуктивної системи. Синдром гіперпролактинемії у літературі відомий як гіперпролактинемічний гіпогонадизм або синдром персистувальної галактореї-аменореї [6, 7]. Гіперпролактинемія (ГП) – це підвищення рівня пролактину (ПРЛ) у сироватці крові. Підвищення рівня ПРЛ, крім пухлин гіпофіза, може бути наслідком інших різноманітних патологічних процесів [8, 16], тому інтерпретація результатів дослідження рівня ПРЛ може зумовити труднощі. Діагностика ГП є непростим завданням, яке вимагає не тільки визначення рівня ПРЛ у крові, але і його ізоформ з високою біологічною активністю, ретельного вивчення анамнезу, виключення низки соматичних, ендокринних і нейроендокринних порушень, а лікування ГП вимагає диференційованого підходу [9, 12, 16].

Загальні відомості

Пролактин (ПРЛ) був вперше описаний у 1928 р. як лактогенна субстанція, що присутня в екстрактах гіпофіза корів. Внаслідок високої гомологічності послідовності амінокислот з молекулами гормону росту і плацентарного лактогену людини його виділення і ідентифікація затримались до 1979 р. [14, 23]. ПРЛ є поліпептидним гормоном, що містить 198 амінокислотних залишків з молекулярною масою 23 кДа; секретується ацидофільними клітинами передньої частки гіпофіза, які становлять 11–29% усього клітинного складу аденогіпофіза і концентруються головним чином в його задньолатеральній області [23].

Секреція ПРЛ у плода починається на 5–7-у тижні ембріонального розвитку [23]. З 20-го тижня вагітності його рівень прогресивно збільшується, досягаючи піку під час пологів (до 235–285 нг/мл). Потім концентрація ПРЛ у сироватці крові знижується і вже до 3-го місяця життя досягає рівня 4,7–11,8 нг/мл [23]. У період статевого дозрівання у дівчаток під впливом зростаючого рівня естрогенів рівень ПРЛ збільшується приблизно у два рази і залишається таким протягом усього репродуктивного періоду життя жінки зі зменшенням у постменопаузі [16].

У період вагітності і протягом 4–6 тиж після пологів у матерів-годувальниць спостерігається значне підвищення концентрації ПРЛ у крові – до 200–320 нг/мл. У наступні 4–12 тиж післяпологового періоду базальна секреція ПРЛ знижується до нормальних величин, хоча невелике підви-

щення секреції ПРЛ спостерігається при кожному годуванні грудьми [25, 32, 36].

На початку 90-х років минулого століття було доведено, що чверть присутнього в крові ПРЛ має позагіпофізарне походження [23]. Установлено, що ПРЛ секретується вищими відділами головного мозку, грудною залозою, міометрієм і децидуальною тканиною, Т-лімфоцитами. У зв'язку з тим, що клітини імунної системи не тільки продукують ПРЛ, але й експресують його рецептори, передбачається, що ПРЛ може виконувати функції імуномодулятора. У людини секреція ПРЛ має пульсний характер. Виявлені виражені зміни секреції ПРЛ протягом дня, які не контролюються циркадними ритмами: постійне підвищення рівня ПРЛ відзначається під час сну, незалежно від того, коли це відбувається – вдень або вночі, через 60–90 хв після засипання і не пов'язане з певною стадією сну. Після пробудження концентрація ПРЛ у плазмі крові різко знижується, досягаючи найменших значень у пізні ранкові години з тенденцією до зростання після полудня. Однак ці коливання ПРЛ протягом дня в нестресових станах завжди знаходяться у межах нормального діапазону. Період напіврозпаду ПРЛ у крові становить 20–30 хв [17, 23].

Секреція ПРЛ знаходиться під складним нейроендокринним контролем, у якому беруть участь центральна і периферійна нервова система за допомогою різних за своєю природою агентів: нейромедіаторів, нейропептидів і гормонів периферійних ендокринних залоз. Чинники, які беруть участь у регуляції секреції ПРЛ, умовно можна розділити на дві групи: ПРЛ-інгібуючі та ПРЛ-стимулювальні [4, 11, 15, 16, 18, 27, 29, 37].

До ПРЛ-інгібуючих чинників належать: дофамін (ДА), соматостатин, гамма-аміномасляна кислота, гастрин, гастрин-релізинг-пептид, гістидил-пролін-дикетоніперазин, гонадотропінзв'язувальний білок, гонадотропін-релізинг-гормон (ГнРГ).

До ПРЛ-стимулювальних факторів належать: тиреотропін-релізинг-гормон, нейротензин, меланоцитостимулювальний гормон, окситоцин, серотонін, гістамін, ГнРГ, вазоінтестинальний пептид, опіати (енкефалін, β-ендорфін, метенкефалін), ацетилхолін, бомбезин, 27-амінокислотний пептид-гістидин-ізолейцин і субстанція Р, ангіотензин II, інсулін, естрогени, андрогени.

Тиреотропний гормон (ТТГ) і тиреоїдні гормони мають як стимулювальний, так і гальмівний вплив на секрецію ПРЛ [37].

ПРЛ є єдиним з гормонів передньої долі гіпофіза, який знаходиться під інгібуючим впливом гіпоталамусу. Ця інгібуюча дія зумовлена ДА, що синтезується у гіпоталамічному тубероінфундибулярному дофамінергічному тракті, нейрони якого розташовані у ділянці дугоподібного і перивентрикулярного ядер медіобазальної області гіпоталамусу. Існує кілька типів дофамінових рецепторів, основними з яких є D1 і D2. Рецептори D1-типу стимулюють аденілатциклазу, а рецептори D2-типу пригнічують її. Дофамін і його агоністи стимулюють D2-рецептори, що призводить до пригнічення аденілатциклази, змен-

шення внутрішньоклітинного цАМФ і зниження вивільнення і секреції ПРЛ. Інгібування вивільнення ДА антагоністами D2-рецепторів (домперідон, метоклопрамід) призводить до підвищення концентрації ПРЛ у крові [23].

На сьогодні вивчені різні ізоформи циркулювального ПРЛ [4, 12, 15, 23, 24, 28, 35]:

1. *Низькомолекулярний ПРЛ* (молекулярна маса (Мг) 16 кДа) є продуктом гідролізу мономера з Мг 23 кДа і представляє кінцеві фрагменти ПРЛ різної композиції. Дана форма гормону бере участь у паракринних і аутокринних гормональних взаємодіях, але особливості біологічної дії цієї форми гормону на рівні центральної нервової системи поки що не вивчені. Участь у репродуктивній функції людини не доведена. Вважається, що цей ізомер бере участь у збільшенні і розвитку грудних залоз, процесах ангиогенезу, підвищується більш ніж у 30 разів у III триместрі вагітності і до пологів, у 10 разів – під час годування груддю.

2. *«Малий» ПРЛ* (Мг близько 23 кДа) – мономерна форма гормону з високою рецепторнозв'язувальною і біологічною активністю, основна роль якої є регуляція репродуктивних процесів і лактації.

3. *Глікозильована форма ПРЛ* (Мг 25 кДа) відрізняється від «малої» форми ПРЛ додатковим олігосахаридним ланцюгом і дещо вищою молекулярною масою. Вважається, що саме ця форма гормону володіє найбільшою біологічною активністю і є основною при аденомах гіпофіза.

4. *«Великий» ПРЛ*, або *big-пролактин* (Мг близько 50 кДа), ймовірно складається з димерної і тримерної форм, його вплив на організм людини чітко не визначений.

5. *«Великий-великий» ПРЛ*, або *big-big-пролактин* (макропролактин) (Мг близько 100 кДа) – є або тетрамером «малої» ПРЛ або «малим» ПРЛ, пов'язаним з IgG.

Основні біологічні ефекти ПРЛ пов'язують з активністю саме мономерних низькомолекулярних ізоформ (16 кДа, 23 кДа, 25 кДа); високомолекулярні ізоформи мають більш низьку спорідненість до рецепторів і, отже, мають незначну біологічну активність [23, 28, 30].

У ссавців рецептори до ПРЛ виявлені у [23]:

- грудній залозі (як в нормальній, так і в пухлинній тканині);
- яєчниках (клітини гранулози, жовте тіло);
- матці;
- плаценті;
- яєчках (клітини Лейдига, сперматиди);
- придатках яєчка;
- сім'яних пухирцях;
- передміхуровій залозі (нормальна і пухлинна тканина);
- печінці;
- очях;
- лімфатичних і імунних клітинах (тимус, тимоцити, лімфоцити, еритроцити, нейтрофільні гранулоцити);
- ЦНС (гіпоталамус, чорна субстанція, хороїдне сплетення);
- надниркових залозах;
- нирках;
- кишечнику;
- острівцях підшлункової залози.

Серед причин, які зумовлюють ГП, вирізняють фізіологічні та патологічні стани, застосування фармакологічних препаратів.

До фізіологічних причин виникнення ГП належать: фізичне навантаження, вагітність, лактація, сон, стрес, статевий акт (у жінок), медичні маніпуляції (*рівні ПРЛ зазвичай повертаються до нормальних показників через 24 год після абдомінальної операції, у частини пацієнтів рівні ПРЛ можуть залишатися підвищеними протягом декількох місяців після торакотомії або мастектомії*); гіпоглікемія; споживання білкової їжі [6, 8, 16, 27].

До патологічних виникнення причин ГП належать пухлини (краніофарингіома, гермінома, гамартома, гліома, пухлина III шлуночка мозку, метастатичні ураження, менингіома, розростання пухлини, розташованої над турецьким сідлом); інфільтративні захворювання (гістіоцитоз Х, саркоїдоз, туберкульоз); псевдопухлина мозку; артеріовенозні вади; опромінення гіпоталамічної області; травми, хірургічні втручання у ділянці турецького сідла (пошкодження ніжки гіпофіза – синдром перерізання ніжки гіпофіза), захворювання гіпофіза (пролактинома; змішана аденома – СТГ, ПРЛ-секреторна); аденоми гіпофіза (СТГ-, АКТГ-, ТТГ- або гонадотропінсекреторна, гормональнонеактивна аденома); синдром «порожнього» турецького сідла; інтраселярна кіста; кіста кишені Ратке; системні порушення (хронічна ниркова недостатність, цироз печінки, епілепсія, синдром полікістозних яєчників, синдром хибної вагітності, первинний гіпотиреоз; недостатність кори надниркових залоз; вроджена дисфункція кори надниркових залоз); пухлини, які продукують естрогени; травми грудної стінки, оперізувальний лишай (herpes zoster); ектопована секреція гормонів (апудомами, лімфоцитами, ендометрієм) ідіопатична ГП [12, 16, 22, 37].

В окремих випадках пролактиноми можуть бути одним з проявів спадково зумовленого захворювання, так званого синдрому множинних ендокринних неоплазій 1-го типу. У 60% випадків ГП поза вагітністю і лактацією спричинюється лактотрофними аденомами (пролактиномами), на долю яких припадає близько 40% всіх аденом гіпофіза. За розмірами пролактиноми поділяють на мікропролактиноми (до 10 мм) і макропролактиноми (більше 10 мм).

Фармакологічні причини виникнення ГП – вживання лікарських препаратів. До таких препаратів можна віднести анестетики, протисудомні, антидепресанти, антигістамінні, антигіпертензивні, холінергічні агоністи, стимулятори вивільнення катехоламінів, блокатори дофамінових рецепторів, інгібітори синтезу ДА, естрогени (КОК, нейролептики / антипсихотики, нейропептиди, опіати і антагоністи опіатних рецепторів, антагоністи кальцію) [6, 9, 17].

Клінічні прояви гіперпролактинемії

Незалежно від етіології ГП може супроводжуватися гіпогонадізмом, безплідністю, галактореєю або перебігати безсимптомно [4, 9, 13, 20, 21]. Незалежно від причин ГП, надмірна секреція ПРЛ призводить до порушень пульсаторного викиду ЛГ, ФСГ і, як наслідок, до гіпогонадізму і безплідності. З боку репродуктивної системи у жінок спостерігаються галакторея, порушення менструального циклу (аменорея, оліго-, опсоменорея, ановуляторні цикли, недостатність лютеїнової фази), безплідність, зниження статевого потягу, фригідність. У жінок з ГП у типових випадках відзначають різні порушення менструального циклу (первинна або вторинна аменорея – 50–60%, опсоменорея / олігоменорея – 28–35%, ановуляція або недостатність лютеїнової фази – 10–15%). Безплідність (до 70%), як первинна, так і вторинна, є часто однією з основних скарг пацієнток з ГП, а її усунення – основною метою лікування [16, 20, 21, 27].

Галакторею при ГП діагностують у 20–70% випадків [14]. Необхідною умовою розвитку галактореї є підвищений рівень ПРЛ на тлі достатнього рівня естрогенів в крові. У 18% пацієнток галакторею виявляють за кілька років до порушення менструального циклу, у 56% – одночасно з порушенням циклу, у 26% – через кілька років після порушення менструальної функції. Розрізняють галакторею 1-го ступеня – поодинокі краплі молокоподібної рідини при сильному натисканні на грудну залозу; 2-го ступеня – струмінь або ясні краплі молокоподібної рідини при несиловому натисканні на грудну залозу; 3-го ступеня – спонтанне відділення

молокоподібної рідини з грудної залози. Не завжди ступінь галактореї корелює з рівнем ПРЛ і тривалістю захворювання [12]. Рівень ПРЛ у 50% жінок з виділеннями молокоподібної рідини з сосків може мати нормальне значення і, навпаки, у 60% випадків при ГП галакторея може бути відсутньою [36].

У чоловіків проявами ГП можуть бути зниження або відсутність лібідо і потенції – 50–85%; зменшення вторинних статевих ознак – 2–21%; безплідність внаслідок олігоспермії – 3–15%; гінекомастія – 6–23%. Галакторею діагностують дуже рідко (0,5–8%), ймовірно, це пов'язано з відсутністю попередньої стимуляції грудних залоз естрогенами.

Пацієнтів з макропролактиномами можуть турбувати симптоми, пов'язані з наявністю об'ємних утворень, – головний біль, підвищення внутрішньочерепного тиску, звуження полів зору. При органічному генезі ГП найбільш часто фіксують неврологічні симптоми: пірамідні (34,5%), мозочково-вестибулярні (28%), рухові розлади ока (25%), офтальмологічні гіпертензійного характеру (15%), рідше – епілептичні (6%), хіазмальні (5%), екстрапірамідні (4%) і чутливі розлади (2,5%), які можуть бути дебютом неврологічних захворювань [31].

Пацієнтки з ГП різного генезу у 40% випадків мають надмірну масу тіла, що нерідко супроводжується інсулінорезистентністю [20, 29]. У кожної четвертої пацієнтки виявляють гірсутизм у поєднанні з гіперандрогенією або без такої [5, 11]. Багато пацієнок з ГП (близько 60%) відзначають зниження лібідо, фригидність, відсутність оргазму, сухість у піхві, деякі простежують чіткий зв'язок між початком сексуальних розладів і захворюванням [6, 17, 31, 32]. Крім порушення статевої та репродуктивної функцій, у нелікованих жінок і чоловіків з ГП прогресивно зменшується щільність кісток і розвивається остеопороз, який характеризується переважанням резорбції кісткової тканини. Доведено, що мінеральна щільність кісткової тканини обернено пропорційна рівню ПРЛ [13].

Емоційно-особистісні розлади, як правило, схильність до депресії, порушення сну, відзначають у близько 20–30% пацієнтів. Скарги неспецифічного характеру – підвищена стомлюваність, слабкість, зниження пам'яті, біль у ділянці серця без чіткої локалізації і іррадіації – спостерігаються у 15–25% пацієнтів [6, 7, 15, 29].

Діагностика гіперпролактинемії

Показаннями до визначення рівня ПРЛ у сироватці крові є [32]:

- безплідність, галакторея у жінок і чоловіків;
- порушення менструальної функції у жінок;
- зниження лібідо, потенції у чоловіків;
- гінекомастія у чоловіків;
- затримка статевого розвитку у дівчаток і хлопчиків;
- будь-яке утворення у гіпоталамо-гіпофізарній ділянці, виявлене під час МРТ;
- стан після операції з приводу будь-якого утворення гіпоталамо-гіпофізарної ділянки.

Згідно з останніми клінічними рекомендаціями з діагностики та лікування ГП, напроцьованими у 2011 р. групою експертів Міжнародної ендокринологічної асоціації, для встановлення діагнозу ГП достатньо одноразового визначення рівня ПРЛ у сироватці крові (*рівень доказовості: 1, клас рекомендацій: А*) [8, 16]. Підвищений рівень ПРЛ підтверджує діагноз ГП за умови, що венопункція проведена без зайвого стресу для пацієнта і з урахуванням всіх можливих фізіологічних впливів на секрецію ПРЛ [8]. *Нормальні значення ПРЛ у жінок не повинні перевищувати 25 нг/мл* [16]. Для мінімізації впливів на рівень ПРЛ забір крові для дослідження рекомендується проводити вранці, не менше ніж через годину після пробудження, натщесерце, у жінок зі збереженими менструаціями – не пізніше 7-го дня МЦ [2,

12]. Діагноз пролактиноми встановлюють на підставі лабораторного підтвердження стійкої ГП і виявлення аденоми гіпофіза під час нейровізуалізації. *Нормальний рівень ПРЛ за використання найбільш поширених методів аналізу коливається у межах до 25 нг/мл у жінок і 20 нг/мл – у чоловіків.* Згідно з положенням третього міжнародного стандарту Всесвітньої організації охорони здоров'я (84/500) 1 нг/мл (1 мкг/л) еквівалентний 21,2 мМО/л [4].

Динамічне тестування секреції ПРЛ з використанням ТРГ, L-ДОФА, номіфензину і домперидону не має діагностичних переваг перед одноразовим визначенням ПРЛ у сироватці крові і не рекомендується для клінічної практики (*рівень доказовості: 1, клас рекомендацій: А*) [8, 27, 29].

Рівень ПРЛ в результаті порушення інгібуючого впливу ДА, як правило, рідко перевищує 150 нг/мл (3000 мМО/л). У більшості випадків ступінь підвищення рівня ПРЛ корелює з розміром аденоми. ГП з рівнем ПРЛ менше 100 нг/мл (2000 мМО/л), найімовірніше, пов'язана з вживанням психотропних препаратів, естрогенів, КОК, ідіопатичною формою захворювання, але також може бути зумовлена мікропролактиномою. У більшості пацієнтів з рівнем ПРЛ більше 150 нг/мл (3000 мМО/л – п'ятиразове перевищення норми) причиною є пролактинома. Макроаденома, як правило, асоціюється з рівнем ПРЛ більше 250 нг/мл (5000 мМО/л), у деяких випадках – до 1000 нг/мл (20 000 мМО/л). Як зазначалося, рівень ПРЛ має певну цінність під час проведення диференційного аналізу, проте чітких критеріїв для тієї або іншої нозології не існує. Так, значуще підвищення рівня ПРЛ більше 250 нг/мл, що свідчить на користь наявності пролактиноми, може спостерігатися і при лікуванні метоклопрамідом, рисперидоном, фенотиазоном [27].

Важливим аспектом діагностики патологічної ГП є виключення феномену макропролактинемії. У більшості осіб у популяції (до 80–85%) у сироватці крові переважає мономірна низькомолекулярна біологічно активна фракція ПРЛ, яка становить від 60 до 95% від усього циркулюючого ПРЛ [28]. Однак у деяких людей (до 10–20%) переважає високомолекулярна, біологічно неактивна фракція ПРЛ. У таких випадках рівень мономірного ПРЛ може бути нормальним, але загальний рівень ПРЛ буде підвищеним (за рахунок макропролактину) і не буде відображати його біологічної активності. Клінічно це проявляється відсутністю симптомів гіперпролактинемічного гіпогонадизму у жінок або чоловіків зі стійким підвищенням рівня ПРЛ [24, 28].

Термін «макропролактинемія» означає ситуацію, при якій циркулюючий ПРЛ представлений переважно високомолекулярною фракцією ПРЛ (big-big-пролактин, або макропролактин) [24].

Поширеність феномену макропролактинемії у популяції становить, за даними різних авторів, від 0,1 до 30%. Найбільш часто даний феномен фіксують у жінок, рідше у чоловіків, але описані також поодинокі випадки його виявлення у дітей і підлітків [27, 40]. Вважають, що високомолекулярний ПРЛ (big-big-пролактин) не чинить безпосереднього шкідливого впливу на функцію репродуктивної системи, а питання необхідності терапії при феномені макропролактинемії залишається дискусійним.

Діагноз макропролактинемії встановлюють, якщо рівень big-big-пролактину становить більше 60% від загальної кількості ПРЛ [24, 28]. Щодо обов'язковості визначення макропролактину, то поки немає однозначної думки експертів. Згідно з останніми рекомендаціями з діагностики та лікування ГП, визначення макропролактину показано особам з безсимптомним підвищенням рівня ПРЛ [8, 16, 28]. Однак Європейська асоціація нейроендокринології рекомендує виключення діагнозу макропролактинемії всім пацієнтам з діагностованою ГП (*рівень доказовості: 2, клас рекомендацій: В*) [33].

За наявності невідповідності між великими розмірами пухлини гіпофіза і невеликим підвищенням рівня ПРЛ рекомендується проводити серійне розведення зразків для уникнення помилково занижених значень рівнів ПРЛ («hook-ефект», «ефект пастки» або «ефект петлі»). Значна кількість циркулюючого ПРЛ призводить до перенасичення наявних антитіл при імуноаналізі, недооцінювання загальної кількості ПРЛ і помилково низьких результатів. Для уникнення «hook-ефекту» проводять розведення сироватки, що аналізують, у співвідношенні 1:100 [8, 16] (*рівень доказовості: 1, клас рекомендацій: А*), хоча більшість сучасних тест-систем не дають «hook-ефекту» у разі рівня ПРЛ до 476 нг/мл.

Деякі аспекти диференціальної діагностики. Ураховуючи різноманітність етіологічної структури ГП, диференціальна діагностика повинна включати ретельний анамнез захворювання, інструментальне обстеження органів і систем, залучених у процеси регуляції секреції або метаболізму ПРЛ. Пацієнткам з ГП рекомендовано обстеження функції щитоподібної залози, нирок, печінки, виключення наявності об'ємного утворення у гіпоталамо-гіпофізарній ділянці, вживання низки лікарських засобів, вагітності (*рівень доказовості: 1, клас рекомендацій: А*). У однієї третини пацієнтів із захворюваннями нирок ГП розвивається унаслідок зниження виведення і підвищення продукції гормону. У пацієнтів з акромегалією виявлення ГП є невід'ємною частиною обстеження, оскільки при пухлинах, що секретують соматостатин, рівень ПРЛ зростає на 50%. При первинному гіпотиреозі спостерігається помірна ГП [37]. Частота ГП при маніфестному гіпотиреозі сягає 35%, при субклінічному гіпотиреозі – 22%, що зумовлює обов'язковість визначення рівнів ТТГ і вільного тироксину (Т4f) у разі виявлення ГП.

Візуалізувальні методики у діагностиці мікро- і макропролактином. Магнітно-резонансна томографія (МРТ) головного мозку є найбільш інформативним методом у діагностиці пухлин гіпоталамо-гіпофізарної ділянки (*рівень доказовості: 1, клас рекомендацій: А*). Методом вибору є МРТ голови з контрастуванням гадолінієм, яка дозволяє виявити аденоми розмірами менше 5 мм [8, 16, 27]. Для кращої візуалізації рекомендується проводити дослідження у режимі T1- і T2-зважених зображень. У випадках неможливості виконання МРТ слід провести комп'ютерну томографію з високою роздільною здатністю (*рівень доказовості: 1, клас рекомендацій: В*). Однак, за даними низки авторів, навіть за допомогою МРТ з контрастуванням у 25–45% випадків візуалізувати мікроаденому не вдається.

Пацієнткам з макроаденомами гіпофіза показано дослідження полів зору (комп'ютерна периметрія Goldman), при мікроаденомах гіпофіза прямих показань для даного дослідження немає, хоча і рекомендується [8, 29]. При тривалому анамнезі гіперпролактинемічного гіпогонадізму доцільне виконання рентгенівської остеоденситометрії для діагностики остеопорозу. Про ідіопатичну ГП свідчить виключення можливих причин функціонального підвищення рівня ПРЛ на тлі нормальної структури гіпоталамо-гіпофізарної ділянки за даними МРТ. Однак низка авторів свідчить, що приблизно у 10% таких пацієнтів через деякий час діагностують мікроаденому, у 30% – спостерігається спонтанна ремісія.

Лікування гіперпролактинемії

За підозри на фармакологічні причини ГП на тлі вживання медикаментозних засобів необхідно на три дні відмінити застосування даного препарату або замінити його альтернативним препаратом з подальшим визначенням рівня ПРЛ у сироватці крові. Якщо вживання препарату не можна відмінити і час появи ГП не збігається з початком застосування лікарського засобу, рекомендується проведення МРТ

для диференціальної діагностики між медикаментозно індукованою ГП і ГП внаслідок наявності об'ємного утворення у гіпофізі або гіпоталамусі.

Пацієнтам з безсимптомним перебігом медикаментозно індукованої ГП спеціальне лікування не потрібно [8, 16].

Лікування ГП пухлинного генезу спрямовано на досягнення нормальної концентрації біологічно активного ПРЛ, відновлення овуляторних менструальних циклів, фертильності у жінок і чоловіків, а також зменшення розмірів пухлини [27].

Методом вибору у пацієнтів з ГП пухлинного генезу є застосування медикаментозного лікування агоністами ДА [7, 10, 19].

Серед препаратів для терапії гіперпролактинемічних станів виділяють 3 покоління препаратів.

Препаратами першого покоління є bromокриптин, лізурід, перголід, тергурід, абергін.

Бромокриптин – ерголіновий агоніст D1-дофамінових рецепторів – чинить неселективну дію, однак тривалий час його вважали «золотим стандартом» у лікуванні пацієнтів з синдромом ГП [19]. Однак крім дофаміноміметичних властивостей бромокриптин виявляє адреноблокувальну і анти-серотонінергічну активність, через яку у 65–75% пацієнтів під час лікування бромокриптином розвиваються виражені побічні ефекти – нудота, головний біль, запаморочення, гіпотонія. Іншим недоліком бромокриптину є короткий період напіввиведення (до 4 год), що вимагає багаторазового щоденного вживання. Застосування у практиці інших препаратів першого покоління дофаміноміметиків істотних клінічних переваг перед бромокриптином не засвідчило, переносимість цих препаратів була значно гіршою, тому вони не набули великого поширення у практиці.

Недосконалість агоністів ДА першого покоління зумовила створення нових (селективних щодо D2-рецепторів) агоністів другого – хінаголід і третього – каберголін поколінь [10, 11, 19].

Хінаголід є неерголіновим селективним агоністом дофамінових рецепторів тривалої дії. Біологічна активність його перевищує таку бромокриптину практично у 50 разів. На тлі застосування хінаголіду нормалізацію рівня ПРЛ, зменшення аденом досягали у 50–60% випадків, у тому числі і у третини пацієнтів, резистентних до лікування бромокриптином, відзначено кращу переносимість хінаголіду порівняно з бромокриптином. Однак хінаголід справляє тератогенну дію, підвищує частоту невиношування вагітності (ймовірних викиднів), що обмежило його застосування в акушерсько-гінекологічній практиці [6].

У 1982 р. у клінічну практику був впроваджений дофаміноміметик третього покоління – каберголін, ерголіновий селективний агоніст D2-дофамінових рецепторів з тривалим періодом напіввиведення і вираженою пролактинінгібуючою активністю [9, 10, 15, 17, 19, 25, 36].

Рекомендований режим терапії каберголіном передбачає ініціацію лікування з початкової дози 0,5 мг (1 таблетка) на тиждень у два застосування (1/2 таблетки 2 рази на тиждень) під час їди протягом 4 тиж з подальшим контролем рівня ПРЛ у крові і, за необхідності, з «титруванням» дози (збільшенням або зменшенням) [8, 16].

Тривала клінічна практика засвідчила, що каберголін нормалізує вміст ПРЛ у крові у жінок і чоловіків у 86–92% випадків, зумовлює регрес мікроаденом гіпофіза у 16–74%, макроаденом – у 44–91%, сприяє відновленню овуляції у 67–89% випадків. Описані випадки ефективного каберголіну у лікуванні гігантських пролактином і аденом змішаного генезу. На тлі вживання каберголіну нормалізується обмін речовин, покращується ліпідний спектр крові, знижується маса тіла. Середня частота небажаних ефектів під час вживання каберголіну у різних дослідженнях різна (від 13 до 70%), що залежить від застосованої терапевтичної дози [10, 19].

При ГП непухлиного генезу доведена клінічна ефективність терапії фітопрепаратами на основі *Vitex agnus-castus* [1–3, 5, 8, 16]. Доведено, що рослина *Vitex agnus-castus* справляє дофамінергічну дію і приводить до зниження рівня ПРЛ. Перевагою фітопрепаратів є відсутність побічних ефектів, можливість використання у різні періоди життя жінки, у тому числі у пубертаті і у постменопаузі (паралельно із застосуванням МГТ).

На тлі лікування дофаміноміметиками описані випадки крововиливу в пухлину гіпофіза, що у першу чергу спостерігається при макроаденомах значних розмірів і у разі різкого зниження дози препарату. Тому зменшення дози дофаміноміметиків, особливо при макропролактиномах, має відбуватися поступово.

Після припинення застосування агоністів ДА динамічний контроль рівня ПРЛ проводять 1 раз на 3 міс протягом 1 року, далі – щорічно протягом, як мінімум, 5 років при динамічному, за показаннями МРТ, контролі головного мозку [8, 27].

Ризик рецидиву після припинення терапії варіює від 26 до 69% і залежить від рівня ПРЛ під час встановлення діагнозу і розмірів макроаденоми.

Для пацієнтів, що мають клінічні прояви ГП та у яких за допомогою стандартних доз агоністів ДА не вдається домогтися нормалізації рівня ПРЛ і зменшення розмірів пухлини на 50% (резистентні пролактиноми), рекомендується підвищення дози препаратів до максимально переносимих, перш ніж розглядати можливість хірургічного втручання [8, 27]. Відображенням резистентності до лікування також може бути неможливість відновлення фертильності при застосуванні стандартних доз агоністів ДА.

Спостереження за пацієнтами з ГП включає:

1. Періодичне вимірювання рівня ПРЛ, первинно – через 1 міс після початку лікування для корекції терапії.
2. МРТ головного мозку через 1 рік (або 3 міс – у пацієнтів з макропролактиномою при підвищеному рівні ПРЛ на тлі вживання агоністів ДА або при приєднанні нової симптоматики – галактореї, розладів полів зору, головного білу, гормональних розладів).
3. Консультацію офтальмолога у пацієнтів з макропролактиномами у разі ризику пошкодження зорового перехрещення.
4. Діагностику супутніх захворювань: вторинного остеопорозу, галактореї на тлі нормалізації рівня ПРЛ, порушення секреції інших гормонів гіпофіза.

Вірогідність радикальності медикаментозної терапії підвищується у пацієнтів з ідіопатичною ГП або за наявності мікроаденоми гіпофіза, які отримували терапію агоністами ДА безперервно не менше 2 років. У зв'язку з цим зниження дози вживаного препарату або його відміна рекомендується не раніше ніж через 2 роки безперервного лікування за умови тривалої нормалізації рівня ПРЛ і значного зменшення пухлини або відсутності такої за даними МРТ головного мозку (*рівень доказовості: 2, клас рекомендацій: В*). Важливим аспектом відміни терапії є поступове зниження дози препарату, що дозволяє тривало утримувати нормальний рівень ПРЛ (*рівень доказовості: 2, клас рекомендацій: В*), однак у всіх випадках до даного питання необхідно підходити індивідуально [8, 16, 27].

Синдром гиперпролактинемии в амбулаторной практике акушера-гинеколога (Клиническая лекция)

В.И. Пирогова, Н.С. Вереснюк, С.А. Шурпак

В статье описаны диагностические и лечебные подходы при синдроме гиперпролактинемии. Приведены общие сведения

Пролактиноми і вагітність

Основні питання, які виникають під час планування вагітності у пацієнок з пролактиномами, можна розділити на групи:

- наявність ГП і відновлення фертильності;
- безпека використання агоністів ДА;
- ймовірність росту пухлини і лактація.

Коли пацієнтка з ГП вперше починає вживання агоністів ДА, вона повинна бути поінформована про те, що відновлення овуляції і фертильності може настати негайно (навіть до першої нормальної менструації). Хворих з макропролактиномами слід попередити про необхідність спочатку нормалізувати рівень ПРЛ і домогтися суттєвого зменшення розмірів пухлини, що дозволить надалі під час вагітності знизити ризик ускладнень. На сьогодні у світі накопичений великий досвід застосування бромокриптину і каберголіну у жінок, які планують вагітність і/або отримували їх протягом вагітності. Частота мимовільних викиднів, передчасних пологів, ектопічних вагітностей, вродженої патології у дітей, народжених матерями, які отримували бромокриптин або каберголін, не перевищує дані по загальній популяції. У 2008 р. опубліковані дані щодо наслідків індукованих каберголіном вагітностей і стану здоров'я дітей під час спостереження до 12 років. Це дослідження продемонструвало відсутність будь-якого негативного ефекту від вживання каберголіну. Отримано результати щодо використання каберголіну під час застосування допоміжних репродуктивних технологій, що дозволяє знизити прояви або попередити синдром гіперстимуляції яєчників [10, 17].

У пацієнок з мікропролактиномами ймовірність розвитку клінічних проявів росту пухлини під час вагітності становить лише 2%. У зв'язку з цим терапія агоністами ДА може бути припинена з моменту підтвердження вагітності, а оскільки фізіологічне підвищення рівня ПРЛ не дозволяє відстежити динаміку стану, тому контроль його рівня протягом вагітності не показаний. У пацієнок з макропролактиномами у 20–30% випадків під час вагітності відзначають ознаки росту пухлини [27, 31].

Ведення хворих з макропролактиномами може передбачати як припинення терапії агоністами ДА з моменту діагностування вагітності з подальшим ретельним наглядом, так і продовження терапії під час вагітності. Якщо у хворої розвивається прогресуючий головний біль або порушення полів зору, то з метою виключення росту пухлини слід провести МРТ головного мозку без контрастування і, бажано, з II триместра. Деякі фахівці інформують про необхідність оцінювання протягом вагітності у пацієнок з макроаденомами полів зору 1 раз на 2–3 місяці. У разі виявлення значного росту макроаденоми слід відновити терапію агоністами ДА [27, 31]. Якщо пацієнтка планує грудне вигодовування, то їй слід утриматися від вживання агоністів ДА з огляду на те, що вони призводять до зниження ПРЛ і припинення лактації.

На сьогодні відсутні дані, що грудне вигодовування здатне зумовлювати ріст наявної аденоми, при цьому тривалість грудного вигодовування не обмежується. Пацієнткам показано контрольне дослідження рівня ПРЛ і МРТ головного мозку через 2 міс після припинення грудного вигодовування або після пологів (якщо вигодовування не проводилось) для вирішення питання про відновлення терапії [8, 16, 27].

относительно секреции пролактина, его изоформ, освещены вопросы диагностической и лечебной тактики при разном генезе гиперпролактинемии, аспекты наблюдения за пациентками, в том числе во время беременности и грудного вскармливания.

Ключевые слова: гиперпролактинемия, дофамин, пролактинома, репродуктивное здоровье, гиперпролактинемический гипогонадизм, каберголин, беременность.

Hyperprolactinemia syndrome in the outpatient practice of an obstetrician-gynecologist (Clinical lecture) **V.I. Pyroghova, N.S. Veresnyuk, S.O. Shurpyak**

The article highlights diagnostic and therapeutic approaches in the syndrome of hyperprolactinemia. General information about the secre-

tion of prolactin, its isoforms, the issues of diagnostic and therapeutic tactics for different genesis of hyperprolactinemia, aspects of monitoring patients, including during pregnancy and breastfeeding, are presented.

Key words: hyperprolactinemia, dopamine, prolactinoma, reproductive health, hyperprolactinemic hypogonadism, cabergoline, pregnancy.

Сведения об авторах

- Пирогова Вера Ивановна** – Львовский национальный медицинский университет имени Данила Галицкого, 79010, г. Львов, ул. Пекарская, 69. E-mail: vira.pyroghova@gmail.com ORCID: 0000-0002-1205-6365
- Вереснюк Наталья Сергеевна** – Львовский национальный медицинский университет имени Данила Галицкого, 79010, г. Львов, ул. Пекарская, 69 ORCID: 0000-0001-5233-7105
- Шурпак Сергей Александрович** – Львовский национальный медицинский университет имени Данила Галицкого, 79010, г. Львов, ул. Пекарская, 69 ORCID: 0000-0002-5445-6375

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Андреева Е.Н. Пролактин и молочные железы: норма и патология / Е.Н. Андреева, М.Б. Хамошина, О.Д. Руднева // Гинекология. – 2012. – Т. 14, № 6. – С. 12–16.
2. Артымук Н.В. Опыт применения Vitex Agnus Castus в комплексе лечения пациенток с синдромом поликистозных яичников / Н.В. Артымук, Т.А. Устинова, В.В. Власова // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2011. – № 2. – С. 65–68.
3. Веропотвелян П.Н. Влияние пролактина на состояние молочных желез / П.Н. Веропотвелян, Н.П. Веропотвелян, А.А. Бондаренко // Медицинские аспекты здоровья женщины. – 2011. – № 3/1 (43). – С. 29–37.
4. Вороникова С.Ю. Диагностика и лечение гиперпролактинемии: клинические рекомендации Международного Эндокринологического общества / Перевод и комментарии С.Ю. Вороникова, Е.А. Пигарова, Л.К. Дзеранова // Ожирение и метаболизм. – 2011. – № 2. – С. 79–94.
5. Вуттке В. Терапевтические возможности экстрактов из Аврамова дерева (Vitex Agnus castus) в гинекологической практике / В. Вуттке, Г. Ярри, Д. Зайдлова-Вуттке // Пробл. репродукции. – 2009. – № 4. – С. 53–57.
6. Гиперпролактинемия: современные подходы к диагностике и лечению / Т.В. Овсянникова, И.О. Макаров, Д.П. Камилова [и др.] // Гинекология. – 2012. – Т. 13, № 6. – С. 14–17.
7. Дедов И.И. Гиперпролактинемия. Современные подходы и старые проблемы / И.И. Дедов [и др.] // Вестник репродуктивного здоровья. – 2009. – № 2 (июнь). – С. 2–8.
8. Дзеранова Л.К. Диагностика и лечение гиперпролактинемии: клинические рекомендации Международного эндокринологического общества и взгляд российских экспертов / Л.К. Дзеранова, И.А. Иловайская // Эффективная фармакотерапия. – 2012. – № 1. – С. 2–7.
9. Дзеранова Л.К. Особенности диагностики и лечения гиперпролактинемического синдрома / Л.К. Дзеранова, И.И. Барнина // Эффективная фармакотерапия в эндокринологии. – 2009. – № 1. – С. 2–7.
10. Дзеранова Л.К. Каберголин: 30-летнее единство опыта и доверия / Л.К. Дзеранова, С.Ю. Вороникова // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2013. – Т. 13, № 6. – С. 45–49.
11. Иловайская И.А. Современные представления о диагностике и лечении синдрома гиперпролактинемии / И.А. Иловайская // Бюллетень ВСНЦ СО РАМН. – 2012. – № 3 (85). – Ч. 1. – С. 127–134.
12. Калинин С.Ю. Мифы и правда о гиперпролактинемии: избранные лекции / С.Ю. Калинин. – М.: Практич. медицина, 2013. – 108 с.
13. Корнеева И.Е. Диагностика и лечение бесплодия у женщин с функциональной гиперпролактинемией / И.Е. Корнеева, Т.В. Овсянникова // Вопр. гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2009. – № 4. – С. 54–58.
14. Мельниченко Г.А. Гиперпролактинемия: тридцатилетняя история изучения синдрома / Г.А. Мельниченко // Здоров'я України. – 2007. – № 10/1.
15. Мохорт Т.В. Синдром гиперпролактинемии: современные подходы к диагностике и лечению / Мохорт Т.В., Сафина М.Р. // Репродуктивное здоровье. Восточная Европа. – 2012. – № 4 (22). – С. 130–141.
16. Національний консенсус щодо ведення пацієнтів із гіперпролактинемією / Тронько М.Д., Антіпкін Ю.Г., Камінський В.В., Татарчук Т.Ф. // Репродуктивна ендокринологія. – 2016. – № 4 (30).
17. Тумилович Л.Г. Справочник гинеколога-эндокринолога / Л.Г. Тумилович, М.А. Геворкян. // М.: Практическая медицина, 2014. – 208 с.
18. Шишкова В.Н. Ожирение и гиперпролактинемия / В.Н. Шишкова // Consilium medicum. – 2010. – Т. 12, № 12. – С. 3–6.
19. Шилин Д.Е. Каберголин: 25 лет в терапии патологической гиперпролактинемии / Д.Е. Шилин, Л.В. Адамян // Гинекология. – 2010. – Т. 12, № 1. – С. 34–39.
20. Crosignani P.G. Management of hyperprolactinemic infertility / P.G. Crosignani // Middle East Fertility Society Journal. – 2012. – N 17. – P. 63–69.
21. Fertility outcomes in women with hypopituitarism / R. Hall, J. Manski-Nankervist, N. Goni [et al.] // Clin. Endocrinology. – 2006. – N 1. – P. 71–74.
22. Fernandez A., Karavitaki N., Wass J.A. Prevalence of pituitary adenomas: a communitybased, cross-sectional study in Banbury (Oxfordshire, UK) // Clin. Endocrinol. (Oxf.). – 2010. – Vol. 72. – P. 377–382.
23. Freeman M.E. Prolactin: Structure, Function, and Regulation of Secretion / M.E. Freeman, B. Kanyicska, A. Lerant et al. // Physiol Rev – 2000. – V. 80, N 4. – P. 1523–1631.
24. Galois S. Clinical expression of big-big prolactin and influence of macroprolactinemia upon immunodiagnostic tests / S. Galois, G. Kertes, C. Somma // Acta endocrinol. – 2005. – N 1. – P. 31–41.
25. Gillam M.P. Advances in the treatment of prolactinomas / M.P. Gillam [et al.] // Endocr. Rev. – 2006. – Vol. 27. – P. 485–534.
26. Glezer A. Approach to the Patient with Persistent Hyperprolactinemia and Negative Sellar Imaging / A. Glezer, M.D. Bronstein // Clin. Endocrinol. Metab. – 2012. – N 97. – P. 2211–2216.
27. Guidelines of the Pituitary Society for the diagnosis and management of prolactinomas / F.F. Casanueva [et al.] // Clin. Endocrinol. (Oxf.). – 2006. – Vol. 65. – P. 265–273.
28. Hattori N. Macroprolactinaemia: a new cause of hyperprolactinaemia / N. Hattori // J. Pharmacol. Sci. – 2003. – Vol. 92, N 3. – P. 171–177.
29. Klibanski A. Clinical practice. Prolactinomas // N. Engl. J. Med. – 2010. – Vol. 362. – P. 1219–1226.
30. Lu C.C. The importance of measuring macroprolactin in the differential diagnosis of hyperprolactinemic patients / C.C. Lu, C.J. Hsieh // Kaohsiung J. Med. Sci. – 2012. – Vol. 28, N 2. – P. 94–99.
31. Macroprolactinomas: Retrospective follow up study in the MR imaging and correlation with clinical symptomatology / M. Vantckova, Z. Seidl, V. Hana [et al.] // Neur. Endocrinol. Let. Dec. – 2007. – N 28. – P. 841–845.
32. Melmed S. Diagnosis and treatment of hyperprolactinemia: an Endocrine Society clinical practice guideline / S. Melmed [et al.] // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 2011. – Vol. 96, N 2. – P. 273–288.
33. Pinto L.P. The TSH response to domperidone reflects the biological activity of prolactin in macroprolactinaemia and hyperprolactinaemia / L.P. Pinto, F.W. Hanna, L.M. Evans et al. // Clinical Endocrinology. – 2003. – N 59. – P. 580–584.
34. Predictors of remission of hyperprolactinaemia after long-term withdrawal of cabergoline therapy / A. Colao [et al.] // Clin. Endocrinol. (Oxf.). – 2007. – Vol. 67, N 3. – P. 426–433.
35. Prevalence of macroprolactinaemia in regularly menstruating women with nontoxic goitre or autoimmune thyroid disease / K.C. Lewandowski, D. GNeior-Perczak, A. Kowalska [et al.] // Published online. – 2012. – December 17. doi: 10.1186/1756-6614-5-20.
36. Renata S. Results of a Single-Center Observational 10-Year Survey Study on Recurrence of Hyperprolactinemia after Pregnancy and Lactation / S. Renata, Auriemma, Ylenia Perone, Antonella Di Sarno [et al.] // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 2013. – N 98 (1). – P. 372–379.
37. The prevalence of hyperprolactinaemia in overt and subclinical hypothyroidism / Z. Hekimsoy [et al.] // Endocr. J. – 2010. – Vol. 57, N 12. – P. 1011–1015.

Статья поступила в редакцию 23.11.17

ТЕСТОВІ ЗАПИТАННЯ

(одна або декілька правильних відповідей)

1. Гіперпролактинемія – це:

- ☐ Підвищення рівня АКТГ
- ☐ Зниження рівня ТТГ
- ☐ Зниження рівня стероїдз'язувального глобуліну
- ☐ Усі відповіді правильні
- ☐ Усі відповіді неправильні.

2. Діагноз синдрому гіперпролактинемії є правомочним, якщо:

- ☐ Двократно визначений рівень пролактину у крові ≥ 30 нг/мл
- ☐ Двократно визначений рівень пролактину у крові 18 нг/мл
- ☐ Однократно визначений рівень пролактину у крові ≥ 25 нг/мл
- ☐ Однократно визначений рівень пролактину у крові ≥ 25 нг/мл за рівня макропролактину 70%.

3. Діагноз синдрому гіперпролактинемії є правомочним, якщо:

- ☐ У пацієнтки наявні порушення менструального циклу за рівня пролактину < 25 нг/мл
- ☐ У пацієнтки наявна первинна безплідність за рівня пролактину 14 нг/мл
- ☐ У пацієнтки наявні порушення менструального циклу за рівня пролактину > 25 нг/мл
- ☐ У пацієнтки не виявлено змін гіпофіза при МРТ без контрастування за рівня пролактину > 25 нг/мл.

4. Для нейровізуалізації патології гіпоталамо-гіпофізарної ділянки при гіперпролактинемії рекомендовано проводити:

- ☐ МРТ голови
- ☐ КТГ голови
- ☐ МРТ голови з контрастуванням
- ☐ Рентгенографію черепа.

5. Термін «макропролактинемія» означає, що:

- ☐ Є підвищений рівень пролактину у сироватці крові
- ☐ Циркулюючий пролактин представлений переважно високомолекулярною фракцією пролактину (big-big-пролактин)
- ☐ Циркулюючий пролактин представлений переважно високомолекулярною фракцією пролактину (макропролактин)
- ☐ Циркулюючий пролактин представлений переважно високомолекулярною фракцією пролактину (big-пролактин).

6. Галакторея 3-го ступеня – це:

- ☐ Поодинокі краплі молокоподібної рідини при сильно-му натисканні на грудну залозу
- ☐ Спонтанне виділення молокоподібної рідини
- ☐ Струмінь або рясні краплі молокоподібної рідини при несиальному натисканні на грудну залозу.

7. Ступінь галактореї завжди корелює:

- ☐ З рівнем пролактину
- ☐ З тривалістю захворювання
- ☐ З наявністю пологів в анамнезі
- ☐ Усі відповіді невірні
- ☐ Усі відповіді вірні.

8. «Hook-ефект» – це:

- ☐ Хибний діагноз гіперпролактинемії
- ☐ Хибне визначення реального рівня пролактину у крові
- ☐ Побічний ефект МРТ з контрастуванням
- ☐ Побічний ефект терапії бромокриптином.

9. Який з перерахованих препаратів є препаратом вибору для лікування пацієнток з безплідністю і гіперпролактинемією на тлі мікроаденоми гіпофіза?

- ☐ Циклодинон
- ☐ Бромокриптин
- ☐ Каберголін
- ☐ Метоклопрамід
- ☐ Хінаголід.

10. Ініціація лікування гіперпролактинемії каберголіном передбачає:

- ☐ Початкову дозу каберголіну 0,5 мг 1 раз на тиждень протягом 4 тиж з наступною відміною препарату
- ☐ Початкову дозу каберголіну 0,5 мг 1 раз на тиждень протягом 4 тиж з контролем за клінічним перебігом
- ☐ Початкову дозу каберголіну 0,5 мг на тиждень у два застосування протягом 4 тиж з контролем рівня пролактину і подальшим, за необхідності, «титруванням» дози
- ☐ Початкову дозу каберголіну 0,5 мг на тиждень у два застосування протягом 4 тиж з контролем рівня пролактину і подальшим збільшенням дози препарату
- ☐ Початкову дозу каберголіну 0,5 мг на тиждень у два застосування протягом 4 тиж з подальшим зменшенням дози препарату.

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.

Фамилії докторів, получивших сертификаты

За правильные ответы на тесты к статье:

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

Артюх Л.П.

За правильные ответы на тесты к статье:

«Апендикулярно+генітальний синдром у дитячій гінекології» (Т.В. Герасимова, О.М. Гопчук)

Байбула И.А.

Комлев К.В.

Палош А.Д.

Оцінка якості життя у жінок високого кардіологічного ризику з варикозною хворобою у післяпологовому періоді

В.В. Баранова, А.Ю. Ліманська, Ю.В. Давидова

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

PERINATOLOGY AND PEDIATRIC. UKRAINE. 2017.3(71):15-21; doi 10.15574/PP.2017.71.15

Мета – оцінити якість життя пацієнток високого кардіологічного ризику та з варикозною хворобою у післяпологовий період; встановити фізичний та психологічний профіль жінок у перші місяці після пологів; розробити комплексний підхід до корекції психологічних та клінічних змін.

Пацієнти та методи. У дослідження включено 128 жінок із серцево-судинними захворюваннями I класу WHO, в яких під час вагітності діагностовано варикозну хворобу та яким призначено запропонований комплекс лікувально-профілактичних заходів (основна група). Групу порівняння становили 64 жінки із серцево-судинними захворюваннями I класу WHO, які отримували рутинні заходи. Усім жінкам проведено УЗД поверхневих вен і прохідності глибоких вен нижніх кінцівок, оцінювання параметрів згортувальної системи крові. У роботі з жінками використано методики тілесно-орієнтованої терапії, музикотерапії, дихальні практики та індивідуальні бесіди з клінічним психологом. У дослідженні використано самостійно розроблену анкету щодо самооцінки емоційного та фізичного стану жінки, опитувальник PHQ 9 для скринінгової діагностики депресивного стану, опитувальник Спілбергера–Ханіна для діагностики особистісної та реактивної тривожності, опитувальник SF-36 для оцінювання якості життя.

Результати. Проведення комплексного психологічного супроводу вагітності в жінок із серцево-судинними захворюваннями і варикозною хворобою дозволяє на ранньому етапі виявити певні порушення психоемоційного стану таких жінок і розробити програму психокорекції. Застосування венотоніку Флебодія 600, який має антиоксидантну та гемореологічну активність, цілеспрямований тонізуючий вплив на периферичні вени, а також системний венотонічний ефект, в основній групі пацієнток сприяє не лише поліпшенню функціонування вен, але й, за рахунок подолання порушень мікроциркуляції, мінімізує виникнення певних акушерських ускладнень, у тому числі гіпертензивних розладів і загрози переривання вагітності.

Висновки. З урахуванням мультифакторності виникнення варикозної хвороби під час вагітності, а також необхідності розробки комплексного підходу до профілактики та лікування судинних розладів у жінок із серцево-судинною патологією науково обґрунтовано та розроблено комплекс лікувально-профілактичних заходів із включенням сано-логічних, медичних і психологічних складових, що сприяло поліпшенню якості життя жінок під час вагітності та в післяпологовий період.

Ключові слова: вагітні, високий кардіологічний ризик, варикозна хвороба.

Варикозне розширення вен нижніх кінцівок (ВВ) під час першої вагітності розвивається приблизно у 30–40% жінок, які не мали явищ тромбозу та ВВ до вагітності. Даний процес найчастіше відбувається в сафено-підколінній і сафено-стегновій ділянках, а також у перфорантних венах, які з'єднують поверхневі та глибокі венозні системи уздовж усієї довжини ніг, де є неадекватне венозне повернення [3, 6].

У більшості здорових жінок у післяпологовий період ВВ зазвичай має тенденцію до зникнення або зменшення розміру протягом місяця. Дуплексне сканування стало еталонним неінвазивним дослідженням для підтвердження діагнозу та анатомічної і гемодинамічної оцінки венозних захворювань нижніх кінцівок [1, 6].

Високий рівень поширеності ВВ у вагітних пов'язаний зі збільшенням об'єму циркулюючої крові, модифікацією венозного тону глосових м'язів унаслідок дії високих рівнів прогестерону, обструкцією венозного повернення нижньої кінцівки через механічний тиск вагітної матки, зменшенням осмотичного тиску плазми і, нарешті, зі спадковою схильністю (42%, якщо на ВВ страждає один із батьків вагітної, 89% – якщо обидва). Ізольований або кумулятивний ефект цих факторів під час вагітності призводить до венозного розтягнення та виникнення клапанної некомпетентності [3, 5, 6, 7].

Симптоми ВВ варіюються від сверблячки, набряків ніг до ниючого болю, нічних судом, парестезії. Усе це може приводити до неспокою, депресії, негативно впливати на якість життя.

Наразі існують опитувальники для кардіологічних, онкологічних, психіатричних, ендокринологічних пацієнтів. Однак не проводиться оцінка в акушерстві, хоча в клініці екстрагенітальної патології оцінка якості життя набуває унікального значення, адже до уваги береться не тільки адаптація вагітної в повсякденному житті, але й адаптація до основного захворювання, станів, які виникли після пологів, що чинить значний вплив на соматичний і психологічний стан пацієнтки [4].

Значна увага приділяється за останні роки застосуванню венотоніків під час вагітності. За даними французького епідеміологічного дослідження EFEMERIS (база даних стосовно прописаних та розподілених компенсаційних ліків під час вагітності) виявлено, що за три роки 8998 жінок (24%, 1-ша група) отримали хоча б один рецепт для венотонічних засобів під час вагітності, у тому числі в період органогенезу в 1200 випадках. Найбільш широко використовувались діосмін, гесперидин і троксерутин. У результаті порівняння аналізу перебігу вагітності та її наслідків із такими для 27,963 жінок, яким ці препарати не були призначені під час вагітності (2-га група), доведено, що живонародження відбулось у першій групі в 98,4% проти 93,6% у другій, але ускладнення вагітності в першій

групі становили 1,6% проти 6,4% (мимовільний викидень, позаматкова вагітність, внутрішньоутробна смерть плода). Ризики припинення вагітності ($HR=0,71$ ($0,60-0,84$)) та недоношеність ($HR=0,82$ ($0,73-0,93$)) залишалися значно нижчими в жінок, у яких застосовувалися вено-тоніки, водночас у групі новонароджених, матері яких отримали вено-тоніки під час органогенезу, частота маль-формацій становила 3,4% порівняно з 3,0% у контрольній групі ($ORa=1,134$ ($0,893-1,472$)). Ризик неонатальних захворювань у 1-й групі не підвищувався – 4,9% проти 6,1% у другій групі ($ORa=1,07$ ($0,95-1,20$)). Результати даного масштабного дослідження свідчать про відсутність негативного впливу застосування вено-тоніків під час вагітності на стан плода і новонародженого, перебіг та кінець вагітності [2].

У жінок із серцево-судинними захворюваннями необхідно мінімізувати можливий вплив інших негативних факторів, тому профілактиці ВВ у даній групі жінок слід приділяти окрему увагу.

На нашу думку, для даної групи жінок підхід до профілактики та лікування ВВ під час вагітності та в післяпологовий період має бути комплексним, таким, що включає психологічний, медичний супровід, що сприятиме значному підвищенню якості життя таких жінок.

Мета дослідження – оцінити якість життя пацієнток високого кардіологічного ризику та з варикозною хворобою в післяпологовий період; встановити фізичний та психологічний профіль жінок у перші місяці після пологів; розробити комплексний підхід до корекції психологічних та клінічних змін.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

У дослідження включено 128 жінок із серцево-судинними захворюваннями I класу WHO, в яких під час вагітності діагностовано варикозну хворобу та яким призначено запропонований комплекс лікувально-профілактичних заходів (основна група). Групу порівняння становили 64 жінки із серцево-судинними захворюваннями I класу WHO, які отримували рутинні заходи. Усім жінкам проведено УЗД поверхневих вен і прохідності глибоких вен нижніх кінцівок, оцінку параметрів згортувальних системи крові. Вагітні з діагностованим АФС і вродженими тромбофіліями, ті, які приймають антикоагулянтну терапію, до дослідження не включались. В обох групах жінки очікували на народження першої дитини.

Запропонований комплекс лікувально-профілактичних заходів включав: консультацію медичного психолога в другому триместрі вагітності; оцінку психоемоційного стану жінки; рекомендації стосовно компресійної білизни, застосування вено-тоніку Флебодія (1 таблетка вранці

протягом 2 місяців). Усім жінкам рекомендовано у після-пологовий період стежити за візуальними змінами вен нижніх кінцівок, надано інформацію про небезпечні симптоми венозних ускладнень, які свідчать про запальні та тромботичні захворювання, надано рекомендації з характеру харчування та рухового режиму, розвантаження нижніх кінцівок під час сидіння, масажу, регуляції надмірної ваги, набраної під час вагітності. Усім жінкам надано опитувальники для самооцінки стану.

Жінкам як основної, так і контрольної груп запропоновано заповнити стимульний матеріал та в подальшому жінкам основної групи пройти програму психофізіологічної реабілітації. Група порівняння вела звичний спосіб життя вагітної та породіллі, не використовувала методів психокорекції та реабілітації. Розроблена групова програма психологічної підтримки розрахована на два місяці по два дні на тиждень. Після закінчення програми проведено тестування для визначення ефективності медичного та психологічного супроводу.

У своїй роботі з жінками використано методики тілесно-орієнтованої терапії, музикотерапії, дихальні практики та індивідуальні бесіди з клінічним психологом. Індивідуальні бесіди з клінічним психологом дають змогу визначити точки опори психокорекції та оцінювати проміжні результати психотерапевтичної роботи.

Повторне дослідження проведено через чотири тижні після пологів. Такий термін обрано для проходження первинної адаптації після пологів, налагодження грудного вигодовування та уникнення впливу первинного гормонального фону на психологічний та емоційний стан.

У дослідженні використано самостійно розроблену анкету щодо самооцінки емоційного та фізичного стану жінки, опитувальник PHQ 9 для скринінгової діагностики депресивного стану, опитувальник Спілберґера–Ханіна для діагностики особистісної та реактивної тривожності, опитувальник SF-36 для оцінки якості життя.

Опитувальник SF-36 для оцінки якості життя відображає загальний стан та ступінь задоволеності різними, важливими для людини сторонами життєдіяльності, на які впливає стан здоров'я. Анкета містить 36 запитань, згрупованих у 8 шкал: фізичне функціонування (PF); рольове функціонування, зумовлене фізичним станом (RP); больові відчуття (BP); загальний стан здоров'я (GH); життєздатність (суб'єктивна оцінка своїх сил та життєвої енергії) (VT); соціальне функціонування (SF); рольове функціонування, зумовлене емоційним станом (RE); психічне здоров'я (MH). Шкала балів становить від 0 до 100, чим вищий показник, тим краща оцінка рівня життя пацієнта. Загальна кількість балів визначає дві групи життя пацієнта: фізичний та психологічний компонент здоров'я (PH та MH).

Таблиця 1

Перебіг вагітності та пологів у жінок досліджуваних груп (%)

Параметр	Основна група (n=128)	Група порівняння (n=64)
Народження в терміні 37-40 тижнів	94,5	90,6
Народження дітей з оцінкою за шкалою Апгар нижче 7 балів на 1 хв	4,03*	10,9
Прееклампсія	3,9**	12,5
Загроза переривання вагітності	9,3**	23,4
Загроза передчасних пологів	7,03*	17,2
Абдомінальне розродження	8,6*	17,2
Епізіотомія	7,03*	15,6

Примітки: * – різниця показників щодо групи порівняння достовірна, $p<0,05$; ** – різниця показників щодо групи порівняння достовірна, $p<0,001$.

Таблиця 2

Основні скарги пацієнток у післяпологовому періоді (%)

Скарги	Основна група (n=128)	Група порівняння (n=64)
Емоційна лабільність	42,9*	84,3
Порушення сну	43,8*	75,0
Відчуття втоми	32,9*	81,3
Невдоволеність власним тілом	14,1*	25,0
Больові відчуття в нижніх кінцівках	8,6*	23,4
Посилення симптомів ВВ	7,1*	19,8

Примітка: * – різниця показників щодо групи порівняння достовірна ($p < 0,05$).

Таблиця 3

Рівень тривожності за методикою Спілбергера–Ханіна (%)

Тривожність	Основна група (n=128)	Група порівняння (n=64)
Особистісна	48,4	59,3
Реактивна	38,3	46,8

Опитувальник РНҚ 9 є скринінговою методикою для діагностики депресії та стану здоров'я, містить 9 запитань, які стосуються загального стану пацієнта та емоційної складової.

Опитувальник Спілбергера–Ханіна містить два блоки запитань щодо діагностики реактивної та особистісної тривожності, кожен блок складається з 20 запитань.

Дослідження виконано відповідно до принципів Гельсінської Декларації. Протокол дослідження ухвалено Локальним етичним комітетом усіх зазначених у роботі установ. На проведення досліджень отримано поінформовану згоду жінок.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Аналіз перебігу вагітності та пологів наведено в таблиці 1.

Як видно з даних таблиці 1, у жінок основної групи значно менша частота ускладнень перебігу вагітності, пологів та порушень стану новонародженого. Привертає увагу значно нижчий показник частоти прееклампсії та загрози переривання вагітності в основній групі. Це може бути пов'язане саме з комплексністю підходу: поєднання ангіопротекторних властивостей препарату Флебодія (позитивний вплив на мікроциркуляцію, блокування вироблення вільних радикалів, поліпшення лімфотоку, значний вплив на венозне повернення) і поліпшення психоемоційного стану вагітних у результаті проведення психологічного супроводу вагітної досвідченим медичним психологом.

Таблиця 4

Результати оцінки депресивності за методикою РНҚ 9 (%)

Показник	Основна група (n=128)	Група порівняння (n=64)
Пограничні значення	21,8	39,1
Депресивність	0,8	6,3

На першому етапі дослідження проведено аналіз основних скарг пацієнток у післяпологовий період (табл. 2).

За даними таблиці 2, післяпологовий період є як фізіологічним, так і психологічним випробуванням для жінки. Однак в основній групі достовірно нижча частота симптомів перевтоми, невдоволеності власним тілом, больових відчуттів. Слід зазначити, що в основній групі жінок майже удвічі нижча частота проведення оперативного розродження та застосування епізіотомії, що позитивно впливає на післяпологову адаптацію.

Аналіз рівня тривожності свідчить про завищені показники реактивної та особистісної тривожності, що пов'язано з новою соціальною роллю матері, а також наявністю фізичного дискомфорту, пов'язаного з проявами ВВ. Слід зазначити, що в основній групі відмічається позитивна тенденція до зниження рівня тривожності (табл. 3).

За результатами опитування за скринінговою методикою РНҚ 9, у жінок досліджених груп відмічаються як субдепресивні, так і депресивні стани, однак в основній групі ці показники достовірно нижчі (табл. 4).

Особливу увагу ми приділили визначенню якості життя пацієнток. Оскільки саме це дослідження є основним в оцінці якості клінічної та психологічної терапії. Результати первинного (до початку лікування та психокорекції) обстеження наведено в таблиці 5.

Як видно з даних таблиці 5, стартові показники в обох групах майже однакові.

Таблиця 5

Оцінка якості життя жінок досліджуваних груп до початку імплементації комплексу лікувально-профілактичних заходів

Показник	Основна група	Контрольна група
Фізичне функціонування	48±2,4	51±2,1
Рольове функціонування (фізичний аспект)	53±3,1	51±2
Біль	57±3,2	54±1
Загальний стан здоров'я	61±3,2	60±3,1
Життєздатність	59±3,2	58±2,4
Соціальне функціонування (психічний аспект)	56±2,8	58±2
Психічне здоров'я	68±3,6	53±3,4

Оцінка якості життя жінок досліджуваних груп після проведення комплексу лікувально-профілактичних заходів

Показник	Основна група	Група порівняння
Фізичне функціонування	68±2,4*	41±2,1
Рольове функціонування (фізичний аспект)	53±3,1*	32±2,3
Біль	12±3,2**	54±1
Загальний стан здоров'я	61±3,2*	32±3,1
Життєздатність	79±3,2**	34±2,4
Соціальне функціонування (психічний аспект)	78±2,1*	54±2,1
Психічне здоров'я	78±3,1*	53±3,4

Примітки: * – різниця показників щодо групи порівняння достовірна, $p < 0,05$; ** – різниця показників щодо групи порівняння достовірна, $p < 0,001$.

Результати оцінки якості життя жінок основної групи та групи порівняння після проведеного комплексу лікувально-профілактичних заходів наведено в таблиці 6.

Суб'єктивна оцінка власного стану та функціональної спроможності, соціалізації в жінок основної групи значно підвищилась. Водночас показники групи порівняння були навіть гіршими, ніж під час вагітності.

ВИСНОВКИ

Варикозна хвороба нижніх кінцівок під час вагітності має мультифакторну природу, її частота становить 30–40%, що потребує розробки комплексу лікувально-профілактичних заходів під час вагітності та в постнатальний період, включаючи зміни способу життя, проведення медикаментозного лікування і психологічного супроводу вагітної та породіллі.

У жінок високого кардіологічного ризику та ВВ при першій вагітності необхідно проводити УЗД вен нижніх кінцівок із метою оцінки функціонального стану поверхневих вен та прохідності глибоких вен, що дасть змогу належним чином проводити комплекс лікувально-профілактичних заходів щодо ВВ.

Оценка качества жизни у женщин высокого кардиологического риска с варикозной болезнью в послеродовом периоде В.В. Баранова, А.Ю. Лиманская, Ю.В. Давыдова

Цель – оценить качество жизни пациенток высокого кардиологического риска и с варикозной болезнью в послеродовый период; установить физический и психологический профиль женщин в первые месяцы после родов; разработать комплексный подход к коррекции психологических и клинических изменений.

Пациенты и методы. В исследование включены 128 женщин с сердечно-сосудистыми заболеваниями I класса WHO, у которых во время беременности диагностирована варикозная болезнь и которым назначен комплекс лечебно-профилактических мероприятий (основная группа). Группу сравнения составили 64 женщины с сердечно-сосудистыми заболеваниями I класса WHO, которые получали рутинные мероприятия. Всем женщинам проведено УЗИ поверхностных вен и проходимость глубоких вен нижних конечностей, оценку параметров свертывающей системы крови. В работе с женщинами использованы методики телесно-ориентированной терапии, музыкотерапии, дыхательные практики и индивидуальные беседы с клиническим психологом. В исследовании использованы самостоятельно разработанная анкета относительно самооценки эмоционального и физического состояния женщины, опросник PHQ 9 для скрининговой диагностики депрессивного состояния, опросник Спилберге-

Застосування венотонику Флебодія 600, який має антиоксидантну та гемореологічну активність, цілеспрямований тонізуючий вплив на периферичні вени, а також системний венотонічний ефект, у даній групі пацієнток сприяє не лише поліпшенню функціонування вен, але й, за рахунок подолання порушень мікроциркуляції, мінімізує виникнення певних акушерських ускладнень, у тому числі гіпертензивних розладів і загрози переривання вагітності.

Проведення комплексного психологічного супроводу вагітності в жінок із серцево-судинними захворюваннями і ВВ дозволяє на ранньому етапі виявити певні порушення психоемоційного стану таких жінок і розробити програму психокорекції.

Урахування мультифакторності виникнення ВВ під час вагітності, усвідомлення необхідності розробки комплексного підходу до профілактики та лікування судинних розладів у жінок із серцево-судинною патологією зумовило наукове обґрунтування та розробку комплексу лікувально-профілактичних заходів із включенням санологічних, медичних і психологічних складових, що сприяло поліпшенню якості життя жінок під час вагітності та в післяпологовий період.

ра–Ханина для диагностики личностной и реактивной тревожности, опросник SF-36 для оценки качества жизни.

Результаты. Проведение комплексного психологического сопровождения беременности у женщин с сердечно-сосудистыми заболеваниями и варикозной болезнью позволяет на раннем этапе выявить определенные нарушения психоэмоционального состояния таких женщин и разработать программу психокоррекции.

Применение венотоника Флебодия 600, который имеет антиоксидантную и гемореологическую активность, целенаправленное тонизирующее влияние на периферические вены, а также системный венотонический эффект, в основной группе пациенток способствует не только улучшению функционирования вен, но и, за счет преодоления нарушений микроциркуляции, минимизирует возникновение определенных акушерских осложнений, в том числе гипертензивных расстройств и угрозы прерывания беременности.

Выводы. С учетом мультифакторности возникновения варикозной болезни во время беременности, а также необходимости разработки комплексного подхода к профилактике и лечению сосудистых расстройств у женщин с сердечно-сосудистой патологией научно обоснован и разработан комплекс лечебно-профилактических мероприятий с включением санологических, медицинских и психологических составляющих, что способствовало улучшению качества жизни женщин во время беременности и в послеродовый период.

Ключевые слова: беременные, высокий кардиологический риск, варикозная болезнь.

Quality of life assessment in women with high risk of cardiologic and varicose vein diseases in postpartum period

V.V. Baranova, A.Yu. Limanskaya, Yu.V. Davydova

Objective is to assess the quality of life of the high-risk patients of cardiologic and varicose vein diseases in postpartum period; to establish the physical and psychological profile of women in the first months after childbirth; to develop a comprehensive approach to the correction of psychological and clinical changes.

Material and methods. The research included 128 women with cardiovascular diseases of grade I according to WHO, in whom across the pregnancy varicose vein disease was diagnosed and they were administered the proposed complex of medical-preventive measures (the main group). The comparison group comprised 64 women with cardiovascular diseases of grade I (WHO), who received a routine treatment. All women were provided ultrasound of superficial veins and patency of deep veins of lower extremities, blood coagulation analyses. The methods of body-oriented therapy, music therapy, breathing techniques and individual counselling of clinical psychologist are used in management of these women. In this research the self-developed questionnaire on the women's self-esteem of emotional and physical condition, the Patient Health Questionnaire (PHQ)-9 for screening diagnostics of

depression, Spielberger-Khanin Anxiety Scale to identify personal and state anxiety, the questionnaire SF36 for assessment of the quality of life were used.

Results. Comprehensive psychological follow-up of the pregnant women with cardiovascular and varicose vein diseases allows detecting the certain violations of psychoemotional status at an early stage of such women and establishing the program of psychocorrection.

The use of vein tonic Phlebodia 600, which has antioxidant and haemorrhagic effects, tonic influence on peripheral veins, as well as system venotonic effect; in the main group it contributes not only to the improving of vein functioning, but due to overcoming the violations of microcirculation, it minimizes the emergence of certain obstetrical complications, including hypertension and threatening miscarriage.

Conclusions. Taking into account the set of factors of varicose vein disease origin across the pregnancy, as well as the need to develop a comprehensive approach to the prevention and treatment of vascular disorders in women with cardiovascular pathology, there was scientifically substantiated and developed a complex of medical and preventive measures using sanological, medical and psychological components, which contributed to the improvement of the quality of life of women across the pregnancy and in postpartum period.

Key words: pregnant women, high cardiologic risk, varicose disease.

Сведения об авторах

Баранова Виктория Владимировна – ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины», 04050, г. Киев, ул. П. Майбороды, 8

Лиманская Алиса Юрьевна – ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины», 04050, г. Киев, ул. П. Майбороды, 8; тел.: (044) 484-18-71

Давыдова Юлия Владимировна – ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины», 04050, г. Киев, ул. П. Майбороды, 8; тел.: (044) 484-18-71

СПИСОК ЛІТЕРАТУРА

1. Biomechanical response of varicose veins to elastic compression: a numerical study / C.P. Rohan, P. Badel, B. Lun [et al.] // J. Biomech. – 2013. – Vol. 46 (3). – P. 599–603.
2. First epidemiological data for venotronics in pregnancy from the EFMERIS database / I. Lacroix, A.B. Beau, C. Hurault-Delarue [et al.] // Phlebology. – 2016. – Jun.; Vol. 31 (5). – P. 344–348.
3. Goulart V.B. Anatomical and physio-

- logical changes in the venous system of lower limbs in pregnant women and findings associated with the symptomatology / V.B. Goulart, A.C.V. Cabral, Z. Reis // Arch. Gynecol. Obstet. – 2013. – Vol. 288. – P. 73–78. Google Scholar CrossRef, Medline.
4. Hemodynamic changes at the saphenofemoral junction during the application of a below-knee graduated compression stocking / C.R. Lattimer, M. Azzam, E. Kalodiki,

- G. Geroulakos // Dermatol. Surg. – 2012. – Vol. 38 (12). – P. 1991–1997.
5. Lohr J.M. Venous disease in women: epidemiology, manifestations, and treatment / J.M. Lohr, R.L. Bush // J. Vasc. Surg. – 2013. – Vol. 57. – 37S–45S. Google Scholar CrossRef, Medline.
6. Postpartum Varicose Veins: Supplementation with Pycnogenol or Elastic Compression-A 12-Month

- Follow-Up. / G. Belcaro, M. Dugall, R. Luzzi [et al.] // Int. J. Angiol. – 2017. – Mar.; Vol. 26 (1). – P. 12–19. doi: 10.1055/s-0003–1363784. Epub 2014 May 29.
7. Ropacka-Lesiak M. Risk factors for the development of venous insufficiency of the lower limbs during pregnancy-part 1 [in Polish] / M. Ropacka-Lesiak, J. Kasperczak, G.H. Breborowicz // Ginek. Pol. – 2012. – Vol. 83 (12). – P. 939–942.

ПОЛІЖИНАКС

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

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

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

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

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

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

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

Новий погляд на проблему діагностики післяпологових гнійно-запальних захворювань

О.В. Булаченко¹, Л.Р. Остап'юк¹, В.О. Рудь¹, А.С. Волошиновський², Т.С. Малий²

¹Вінницький національний медичний університет імені М.І. Пирогова

²Львівський національний університет імені І.Франка

Післяпологові інфекційні захворювання посідають друге місце (ВООЗ, 2016) у структурі материнської смертності та ускладнюють перебіг післяпологового періоду. Більшість існуючих на сьогодні методів дають змогу діагностувати захворювання за наявності вже розгорнутої клінічної картини.

Мета дослідження: удосконалення діагностики та прогнозування розвитку післяпологового ендометриту шляхом застосування методу флуоресцентної спектроскопії.

Матеріали та методи. Основна група – 120 породіль з післяпологовим ендометритом, контрольна група – 38 породіль з неускладненим перебігом післяпологового періоду. Проведено дослідження їхньої сироватки крові за допомогою методу флуоресцентної спектроскопії.

Результати. У рамках проведеного дослідження незалежними прогностичними факторами виникнення післяпологового ендометриту є запальні захворювання нижнього відділу статевих шляхів ($p=0,01$), наявність аномалій половової діяльності ($p=0,006$) та TORCH-інфекцій ($p=0,001$). Достовірними маркерами діагностики післяпологового ендометриту є зниження інтенсивності флуоресценції сироватки крові ($p<0,0001$) та зсуви λ_{\max} в довгохвильову область ($p=0,007$).

Висновки. Використання спектрально-флуоресцентних маркерів сироватки крові у комплексній діагностиці післяпологового ендометриту дозволяє достовірно діагностувати виникнення та прогнозувати перебіг захворювання, у тому числі й у процесі лікування.

Ключові слова: ендометрит, післяпологові гнійно-запальні захворювання, метод флуоресцентної спектроскопії.

Акушерський сепсис становить 19,7% серед причин материнської смертності, поступаючись частотою лише екстрагенітальній патології (22,7%). Близько 80 % летальних наслідків поширених форм післяпологової інфекції зумовлені несвоєчасною діагностикою, пізнім хірургічним втручанням, неповним обсягом інтенсивної терапії [14]. Парадоксальним виглядає той факт, що у світі на тлі покращення якості надання медичної допомоги, особливо в акушерській практиці, зростає поширеність післяпологових гнійно-запальних захворювань. Розродження вагітних шляхом кесарева розтину [3] збільшує ризик післяпологових гнійно-запальних захворювань у 5–20 разів. Частота кесарева розтину у сучасному акушерстві, за даними українських авторів, за останні 10 років зросла до 16% [12], а в Сполучених Штатах Америки – до 31,1% [16]. Материнська смертність у разі розродження шляхом кесарева розтину є значно вищою, ніж при усіх видах вагінальних пологів [12].

З іншого боку, зміна етіологічної структури післяпологових ендометритів (ПЕ) з підвищенням частоти вірусної і умовно-патогенної флори зумовлює зростання резистентності флори до фармакотерапії, трансформацію клінічної симптоматики у бік стертих форм (10–40%) і атипового перебігу [10]. Очевидним є негативний вплив післяпологових

гнійно-запальних захворювань на подальшу репродуктивну функцію жінок, що є важливою медико-соціальною проблемою [2]. Слід відзначити, що більшість існуючих на сьогодні методів дають змогу діагностувати захворювання за наявності вже розгорнутої клінічної картини.

Необхідно також відзначити, що у найближчій перспективі не слід очікувати зменшення кількості гнійно-запальних захворювань. Незважаючи на значну кількість наукових розробок щодо покращення діагностики післяпологових гнійно-запальних захворювань, ця проблема на сьогодні продовжує залишатися досить актуальною і остаточно не вирішеною, а частота цієї патології продовжує зростати. Запізнена діагностика та нераціональне ведення породіль з ПЕ можуть призвести до поширення інфекції аж до розвитку генералізованих її форм. Ураховуючи тенденції до поширення післяпологових гнійно-запальних захворювань, зокрема ПЕ, актуальною є подальше розроблення методів, що дозволяють діагностувати захворювання вже на початковому етапі, ще до появи розгорнутої клінічної картини.

У наших попередніх роботах проводилася апробація використання методу флуоресцентної спектроскопії (МФС) для діагностики гнійно-запальних ускладнень та сепсису у хірургічній [9, 11] практиці, для діагностики ендогенної інтоксикації при опіковій травмі [6] та в акушерсько-гінекологічній [1, 5, 7, 15] практиці.

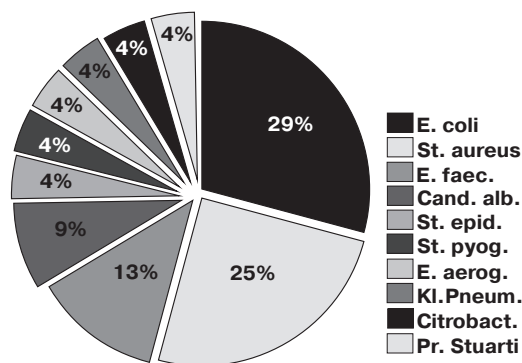
Мета дослідження: удосконалення діагностики та прогнозування розвитку післяпологового ендометриту шляхом застосування МФС.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

У рамках даного дослідження було визначено основні прогностичні фактори розвитку ПЕ та обґрунтовано доцільність використання МФС для його діагностики. Клінічною базою дослідження було гінекологічне відділення № 2 Вінницького міського клінічного пологового будинку № 2, а експериментальною базою – лабораторія люмінесценції кафедри експериментальної фізики Львівського національного університету імені Івана Франка.

Було сформовано наступні групи хворих. В основну групу увійшли 120 породіль з ПЕ. Для розроблення більш чітких критеріїв та оцінювання ефективності запропонованого нами методу у рамках даного дослідження породіллі основної групи були розподілені на 3 підгрупи: перша підгрупа – 53 породіллі з ПЕ, друга підгрупа – 38 осіб з ПЕ і лохіометрою чи гематометрою, третя підгрупа – 29 породіль з ПЕ і лактостазом.

Критеріями включення у дослідження був гістологічно верифікований діагноз ПЕ у породіль у післяпологовий період після одноплідної вагітності, згода жінок та можливості їхньої участі у дослідженні. Критеріями виключення був післяпологовий період після багатоплідної вагітності, після антенатальної загибелі плода, соматичні захворювання у стадії декомпенсації, наявність в анамнезі у породіль пер-



Мал. 1. Верифіковані збудники у породіллі з ПЕ

винного імунodefіциту, ВІЛ-інфекції, туберкульозу (легеневого та позалегового), цукрового діабету та онкологічної патології.

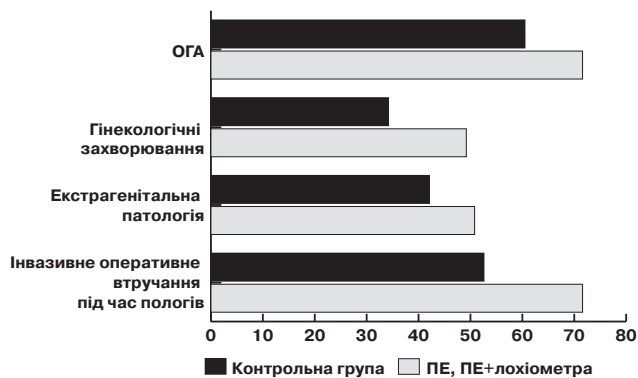
У контрольну групу увійшли 38 породіллі з неускладненим перебігом післяпологового періоду.

Для дослідження використано клінічні, лабораторні, біохімічні, інструментальні методи (сонографічне дослідження матки та яєчників, бактеріологічне дослідження вмісту порожнини матки, гістологічне дослідження ендометрія, МФС) та математично-статистичні методи.

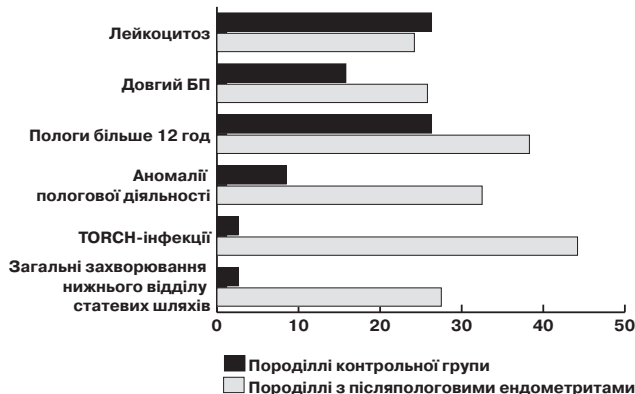
РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Було вивчено прогностичні фактори виникнення ПЕ шляхом дослідження даних анамнезу, особливостей перебігу вагітності, пологів, післяпологового періоду та результатів лабораторно-інструментального обстеження (усього 40 параметрів) у породіллі основної та контрольної груп.

Запальні захворювання нижнього відділу статевих шляхів були виявлені для підгрупи з ПЕ – у 17 (32,1%) хворих (ВР 17,47; 95% ДІ [2,21–138,24]; $p=0,007$), для підгрупи з ПЕ+лохіометра, гематометра – у 8 (21,1%) осіб (ВР 9,87; 95% ДІ [1,17–83,35]; $p=0,03$), а для підгрупи ПЕ+лактостаз – у 8 (2,8%) (ВР 14,1; 95% ДІ [1,65–120,61]; $p=0,02$) пацієнток. Аномалії пологової діяльності діагностували під час пологів у 15 породіллі з ПЕ – 28,3% (ВР 4,07; 95% ДІ [1,09–15,19]; $p=0,04$), у 13 осіб з ПЕ+лохіометра, гематометра – 34,2% (ВР 6,07; 95% ДІ [1,56–23,55]; $p=0,01$) та в 11 осіб з ПЕ+лактостаз – 37,9% (ВР 7,13; 95% ДІ [1,76–28,84]; $p=0,006$). TORCH-



Мал. 3. Прогностичні фактори виникнення ПЕ (підгрупи ПЕ, ПЕ+лохіометра, гематометра)



Мал. 2. Незалежні прогностичні фактори розвитку ПЕ

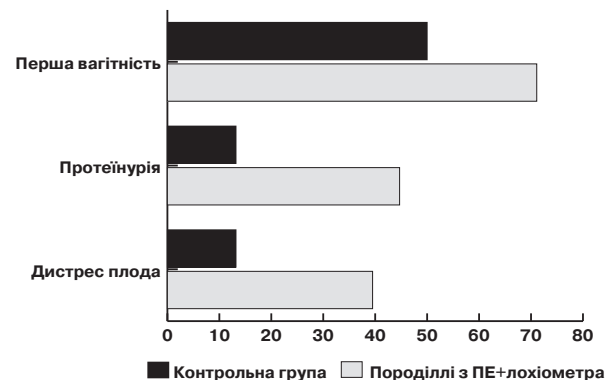
інфекції виявляли у 28 породіллі з ПЕ – 52,8% (ВР 41,44; 95% ДІ [5,29–324,56]; $p=0,0004$), у 16 з ПЕ+лохіометра, гематометра – 42,1% (ВР 26,91; 95% ДІ [3,33–217,14]; $p=0,002$) і у 9 пацієнток з ПЕ+лактостаз – 31,0% (ВР 16,65; 95% ДІ [1,97–141,014]; $p=0,01$).

У пацієнток основної групи під час проведення бактеріологічного дослідження вмісту порожнини матки був верифікований спектр мікроорганізмів, представлених на мал. 1. Серед збудників інфекцій, виділених з матки під час проведення бактеріологічного дослідження, у 30% було висіяно Escherichia coli, у 26% – Staphylococcus aureus, у 12% – Enterococcus faecalis, у 8% – Candida albicans. Питома вага інших збудників була незначною.

Незалежними прогностичними факторами виникнення ПЕ в рамках проведеного дослідження є запальні захворювання нижнього відділу статевих шляхів ($p=0,01$), наявність аномалій пологової діяльності ($p=0,006$) та TORCH-інфекції ($p=0,001$) (мал. 2). Тривалість пологів більше 12 год, наявність довгого безводного періоду (БП) та лейкоцитозу не були статистично достовірними ознаками виникнення ПЕ.

Для підгруп ПЕ і ПЕ+лохіометра, гематометра незалежними факторами ризику розвитку ПЕ є також наявність інвазивних оперативних втручань під час пологів, екстрагенітальної патології, гінекологічних захворювань та обтяженого гінекологічного анамнезу (ОГА) (мал. 3).

Для підгрупи ПЕ+лохіометра, гематометра незалежними факторами ризику розвитку ПЕ є також наявність дистресу плода, протеїнурії та перша вагітність (мал. 4).



Мал. 4. Прогностичні фактори виникнення ПЕ у підгрупі ПЕ+лохіометра, гематометра

Таблиця 1

Показники інтенсивності флуоресценції сироватки крові у породіль з ПЕ і породіль контрольної групи

Інтенсивність флуоресценції (I_{ϕ})	Контрольна група, n=38		Ендометрит, n=53		Ендометрит + лохіометра, гематометра, n=38		Ендометрит + лактостаз, n=29		Патологія загалом
	n	%	n	%	n	%	n	%	
У нормі	23	60,5	6	11,3	3	7,9	2	6,9	11
Знижена	15	39,5	47	88,7	35	92,1	27	93,1	109

Таблиця 2

Показники положення максимуму флуоресценції (λ_{\max}) сироватки крові у породіль з ПЕ і породіль контрольної групи

Положення максимуму флуоресценції (λ_{\max})	Контрольна група, n=38		Ендометрит, n=53		Ендометрит + лохіометра, гематометра, n=38		Ендометрит + лактостаз, n=29		Патологія загалом
	n	%	n	%	n	%	n	%	
У нормі	37	97,4	27	50,9	28	73,7	19	65,5	74
Довгохвильовий зсув	1	2,6	26	49,1	10	26,3	10	34,5	46

Таблиця 3

Чутливість та специфічність методів дослідження з діагностики ПЕ

Метод діагностики	Чутливість, %	Специфічність, %
МФС, n=45	100	80,0
Визначення СРБ, n=45	92,9	41,2
Визначення лейкоцитозу, n=45	73,3	10,0

Таблиця 4

Визначення позитивних та негативних відношень ймовірності у діагностиці ПЕ

Метод діагностики	Позитивні відношення ймовірності	Негативні відношення ймовірності
МФС, n=45	5,0	0
Визначення СРБ, n=45	1,6	0,2
Визначення лейкоцитозу, n=45	0,81	2,7

Таблиця 5

Показники позитивної та негативної прогностичної цінності методик діагностики ПЕ

Метод діагностики	Позитивна прогностична цінність, %	Негативна прогностична цінність, %
МФС, n=45	94,6	100,0
Визначення СРБ, n=45	72,2	77,8
Визначення лейкоцитозу, n=45	71,0	11,1

У даному дослідженні у рамках МФС було проведено дослідження сироватки крові (СК) породіль з ПЕ та контрольної групи. Проводили збудження зразків їхньої СК світлом з довжиною хвилі $\lambda_{\text{до}} = 280$ нм, що відповідає світінню сироваткового альбуміну людини, зокрема амінокислоти триптофану. Фактично під час дослідження було отримано спектр флуоресценції (СФ) сироваткового альбуміну пацієнтів. За наявності ендогенної інтоксикації в організмі відбуваються конформаційні зміни молекул альбуміну. Частина молекул альбуміну зв'язується з продуктами метаболізму бактерій, тому більше не може виконувати свої функції, а його ефективна концентрація знижується, хоч загальна концентрація не змінюється. Такі зміни можна реєструвати за допомогою МФС.

Основними показниками отриманих СФ СК є інтенсивність флуоресценції (I_{ϕ}) та положення максимумів смуг флуоресценції (λ_{\max}). У динаміці вони належним чином корелюють зі станом хворих, а саме: у разі покращання їхнього стану відбувалося підвищення інтенсивності флуоресценції та короткохвильовий зсув смуги флуоресценції. У разі погіршення стану – зниження інтенсивності та довгохвильовий зсув λ_{\max} . Ця ознака є прогностично несприятливою, що вимагає негайного призначення адекватного лікування,

оскільки такі зміни СФ СК є індикатором загрози виникнення септичних станів у породіль [4, 8, 13]. У групі хворих з ПЕ середні показники I_{ϕ} перебували у межах 0,71 в.о., а положення максимуму було 335,39 нм. У групі породіль з ПЕ+лохіометра, гематометра середні значення I_{ϕ} становили 0,74 в.о., а $\lambda_{\max} = 334$ нм. У групі породіль з ПЕ+лактостаз середні показники I_{ϕ} становили 0,73 в.о., а $\lambda_{\max} = 335,45$ нм.

У табл. 1 представлено результати дослідження I_{ϕ} СК породіль основної та контрольної груп дослідження.

У табл. 2 представлені результати дослідження положення максимумів флуоресценції (λ_{\max}) СФ СК хворих основної та контрольної груп.

Установлено, що у 109 (90,8%) пацієток основної групи відбулося зниження I_{ϕ} СК ($p < 0,0001$), а у 46 (38,3%) – довгохвильовий зсув СФ СК ($p = 0,007$; статистично достовірні відмінності). Отже, вивчення СФ СК породіль з ПЕ допомогло оцінити важкість стану хворих з ПЕ і вжити ефективних заходів з метою профілактики акушерського сепсису. Отримані закономірності СФ СК фіксували за 24–48 год до появи виражених клінічних проявів захворювання.

Для оцінювання валідності МФС було проведено визначення його чутливості та специфічності, позитивних та нега-

тивних відношень ймовірності та визначення позитивної та негативної прогностичної цінності порівняно з визначенням показників лейкоцитозу та С-реактивного білка (СРБ).

Як видно з табл. 3, для МФС чутливість становила 100% (для СРБ – 92,9%, для лейкоцитозу – 73,3%), а специфічність – 80,0% (для СРБ – 41,2% та для лейкоцитозу – 10,0%) відповідно.

Як видно з табл. 4, позитивні відношення ймовірності для МФС становили 5,0, а негативні відношення ймовірності – 0, тоді як для СРБ відповідні показники становили 1,6 та 0,2, а для лейкоцитозу – 0,81 та 2,7 відповідно.

Як видно з табл. 5, позитивна прогностична цінність для МФС була вищою і становила 94,6% (для СРБ – 72,2%, для лейкоцитозу – 71,0%). Негативна прогностична цінність для МФС становила 100% (для СРБ – 77,8%, для лейкоцитозу – 11,1%).

ВИСНОВКИ

Незалежними прогностичними факторами виникнення післяпологового ендометриту (ПЕ) є запальні захворювання нижнього відділу статевих шляхів ($p=0,01$), на-

явність аномалій пологової діяльності ($p=0,006$) та TORCH-інфекцій ($p=0,001$). Вивчено спектрально-флуоресцентні характеристики сироватки крові (СК) у породіль з ПЕ. Установлено, що у 90,8% пацієнток відбувалося зниження інтенсивності флуоресценції СК ($p<0,0001$), а у 38,3% – довгохвильовий зсув СФ СК ($p=0,007$). Отримані результати свідчать, що спектрально-флуоресцентні характеристики СК є надійним маркером діагностики гнійно-запальних захворювань в акушерсько-гінекологічній практиці. Їхнє дослідження в динаміці дозволяє вчасно призначити ефективне лікування та запобігти розвитку акушерського сепсису.

На підставі детального аналізу отриманих результатів встановлено, що використання методу флуоресцентної спектроскопії (МФС) у породіль групи ризику (чутливість методу 100%, специфічність – 80,0%, позитивне відношення ймовірності – 5,0, прогностична позитивна цінність – 94,6% та прогностична негативна цінність – 100%) дозволять достовірно діагностувати ПЕ та прогнозувати формування післяпологової септичної патології.

Новый взгляд на проблему диагностики послеродовых гнойно-воспалительных заболеваний

О.В. Булаченко, Л.Р. Остапук, В.О. Рудь, А.С. Волошинский, Т.С. Малий

Послеродовые инфекционные заболевания занимают второе место (ВОЗ, 2016) в структуре материнской смертности и осложняют течение послеродового периода. Большинство существующих сегодня методов позволяют диагностировать заболевания при наличии уже развернутой клинической картины.

Цель исследования: совершенствование диагностики и прогнозирования развития послеродового эндометрита путем применения метода флуоресцентной спектроскопии.

Материалы и методы. Основная группа – 120 рожениц с послеродовым эндометритом, контрольная группа – 38 рожениц с неосложненным течением послеродового периода. Проведено исследование их сыворотки крови с помощью метода флуоресцентной спектроскопии.

Результаты. В рамках проведенного исследования независимыми прогностическими факторами возникновения послеродового эндометрита являются воспалительные заболевания нижнего отдела половых путей ($p=0,01$), наличие аномалий родовой деятельности ($p=0,006$) и TORCH-инфекций ($p=0,001$). Достоверными маркерами диагностики послеродового эндометрита является снижение интенсивности флуоресценции сыворотки крови ($p<0,0001$) и смещение I_{\max} в длинноволновую область ($p=0,007$).

Заключение. Использование спектрально-флуоресцентных маркеров сыворотки крови в комплексной диагностике послеродового эндометрита позволяет достоверно диагностировать возникновение и прогнозировать течение заболевания, в том числе и в процессе лечения.

Ключевые слова: эндометрит, послеродовые гнойно-воспалительные заболевания, метод флуоресцентной спектроскопии.

A new view on the diagnosis of purulent-inflammatory diseases after childbirth

O. V. Bulavenko, L. R. Ostapuk, V. O. Rud, A. S. Voloshinovskii, T. S. Malyi

Postpartum infectious diseases are ranked second (WHO, 2016) in the structure of maternal mortality and complicate postpartum period. Most of the existing methods allow to diagnose diseases in the presence of an already deployed clinical picture.

The objective: of the work is to improve the diagnosis and prediction of postpartum endometritis by applying the method of fluorescence spectroscopy.

Materials and methods. The main group is 120 women in the postpartum period with postpartum endometritis, the control group is 38 women with uncomplicated postpartum period. A study of their blood serum was carried out using the method of fluorescence spectroscopy.

Results. Within the framework of the study, independent prognostic factors of the emergence of postpartum endometritis are inflammatory diseases of the lower department of the genital tract ($p=0,01$), abnormalities of labor ($p=0,006$) and TORCH infections ($p=0,001$). True markers for diagnosis of postpartum endometritis are the reduction in blood serum fluorescence intensity (IF) ($p<0,0001$) and the shift in magnitude I_{\max} to the long-wave region ($p=0,007$).

Conclusion. The use of spectrum-fluorescent blood serum markers in the comprehensive diagnosis of postpartum endometritis allows to diagnose reliably the onset and to predict the course of the disease, including the treatment process.

Key words: endometritis, postpartum purulent inflammatory diseases, method of fluorescence spectroscopy.

Сведения об авторах

Булаченко Ольга Васильевна – Кафедра акушерства и гинекологии № 2 Винницкого национального медицинского университета имени Н.И. Пирогова, 21018, г. Винница, ул. Пирогова, 56; тел.: (0432) 57-03-60, (0432) 35-32-16, факс (0432) 67-01-91. E-mail: remedin@gmail.com

Остапук Леся Романовна – Кафедра акушерства и гинекологии № 2 Винницкого национального медицинского университета имени Н.И. Пирогова, 21018, г. Винница, ул. Пирогова, 56; тел.: (067) 712-55-49. E-mail: lesya_ost@ukr.net

Рудь Виктор Алексеевич – Кафедра акушерства и гинекологии № 2 Винницкого национального медицинского университета имени Н.И. Пирогова, Винницкий городской клинический родильный дом № 2, 21018, г. Винница, ул. 50-летия Победы, 20; тел.: (0432) 57-99-29. E-mail: dr.vrud@gmail.com

Волошинский Анатолий Степанович – Кафедра экспериментальной физики Львовского национального университета имени Ивана Франко, 79000, г. Львов, ул. Университетская, 1; тел.: (032) 260-34-02, факс (032) 261-41-07. E-mail: avolosh@ukr.net

Малий Тарас Сергеевич – Кафедра экспериментальной физики Львовского национального университета имени Ивана Франко, 79000, г. Львов, ул. Университетская, 1; тел.: (032) 260-34-02, факс (032) 261-41-07. E-mail: m24tar@gmail.com

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Апробація методу флуоресцентної спектроскопії для діагностики післяпологових гнійно-септичних ускладнень / О.В. Булаченко, Л.Р. Остап'юк, В.О. Рудь [та ін.] // Вісник ВНМУ. — 2015. — Т. 19, № 1. — С. 161–167.
2. Бойчук А.В. Мікст-інфекція в акушерстві й гінекології та сучасні підходи до лікування / А.В. Бойчук // Медицина неотложных состояний. — 2015. — № 6 (69). — С. 92–95.
3. Булаченко О.В., Остап'юк Л.Р. Актуальність питання діагностики післяпологових гнійно-септичних ускладнень в сучасній акушерській практиці / О.В. Булаченко, Л.Р. Остап'юк // Вісник морфології. — 2011. — Т. 17, № 3. — С. 666–669.
4. Вдосконалення ранньої діагностики гнійно-септичних ускладнень [Текст]: інформаційний лист / Вінницький національний медичний університет імені М.І. Пирогова МОЗ України — К., 2014. — 4 с.
5. Діагностика післяпологових гнійно-септичних ускладнень методом флуоресцентної спектроскопії / О.В. Булаченко, Л.Р. Остап'юк, В.О. Рудь [та ін.] // Здоровье женщины. — К., 2015. — № 4 (100). — С. 63–65.
6. Застосування методу флуоресцентної спектроскопії в діагностиці ендогенної інтоксикації при опіковій травмі / В.С. Савчин, Л.Р. Остап'юк, А.В. Волошиновський [та ін.] // Клінічна хірургія. — К., 2016. — № 6. — С. 68–70.
7. Обґрунтування доцільності застосування методу флуоресцентної спектроскопії в комплексній діагностиці післяпологового ендометриу / О.В. Булаченко, Л.Р. Остап'юк, В.О. Рудь [та ін.] // Здоровье женщины. — К., 2016. — № 3 (109). — С. 71–75.
8. Пат. № 76953 Україна А61В 17/00 G01N 33/48, G01N 21/64 Спосіб ранньої діагностики гнійно-септичних ускладнень за допомогою методу флуоресцентної спектроскопії / І.Д. Герич, О.В. Булаченко, Л.Р. Остап'юк, А.С. Волошиновський, С.В. Мягкота, заявник та патентовласник Вінницький національний медичний університет. — № 201207441; заявл. 19.06. 2012; опубл. 25.01.2013, Бюл. № 2.
9. Перспективи діагностики сепсису і гнійно-септичних ускладнень: метод флуоресцентної спектроскопії / І.Д. Герич, Л.Р. Остап'юк, В.В. Вашук [та ін.] // Вісник Української медичної стоматологічної академії. — 2009. — Т. 9, № 1. — С. 248–256.
10. Профилактика плацентарной дисфункции с позиции индивидуальных особенностей организма женщины / Запорожан В.П., Мищенко В.П., Руденко И.В. [и др.] // Здоровье женщины. — К., 2012. — № 9 (75). — С. 114–117.
11. Спектрально-люмінесцентні маркери верифікації, важкості та прогнозу гострої запальної абдомінальної патології / І.Д. Герич, Л.Р. Остап'юк, В.В. Вашук [та ін.] // Галицький лікарський вісник. — 2012. — Т. 19, № 3 (частина 2). — С. 25–27.
12. Тарасюк О.К. Абдомінальне розродження в сучасному акушерстві / О.К. Тарасюк // Збірник наукових праць асоціації акушерів-гінекологів України. — 2015. — № 2 (36). — С. 276–277.
13. Флуоресцентна спектроскопія: можливості застосування в медичній практиці / І.Д. Герич, О.В. Булаченко, Л.Р. Остап'юк [та ін.]. — Л.: Ліра-Прес, 2015. — 366 с.
14. Acosta CD Severe maternal sepsis in the UK, 2011-2012: a national case-control study / CD Acosta, JJ Kurinczuk, DN Lucas // PLoS Med. 2014; 11(7): e1001672.
15. Gerych I. Spectral-fluorescent properties of serum as a reliable marker for early diagnosis of sepsis / I. Gerych, O. Bulavenko, L. Ostapiuk // Journal of Gynecology and Obstetrics. — 2014. — V. 2, № 5. — P. 71–74. [Електронний ресурс] Режим доступу doi: 10.11648/j.jgo.20140205.11.
16. Risk factors for wound disruption following cesarean delivery / A. Subramaniam [et al.] // J. Matern. Fetal. Neonatal. Med. — 2014. — Vol. 27, Issue 12. — P. 1237–1240.

Стаття постулила в редакцію 13.11.17

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

Критические случаи материнской смертности – тяжелое акушерское осложнение, отражающее качество оказанных медицинских услуг

Ю.В. Дондюк

Государственный Университет Медицины и Фармации им. Николая Тестемицану, г. Кишинев, Республика Молдова

Аудит критических случаев материнской смертности и материнских смертей является значимым методом оценки акушерской помощи как в развитых, так и в развивающихся странах.

Цель исследования: оценка качества оказанных медицинских услуг в многоуровневой перинатальной системе здравоохранения посредством установления несоответствия существующим стандартам медицинской помощи в случаях тяжелых акушерских осложнений и материнских смертей.

Материалы и методы. В ходе проведенного ретроспективного исследования были проанализированы все случаи тяжелых акушерских осложнений и материнских смертей, зарегистрированных в Перинатальных центрах II и III уровня Республики Молдова за 2009–2014 гг. Для оценки уровня оказания медицинской помощи были подсчитаны и оценены следующие показатели: соотношение критических случаев материнской смертности к материнским потерям; показатель смертности для каждого акушерского состояния или осложнения.

Результаты. В Перинатальных центрах II и III уровня Республики Молдова на протяжении 6 лет были зарегистрированы 154 651 роды, из которых выявлен 2881 критический случай материнской смертности и 21 – летальных исходов. Общий показатель смертности составил 0,72%, а показатель смертности от прямых акушерских причин – 0,48%, при этом в 92,86% эти потери были предотвратимы. Частота «едва не погибших» матерей, получивших неадекватную медицинскую помощь, составила 81,85%. Наиболее частые причины оказания некачественной медицинской помощи пациенткам с тяжелой акушерской патологией были обусловлены человеческими факторами (82,48%), такими, как недостатки коллективной работы и взаимодействия персонала, отсутствие необходимых клинических навыков для своевременной и правильной диагностики, запоздалое оказание медицинской помощи пациенткам, нуждающимся в срочной помощи, несоблюдение клинических протоколов.

Заключение. Очень высокая частота предотвратимых случаев критических состояний и материнской смертности, выявленных в результате проведенного исследования, диктует необходимость проведения комплексных мероприятий и разработки стратегии, направленных на обеспечение медицинских учреждений квалифицированными специалистами, организации постоянных тренингов и экспертиз, что способствуют оказанию качественной, безопасной акушерской помощи и снижению материнской заболеваемости и смертности.

Ключевые слова: тяжелая материнская заболеваемость, критические случаи материнских потерь, материнская смертность.

На протяжении последнего десятилетия в системе здравоохранения Республики Молдова были проведены существенные реформы. Учрежденческая и организационная структуры этой системы были существенно измене-

ны с учетом новых тенденций и международных стандартов, а также рекомендаций организаций-доноров в области здравоохранения [17]. Важным компонентом реформ в службе охраны материнства и детства явилось внедрение трехуровневой системы перинатальной помощи, что включило создание Перинатальных центров I, II и III уровня.

В Республике Молдова длительное время основным показателем, характеризующим акушерскую помощь, была материнская смертность, которая представляет собой лишь вершину айсберга. В то же время многие женщины пережили серьезные осложнения беременности, родов, послеродового периода, которые в будущем привели к неблагоприятным последствиям различной степени выраженности. В большинстве случаев эти осложнения обусловлены теми же факторами, которые и вызывают летальный исход [8, 12]. Исследование материнской смертности, по мнению экспертов, все менее информативно для разработки стратегий улучшения здоровья матери [9]. Поиск новых критериев оценки качества акушерской медицинской помощи побудил исследователей обратить внимание и на тяжелую акушерскую заболеваемость (near miss). В последние годы аудит критических состояний в акушерстве и случаев материнской смертности стал общепринятым процессом определения качества акушерской помощи во многих странах.

Некоторая часть специалистов предложила определить специфические показатели тяжелой акушерской заболеваемости и оценки качества медицинской помощи. Так, S. Bewley и соавторы предложили для этих целей использовать соотношение заболеваемости к смертности [3]. В то же время L. Sau и соавторы считают, что соотношение между числом критических случаев материнской смертности и материнскими потерями является эффективным показателем оценки качества медицинского обслуживания, независимо от того, оказана ли эта помощь во время беременности или в родах [12, 13]. В своих сообщениях H. Vandegrug и соавторы описали индекс смертности, который определяется как соотношение между числом материнских смертей и суммой материнских смертей со случаями near miss [15]. Все эти составляющие имеют преимущество, которое позволяет не только сравнивать показатели работы медицинских учреждений и подразделений, но и динамику их развития во временном промежутке.

Цель исследования: оценка качества оказанных медицинских услуг в многоуровневой перинатальной системе здравоохранения посредством установления несоответствия существующим стандартам медицинской помощи в случаях тяжелых акушерских осложнений и материнских смертей.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Данное исследование является ретроспективным дескриптивного типа. На основании протоколов проведенного акушерского аудита первичной медицинской документации (историй болезни) были проанализированы все кри-

тические случаи и случаи материнской смерти, зарегистрированные в Перинатальных центрах II и III уровня Молдовы за 2009–2014 гг. Проверена правильность оказания срочной акушерской помощи в соответствии с Национальными гидами и Протоколами. Для оценки уровня медицинского обслуживания пациенток были подсчитаны следующие показатели [2, 10, 15]:

- соотношение критических случаев материнских потерь к материнской смертности (представляет собой пропорцию между числом случаев *near miss* и материнской смертностью). Более высокое значение этого показателя указывает на качественную медицинскую помощь;

- индекс смертности для каждого акушерского состояния/осложнения, определяемый как соотношение количества материнских смертей в результате определенной акушерской патологии к сумме случаев *near miss* и материнских потерь, вызванных этим состоянием, выраженным в процентах.

Полученные данные были проанализированы, обработаны и интерпретированы с использованием простой описательной статистики и программ Microsoft Office Excel и «Epi info 2002». Исследование одобрено этическими комитетами включенных в исследование Перинатальных центров II и III уровня Республики Молдова. Все полученные данные были закодированы для обеспечения конфиденциальности.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

На протяжении 6 лет в Перинатальных центрах II и III уровня Республики Молдова были зарегистрированы 154 651 роды, из них в 2881 случае были выявлены акушерские критические состояния, а в 21 – материнские потери. От прямых акушерских причин погибли 14 пациенток (66,67%), от непрямых – 7 (33,34%). Анализ демографических характеристик женщин, включенных в исследование, показал, что в большинстве случаев возраст варьировал от 21 до 35 лет. При анализе места жительства установлено, что 56,23% случаев *near miss* и 85,71% погибших женщин проживали в сельской местности. Изучив сроки гестации, можно отметить, что в большинстве случаев *near miss* (53,77%) были зарегистрированы в последнем триместре беременности (>36 недель), в то же время 42,86% смертей матерей зафиксированы в послеродовой период. Наши результаты согласуются с данными Р. Роора и соавторов, которые показали, что 57,2% «едва не погибших» матерей с тяжелыми осложнениями находились в III триместре беременности, а в группе материнской смертности количество родильниц с послеродовым сепсисом было выше (7 случаев из 12) [10]. В настоящем исследовании среди причин высокого риска материнских потерь преобладали тяжелые гипертензивные состояния (преэклампсия/эклампсия – 68,48%), далее следовали массивные акушерские кровотечения (26,7%). Сепсис и дистоцию диагностировали реже – 1,91% и 0,62% соответственно.

Среди прямых акушерских причин материнской смертности преобладали сепсис (23,81%), акушерские кровотечения (19,05%) и тяжелые гипертензивные состояния, вызванные беременностью (19,05%). Реже констатировали другие причины, такие, как эмболия амниотической жидкостью – 4,76% (1 случай) и обострение сердечно-сосудистой патологии – 9,52% (2 случая). В результате пандемического гриппа А (H1N1) в Перинатальных центрах погибли 2 (9,52%) пациентки, от ВИЧ-инфекции и туберкулеза – по 1 (4,76%) летальному исходу соответственно. Некоторые авторы – М. Rozina М. и Н. Haleema выделяют акушерские кровотечения как наиболее распространенную

причину материнской смертности (83,3%). Причем все женщины, по их данным, находились в послеродовом периоде, инфекция послужила причиной 16,6% материнских потерь [11]. Авторы отмечают, что тяжелые акушерские осложнения чаще диагностировали при кровотечениях (55,7%), чем при инфекциях (5,6%), тогда как индекс смертности был выше при инфекциях (33,3%), чем при кровотечениях (17,2%) [11].

В отделения интенсивной терапии медицинских учреждений, включенных в исследование, были госпитализированы 66,16% пациенток из группы высокого риска материнской смертности и все (100%) погибшие женщины, у которых органная недостаточность развилась в 32,7% и 100% случаев соответственно. Продолжительность госпитализации в эти отделения пациенток с *near miss* варьировала от 3 до 42 дней, в среднем 11,22±4,3 дня.

Общий индекс смертности (общая смертность) в Перинатальных центрах II и III уровня составил 0,72%, а показатель смертности от прямых акушерских причин – 0,48%. Общее соотношение случаев материнской смертности и критических случаев материнских потерь за исследуемый период составило 1:137. Это говорит о том, что на каждые 137 женщин, переживших опасные для жизни осложнения, была зарегистрирована одна материнская смерть. Соотношение материнской смертности от прямых акушерских причин и числа случаев *near miss* в Перинатальных центрах II и III уровня составило 1:206, то есть на каждые 206 женщин, переживших тяжелые акушерские осложнения, была зарегистрирована 1 материнская смерть от прямой акушерской патологии. Неожиданным является тот факт, что это соотношение, отражающее общий уровень акушерской помощи, сопоставимо с данными, представленными европейскими странами, – 1:117–223 [6, 13, 16]. Это поставило под сомнение полученные результаты, исходя из существующего уровня материнской смертности в республике. В этом контексте представляют интерес данные М. Waterstone и соавторов, которые, анализируя случаи «едва не погибших» женщин в 19 родильных отделениях из 6 больниц Объединенного Королевства, сообщают о соотношении материнских потерь и случаев *near miss* как 1:118 [16].

Сравнительный анализ тяжелой акушерской патологии показал, что послеродовой сепсис как показатель смертности за исследуемый период составляет 8,33% и представляет собой значительную угрозу для выживания пациенток. Представленные результаты свидетельствуют о низком уровне оказания медицинской помощи данному контингенту родильниц в Перинатальных центрах Республики Молдова, что требует необходимости повышенного внимания к женщинам с послеродовым сепсисом и оптимизации предоставляемой им помощи.

М. Rozina и Н. Hashmi, изучая случаи высокого риска материнской смертности в акушерском департаменте Университетской больницы Фатима, Бакай, сообщили о более высоком индексе летальности при инфекциях (33,3%) по сравнению с послеродовыми кровотечениями (17,2%) [11]. С. Mkandawire, исследуя частоту и структуру случаев *near miss* в Университетской больнице Лусаки, установил, что индекс смертности (случаи летальности) при акушерских кровотечениях составил 17,3%. Это значительно выше для послеродового кровотечения, чем для кровотечения во время беременности (30,4% против 6,9%) [7]. Из 7 случаев с тяжелым послеродовым сепсисом погибло 5 пациенток, общая смертность от тяжелой заболеваемости составила 11,3%, а летальность от прямых причин – 10,7% [7].

Анализируя полученные результаты проведенного аудита критических случаев материнской смерти, было отме-

чено позднее обращение за медицинской помощью и поздняя госпитализация в 19,99% случаев, а в остальных 80,01% случаев были выявлены различные недостатки при оказании медицинской помощи. Поздно установленный и неточный диагноз констатированы в 26,66% и 27,49% случаев соответственно, а неправильная тактика ведения или запоздалое оказание медицинской помощи пациенткам с тяжелыми акушерскими осложнениями выявлены в 45,82% случаев. Несоблюдение клинических протоколов было отмечено в 62,20%, их отсутствие – в 8,33%, а ошибки в заполнении документации – в 23,32% случаев. Недостаточное обеспечение медикаментами и/или медицинским оборудованием, отсутствие доступа в необходимый момент в операционный зал зафиксировано в 11,66% случаев. Общая доля случаев «едва не погибших» матерей, которым была оказана неадекватная медицинская помощь, составила 81,85%. Из них в 82,48% случаев при оказании некачественных медицинских услуг пациенткам с тяжелой акушерской заболеваемостью играл роль человеческий фактор, такой, как отсутствие необходимого взаимодействия и общения персонала (16,67%), недостаточная квалификация, а также отсутствие необходимых знаний и клинических навыков для распознавания и соответствующего ведения пациенток, требующих urgentной помощи (23,36%).

Результаты проведенного исследования свидетельствуют, что в 92,86% случаев материнская смертность от прямых акушерских причин, зарегистрированных в Перинатальных центрах II и III уровня, была предотвратима, при этом наиболее часто встречаемым фактором (85,71%) явилась не соответствующая стандартам медицинская помощь. Неправильный диагноз был установлен в 57,14% случаев, а позднее его установление с недооценкой состояния пациенток – в 28,57% случаев. Смерть 11 (78,57%) женщин, погибших от прямых акушерских причин, явилась результатом неправильной или запоздалой тактики ведения, а 21,42% из них не были полностью обследованы. Несоблюдение клинических протоколов отмечено в 85,71% случаев, их отсутствие – в 7,14%, а некачественное заполнение медицинской документации – в 64,28% случаев материнской смертности. Недостатки в организации акушерской помощи, неудовлетворительное обеспечение медикаментами и/или медицинским оборудованием, а также отсутствие адекватного взаимодействия отмечали в равных долях (по 14,29% соответственно). Недостаточная квалификация медицинского персонала была отмечена в 28,57% случаев.

Данные настоящего исследования согласуются с результатами других исследований. Так, Н. Merali и соавторы, проведя систематический анализ литературных данных по вопросам материнской и перинатальной смертности, установили, что в 66,7% случаев материнская смерть наступила вследствие вполне предотвратимого фактора, связанного с недостаточным уровнем подготовки и компетентностью медработников, в 14,3% – причины летального исхода были связаны с пациентками. Неправильный менеджмент и/или отсутствие надбавок выявляли в 11,9% случаев, а факторы, связанные с транспортировкой или сортировкой пациенток, – в 7,1% случаев [5].

С. Farquhar и соавторы в проведенном ретроспективном исследовании выявили причины, которые могли бы предотвратить материнскую смерть в 55% случаев [4]. Это факторы, связанные с организацией и менеджментом процесса оказания медицинской помощи, медперсоналом и затруднением доступа к медицинским учреждениям, которые констатировали чаще, чем причины, связанные с техническим оснащением. Среди факторов, связанных с про-

цессом управления, наиболее распространенными были отсутствие определенной политики, протоколов и гидов. Факторы, связанные с медицинским персоналом, включали недостаток знаний и практических навыков, дефицит общения между сотрудниками.

S. Abouchadi и соавторы, изучая важность некачественной медицинской помощи и факторов, связанных с материнской смертностью, выяснили, что 75,9% из общего числа летальных исходов могли быть предотвращены. К главным потенциально устранимым факторам относились: недостаточный мониторинг и контроль за состоянием пациенток – в 45,6% случаев, неадекватное лечение – в 43,9% и позднее обращение за медицинской помощью – в 41,3% случаев [1].

A. Taly и соавторы, напротив, считают, что наиболее значимым предотвратимым фактором в случаях near miss является несвоевременное обращение пациенток [14]. Недостаточная информированность и ответственность пациенток и их родственников, поздняя транспортировка в медицинское учреждение, отсутствие финансовых возможностей были основными факторами, ответственными за большинство критических случаев материнской смерти и материнских потерь [14].

Такая высокая частота предотвратимых факторов, зарегистрированных в Перинатальных центрах Республики Молдова, настораживает и требует необходимости принятия срочных мер для стабилизации существующей ситуации, а также разработки новых направлений, сосредоточенных на снижении тяжелой материнской заболеваемости и смертности. Результаты данной работы доказывают, что анализ материнской смертности и аудит критических случаев являются хорошим инструментом для определения качества оказываемой помощи и выявления существующих недостатков.

ВЫВОДЫ

Довольно низкий потенциальный риск летальных исходов у женщин, находящихся в критическом состоянии, сопоставимый с данными развитых европейских стран, не согласуется с существующим высоким коэффициентом материнской смертности, зарегистрированным в последние годы в Республике Молдова (23 на 100 000 живорожденных). Это предполагает, что количество зарегистрированных тяжелых акушерских осложнений, возможно, несколько завышено, по всей видимости, из-за использования классификации, основанной на конкретном специфическом диагнозе, а не на дисфункции органа, как рекомендовано ВОЗ в 2009 году.

Результаты проведенного исследования показали, что наиболее частые пробелы в оказании медицинской помощи пациенткам с тяжелой акушерской заболеваемостью и смертностью, определялись такими человеческими факторами, как: отсутствие хорошего взаимодействия и дефицита общения в команде; недостатком знаний и клинических навыков у медицинского персонала, необходимых для соответствующей диагностики и лечения сложных акушерских состояний, требующих urgentной медицинской помощи; промедление и ошибки в диагностике и лечении, несоблюдение клинических протоколов.

Очень высокая частота предотвратимых случаев критических состояний и материнской смерти, выявленных в результате проведенного анализа, требует выполнения комплексных мероприятий, направленных на обеспечение медицинских учреждений квалифицированными специалистами. Это, в свою очередь, будет способствовать оказанию качественной, безопасной помощи пациенткам, снижению материнской заболеваемости и смертности в Республике Молдова.

Критичні випадки материнської смертності – тяжке акушерське ускладнення, що відображає якість наданих медичних послуг
Ю.В. Дондюк

Аудит критичних випадків материнської смертності та материнських смертей є значущим методом оцінювання акушерської допомоги як у розвинених країнах, так і в країнах, що розвиваються.

Мета дослідження: оцінювання якості наданих медичних послуг у багаторівневій перинатальній системі охорони здоров'я за допомогою встановлення невідповідності існуючим стандартам медичної допомоги у випадках тяжких акушерських ускладнень і материнських смертей.

Матеріали та методи. У ході проведеного ретроспективного дослідження були проаналізовані усі випадки тяжких акушерських ускладнень і материнських смертей, зареєстрованих у Перинатальних центрах II і III рівня Республіки Молдова за 2009–2014 рр. Для оцінювання рівня надання медичної допомоги були підраховані і оцінені такі показники: співвідношення критичних випадків материнської смертності до материнських втрат; показник смертності для кожного акушерського стану або ускладнення.

Результати. У Перинатальних центрах II і III рівня Республіки Молдова протягом 6 років було зареєстровано 154 651 пологи, з яких виявлено 2881 критичний випадок материнської смертності та 21 – летальних випадків. Загальний показник смертності становив 0,72%, а показник смертності від прямих акушерських причин – 0,48%, при цьому в 92,86% цих втрат можна було уникнути. Частота «ледь не загинули» матерів, які отримали неадекватну медичну допомогу, становила 81,85%. Найбільш часті причини надання не якісної медичної допомоги пацієнткам з тяжкою акушерською патологією були зумовлені людськими факторами (82,48%), такими, як недоліки колективної роботи і взаємодії персоналу, відсутність необхідних клінічних навичок для своєчасної і правильної діагностики, запізниті надання медичної допомоги пацієнткам, які потребують термінової допомоги, недотримання клінічних протоколів.

Заключення. Дуже висока частота випадків критичних станів і материнської смертності, яких можна було уникнути, виявлених у результаті проведеного дослідження, диктує необхідність проведення комплексних заходів і розроблення стратегії, спрямованих на забезпечення медичних установ кваліфікованими фахівцями, організації постійних тренінгів і експертиз, що сприяють наданню якісної, безпечної акушерської допомоги та зниженню материнської захворюваності та смертності.

Ключові слова: тяжка материнська захворюваність, критичні випадки материнських втрат, материнська смертність.

Critical cases of maternal mortality - a severe obstetrical complication, reflecting the quality of medical services provided
Yu. V. Dondyuk

Maternal near miss and maternal death audit has become an essential process in the context of obstetric care in both developed and developing countries.

The objective: of the present study was to assess the quality of medical services provided within the multilevel regionalized Perinatal Health System in the Republic of Moldova, by identifying the inconsistencies with existing standards of medical care, in cases of severe obstetric complications and maternal deaths.

Materials and methods. All cases of maternal near miss cases and maternal deaths recorded in the Secondary and Tertiary Perinatal Centers of the Republic of Moldova during the period 2009–2014 were analyzed retrospectively. To assess the quality of obstetric care, the following indices have been calculated: maternal near miss/ maternal deaths ratio; the mortality index for each obstetric condition/ complication.

Results. During a period of 6 years, in 11 Secondary and Tertiary Perinatal Centers of the Republic of Moldova there were registered 154 651 births, 2881 cases of maternal near miss and 21 maternal deaths. The General Mortality index was 0,72%, and the Mortality Index by direct obstetric morbidity was 0,48%. 92,86% of maternal deaths through direct obstetric causes were avoidable, and the proportion of near miss cases with substandard care was 81.85%. The most frequent gaps (82,48%) were caused by human factors, such as insufficient team work, communication deficiency, lack of knowledge and clinical skills necessary to properly recognize and treat critical obstetric patients, delay and errors in diagnosis and treatment, non-compliance with clinical protocols.

Conclusions. The excessively high proportion of avoidable factors highlighted in the study is alarming and implies the need for more extensive activities and the development of strategies focused on ensuring the presence of qualified medical workers in medical institutions, which will allow the provision of qualitative care and safety for patients in the Republic of Moldova, reducing maternal morbidity and mortality.

Key words: severe maternal morbidity, maternal near miss, maternal death, maternal mortality.

Сведения об авторе

Дондюк Юрий Васильевич – Кафедра акушерства и гинекологии № 2 Государственного Университета Медицины и Фармации им. Николая Тестемичану, MD-2020, г. Кишинев, бул. Штефан чел Маре, 165; тел.: +37369123185. E-mail: iurie_dondyuc@yahoo.com

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Aouchadi S., Alaoui A., Meski Z., Bezad R., De Brouwere V. Preventable maternal mortality in Morocco: the role of hospitals. *Tropical Medicine and International Health*. 2013; vol. 18, No 4, p. 444–450. doi: 10.1111/tmi.12065
2. Almerie Y., Almerie M., Matar H., Shahrou Y., Al Chatat A., Abdulsalam A. Obstetric near-miss and maternal mortality in maternity university hospital, Damascus, Syria: a retrospective study. *BMC Pregnancy and Childbirth*. 2010; 10:65. <http://www.biomed-central.com/1471-2393/10/65>
3. Bewley S., Wolfe C., Waterstone M. Severe morbidity in the UK. In: MacLean AB, Neilson JP (eds) *Maternal Morbidity and Mortality*. London: RCOG Press. 2002; 132–46.
4. Farquhar C., Sadler L., Masson V., Bohm G., Haslam A. Beyond the numbers: classifying contributory factors and potentially avoidable maternal deaths in New Zealand, 2006–2009. *Am J. Obstet. Gynecol.* 2011; 205(4): 331.e1–331.e8. doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ajog.2011.07.044>
5. Merali HS, Lipsitz S, Hevelone N, Gawande AA, Lashofer A, Agrawal P, et al. Audit-identified avoidable factors in maternal and perinatal deaths in low resource settings: a systematic review. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2014; 14:280. doi: 10.1186/1471-2393-14-280.
6. Minkauskiene M, Nadisauskiene R, Padaiga Z, Makari S. Systematic review on the incidence and prevalence of severe maternal morbidity. *Medicina (Kaunas)* 2004; 40(4): 299–309.
7. Mkandawire C. Near miss maternal morbidity at the University Teaching Hospital, Lusaka – a descriptive study. Dissertation for the degree of master of medicine in obstetrics and gynecology. The University of Zambia, School of Medicine; 2010. 69 p. <http://hdl.handle.net/123456789/1051>
8. Oladapo O., Sule-Odu A., Olatunji A., Daniel O. «Near-miss» obstetric events and maternal deaths in Sagamu, Nigeria: a retrospective study. *Reprod. Health*. 2005; 2: 9.
9. Pattinson R.C., Hall M. Near misses: a useful adjunct to maternal death enquiries. *Br. Med. Bull.* 2003; 67:231–43.
10. Roopa P.S., Shailja Verma, Lavanya Raj, Pratap Kumar, Muralidhar V. Pai, Jyothi Shetty. «Near Miss» Obstetric Events and Maternal Deaths in a Tertiary Care Hospital: An Audit. *Journal of Pregnancy*. Volume 2013 (2013), Article ID 393758, 5 pages. <http://dx.doi.org/10.1155/2013/393758>
11. Rozina M., Hashmi H. Near-miss obstetrical events and maternal deaths. *Journal of the College of Physicians and Surgeons Pakistan*. 2009; 19 (12): 781–785.
12. Say L., Souza J.P. Pattinson RC; WHO working group on Maternal Mortality and Morbidity classifications. Maternal near miss – towards a standard tool for monitoring quality of maternal health care. *Best Pract. Res. Clin. Obstet. Gynaecol.* 2009; 23(3):287–96.
13. Say L., Chou D., Gemmill A., Tunçalp Ö., Moller A., Daniels J., Gülmezoglu A., Temmerman M., Alkema L. Global causes of maternal death: a WHO systematic analysis. *The Lancet Global Health*. 2014; 2(6): e323–e333.
14. Taly A., Gupta Sh., Jain N. Maternal intensive care and near-miss mortality in obstetrics. *J. Obstet. Gynecol. Ind.* 2004; 54(5): p. 478–482.
15. Vandecruys H., Pattinson R.C., Macdonald A.P., Mantel G.D. Severe acute maternal morbidity and mortality in the Pretoria Academic Complex: changing patterns over four years. *Eur. J. Obstet. Gynaecol. Reprod. Biol.* 2002; 102(1):6–10.
16. Waterstone M., Bewley S., Wolfw Ch. Incidence and predictors of severe obstetric morbidity: case-control study. *Commentary: Obstetric morbidity data and the need to evaluate thromboembolic disease*. *BMJ*. 2001; 322:1089.
17. www.cnms.md Rapoarte - Evoluția sistemului de sănătate din Republica Moldova on perioada guvernării coaliției proeuropene, anii 2009–2014.

Статья поступила в редакцию 21.11.17

Общие корни предменструального синдрома, предменструальной мастодинии, фиброзно-кистозной мастопатии и бесплодия: действие экстрактов витекса священного (*Vitex agnus-castus*) в виде раствора

Дана Зайдлова-Вуттке, Вольфганг Вуттке

Международный журнал фитомедицины и фитотерапии «Clinical Phytoscience», 2017, 3:6

DOI: 10.1186/s40816-016-0038-z

Монахи традиционно использовали сушеные плоды витекса священного (*Vitex agnus-castus* – VAC) в качестве заменителя перца, поэтому это растение также известно под названием «монашеский перец». В течение последних 50 лет это растение используется в промышленных масштабах для лечения предменструальных симптомов, в особенности для предотвращения предменструальной мастодинии (масталгии). Большинство исследований проводились с препаратом, содержащим специальный водно-спиртовой экстракт BNO 1095. Ряд плацебо-контролируемых исследований предоставили доказательства того, что экстракты VAC оказывают благоприятное воздействие на предменструальную мастодинию. Данное ощущение в груди вызвано латентной гиперпролактинемией, которая характеризуется секреторными эпизодами выделения пролактина гипофизом в ответ на фазы стресса и глубокого сна. Латентная гиперпролактинемия также часто вызывает недостаточность желтого тела, которая является распространенной причиной бесплодия.

Хорошо известно, что высвобождение пролактина может быть снижено дофамином и дофаминергическими препаратами. Таким образом, эффективность экстрактов VAC для облегчения симптомов предменструальной мастодинии, вызванной пролактином, указывает на то, что VAC может содержать дофаминергические соединения. Действительно, был идентифицирован ряд дитерпенов, которые связываются с рекомбинантными дофаминовыми рецепторами 2-го подтипа (D2-рецепторы), присутствующими в гипофизарных лактотрофах и опосредующих ингибирующее действие дофамина и дофаминергических лекарственных препаратов на высвобождение пролактина гипофиза. Следовательно, высвобождение пролактина из диспергированных гипофизарных клеток *in vitro* и *in vivo* у крыс и женщин в постменопаузальный период было ингибировано VAC 1095. Плацебо-контролируемые исследования также доказали эффективность экстрактов VAC для улучшения предменструальных симптомов. В нескольких плацебо-контролируемых исследованиях была установлена четкая связь между уменьшением боли в груди и снижением уровня пролактина в сыворотке. Кроме того, экстракты VAC также продемонстрировали высокую эффективность при применении у женщин, страдающих фиброзно-кистозной мастопатией. У многих таких женщин уровень пролактина в сыворотке крови также был повышен и снижался с помощью экстрактов VAC.

Результаты всех исследований дали основание полагать, что экстракты VAC облегчают предменструальные симптомы, включая мастодинию, предменструальное дисфорическое расстройство и латентную гиперпролактине-

мию. Также отмечается положительное влияние на кистозную мастопатию и бесплодие, обусловленное недостаточностью желтого тела.

Нежелательные явления при применении VAC имели легкую степень выраженности и, как правило, встречались редко.

Введение

Предменструальный синдром (ПМС), также известный как предменструальные расстройства (ПМР), встречается у 70% женщин, 10–20% из которых страдают тяжелой формой синдрома — предменструальным дисфорическим расстройством (ПМДР). Определение, диагностика и лечение всегда были сложными задачами. Эти расстройства отрицательно влияют на женщин репродуктивного возраста и способны существенно влиять на качество жизни, в результате чего ухудшается качество образования/труда. Определение ПМСР плохо сформулировано, но существует консенсус относительно того, что симптомы основных менструальных расстройств проявляются до начала менструации, могут развиваться уже во время лютеиновой фазы, но усугубляются в предменструальный период и ослабевают во время менструации. Симптомы могут быть преимущественно психическими или соматическими и частично совпадать. Наиболее распространенные симптомы ПМС приведены в таблице 1.

Предменструальный синдром (ПМС), мастодиния, пролактин и бесплодие

Одним из самых распространенных и пугающих симптомов для женщин является предменструальная боль в груди — предменструальная мастодиния, которая встречается более чем у 20% женского населения. Когда этот дискомфорт достигает крайней степени выраженности, он классифицируется как масталгия (тяжелая мастодиния) [1, 2, 3]. Существуют доказательства того, что у женщин, страдающих предменструальной мастодинией или масталгией, латентная гиперпролактинемия является одной из основных причин развития жалоб [3, 4]. Пациентки, страдающие предменструальной мастодинией, в условиях покоя часто имеют нормальный уровень пролактина в сыворотке крови, однако в стрессовых ситуациях выделение пролактина гипофизом, по-видимому, усиливается. Спонтанное высвобождение пролактина происходит ритмически, а в лютеиновой фазе эти выбросы происходят синхронно с выбросами ЛГ [5]. У женщин с латентной гиперпролактинемией эти пролактиновые выбросы выше, чем у женщин с нормальным высвобождением пролактина (рис. 1). Следовательно, наибольшие выбросы пролактина у женщин, страдающих ПМС, наблюдаются в поздней лютеиновой и предменструальной фазе (рис. 1),

Таблица 1

Наиболее распространенные симптомы предменструального синдрома (ПМС)

1. Соматические симптомы	
боль в животе	63%
вздутие живота	59%
мастодиния	56%
себорея / повышенное потоотделение	55%
головная боль / мигрень	37%
бесплодие	?%
2. Психические симптомы	
напряженность / моторное расстройство	63%
агрессия	54%
неспособность сконцентрировать внимание	52%
раздражительность	49%
усталость	47%
депрессия	46%
тревожность	33%

кроме того, высвобождение пролактина, индуцированное стрессом и глубоким сном, усиливается во время лютеиновой фазы. Это было изучено более подробно, результаты приведены на рис. 2. Эти результаты получены в ходе исследования с участием женщин с ПММ и женщин, не испыты-

вающих дискомфорта в груди. Они проходили исследование во время поздней лютеиновой фазы. Уровень пролактина у женщин, страдающих предменструальной мастодинией, находился в патологическом диапазоне, то есть > 500 мкЕД. Такое действие не наблюдалось у женщин, которые не страдали от предменструальной боли в груди. Интересно, что у женщин с предменструальной мастодинией по сравнению с женщинами, которые не жалуются на симптомы, связанные с молочными железами, наблюдалось значительно более низкое содержание прогестерона в сыворотке, и этот низкий уровень находился в патологическом диапазоне, указывающем на недостаточность желтого тела (рис. 2), которая является широко распространенной причиной бесплодия. Эти данные подтверждают и углубляют ранее полученные результаты, свидетельствующие о повышенном уровне пролактина и пониженном уровне прогестерона у женщин, страдающих предменструальной мастодинией [3, 6, 7].

В настоящее время общепризнано, что высокие и часто встречающиеся уровни пролактина стимулируют пролиферацию ткани молочной железы, вызывая дискомфорт в груди, то есть мастодинию (масталгию) [8]. Следовательно, латентная гиперпролактинемия имитирует симптомы и эффекты, наблюдаемые на ранних стадиях беременности [9].

В целом совершенно ясно, что латентная гиперпролактинемия практически является основной причиной предменструальной мастодинии, масталгии и бесплодия в связи с недостаточной функцией желтого тела. Поэтому предпринимались попытки устранить болезненные ощущения в груди на ранних стадиях с помощью ингибиторов гипофизарного высвобождения пролактина. В физиологических условиях

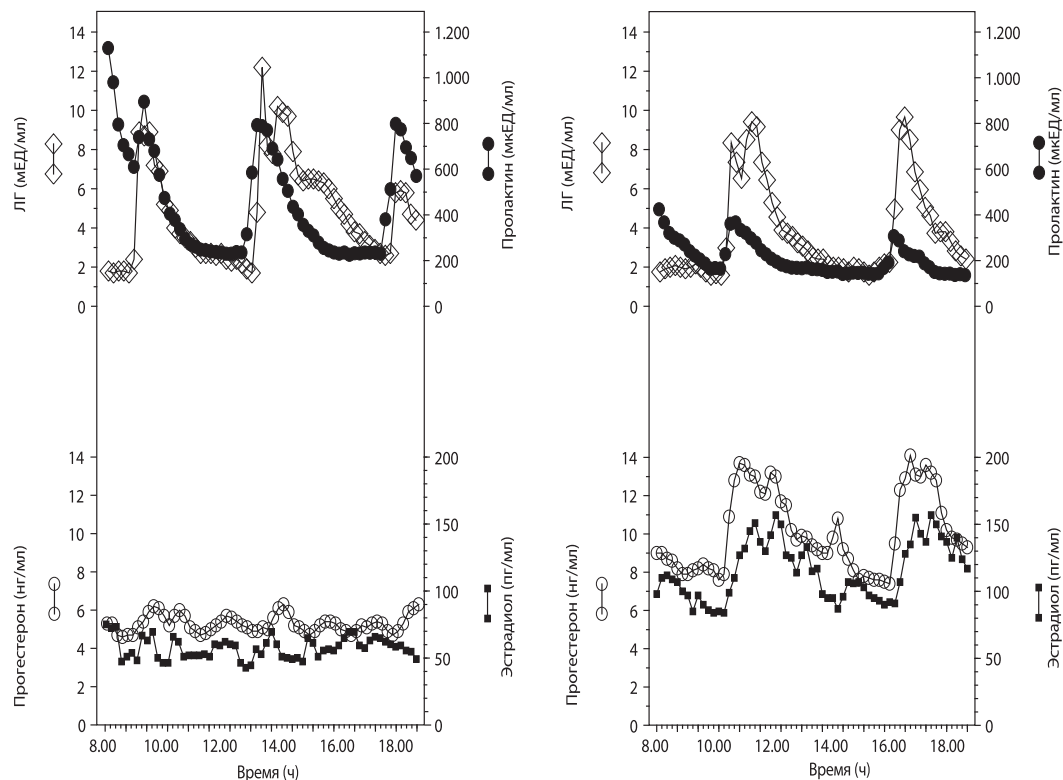


Рис. 1. У женщин, которые не страдают предменструальной мастодинией, выбросы ЛГ во время лютеиновой фазы происходят относительно регулярно с интервалами 2–4 ч. Эти выбросы сопровождаются выбросами пролактина и стимулируют секрецию прогестерона желтым телом (верхний график). У женщин, страдающих предменструальной мастодинией, пролактиновые выбросы часто имеют такую высоту, что во время достижения пиковых значений можно ошибочно заподозрить гипофизарную пролактиному. У женщин на нижнем графике выбросы ЛГ имеют нормальную высоту, но желтое тело не реагирует увеличенной секрецией прогестерона.

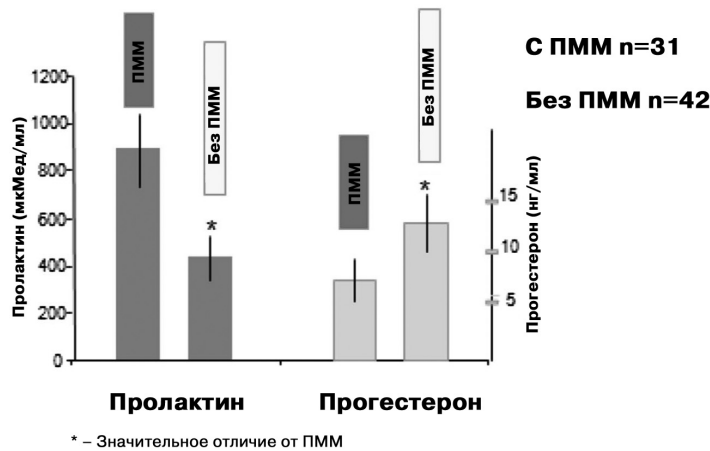


Рис. 2. Пролактин и прогестерон в середине лютеиновой фазы у женщин с предменструальной мастодинией и без нее (ПММ) Бесплодные пациентки с предменструальной мастодинией (ПММ) часто имеют умеренную гиперпролактинемию (то есть значения на уровне > 500 мкЕД/мл) в течение средней фазы, что связано с низким уровнем прогестерона в сыворотке. Женщины, которые не страдают ПММ, имеют нормальные значения пролактина и прогестерона. Это указывает на то, что латентная гиперпролактинемия часто связана с недостаточностью желтого тела.

биоогенный амин дофамин ингибирует высвобождение гипоталамического пролактина. Это привело к разработке синтетических препаратов с дофаминергической активностью, которые, без исключений, являлись производными алкалоидов спорыньи. Вскоре стало ясно, что снижение уровня пролактина при лечении агонистом дофаминовых рецепторов бромокриптином снижает тяжесть предменструальной мастодинии; при том, что такого эффекта не наблюдали у пациенток, получавших плацебо [3, 10]. Кроме того, исследование, посвященное вопросу о том, уменьшает ли синтетический агонист дофаминовых рецепторов лизурид другие симптомы ПМС, дало положительные результаты [11]. Но эти системные дофаминергические препараты обладали всеми серьезными побочными эффектами, такими, как тошнота и ортостатическая дисрегуляция [12].

Варианты лечения с помощью *Vitex agnus-castus* (VAC)

Как упоминалось выше, синтетические дофаминергические препараты облегчают предменструальные симптомы, включая мастодинию. Из-за серьезных побочных эффектов этих лекарств многие женщины отказываются от традиционного лечения гормонами или психофармацевтическими препаратами и часто ищут альтернативы растительного происхождения, которые становятся все более распространенными в западном мире. В этом контексте экстракты плодов *Vitex agnus-castus* (VAC, витекс священный, целомудренник, семейство Вербеновые (Verbenaceae)) обычно используются для лечения предменструального синдрома, который, как упоминалось выше, часто связан с предменструальной мастодинией, предменструальным дисфорическим расстройством (ПМДР) и недостаточностью желтого тела.

Фармакология VAC

Ряд растений вырабатывают вещества, которые связываются с одним или обоими рецепторами эстрогена (ERα и ERβ). Большинство неблагоприятных воздействий, связанных с эстрогенами, в молочной железе и матке происходят через ERα. Утеротрофный анализ у крыс с удаленными яичниками рекомендован ОЭСР как тест-система для определения активности ERα [13]. Прием экстракта VAC BNO 1095 в течение 3 месяцев даже в высоких дозах не стимулировал увеличения маточной массы, а также не оказывал влияния на гены, стимулируемые эстрогеном (рис. 3а, б и с, неопубликованные данные). В более ранних исследованиях мы продемонстрировали присутствие апигенина в VAC BNO 1095, который связывается с ERβ [14]. В другом исследовании [15] линолевую кислоту выделяли из экстракта VAC, который стимулировал некоторые ERα-специфические яв-

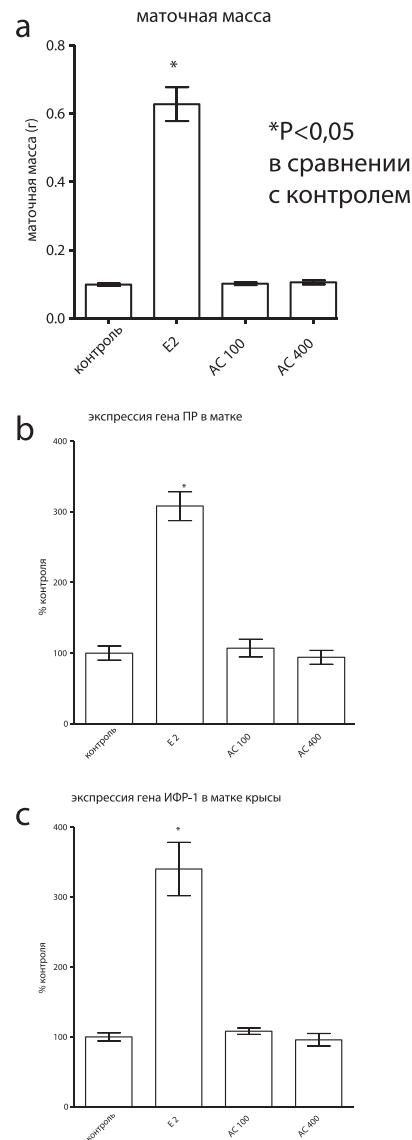


Рис. 3. Воздействие E2 и VAC BNO 1095 (3 месяца, в составе корма у овариэктомированных крыс) на: Лечение овариэктомированных крыс эстрадиолом 17β приводит к увеличению массы матки (а), экспрессии гена рецептора прогестерона (б) и экспрессии гена ИФР 1 (с). Такое действие не наблюдается у животных, получающих терапию VAC.

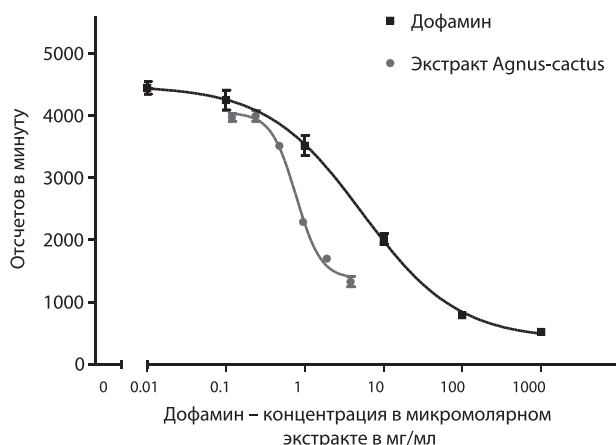


Рис. 4. Оценка рецептора D₂

Радиоактивно меченный дофамин (DA) связывается с рекомбинантными рецепторами группы DA, и растущее количество немеченого DA вытесняет меченный радиоактивными изотопами DA. После отделения связанного от несвязанного DA это приводит к стандартной калибровочной кривой. Любое вещество, которое также вытесняет меченный радиоактивными изотопами DA, указывает на то, что оно также связывается с рецептором группы DA. Экстракт VAC BNO 1095 вытесняет меченный радиоактивными изотопами DA из рецептора группы DA, что свидетельствует о присутствии дофаминергических соединений.

ления в клетках, экспрессирующих ERα, а недавно были выделены некоторые вещества, обладающие сродством к обоим подтипам ER [16].

В частности, положительное действие экстракта VAC при масталгии дает основания предположить, что экстракты сухих плодов могут содержать дофаминергические соединения, ингибирующие высвобождение пролактина гипофизом. Следовательно, действительно было показано, что экстракты VAC могут обладать способностью ингибирования пролактина [17, 18, 19]. Дофаминергическая активность посредством связывания с дофаминовыми рецепторами группы DA-2 [17] была доказана несколькими экспериментальными подходами:

1. Радиорецепторные анализы

В настоящее время рецептор D₂ доступен как рекомбинантный белок. При инкубации с меченым радиоактивными изотопами дофамином большая часть этого меченого амина связывается с рецептором, и этот связанный радиоактивный дофамин может быть дозозависимо замещен немеченым дофамином (рис. 4). Добавление экстракта VAC BNO 1095 вместо немеченого дофамина приводило к дозозависимому замещению меченого дофамина (рис. 4), указывающему на связывание с рекомбинантным дофаминовым рецептором и, таким образом, вытеснение радиоактивно меченного дофамина из рецептора.

2. Исследования in vitro

Клетки гипофиза крысы, содержащиеся в условиях культивирования, секретируют большое количество пролактина, который может эффективно ингибироваться дофамином и дозозависимо ингибироваться экстрактом VAC BNO 1095, используемым для коммерческого производства Мастодинона и Агнукастона (рис. 5). Рецепторная специфичность экстракта подтверждается тем фактом, что галоперидол, специфический антагонист дофаминовых рецепторов, нарушает ингибирующее действие дофамина, а также экстракта VAC (рис. 5).

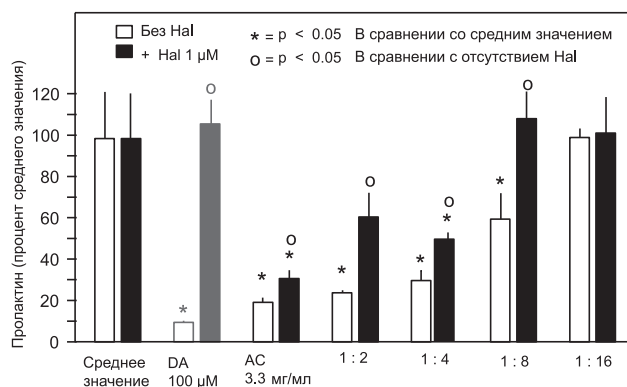


Рис. 5. Диспергированные клетки гипофиза крысы выделяют большое количество пролактина, который сильно ингибируется DA. Экстракт VAC BNO 1095 ингибирует высвобождение пролактина, что является дополнительным доказательством дофаминергической активности этого экстракта. Специфичность рецепторов группы DA₂ подтверждается снижением ингибирующего действия как DA, так и VAC BNO 1095 галоперидолом, блокатором рецепторов группы DA₂.

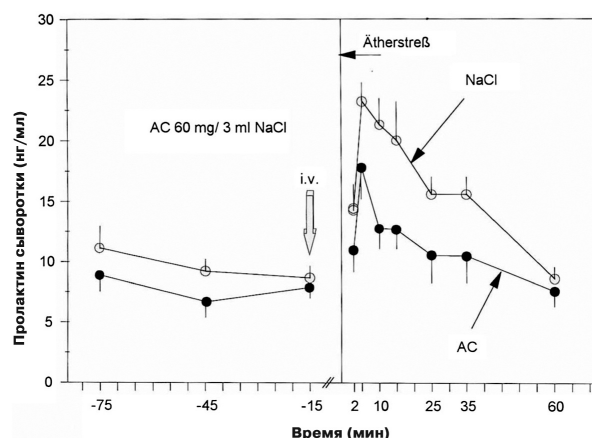


Рис. 6. У самок крыс реакция на стрессовый стимулятор (в данном случае эфирная нагрузка) приводит к выраженному выделению пролактина. Применение экстракта VAC BNO 1095 значительно снизило выделение пролактина, индуцированное стрессом, что стало дополнительным доказательством присутствия дофаминергических соединений в этом экстракте

3. Исследования in vivo

а. У крыс

Выше уже отмечалось, что стресс является мощным стимулятором выделения гипофизарного пролактина у женщин. Крысы также реагируют на стресс значительным выделением пролактина (рис. 6). Предварительная терапия экстрактом VAC BNO 1095 перед применением эфирного стресса у крыс существенно препятствовала выделению пролактина (рис. 6).

б. У женщин

Кроме того, у женщин, страдающих предменструальной мастодинией, наблюдаются высокие супрафизиологические пролактиновые выбросы, приводящие к супрафизиологиче-

Действие препаратов VAC в плацебо-контролируемых клинических исследованиях на ПМС, ПМДР и предменструальную мастодинию

Ссылка (только плацебо-контролируемые)	Дизайн	Характеристика и возраст пациентов	Терапия, доза и продолжительность	Критерии эффективности	Вывод и комментарии	Краткое описание действия: Нет = Ø Знач. пол. = + Знач. отриц. = -
Milewicz et al., 1993 [22]	Рандомизированное плацебо-контролируемое исследование	11 пациенток в группе экстракта VAC. 11 женщин с ПМС и латентной гиперпролактинемией, получавших плацебо, средний возраст 30 лет	20 мг экстракта сухих плодов VAC (Стротан) на протяжении 3 месяцев	ПМС. Базальный и ТРГ-стимулированный пролактин, прогестерон лютеиновой фазы	Облегчение симптомов ПМС у 9 пациенток, получавших терапию исследуемым препаратом, и только у 2 в группе плацебо	+
Turner et al., 1993 [21]	Рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование	600 пациенток в группе исследуемого препарата, 217 пациенток в группе плацебо на основе сои, возраст 18-46 лет	3x600 мг/сут неопределенного экстракта VAC, 3 месяца	Менструальный дистресс-опросник Муса	Отсутствие значительного действия у всех пациенток, кроме одной, действие плацебо лучше, чем у исследуемого препарата, однако следует учесть чрезвычайно высокую дозу	Ø
Lauritzen et al., 1997 [23]	Рандомизированное двойное слепое исследование с препаратом сравнения	46 пациенток в группе VAC. 57 женщин с ПМС, получавших терапию пиридоксином, 18-45 лет	3,5-4,2 мг экстракта сухих плодов VAC (Агнолит) в сравнении с пиридоксином, 3 цикла	ПМС измерялся по ВАШ предменструального напряжения	Значительное "превосходное" снижение выраженности ПМС по сравнению с пиридоксином	+
Schellenberg et al., 2001 [26]	Рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование	170 женщин с ПМС. Средний возраст 36 лет	86 в группе VAC, 84 женщины с ПМС, получавших плацебо, 3 цикла	20 мг экстракта VAC Ze 440,	Значительное снижение выраженности всех симптомов в сравнении с плацебо (за исключением вздутия живота)	+
Wuttke et al. 1997 [24]	Рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование	104 пациентки с предменструальной мастодинией, определенной по ВАШ	66 пациенток получали терапию 40 мг сухих плодов VAC, 38 – плацебо, 3 цикла	Визуальная аналоговая шкала мастодинии	Значительное облегчение симптомов мастодинии при приеме обоих препаратов VAC	+
Halaska et al., 1999 [25]	Рандомизированное двойное слепое контролируемое исследование	97 пациенток с предменструальной мастодинией, определенной по ВАШ	48 пациенток в группе сухих плодов VAC, 49 - в группе плацебо, 3 цикла	ВАШ мастодинии	Значительное улучшение симптомов мастодинии при приеме VAC	+
He et al., 2009 [29]	Рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование	101 женщина в группе исследуемого препарата в сравнении со 101 женщиной в группе плацебо, 3 цикла	40 мг порошка сухих плодов (эквивалент 4 мг сухого экстракта) в сравнении с плацебо	От умеренной до тяжелой степени ПМС, показатель по шкале Диагностического и статистического руководства, 4-я редакция, и шкале предменструального напряжения выше 18 баллов	Значительное улучшение в группе VAC (80%) в сравнении с плацебо (50%)	+
Ma et al., 2010 [31]	Рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование	31 женщина в группе исследуемого препарата в сравнении с 33 женщинами в группе плацебо, 3 цикла	40 мг порошка сухих плодов в сравнении с плацебо во время лютеиновой фазы	Показатель по шкале ПМСД 16 баллов	Значительное улучшение в группе VAC (85%) в сравнении с плацебо (56%)	+
Kilicdag et al., 2004 [27]	Рандомизированное двойное слепое исследование, контролируемое препаратом сравнения	40 женщин с мастодинией и 40 женщин с латентной гиперпролактинемией	2x40 мг сухих плодов в сравнении с 2x2,5 мг бромокriptина ежедневно на протяжении 3 месяцев	Дискомфорт в груди по ВАШ	Оба вида терапии обладали аналогичной эффективностью. Меньше побочного действия при приеме VAC	+
Gumenyuk, 2010 [45]	Рандомизированное исследование 3 месяца	31 пациентка с ПМС, из них 19 с ПМД	40 мг VAC (Мастодинон)	ПМС, мастодиния, пролактин	Значительное снижение всех параметров	+
Pakgohar et al., 2009 [30]	Рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование	39 женщин в группе исследуемого препарата, 50 - в группе плацебо	4,3-4,8 мг сухого экстракта VAC в сравнении с плацебо	Диагноз ПМС поставлен врачом общей практики	Значительное улучшение в группе VAC (61%) в сравнении с плацебо (29%)	+

**Действие препаратов VAC в плацебо-контролируемых клинических исследованиях на ПМС,
ПМДР и предменструальную мастодинию**

Ссылка (только плацебо-контролируемые)	Дизайн	Характеристика и возраст пациентов	Терапия, доза и продолжительность	Критерии эффективности	Вывод и комментарии	Краткое описание действия: Нет = 0 Знач. поз. = + Знач. отриц. = -
Ciotta et al., 2011 [33]	Рандомизированное двойное слепое исследование, контролируемое препаратом сравнения	31 женщина в группе исследуемого препарата в сравнении с 26 женщинами в группе флуоксетина, 2 месяца	20 мг порошка сухих плодов в сравнении с 20-40 мг флуоксетина	Критерии тяжелого ПМС согласно Диагностическому и статистическому руководству, 4-я редакция	Оба вида терапии значительно облегчали симптомы, при этом лучший результат наблюдался в группе флуоксетина	+
Zamani et al., 2012 [34]	Рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование	62 пациентки в группе исследуемого препарата в сравнении с 66 женщинами в группе плацебо на протяжении 6 дней до ожидаемого начала менструального кровотечения на протяжении 6 циклов	40 капель неопределенного экстракта VAC в сравнении с плацебо	Отбор согласно критериям Диагностическому и статистического руководства, 4-я редакция	Значительно лучший эффект у всех пациенток в группе VAC в сравнении с плацебо	+
Schellenberg et al., 2012 [35]	Рандомизированное двойное слепое контролируемое исследование	4 группы женщин (3 группы исследуемого препарата в сравнении с плацебо) с ПМС, 18-45 лет	8, 20 и 30 мг сухих плодов VAC в сравнении с плацебо 40 мг сухих плодов VAC (Мастодинон) в сравнении с плацебо	Предменструальная мастодиния	Дозозависимое значительное снижение выраженности симптомов мастодинии	+
Malykhina, 2006 [28]	Рандомизированное простое слепое исследование, контролируемое препаратом сравнения	120 женщин с масталгией и латентной гиперпролактинемией разделены на 3 группы	2,5 мг бромокриптина, 0,25 мг Достинекса, 40 мг сухих плодов VAC (Агнукастон) - прием всех на протяжении 3 месяцев	Масталгия и латентная гиперпролактинемия	Отсутствие боли в груди на протяжении 2 недель во всех 3 группах. Нормализация уровня пролактина к концу исследования во всех 3 группах	+
Suturina and Popova, 2010 [32]	Рандомизированное простое слепое исследование, контролируемое препаратом сравнения	2 группы женщин (24 в каждой группе) после тщательного комплексного профилактического гинекологического обследования	40 мг сухих плодов VAC (Циклодинон) в сравнении с 2,5 мг бромокриптина, два раза в сутки на протяжении 3 месяцев	Опросник и пролактин сыворотки	Значительное ослабление масталгии в обеих группах, Циклодинон облегчил симптомы у всех 16 пациенток, получавших монотерапию бромокриптином	+
Tuganbekov and Oralbay, 2012 [46]	Нерандомизированное проспективное исследование, 2 месяца	30 женщин с фиброзно-кистозной мастопатией с мастодинией	40 мг сухих плодов VAC (Мастодинон)	Изменения в фиброзно-кистозных проявлениях, уровня пролактина сыворотки, ТСГ и эстрадиола	Значительное уменьшение (90%) фиброзно-кистозных проявлений, мастодинии и снижение уровня пролактина	+
Ledina and Prelipskaya, 2011 [36]	Рандомизированное, 2 месяца	50 женщин с масталгией	1 группа (n=30) с VAC, другая с КОК (n = 20)	Визуальная аналоговая шкала	Достоверное действие обоих видов терапии VAC > КОК	+
v Kubista et al., 1986	Рандомизированное двойное слепое исследование в сравнении с плацебо или прогестином	38 в группе исследуемого препарата, 38 в группе прогестина и 55 в группе плацебо	VAC 1095 (Мастодинон) в сравнении с прогестином или плацебо	Мастодиния, часто с фиброзно-кистозной мастопатией	Снижение под действием прогестина 89%, под действием VAC 74% и под действием плацебо 37%	+

скому среднему уровню пролактина в предменструальный период (рис. 1 и 2). Такой высокий уровень пролактина может быть нормализован с помощью терапии экстрактом, содержащим BNO 1095, в составе Мастодиона и Агнукастона (рис. 7) [19]. В этом и в другом исследовании [20] действие препарата, содержащего VAC BNO 1095, на предменструальную мастодинию было значительно лучше, чем эффект от плацебо (рис. 7).

При попытках идентифицировать дофаминергические вещества было установлено, что 2 различных экстракта VAC

(одним из них был BNO 1095) содержали ряд diterпенов с дофаминергической активностью [18, 19]. Было показано, что помимо этих пролактин-ингибирующих веществ экстракты VAC содержат флавоноиды, которые связываются с μ - и δ -опиоидными рецепторами, и было высказано предположение, что такое соединение также может облегчить предменструальные симптомы [21].

Клинические исследования

В большинстве публикаций указано *несколько* различ-

ных препаратов VAC, VAC BNO 1095 присутствует в составе Мастодиона® и Агнукастона®. Исследования ПМС, а также исследования мастодинии/масталгии, латентной гиперпролактинемии и фиброзно-кистозной мастопатии приведены в таблице 2. Наиболее часто назначаемая доза составляла 40 мг/сут сухих плодов, что эквивалентно 4,0 мг экстракта.

14 из 21 исследований ПМС были плацебо-контролируемыми, в то время как в 7 исследованиях сравнивали действие VAC с ингибитором обратного захвата серотонина антидепрессантом флуоксетином или с другими неэстрогенными растительными экстрактами, или с пиридоксином (витамин B6) и магнием соответственно.

ПМС

Согласно нашему обзору литературы, были опубликованы результаты 21 исследования, в рамках которых исследовалось действие экстрактов VAC на ПМС (таблица 2 а–с). Во всех исследованиях, за исключением одного, отмечалось благоприятное воздействие на все симптомы, перечисленные в таблице 1.

Мастодиния и фертильность

Как указано выше, повышенный уровень пролактина, связанный со стрессом и сном, по-видимому, ингибирует функцию желтого тела и уменьшает секрецию прогестерона в лютеиновой фазе менструального цикла [22], и это побудило провести клинические исследования у женщин с латентной гиперпролактинемией, страдающих предменструальной мастодинией (рис. 2). Улучшение фертильности позднее было подтверждено в ходе исследования с участием 44 пациенток с бесплодием в лютеиновой фазе, терапия 40 мг препарата на основе высушенного *Vitex agnus-castus* (VAC BNO 1095) повысила как уровень прогестерона сыворотки, так и уровень эстрадиола [23, 24]. После этой терапии овуляторные циклы присутствовали у 93%, а коэффициент фертильности был восстановлен у 71,4% пациенток. Эти результаты сопоставимы с результатами, приведенными на рис. 1 и 2, и свидетельствуют о том, что экстракты VAC действительно могут быть полезны при бесплодии. В этой же группе было продемонстрировано значительное снижение уровня пролактина в сыворотке крови при применении препарата VAC у пациенток, страдающих синдромом поликистозных яичников [24].

Как можно объяснить действие VAC на лютеиновую функцию? Постоянный высокий уровень пролактина ингибирует генератор импульсов гипоталамуса [25]. Это приводит к бесплодию, поскольку ингибируется нормальное высвобождение гонадотропина. У пациенток с латентной гиперпролактинемией генератор импульсов ГнДУ гипоталамуса функционирует нормально, потому что присутствуют импульсы ЛГ нормальной высоты (рис. 1). Следовательно, мы сталкиваемся с возможностью того, что чрезмерная высота импульсов пролактина во время лютеиновой фазы (рис. 1) оказывает прямое ингибирующее действие на секрецию лютеинового прогестерона. Таким образом, можно с уверенностью заключить, что препараты VAC содержат дофаминергические вещества, нормализующие чрезмерную высоту выброса пролактина, что позволяет нормализовать секрецию лютеинового прогестерона, тем самым предотвращая лютеиновую недостаточность и способствуя повышению фертильности. Это предположение графически представлено на рис. 8.

Другим дополнительным положительным эффектом дофаминергического действия VAC может быть демонстрация того, что дофаминовые рецепторы подтипа 1, 2, 4 и 5 экспрессируются в фолликулярных зернистых клетках и в лютеиновых клетках, что открывает возможность того, что до-

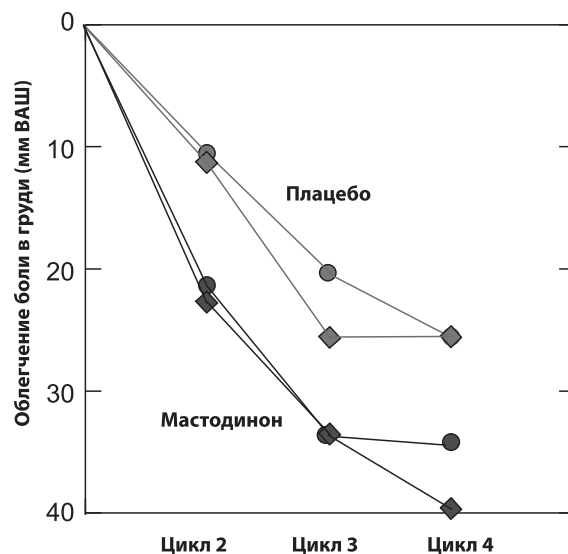


Рис. 7. В 2 исследованиях эффективность действия Мастодиона/Агнукастона на ПМС была значительно выше, чем у плацебо (верхняя часть) (Wuttke et al., 2003, Halaska et al., 2003).

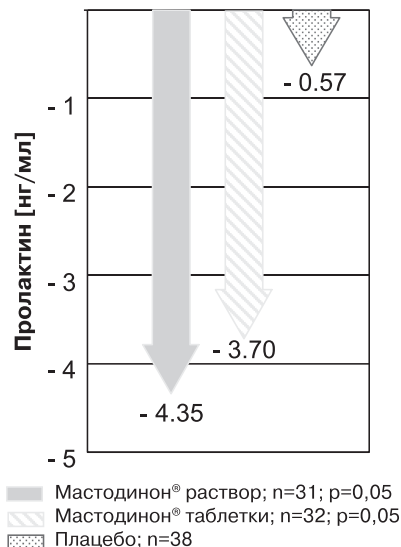


Рис. 8. В одном из исследований, приведенных на рис. 7 (Wuttke et al., 2003), терапия пациенток, страдающих ПМС, препаратами, содержащими VAC 1095, приводила к значительно более низкому уровню пролактина в сыворотке крови. Такое действие не наблюдалось в группе плацебо.

фаминергические соединения в VAC способствуют развитию фолликулов и лютеиновой функции [26, 27, 28].

Вопрос о связи между предменструальными симптомами, особенно предменструальной мастодинией, и эффективностью препаратов VAC недавно был рассмотрен ван Дие и соавторами (van Die et al.) [8]. Однако в этом обзоре отсутствует ряд европейских, в частности восточноевропейских, исследований. Более широкий обзор плацебо-контролируемых исследований с применением экстракта VAC приведен в таблице 2 а–с. Во всех 21, за исключением одного, хорошо проведенных, плацебо-контролируемых клинических исследованиях, такие эффекты были хорошо задокументированы.

Результаты исследований, не включенных в недавний обзор ван Дие [8], кратко обсуждаются в следующем доку-

менте: женщины, которые начинают противозачаточные мероприятия с помощью комбинированных оральных контрацептивов (КОК), часто испытывают мастодинию, которая может длиться несколько месяцев. Поэтому особый интерес представляет большое исследование, в котором участвуют пациентки, страдающие мастодинией при приеме КОК [29]. В этом исследовании BNO 1095 (Мастодион) оказался очень эффективным для снижения болевых ощущений, вызванных КОК.

В исследовании, контролируемом твердым препаратом сравнения, эффекты лечения 40 мг препарата высушенных плодов VAC в течение 3 месяцев при предменструальной масталгии, других симптомов ПМС и латентной гиперпролактинемии у 2×24 пациенток сравнивались с эффектами 2×2,5 мг бромокриптина [30]. Хотя бромокриптин был более эффективен для снижения уровня пролактина в сыворотке крови в нормальном диапазоне, препарат VAC уменьшал масталгию и симптомы ПМС более эффективно, чем синтетический агонист дофамина. В то время как небольшое число женщин, получавших VAC, отмечали легкие побочные эффекты (головная боль – 8,3% пациенток, тошнота – 5,8% пациенток), такие эффекты чаще наблюдались у женщин, получавших бромокриптин (головная боль – 21%, тошнота – 15,8% и запор – 12,3%).

В большом исследовании с участием 129 женщин влияние 40 мг сухих плодов VAC на латентную гиперпролактинемия у пациенток, страдающих мастодинией, сравнивали с эффектами лечения бромокриптином или Достинексом. Латентная гиперпролактинемия успешно лечилась, то есть уровни пролактина нормализовались во всех 3 группах лечения, что вызвало прекращение болезненных ощущений в груди. Интересно, что толщина молочных протоков была уменьшена при применении 2 синтетических препаратов, но не при применении препарата VAC.

В другом исследовании тяжесть ПМС и предменструальной мастодинии оценивали у 31 пациентки с латентной гиперпролактинемией до и после терапии 40 мг препарата сухих плодов VAC, которая привела к значительному снижению обоих параметров [31].

Подводя итог эффективности препаратов VAC при ПМС и мастодинии, можно сказать следующее. Почти все плацебо-контролируемые исследования, опубликованные до настоящего времени, сходятся во мнении, что экстракты плодов этого растения оказывают благотворное влияние на организм при ПМС, особенно при предменструальной мастодинии (таблица 2).

Фиброзно-кистозная мастопатия (ФКМ)

Фиброзно-кистозная мастопатия является наиболее распространенной патологией молочной железы и поражает 60–80% женщин репродуктивного возраста [32, 33, 34]. Многие женщины опасаются, что развитие фиброзных узлов и/или кист указывает на злокачественность, и существуют свидетельства того, что заболеваемость раком молочной железы действительно выше у женщин с фиброзно-кистозной мастопатией [35]. Эти фиброзно-кистозные явления повышают маммографическую плотность груди, которая представляет риск развития карциномы молочной железы (для обзора см. 36). Этиология ФКМ не совсем ясна. Эстрогены и прогестины в сочетании с латентной гиперпролактинемией являются гормонами, которые наиболее часто считают причиной пролиферации эпителия молочной железы и соединительной ткани, что приводит к кистозному расширению протоков и пролиферации соединительной ткани, вызывающим утолщения [32]. Также имеются данные о том, что у пациенток с высокой маммографической плотностью повышены уровни пролактина [36]. С другой стороны, у многих пациенток с ФКМ

нормальный уровень пролактина. Возможным объяснением этого явления является мутация рецепторов пролактина, которая приводит к их гиперчувствительности [37]. Также имеются некоторые недавно описанные доказательства того, что такие мутантные рецепторы пролактина могут быть довольно активными [38]. В этих условиях ряд паракриноактивных факторов секретируется локально, что стимулирует дальнейшую пролиферацию окружающих клеток [39]. Эти аномалии часто сопровождаются повышением локального уровня продукции провоспалительных цитокинов и/или повышенной восприимчивостью рецепторов цитокинов вследствие полиморфизма генов [39], вызывая местные, часто болезненные воспалительные процессы и, следовательно, высокий локальный окислительный стресс. В каждом случае из ранних исследований следует, что дофаминергические препараты способны уменьшать как субъективно ощущаемую боль, так и объективно определяемые фиброзно-кистозные структуры. Наиболее подробная и новейшая информация о действии препаратов VAC на ФКМ с или без латентной гиперпролактинемии или мастодинии получена по результатам восточноевропейских исследований. Краткий обзор этих исследований приведен в таблице 2 и более подробно описан ниже.

В двух исследованиях рассматривались альтернативы нарушенному соотношению эстрадиола/прогестерона как причинному фактору развития ФКМ. В одном исследовании 90 женщин с ФКМ имели значительно более высокий уровень пролактина в сыворотке по сравнению с 20 женщинами без симптомов со стороны молочных желез [40]. В этом исследовании были обнаружены различия в метаболитах E2 у женщин с преимущественно железистыми, кистозными или фиброзными компонентами. Аналогичным образом, в другом исследовании 60 пациенток с ФКМ получали терапию Мастодионом или плацебо [41]. У 30 пациенток препарат VAC BNO 1095 нормализовал уровень 16α-гидроксиметаболитов и повысил уровень 2α-гидроксипроизводных E2. Такое действие не наблюдалось в группе плацебо, и авторы утверждают, что это нарушение метаболизма E2 является основной причиной развития ФКМ.

В другом исследовании 120 женщин со скрытой гиперпролактинемией и масталгией – некоторые с выделениями из сосков, некоторые без выделений – получали терапию либо 2,5 мг бромокриптина, либо 0,24 мг Достинекса, либо 40 мг препарата из высушенных плодов VAC, используемого для получения экстракта VAC BNO 1095. Наблюдалось облегчение боли, а уровень пролактина в сыворотке снижался во всех группах. Серьезные побочные эффекты, такие, как тошнота и ортостатическая дисрегуляция, наблюдались только в группе бромокриптина. Протоки молочной железы, измеренные с помощью ультразвуковой сонографии, сузились в группе бромокриптина и группе достинекса, но не в группе VAC. Авторы делают вывод, что AC BNO 1055 следует применять в качестве препарата первого выбора у пациенток с мастодинией, тогда как Достинекс следует назначать при более тяжелых формах ФКМ. Также были опубликованы данные о повышенных уровнях пролактина в сыворотке для группы женщин, страдающих ФКМ в сочетании с предменструальной мастодинией [40].

Также интересно, что блокада высвобождения пролактина бромокриптином препятствовала стимуляции дольчатого альвеолярной ткани у женщин с ФКМ. Это наблюдение подтверждает и углубляет более ранние отчеты, в которых также показано более высокое выделение пролактина у женщин с фиброзно-кистозной мастопатией в ответ на возбуждающее действие TRG [3].

Женщины со скрытым или выраженным гипотиреозом часто страдают от мастодинии [41, 42, 43] и часто демонстрируют симптомы гиперпролактинемии [44], это явление лег-

ко объяснимо: в попытке стимулировать функцию щитовидной железы гипоталамус выделяет большое количество ТРГ, который также стимулирует выделение пролактина.

Связь с раком молочной железы

Предположения о том, что пролактин может стимулировать развитие рака молочной железы, были высказаны более 50 лет назад, но долгое время бытовало твердое мнение, что этот эффект наблюдался только у грызунов. Действительно, у крыс высокий уровень пролактина стимулирует рак молочной железы. Однако в настоящее время точно установлено, что у женщин местная выработка пролактина происходит в молочной железе, а мРНК рецептора пролактина и его белок также обнаруживаются в ткани молочной железы и сверхэкспрессируются в злокачественном эпителии молочной железы. И мРНК пролактина, и белок, по-видимому, сверхэкспрессированы и оказывают паракринное действие, которое может быть причинно связано с развитием и ростом опухолей молочной железы. Кроме того, высокий уровень циркулирующего пролактина присутствует у большинства больных раком молочной железы и является индикатором прогрессирования опухоли. Недавно такие высокие уровни пролактина были выявлены у 2250 больных раком молочной железы.

В целом в настоящее время точно установлено, что пролактин действительно участвует в формировании и развитии рака молочной железы. Поэтому весьма вероятно, что такие виды рака могут быть предотвращены, а их прогрессирование замедлено с помощью агонистов дофамина. В частности, экстракты ВАС с их слабыми побочными эффектами представляются эффективными средствами профилактики рака молочной железы за счет уменьшения мастодинии и фиброзно-кистозной мастопатии.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Halbreich U, Ben-David M, Assael M, Bornstein R. Serum prolactin in women with premenstrual syndrome. *Lancet*. 1976;2:654–6. View ArticlePubMed Google Scholar
- Reid RL, Yen SS. Premenstrual syndrome. *Am J Obstet Gynecol*. 1981;139:85–104. View ArticlePubMed Google Scholar
- Schulz KD, Del Pozo E, Lose KH, Kunzig HJ, Geiger W. Successful treatment of mastodynia with the prolactin inhibitor bromocriptine (CB 154). *Arch Gynecol*. 1975;220:83–7. View ArticlePubMedGoogle Scholar
- Schwibbe MH. Multivariate relationship analysis of personality, speech and EEG. *Z Exp Angew Psychol*. 1983;30:133–52. View ArticlePubMed Google Scholar
- Muhlenstedt D, Bohnet HG, Hanker JP, Schneider HP. Short luteal phase and prolactin. *Int J Fertil*. 1978;23:213–8. View ArticlePubMedGoogle Scholar
- del Pozo E, Wyss H, Tollis G, et al. Prolactin and deficient luteal function. *Obstet Gynecol*. 1979;53:282–6. View ArticlePubMedGoogle Scholar
- Wuttke W, Pitzel L, Seidlova-Wuttke D, Hinney B. LH pulses and the corpus luteum: the luteal phase deficiency (LPD). *Vitam Horm*. 2001;63:131–58. View ArticlePubMedGoogle Scholar
- van Die MD, Burger HG, Teede HJ, Bone KM. Vitex agnus-castus extracts for female reproductive disorders: a systematic review of clinical trials. *Planta Med*. 2013;79:562–75. View ArticlePubMedGoogle Scholar
- Wuttke W, Jarry H, Knoke I, Pitzel L, Spiess S. Luteotropic and luteolytic effects of oxytocin in the porcine corpus luteum. *Adv Exp Med Biol*. 1995;395:495–506. View ArticlePubMed Google Scholar
- Wuttke W, Duker EM, Demajo M, Mansky T, Lira S. Postnatal development of hypothalamic neurotransmitters. *Monogr Neural Sci*. 1983;9:225–33. View ArticlePubMedGoogle Scholar
- Guy PL, Webster DE, Davis L, Forster RL. Pests of non-indigenous organisms: Hidden costs of introduction. *Trends Ecol Evol*. 1998;13:111–6. View ArticlePubMed Google Scholar
- Jarry H, Spengler B, Porzel A, et al. Evidence for estrogen receptor beta-selective activity of Vitex agnus-castus and isolated flavones. *Planta Med*. 2003;69:945–7. View ArticlePubMed Google Scholar
- Liu J, Burdette JE, Sun Y, et al. Isolation of linoleic acid as an estrogenic compound from the fruits of Vitex agnus-castus L. (chaste-berry).

ВЫВОДЫ

Несмотря на то что большинство исследований проводили с небольшими размерами выборки и зачастую плохо определенными популяциями пациенток, рандомизированные контролируемые исследования подтверждают эффективность и переносимость экстрактов *Vitex agnus-castus* при лечении предменструального синдрома, предменструального дисфорического расстройства, предменструальной мастодинии и масталгии, сопровождающихся латентной гиперпролактинемией и фиброзно-кистозной мастопатией. В будущих исследованиях экстрактов *Vitex agnus-castus* было бы полезно использовать четко определенные популяции пациенток и общие конечные точки.

Заявления

Вклад авторов

Оба автора прочли и одобрили окончательный вариант рукописи.

Конфликт интересов

Оба автора являются советниками в компании «Бионорика СЕ» (Bionorica SE), Ноймаркт, Германия.

Открытый доступ

Эта статья распространяется в соответствии с условиями Международной лицензии Creative Commons Attribution 4.0 (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>), которая разрешает неограниченное использование, распространение и воспроизведение на любом носителе, при условии соответствующего упоминания первого автора (авторов) и источника материала, предоставления ссылки на лицензию Creative Commons и указания внесенных изменений, если таковые имели место.

- Phytomedicine. 2004;11:18–23. View ArticlePubMedGoogle Scholar
- Powers CN, Setzer WN. A molecular docking study of phytochemical estrogen mimics from dietary herbal supplements. In *Silico Pharmacol*. 2015;3:4. View ArticlePubMedPubMed CentralGoogle Scholar
- Jarry H, Leonhardt S, Gorkow C, Wuttke W. In vitro prolactin but not LH and FSH release is inhibited by compounds in extracts of *Agnus castus*: direct evidence for a dopaminergic principle by the dopamine receptor assay. *Exp Clin Endocrinol*. 1994;102:448–54. View ArticlePubMedGoogle Scholar
- Meier B, Berger D, Hoberg E, Sticher O, Schaffner W. Pharmacological activities of *Vitex agnus-castus* extracts in vitro. *Phytomedicine*. 2000;7:373–81. View ArticlePubMedGoogle Scholar
- Wuttke W, Jarry H, Christoffel V, Spengler B, Seidlova-Wuttke D. Chaste tree (*Vitex agnus-castus*)-pharmacology and clinical indications. *Phytomedicine*. 2003;10:348–57. View ArticlePubMed Google Scholar
- Chen SN, Friesen JB, Webster D, et al. Phytoconstituents from *Vitex agnus-castus* fruits. *Fitoterapia*. 2011;82:528–33. View ArticlePubMedGoogle Scholar
- Webster DE, He Y, Chen SN, et al.

- Opioidergic mechanisms underlying the actions of *Vitex agnus-castus* L. *Biochem Pharmacol*. 2011;81:170–7. View ArticlePubMedGoogle Scholar
- Milewicz A, Gejdel E, Sworen H, et al. *Vitex agnus castus* extract in the treatment of luteal phase defects due to latent hyperprolactinemia. Results of a randomized placebo-controlled double-blind study. *Arzneimittelforschung*. 1993;43:752–6. PubMedGoogle Scholar
- Mayerhofer A, Fritz S, Grunert R, et al. D1-Receptor, DARPP-32, and PP-1 in the primate corpus luteum and luteinized granulosa cells: evidence for phosphorylation of DARPP-32 by dopamine and human chorionic gonadotropin. *J Clin Endocrinol Metab*. 2000;85:4750–7. View ArticlePubMed Google Scholar
- Mayerhofer A, Hemmings Jr HC, Snyder GL, et al. Functional dopamine-1 receptors and DARPP-32 are expressed in human ovary and granulosa luteal cells in vitro. *J Clin Endocrinol Metab*. 1999;84:257–64. PubMedGoogle Scholar
- Rey-Ares V, Lazarov N, Berg D, et al. Dopamine receptor repertoire of human granulosa cells. *Reprod Biol Endocrinol*. 2007;5:40. View ArticlePubMedPubMed CentralGoogle Scholar

24. Vorherr H. Fibrocystic breast disease: pathophysiology, pathomorphology, clinical picture, and management. *Am J Obstet Gynecol*. 1986;154:161–79. [View ArticlePubMed Google Scholar](#)
25. Murta EF, de Freitas MM, Velludo MA. Histologic changes in fibrocystic breast disease before and after treatment with bromocriptine. *Rev Paul Med*. 1992;110:251–6. [PubMedGoogle Scholar](#)
26. Courtillot C, Plu-Bureau G, Binart N, et al. Benign breast diseases. *J Mammary Gland Biol Neoplasia*. 2005;10:325–35. [View ArticlePubMed Google Scholar](#)
27. Warner E, Lockwood G, Trichter D, Boyd NF. The risk of breast cancer associated with mammographic parenchymal patterns: a meta-analysis of the published literature to examine the effect of method of classification. *Cancer Detect Prev*. 1992;16:67–72. [PubMedGoogle Scholar](#)
28. Ho JM, Jafferjee N, Covarrubias GM, Ghesani M, Handler B. Dense breasts: a review of reporting legislation and available supplemental screening options. *AJR Am J Roentgenol*. 2014;203:449–56. [View ArticlePubMed Google Scholar](#)
29. Walker K, Fletcher O, Johnson N, et al. Premenopausal mammographic density in relation to cyclic variations in endogenous sex hormone levels, prolactin, and insulin-like growth factors. *Cancer Res*. 2009;69:6490–9. [View ArticlePubMedGoogle Scholar](#)
30. Laud K, Gourdou I, Belair L, Peyrat JP, Djiane J. Characterization and modulation of a prolactin receptor mRNA isoform in normal and tumoral human breast tissues. *Int J Cancer*. 2000;85:771–6. [View ArticlePubMed Google Scholar](#)
31. Courtillot C, Chakhtoura Z, Bogorad R, et al. Characterization of two constitutively active prolactin receptor variants in a cohort of 95 women with multiple breast fibroadenomas. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010;95:271–9. [View ArticlePubMedGoogle Scholar](#)
32. Sirotkovic-Skerlev M, Cacev T, Krizanac S, et al. TNF alpha promoter polymorphisms analysis in benign and malignant breast lesions. *Exp Mol Pathol*. 2007;83:54–8. [View ArticlePubMedGoogle Scholar](#)
33. Bhargava PR, Mishra A, Agarwal G, et al. Prevalence of hypothyroidism in benign breast disorders and effect of thyroxine replacement on the clinical outcome. *World J Surg*. 2009;33:2087–93. [View ArticlePubMedGoogle Scholar](#)
34. Bazyka DA, Lytvynenko O, Bugaistov S. Structural and functional thyroid abnormalities in patients with dys hormonal breast disorders and tumors. *Probl Radiac Med Radiobiol*. 2013;18:156–68. [Google Scholar](#)
35. Adashi EY, Katz E. Diagnostic work-up of hyperprolactinemic disorders. *Gynecol Endocrinol*. 1988;2:339–57. [View ArticlePubMed Google Scholar](#)
36. McCann SM, Ono N, Khorram O, Kentroti S, Aguila C. The role of brain peptides in neuroimmunomodulation. *Ann N Y Acad Sci*. 1987;496:173–81. [View Article PubMed Google Scholar](#)
37. Reichlin S. Neuroendocrinology of the pituitary gland. *Toxicol Pathol*. 1989;17:250–5. [View ArticlePubMed Google Scholar](#)
38. Korbonits M, Morris DG, Nanzer A, Kola B, Grossman AB. Role of regulatory factors in pituitary tumour formation. *Front Horm Res*. 2004;32:63–95. [View ArticlePubMed Google Scholar](#)
39. Fernandez I, Touraine P, Goffin V. Prolactin and human tumorigenesis. *J Neuroendocrinol*. 2010;22:771–7. [PubMed Google Scholar](#)
40. Meites J, Lu KH, Wuttke W, et al. Recent studies on functions and control of prolactin secretion in rats. *Recent Prog Horm Res*. 1972;28:471–526. [View ArticlePubMedGoogle Scholar](#)
41. Damiano JS, Wasserman E. Molecular pathways: blockade of the PRLR signaling pathway as a novel antihormonal approach for the treatment of breast and prostate cancer. *Clin Cancer Res*. 2013;19:1644–50. [View ArticlePubMed Google Scholar](#)
42. Touraine P, Martini JF, Zafrani B, et al. Increased expression of prolactin receptor gene assessed by quantitative polymerase chain reaction in human breast tumors versus normal breast tissues. *J Clin Endocrinol Metab*. 1998;83:667–74. [View ArticlePubMed Google Scholar](#)
43. Tworoger SS, Eliassen AH, Sluss P, Hankinson SE. A prospective study of plasma prolactin concentrations and risk of premenopausal and postmenopausal breast cancer. *J Clin Oncol*. 2007;25:1482–8. [View ArticlePubMed Google Scholar](#)
44. Tik K, Sookthai D, Johnson T, et al. Circulating prolactin and breast cancer risk among pre- and postmenopausal women in the EPIC cohort. *Ann Oncol*. 2014;25:1422–8. [View ArticlePubMed Google Scholar](#)
45. Gumenyuk, EG. Some problems of premenstrual syndrome and alternative therapy. *Journal of Obstetrics and gynecological diseases*. 2010;:38–45.
46. Binita G, Suprava P, Mainak C, Koner BC, Alpana S. Correlation of prolactin and thyroid hormone concentration with menstrual patterns in infertile women. *J Reprod Infertil*. 2009;10:207–12. [View ArticlePubMedGoogle Scholar](#)

Деструктивно-хірургічні методи лікування патології шийки матки – плюси та мінуси

К.В. Чайка¹, М.Н. Шалько¹, І.В. Ковальчук^{1,2}

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

²Міністерство охорони здоров'я України, м. Київ

Тривале існування патологічного процесу у каналі шийки матки (ШМ) вимагає не лише медикаментозної корекції запальних, дисгормональних, імунідепресивних, дисметаболічних змін в організмі, але й застосування деструктивних методів лікування. На жаль, дане лікування призводить до виникнення деструктивно-патологічних змін покривного епітелію ШМ та, як наслідок, до порушення репродуктивної функції жінки.

Мета дослідження: оцінювання регенеративної здатності епітелію ШМ після застосування деструктивно-хірургічних методів лікування її патології у жінок репродуктивного віку.

Матеріали та методи. На базі Київського міського центру репродуктивної та перинатальної медицини було обстежено і проліковано 370 невагітних пацієнток із цервікальною залозистою інтраепітеліальною неоплазією. Вік пролікованих жінок становив 18-45 років. Усіх жінок було обстежено цитологічно, бактеріоскопічно, бактеріологічно, на інфекції, що передаються статевим шляхом, проведено діагностику на вірус папіломи людини методом полімеразної ланцюгової реакції, гістологічне дослідження біопсійного матеріалу.

У разі виявлення порушення біоценозу піхви проводили етіопатогенетичне лікування з урахуванням виявлених інфекційних агентів та їхньої чутливості до антибіотиків. Схеми лікування підбирали індивідуально та диференційовано.

У 130 (35,14%) хворих виконана кріодеструкція ШМ запропонованим методом, у 150 (40,54%) пацієнток проведено ексцизію ШМ ножами Хеймса–Роговенка та у 90 (24,32%) пацієнток – конусоподібну діатермоелектроексцизію ШМ.

Результати. Усім хворим було проведено лікування відповідно до ступеня тяжкості процесу. У 138 пролікованих жінок виявлено рубцеву деформацію ШМ, у 86 – діагностовано стеноз каналу ШМ, а у 52 – атрезію каналу ШМ.

Заключення. Використання деструктивних хірургічних методів лікування патології шийки матки (ШМ) дає можливість досягти ліквідації диспластичних процесів. Але достатньо висока частота виникнення деструктивно-патологічних змін на поверхні ШМ спонукає до перспективного пошуку нових методів впливу на перебіг ранового процесу після деструктивно-хірургічного лікування для забезпечення епітелізації та збереження анатомічної і функціональної здатності структур ШМ.

Ключові слова: патологія шийки матки, репродуктивний вік, деструктивно-патологічні зміни шийки матки, деструктивно-хірургічні методи лікування.

Захворювання шийки матки (ШМ) посідають провідне місце в структурі патології репродуктивної системи, їх виявляють у 15–20% жінок репродуктивного віку та у 5–9% жінок у період менопаузи.

Проблеми своєчасної діагностики й адекватного лікування захворювань ШМ сьогодні не втрачають своєї актуальності. Добре відомі фактори ризику цервікальних інтраепітеліальних неоплазій (CIN) та раку ШМ (РШМ). Достатньо ґрунтовно вивчено етіологію, патогенез і заходи профілактики CIN та РШМ. Але незважаючи на все, зазначене вище, захворюваність і смертність від РШМ у світі неухильно зростають. Щорічно реєструють близько півмільйона жінок, які захворіли на РШМ, і 270 тис. із них помирають протягом року. РШМ посідає друге місце серед усіх злоякісних новоутворень у жінок та, навіть у розвинутих країнах, друге місце серед причин смерті у жінок до 45 років. В Україні щорічно від РШМ помирають 2,5 тис. хворих [1, 6].

Існуючий на сьогодні комплексний підхід у діагностиці доброякісних захворювань ШМ передбачає необхідність комплексного лікування. Лікувальні заходи повинні бути спрямовані на ліквідацію запального процесу ШМ і піхви, порушень мікробіоценозу, видалення патологічно зміненої тканини, призначення етіотропної терапії, стимуляцію регенерації багатошарового плоского епітелію [2, 3].

Вибір терапії під час лікування уrogenітальних інфекцій визначається особливостями біології збудника та імунних реакцій макроорганізму.

Антибактеріальну терапію призначають з огляду на чутливість збудників до антибіотиків. З метою відновлення нормального мікробіоценозу піхви і корекції місцевого імунітету на завершальному етапі лікування рекомендується застосування пробіотиків.

Радикальними вважаються методи лікування фонових та передракових захворювань ШМ, які забезпечують руйнування (деструкцію) патологічного вогнища з наступним відновленням функціонального повноцінного багатошарового плоского епітелію [8].

Багатошаровий плоский епітелій ШМ здійснює свою основну функцію захисту завдяки особливостям епітелію як механічного бар'єра, так і імунним місцевим процесам [5].

У сучасній медицині до найпоширеніших методів деструктивного впливу на ШМ належать електродіатермокоагуляція, лазерне випромінювання і кріодеструкція. Кожен метод має свої показання, протипоказання, ускладнення, позитивні риси й недоліки. Найбільш радикальною та аблятичною визнано діатермокоагуляцію, але під час застосування цього методу порушується анатомія ШМ й функція зовнішнього вічка, що негативно впливає на функцію дітонародження. Серед віддалених ускладнень цього методу називають стенозування каналу ШМ, ендометріоз ШМ, дистопію ШМ під час пологів, порушення менструальної функції та розвиток істміко-цервікальної недостатності (ІЦН) [4].

Кріогенний метод лікування ґрунтується на кристалізації води у прилеглих тканинах з утворенням крис-

Деструктивно-патологічні зміни шийки матки після проведеного лікування, n (%)

Показник	Кріодеструкція, n=130	Ексцизія, n=150	ДЕК, n=90
Рубцева деформація ШМ	37 (28,46)	59 (39,33)	42 (46,67)
Стеноз каналу ШМ	34 (26,15)	34 (22,67)	18 (20)
Атрезія каналу ШМ	3 (2,31)	26 (17,33)	23 (25,56)

талів, які ростуть і руйнують клітинні структури. Переваги кріогенного впливу на тканини – безболісність та безкровність методу, мінімальна травматизація прилеглих тканин, відсутність рубцевих змін, активація імунореактивних систем організму, повна регенерація тканин, що зазнали кріовпливу. Серед деяких недоліків кріотерапії можна зазначити відсутність матеріалу для гістології, складність контролю глибини пошкодження тканин, дещо більш тривалі терміни епітелізації ШМ, що може призвести до її деструктивно-патологічних змін [4, 7].

Мета дослідження: оцінювання регенеративної здатності епітелію ШМ після застосування деструктивно-хірургічних методів лікування її патології у жінок репродуктивного віку.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

На базі Київського міського центру репродуктивної та перинатальної медицини було обстежено і проліковано 370 невагітних пацієнток із цервікальною залозистою інтраепітеліальною неоплазією (ЦЗІН). Вік пролікованих жінок становив 18–45 років. Усіх жінок було обстежено цитологічно, бактеріоскопічно, бактеріологічно, на інфекції, що передаються статевим шляхом (ПСПШ), проведено діагностику на вірус папіломи людини (ВПЛ) методом полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР), гістологічне дослідження біопсійного матеріалу.

У разі виявлення порушення біоценозу піхви проводили етіопатогенетичне лікування з урахуванням виявлених інфекційних агентів та їхньої чутливості до антибіотиків. Схеми лікування підбирали індивідуально та диференційовано.

Після нормалізації біоценозу піхви для лікування патології ШМ призначали імуномодулювальні препарати з антивірусною активністю для забезпечення впливу на етіологічний фактор ризику, який призводить до виникнення РШМ і яким є ВПЛ, з наступною кріодеструкцією кріохірургічним апаратом «Кріотон-3» згідно з патентом на корисну модель № 97722 від 25.03.2015 р. «Спосіб лікування плоскоепітеліальної та залозистої інтрацервікальної дисплазії в цервікальному каналі шийки матки».

У 130 (35,14%) хворих виконана кріодеструкція ШМ запропонованим методом, у 150 (40,54%) пацієнток проведено ексцизію ШМ ножами Хеймса–Роговенка та у 90 (24,32%) пацієнток – конусоподібну діатермоелектроексцизію ШМ.

Для покращання епітелізації ШМ призначали вагінальні супозиторії з метилурацилом щодня, спринцювання відваром трав (ромашка та календула). Епітелізація відбувалася протягом 4–7 тиж, після діатермоелектроексцизії – протягом 7–8 тиж.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Під час обстеження патологію епітелію ШМ верифіковано у всіх обстежуваних жінок. У цервікальних мазках під час цитологічного дослідження вона проявлялася наявністю двоядерних та багатоядерних дискаріотичних клітин, а також наявністю низько- та високодиференційованих циліндричних клітин з дискаріозом (у всіх випадках ви-



Співвідношення деструктивних операцій на шийці матки

явлено той чи інший тип ПВЛ). Результати було підтверджено у подальшому патогістологічним дослідженням.

А також було діагностовано наявність залозистих поліпів каналу ШМ на тлі запальних та диспластичних процесів у співвідношенні 1:4.

Усім хворим було проведено лікування відповідно до ступеня тяжкості процесу.

Жінкам з диспластичною патологією епітелію ШМ лікування проводили із застосуванням противірусної терапії α -2 β -інтерферонами, флавоноїдів та протизапальної терапії. Залежно від ступеня тяжкості виявленої патології було виконано або кріодеструкцію, або електроексцизію, або діатермоконізацію ШМ (малюнок).

Під час контрольного огляду через 6–12 міс рецидив було виявлено в однієї хворої, причиною якого була реінфекція іншим високоонкогенним штамом ВПЛ відразу після лікування.

У подальшому після лікування запропонованими методами були виявлені деструктивно-патологічні зміни ШМ у 47 (36,15%) пацієнток, яким виконували кріодеструкцію кріохірургічним апаратом «Кріотон-3» згідно з методикою, викладеною у патенті на корисну модель № 97722 від 25.03.2015 р., у 71 (47,33%) пацієнтки, яким проводили ексцизію ШМ ножами Хеймса–Роговенка, та у 56 (61,11%) пацієнток, яким виконували конусоподібну діатермоелектроексцизію ШМ (таблиця).

У 138 пролікованих жінок виявлено рубцеву деформацію ШМ, у 86 – діагностовано стеноз каналу ШМ, а у 52 – атрезію каналу ШМ.

ВИСНОВКИ

Використання деструктивних хірургічних методів лікування патології шийки матки (ШМ) дає можливість досягти ліквідації диспластичних процесів. Але достатньо висока частота виникнення деструктивно-патологічних змін на поверхні ШМ спонукає до перспективного пошуку нових методів впливу на перебіг ранового процесу після деструктивно-хірургічного лікування для забезпечення епітелізації та збереження анатомічної і функціональної здатності структур ШМ.

Деструктивно-хирургические методы лечения патологии шейки матки – плюсы и минусы К.В. Чайка, М.Н. Шалько, И.В. Ковальчук

Длительное существование патологического процесса в канале шейки матки (ШМ) требует не только медикаментозной коррекции воспалительных, дисгормональных, иммунодепрессивных, дисметаболических изменений в организме, но и применения деструктивных методов лечения. К сожалению, данное лечение приводит к возникновению деструктивно-патологических изменений эпителия ШМ и, как следствие, к нарушению репродуктивной функции женщины.

Цель исследования: оценка регенеративной способности эпителия ШМ после применения деструктивно-хирургических методов лечения ее патологии у женщин репродуктивного возраста.

Материалы и методы. На базе Киевского городского центра репродуктивной и перинатальной медицины были обследованы и пролечены 370 небеременных пациенток с цервикальной железистой интраэпителиальной неоплазией. Возраст пролеченных женщин составлял 18–45 лет. Всех женщин обследовали цитологически, бактериоскопически, бактериологически, на наличие инфекций, передающихся половым путем, проведены диагностика на вирус папилломы человека методом полимеразной цепной реакции, гистологическое исследование биопсийного материала.

В случае выявления нарушения биоценоза влагалища проводили этиопатогенетическое лечение с учетом выявленных инфекционных агентов и их чувствительности к антибиотикам. Схемы лечения подбирали индивидуально и дифференцированно.

У 130 (35,14%) больных выполнена криодеструкция ШМ предложенным методом, у 150 (40,54%) пациенток проведена эксцизия ШМ ножами Хеймса–Роговенко и у 90 (24,32%) пациенток – конусообразная диатермоэлектроэксцизия ШМ.

Результаты. Всем больным было проведено лечение в соответствии со степенью тяжести процесса. У 138 пролеченных женщин выявлено рубцовую деформацию ШМ, у 86 – диагностирован стеноз канала ШМ, а у 52 – атрезия канала ШМ.

Заключение. Использование деструктивных хирургических методов лечения патологии шейки матки (ШМ) дает возможность достичь ликвидации диспластических процессов. Но достаточно высокая частота возникновения деструктивно-патологических изменений на поверхности ШМ побуждает к перспективному поиску новых методов воздействия на течение раневого процесса после деструктивно-хирургического лечения для обеспечения эпителизации и сохранения анатомической и функциональной способности структур ШМ.

Ключевые слова: патология шейки матки, репродуктивный возраст, деструктивно-патологические изменения шейки матки, деструктивно-хирургические методы лечения.

Destructive-surgical treatment of cervical pathology – pros and cons K.V. Chayka, M.N. Shalko, I.V. Kovalchuk

The prolonged existence of the pathological process in the cervix channel requires not only the medical correction of inflammatory, dysgynormonal, immunosuppressive, dysmetabolic changes in the organism that contribute to their occurrence, but also the use of destructive treatments. Unfortunately, this treatment leads to destructive-pathological changes in the cervical epithelium of the cervix and, as a consequence, to the reproductive function of the woman.

The objective: to evaluate the regenerative capacity of the cervical epithelium after the application of destructive surgical methods for treating its pathology in women of reproductive age.

Materials and methods. On the basis of the Kiev city center of reproductive and perinatal medicine 370 non-pregnant patients with cervical glandular intraepithelial neoplasia were examined and treated. The age of the treated women was 18–45 years. All women were examined cytologically, bacterioscopically, bacteriologically, for the presence of sexually transmitted infections, a diagnosis was made for the human papillomavirus by polymerase chain reaction, histological examination of the biopsy material.

In case of detection of a violation of the vaginal biocenosis, etiopathogenetic treatment was carried out taking into account the detected infectious agents and their sensitivity to antibiotics. The treatment regimens were selected individually and differentially. 130 (35.14%) patients underwent cryodestruction of the cervix by the proposed method, 150 (40.54%) patients underwent excision of the cervix with Heims-Rogovenko knives and 90 (24.32%) patients had conical diathermoelectroexcision of the cervix.

Results. All patients were treated in accordance with the severity of the process. 138 treated women showed cicatricial deformity of the cervix, in 86 - stenosis of the cervical canal was diagnosed, and in 52 - cervical canal atresia.

Conclusion. The use of destructive surgical methods for treating cervical pathology makes it possible to achieve elimination of dysplastic processes. But the frequency of the occurrence of destructive and pathological changes on the surface of the cervix causes a promising search for new methods of influencing the course of the wound process after destructive and surgical treatment to ensure epithelization and preserve the anatomical and functional capacity of the cervical structures.

Key words: cervical pathology, reproductive age, destructive, abnormal cervical degenerative surgical treatment.

Сведения об авторах

Чайка Кирилл Владимирович – Кафедра акушерства, гинекологии и репродуктологии Национальной медицинской академии последипломного образования имени П.Л. Шупика, 04210, г. Киев, просп. Г. Сталинграда, 16

Шалько Мирослава Назаровна – Кафедра акушерства, гинекологии и репродуктологии Национальной медицинской академии последипломного образования имени П.Л. Шупика, 04210, г. Киев, просп. Г. Сталинграда, 16

Ковальчук Ирина Викторовна – Кафедра акушерства, гинекологии и репродуктологии Национальной медицинской академии последипломного образования имени П.Л. Шупика; Управление медицинской помощи матерям и детям Медицинского департамента МЗ Украины, 01601, г. Киев, ул. М. Грушевского, 7

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Єгоров О.О. Комплексна діагностика передплуклиних захворювань шийки матки // Жіночий лікар. – 2010. – № 5. – С. 37–43.
2. Козуб Н.И., Козуб М.Н. Первый опыт использования радиоволновой энергии при лечении гинекологических больных // Междунар. мед. журн. – 2010. – № 2. – С. 41–44.
3. Маршетта Ж., Декамп Ф. Кольпоскопия. – М.: МЕДпресс-информ, 2009. – 200 с.
4. Патология шейки и тела матки: Руководство для врачей / Под ред. проф. Коханевич Е.В. – Нежин: Гидромакс, 2009. – 352 с.
5. Прилепская В.Н. Патология шейки матки и генитальные инфекции. – М.: МЕДпресс-информ, 2008. – 384 с.
6. Радзинский В.Е., Ордянц И.М., Лебедева М.А. Эффективность препарата локального действия для эпителизации шейки матки после радиоволновой эксцизии // Акушерство и гинекология. – 2010. – № 3. – С. 58–60.
7. Хаит Б.М. Криотерапия в лечении доброкачественных заболеваний шейки матки // Акушерство и гинекология. – 2003. – № 4. – С. 56–57.
8. Медицинская лабораторная диагностика (программы и алгоритмы). – Том 3 / Под ред. А.И. Карпищенко. – С.-Петербург: Интермедика, 2001. – 544 с.

Статья поступила в редакцию 13.11.17

Канефрон® Н при лечении рецидивирующего цистита у женщин детородного возраста: рандомизированное контролируемое исследование

Максим Сабадаш, Александр Шуляк

Институт урологии НАМН Украины, г. Киев

«Клиническая фитотерапия» (2017) 3:9. Цифровой идентификатор объекта 10.1186/s40816-017-0046-7

Цель исследования: изучение действия препарата растительного происхождения Канефрон® Н, в частности его эффективности при профилактике рецидивов цистита, вызванного *E. coli*, у женщин детородного возраста.

Методы. Девяносто пациенток были рандомизированы на две терапевтические группы. Пациентки обеих групп, исследуемой (n=45) и контрольной (n=45), в течение 7 дней получали антибактериальную терапию (фторхинолонами) по результатам посева мочи. Кроме того, пациенткам обеих групп были даны общие рекомендации по профилактике цистита (употреблять достаточное количество жидкости, не допускать переохлаждения и т. д.). Пациентки исследуемой группы дополнительно принимали Канефрон® Н в течение 3 месяцев (2 таблетки три раза в день).

Контрольные обследования проводили на 7-й день, а также через 3, 6 и 12 месяцев; при возникновении рецидивного эпизода обследование проводили безотлагательно. В каждый контрольный момент времени регистрировали следующие симптомы цистита: боль в мочевом пузыре, жжение и острую боль при мочеиспускании, неотложные позывы к мочеиспусканию и учащенное мочеиспускание маленькими порциями. Критериями установления рецидивного эпизода цистита были повторяющиеся симптомы инфекции нижних мочевыводящих путей, сопровождающиеся пиурией и положительным результатом бактериологического посева мочи.

Результаты. По сравнению с монотерапией фторхинолонами применение Канефрона Н в сочетании с фторхинолонами эффективнее уменьшает симптомы цистита через 7 дней, а также пиурию через 3, 6 и 12 месяцев и уровень *E. coli* в моче через 3 и 12 месяцев.

Во все контрольные моменты времени частота рецидивных эпизодов в исследуемой группе была ниже, чем в контрольной, при этом разница была статистически значимой через 6 месяцев (8,9% по сравнению с 17,8%) и через 12 месяцев (15,5% по сравнению с 35,5%). Через 12 месяцев средний показатель тяжести симптомов инфекции нижних мочевыводящих путей (ИНМП) составлял 6 баллов ($p \geq 0,05$) в контрольной группе и 3 балла ($p \geq 0,05$) в исследуемой группе. Это свидетельствует о том, что в исследуемой группе рецидивы отличались меньшей тяжестью.

Заключение. Применение лекарственного препарата растительного происхождения Канефрон® Н представляет собой инновационный терапевтический метод облегчения симптомов цистита и, в частности, снижения частоты рецидивных эпизодов цистита.

Ключевые слова: лекарственный препарат растительного происхождения, цистит, пиурия, Канефрон® Н.

Общие сведения

Цистит – инфекционный и воспалительный процесс в стенке мочевого пузыря, локализованный в основном в слизистой оболочке. Обычно он сопровождается инфекцией нижних мочевыводящих путей (ИНМП) [1]. Цистит – это неприятное заболевание, но он никогда не приводит к летальному исходу или необратимым изменениям в мочевом пузыре [2]. Типичными признаками цистита являются обременительные частые позывы к мочеиспусканию. У пациенток может отмечаться также боль в нижней части живота, гематурия и неотложные позывы к мочеиспусканию. Кроме того, моча может быть мутной и иметь неприятный запах.

Escherichia coli – основной патоген, вызывающий цистит в 85% случаев внебольничных ИНМП и в 50% случаев внутрибольничных ИНМП. При инфекциях мочевого пузыря обычно применяют антибиотикотерапию [1, 3]. Если симптомы легкие, антибактериальное средство может быть назначено после получения результатов бактериологического посева мочи.

У мужчин с нормальным строением мочевыводящих путей ИНМП возникают редко [4]. Что же касается женщин, у одной трети женщин младше 24 лет в течение жизни отмечался хотя бы один эпизод ИНМП, требующий применения антибиотикотерапии. Примерно половина женщин в течение жизни хотя бы раз страдала циститом, из них более чем у половины отмечались один-два рецидива. В большинстве случаев рецидивные эпизоды возникают в результате полового контакта, а также могут быть связаны с применением спермицидов, но в некоторых случаях исходные причины неизвестны. Рецидивные эпизоды можно предотвратить путем профилактического применения антибиотиков, хотя при этом существует риск развития резистентности [5, 6].

Лекарственные препараты растительного происхождения можно применять для предотвращения развития антибиотикорезистентности, в частности, при долговременной профилактике эпизодов рецидивирующего цистита. Одним из препаратов растительного происхождения для профилактики рецидивных эпизодов ИНМП является Канефрон® Н («Бионорика СЕ» [Bionorica, SE], Германия). Это фиксированная комбинация лекарственных растительных компонентов (травы золототысячника, корня любистка лекарственного и листьев розмарина), действующих против инфекции и воспаления в мочевыводящих путях. Препарат *in vitro* оказывает бактерицидное и бактериостатическое действие на различные уропатогены, ингибирует адгезию бактерий к уротелию, улучшает уродинамику и подавляет воспалительные реакции [7, 8]. Улучшения в уродинамике связаны с легким диурезом [9] и снятием спазмов [10].

Канефрон® Н продемонстрировал высокую эффективность при профилактике хронических/рецидивирующих инфекций и воспалительных патологий мочевыводящих пу-

Показатель тяжести симптомов ИНМП

Баллы	Оценка сопутствующих симптомов*
0	Отсутствуют
1	Легкие (не влияют на повседневную деятельность и сон)
2	Умеренные (оказывают некоторое влияние на повседневную деятельность и сон)
3	Тяжелые (оказывают сильное влияние на повседневную деятельность и сон)
4	Очень тяжелые (повседневная деятельность и сон невозможны)

Примечание. * – Сопутствующие симптомы: дизурия, поллакиурия (учащенное мочеиспускание), неотложные позывы.

тей (обзор проведен в 2013 г.) [10]. Авторы представляют первое рандомизированное долговременное исследование применения Канефрона Н для профилактики рецидивных эпизодов цистита у женщин детородного возраста.

Методы

Целью исследования было изучение действия препарата растительного происхождения Канефрон® Н на клиническое течение острого рецидивирующего цистита, вызванного *E. coli*, у женщин детородного возраста. В ходе открытого рандомизированного контролируемого исследования стандартная терапия фторхинолонами (офлоксацин), применяемая в контрольной группе, сравнивалась с применением стандартной терапии в сочетании с Канефроном Н.

В исследовании участвовали 90 женщин в возрасте от 18 до 45 лет. У всех пациенток был диагностирован острый рецидивирующий цистит, вызванный *E. coli* (частота эпизодов составляла один-два раза каждые 6 месяцев или 3 раза в год). Пациентки проходили обследование и лечение в Государственном учреждении «Институт урологии НАМН Украины».

Исследование проводилось в соответствии с принципами Хельсинкской декларации и было одобрено местным Комитетом по вопросам этики.

При включении в исследование применяли следующие методы обследования:

- биохимический анализ крови и общий анализ мочи;
- стандартный бакпосев мочи и тест на восприимчивость к антибактериальным препаратам;
- ультразвуковое исследование мочевого пузыря и почек;
- определение показателя тяжести симптомов ИНМП (табл. 1).

Пациенток не включали в исследование, если у них наблюдались:

- нарушение развития мочеполовой системы;
- внутриклеточные патогены, передающиеся половым путем, и патогены, не принадлежащие к *E. coli*;
- индивидуальная непереносимость компонентов Канефрона Н;
- камни, нарушающие уродинамику, коралловидный уролитиаз;

- сахарный диабет 1-го или 2-го типа;
- гематурия, хроническое заболевание почек и другие патологии мочевыделительной системы, способствующие повышению риска рецидива;
- общий показатель тяжести ИНМП по 3 основным симптомам ≤ 3 или ≥ 9 баллов (см. табл. 1);
- связь цистита с половой активностью (посткоитальный цистит).

Пациентки случайным образом были распределены в исследуемую группу ($n=45$) или в контрольную группу ($n=45$).

Пациентки обеих групп в течение 7 дней получали антибактериальную терапию (офлоксацин 200 мг 2 раза в сутки) по результатам посева мочи. Кроме того, им были даны общие рекомендации по профилактике цистита (употреблять достаточное количество жидкости, не допускать переохлаждения и т. д.).

В дополнение к стандартной терапии пациентки в исследуемой группе применяли Канефрон® Н (2 таблетки три раза в день в течение 3 месяцев).

После первичного обследования все пациентки проходили контрольное обследование на 7-й день, а затем через 3, 6 и 12 месяцев; при возникновении рецидивного эпизода обследование проводили безотлагательно. В каждый контрольный момент времени регистрировали следующие симптомы цистита: боль в мочевого пузыря, жжение и острую боль при мочеиспускании, неотложные позывы к мочеиспусканию и учащенное мочеиспускание маленькими порциями.

Пурию контролировали в течение 12 месяцев. При каждом обследовании проводили подсчет бактерий *E. coli* в культуре, рецидивы цистита регистрировали в течение периода последующего наблюдения, составлявшего 12 месяцев.

Критериями рецидивных эпизодов острого цистита были повторяющиеся симптомы ИНМП и положительный результат бакпосева мочи.

Чтобы не допустить искажения результатов из-за ошибок в технике забора мочи, образцы мочи для бакпосева при остром цистите отбирали с помощью катетера Нелатон Fr 6. Через 3, 6 и 12 месяцев отбирали среднюю порцию мочи без применения катетера.

Все результаты выражались в абсолютном значении и, при необходимости, в процентном отношении. Статистичес-

Таблица 2

Симптомы цистита у пациенток обеих терапевтических групп при включении в исследование и через 7 дней лечения

Группа	Исследуемая группа, $n=45$		Контрольная группа, $n=45$	
	При включении	После 7-дневного курса лечения	При включении	После 7-дневного курса лечения
Симптомы				
Боль в мочевого пузыря	26 (57,7%)	3 (6,7%)	23 (51,1%)	5 (11,1%)
Жжение и острая боль при мочеиспускании	45 (100%)	6 (13,3%)	45 (100%)	9 (20%)
Неотложные позывы к мочеиспусканию	38 (84,4%)	2 (4,4%)	39 (86,6%)	5 (11,1%)
Учащенное мочеиспускание маленькими порциями	45 (100%)	6 (13,3%)	45 (100%)	9 (20%)

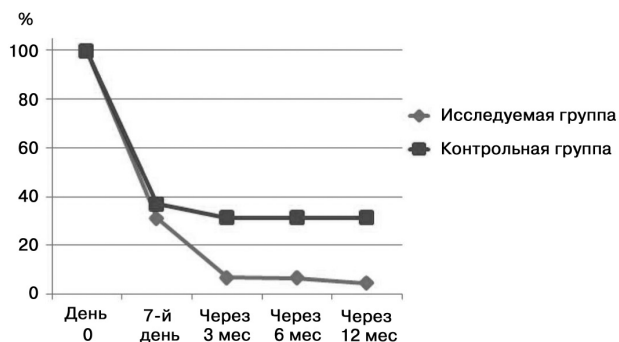


Рис. 1. Динамика частоты пиурии в процентном отношении в обеих терапевтических группах

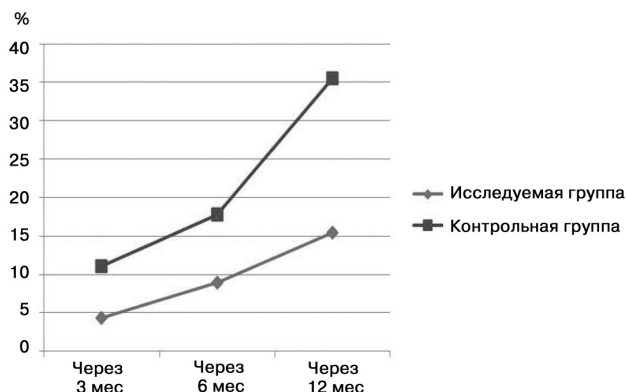


Рис. 2. Кумулятивная динамика частоты эпизодов рецидивирующего цистита в процентном отношении в обеих терапевтических группах

кие сравнения проводили с применением *t*-критерия Стьюдента с двусторонним 95% доверительным интервалом (95% ДИ), $p \leq 0,05$.

Результаты

Частота основных симптомов цистита (боль в мочевом пузыре, жжение и острая боль при мочеиспускании; неотложные позывы к мочеиспусканию; учащенное мочеиспускание маленькими порциями) в целом не отличалась в исследуемой и в контрольной группах (табл. 2), что подтверждает сопоставимость групп. Через 7 дней лечения в обеих группах уменьшились все четыре симптома, хотя наблюдалась тенденция к более значительному уменьшению в исследуемой группе, чем в контрольной. Единственная статистически значимая разница между двумя группами отмечалась в отношении неотложных позывов к мочеиспусканию.

Пиурия (6 и более лейкоцитов в поле видимости микроскопа) изначально наблюдалась у всех пациенток в обеих группах. В период последующего наблюдения пиурия чаще отмечалась в контрольной группе, чем в исследуемой

(рис. 1). Эта разница была статистически значимой через 3 месяца (31,1% по сравнению с 6,7%, $p \leq 0,05$), через 6 месяцев (31,1% по сравнению с 6,6%, $p \leq 0,05$) и через 12 месяцев (31,1% по сравнению с 4,4%, $p \leq 0,05$). Каждые 3 месяца разница между группами оставалась неизменной.

Результаты посева на *Escherichia coli* анализировали отдельно при наличии бактериурии (титр *E. coli* $\geq 10^3$ КОЕ/мл) и при отсутствии бактериурии.

Изначально бактериурия наблюдалась у всех пациенток в обеих группах (100%). В период последующего наблюдения количество пациенток с бактериурией было стабильно более низким в исследуемой группе, чем в контрольной. Эта разница была статистически значимой через 3 месяца и через 12 месяцев (табл. 3).

Частота рецидивных эпизодов острого неосложненного цистита была стабильно более низкой в исследуемой группе, чем в контрольной (рис. 2). Эта разница была статистически значимой через 6 месяцев (8,9% по сравнению с 17,8%) и через 12 месяцев (15,5% по сравнению с 35,5%).

В течение 12 месяцев средний показатель тяжести симптомов ИНМП при рецидивных эпизодах цистита составлял 6 баллов в контрольной группе и 3 балла в исследуемой группе.

Комментарий

Данное рандомизированное контролируемое исследование было проведено с участием женщин детородного возраста, страдающих рецидивирующим циститом с острыми эпизодами. Пациентки в исследуемой группе получали такую же терапию, как пациентки в контрольной группе, но дополнительно принимали препарат растительного происхождения Канефрон® Н (2 таблетки три раза в день в течение 3 месяцев).

В течение первых 7 дней лечения симптомы цистита уменьшились в обеих группах. Наблюдалась тенденция к лучшим результатам в исследуемой группе, чем в контрольной, но разница была статистически значимой только относительно неотложных позывов к мочеиспусканию (4,44% по сравнению с 11,1%).

Через 3, 6 и 12 месяцев после завершения антибиотикотерапии пиурия была значительно менее выраженной в исследуемой группе (см. рис. 1). В этот период более низким был также показатель наличия бактериурии (см. табл. 3). Наконец, в исследуемой группе отмечалась более низкая частота рецидивных эпизодов острого цистита через 6 и 12 месяцев (см. рис. 2).

В течение 12 месяцев средний показатель тяжести симптомов ИНМП при рецидивных эпизодах цистита составлял 6 баллов в контрольной группе и 3 балла в исследуемой группе. Это может свидетельствовать о том, что тяжесть рецидивов в исследуемой группе была менее выраженной, чем в контрольной.

Эти эффекты могут быть связаны с фармакологической активностью Канефрона Н, в том числе с его диуретическим, спазмолитическим, противовоспалительным, антибактериальным и нефропротективным действием [10]. Учитывая вариативность хемотипов лекарственных растений и методов производства препаратов растительного происхождения,

Таблица 3

Наличие и отсутствие бактериурии (титр *E. coli* $> 10^3$ КОЕ/мл) в обеих терапевтических группах

Группы	Исследуемая группа, n=45				Контрольная группа, n=45			
	7-й день	Через 3 мес	Через 6 мес	Через 12 мес	7-й день	Через 3 мес	Через 6 мес	Через 12 мес
Наличие бактериурии	33,3	13,3	13,4	13,4	42,2	28,9	33,3	47,2
Отсутствие бактериурии (<i>E. coli</i>)	66,7	86,7	86,6	86,6	57,8	71,1	66,7	52,8

важно отметить, что Канефрон® Н представляет собой фиксированную комбинацию стандартных лекарственных растительных компонентов (травы золототысячника, корня любистка и листьев розмарина), где особое внимание уделяется вопросу стандартизации и воспроизводимости ингредиентов. Сложнее объяснить разницу показателей между группами через 6 и 12 месяцев после лечения, когда пациентки больше не принимали Канефрон® Н. Можно предположить, что физиологический эффект, оказываемый Канефроном Н (например уменьшение воспаления), длится дольше, чем немедленное действие компонентов препарата растительного происхождения. В любом случае, снижение частоты рецидивных эпизодов цистита можно объяснить стойкими положительными изменениями в мочевыводящих путях и, возможно, изменением характера связи между микро- и макроорганизмами. Этот вопрос подлежит изучению в дальнейших фармакокинетических исследованиях.

К ограничениям данного исследования относятся отсутствие маскировки данных для пациенток и врача в ходе все-

го исследования, отсутствие характеристики отдельных компонентов препарата растительного происхождения и отсутствие более глубоких исследований урологической функции.

ВЫВОДЫ

Применение препарата растительного происхождения Канефрон® Н у женщин детородного возраста, страдающих острым рецидивирующим циститом, может снизить частоту рецидивных эпизодов, а также бактериурии и пиурии. Для обобщения результатов необходимы дополнительные исследования, в том числе долговременные и исследования с участием женщин более старшего возраста.

Имеющиеся данные свидетельствуют, что Канефрон® Н представляет собой инновационное эффективное средство для лечения рецидивирующего цистита. Благодаря сложному составу Канефрона Н риск развития резистентности бактерий может быть более низким, чем при применении антибиотикотерапии для лечения того же заболевания. Эту возможность также следует изучить.

Сведения об авторах

Сабадаш Максим Евгеньевич – Институт урологии Национальной академии медицинских наук Украины, 04053, г. Киев, ул. В. Винниченко, 9-а. E-mail: Sobodash@ukr.net

Шуляк Александр Владиславович – Институт урологии Национальной академии медицинских наук Украины, 04053, г. Киев, ул. В. Винниченко, 9-а. E-mail: maxsabdash@i.ua

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Никель Дж. К., Шосекс Д. А., Ирвин-Берд К. Распространенность и последствия бактериурии и/или инфекции мочевыводящих путей при интерстициальном цистите/синдроме болезненного мочевого пузыря. Урология, 2010;76:799-803.
2. Гупта К., Хутон Т. М., Набер К. Дж. и др. Международное клиническое практическое руководство по лечению острого неосложненного цистита и пиелонефрита у женщин: обновленные данные Американского общества инфекционистов и Европейского общества специалистов по микробиологии и инфекционным заболеваниям за 2010 год. Клинические инфекционные заболевания (Clin Infect Dis), 2011;52(5):e103-20.
3. Йохансен Т. Е. Б., Набер К. Дж. Инфекции мочевыводящих путей. Антибиотики (Базель), 2014;3:375-7.
4. Грабе М., Бартолетти Р., Бьерк-лунд Йохансен Т. Е., Кай Т., Чек М., Коувз Б., Набер К. Дж., Пикард Р. С., Тенке П., Вагенленер Ф., Вуллт Б. Рекомендации ЕАУ по лечению урологических инфекций. Европейская ассоциация урологов 2015; Арнем, 2015 г., с. 1-78.
5. Стэнфорд Е., МакМерфи К. Низкая частота рецидивирующей бактериурии у пациентов с синдромом болезненного мочевого пузыря/интерстициальным циститом, находящихся под длительным наблюдением. Международный журнал урогинекологии и дисфункции мышц тазового дна (Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct.), 2007;18:551-4.
6. Абдул-Гани А. С., Эль-Лати С. Дж., Сакаан А. и др. Противосудорожное действие некоторых арабских лекарственных растений. Международный журнал исследований растительного сырья (Int J Crude Drug Res), 1987;25:39-43.
7. Граца Л., Кох Г., Лоффлер Е. Выделение розмариновой кислоты из окопника лекарственного и его противовоспалительное действие в модели in vitro. Журнал Arch Pharm., 1985;318:1090-5.
8. Халуи М., Луздек Л., Мишель Б., Льюис Б. Экспериментальное исследование диуретического действия розмарина лекарственного и золототысячника обыкновенного. Журнал этнофармакологии (J Ethnopharmacol.), 2000;71:465-72.
9. Кумарасами Й., Нахар Л., Саркер С. Д. Биоактивность гентиопикризида, полученного из надземных частей золототысячника обыкновенного. Фитотерапия, 2003;74:151-4.
10. Набер Дж. Эффективность и безопасность фитотерапевтического препарата Канефрон® Н при профилактике и лечении урогенитальных и гестационных заболеваний: изучение клинического опыта в Восточной Европе и Центральной Азии. Исследования и отчеты в урологии (Res Rep Urol.), 2013;5:39-46.

Оцінка показників урофлоуметрії під час діагностики та лікування жінок з поєднаною нейрогенною патологією нижніх сечових шляхів та дистального відділу товстої кишки

С.О. Возіанов¹, М.П. Захараш², П.В. Чабанов¹, Ю.М. Захараш², Н.А. Севастьянова¹, 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-санітарної допомоги № 2» Солом'янського району, м. Київ

У статті представлені результати лікування хворих з поєднаною нейрогенною патологією нижніх сечових шляхів та дистального відділу товстої кишки.

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

Матеріали та методи. Усі хворі з поєднаною нейрогенною патологією нижніх відділів сечовивідної системи і нижніх відділів товстої кишки проходили комплексне обстеження з використанням як загальноприйнятих, так і спеціальних методів діагностики. У групу дослідження увійшли 30 жінок, середній вік яких становив $41,8 \pm 2,1$ року, середня тривалість захворювання – $18,4 \pm 1,6$ міс. Оцінювання ефективності проводили за допомогою клінічних та уродинамічних досліджень.

Результати. Одержані результати були підставою для обґрунтування принципів диференційованого лікування хворих з поєднаною нейрогенною патологією нижніх сечовивідних шляхів і дистальних відділів товстої кишки, що дозволило підвищити ефективність лікування.

Заключення. Наведені дані клінічних та уродинамічних досліджень дозволили розробити та оптимізувати методи лікування залежно від стану тонусу нервово-м'язових структур нижніх сечових шляхів та дистальних відділів товстої кишки.

Ключові слова: нейрогенні розлади сечовипускання, нейрогенна дисфункція кишечника, детрузор, урофлоуметрія, електростимуляція.

Проблема поєднаної нейрогенної патології нижніх сечових шляхів та дистального відділу товстої кишки посідає одне з основних місць у сучасній урології та проктології. Ця проблема є найбільш актуальною щодо жіночого населення країни. Це пов'язано з високою поширеністю поєднаної патології саме у жінок у зв'язку з анатомо-топографічними та фізіологічними особливостями жіночого організму. Привертає увагу те, що переважно ця патологія спостерігається у жінок активного працездатного віку. Постійна психоемоційна травма призводить до зниження працездатності та соціальної дезадаптації пацієнтів [1–2].

Провідне місце у діагностиці нейрогенних розладів сечовипускання у жінок сьогодні належить уродинамічним методам обстеження. Однак під час обстеження жінок не враховують стан дистальних відділів товстої кишки, що важливо для визначення тактики лікування у даної категорії хворих [3–7].

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

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Усі хворі з поєднаною нейрогенною патологією нижніх відділів сечовивідної системи і нижніх відділів товстої кишки проходили комплексне обстеження з використанням як загальноприйнятих, так і спеціальних методів діагностики.

У групу дослідження увійшли 30 жінок, середній вік яких становив $41,8 \pm 2,1$ року, середня тривалість захворювання – $18,4 \pm 1,6$ міс.

Усім пацієнткам проводили урофлоуметрію (УФМ), яка дозволяє визначити функціональну активність детрузора і виявити перешкоди прохідності сечовипускного каналу під час сечовипускання та зареєструвати параметри. Обстеження хворих проводили з допомогою апарата MERCUR 4000 німецької фірми WIEST.

Під час лікування для проведення електростимуляції хвору укладали на спину, процедуру проводили з порожніми сечовим міхуром та дистальним відділом товстої кишки електростимулятором із застосуванням двох пластинчастих електродів, змочених фізіологічним розчином, один з яких розташовували на спині на рівні хребців S2-S4 перпендикулярно хребту, інший – у нижній ділянці живота над лобком.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Середній показник полакіурії у пацієнток групи дослідження до лікування становив $3,4 \pm 1,2$ разу, ніктурії – $2,8 \pm 0,6$ разу на добу, імперативні позиви становили $2,4 \pm 0,5$ разу на добу, а імперативне нетримання сечі відзначали $3,1 \pm 0,67$ разу на добу. Показник оцінки за опитувальником PPBC становив $4,5 \pm 1,0$ бала.

Оцінювання симптомів клінічних проявів патології дистальних відділів товстої кишки у жінок до лікування засвідчило, що закреп відзначали у хворих у середньому $5,1 \pm 0,9$ разу, нетримання газів – $4,8 \pm 0,7$ разу, нетримання рідкого калу – $2,7 \pm 0,5$ разу, нетримання твердого калу – $1,2 \pm 0,2$ разу на добу.

Оцінка за опитувальником CRAD1-8, отримана у цій групі хворих до лікування, становила $19,8 \pm 1,2$ бала.

УФМ у хворих даної групи засвідчила, що середнє значення основних показників становило: об'єму сечовипускання (V) – $451 \pm 5,8$ мл, часу сечовипускання (T) – $38,2 \pm 1,8$ с, максимальної об'ємної швидкості потоку сечі (Qmax) – $13,8 \pm 1,4$ мл/с, середньої швидкості сечовипускання (Qave) – $11,8 \pm 1,2$ мл/с, часу досягнення максимальної швидкості (TQ max) – $12,3 \pm 0,7$ с.

Ефективність лікування оцінювали після першого, третього та шостого курсів терапії. У результаті були отримані наступні дані.

Показник полакіурії після першого курсу лікування становив $4,6 \pm 0,6$ разу ($p > 0,2$), яка зменшилась на 26%, ніктурії –

2,2±0,6 разу на добу ($p>0,2$), що відповідає зменшенню на 27,3%, імперативних позивів – 2,1±0,4 разу на добу ($p>0,2$), що відповідало 14,3%, а імперативне нетримання сечі відзначали 2,6±0,6 разу на добу ($p>0,2$), що відповідало зниженню на 19,2%.

Під час оцінювання результатів за опитувальником PPBC було отримано покращання на 25%, а саме – 3,6±0,9 бала ($p>0,2$).

Під час оцінювання симптомів дистальних відділів товстої кишки у хворих групи дослідження були зафіксовані наступні зміни: кількість закрепів зменшилась до 4,2±1,1 разу (21,4%; $p>0,2$), нетримання газів – до 4,1±1,5 разу (17%; $p>0,2$), нетримання рідкого калу – до 2,1±0,9 разу (28,6%; $p>0,2$), нетримання твердого калу – до 1,1±0,1 разу (9%; $p>0,2$).

Під час оцінювання за опитувальником CRADI-8 було отримано зменшення до 15,5±0,6 бала (27,7%; $p<0,2$).

Що стосується динаміки змін показників УФМ після першого курсу лікування, було отримано наступне, а саме – об'єм сечовипускання (V) становив 410±5,8 мл (10%; $p<0,05$), час сечовипускання (T) – 31,3±1,6 с (22%; $p<0,05$), максимальна об'ємна швидкість потоку сечі (Qmax) – 16,7±1,4 мл/с (17,4%; $p<0,2$), середня швидкість сечовипускання (Qave) – 14,9±1,3 мл/с (20,8%; $p>0,2$), час досягнення максимальної швидкості (TQ max) – 10,9±1,2 с (12,8%; $p>0,2$).

Після третього курсу лікування щодо клінічних змін було отримано наступне. Стосовно полікіурії покращення становило 6,4±1,1 разу на добу (46,9%; $p<0,1$), ніктурії – 1,9±1,1 разу (47,4%; $p>0,2$). Щодо імперативних позивів на сечовипускання покращення становило 1,7±0,1 разу на добу (41,2%; $p>0,2$), нетримання сечі – 2,1±0,1 разу (47,6%; $p>0,2$).

На підставі оцінювання ефективності лікування після третього курсу за допомогою опитувальника PPBC отримано 2,9±0,1 бала, що становить 55,2% ($p>0,2$).

Аналізуючи динаміку змін симптомів дистальних відділів товстої кишки у хворих групи дослідження, було зафіксовано: кількість закрепів зменшилась у хворих до 3,6±1,2 разу (41,7%; $p>0,2$), нетримання газів – до 3,1±0,9 разу (54,8%; $p>0,2$), нетримання рідкого калу – до 1,7±0,8 разу (58,8%; $p>0,2$), нетримання твердого калу – до 0,9±0,009 разу (33,3%; $p<0,2$).

Під час оцінювання за опитувальником CRADI-8 було отримано зменшення до 12,8±1,2 бала (54,7%; $p<0,01$).

Показники УФМ після третього курсу лікування наступні: об'єм сечовипускання (V) становив 370±4,9 мл (21,9%; $p<0,05$), час сечовипускання (T) – 23,9±1,7 с (59,8%; $p<0,05$), максимальна об'ємна швидкість потоку сечі (Qmax) – 17,2±1,5 мл/с (19,8%; $p<0,2$), середня швидкість сечовипускання (Qave) – 16,5±1,1 мл/с (28,5%; $p<0,2$), час досягнення максимальної швидкості (TQ max) – 10,3±0,9 с (19,4%; $p>0,2$).

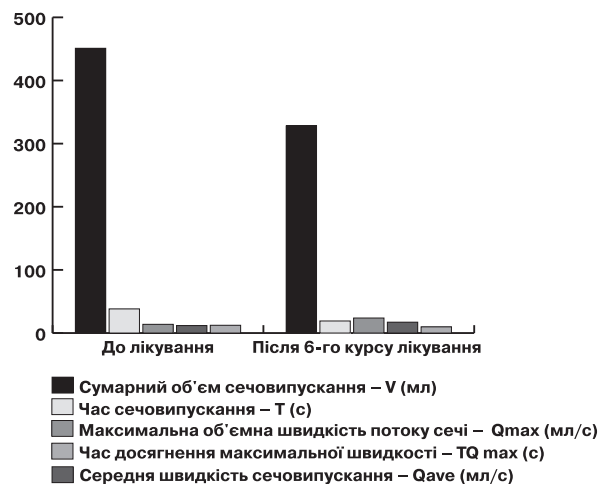
Після завершення шести курсів лікування у хворих групи дослідження реєстрували значне покращання як клінічних результатів, так і результатів УФМ. Було зафіксовано частоту сечовипускання 8,7±1,2 разу на добу (60,9%; $p<0,01$),

Оценка показателей урофлоуметрии при диагностике и лечении больных с сочетанной нейрогенной патологией нижних мочевых путей и дистального отдела толстой кишки
С.А. Возианов, М.П. Захараш, П.В. Чабанов, Ю.М. Захараш, Н.А. Севастьянова, В.Ю. Угаров, А.С. Репринцева

В статье представлены результаты лечения больных с сочетанной нейрогенной патологией нижних мочевых путей и дистального отдела толстой кишки.

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

Материалы и методы. Все больные с сочетанной нейрогенной патологией нижних отделов мочевыводящей системы и нижних отделов толстой кишки проходили комплексное обследование с



Динаміка змін показників урофлоуметрії у жінок у результаті лікування

ніктурії – 1,5±0,1 разу (86,7%; $p<0,05$), кількість імперативних позивів зменшилась до 1,3±0,1 разу на добу (84,7%; $p<0,05$), нетримання сечі – на 1,7±0,1 разу (82,4%; $p<0,05$).

Що стосується оцінювання ефективності лікування на підставі опитувальника PPBC, то покращання становило 2,4±0,1 бала (87,5%; $p<0,001$).

Стосовно симптомів дистальних відділів товстої кишки у хворих групи дослідження відзначено, що кількість закрепів зменшилась до 2,8±0,7 разу (82,1%; $p<0,05$), нетримання газів – до 2,7±0,75 разу (77,8%; $p<0,05$), нетримання рідкого калу – до 1,5±0,3 разу (80%; $p<0,05$), нетримання твердого калу – до 0,7±0,02 разу (71,4%; $p<0,05$).

Під час оцінювання за опитувальником CRADI-8 було отримано зменшення до 11,2±1,3 бала (76,8%; $p<0,02$).

Показники УФМ після шостого курсу лікування були наступні: об'єм сечовипускання (V) становив 328±6,1 мл (37,5%; $p<0,02$), час сечовипускання (T) – 19,1±1,2 с (90,9%; $p<0,02$), максимальна об'ємна швидкість потоку сечі (Qmax) – 23,8±1,3 мл/с (42%; $p<0,05$), середня швидкість сечовипускання (Qave) – 17,2±1,2 мл/с (31,4%; $p<0,05$), час досягнення максимальної швидкості (TQmax) – 9,8±0,7 с (25,5%; $p<0,05$).

Динаміка змін показників УФМ у жінок до та після шостого курсу лікування наведена на малюнку.

ВИСНОВКИ

Наведені вище дані клінічних та уродинамічних досліджень дозволили розробити та оптимізувати методи лікування залежно від стану тонуусу нервово-м'язових структур нижніх сечових шляхів та дистальних відділів товстої кишки.

использованием как общепринятых, так и специальных методов диагностики. В группу исследования вошли 30 женщин, средний возраст которых составлял 41,8±2,1 года, средняя продолжительность заболевания – 18,4±1,6 мес. Оценку эффективности проводили с помощью клинических и уродинамических исследований.

Результаты. Полученные результаты были основой для определения принципов дифференцированного лечения больных с сочетанной нейрогенной патологией нижних мочевыводящих путей и дистальных отделов толстой кишки, что позволило повысить эффективность лечения.

Заключение. Приведенные выше данные клинических и уродинамических исследований позволили разработать и оптимизировать методы лечения в зависимости от состояния тонуса нервно-мышечных структур нижних мочевых путей и дистальных отделов толстой кишки.

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

Assessment of uroflowmetry indices in the diagnosis and treatment of patients with combined neurogenic pathology of the lower urinary tract and the distal part of the large intestine
S.O. Vozianov, M.P. Zakharash, P.V. Chabanov, Yu.M. Zakharash, N.A. Sevastyanova, V.Yu. Ugarov, A.S. Reprintseva

The article presents the results of treatment of patients with combined neurogenic pathology of the lower urinary tract and the distal part of the large intestine.

The objective: increase the effectiveness of treatment for women with combined neurogenic pathology of the lower urinary tract and distal colon.

Materials and methods. All patients with combined neurogenic pathology of the lower parts of the urinary system and lower colon were exam-

ined comprehensively using both conventional and special diagnostic methods. The study group included 30 women, whose average age was 41.8 ± 2.1 years, the average duration of the disease was 18.4 ± 1.6 months. Efficacy was assessed using clinical and urodynamic studies.

Results. The obtained results were the basis for substantiating the principles of differentiated treatment of patients with combined neurogenic pathology of the lower urinary tract and distal colon, which allowed to increase the effectiveness of treatment.

Conclusions. The above data of clinical and urodynamic studies allowed to develop and optimize the methods of treatment depending on the state of the tone of the neuromuscular structures of the lower urinary tract and the distal parts of the large intestine.

Key words: neurogenic disorders of urination, neurogenic bowel dysfunction, detrusor, uroflowmetry, electrostimulation.

Сведения об авторах

Возианов Сергей Александрович – Государственное учреждение «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 А.А. Богомольца, 01030, г. Киев, бульвар Т. Шевченко, 17; тел./факс: (044) 235-52-89

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

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

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

Угаров Владимир Юрьевич – Государственное учреждение «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-санитарной помощи Соломенского района № 2», 03110, г. Киев, ул. Соломенская, 17

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Neural Control of the Lower Urinary and Gastrointestinal Tracts: Supraspinal CNS Mechanisms / M.J. Drake, C.J. Fowler, D. Griffiths[et al.] // Neurourology and Urodynamics. – 2010. – Vol. 29, № 1. – P. 119–127.
2. Prevalence of fecal incontinence and its relationship with urinary incontinence in women living in the community / R. Botlero, R.J. Bell, D.M. Urquhart, S.R. Davis // Menopause. – 2011. –

- Vol. 18, № 6. – P. 685–689. –DOI: 10.1097/gme.0b013e3181fee03b.
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. 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.
6. 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.
7. Bladder and Bowel Symptoms Among Adults Presenting With Low Back Pain to an Academic Chiropractic Clinic: Results of a Preliminary Study / A.L. Walden, S.A. Salsbury, W.R. Reed, D.J. Lawrence // Journal of Chiropractic Medicine. – 2014. – Vol. 13, № 3. – P. 178–187.

Статья поступила в редакцию 21.11.17

Пути снижения диагностической и лечебной агрессии у пациенток с ВПЧ-инфекцией в репродуктивном возрасте

Н.Н. Волошина¹, Э.Д. Званцева²

¹Запорожская медицинская академия последипломного образования

²Запорожский областной клинический онкологический диспансер

Проблема ранней диагностики и профилактики рака шейки матки весьма актуальна в Украине. Ведущим этиологическим фактором в генезе неоплазий шейки матки и ряда других органов является вирус папилломы человека (ВПЧ). ВПЧ передается половым путем и обладает высокой контагиозностью. Профилактика рака заключается в эффективном скрининге, раннем выявлении и лечении патологических изменений шейки матки. Агрессивное лечение заболеваний, вызванных ВПЧ, сменилось тактикой дифференцированного подхода с учетом возраста женщины и ее репродуктивных планов.

Цель исследования: изучение эффективности и переносимости сочетанного применения Протефлазид® системно в форме капель и местно в форме суппозиториев на протяжении 3 мес у пациенток с цервикальными интраэпителиальными неоплазиями (ЦИН) легкой и средней степени тяжести (ЦИН 1 и ЦИН 2), ассоциированными с вирусом папилломы человека (ВПЧ); определение на основании полученных результатов необходимости проведения дальнейшей деструктивного лечения.

Материалы и методы. За период с июля 2016 г. по сентябрь 2017 г. нами было обследовано и пролечено 86 женщин с морфологически подтвержденной интраэпителиальной неоплазией шейки матки, ассоциированной с ВПЧ-инфекцией.

Результаты. На основании проведенных исследований установлено, что через 6 мес после лечения Протефлазид® системно и местно на протяжении 3 мес регресс ЦИН отмечен у 93% пациенток. Во всех случаях зафиксировано снижение вирусной нагрузки более чем на 2 Lg ВПЧ/10⁵, что является маркером эффективности противовирусной терапии. Через 6 мес после лечения у 84% пациенток, а через 9 мес – у 88%, наблюдалась полная элиминация ВПЧ либо снижение вирусной нагрузки до клинически незначимых значений – менее 3 Lg.

Заключение. Препарат Протефлазид® суппозитории и капли способствует элиминации вируса папилломы человека и других возбудителей вирусно-бактериальных инфекций, а также уменьшает риск возникновения цервикальных неоплазий.

Ключевые слова: рак шейки матки, скрининг, цервикальные неоплазии, папилломавирусная инфекция, вирусно-бактериальные инфекции, Протефлазид®.

Рак шейки матки (РШМ) является одной из важных проблем современной онкогинекологии. Ежегодно в нашей стране регистрируют около 5 тыс. первичных больных РШМ. С 1990 г. определяется тенденция к росту заболеваемости и смертности от РШМ. С 1997 по 2015 г., по данным канцер-реестра Украины, отмечено увеличение заболеваемости РШМ в молодом возрасте: 21–25 лет – с 1,7 до 2,9 случая на 100 тыс. женского населения, 30–34 года – с 14,6 до 18,5 случая на 100 тыс. женского населения. Медиана возрас-

та больных РШМ in situ снизилась с 40 до 30 лет, она на 10–15 лет ниже аналогичного показателя у больных с инвазивным РШМ [21, 30].

Проблема ранней диагностики и лечения РШМ остается актуальной в Украине, поскольку почти у 25% больных РШМ диагностируют в запущенных стадиях. Стабильно высоким остается показатель летальности до года, который является интегрированным показателем качества диагностики и лечения РШМ и составляет до 20%. Доказано, что ведущим этиологическим фактором в генезе неоплазий шейки матки и ряда других органов является вирус папилломы человека (ВПЧ). ВПЧ передается половым путем и обладает высокой контагиозностью [5, 30, 33].

За последние десятилетия произошли значительные изменения в вопросах диагностики, лечения и профилактики заболеваний, вызываемых вирусами папилломы, в том числе и РШМ [3, 17, 26, 33].

На основании накопленного опыта агрессивное лечение заболеваний, вызванных ВПЧ, сменилось тактикой дифференцированного подхода с учетом возраста женщины, ее репродуктивных планов, а также возможностей клиники провести адекватное обследование и динамическое наблюдение за пациенткой.

Вирусы папилломы обладают тропностью к клеткам эпителия кожи и слизистых оболочек. На основе определения нуклеотидной последовательности генома L1, который кодирует основной капсидный белок, было выявлено и описано более 150 типов ВПЧ. Эти типы вирусов классифицируются на группы высокого и низкого риска в соответствии с их потенциалом индуцировать рак [2, 5, 21, 33]. Международное агентство по изучению рака (IARC) в настоящее время определяет двенадцать типов ВПЧ высокого риска, которые ассоциируют со злокачественными опухолями человека (типы 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59-й), и дополнительные типы, в отношении которых данные об их канцерогенности ограничены (типы 68-й и 73-й) [4, 17, 33]. Хотя заражение онкогенным типом ВПЧ высокого риска является причиной практически всех случаев РШМ, эти инфекции не всегда вызывают рак. Большинство женщин, инфицированных ВПЧ высокого риска, не заболевают раком, потому что папилломавирусная инфекция (ПВИ) кратковременно. В среднем промежутки времени между инфицированием ВПЧ и появлением сероконверсии составляет приблизительно 8–12 мес. Большинство ВПЧ-инфекций (70–90%) бессимптомны и купируются спонтанно в течение 1–2 лет. В некоторых случаях стойкая или рецидивирующая ПВИ, обусловленная типами высокого онкогенного риска, может прогрессировать: постепенно развиваются предопухолевые изменения, вплоть до инвазивной карциномы в месте поражения. Хроническая ВПЧ-инфекция развивается у 5–10% инфицированных женщин и определяется наличием типоспецифической ДНК ВПЧ при

исследовании повторных клинических биологических проб в течение 6–18 мес. Длительно протекающая ПВИ при поражении плоского эпителия шейки матки классифицируется гистопатологически как цервикальная интраэпителиальная неоплазия – ЦИН (Cervical Intraepithelial Neoplasia – CIN).

Течение ПВИ во многом зависит от состояния иммунитета. Учитывая эпителиотропность ВПЧ, особое значение имеют факторы местного иммунитета. Местный иммунитет обеспечивает защиту слизистых оболочек и кожи организма человека от повреждающего действия вирусов, бактерий, токсинов, аллергенов, паразитов, простейших и других вредоносных факторов. Слизистые оболочки отличаются развита лимфоидной тканью и высокой насыщенностью иммунокомпетентными клетками. Эпителиальные клетки слизистых оболочек представляют собой не только физический барьер против патогенов и возбудителей инфекций, но и секретируют широкий спектр защитных факторов, например, лизоцим, лактоферрин, пероксидазу, компоненты комплемента, а также цитокины и хемокины, которые привлекают и активируют иммунные клетки [6, 8, 11, 15, 16].

Основным видом иммуноглобулинов (Ig), участвующим в местном иммунитете, особенно в поддержании нормальной микрофлоры, является секреторный IgA (sIgA). Связываясь с микроорганизмами, он задерживает их присоединение к поверхности клеток и вместе с неспецифическими факторами иммунитета обеспечивает защиту слизистых оболочек от микроорганизмов и вирусов [13, 16, 24]. Лизоцим синтезируется нейтрофильными гранулоцитами, определяется в вагинальной жидкости и, в большей концентрации, в слизистой пробке шейки матки. Помимо антибактериального эффекта, отмечена способность лизоцима блокировать внедрение вирусов в клетку и их дальнейшую репликацию [1, 6, 8, 15]. Снижение уровня факторов местной защиты – важный элемент патогенеза ВПЧ-инфекций, способствующий прогрессированию заболевания.

В настоящее время выделены факторы риска более агрессивного течения ПВИ. Они включают:

- тип ВПЧ и степень его онкогенности;
- иммунный статус пациентки;
- сопутствующие другие инфекции, передающиеся половым путем (ИППП), такие, как вирус простого герпеса (ВПГ), хламидиоз, трихомониаз и гонорея.

В группу риска по РШМ попадают женщины, имеющие большое число половых партнеров, ранние роды (до 18 лет), а также большое число родов и аборт, курящие, злоупотребляющие алкоголем [21, 29, 33].

Длительность течения ВПЧ-инфекции с прогрессированием до инвазивного рака, как правило, составляет до 10 лет и более. Таким образом, пациент и врач имеют достаточно времени для диагностики, лечения и предупреждения прогрессирования процесса неоплазии [1, 2, 5, 21, 32].

Наличие ПВИ и ЦИН могут диагностировать с использованием: ряда тестов – ПАП-теста (цитологическое исследование), ВПЧ-тестирования (выявление ДНК ВПЧ); кольпоскопии; биопсии с последующим гистологическим исследованием; иммуногистохимическим исследованием; определения биомаркеров.

Информативность каждого из этих методов зависит от ряда субъективных факторов. К сожалению, ни один из методов не может гарантировать 100% выявления заболевания.

Информативность ПАП-теста во многом зависит от подготовки пациентки к исследованию, качества забора цитологического материала гинекологом или подготовленной медицинской сестрой, правильной фиксации, метода окраски, а также грамотной интерпретации цитологом клеточных изменений. В настоящее время цитологическое исследование в большинстве стран мира остается основным методом скрининга РШМ [3, 9, 21, 35].

Использование современной терминологической классификации Бетесда (The Bethesda system – TBS, 1988 г., США), которая изменялась и дополнялась в 2001, 2006, 2014 годах, позволяет характеризовать цитологические изменения, связанные с ПВИ [9, 35].

В TBS представлена двухуровневая система оценки плоскоклеточных интраэпителиальных поражений низкой и высокой степени (LSIL и HSIL), которые отражают биологию изменений, происходящих при инфицировании ВПЧ. Продуктивная (эписомальная) стадия ПВИ соответствует LSIL, а интегрированная – HSIL [21, 35].

В современных условиях в большинстве стран, использующих цитологический скрининг, рекомендуют давать цитологические заключения по системе Бетесда (2014), в которой для оценки плоского эпителия шейки матки выделяют следующие категории изменений:

- NILM (Negative for intraepithelial lesion or malignancy) – негативные в отношении интраэпителиальных поражений и злокачественности;
- LSIL (Low-grade squamous intraepithelial lesion) – интраэпителиальные поражения низкой степени злокачественности;
- HSIL (High-grade squamous intraepithelial lesion) – интраэпителиальные поражения высокой степени злокачественности;
- ASC-US (Atypical squamous cells of undetermined significance) – атипичные клетки плоского эпителия неясного значения;
- ASC-H (Atypical squamous cells can not exclude HSIL) – атипичные клетки плоского эпителия, что не позволяет исключить HSIL;
- CIS (Carcinoma in situ) – цервикальная карцинома in situ;
- SCC (Squamous cell carcinoma) – инвазивная плоскоклеточная карцинома.

Выдача заключения цитологического исследования по системе TBS стандартизирует формат цитологических заключений во всем мире, дает возможность для обмена опытом по тактике ведения разных типов патологии. Выделение категорий ASC-US/ASC-H для плоского эпителия повышает диагностическую чувствительность цитологического скрининга [21, 27, 35].

Для гистологического исследования используют классификацию ВОЗ и CIN-system (1997 г.). Информативность биопсии зависит от качества и размера образца, а также от количества взятых на исследование фрагментов. При неправильном заборе материала для исследования (на глубине менее 6 мм или из участков с поражением более низкой степени тяжести) тяжелые поражения могут быть не верифицированы. В таких случаях пациентка подвергается риску деструктивного воздействия без дальнейшего гистологического контроля. Это может привести к прогрессированию злокачественного процесса. Важным моментом является использование прицельной (под контролем кольпоскопа) множественной биопсии или проведение петлевой эксцизии. Тогда с большей вероятностью для исследования попадают участки наиболее измененного эпителия. По результатам гистологического заключения устанавливают диагноз и определяют тактику ведения [21, 28, 32].

ВПЧ-тест имеет высокую чувствительность, но меньшую специфичность. Согласно международным рекомендациям (2013, 2014), данный метод рекомендуется для программ скрининга РШМ у женщин старше 30 лет вместе с ПАП-тестом, а также для динамического наблюдения за пациентками с ЦИН, которые прошли тот или иной вид лечения. В этих случаях важно провести не только ВПЧ-тестирование, но и определить тип вируса, возможность его персистенции и вирусную нагрузку.

ЦИН, являющиеся предшественниками РШМ, возникают преимущественно у молодых женщин репродуктивного возраста. Как констатирует большинство исследователей, а также анализируя собственные наблюдения, у молодых женщин чаще выявляют поражения низкой степени тяжести (LSIL), которые спонтанно регрессируют после элиминации вируса папилломы [21, 32]. Частота цитологических и кольпоскопических изменений, вызванных транзитной ПВИ, довольно высока. А удельный вес развития РШМ до возраста 21 года минимален и составляет 0,01% от всех случаев РШМ.

Довольно часто, учитывая только кольпоскопически выявленные изменения на шейке матки, юным пациенткам проводят необоснованные инвазивные вмешательства и назначают деструктивное лечение. При наличии персистирующей инфекции на фоне незрелого эпителия у большинства пациенток возникают рецидивы заболевания, которые не поддаются полноценному лечению, а возможность проведения повторных хирургических манипуляций ограничена. Поэтому очень важно правильно интерпретировать кольпоскопические картины [21, 28, 29, 33].

Кольпоскопическая классификация, одобренная на XIV Всемирном конгрессе по кольпоскопии и цервикальной патологии (IFCPC) в 2011 г. в Рио де Жанейро, обобщает новые знания по развитию ЦИН и удобна для практического применения. Одним из важнейших критериев оценки кольпоскопических картин является визуализация зоны трансформации (ЗТ) и оценка адекватности кольпоскопического исследования [28, 33].

По соотношению экзо- и эндоцервикального компонентов выделяют три типа ЗТ:

- ЗТ 1-го типа – полностью визуализируется. Располагается на экзоцервиксе и может быть любых размеров.
- ЗТ 2-го типа – располагается не полностью на экзоцервиксе. Имеет эндоцервикальный компонент. Визуализируется почти полностью, может быть любых размеров.
- ЗТ 3-го типа – полностью не визуализируется. Имеет большой эндоцервикальный компонент. КС неудовлетворительная, стык в эндоцервиксе не виден.

Одной из важных проблем является формирование ЗТ 3-го типа у молодых пациенток после проведения деструктивного лечения на экзоцервиксе. Патологические процессы, которые развиваются при наличии персистирующей ПВИ в канале шейки матки, могут быть не доступны осмотру, своевременно не диагностируются и в дальнейшем могут привести к развитию эндоцервикальной формы РШМ.

Кольпоскопическая картина зоны трансформации зависит от степени замещения цилиндрического эпителия плоским и от характера метаплазии. Метаплазированный эпителий ЗТ долгое время остается тонким и не насыщенным гликогеном. Поэтому при осмотре и простой кольпоскопии он выглядит красным. После обработки раствором уксуса метаплазированный эпителий белеет, появляется картина ацетобелого эпителия (АБЭ). Чем ниже степень зрелости эпителия, тем более неблагоприятно он выглядит при кольпоскопии. АБЭ является наиболее важным кольпоскопическим признаком патологических изменений на шейке матки, в том числе и маркером наличия папилломавирусной инфекции. Этот признак патогномоничен для всех степеней ЦИН и позволяет заподозрить процесс на самых ранних этапах развития. Интенсивность побеления прямо коррелирует со степенью тяжести патологического процесса. Важным кольпоскопическим признаком является наличие зоны с более грубыми изменениями внутри патологически измененного участка (наличие внутреннего края) [21, 28, 33].

Термин «йоднегативные зоны» (ЙНЗ), в отличие от терминов «лейкоплакия», «кератоз», характеризует изменения многослойного плоского эпителия (МПЭ), которые можно

обнаружить только после обработки раствором Люголя. ЙНЗ чаще представляют разную степень кератинизации МПЭ (часто после интенсивных коагуляций). Но предсказать состояние тканей под ороговевшим слоем МПЭ кольпоскопически невозможно. Многие авторы считают необходимым проводить биопсию с участков ЙНЗ [27, 33].

Термины «пунктация» или «точечность» соответствуют старым терминам «основа» или «папиллярная зона». Пунктация является проявлением атипической васкуляризации эпителия. При гистологическом исследовании участков пунктации выявляют эпителий с удлиненными стромальными папиллами, в которых имеются сосудистые петли, пенетрирующие эпителий.

Термин «мозаика» соответствует старому термину «поля». Гистологически выявляют стромальные разветвленные выросты с сосудами внутри. Мозаика представляет островки метаплазированного или атипического эпителия, окруженные сосудистыми линиями. Невооруженным глазом пунктация и мозаика обычно не видны. При расширенной кольпоскопии они четко контурируются на шейке матки [21, 28, 29].

Нормальные сосуды при пробе с уксусной кислотой, как правило, кратковременно исчезают. Атипия сосудов обнаруживается в виде хаотично расположенных сосудов неправильной формы, которые не реагируют на раствор уксуса.

Многообразие патологических кольпоскопических картин, вызванных наличием незрелого или метаплазированного эпителия на фоне ПВИ, вызывает у врача онкофобию, что приводит к назначению различных инвазивных вмешательств. Нарушения целостности шейки матки и канала шейки матки отрицательно сказываются на последующей беременности и родах. Эти данные необходимо учитывать, планируя лечение патологических процессов на шейке матки, особенно у женщин, которые имеют репродуктивные планы [21, 27, 33].

В мировой практике разработаны разные методики лечения больных с ЦИН. Большинство современных режимов лечения базируются на разрушении пораженной ткани при помощи электрохирургического иссечения, лазеро- или криодеструкции. В последние годы внедрены разнообразные варианты радиоволнового лечения, аргоноплазменная коагуляция и фотодинамическая терапия.

Необоснованное агрессивное лечение шейки матки у молодых пациенток часто приводит к развитию ятрогенной патологии и в дальнейшем к трудностям в осуществлении репродуктивных планов. Анализ результатов гистологического исследования фрагментов шейки матки, полученных после эксцизий, показал необоснованность данной тактики почти в 90% случаев. До проведения инвазивных диагностических и лечебных процедур следует выявить и устранить сопутствующие факторы и применить максимально щадящие методы у пациенток раннего репродуктивного возраста.

Современная тактика ведения пациенток с патологией шейки матки должна базироваться на данных доказательной медицины и быть обоснованной. Тактика ведения пациенток с ЦИН должна учитывать ряд факторов: возраст пациентки, степень тяжести ЦИН, репродуктивные планы, соматическое состояние, возможности клиники.

При ЦИН 1 предпочтительно установить за пациенткой динамическое наблюдение с цитологическим и кольпоскопическим контролем. Активное ведение при ЦИН 1 рекомендуется при:

- неудовлетворительной кольпоскопии; обширных поражениях шейки матки;
- длительности течения ЦИН1 более 18 мес;
- возрасте женщины старше 35 лет;
- невозможности дальнейшего наблюдения.

При ЦИН 2 необходимо проводить эксцизионную терапию с обязательным ПГИ и описанием краев иссеченной зоны.

При ЦИН 3 пациентку следует направить на консультацию к онкогинекологу.

Отсутствие единого подхода к диагностике и лечению ПВИ и ассоциированных с ней заболеваний позволяет практикующим врачам определять тактику ведения таких пациенток, основываясь на личных предпочтениях. Это дает высокий процент ошибок в выборе стратегии и тактики лечения и, как следствие, большую частоту рецидивов заболеваний и приводит к проблемам с реализацией репродуктивной функции.

В этой связи особую актуальность приобретает поиск новых и совершенствование имеющихся методов эффективной консервативной щадящей терапии в лечении заболеваний, ассоциированных с ВПЧ [13, 19, 20].

Учитывая этиологию возникновения ЦИН, для лечения данной патологии существенное значение имеет терапия, направленная на ликвидацию этиологических агентов (ВПЧ). Элиминация ВПЧ позволяет применять щадящие методы лечения. Особенно это важно для пациенток репродуктивного возраста, планирующих беременность [18].

Одним из перспективных направлений в лечении и вторичной профилактике ПВИ является использование природных флавоноидов, которые оказывают прямое противовирусное действие; системное и местное иммуномодулирующее действие; активизируют апоптоз и оказывают антипролиферативное воздействие на инфицированную вирусом клетку [13, 19, 20].

Препарат Протефлазид® содержит флавоноиды, полученные из смеси (1:1) трав щучки дернистой (*Herba Deschampsia caespitosa* L.) и вейника наземного (*Herba Calamagrostis epigeios* L.); выпускается в жидкой лекарственной форме (экстракт в виде капель) и в форме суппозиториев. Протефлазид® относится к группе препаратов прямого противовирусного действия – ингибирует синтез ДНК- и РНК-вирусов в инфицированных клетках благодаря угнетению активности вирусоспецифических ферментов РНК- и ДНК-полимераз, тимидинкиназы, обратной транскриптазы. Противовирусное действие Протефлазида® усиливается его иммуномодулирующими свойствами. Препарат стимулирует синтез α - и γ -интерферонов без развития рефрактерности, что позволяет его применять длительно. Протефлазид® достоверно и устойчиво повышает содержание и улучшает соотношение показателей основных факторов локального иммунитета – sIgA, лизоцима и C₃-компонента комплемента, что усиливает противомикробную защиту цервикальной слизи и слизистых оболочек половых органов в целом при лечении заболеваний, обусловленных ПВИ, вирусами герпеса и смешанной урогенитальной инфекцией [9, 13, 17, 19, 23, 38]. В клинических исследованиях показано, что препарат Протефлазид® суппозитории восстанавливает защитную функцию слизистой оболочки влагалища и шейки матки благодаря нормализации факторов местного иммунитета (sIgA, лизоцим и C₃-компонент комплемента) [13, 23, 26]. При вагинозах, вагинитах и воспалительных заболеваниях шейки матки способствует восстановлению местного иммунитета и более быстрой и эффективной элиминации возбудителя [17, 20, 22]. Препарат является модулятором апоптоза, усиливая действие апоптоз-индуцирующих факторов, способствует более быстрой элиминации пораженных вирусом клеток и первичной профилактике возникновения хронических заболеваний на фоне латентных вирусных инфекций [14, 23, 26].

В нашей клинике более 10 лет широко используется препарат Протефлазид® в форме капель для лечения герпетической, папилломавирусной, смешанных инфекций у пациенток всех возрастов, у их партнеров и у беременных.

С июля 2016 г., после выхода новой формы Протефлазид® суппозитории, мы активно используем схему одновременного приема Протефлазида® в каплях перорально и Протефлазида® суппозиториев интравагинально.

Цель исследования: изучение эффективности и переносимости сочетанного применения Протефлазида® системно в форме капель и местно в форме суппозиториев на протяжении 3 мес у пациенток с ЦИН легкой и средней степени тяжести (ЦИН 1 и ЦИН 2), ассоциированными с ВПЧ; определение на основании полученных результатов необходимости проведения дальнейшего деструктивного лечения.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

За период с июля 2016 г. по сентябрь 2017 г. нами было обследовано и пролечено 86 женщин с морфологически подтвержденной интраэпителиальной неоплазией шейки матки, ассоциированной с ВПЧ-инфекцией. В основном это были пациентки, которые обследовались по месту жительства в женских консультациях или частных медицинских центрах. К нам они были направлены для решения вопроса о необходимости проведения деструктивного или консервативного лечения. При цитологическом и гистологическом обследовании у всех пациенток были выявлены ЦИН 1 или ЦИН 2. Методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) у всех участниц исследования выявлено наличие ДНК ВПЧ высокого онкориска.

Обязательным условием была готовность пациенток соблюдать режим и длительность приема Протефлазида®, а также проходить плановые осмотры и исследования в течение 6 мес после окончания лечения. Для этого перед началом лечения с каждой пациенткой проводили индивидуальную беседу, объясняли цель и методику лечения. Всем пациенткам рекомендовано прекратить никотинокурение и использовать барьерные методы контрацепции. Как правило, после такой беседы пациентки придерживаются рекомендаций врача.

Протефлазид® капли пациентки принимали перорально по 15 капель 2 раза в день до еды на протяжении трех месяцев непрерывно. Одновременно с этим вводили Протефлазид® суппозитории глубоко во влагалище по 1 свече 2 раза в день в течение 15 дней после менструации на протяжении трех менструальных циклов. Пациенток с нарушениями биоценоза влагалища и наличием бактериально-грибково-протозойных инфекций включали в исследование после подготовительного стандартного курса лечения.

После окончания указанного курса лечения всем пациенткам через 3 и 6 мес проводили контрольное кольпоскопическое, цитологическое и ПЦР-обследование.

Лечение считали эффективным, если через 6 мес после его окончания вирусная нагрузка снижалась до уровня клинически незначимой или вирус не обнаруживали, наблюдалось улучшение кольпоскопической картины, а также отмечали регресс ЦИН, который подтверждался цитологическим и морфологическим исследованием.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Возраст обследуемых – 18–30 лет. Средний возраст – 25±3,2 года. При изучении репродуктивного анамнеза у 18 (21%) женщин были отмечены роды, у 12 (14%) – роды и аборт, у 28 (33%) – только аборт. Все пациентки имели репродуктивные планы, поэтому деструктивные методы лечения для них были особенно нежелательны. При опросе выяснено, что 58 (67%) пациенток курили (от 2 до 20 сигарет в день). Барьерные методы контрацепции использовали (нерегулярно) только 20% обследованных женщин. В анамнезе среди гинекологических заболеваний на первом месте по частоте встречаемости были хронические воспалительные заболевания органов малого таза – у 48 (56%); различные вагиниты – у 45 (52%); бактериальный вагиноз – у 22 (26%) пациенток; нарушения менструального цикла отмечали 38 (17%) женщин; миома матки выявлена у 7 (8%) женщин.

Таблица 1

Динамика результатов ПАП-теста по классификации Бетесда (2014)

Показатель	До лечения		Через 3 мес после окончания лечения	
	Абс. число	%	Абс. число	%
NILM	0	0	68	79
ASC-US	18	21	0	0
LSIL	54	63	13	14
HSIL (ЦИН 2)	14	16	5	6

Таблица 2

Динамика вирусной нагрузки ВПЧ до и после лечения

Lg ВПЧ /10 ⁵	До лечения		Через 6 мес после окончания лечения		Через 9 мес после окончания лечения	
	Абс. число	%	Абс. число	%	Абс. число	%
Не определяется	0	0	22	26%	52	60
Менее 3	0	0	50	58%	24	28
От 3 до 5	38	44	10	12%	8	9
Более 5	48	56	4	5%	2	2

До начала лечения при кольпоскопическом исследовании наиболее частыми изменениями были: наличие участков АБЭ разной степени плотности – у 72 (64%) пациенток, йоднегативных участков – у 24 (28%), мозаики и пунктации – у 30 (35%), тонкой лейкоплакии – у 12 (14%) женщин.

При контрольном кольпоскопическом исследовании у всех пациенток отмечена положительная динамика в форме уменьшения или исчезновения очагов лейкоплакии, АБЭ, мозаики и пунктации. У 57 (67%) наблюдалась нормализация кольпоскопической картины.

Через 3 мес после окончания лечения у большинства пациенток при кольпоскопическом обследовании определяли зону трансформации I или II типа с участками эктопии цилиндрического эпителия, сосудистой сетью правильного строения, хорошо реагирующей на пробу с уксусной кислотой.

Динамика результатов ПАП-теста представлена в табл. 1.

Данные цитологических исследований свидетельствуют о регрессе патологического процесса у большинства пациенток. В результате лечения при проведении контрольного ПАП-теста атипические клетки неясного значения (ASC-US) не определялись ни у одной из обследованных женщин. У 68 (79%) исследуемых ПАП-тест имел картину NILM (Negative for intraepithelial lesion or malignancy) – негативный в отношении интраэпителиальных поражений и злокачественности. Регресс LSIL (ЦИН 1) и переход HSIL (ЦИН 2) в ЦИН 1 отмечен у 59 (87%) из 68 пациенток.

При проведении ПЦР ДНК-типирования в исследуемой группе до лечения наличие ВПЧ высокого онкогенного риска выявлено у всех пациенток. Превалировали 16-й (21%), 18-й (16%), 31-й (14%), 33-й (13%), 45-й (5%), 52-й (11%) генотипы ВПЧ, а у каждой пятой (20%) пациентки выявляли ассоциации от двух до четырех типов ВПЧ.

Вирусная нагрузка была определена до лечения и через 6 и 9 мес после окончания лечения. Результаты обследования представлены в табл. 2.

После проведенного лечения через 6 мес у всех пациенток, независимо от начальных показателей, вирусная нагрузка снизилась более чем на 2 Lg ВПЧ/10⁵, что является маркером эффективности противовирусной терапии. Через 9 мес у 52 (60%) пациенток наблюдалась элиминация ВПЧ, а еще у 24 (28%) произошло снижение вирусной нагрузки до клинически мало значимых показателей (менее 3 Lg ВПЧ/10⁵). У 2 (2%) пациенток вирусная нагрузка через 9 мес снизилась,

но оставалась более 5 Lg. У обеих пациенток заболевание было вызвано ассоциацией четырех типов ВПЧ. Им было рекомендовано провести дополнительно контрольное обследование на ДНК ВПЧ через 12 мес.

Анализ динамики вирусной нагрузки показал, что ее снижение продолжалось на протяжении всего периода наблюдения, что свидетельствует об отсроченном противовирусном действии Протефлазида®. Поэтому в клинической практике для оценки эффективности терапии целесообразно проводить ПЦР-исследование не ранее чем через 6 мес после окончания курса лечения с контролем через 12 мес.

Пациенткам, у которых через 3 мес после окончания лечения ПАП-тест соответствовал HSIL (5 женщин), была проведена эксцизионная биопсия шейки матки с последующим гистологическим и иммуногистохимическим исследованием.

Через 6 мес после окончания лечения у 80 (93%) пациенток наблюдалось улучшение кольпоскопической и цитологической картины. Регресс LSIL (ЦИН 1) и HSIL (ЦИН 2) отмечен у 85% пациенток. Это позволило взвешенно определить дальнейшую тактику ведения пациенток, а также избежать излишней медикаментозной и инвазивной агрессии.

Переносимость лечения оценивали по жалобам пациенток. В процессе сочетанного применения Протефлазида® капли и Протефлазида® суппозитории в течение 3 мес 6 (7%) пациенток отметили незначительный зуд и жжение во влагалище в первые дни введения суппозиториев, что не требовало отмены препарата. Данные симптомы исчезли самостоятельно на 3–4-й день лечения. Пять (6%) пациенток в начале лечения пожаловались на неполное растворение суппозитория от момента введения до введения следующей свечи. После рекомендации соблюдать правило глубокого введения суппозиториев жалоб о неполном их растворении не было.

На основании проведенных исследований установлено, что через 6 мес после лечения Протефлазидом® системно и местно на протяжении 3 мес регресс ЦИН отмечен у 93% пациенток. Во всех случаях зафиксировано снижение вирусной нагрузки более чем на 2 Lg ВПЧ/10⁵, что является маркером эффективности противовирусной терапии. Через 6 мес после лечения у 84% пациенток, а через 9 мес – у 88% наблюдалась полная элиминация ВПЧ либо снижение вирусной нагрузки до клинически незначимых значений – менее 3 Lg. Терапию пациентки переносили хорошо, незначительный зуд во влагалище в первые дни введения суппозиториев не потребовал отмены препарата. В результате прове-

денного терапевтического лечения Протефлазидом® 93% женщин не нуждались в деструктивных методах терапии, что важно с учетом их репродуктивных планов.

ВЫВОДЫ

На основании представленных данных можно рекомендовать схему одновременного совместного применения препаратов Протефлазид® суппозитории и Протефлазид® капли в качестве эффективного и безопасного средства для лече-

ния пациенток с цервикальными интраэпителиальными неоплазиями (ЦИН) легкой и средней степени тяжести (ЦИН 1 и ЦИН 2), ассоциированными с ВПЧ.

Данная схема лечения дает возможность практикующему врачу снизить необоснованную лекарственную и инвазивную агрессию при лечении пациенток с ВПЧ-ассоциированными заболеваниями.

Успешное лечение ЦИН – залог предотвращения последующего рака шейки матки.

Шляхи зниження діагностичної та лікувальної агресії у пацієнток з ВПЛ-інфекцією у репродуктивному віці

Н.М. Волошина, Е.Д. Званцева

Проблема ранньої діагностики та профілактики раку шийки матки дуже актуальна в Україні. Провідним етіологічним фактором у генезі неоплазій шийки матки та ряду інших органів є вірус папіломи людини (ВПЛ). ВПЛ передається статевим шляхом та має високу контагіозність. Профілактика раку складається з ефективного скринінгу, раннього виявлення та лікування патологічних змін шийки матки. Агресивне лікування хвороб, що спричинені ВПЛ, змінилося тактикою диференційованого підходу з урахуванням віку жінки та її репродуктивних планів.

Мета дослідження: вивчення ефективності та переносимості поєднаного застосування препарату Протефлазид® системно у формі крапель і місцево у формі супозиторіїв протягом 3 міс у пацієнток з цервикальними інтраепітеліальними неоплазіями (ЦИН) легкого та середнього ступеня тяжкості (ЦИН 1 і ЦИН 2), асоційованими з вірусом папіломи людини (ВПЛ); визначення на підставі отриманих результатів необхідності проведення подальшого деструктивного лікування.

Матеріали та методи. За період з липня 2016 р. до вересня 2017 р. нами було обстежено та проліковано 86 жінок з морфологічно підтвердженою інтраепітеліальною неоплазією шийки матки, асоційованою з ВПЛ-інфекцією.

Результати. На підставі проведених досліджень встановлено, що через 6 міс після лікування Протефлазидом® системно і місцево протягом 3 міс регрес ЦИН відзначений у 93% пацієнток. У всіх випадках зафіксовано зниження вірусного навантаження більш ніж на 2 Lg ВПЛ/10⁵, що є маркером ефективності протівірусної терапії. Через 6 міс після лікування у 84% пацієнток, а через 9 міс – у 88% спостерігалася повна елімінація ВПЛ або зниження вірусного навантаження до клінічно незначущих значень – менше 3 Lg.

Заключення. Препарат Протефлазид® супозиторії та краплі сприяє елімінації вірусу папіломи людини та інших вірусно-бактеріальних інфекцій та знижує ризик виникнення цервикальних неоплазій.

Ключові слова: рак шийки матки, скринінг, цервікальні неоплазії, папіломавірусна інфекція, вірусно-бактеріальні інфекції, Протефлазид®.

The ways of reducing diagnostic and therapeutic aggression of the patients with HPV-infection in reproductive age

N.M. Voloshina, E.D. Zvantseva

The problem of early diagnostics and prevention of cervical cancer is actual in Ukraine. The leading etiologic factor in the genesis of cervical neoplasia and a number of other organs is Human papillomavirus (HPV). The human papillomavirus is sexually transmitted and has high contagiousity. Cancer prevention consists in effective screening, early detection and treatment of pathological changes in the cervix. The aggressive treatment of diseases caused by (HPV) has been replaced by a tactic of a differentiated approach, taking into account to the age of the woman and her reproductive plans.

The objective: was to study the efficacy and tolerability of the combined use of Proteflazid® systemically in drops form and locally in the form of suppositories for 3 months in patients with cervical intraepithelial neoplasia (CIN) of lung and moderate severity (CIN 1 and CIN 2) associated with the human papillomavirus (HPV); determination on the basis of the results of the need for further destructive treatment.

Materials and methods. For the period from July 2016 to September 2017, we examined and treated 86 women with morphologically confirmed intraepithelial neoplasia of the cervix associated with HPV infection.

Results. Based on the performed studies, it was found that 6 months after treatment with Proteplazid® systemically and locally for 3 months, regression of CIN was noted in 93% of patients. In all cases, a reduction in viral load of more than 2 Lg of HPV/10⁵, which is a marker of the effectiveness of antiviral therapy, has been recorded. Six months after treatment in 84% of patients and 9 months in 88%, there was complete elimination of HPV or reduced viral load to clinically insignificant values – less than 3 Lg.

Conclusion. The drug Proteflazid® suppositories and drops contributes to the elimination of human papillomavirus (HPV) and other viral-bacterial infections and reduces the risk of cervical neoplasia.

Key words: cervical cancer, screening, cervical neoplasia, Human papillomavirus, viral-bacterial infections, Proteflazid®.

Сведения об авторах

Волошина Надежда Николаевна – Кафедра онкологии Запорожской медицинской академии последипломного образования, 69096, г. Запорожье, бул. Винтера, 20. E-mail: nnvoloshyna@gmail.com

Званцева Элина Дмитриевна – Запорожский областной клинический онкологический диспансер, 69040 г. Запорожье, ул. Культурная, 177а. E-mail: elinazvantseva@gmail.com

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Amjadi F., Salehi E., Medhizadeh M. et al.: Role of the innate immunity in female reproductive tract. Adv. Biomed. Res. – 2014. – Vol. 3. – P. 1–15.
2. Atkinson W., Wolfe S., Hamborsky J. Human Papillomavirus // Epidemiology and Prevention of Vaccine Preventable Diseases [The Pink Book: Course Textbook]. – 12th Edition Second Printing, 2012.
3. Arbyn M., Anttila A., Jordan et al. European guidelines for quality assurance in cervical cancer screening Second Edition, 2008.
4. Berzolla C.E. Dysplasia and malignancy in endocervical polyps / C.E. Berzolla // J Womens Health (Larchmt). – 2007. – Nov. 16 (9). – P. 1317–1321.
5. Bruni L., Diaz M., Castellsague X. Cervical Human Papillomavirus Prevalence in 5 Continents: Meta-Analysis of 1 Million Women with Normal Cytological Findings // J. Infect. Dis. – 2010. – Vol. 202 (15 December). – P. 1790.
6. Cole A.M.: Innate host defense of human vaginal and cervical mucosae. Curr Top Microbiol Immunol, 2006; 306: 199–230.
7. Comprehensive Cervical Cancer Control: A guide to essential practice, 2010, World Health Organization, www.who.int/publications/2006/9241547006_eng.pdfua=1.
8. Hein M., Valore E.V., Helmig R.B. et al.: Antimicrobial factors in cervical mucus plug. Am J Obstet Gynecol, 2002; 187: 137–44.
9. Herbert A., Bergeron C., Wiener H. et al. European guidelines for quality assurance in cervical cancer screening: recommendations for cervical cytology terminology. Cytopathology 2007; 18: 213–219.
10. European guidelines for quality assurance in cervical cancer screening: recommendations for collecting sam-

ПРОТЕФЛАЗІД®

ЕТІОТРОПНА ТЕРАПІЯ ВІРУСНИХ ІНФЕКЦІЙ



Рекомендоване одночасне застосування Протефлазід® краплі та Протефлазід® супозиторії*



- ✓ папіломавірусна інфекція
- ✓ генітальний герпес
- ✓ інфекції змішаної етіології

Витяг з інструкції для медичного застосування препарату ПРОТЕФЛАЗІД® краплі

Склад: 1 мл крапель містить 1 мл рідкого екстракту Протефлазид (вміст флавоноїдів не менше 0,32 мг/мл у перерахунку на рутин, вміст карбонових кислот не менше 0,30 мг/мл у перерахунку на яблучну кислоту) із трави Віяника дернистої (*Herba Deschampsia caespitosa* L.) та трави Віяника наземного (*Herba Calamagrostis epigaeos* L.) (1:1). Розчинник екстракції: етанол 96%. **Показання.** Лікування захворювань та профілактика рецидивів, спричинених вірусами простого герпесу (Herpes simplex) 1-го та 2-го типів; вірусами опірізувального герпесу та вітряної віспи (Herpes Zoster, 3-й тип); вірусами герпесу 4-го типу (вірус Епштейна-Барра), гострої та хронічної активної форм; вірусами герпесу 5-го типу (цитомегаловірус). Лікування та профілактика грипу та інших ГРВІ, в тому числі пандемічних штампів грипу. У складі комплексного лікування гепатитів В та С; вірусних, бактеріальних, грибкових інфекцій, їх асоціацій (хламідії, мікоплазми, уреаплазми тощо); ВІЛ-інфекції та СНІДу. Етіотропна терапія легких та середніх форм дисплазії шийки матки (CIN1 та CIN2), спричиненої папіломавірусною інфекцією, в тому числі онкогенними штамами. У складі комплексної терапії інших форм захворювань, викликаних папіломавірусною інфекцією, в тому числі онкогенними штамами. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до компонентів препарату. Виразка шлунку або дванадцятипалої кишки. **Спосіб застосування та дози.** Схема прийому препарату Протефлазид®, краплі, в залежності від віку: від народження до 1 року 1 крапля на добу; 1 – 2 роки 1 крапля 2 рази на добу; 2 – 4 роки 2 краплі 2 рази на добу; 4 – 6 років 4 краплі 2 рази на добу; 6 – 9 років 9 крапель 2 рази на добу; 9 – 12 років 10 крапель 2 рази на добу; діти віком від 12 років та дорослі 12–15 крапель 2 рази на добу. Тривалість застосування препарату Протефлазид® залежить від показань та перебігу. **Побічні реакції.** В осіб із підвищеною чутливістю, можуть мати місце реакції гіперчутливості. Рідко – еритематозні висипання, свербіж. Спостерігаються поодинокі випадки шлунково-кишкових розладів – біль в епігастральній ділянці, нудота, блювання, діарея. У пацієнтів з хронічним гастродуоденітом можливе загострення гастродуоденіту, виникнення гастроєзофагеального рефлюксу. У поодиноких випадках можливі головний біль, загальна слабкість, транзиторне підвищення температури тіла до 38 °C на 3–10-й день терапії препаратом та ік. **Категорія відпуску.** За рецептом. **Виробник.** ПРАТ «Біолікс», ТОВ «Тернофарм», ПРАТ «Фіофарм», ПАТ «Фармакс». **Завантаж.** ТОВ «НВК «Екофарм».

* Витяг з інструкції для медичного застосування препарату ПРОТЕФЛАЗІД® супозиторії

Склад: діюча речовина: 1 супозиторій містить флавоноїди Протефлазиду, одержані із суміші (1:1) трави Віяника дернистої (*Herba Deschampsia caespitosa* L.) та трави Віяника наземного (*Herba Calamagrostis epigaeos* L.), не менше 1,8 мг; допоміжні речовини: бутілгідроксисанізол (Е 320), поліетиленгліколь-400, поліетиленгліколь-1500, поліетиленгліколь-4000, до одержання маси 3 г. **Показання.** Лікування захворювань жіночих статевих органів, спричинених вірусами простого герпесу (Herpes simplex) 1-го та 2-го типів, цитомегаловірусами та вірусами Епштейна-Барра; вірусами папіломи людини (ВПЛ), включаючи онкогенні штами. У складі комплексного лікування захворювань жіночих статевих органів, спричинених збудниками запальних захворювань змішаної етіології (віруси, бактерії, патогенні гриби, хламідії, мікоплазми, уреаплазми). **Протипоказання.** Індивідуальна підвищена чутливість до компонентів препарату. **Спосіб застосування та дози.** Супозиторії застосовувати вагінально. Для лікування генітальних захворювань, спричинених вірусами герпесу 1-го та 2-го типів, застосовувати по 1 супозиторію 1 раз на добу протягом 7–10 днів і більше до зникнення симптомів захворювання. Для лікування рецидивуючої герпетичної інфекції, у тому числі при наявності цитомегаловірусної інфекції та інфекції Епштейна-Барра – по 1 супозиторію 1 раз на добу протягом 10 днів протягом 3 місяців (щомісячно по 10 днів). У разі наявності папіломавірусної інфекції та/або герпетичних інфекцій у поєднанні з бактеріальними, грибковими інфекціями застосовувати по 1 супозиторію 2 рази на добу щомісячно по 14 днів протягом 3 місяців. **Особливості застосування.** Етіопатогенетичну терапію захворювань, зазначених у розділі «Показання», крім місцевої терапії препаратом ПРОТЕФЛАЗІД® (супозиторії), необхідно доповнити пероральним застосуванням препарату ПРОТЕФЛАЗІД® (краплі) за схемою та у дозах, вказаних у відповідній інструкції. **Побічні реакції.** Можливі незначний місцевий свербіж або печіє слизової оболонки, які зникають самостійно та не потребують відміни препарату. Можливі реакції гіперчутливості, алергічні реакції. **Категорія відпуску.** За рецептом. **Виробник.** ТОВ «Фармакс Груп». **Завантаж.** ТОВ «НВК «Екофарм».

Листопад 2017. Інформація про лікарський засіб для використання у професійній діяльності працівників медичної та фармацевтичної сфери. Ресурси: Інформація про лікарський засіб (ІЛЗ) № 104422002/01. Діє до 17.02.2021.



ТОВ «Науково-виробнича компанія «Екофарм».

Україна, 03045, м. Київ, вул. Набережно-Корчуватська, 136-Б
Тел/факс: (044) 594-05-96 office@ecopharm.ua www.ecopharm.ua



www.proteflazid.com.ua

ples for conventional and liquid-based cytology (2007).

11. Fahey J.V., Sentman C.L., Pioli P.A. et al.: Innate and adaptive immunity in female genital tract: cellular responses and interactions. *Immunol Rev*, 2005; 206: 306–335.
12. Jackson S., Mestecky J., Moldoveanu Z. et al.: Appendix I: collection and processing of human mucosal secretions. *Mucosal Immunology*, 3rd edn. Amsterdam, The Netherlands, Elsevier Academic Press, 2005: 1647–1659.
13. Kaminsky V.V., Litus A.I., Grynevych O.I. et al.: Proteflazid: Efficacy and safety in urogenital herpes virus infection (systematic review). *Science and Education Studies*, 2015; 2 (16): 705–727.
14. Kornatska A., Revenko O., Grynevych O. et al.: Therapeutic efficacy and tolerability profiles of Proteflazid®, suppository and drops among the patients with herpesvirus infection in the exacerbation phase. *European Journal of Scientific Research*, 2016, 1(9): 506–522.
15. Lee-Huang S., Maiorov V., Huang P.L. et al.: Structural and functional modeling of human lysozyme reveals a unique nona peptide, HL9, with anti-HIV activity. *Biochemistry*, 2005; 44: 4648–4655.
16. Russell M.W., Mestecky J. Humoral immune responses to microbial infections in the genital tract. *Microbes and infection*, 2002; 4: 667–677.
17. Zaporozhan V.N., Marichereda V.G., Dimcheva L.I. Застосування флавонових глікозидів у терапії генітальної папіломавірусної інфекції у жінок //

Application of flavonivih glycosides papilomavirus therapy of genital infection in women. *Journal of Health Sciences*. 2014; 4 (12): 93–104. ISSN 1429–9623 / 2300–665X.

18. Ventskovsky B. Proteflazid® in the treatment and prevention of human herpesvirus infection in pregnant women: a meta-analysis of clinical trials results / B. Ventskovsky, O. Grynevych, MD, V. Mikhailov, M. Lesnikova, L. Yaschenko, T. Broun // *American Journal of Science and Technologies*. – 2016. – № 1 (21). – January–June. – P. 983–1002.
19. Баев А.И., Кузиева Г.Д., Силаев Д.В. и др.: Обоснование применения Протефлазида® в комплексной терапии микст-ИППП (Сообщение 3). *Вопросы дерматологии и венерологии*, 2011; 3–4 (47–48): 31–33.
20. Бенюк В.А., Гриневич А.И., Усевич И.А. и др.: Терапевтическая эффективность суппозитория Протефлазид® при смешанной урогенитальной вирусно-бактериальной инфекции. *Здоровье женщины*, 2016, 2(106): 162–166.
21. Волошина Н.Н., Волошин Н.А. Скрининг и профилактика рака шейки матки. – Запорожье: Печатный мир, 2010. – 155 с.
22. Вовк И.Б., Ревенько О.А., Данилюк О.И. Использование флавоноидов в комплексном лечении женщин с воспалительными заболеваниями гениталий вирусно-бактериальной этиологии. *Здоровье женщины*, 2002; 4 (12): 43–45.
23. Войтенко Г.Н., Коханов И.В. Фармакоэкономическое обоснование применения препарата протефлазид в терапии папилломавирусной инфекции

// «Рецепт». – 2016. – Т. 19, № 3.

24. Годлевська Н.А. Ефективність системного та місцевого застосування препарату Протефлазид у лікуванні патології шийки матки, спричиненої папіломавірусною інфекцією / Н.А. Годлевська, А.В. Старовір // *Здоровье женщины*. – 2012. – № 3 (69). – С. 80–83.
25. Годлевська Н.А. Клінічна ефективність місцевого застосування вагінальних супозиторіїв Протефлазид® у лікуванні цервікальної інтраепітеліальної неоплазії легкого та помірного ступенів, зумовленої вірусом папіломи людини / Н.А. Годлевська, А.В. Старовір // *Здоровье женщины*. – 2017. – № 2 (118). – С. 55–60.
26. Каминский В.В., Шалько М.Н., Воробьева Л.И. и др.: Протефлазид: специфическая активность в доклинических исследованиях, эффективность и безопасность применения в клинической практике при заболеваниях, вызванных вирусом папилломы человека. *Здоровье женщины*, 2015; 3(99): 128–138.
27. Лигирда Н.Ф., Свинцкий В.С. К вопросу организации скрининга рака шейки матки в Украине // *Медицинские аспекты здоровья женщин* – 2016. – 6 (103). – С. 69–73.
28. Лигирда Н.Ф. Практична кольпоскопія. – К., 2017. – 198 с.
29. Маршета Ж., Декамп Ф. Кольпоскопия. Метод и диагностика/ Пер.с франц.; под общей ред. Прилепской В.Н. – М.: МЕДпресс-информ, 2009. – 200 с.
30. Патология шейки и тела матки: руководство для врачей акушеров-гинекологов, онкологов, цито-

логов, гистологов, преподавателей и студентов мед. ин-тов / под ред. Е.В. Коханевич. – Нежин: Гидро-макс, 2009. – 350 с.

31. Рак в Україні, 2014–2015. Захворюваність, смертність, показники діяльності онкологічної служби // *Бюлетень національного канцер-реєстру України*. – 2016. – № 17. – С. 48–50.
32. Роговская С.И. Папилломавирусная инфекция у женщин и патология шейки матки. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2005 – 141 с.
33. Роговская С.И. Практическая кольпоскопия. – 3 изд., испр. и дополн. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2013. – 240 с.
34. Ромащенко О.В., Руденко А.В. Протефлазид в комплексной терапии запальных заболеваний гениталий у жінок. *Педіатрія, акушерство та гінекологія*, 2002; 3: 89–94.
35. Рыкова О., Богомаз Т. Терминологическая система TBS 2014 года. Что нового? 3 турботою про жінку, 2017; 1 (76): 5–6.
36. Таран О.А., Булаченко О.В. Современные аспекты комбинированной терапии цервикальных неоплазий, ассоциированных с папилломавирусной инфекцией. *Здоровье женщины*, 2014; 2(88): 38–42.
37. Титмуш Э., Адамс К. Шейка матки. Цитологический атлас / Перевод с англ.; под ред. Н.И. Кондрикова. – М.: Практическая медицина, 2009. – 255 с.
38. Kaminsky V.V., Chernyshov V.P., Grynevych O.I. et al.: Proteflazid® and local immunity in diseases caused by human papillomavirus and mixed urogenital infections. *Pol Med J*, 2017; XLII(249): 110–115.

Статья поступила в редакцию 31.10.17

Профілактика передчасних пологів у жінок із доброякісною патологією шийки матки в анамнезі

О.О. Корчинська, Н. Ю. Бисага
Ужгородський національний університет

У статті наведений розроблений нами профілактично-лікувальний комплекс, який дозволяє знизити частоту ранніх та пізніх мимовільних абортів, передчасних пологів, зменшити плацентарну дисфункцію, аномалії пологових сил, дистрес плода, відсоток кесаревих розтинів, патологію післяпологового періоду у жінок із доброякісною патологією шийки матки (ШМ) в анамнезі.

Мета дослідження: зниження частоти передчасних пологів у жінок із доброякісною патологією ШМ в анамнезі на підставі вивчення клініко-мікробіологічних та ендокринологічних особливостей, а також використання розробленого комплексу профілактично-лікувальних заходів.

Матеріали та методи. Дослідження було проведено у два етапи. На першому етапі вивчали особливості перебігу вагітності, пологів, післяпологового і неонатального періодів у 50 пацієнток із доброякісною патологією ШМ в анамнезі, яким проводили загальноприйняті профілактично-лікувальні заходи (І основна група); для порівняльної характеристики вивчали аналогічні параметри у 50 акушерски та соматично здорових першороділь (контрольна група).

На другому етапі проводили клінічне та інструментально-лабораторне оцінювання розробленого нами профілактично-лікувального комплексу, що використовували до та під час вагітності у 50 жінок із доброякісною патологією ШМ в анамнезі (II основна група).

Результати. Використання запропонованого лікувально-профілактичного комплексу запобігало рецидивам доброякісної патології ШМ за результатами кольпоскопічного та цитологічного досліджень – 26% у II основній групі проти 62% у I основній групі ($p < 0,05$). Не зафіксовано жодного випадку недоношеності чи перинатальної смерті у новонароджених від матерів, яким призначали запропонований нами профілактично-лікувальний комплекс.

Заключення. Розроблений нами профілактично-лікувальний комплекс включає застосування, починаючи з ранніх термінів вагітності, натурального мікронізованого прогестерону, діосміну, бурштинової кислоти, левокарнітину та місцевого антисептика із пробіотиком, дозволяє знизити частоту передчасних пологів та інших акушерських і перинатальних ускладнень. Це сприяє покращенню результатів розродження у жінок із доброякісною патологією шийки матки в анамнезі.

Ключові слова: вагітність, пологи, доброякісна патологія шийки матки, фетоплацентарний комплекс.

Серед різних чинників ризику невиношування вагітності все більшого значення набувають гінекологічні захворювання, особливо патологія шийки матки (ШМ). Успіхи сучасної ендокринології до сьогодні створили передумови до розуміння генезу порушень репродуктивної системи і забезпечили можливість глибшого розуміння 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 викликають серйозні труднощі, особливо у ранні терміни вагітності. У той самий час у вагітних з патологією ШМ відзначається підвищений ризик розвитку різних акушерських і перинатальних ускладнень, а існуючі лікувально-профілактичні заходи не завжди ефективні [4, 5, 7].

Патологія ШМ – найбільш поширене захворювання серед жіночого населення. Патологічні зміни епітелію ШМ завжди супроводжуються розвитком клінічно вираженого доброякісного фонового процесу. Вагітність та патологія ШМ мають взаємний негативний вплив. Останнім часом відзначається тенденція до підвищення частоти виявлення даних захворювань під час вагітності у жінок репродуктивного віку. Зростання частоти даної патології зумовлено як складними соціально-економічними умовами, так і змінами екології, раціону, збільшення кількості стресових ситуацій у житті сучасної жінки [3, 4].

Дані літератури, які стосуються дослідження патологічних змін в організмі жінок із доброякісною патологією ШМ, дозволяють вважати, що ці захворювання формуються в умовах порушення мікроциркуляції, тканинної та клітинної гіпоксії [5, 6]. Є численні дані про важливу патологічну роль гормональних змін у виникненні цього стану. Важливе значення мають фактори росту, а також позаклітинний матрикс, що бере участь у розвитку та диференціюванні клітини і може впливати на процеси, які відбуваються всередині них. Під час вагітності, як правило, доброякісна патологія ШМ має тенденцію до рецидиву, тому досить складно прогнозувати наслідки як для матері, так і для плода [8].

Мета дослідження: зниження частоти передчасних пологів у жінок із доброякісною патологією шийки матки в анамнезі на підставі вивчення клініко-мікробіологічних та ендокринологічних особливостей, а також використання розробленого комплексу профілактично-лікувальних заходів.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Дослідження було проведено у два етапи. На першому етапі вивчали особливості перебігу вагітності, пологів, післяпологового і неонатального періодів у 50 пацієнток із доброякісною патологією ШМ в анамнезі, яким проводили загальноприйняті профілактично-лікувальні заходи (I основна група); для порівняльної характеристики вивчали ана-

логічні параметри у 50 акушерськи та соматично здорових першороділь (контрольна група).

На другому етапі проводили клінічне та інструментально-лабораторне оцінювання розробленого нами профілактично-лікувального комплексу, що використовували до та під час вагітності у 50 жінок із доброякісною патологією ШМ в анамнезі (II основна група). Загальноприйняте ведення жінок здійснювали відповідно до Наказу МОЗ України № 417 від 15.07.2011 р. «Методичні рекомендації щодо організації надання амбулаторної акушерсько-гінекологічної допомоги». Воно складалося з комплексного лікування запальних процесів, у тому числі ШМ до вагітності, а під час вагітності – з вітамінотерапії, застосування препаратів йоду з урахуванням ендемічної зони.

Розроблена нами профілактично-лікувальна методика – це використання під час вагітності у терміні до 12 тиж препарату мікронізованого натурального прогестерону у дозі 200 мг на добу вагінально. Для контролю у 22–24 тиж вагітності проводили ультразвукову цервікометрію. Під час діагностики у разі виявлення довжини ШМ менше 25 мм та лійкоподібного розширення каналу ШМ пролонгували застосування препарату того самого мікронізованого прогестерону у дозі 200 мг на добу вагінально до 34 тиж вагітності.

Із метою профілактики плацентарної дисфункції призначали також препарати: діосмін у дозі 600 мг по 1 таблетці один раз на добу до або під час їди протягом 3 тиж перорально (з повторенням курсу терапії через місяць), бурштинову кислоту у дозі 500 мг по 1 таблетці тричі на добу протягом 10 днів перорально у терміні 10–12, 20–22, 32–34 тиж вагітності та левокарнітин у дозі 200 мг два рази на добу всередину за 30 хв до їди протягом 14 днів у ці самі терміни вагітності.

Із метою профілактики дисбіозу піхви та рецидиву на цьому тлі патології ШМ жінкам призначали у терміні 10–12, 20–22 та 32–34 тиж вагітності вагінальні таблетки із деквалінієм хлориду – по одній вагінальній таблетці один раз на ніч вагінально протягом 6 днів та пробіотики – по одній капсулі два рази на добу перорально протягом десяти днів у терміні 10–12, 20–22 та 32–34 тиж вагітності.

Клінічні методи дослідження включали вивчення насамперед анамнестичних даних, при цьому проводили оцінювання менструальної, статевої, дітородної функцій, а також даних, що стосувалися діагностики та лікування доброякісної патології ШМ до настання даної вагітності. Окрім цього, проводили оцінювання наявності у минулому іншої генітальної та екстрагенітальної патології. У ході збору анамнезу ретельну увагу приділяли наступним даним: вік менархе, характер становлення і можливі причини порушення менструальної функції, наявність екстрагенітальної патології та гінекологічних захворювань. З'ясовували репродуктивний анамнез: результати вагітностей (пологи, аборти, ектопічна вагітність). Брали до уваги застосовувані пацієнтками методи і засоби контрацепції, звертали увагу на наявні в анамнезі захворювання, що передаються статевим шляхом. Особливу увагу приділяли діагностованим раніше захворюванням ШМ, тривалості виявленої патології, застосовуваним методам лікування, виявленню чинників, що спричинюють розвиток рецидивів. Проводили аналіз скарг пацієнток щодо наявності локальних проявів, характеру перебігу інфекції і т.д.

Ультразвукове дослідження проводили на ультразвукових апаратах «Aspen» (Acuson) та Accusix XQ-EXP (Medison) із застосуванням трансвагінальних мультисистотних датчиків 5–7 МГц, включаючи кольорове доплерівське картування (КДК) та імпульсну доплерометрію вагінальної частини ШМ з визначенням індексу резистентності (IP), оцінювали кількісні показники об'ємного кровотоку: індекс васкуляризації (VI), індекс кровотоку (FI). Ехографічне сканування матки дозволяє визначити термін гес-

тації, стан і розміри плода. Трансвагінальне ультразвукове дослідження дозволяє оцінити довжину і структуру ШМ, стан каналу ШМ, визначити наявність у ньому об'ємних утворень. Застосування КДК та імпульсної доплерометрії дозволяє визначити характер васкуляризації об'ємного утворення ШМ. У I триместрі вагітності визначали такі дані: місце розташування плідного яйця, вимірювання куприково-тім'яного розміру ембріона, носових кісток, шийної складки, наявність ознак життя плода (серцебиття та рухи). У II та III триместрах звертали увагу на таке: наявність вроджених вад розвитку плода, його положення та передлежання, визначали кількість амніотичної рідини, локалізацію плаценти, гестаційний вік та масу плода.

Стан матково-плацентарного та плодово-плацентарного кровообігу оцінювали за допомогою методу доплерометрії, застосовували комбінований датчик із частотою 3,5 МГц, що працює в імпульсному режимі, і частотний фільтр на рівні 100 Гц. Нестресовий тест проводили після 30 тиж вагітності. Тривалість запису становила не менше 20 хв. Нормальний нестресовий тест включав, як мінімум, 2 акцелерації протягом двадцятихвилинного періоду тестування, що досягають піку 15 ударів за хвилину вище базової лінії і мають тривалість якнайменше 15 с. Базова частота серцебиття плода має перебувати у межах нормального діапазону 110–170 уд. за 1 хв.

Ендокринологічні методи обстеження включали вивчення гормональних взаємовідношень у 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) та «DRG» (Німеччина).

Матеріалом для цитологічного дослідження був зскрібок із перехідної зони багатошарового плоского і циліндричного епітелію ШМ, а також із патологічної ділянки епітелію, попередньо виявленої методом розширеної кольпоскопії. Для отримання матеріалу використовували шпатель Ейра (для взяття мазків із ектоцервіксу, перехідної зони і нижньої третини каналу ШМ). Для взяття ектоцервікальних мазків використовували ендобраш (Cervix-Brush).

Кольпоскопічне дослідження проводили за допомогою кольпоскопа зі спеціальним освітленням (апарат фірми Sicherung 0.2 A). Під час простої (оглядової) кольпоскопії визначали форму і величину ШМ, стан її поверхні і зовнішнього зів'язу, наявність і характер розривів, межу плоского і призматичного епітелію, колір і рельєф слизової оболонки ектоцервіксу, особливості судинного малюнка, а також оцінювали характер виділень. Розширену кольпоскопію проводили за загальноприйнятою методикою із обов'язковим оглядом шкірних покривів і слизових оболонок аногенітальної ділянки.

З метою отримання інформації про наявність інфекції генітального тракту проведено мікробіологічне дослідження. Для визначення вагінальної мікрофлори проводили мікроскопію мазків із заднього склепіння. Мікроскопію проводили із використанням світлового мікроскопа фірми «ZEISS» при збільшенні у 100 разів. Бактеріологічний (культуральний) метод дослідження проводили за рахунок посіву досліджуваного матеріалу, взятого в асептичних умовах із каналу ШМ, на спеціальні середовища.

Молекулярно-біологічні методи: полімеразно-ланцюгова реакція (ПЛР), в основі якої лежить багаторазове збільшення числа копій специфічної ділянки ДНК (так звана ампліфікація ДНК). Матеріал (зскрібок із каналу ШМ та сечівника), що містить епітелій, отримували за допомогою одноразового зонда зі щіточкою. Щіточки з матеріалом вміщували у стерильну одноразову пробірку типу «Еппен-

дорф» об'ємом 1,5 мл. За допомогою ПЛР визначали наявність або відсутність певної послідовності нуклеотидів ДНК у ВПЛ, та бактерій роду *Chlamydia*, *Mycoplasma*, *Ureaplasma*.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Середній вік жінок у контрольній групі становив $23,1 \pm 1,1$ року, а у двох основних був достовірно вищий: у I групі – $30,4 \pm 1,2$ року та у II групі – $30,2 \pm 1,4$ року ($p < 0,05$). Установлені вікові відмінності у контрольній та основних групах були зумовлені високою частотою безплідності, невиношування вагітності у жінок із доброякісною патологією ШМ в анамнезі.

Під час аналізу особливостей менструальної функції привертає увагу значна частота порушень менструального циклу у жінок основних груп. Так, аномальні маткові кровотечі достовірно частіше діагностували у жінок I та II груп – відповідно 34 та 40 пацієнток, або 68% та 80%. На відміну від цього у жінок контрольної групи дані порушення фіксували у 6 випадках – 12% ($p < 0,05$).

Під час дослідження особливостей репродуктивного анамнезу було встановлено, що у жінок основних груп достовірно частіше мали місце артифіційні аборти – 20 (40%) та 18 (36%) випадків у I та II групах відповідно, у той час як у контрольній групі їх не фіксували (0%; $p < 0,05$). Під час вивчення даного анамнезу виявлена висока частота ОАА. В анамнезі більшості пацієнток виявлено високу частоту втрат вагітностей. Достовірно частіше у жінок I та II основних груп виявляли в анамнезі епізоди спонтанних втрат вагітностей у I та II триместрах – відповідно у 26 (52%) та 28 (56%) пацієнток, що було достовірно вище, ніж у контрольній групі – у 6 (12%) пацієнток ($p < 0,05$). Слід відзначити, що втрату підряд двох та більше вагітностей мали 14 (28%) пацієнток I та 16 (32%) жінок II основних груп, на відміну від контрольної, де звичне невиношування не було діагностовано у жодному випадку.

Передчасні пологи також частіше фіксували у жінок із доброякісною патологією ШМ в анамнезі, зокрема у 22–26 тиж відповідно у 8 (16%) та 6 (12%) жінок I та II основних груп; у 27–32 тиж – у 6 (12%) та 8 (16%) пацієнток даних груп; у 33–37 тиж – у 6 (12%) та 4 (8%) жінок основних груп відповідно, що достовірно частіше, ніж у контрольній групі, де передчасних пологів не було виявлено в анамнезі жодної жінки.

Безплідність достовірно частіше також діагностували у жінок основних груп: відповідно у 14 (28%) та 20 (40%) жінок I і II основних груп проти 6 (12%) жінок у контрольній групі ($p < 0,05$). Зазначені відмінності зумовлені, на нашу думку, наявністю гормональних порушень та запальних процесів у жінок із доброякісною патологією ШМ в анамнезі, що призводить до ендокринної, трубно-перитонеальної, імунотичної форм безплідності.

В анамнезі більшості пацієнток виявлено високу частоту гінекологічних захворювань у минулому. Привертає увагу висока частота супутньої генітальної патології у цих жінок. Зокрема, у жінок основних груп достовірно частіше, ніж у контрольній, фіксували такі захворювання, як хронічний сальпінгоофорит – у 36 (72%) та 34 (68%) випадках відповідно проти 4 (8%) спостережень у контрольній групі ($p < 0,05$); фолікулярні кісти яєчників – у 18 (36%) та 20 (40%) у I та II основних групах проти 2 (4%) випадків у контрольній ($p < 0,05$); хронічні вагініти та вульвовагініти – у 16 (32%) та 14 (28%) випадках у I та II основних групах проти 4 (8%) спостережень у контрольній групі ($p < 0,05$). Під час оцінювання гінекологічних захворювань в анамнезі констатували високу частоту захворювань, що передаються ста-

тевим шляхом, у пацієнток основних груп (36% і 32% відповідно), на відміну від пацієнток контрольної групи.

Варто відзначити, що у жінок I та II основних груп виявлено високу частоту хронічної екстрагенітальної патології. Так, спостерігалось значне поширення у даних жінок таких захворювань, як хронічний холецистит та панкреатит – відповідно у 12 (24%) та 8 (16%) випадках у I та II основних групах проти 4 (8%) випадків у контрольній групі; хронічний пієлонефрит – у 6 (12%) та 14 (28%) випадках у I та II основних групах відповідно проти 6 (12%) спостережень у контрольній групі; хронічний бронхіт – у 8 (16%) та 14 (28%) спостереженнях у I та II основних групах проти 4 (8%) випадків у контрольній групі. Патологію щитоподібної залози виявлено у 14 (28%) та 18 (36%) випадках у I та II основних групах проти 4 (8%) випадків у контрольній; хронічні синусити – у 6 (12%) та 8 (16%) випадках у I та II основних групах проти 2 (4%) випадків у контрольній групі; серцево-судинну патологію – у 8 (16%) та 10 (20%) спостереженнях у основних групах проти 2 (4%) випадків у контрольній; анемію – у 10 (20%) та 14 (28%) випадках проти 4 (8%) спостережень у контрольній групі ($p < 0,05$). У зв'язку з цим тактика акушерів-гінекологів у лікуванні жінок із супутньою екстрагенітальною патологією повинна бути скерована на їхнє оздоровлення до вагітності.

Бактеріологічне і ПЛР-дослідження зскрібків із каналу ШМ виявили практично у всіх вагітних порушення мікробіоценозу піхви, а також високу частоту інфекцій, що передаються статевим шляхом (ПССШ). Цікавим є спектр специфічних збудників, що був виділений у жінок основних груп. Так, хламідійну інфекцію діагностують у 32 (64%) жінок I та 34 (68%) жінок II основних груп; генітальну мікоплазму – у 14 (28%) випадків I та 12 (24%) II основних груп; гонокок – у 6 (12%) жінок I та 4 (8%) жінок II основної груп; вагінальну трихомонаду – у 8 (16%) жінок обох основних груп; генітальний герпес – у 12 (24%) I та у 10 (20%) жінок II основних груп. Найчастіше спостерігалися асоціації вірусів, бактерій і грибів; моноінфекцію виявили лише у 25 (25%) пацієнток.

Установлено, що у вагітних із втратами вагітності в анамнезі цитомегаловірус був виявлений у 59%, при цьому частота цієї інфекції при патологічних процесах ШМ вища, ніж у вагітних без доброякісних захворювань ШМ. У вагітних із захворюваннями ШМ частіше, ніж у контрольній групі, виявляли бактеріальну і вірусну інфекцію, а особливо – її поєднані форми. У вагітних із патологією ШМ одну інфекцію виявлено у 9 (9%), дві інфекції – у 32 (32%), три інфекції – у 15 (15%), більше чотирьох інфекцій – у 9 (9%) жінок. Тоді як у вагітних без патологічних процесів ШМ одну інфекцію виявлено у 3 (6%), дві інфекції – у 8 (16%), три інфекції – у 5 (10%) жінок.

Під час вивчення особливостей клінічного перебігу гестаційного процесу у жінок контрольної та I основної груп привертає увагу те, що у першій половині вагітності у жінок із доброякісною патологією ШМ достовірно частіше спостерігалася загроза раннього та пізнього мимовільного аборт – у 34 (68%) жінок проти 6 (12%) – у контрольній групі ($p < 0,01$). Ранні токсикози також достовірно частіше відзначали у жінок I основної групи – 16 (32%) випадків проти 6 (12%) – у контрольній ($p < 0,05$). У жінок із доброякісною патологією ШМ фіксували загострення хронічної екстрагенітальної патології – у 10 (20%) спостереженнях.

У другій половині вагітності питома вага акушерських ускладнень також була достовірно вищою у жінок із доброякісною патологією ШМ в анамнезі. Так, загрозу пізнього мимовільного аборт відзначено у 14 (28%) жінок I основної групи проти 2 (4%) жінок у контрольній групі ($p < 0,01$). Загрозу передчасних пологів фіксували у 30 (60%) випадках у

І основній та 4 (8%) випадках у контрольній групі ($p < 0,01$). Слід зазначити, що наведені ускладнення супроводжувались виникненням плацентарної дисфункції – у 26 (52%) випадках у І та у 2 (4%) випадках у контрольній групі ($p < 0,001$).

Як свідчать результати даних досліджень, у жінок із доброякісною патологією ШМ в анамнезі відзначено високу частоту прееклампсії легкого та середнього ступеня тяжкості у І основній групі порівняно з контрольною – 18 (36%) спостережень проти 4 (8%) відповідно ($p < 0,05$). Прееклампсію тяжкого ступеня фіксували лише у жінок І основної групи – 4 (8%) випадки.

Наслідком гестаційних ускладнень став високий рівень ускладнень пологів у жінок І основної групи порівняно з контрольною. Частота передчасних пологів серед жінок І основної групи становила 12 (24%) випадків, у той час як у контрольній групі не зафіксовано жодного випадку недоношування. Так, у жінок із доброякісною патологією ШМ достовірно частіше констатували такі ускладнення, як: слабкість пологової діяльності – відповідно у 26 (52%) жінок основної та у 10 (20%) жінок контрольної груп ($p < 0,05$); дискоординувана пологова діяльність – у 6 (12%) жінок основної та 2 (4%) – контрольної груп ($p < 0,05$); дистрес плода у пологах – у 12 (24%) жінок основної та 4 (8%) – контрольної груп; передчасне відшарування нормально розташованої плаценти – у 4 (8%) випадках в основній та в 1 (2%) – у контрольній групах ($p < 0,05$).

Розриви пологових шляхів фіксували у 24 (48%) жінок основної групи та у 12 (24%) жінок контрольної ($p < 0,05$); кровотечу у послідовий та ранній післяпологовий періоди – у 8 (16%) жінок основної та 2 (4%) – контрольної груп ($p < 0,05$).

Наведені вище ускладнення призвели до зростання частоти оперативного розродження у жінок із доброякісною патологією ШМ в анамнезі. Так, частота кесарева розтину у жінок І основної групи становила 24 (48%) випадки, що достовірно вище, ніж у контрольній групі – 5 (10%) випадків ($p < 0,05$).

Також спостерігалася недостатність фетоплацентарного комплексу. Як свідчать результати досліджень, у жінок із доброякісною патологією ШМ в анамнезі зниження рівня прогестерону фіксували, починаючи з 22–24 тиж вагітності, і зберігалася така тенденція до 34–36 тиж – $347,5 \pm 3,4$ нг/мл проти $367,5 \pm 3,1$ нг/мл у контрольній групі ($p < 0,05$). Така сама динаміка спостерігалася і у випадку визначення плацентарного лактогену у 34–36 тиж вагітності – $8,2 \pm 0,2$ мг/л проти $8,8 \pm 0,3$ мг/л у контрольній групі ($p < 0,05$); вільного естріолу – у 34–36 тиж – $21,8 \pm 1,2$ нг/мл проти $28,4 \pm 1,3$ нг/мл у контрольній групі ($p < 0,05$), а рівень хоріонічного гонадотропіну був нижчий у І основній групі, вже починаючи з 8–9 тиж вагітності, – $135\ 670 \pm 0,480$ мМО/мл проти $148\ 590 \pm 0,256$ мМО/мл у контрольній групі ($p < 0,05$).

За результатами ехографічних досліджень стану фетоплацентарного комплексу, у жінок контрольної групи патологічні зміни відзначали лише в окремих випадках, у той час як у жінок І основної групи частота ультразвукових відхилень була достовірно вищою: гіперехогенні включення у структурі плаценти становили 12 (24%) випадків проти 2 (4%) у контролі ($p < 0,01$); контрастування базальної пластини – 12 (24%) спостережень проти 1 (2%) відповідно ($p < 0,001$); гіпертрофія плаценти – 12 (24%) проти 1 (2%) ($p < 0,01$); гіпоплазію плаценти діагностували у І основній групі – 2 (4%) спостереження. Отримані дані свідчать про плацентарну дисфункцію у жінок із доброякісною патологією ШМ в анамнезі, що призводить до зростання ризику несприятливих наслідків розродження.

Також слід відзначити, що у жінок із доброякісною патологією ШМ в анамнезі достовірно частіше фіксували пато-

логічну кількість навколоплідних вод, а саме: багатоводдя – у 6 (12%) жінок І основної групи проти 2 (4%) у контрольній ($p < 0,05$); маловоддя – у 6 (12%) випадках проти 1 (2%) відповідно ($p < 0,01$). Наведені зміни зумовлюють розвиток порушень функціонального стану плода.

Під час вивчення стану внутрішньоутробного розвитку плода спостерігалася значна частота діагностування затримки внутрішньоутробного росту (ЗРП) за асиметричним варіантом у І основній групі – 16 (32%) випадків проти 4 (8%) – у контрольній ($p < 0,01$). Натомість симетрична форма не була виявлена у жодному випадку у контрольній групі, у той час як у І основній – у 4 (8%) спостереженнях. Також слід відзначити, що у контрольній групі діагностували ЗРП 1-го ступеня у 4 (8%) випадках порівняно з жінками із доброякісною патологією ШМ в анамнезі, у яких ЗРП 1-го ступеня діагностували у 12 (24%) випадках, ЗРП 2-го ступеня – у 6 (12%) і ЗРП 3-го ступеня – у 2 (4%) випадках.

Під час аналізу перинатальних наслідків розродження привертав увагу той факт, що у контрольній групі середня маса тіла новонароджених становила $3350,0 \pm 0,135$ г, у той час як у І основній групі – $3028 \pm 0,118$ г, що було достовірно нижче ($p < 0,05$). Діагностовано вищу частоту асфіксії новонароджених у І основній групі – 12 (24%) випадків проти 4 (8%) у контролі ($p < 0,05$). Логічно, що ЗРП зумовлює підвищення частоти неонатальної захворюваності. Так, серед дітей матерів із доброякісною патологією ШМ в анамнезі відзначали високу частоту постгіпоксичної енцефалопатії – 6 (12%) спостережень проти 1 (2%) – у контрольній групі ($p < 0,01$); гнійно-запальних захворювань – 8 (16%) випадків проти 1 (2%) – у контролі ($p < 0,01$); жовтяниці різного генезу – 5 (10%) випадків проти 2 (4%) у контрольній групі ($p < 0,05$). Тільки серед дітей основних груп був діагностований геморагічний синдром – у 4 (8%) спостереженнях та 1 (2%) випадок летальності від респіраторного дистрес-синдрому; у 8 (16%) новонароджених у І основній групі діагностовано недоношеність.

У жінок із доброякісною патологією ШМ в анамнезі спостерігається значний рівень післяпологових ускладнень. Так, у І основній групі достовірно частіше, ніж у контрольній, виявляли такі патології, як ранова інфекція – 8 (16%) випадків проти 2 (4%) відповідно ($p < 0,05$); лохіометра та субінволюція матки – 10 (20%) спостережень проти 1 (2%) ($p < 0,01$); ендометрит – 2 (4%) випадки і лише у І основній групі; лактаційний мастит – 8 (16%) випадків проти 2 (4%) у контролі ($p < 0,05$). Пізня післяпологова кровотеча спостерігалася лише у І основній групі у 3 (6%) жінок.

Під час вивчення особливостей структури патології ШМ на підставі клінічного, кольпоскопічного та цитологічного, а за потреби – патоморфологічного, досліджень у жінок основних груп була встановлена висока частота наступних захворювань: екзо- та ендocerвіцити – відповідно 32 (64%) жінки у І та 28 (56%) – у ІІ основних групах; субепітеліальний ендометріоз ШМ – у 12 (24%) жінок у І та 18 (36%) – у ІІ основних групах. Захворювання ШМ відзначали найчастіше у повторнонавігних жінок, анамнез яких був значно більше обтяжений репродуктивними втратами і штучними абортами.

Під час аналізу особливостей мікробіологічного статусу було визначено, що у жінок із доброякісною патологією ШМ в анамнезі знижується колонізаційна резистентність піхви, починаючи з І триместра вагітності, порівняно з вагітними контрольної групи, а саме: знижується питома вага лактобацил, біфідо- та пропіоновокислих бактерій, починаючи з 10–12 тиж вагітності, – $54,0 \pm 1,5\%$ проти $95,0 \pm 1,2\%$ відповідно ($p < 0,05$); і така тенденція зберігалася до 34–36 тиж вагітності – $48,1 \pm 1,1\%$ проти $94,7 \pm 1,2\%$ відповідно ($p < 0,05$). У той самий час було встановлено до-

стовірне зростання у піхвових біотопах жінок із доброякісною патологією ШМ рівня умовно-патогенних мікроорганізмів, починаючи з ранніх термінів вагітності: $44,2 \pm 1,2\%$ проти $1,6 \pm 0,1\%$ у контрольній групі ($p < 0,05$) і до розродження.

Отже, як засвідчили результати даних досліджень, жінки із доброякісною патологією ШМ в анамнезі є складною групою хворих із обтяженим гінекологічним та соматичним анамнезом. Це дозволяє виокремити цих пацієнток у групу високого ризику акушерських та перинатальних ускладнень. За даними літератури, патологія ШМ визначає перспективи виношування вагітності і своєчасних пологів. Відсутність скринінгового обстеження і лікування жінок у прегравідарний період призводить до того, що у більшості жінок раннього і середнього репродуктивного віку виявляють патологію ШМ. Незважаючи на широку дискусію з питань сучасної діагностики та лікування ШМ, відсутня система цитологічного і кольпоскопічного скринінгу у вагітних, не розроблена тактика їхнього ведення.

Розроблений нами профілактично-лікувальний комплекс дає можливість усунути виявлені порушення у жінок із доброякісною патологією ШМ, що дозволило б знизити частоту таких ускладнень, як: загроза раннього та пізнього мимовільних абортів, невиношування, передчасні пологи, плацентарна дисфункція; покращити перебіг післяпологового та раннього неонатального періодів.

Відмінності у перебігу вагітності на тлі використання запропонованої нами методики визначені, починаючи з I триместра гестації. Так, загроза ранніх та пізніх мимовільних абортів була нижчою у II основній групі порівняно з I основною групою – 32% проти 68% відповідно ($p < 0,05$); частота загрози передчасних пологів – 16% проти 60% відповідно ($p < 0,05$). Також спостерігалася покращення перебігу гестаційного процесу, що привело до покращення фетометричних показників плода; у II основній групі рідше спостерігалася затримка внутрішньоутробного розвитку плода – 16% проти 40% ($p < 0,05$). Також відзначали зниження частоти слабкості пологових сил – 26% проти 52% ($p < 0,05$); дискоординованої пологової діяльності – 4% проти 12% відповідно ($p < 0,05$).

Використання запропонованого лікувально-профілактичного комплексу запобігало рецидивам доброякісної пато-

логії ШМ за результатами кольпоскопічного та цитологічного досліджень – 26% у II основній групі проти 62% у I основній групі ($p < 0,05$). Не зафіксовано жодного випадку недоношеності чи перинатальної смерті у новонароджених від матерів, яким призначали запропонований нами профілактично-лікувальний комплекс.

Покращання клінічного перебігу вагітності, пологів, післяпологового та неонатального періодів стало наслідком покращення стану фетоплацентарного комплексу. Результати ехографічних досліджень засвідчили зниження числа патологічних ехографічних ознак у структурі плаценти – 26% проти 76% ($p < 0,05$); аномалій навколоплідних вод – 10% проти 24% ($p < 0,05$) у II та I основних групах відповідно.

Результати вивчення гормонального статусу засвідчили достовірне зростання середніх концентрацій прогестерону у II основній групі – $146,2 \pm 1,1$ нг/мл проти $41,2 \pm 1,3$ нг/мл у I основній групі ($p < 0,05$); вільного естріолу – $14,8 \pm 1,2$ нг/мл проти $11,4 \pm 1,3$ нг/мл відповідно ($p < 0,05$); плацентарного лактогену – $3,6 \pm 0,2$ мг/л проти $3,3 \pm 0,3$ мг/л ($p < 0,05$) відповідно, починаючи з 22–24 тиж вагітності, а хоріонічного гонадотропіну – із 8–9 тиж вагітності – $145\ 286 \pm 0,204$ мМО/мл проти $135\ 670 \pm 0,480$ мМО/мл у I основній групі.

Розроблений нами профілактично-лікувальний комплекс сприяв усуненню дисбіотичних змін та підвищенню колонізаційної резистентності піхви, починаючи з ранніх термінів вагітності. Кількісне дослідження мікробіоценозу статевих шляхів також засвідчило достовірне зменшення умовно-патогенних бактерій піхвового біотопу у II основній групі.

ВИСНОВКИ

Розроблений нами профілактично-лікувальний комплекс включає застосування, починаючи з ранніх термінів вагітності, натурального мікронізованого прогестерону, діосміну, бурштинової кислоти, левокарнітину та місцевого антисептика із пробіотиком, дозволяє знизити частоту передчасних пологів та інших акушерських і перинатальних ускладнень. Це сприяє покращенню результатів розродження у жінок із доброякісною патологією шийки матки в анамнезі.

Профилактика преждевременных родов у женщин с доброкачественной патологией шейки матки в анамнезе

О.А. Корчинская, Н.Ю. Бисага

В статье приведен разработанный нами профилактически-лечебный комплекс, который позволяет снизить частоту ранних и поздних самопроизвольных абортів, преждевременных родов, уменьшить плацентарную дисфункцию, аномалии родовых сил, дистресс плода, процент кесаревых сечений, патологию послеродового периода у женщин с доброкачественной патологией шейки матки (ШМ) в анамнезе.

Цель исследования: снижение частоты преждевременных родов у женщин с доброкачественной патологией ШМ в анамнезе на основании изучения клинко-микробиологических и эндокринологических особенностей, а также использования разработанного комплекса профилактических и лечебных мероприятий.

Материалы и методы. Исследование было проведено в два этапа. На первом этапе изучали особенности течения беременности, родов, послеродового и неонатального периодов у 50 пациенток с доброкачественной патологией ШМ в анамнезе, которым проводили общепринятые профилактические и лечебные мероприятия (I основная группа); для сравнительной характеристики изучали аналогичные параметры у 50 акушерских и соматически здоровых первородящих (контрольная группа).

На втором этапе проводили клиническое и инструментально-лабораторное оценивание разработанного нами профилактически-лечебного комплекса, который использовали до и во время беременности у 50 женщин с доброкачественной патологией ШМ в анамнезе (II основная группа).

Результаты. Использование предложенного лечебно-профилактического комплекса предотвращало рецидивы доброкачественной патологии ШМ по результатам кольпоскопического и цитологического исследований – 26% во II основной группе против 62% в I основной группе ($p < 0,05$). Не зафиксировано ни одного случая недоношенности или перинатальной смерти у новорожденных от матерей, которым назначали предложенный нами профилактически-лечебный комплекс.

Заключение. Разработанный нами профилактически-лечебный комплекс включает применение, начиная с ранних сроков беременности, натурального микронизированного прогестерона, диосмина, янтарной кислоты, левокарнитина и местного антисептика с пробиотиком, позволяет снизить частоту преждевременных родов и других акушерских и перинатальных осложнений. Это способствует улучшению результатов родоразрешения у женщин с доброкачественной патологией шейки матки в анамнезе.

Ключевые слова: беременность, роды, доброкачественная патология шейки матки, фетоплацентарный комплекс.

Prevention of previous treatments in pregnant women with benign cervical pathology in anamnesis

O.O. Korchynska, N.Yu. Bysaha

The article presents the prophylactic and therapeutic complex developed by us, which reduces the frequency of early and late spontaneous abortions, premature births, reduces placental dysfunction, anomalies of labor, fetal distress, the percentage of cesarean sections, the pathology of the postpartum period in women with benign pathology of the cervix) in the anamnesis.

The objective: was to decrease the frequency of preterm labor in women with benign pathology of CM in the anamnesis on the basis of studying clinical and microbiological and endocrinological features, as well as using the developed complex of preventive and curative measures.

Materials and methods. The study was conducted in two stages. At the first stage, the features of the course of pregnancy, childbirth, the postnatal and neonatal periods were studied in 50 patients with a benign pathology of CM in a history, which was carried out by conventional preventive and therapeutic measures (first group); for the

comparative characteristics, similar parameters were studied in 50 obstetric and somatically healthy primiparas (control group).

At the second stage, clinical and instrumental-laboratory evaluation of the prophylactic-therapeutic complex developed by us was carried out, which was used before and during pregnancy in 50 women with a benign pathology of CM in the anamnesis (II main group).

Results. The use of the proposed treatment-and-prophylactic complex prevented recurrence of benign pathology of CM by results of colposcopic and cytological studies – 26% in the 2-nd main group against 62% in the I primary group ($p < 0.05$). No cases of prematurity or perinatal death in newborns from mothers assigned to the prophylactic-therapeutic complex proposed by us have been recorded.

Conclusion. The prophylactic and therapeutic complex developed by us includes the use, starting from early pregnancy, of natural micronized progesterone, diosmin, succinic acid, levocarnitine and a local antiseptic with probiotic, which allows reducing the frequency of preterm birth and other obstetric and perinatal complications. This helps to improve the results of delivery in women with benign cervical pathology in history.

Key words: pregnancy, childbirth, benign pathology of the cervix, fetoplacental complex.

Сведения об авторах

Бисага Наталья Юрьевна – Кафедра акушерства и гинекологии Ужгородского национального университета, 88000, г. Ужгород, пл. Народная, 3; тел.: (03122) 3-33-41

Корчинская Оксана Александровна – Кафедра акушерства и гинекологии Ужгородского национального университета, 88000, г. Ужгород, пл. Народная, 3

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Анкирская А.С. Инфекции влагалища: лабораторная диагностика оппортунистических инфекций влагалища / А.С. Анкирская, В.В. Муравьева // Лаб. диагн. – 2005. – Т. 7, № 3. – С. 35–38.
2. 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.
3. Бауэр Г. Цветной атлас по кольпоскопии / Г. Бауэр. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. – 300 с.
4. Гойда Н.Г. Аналіз стану здоров'я жінок та дітей в Україні / Н.Г. Гойда // Мистецтво лікування. – 2005. –

- № 10 (26). – С. 12–15.
5. Запорожан В.М., Церельский М.Р. Акушерство та гінекологія. – К.: Здоров'я, 2006. – 240 с.
6. Сидельникова В.М., Сухих Г.Т. Невынашивание беременности: Руководство для практикующих врачей. – М.: ООО «Медицинское информационное агентство», 2010. – 536 с.

7. Carp H A systematic review of dydrogesterone for the treatment of threatened miscarriage. Gyn. Endocr., 2012, Early Online: 1–8.
8. 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.

Стаття постулила в редакцію 04.10.17

Особенности методов родоразрешения у рожениц с маловодием

Л.И. Алиева, Э.М. Алиева, А.Д. Исмаилова, Т.Н. Ахмедова

Азербайджанский Медицинский Университет, г. Баку

Цель исследования: изучение частоты встречаемости различных акушерских осложнений, сопровождающихся маловодием, и определение особенностей методов родоразрешения у данного контингента рожениц.

Материалы и методы. Проведен ретроспективный анализ 100 историй родов беременных и рожениц с маловодием. Установлено, что в 54% случаев причиной маловодия был преждевременный разрыв плодных оболочек, в 10% – задержка внутриутробного развития плода, в 19% – мертвый плод, в 8% – пороки внутриутробного развития плода, в 9% – преэклампсия средней тяжести и тяжелая преэклампсия. Частота спонтанных родов у рожениц с маловодием составила 51%, индуцированных родов – 12%. У 37% была проведена операция кесарева сечения.

Результаты. Исследование спонтанных родов (n=51) позволило установить, что у 47% отмечались очень ранние преждевременные роды, у 41,1% – ранние преждевременные роды, у 11,8% – собственно ранние преждевременные роды. Изучение индуцированных родов (n=12) позволило выявить, что показаниями к родовозбуждению были мертвый плод (n=9) и пороки внутриутробного развития плода (n=3). В 83,3% случаев родовозбуждение проводили в 22–28 нед, в 16% – в 29–31 нед.

Заключение. У беременных и рожениц с маловодием частота кесарева сечения составила 37%. Наиболее частыми показаниями к оперативному родоразрешению были мертвый плод, рубец на матке – 100%, тяжелая преэклампсия – 18,2%, преждевременный разрыв плодных оболочек – 13,2%, ягодичное предлежание и острая гипоксия плода – 12,1%. Установлено, что маловодие у беременных и рожениц является фактором высокого риска развития преждевременных родов.

Ключевые слова: маловодие, мертвый плод, пороки внутриутробного развития плода, преждевременный разрыв плодных оболочек, преждевременные роды.

Маловодие – одно из эхографических проявлений плацентарной и фетоплацентарной недостаточности, отражающее состояние внутриутробного развития плода.

Известно, что маловодие является проявлением наличия инфекционно-воспалительных и гинекологических заболеваний у матери, нарушения обменных процессов, включая ожирение, обострения инфекционно-воспалительных заболеваний и перенесения острых заболеваний в динамике беременности [1, 8, 9].

По данным научных исследований, причиной маловодия могут быть три группы факторов:

- материнские;
- маточно-плацентарные;
- плодные.

К материнским факторам относятся:

- наличие у матери внебрачной беременности, низкого социально-экономического положения и вредных привычек, включая табакокурение и употребление наркотических препаратов;
- снижение индекса массы тела менее 20 кг/м²;
- недостаточность в питании меди и аскорбиновой кислоты;

– наличие хронических инфекционных заболеваний, анемии;

– длительное применение стероидных гормональных препаратов;

– наличие выкидышей и преждевременных родов в анамнезе [2, 3, 6].

К маточно-плацентарным факторам относятся: аномалии внутриутробного развития матки; преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты; истмико-цервикальная недостаточность; проведение конизации шейки матки до беременности; многоводие, первичная плацентарная недостаточность, хориоамнионит, большое количество влагалищных исследований в родах [4, 7, 9].

К плодным факторам, вызывающим маловодие, относятся: многоплодие, задержка внутриутробного развития плода, врожденные пороки развития плода [3, 5].

По данным литературы, беременных с маловодием условно подразделяют на две группы:

– с маловодием (олигогидрамнион) средней тяжести и индексом амниотической жидкости (ИАЖ) 5–10 см, наблюдаемым при преждевременных родах (ПР) и задержке внутриутробного развития плода (ЗВУР);

– с тяжелым маловодием и ИАЖ <5 см, которое наиболее часто определяется при пороках внутриутробного развития плода и меконияльных водах.

Установлено, что при тяжелом маловодии частота ЗВУР плода составляет 100%, ПР – 33,3%, кесарева сечения – 33,3% [8, 9].

Маловодие средней тяжести определяется в 75% случаев. Установлено, что частота ПР при маловодии средней тяжести составляет 16,6%, абдоминального родоразрешения – 25%. Одним из проявлений маловодия является преждевременный разрыв плодных оболочек, частота которого колеблется от 10% до 50% [2, 3, 7]. Частота ПР при преждевременном разрыве плодных оболочек (ПРПО) составляет 26%, частота своевременных родов колеблется в пределах 30,5% [2, 5, 6].

По данным литературы, частота перинатальной смертности при ПРПО составляет 15–20%, частота перинатальной заболеваемости – 21,4% [1, 3, 7].

Следует отметить наличие ограниченных научных сведений об особенностях течения беременности, способов родоразрешения, исходов родов для матери, плода и новорожденного у беременных и рожениц с маловодием.

Учитывая актуальность данной проблемы, определена цель данного научного исследования.

Цель исследования: изучение частоты встречаемости различных акушерских осложнений, сопровождающихся маловодием, и определение особенностей методов родоразрешения у данного контингента рожениц.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исходя из цели исследования, проведен ретроспективный анализ 100 историй родов беременных с маловодием, родоразрешившихся в родильном отделении 1-й клинической



Рис. 1. Частота встречаемости спонтанных родов у беременных и рожениц с маловодием

кой больницы Министерства Здравоохранения Азербайджанской Республики.

По данным ретроспективного исследования, средний возраст рожениц с маловодием составил $26,9 \pm 0,61$ (19–45) года. Среди беременных и рожениц с маловодием 45 (45%) были первобеременные, 55 (55%) – повторнобеременные. Исследование исходов беременности у повторнобеременных выявило, что у 20 (36,4%) женщин в анамнезе были две беременности, у 8 (14,5%) – три беременности, у 27 (49,1%) – три и более беременностей.

Изучение исходов предыдущих беременностей позволило установить, что у 53 (50%) женщин предыдущие беременности завершились родами, у 32 (30,2%) был проведен искусственный аборт, у 16 (15,1%) – случился спонтанный выкидыш, у 3 (2,8%) – выявлено неразвивающуюся беременность, у 2 (1,9%) – трубную беременность.

Таким образом, у 50% беременных с маловодием предыдущие беременности завершились родами, включая проведение операции кесарева сечения. У 30,2% в анамнезе были искусственные аборты.

При данной беременности масса тела рожениц составила $65,82 \pm 1,03$ (49–105) кг, рост – $159,78 \pm 0,57$ (148–179) см.

Полученные в результате ретроспективного исследования показатели были подвергнуты статистической обработке с применением программы «Statgraph», предназначенной для обработки параметрических и непараметрических методов расчета средних значений.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В результате проведенного исследования была изучена частота различных вероятных причин развития маловодия.

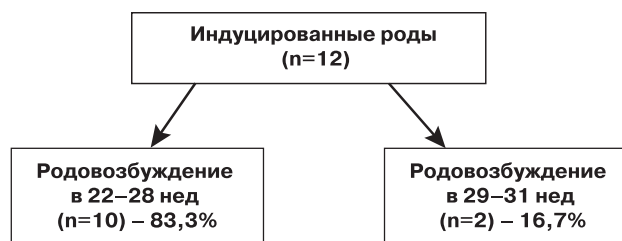


Рис. 2. Частота индуцированных родов в различные сроки гестации у беременных и рожениц с маловодием

Данные причины условно были подразделены на следующие подгруппы:

- преждевременный разрыв плодных оболочек (ПРПО) – 54% (n=54);
- задержка внутриутробного развития плода (ЗВУР) вследствие фетоплацентарной недостаточности – 10% (n=10);
- наличие мертвого плода – 19% (n=19);
- пороки внутриутробного развития плода – 8% (n=8);
- преэклампсия средней тяжести и тяжелая преэклампсия – 9% (n=9).

Исследование методов родоразрешения у 100 больных с маловодием констатировало у 51 (51%) женщины наличие спонтанных родов, у 12 (12%) рожениц – индуцированные роды. У 37 (37%) больных была проведена операция кесарева сечения.

Результаты изучения сроков беременности, в которых произошли спонтанные роды, представлены на рис. 1.

Показания и частота оперативного родоразрешения у беременных и рожениц с маловодием

Показания	Абс. число	%
<i>Проведение кесарева сечения в экстренном порядке, n=33</i>		
Острая гипоксия плода	3	9,1
Тяжелая преэклампсия	6	18,2
ПРПО, бесплодие, слабость родовой деятельности	2	6,1
Рубец на матке, ПРПО	5	15,2
Преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты	3	9,1
ПРПО, поперечное положение плода	4	12,1
Предлежание плаценты	1	3
ПРПО, ягодичное предлежание, острая гипоксия плода	4	12,1
Состояние после перенесенной операции на сердце, ПРПО	2	6,1
Рубец на матке, эпилепсия	2	6,1
Беременность после ЭКО; ПРПО	1	3
<i>Показания к проведению планового кесарева сечения, n=4</i>		
Мертвый плод, рубец на матке	4	100

Как видно из данных рис. 1, у беременных и рожениц с маловодием отмечалась высокая частота очень ранних (47%) и ранних преждевременных (41,1%) родов.

Длительность спонтанных преждевременных родов составила $6,49 \pm 0,38$ (3,15–9,15) ч, первого периода – $6,21 \pm 0,35$ (2–9) ч, второго периода – $25,5 \pm 1,9$ (10–40) мин, третьего периода – $6,3 \pm 0,59$ (3–10) мин.

Частота индуцированных родов у беременных и рожениц с маловодием составила 12%. В результате проведенного исследования были определены сроки гестации и показания к родовозбуждению.

Частота и показания к родовозбуждению у беременных и рожениц с маловодием представлены на рис. 2.

Как видно из данных рис. 2, у беременных с маловодием отмечалась высокая частота индуцированных родов (83,3%) в 22–28 нед беременности. Показанием к индуцированию были мертвый плод ($n=9$) – 75% и пороки внутриутробного развития плода ($n=3$) – 25%.

Таким образом, у беременных с маловодием показаниями к индуцированию родов были в 75% случаев мертвый плод, в 25% – пороки развития плода. В 83,3% случаев индукцию родов проводили в 22–28 нед беременности.

Исследование методов индуцирования родов позволило установить, что у 8 (66,7%) рожениц с маловодием родовозбуждение проводили простагландином E_1 мизопростолом. Препарат вводили в задний свод влагалища через каждые 3 ч по 100 мг не более 3 раз.

У 4 (33,3%) беременных подготовку родовых путей проводили простагландином $F_{2\alpha}$ динопростом по 5 мг (1 мл) капельным введением на 500 мл физиологического раствора, начиная с 6–8 капель в 1 мин. При подготовке родовых путей (сглаживание шейки матки) проводили раннюю амниотомию. Общая

длительность индуцированных родов составила $6,39 \pm 1,15$ (5,0–11,3) ч, длительность первого периода – $5,5 \pm 1,89$ (4,0–8,15) ч, длительность второго периода – $20,0 \pm 5,9$ (10,0–35,0) мин, третьего периода – $7,5 \pm 3,2$ (5–15) мин.

При проведении ретроспективного исследования установлено, что у 37 беременных и рожениц с маловодием была проведена операция кесарева сечения. При этом у 33 (89,2%) кесарево сечение проводили в экстренном порядке. У 4 (10,8%) кесарево сечение было проведено в плановом порядке.

Показания и частота проведения кесарева сечения представлены в таблице.

Как видно из таблицы, отмечается высокая частота кесарева сечения у рожениц с тяжелой преэклампсией (18,2%), с рубцом на матке и ПРПО (15,2%), поперечным положением плода и ПРПО (12,1%), ПРПО, ягодичным предлежанием, острой гипоксией плода (12,1%). Показанием к проведению кесарева сечения в плановом порядке был рубец на матке и мертвый плод.

ВЫВОДЫ

Таким образом, по данным ретроспективного исследования, причиной маловодия при беременности и родах были преждевременный разрыв плодных оболочек – у 54%, мертвый плод – у 19%, задержка внутриутробного развития плода – у 10%, тяжелая преэклампсия – у 9%, пороки внутриутробного развития плода – у 8% рожениц. Наиболее часто маловодие диагностировали в 22–28 нед беременности (42%) и в 29–33 нед беременности (46%). У 51% беременных и рожениц с маловодием отмечались спонтанные роды, у 12% – индуцированные роды. У 30% была проведена операция кесарева сечения. Было установлено, что беременные и роженицы с маловодием являются фактором высокого риска развития преждевременных родов.

Особливості методів розродження у породіль із маловоддям

Л.І. Алієва, Е.М. Алієва, А.Д. Ісмаїлова, Т.Н. Ахмедова

Мета дослідження: вивчення частоти виникнення різних акушерських ускладнень, що супроводжуються маловоддям, і визначення особливостей методів розродження у даного контингенту породіль.

Матеріали та методи. Проведено ретроспективний аналіз 100 історій пологів вагітних і породіль із маловоддям. Встановлено, що в 54% випадків причиною маловоддя був передчасний розрив плодових оболонок, в 10% – затримка внутрішньоутробного розвитку плода, в 19% – мертвий плід, в 8% – вади внутрішньоутробного розвитку плода, в 9% – преєклампсія середньої тяжкості і тяжка преєклампсія. Частота спонтанних пологів у породіль із маловоддям становила 51%, індукованих пологів – 12%. У 37% була проведена операція кесарева розтину.

Результати. Дослідження спонтанних пологів ($n=51$) дозволило встановити, що у 47% відзначалися дуже ранні передчасні пологи, у 41,1% – ранні передчасні пологи, у 11,8% – власне ранні передчасні пологи.

Вивчення індукованих пологів ($n=12$) дозволило виявити, що показаннями до пологостимуляції були мертвий плід ($n=9$) і вади внутрішньоутробного розвитку плода ($n=3$). У 83,3% випадків пологозбуждження проводили в 22–28 тиж, в 16% – в 29–31 тиж.

Заключення. У вагітних і породіль із маловоддям частота кесарева розтину становила 37%. Найбільш частими показаннями до оперативного розродження були мертвий плід, рубець на матці – 100%, важка преєклампсія – 18,2%, передчасний розрив плодових оболонок – 13,2%, сидничне передлежання і гостра гіпоксія плода – 12,1%. Установлено, що маловоддя у вагітних та породіль є фактором високого ризику розвитку передчасних пологів.

Ключові слова: маловоддя, мертвий плід, вади внутрішньоутробного розвитку плода, передчасний розрив плодових оболонок, передчасні пологи.

Specificities of delivery methods of pregnant with oligohydramnios

L.I. Aliyeva, E.M. Aliyeva, A.D. Ismaylova, T.N. Akhmedova

The objective: to study the rate of different obstetric pathologies followed by oligohydramnios, and to determinate the specificities of delivery methods in pregnant with oligohydramnios.

Materials and methods. There was done the retrospective analysis of 100 birth histories of pregnant with oligohydramnios. It was confirmed, that the cause for oligohydramnios in 54% of cases was premature rupture of membranes (PROM), in 10% of cases intrauterine growth restriction (IUGR), dead fetus – in 19%, congenital abnormalities of the fetus in 8% and moderate and severe preeclampsia in 9% cases.

The rate of the spontaneous labor was 57%; 12% of labors was induced and 37% ended by cesarean section.

Results. The study showed that spontaneous labor ($n=51$) resulted in 47% of cases with very early labor, 41,1% of cases with early premature labor, and 11,8% with premature labor.

In case of induced labor ($n=12$), the main indication for labor induction were dead fetus ($n=9$), and congenital abnormalities of the fetus ($n=3$). In 83,3% of cases induction of the labor was performed in 22-28, in 16% of cases in 29-31 weeks of gestation.

Conclusion. The rate of cesarean delivery in pregnant with oligohydramnios was 37%. The main indications for cesarean birth were: dead fetus, uterine car – 100%, severe preeclampsia – 18,2%, PROM – 13,2%, and breach presentation and acute hypoxia in 12,1% of cases. So, pregnant with oligohydramnios are in risk group for premature birth.

Key words: oligohydramnios, dead fetus, premature rupture of membranes, congenital abnormalities of the fetus, premature birth.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Баев О.Р., Васильченко О.Н., Кан Н.Е. Преждевременный разрыв плодных оболочек (преждевременное излитие вод): клинические рекомендации // Ж. Акуш. и гинекол. – 2013. – № 9. – С. 123–130.
2. Дмитриенко К.В. Родоразрешение женщин с преждевременным излитием околоплодных вод при доношенной беременности с учетом параметров воспалительного ответа: Дисс. ... к.м.н. – Барнаул, 2014. – 123 с.
3. Исенова С.Ш., Адамзатова А.Б., Амиртаев Ш.М. Мониторинг внутриутробного состояния плода при родовом разрыве плодных оболочек (ДРПО) // Вестник КазНМУ. – 2014. – № 4. – С. 1–6.
4. Bornstein J., Ohel G., Sorokin Y., Reape K.Z., Shnaider O. Effectiveness of a novel home-based testing device for the detection of rupture of membranes // Am.J.Perinatol. – 2009. – Vol. 26, № 1. – P. 45–50.
5. Cobo T., Palacio M., Martinez-Terron M., Navarro-Sastre A., Bosch J. Clinical and inflammatory markers in amniotic fluid as predictors of adverse outcomes in preterm premature rupture of membranes // Am.J.Obstet. Gynecol. – 2011. – Vol. 205, № 2. – P. 126–132.
6. Lee S.M., Park K.H., Jung E.Y., Jang J.A., Yoo Ha-Na. Frequency and clinical significance of short cervix in patients with preterm premature rupture of membranes // PLOS ONE. – 2017. – № 30. – P. 1–13.
7. Mahmoud M.R., Hamela F., Mouhamed M.M., Kamel M.M. Placental Alpha Microglobulin-1 Detection in Cervico-vaginal Secretions in the Diagnosis of Preterm Premature Rupture of The Membranes // Eur.Int. J.Science Technology. – 2015. – Vol. 4, № 5. – P. 21–31.
8. Mishra S., Joshi M. Premature Rupture of Membrane-Risk Factors: A Clinical Study // Int.J.Contemporary Medical Research. – 2017. – Vol. 4, № 1. – P. 77–83.
9. Pasquier J.C., Doret M.D. Fetal membranes: embryological development, structure and the physiopathology of the preterm premature rupture of membranes // Am. J. Gynecol. Obstet. Biol. Reprod. (Paris). – 2008. – Vol. 37, № 6. – P. 579–588.

Статья поступила в редакцию 06.11.17

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.

Характеристика маркерів метаболічного синдрому та особливості перебігу ранніх термінів гестації у жінок із загрозою невиношування вагітності залежно від їхньої маси тіла

Ю.М. Дука

ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України», м. Дніпро

У статті викладено наукове та практичне обґрунтування розширення діагностичного алгоритму у жінок із загрозою невиношування вагітності з урахуванням їхнього фенотипу. **Мета дослідження:** вивчення основних закономірностей становлення та порушення репродуктивної системи у вагітних із надмірною масою тіла та ожирінням; оцінювання вірогідних критеріїв формування ендокринно-метаболічних порушень для своєчасної діагностики та профілактики перинатальних ускладнень у вагітних залежно від їхнього фенотипу.

Матеріали та методи. У клінічні групи увійшли 175 вагітних із різною масою тіла (120 жінок із надмірною масою тіла та ожирінням, яких спостерігали з малих термінів гестації на базі відділення медицини плода й патології ранніх термінів вагітності комунального закладу «Дніпропетровський обласний перинатальний центр із стаціонаром «ДОР» м. Дніпро – І група спостереження (основна) та 55 вагітних із нормальною масою тіла – II клінічна група – порівняння).

Результати. Установлено залежність виявлення порушень менструального циклу у жінок із надмірною масою тіла та ожирінням в 1,5 рази частіше, ніж у жінок із нормальною масою тіла. Проаналізований перебіг ранніх термінів гестації. Обґрунтована необхідність оцінювання ліпідного та вуглеводного профілю у цих пацієнток. Уточнені достовірні критерії порушень вуглеводного обміну.

Заключення. Необхідно переходити від оцінювання наслідків ожиріння з «ІМТ-орієнтованого підходу» до оцінювання на підставі «підходу, орієнтованого на ускладнення». Це дасть змогу індивідуалізувати лікувальну тактику у вагітних залежно від їхнього фенотипу та знизити частоту гестаційних ускладнень і перинатальних втрат.

Ключові слова: фенотип, вагітність, невиношування, ожиріння, вуглеводний профіль, ліпідний профіль, гормональна характеристика.

Здобутки фундаментальних наук останнього десятиліття дозволили інакше оцінити жирову тканину, яка відіграє важливу комплексну роль в організмі. Велике значення мали відкриття, присвячені вивченню функції адипоцитів і фібробластів жирової тканини, в яких синтезуються гормони, пептиди й інші біологічно активні речовини, що чинять авто-, пара- й ендокринну дію [5, 9, 11, 13].

Для репродуктивної системи жінки існують три основні періоди випробувань, які характеризуються трьома «м»: менархе, менструації, менопауза. Також значущими випробуваннями є вагітність і пологи. Саме у ці періоди важливим є оптимальне фізіологічне взаємовідношення між жировою тканиною і статевими гормонами [1–4, 12].

Порушення ендокринної системи в жінок тісно пов'язане з ожирінням, починаючи з періоду статевого дозрівання і

протягом усього життя. Є пряма залежність між збільшенням маси тіла й тяжкістю порушень оваріальної функції, що супроводжуються ановуляцією, неповноцінністю лютеїнової фази циклу та кількістю вагітностей, що знижується [5, 12, 13].

Останніми роками велика увага приділяється вивченню ролі самої жирової тканини у механізмах розвитку інсуліно-резистентності (ІР), метаболічних і тромбофілічних порушень, виникненні ускладнень гестації, оскільки адипоцити пристосовані не лише до накопичення енергії у формі тригліцеридів, але й є джерелом синтезу та секреції цілої низки активних молекул – адипоцитокінів, що справляють різні локальні, периферійні й центральні ефекти [5, 10, 11, 13]. У міру розвитку ожиріння відбувається не лише збільшення розмірів адипоцитів, а й порушення їхньої функціональної активності, що зумовлює розвиток характерних для ожиріння захворювань.

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 [1–3, 7, 8, 10, 11, 13, 15].

Мета дослідження: вивчення основних закономірностей становлення та порушення репродуктивної системи у вагітних із надмірною масою тіла та ожирінням; оцінювання вірогідних критеріїв формування ендокринно-метаболічних порушень для своєчасної діагностики та профілактики перинатальних ускладнень у вагітних залежно від їхнього фенотипу.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Для досягнення поставленої мети відібрано 120 жінок із надмірною масою тіла, які спостерігалися з малих термінів гестації на базі відділення медицини плода й патології ранніх термінів вагітності комунального закладу «Дніпропетровський обласний перинатальний центр із стаціонаром «ДОР» (КЗ «ДОПЦС «ДОР») м. Дніпро, вони увійшли до I (основної) групи спостереження. Також для оцінювання ступеня впливу надмірної маси тіла на гестаційні процеси додатково відібрано 55 вагітних із нормальною масою тіла, які увійшли до групи порівняння – II клінічна група.

Обстеження жінок проводили у межах стаціонару за умови отримання їхньої усного поінформованого погодження на базі мережі лабораторій «Synevo» (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.).

Статистичне оброблення матеріалів дослідження проводили з використанням методів біостатистики [14], реалізова-

них у пакетах програм STATISTICA v.6.1 (Statsoft Inc., США), ліцензійний № AJAR909E415822FA та MedCalc (MedCalc Software, Бельгія) 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 формі: 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). Критичні показники рівня значущості (p) становили $\leq 0,05$.

Середній індекс маси тіла (ІМТ) у жінок І клінічної групи становив $30,6 \pm 0,3$ (95% ДІ: $30,1-31,2$) $\text{кг}/\text{м}^2$, а ІІ групи – $21,3 \pm 0,2$ (95% ДІ: $20,8-21,8$) $\text{кг}/\text{м}^2$ ($p < 0,001$ між групами за t -критерієм). Середній вік вагітних у І групі становив $30,9 \pm 0,4$ (95% ДІ: $30,0-31,8$) року, у ІІ групі – $30,3 \pm 0,6$ (95% ДІ: $29,1-31,5$) року ($p = 0,460$ між групами за t -критерієм). Середній гестаційний вік на момент взяття на облік дорівнював $9,39 \pm 0,59$ (95% ДІ: $8,22-10,56$) тиж і $8,42 \pm 0,69$ (95% ДІ: $7,03-9,81$) тиж відповідно по групах ($p = 0,327$ за t -критерієм). Отже, за цими показниками визначені клінічні групи були статистично зіставними ($p > 0,05$).

Окрім загально-клінічних методів дослідження, які рекомендовані Наказами МОЗ № 417 та № 624, у розширеному обсязі, за індивідуальною згодою жінки, було проведено дослідження ліпідного та вуглеводного профілів, а також досліджена функція щитоподібної залози (ЩЗ). Вивчаючи біохімічні показники, що характеризують основні форми обміну речовин, які впливають на процеси гестації, вважали доцільним додатково оцінити рівень продукції лептину та його взаємозв'язок із ІМТ та іншими біохімічними маркерами.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Значущих клінічних відмінностей щодо проявів загрози переривання вагітності між клінічними групами не встановлено: ниючий біль унизу живота фіксували у 90,0% жінок І групи і 96,4% пацієнток ІІ групи ($p_{1,2} = 0,462$ за критерієм χ^2); кров'яністі виділення зі статевих шляхів – у 32,5% і 43,6% жінок відповідно ($p_{1,2} = 0,154$ за критерієм χ^2). Підтвердженням скарг пацієнток І та ІІ клінічних груп на кров'яністі виділення зі статевих шляхів під час госпіталізації до стаціонару були результати УЗД. У 85 (46,3%) вагітних виявлена ретрохоріальна гематома – 62 (51,7%) та 23 (41,8%) вагітних І та ІІ клінічних груп відповідно. Об'єм гематоми коливався у межах від $22,4 \text{ см}^3$ до $163,8 \text{ см}^3$ і в середньому становив $46,8 \pm 11,2 \text{ см}^3$. Водночас, поєднання обох клінічних симптомів спостерігалось в 1,8 разу частіше у жінок ІІ клінічної групи – 40% проти 22,5% у жінок з надмірною масою тіла ($p_{1,2} = 0,017$ за критерієм χ^2).

Під час проведення дослідження також оцінювали тонус матки: у 75 (40%) випадках тонус матки був нормальним, в інших спостереженнях відзначали гіпертонус. Під час вимірювання довжини шийки матки змін не виявлено: у середньому вона становила $34,2 \pm 0,3 \text{ мм}$. Середній діаметр жовткового мішка становив $4,54 \pm 0,63 \text{ мм}$, структура його була без змін. Об'єми хоріальної й амніальної порожнини відповідали терміну вагітності. Під час ехографії жовтого

тіла яєчника оцінювали його форму, структуру, товщину периферійного контуру та характер васкуляризації. У всіх спостереженнях форма жовтого тіла була круглястою, середній діаметр становив $21,4 \pm 0,25 \text{ мм}$, ширина периферійного контуру – $4,01 \pm 0,7 \text{ мм}$.

Додатково було відзначено, що рясні кров'яністі виділення зі статевих шляхів були більш виражені у жінок із надмірною масою тіла, а краший та прискорений ефект від призначеного патогенетичного лікування був більше виражений у жінок із нормальною масою тіла. При виявленні скарг на кров'яні виділення зі статевих шляхів у жінок І та ІІ клінічних груп був застосований антифібринолітик (транексамовою кислотою) з метою утворення гематоми коротким курсом у дозі 500 мг двічі на добу не більше 7 днів.

Під час вивчення загальноклінічних аналізів вірогідних відмінностей по групах не спостерігалось ($p > 0,05$).

Під час оцінювання рівня плацентации виявлено, що у 38 (31,7%) і 22 (42,3%) пацієнток І і ІІ груп відповідно спостерігалась низька плацентация ($p_{1,2} = 0,248$ за критерієм χ^2). У 2 жінок І групи та 1 жінки ІІ клінічної групи виявлено повне передлежання плаценти: у 2 випадках у групі жінок із надмірною масою тіла та у 1 жінки ІІ клінічної групи зареєстровано неповне передлежання плаценти. Це можна пояснити більш низьким рівнем прогестерону (P) у крові цих вагітних ($r = 0,22$; $p = 0,004$), а також рубцем на матці внаслідок кесарева розтину (КР), що виявлено в анамнезі у 2 жінок із надмірною масою тіла. В обох випадках підставою для виконання КР в ургентному порядку стало передчасне відшарування нормально розташованої плаценти (ПВНРП). Також рубець на матці зафіксований у 3 (2,5%) жінок І клінічної групи внаслідок консервативної міомектомії. Ризик виникнення аномального розташування плаценти (АРП) підвищувався зі збільшенням кількості попередніх КР.

Під час вивчення спадкового анамнезу фіксували такі особливості: отяжену спадковість щодо порушень вуглеводного обміну мали 25 (20,8%) жінок основної І групи та 5 (9,1%) – ІІ групи порівняння ($p = 0,056$ за критерієм χ^2) через наявність виникнення цукрового діабету (ЦД) 2-го типу в їхніх бабусь; спадкову схильність до надмірної маси тіла – 14 (11,7%) і 9 (16,4%) пацієнток відповідно по групах ($p = 0,393$ за критерієм χ^2); хронічну артеріальну гіпертензію у батьків виявлено в 11 (9,2%) та 7 (12,7%) жінок відповідно ($p = 0,472$ за критерієм χ^2). Свідчення про порушення мозкового кровоотуку у родичів 1-ї лінії спорідненості відзначали у 50 (41,7%) та 27 (49,1%) жінок ($p = 0,358$ за критерієм χ^2), з яких у 19 (38,0%) та 11 (40,7%) жінок відповідно по групах в анамнезі у родичів відзначені ішемічні інсульти, у 5 (10,0%) та 3 (11,1%) випадках – геморагічні інсульти, а у 26 (52,0%) жінок І клінічної групи та 13 (48,2%) пацієнток ІІ групи – свідчення про транзиторні ішемічні атаки у сімейному анамнезі.

Під час вивчення менструального анамнезу привертати увагу деякі факти. Нами не було виявлено достовірних відмінностей за віком настання менархе: вік настання менархе становив у середньому $12,72 \pm 0,12$ (95% ДІ: $12,47-12,96$) року та $12,91 \pm 0,22$ (95% ДІ: $12,46-13,36$) року відповідно по групах ($p = 0,419$ між групами за t -критерієм). Тривалість менструального циклу коливалася від 21 до 250 днів у жінок І клінічної групи та від 25 до 210 днів (максимальні значення фіксували в одному випадку) – у жінок ІІ клінічної групи, що в середньому становило $52,6 \pm 4,9$ (95% ДІ: $42,9-62,4$) доби та $34,3 \pm 3,5$ (95% ДІ: $27,4-41,3$) доби в обох клінічних групах відповідно ($p = 0,018$ за t -критерієм).

Термін нормалізації менструального циклу з моменту менархе не перевищував 6 міс у жінок з нормальною масою тіла, що свідчило про встановлення взаємозв'язків в ендокринній системі. Водночас у жінок з надмірною масою тіла

Таблица 1

Характеристика ліпідного обміну у жінок тематичних груп, $M \pm m$ (95% ДІ)

Показник	Клінічна група		р між групами за t-критерієм
	I, n=120	II, n=55	
Холестерин (ХС), ммоль/л	5,61±0,10 (5,41-5,81)	5,17±0,15 (4,88-5,46)	0,014
Тригліцериди, ммоль/л	1,91±0,08 (1,76-2,06)	1,87±0,12 (1,63-2,11)	0,812
ХС ЛПНЩ, ммоль/л	2,74±0,08 (2,58-2,90)	2,43±0,11 (2,21-2,66)	0,030
ХС ЛПДНЩ, ммоль/л	0,495±0,022 (0,453-0,538)	0,415±0,021 (0,373-0,458)	0,023
ХС ЛПВЩ, ммоль/л	1,69±0,03 (1,63-1,75)	1,71±0,03 (1,65-1,78)	0,609
Індекс атерогенності (ІА)	2,45±0,07 (2,30-2,60)	2,07±0,10 (1,87-2,27)	0,004

Таблица 2

Показники тесту толерантності до глюкози після навантаження 75 г сухої глюкози, $M \pm m$ (95% ДІ)

Показник	Клінічна група		р між групами за t-критерієм
	I, n=120	II, n=55	
Глюкоза натще, ммоль/л	3,95±0,07 (3,82-4,08)	3,49±0,08 (3,33-3,65)	<0,001
Глюкоза через 2 год після навантаження, ммоль/л	5,55±0,11 (5,32-5,77)	4,98±0,14 (4,71-5,26)	0,004

Таблица 3

Характеристика вуглеводного обміну у жінок тематичних груп, $M \pm m$ (95% ДІ)

Показник	Клінічна група		р між групами за t-критерієм
	I, n=120	II, n=55	
Інсулін, мкОД/мл	10,57±0,32 (9,94-11,19)	10,96±0,42 (10,12-11,81)	0,471
Глюкоза у крові, ммоль/л	4,23±0,06 (4,10-4,35)	3,83±0,08 (3,66-3,99)	<0,001
С-пептид, нг/мл	1,75±0,06 (1,63-1,87)	1,01±0,03 (0,95-1,07)	<0,001
Глікозильований гемоглобін, %	4,90* [4,80; 5,01]	4,90* [4,80; 5,00]	0,462**
Індекс НОМА	2,04±0,08 (1,89-2,19)	1,80±0,06 (1,67-1,93)	0,043

Примітки: * – дані представлено у вигляді Ме [25%; 75%]; ** – за U-критерієм.

термін встановлення регулярного менструального циклу коливався від 6 до 12 міс, а 27 (22,5%) пацієнток мають нерегулярний менструальний цикл до сьогодні. Тривалість менструальної кровотечі коливалася у середньому у межах 5–7 (5,9±0,1) днів та 3–6 (4,7±0,2) днів відповідно по групах ($p < 0,001$ за t-критерієм), лише в одному випадку у жінки ІІ клінічної групи цей період становив 8 днів. Був виявлений вірогідний кореляційний зв'язок між наявністю надмірної маси тіла у жінок і порушенням менструального циклу ($r = 0,205$; $p = 0,007$), його тривалістю ($r = 0,149$; $p = 0,050$).

Додатково привертав увагу той факт, що у жінок з надмірною масою тіла частіше встановлювали діагноз синдрому полікістозних яєчників – 17,5% проти 9,1% випадків у жінок із нормальною масою тіла ($p > 0,10$), що пов'язано з ожирінням, згідно з Американською асоціацією ендокринологів (2014). Зазначена вище тенденція спостерігалася із виявленням лейоміоми матки – 9,2% жінок проти 3,6% вагітних відповідно. Це доводило пряму залежність між збільшенням маси тіла і тяжкістю порушень менструальної функції, що супроводжувалися хронічною ановуляцією, недостатністю лютеїнової фази циклу.

Первинне невиношування вагітності констатували у 35 (29,2%) і 18 (32,7%) жінок обох клінічних груп ($p = 0,634$ за критерієм χ^2), але вторинне невиношування частіше реєстрували у жінок основної групи – 16 (13,3%) проти 2 (3,6%) жінок групи порівняння ($p = 0,050$ 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 І групи та 48 (87,3%) – ІІ групи ($p = 0,294$ за критерієм χ^2). У 23 (19,2%) жінок основної і у 7 (12,7%) пацієнток групи порівняння вагітність настала за допомогою застосування допоміжних репродуктивних технологій (ДРТ). Проте лише в одному випадку у І клінічній групі і у двох випадках у ІІ клінічній групі використання ДРТ пояснювалося 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 саме й чоловічий, був виключений. Невдачі екстракорпорального запліднення (ЕКЗ) в анамнезі (напередодні вагітності, яку ми спостерігали) фіксували у 7 (5,8%) та 3 (5,5%) жінок обох клінічних груп відповідно ($p = 0,920$ за критерієм χ^2).

Під час аналізу перебігу І триместра вагітності у жінок клінічних груп встановлено, що блювання вагітних спостерігалося у 2,5 рази частіше у жінок із нормальною масою тіла та поєднувалося із низьким рівнем глюкози натще – у 7 (33,3%) пацієнток І клінічної групи та в 11 (45,8%) пацієнток ІІ клінічної групи ($p_{1,2}=0,393$ за критерієм χ^2) і більш високими значеннями T_4 – в 11 (52,4%) та 9 (37,5%) пацієнток в обох клінічних групах відповідно ($p_{1,2}=0,316$ за критерієм χ^2).

Інша тенденція спостерігалася з боку проявів астеничного синдрому. Загальну слабкість у малих термінах гестації відзначали 89 (74,2%) вагітних І клінічної групи, зниження працездатності – 91 (75,8%) жінка. Додаткову роль у посиленні цих проявів у вагітних із надмірною масою тіла відігравав страх поглядати ще більше під час вагітності. Такі жінки, як правило, скаржилися на поганий настрій або його нестійкість, надмірну дратівливість, яка змінювалася апатією і млявістю, іноді – зі схильністю до депресії.

Більшість жінок І клінічної групи – 87 (72,5%) скаржилися на погіршення пам'яті, внутрішню тривогу щодо свого здоров'я, зниження працездатності, особливо під час інтелектуального навантаження. Усі ці прояви не були характерні для жінок ІІ клінічної групи, де лише у 7 (12,7%) випадках жінки скаржилися на зниження працездатності, яку вважали наслідком підвищеної сонливості, притаманну гестації, як прояв фізіологічних змін під час вагітності з боку центральної нервової системи і не звертали на це уваги.

Підвищену слабкість у жінок із надмірною масою тіла можна було пояснити також наявністю в них розладів травлення та порушення виділення жовчі. Незначний біль або відчуття розпирання у правому підребер'ї або надчеревній ділянці відзначали 86 (71,7%) вагітних І клінічної групи, диспептичні явища – 94 (78,3%). Гіпоальбумінемія і гіперглобулінемія відзначена у 88 (73,3%) вагітних І групи, збільшення показників колоїдно-осадових проб – у 75 (62,5%) жінок, незначне підвищення активності амінотрансфераз, особливо АсАТ, – у 56 (46,7%), чого не було відзначено у вагітних із нормальною масою тіла. Під час проведення УЗД у 15 (12,5%) вагітних відзначали збільшення печінки, у 38 (31,7%) – ознаки наявності хронічного холециститу. Подібна тенденція не спостерігалася у жінок із нормальною масою тіла: збільшення печінки не було виявлено у жодному випадку, ознаки хронічного холециститу – тільки у 2 (3,6%) випадках. Саме тому вважали за необхідне дослідити показники обміну ліпідів та вуглеводів у жінок обох клінічних груп (табл. 1).

Результати дослідження ліпидограми, наведені у табл. 1, свідчать про наявність істотної взаємозалежності (від $p<0,05$ до $p<0,01$) високих рівнів холестерину (ХС), ХС ліпопротеїнів низької щільності (ЛПНЩ), ХС ліпопротеїнів дуже низької щільності (ЛПДНЩ) та індексу атерогенності (ІА) від ІМТ вагітних.

Установлені прямі кореляційні зв'язки рівня загального ХС у жінок з невиношуванням вагітності не тільки з ІМТ ($r=0,153$; $p=0,044$), але й з показником пренатального скринінгу протеїну, що асоційований із вагітністю, – А (РАРР-А, МоМ), у терміні гестації 11–13 тиж ($r=0,161$; $p=0,042$), а також з концентрацією вільного естріолу у 16–18 тиж гестації ($r=0,152$; $p=0,046$). Рівень ХС ЛПДНЩ також корелював із ІМТ ($r=0,169$; $p=0,026$). Тенденція, що спостерігалася, пояснювала схильність до підвищеної активності тромбоцитів, що була доведена лабораторно. Це створювало умови для активації судинно-тромбоцитарного гемостазу, що є наслідком підвищеної ліпофільності плазми крові вагітної як однієї з ланок підвищеної протромбогенної готовності організму.

Ураховуючи приналежність усіх жінок основної І групи до групи ризику щодо виникнення порушень вуглеводного обміну під час гестації [6], у момент взяття вагітної на облік

був проведений тест толерантності до глюкози. Результати засвідчили (табл. 2), що рівень глюкози у жінок із надмірною масою тіла перевищував відповідні показники у вагітних групи порівняння на 13,2% ($p<0,001$) під час дослідження натще і на 11,4% – після навантаження глюкозою ($p=0,004$).

Результати дослідження вуглеводного обміну, наведені у табл. 3, свідчать про наявність істотної взаємозалежності (від $p<0,05$ до $p<0,001$) рівнів глюкози у крові, С-пептиду й індексу НОМА від ІМТ вагітних.

Відповідні коефіцієнти кореляції дорівнювали: ІМТ з рівнем глюкози – $r=0,353$; $p<0,001$, ІМТ з рівнем С-пептиду – $r=0,550$; $p<0,001$, ІМТ з індексом НОМА – $r=0,160$; $p=0,038$.

За результатами кореляційного аналізу встановлені прямі взаємозв'язки рівня С-пептиду з наявністю у жінок тематичних груп артеріальної гіпертензії ($r=0,182$; $p=0,018$) й тенденції до гіперкоагуляції у системі гемостазу ($r=0,304$; $p<0,001$), з високими рівнями загального ХС ($r=0,244$; $p=0,001$) і його фракцій – ХС ЛПНЩ ($r=0,215$; $p=0,005$), ХС ЛПДНЩ ($r=0,220$; $p=0,004$), ІА ($r=0,208$; $p=0,007$), рівнем лептину ($r=0,385$; $p<0,001$).

Зворотні кореляції С-пептиду виявлено з рівнем прогестерону ($r=-0,171$; $p=0,027$). Це свідчило про зростання у жінок з ожирінням ІР та характерних гормональних порушень, насамперед гіпопрогестеронемії. Клінічно це супроводжувалося виникненням загрозливих для виношування вагітності симптомів у цих жінок, що підтверджує дійсні уявлення про складові метаболічних порушень при метаболічному ожирінні.

Високий рівень інсуліну у жінок тематичних груп асоціювався з порушенням рівня розташування плаценти ($r=0,171$; $p=0,026$), підвищення вмісту глікозильованого гемоглобіну – з обтяженим сімейним анамнезом за ЦД 2-го типу ($r=0,156$; $p=0,042$). Прямі кореляційні взаємозв'язки встановлені між концентрацією глюкози в крові вагітних і спадковістю за ЦД 2-го типу ($r=0,308$; $p<0,001$), наявністю тенденції до гіперкоагуляції ($r=0,160$; $p=0,037$), із високими рівнями фібриногену у І триместрі ($r=0,223$; $p=0,003$), ХС ЛПНЩ ($r=0,192$; $p=0,012$), ХС ЛПДНЩ ($r=0,226$; $p=0,003$), рівнем лептину ($r=0,415$; $p<0,001$), зворотні – з рівнем прогестерону ($r=-0,162$; $p=0,034$). Індекс НОМА відповідно корелював з показниками ліпідного профілю – ХС ЛПНЩ ($r=0,199$; $p=0,009$) та ХС ЛПДНЩ ($r=0,169$; $p=0,028$).

Рівень лептину у І клінічній групі коливався в межах 8,07–120,0 нг/мл та в середньому становив $49,64\pm 2,99$ нг/мл, а в групі порівняння – 3,14–76,25 нг/мл та $20,67\pm 3,18$ нг/мл відповідно ($p<0,001$ за t-критерієм). Цей показник характеризувався високою мірою варіабельності у пацієнток групи порівняння – коефіцієнти варіації (С) становили відповідно 89,6% проти 47,4% ($p=0,039$ за F-критерієм).

Установлена пряма кореляційна взаємозалежність рівня лептину з наявністю хронічної артеріальної гіпертензії ($r=0,258$; $p=0,011$), тенденцією до гіперкоагуляції в системі гемостазу ($r=0,231$; $p=0,023$), а також із показниками ліпідного профілю – ХС ЛПНЩ ($r=0,361$; $p<0,001$), ХС ЛПДНЩ ($r=0,204$; $p=0,047$) та ІА ($r=0,288$; $p=0,005$).

Схожі кореляційні зв'язки спостерігалися у парях: концентрація лептину у сироватці крові вагітних та ступінь ожиріння ($r=0,612$; $p<0,001$); спадковість за ЦД 2-го типу ($r=0,23$; $p=0,023$), рівень глюкози ($r=0,415$; $p<0,001$), С-пептиду ($r=0,385$; $p<0,001$) та ІР ($r=0,205$; $p=0,046$) з індексом НОМА ($r=0,205$; $p=0,046$) та виявленням Ат до ТПО ($r=0,26$; $p=0,021$). Зворотну залежність відзначено між концентрацією лептину та віком настання менархе ($r=-0,199$; $p=0,050$).

Згідно з чинним Наказом МОЗ України № 624, обов'язковим вважали визначення рівнів прогестерону (Р) та β -субодиниці хоріонічного гонадотропіну людини (ХГЛ).

Під час вивчення гормонального профілю вагітних клінічних груп були виявлені такі зміни: рівень ХГЛ не вихо-

див за межі нормативних значень, проте наближався до нижньої межі норми у 76 (63,3%) вагітних I групи та у 16 (29,1%) жінок II клінічної групи; гіпопрогестеронемія виявлена у 98 (81,7%) і у 34 (61,8%) пацієнток обох клінічних груп відповідно. Рівень Р на нижній межі норми був відзначений у 18 (15%) жінок I клінічної групи та у 16 (29,1%) – II клінічної групи. Рівень Р в крові відповідав параметрам норми лише у 6 (5%) вагітних I групи та у 5 (9,1%) жінок II клінічної групи.

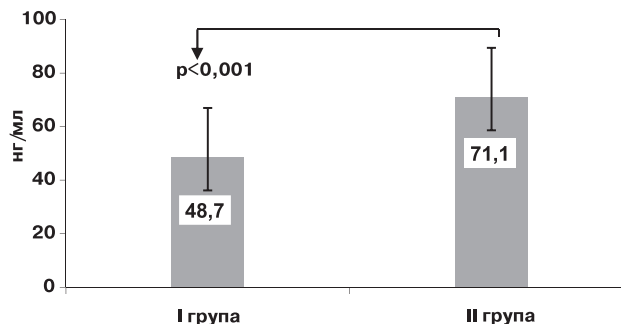
Рівні Р у жінок основних груп під час взяття на облік були такими: 48,7 [36,2; 67,0] нг/мл у жінок I клінічної групи та 71,1 [46,5; 90,8] нг/мл у жінок II групи ($p_{1,2} < 0,001$ за U-критерієм). Отже, у II групі його рівень майже в 1,5 разу перевищував такий рівень у жінок I групи (малюнок).

Низький рівень Р асоціювався з наявністю і ступенем ожиріння ($r = -0,197$; $p = 0,009$), самостійністю настання вагітності ($r = 0,274$; $p < 0,001$), наявністю артеріальної гіпертензії ($r = 0,15$; $p = 0,048$) й тенденцією до гіперкоагуляції у системі гемостазу ($r = 0,226$; $p = 0,003$), а також з виникненням патологічної міграції плаценти ($r = 0,22$; $p = 0,004$). Додатково за результатами кореляційного аналізу виявлено вірогідний зв'язок у парах: Р та рівень D-димеру у I триместрі вагітності ($r = 0,173$; $p = 0,022$), рівень Р та розчинних фібрин-мономерних комплексів ($r = 0,229$; $p = 0,002$).

Це зумовлювало необхідність застосування у цих пацієнток препаратів Р. Вагітні отримували індивідуально підібрані дози мікронізованого Р (від 200 до 600 мг на добу) під контролем концентрації гормону у сироватці крові. Бажаним вважали рівень Р у межах медіани референтного значення.

За показниками пренатальних скринінгів (PRISCA I та PRISCA II), вираженими у відносних одиницях (MoM), у жінок I та II клінічних груп встановлені більш низькі рівні вільного естріолу ($p_{1,2} = 0,346$ за U-критерієм), що свідчило про сформовану недостатність фетоплацентарного комплексу (табл. 4).

У жінок із надмірною масою тіла встановлений прямий кореляційний зв'язок між рівнем Р та ХГЛ у терміні гестації 16–18 тиж ($r = 0,268$; $p = 0,004$), водночас у жінок із нормаль-



Мал. 1. Середні рівні прогестерону у жінок тематичних груп: наведено Ме [25%; 75%] у 7–9 тиж гестації

ною масою тіла вірогідних взаємозалежностей між цими показниками не виявлено ($r = 0,169$; $p = 0,216$). Також за результатами кореляційного аналізу виявлено вірогідний зв'язок у парах: Р та показник АФП у терміні гестації 16–18 тиж ($r = 0,183$; $p = 0,023$).

Ураховуючи той факт, що у жінок із надмірною масою тіла або ожирінням спостерігається тіреїдна дисфункція у 45–52% випадків [5], вважали доцільним провести аналіз рівнів гормонів ЩЗ, оскільки за останні 10 років частота патології ЩЗ зросла у 7 разів.

Показники продукції гормонів ЩЗ представлені у табл. 5, де унаочнено наявність тенденцій до підвищення рівня антитіл до тиреоїдної пероксидази та зниження концентрації ТТГ у жінок із надмірною масою тіла.

Аналіз кореляційних взаємозв'язків виявив пряму залежність між рівнем ТТГ та значенням At до ТПО ($r = 0,230$, $p = 0,007$). Зворотний кореляційний зв'язок встановлений між рівнем ТТГ та T_4 ($r = -0,231$, $p = 0,005$); рівнями гомоцистеїну за триместрами: $r = -0,197$, $p = 0,016$; $r = -0,214$, $p = 0,010$ та $r = -0,21$, $p = 0,012$ відповідно у I, II та III триместрах вагітності.

Таблиця 4

Середні рівні показників двох біохімічних скринінгів у вагітних тематичних груп, Ме [25%; 75%]

Показник	Клінічна група		р між групами за U-критерієм
	I, n=120	II, n=55	
ХГЛ у терміні 11-13 тиж гестації, нг/мл	48,1 [32,5; 68,0]	67,8 [37,0; 97,2]	0,012
ХГЛ у терміні 11-13 тиж гестації, МоМ	1,20 [0,90; 1,70]	1,20 [0,90; 1,80]	0,947
PAPP-A, МО/мл	2,44 [1,75; 3,56]	3,03 [1,97; 5,13]	0,040
PAPP-A, МоМ	1,20 [0,90; 1,79]	1,20 [0,85; 1,88]	0,967
ХГЛ у терміні 16-18 тиж гестації, мМО/мл	38903 [27412; 52850]	33014 [23033; 51171]	0,214
ХГЛ у терміні 16-18 тиж гестації, МоМ	1,56 [1,10; 2,00]	1,40 [0,90; 2,03]	0,423
α-фетопротейн (АФП), МО/мл	39,0 [29,2; 50,5]	45,8 [37,7; 54,6]	0,069
α-фетопротейн (АФП), МоМ	1,15 [0,85; 1,60]	1,19 [0,92; 1,45]	0,889
Вільний естріол (E_3), нг/мл	1,94 [1,11; 2,80]	1,80 [1,01; 3,31]	0,423
Вільний естріол (E_3), МоМ	1,16 [0,90; 1,60]	1,06 [0,82; 1,60]	0,346

Таблиця 5

Середні рівні тиреоїдних гормонів у вагітних тематичних груп, Ме [25%; 75%]

Показник	Клінічна група		р між групами за U-критерієм
	I, n=120	II, n=55	
ТТГ, мкМО/мл	1,30 [0,99; 2,01]	1,71 [1,10; 1,99]	0,157
T_4 , нг/дл	1,11 [0,99; 1,30]	1,17 [0,98; 1,45]	0,683
At до ТПО, МО/мл	12,0 [9,8; 14,0]	8,9 [5,3; 14,19]	0,081

Статистично значущі кореляційні зв'язки відносних рівнів серологічних маркерів із клініко-анамнестичними та біохімічними показниками у вагітних досліджуваних груп

Показник	ХГЛ у терміні 11-13 тиж	RAPP-A	ХГЛ у терміні 16-18 тиж	АФП	Вільний E ₃
Перебіг вагітності та пологів	Паритет (0,189*). Переривання (0,166*)	Аntenатальна загибель плода (0,235**). Преєклампсія (-0,169*)	Паритет (0,156*). Несприятливий перебіг другої половини вагітності (0,192*)	Загроза переривання (0,188*)	Загроза переривання (-0,164*). Дистрес плода (-0,171*)
Обтяжена спадковість	н/д	н/д	Хронічна артеріальна гіпертензія (0,214**)	Варикозне розширення вен нижніх кінцівок (-0,160*)	Цукровий діабет 2-го типу (0,189*). Онкопатологія (0,166*)
Соматична патологія	0,215**	н/д	0,227**	Щитоподібна залоза (-0,178*)	н/д
Гормони ЩЗ	At к ТПО (0,210*)	н/д	At к ТПО (0,204*)	н/д	н/д

Примітка: зазначений коефіцієнт кореляції (r); * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$; н/д – $p > 0,05$.

Низький рівень ТТГ асоціювався з перериванням вагітності ($r = 0,284$; $p < 0,001$) і невиношуванням в анамнезі ($r = 0,17$; $p = 0,048$), зниженою продукцією Р ($r = 0,178$; $p = 0,028$), виникненням дистресу плода під час пологів ($r = 0,215$; $p = 0,017$). Високий рівень ТТГ корелював із наявністю патології ЩЗ та грудних залоз в анамнезі ($r = 0,181$; $p = 0,026$). Рівень Т₄ корелював із виникненням гестаційного ЦД у другій половині вагітності ($r = 0,17$; $p = 0,046$).

За результатами кореляційного аналізу встановлений вірогідний взаємозв'язок низки відносних показників серологічних маркерів (МоМ) біохімічних скринінгів з основними даними анамнезу, перебігу вагітності й пологів, а також біохімічними показниками, що характеризують стан інших систем організму жінок із ризиком невиношування вагітності (табл. 6).

Отже, усе наведене вище доводило багатофакторність такої патології, як невиношування вагітності.

ВИСНОВКИ

1. Установлено залежність виявлення порушень менструального циклу у жінок із надмірною масою тіла та ожирінням

Характеристика маркеров метаболического синдрома и особенности течения ранних сроков гестации у женщин с угрозой невынашивания беременности в зависимости от их массы тела Ю.М. Дука

В статье дано научное и практическое обоснование расширения диагностического алгоритма у женщин с угрозой невынашивания беременности с учетом их фенотипа.

Цель исследования: изучение основных закономерностей становления и нарушения репродуктивной системы у беременных с избыточной массой тела и ожирением; оценка возможных критериев формирования эндокринно-метаболических нарушений для своевременной диагностики и профилактики перинатальных осложнений у беременных в зависимости от их фенотипа.

Материалы и методы. В клинические группы вошли 175 беременных с разной массой тела (120 женщин с избыточной массой тела и ожирением, которых наблюдали с малых сроков гестации на базе отделения медицины плода и патологии ранних сроков беременности коммунального учреждения «Днепропетровский обла-

в 1,5 раза чаще, ніж у жінок із нормальною масою тіла, що у 22,5% випадків призводило до нерегулярного оваріально-менструального циклу у жінок репродуктивного віку та клінічно проявлялося розвитком у них синдрому полікістозних яєчників в 1,9 разу частіше та в 2,6 разу – лейоміоми матки.

2. Доведено наявність достовірної взаємозалежності високих рівнів холестерину (ХС), ХС ЛПНЩ, ХС ЛПДНЩ та індексу атерогенності та ІМТ вагітних, що робить ці показники важливими у системі прогнозування виникнення ендокринно-метаболических порушень у жінок із надмірною масою тіла. Установлено, що найбільш вірогідними критеріями порушень вуглеводного обміну, починаючи із І триместра вагітності, є С-пептид та індекс НОМА-IR, а не рівень глікозильованого гемоглобіну.

3. Ендотеліопатія, що розвивається в умовах метаболических порушень при ожирінні, призводить до активації атерогенезу, що зрештою призводить до вираженої гіпоксії тканин і, як наслідок, до розвитку акушерських ускладнень і перинатальних втрат.

4. Необхідно переходити від оцінювання наслідків ожиріння з «ІМТ-орієнтованого підходу» до оцінювання на підставі наявності або відсутності пов'язаних з ожирінням захворювань – «підхід, орієнтований на ускладнення» (ВООЗ, 2014).

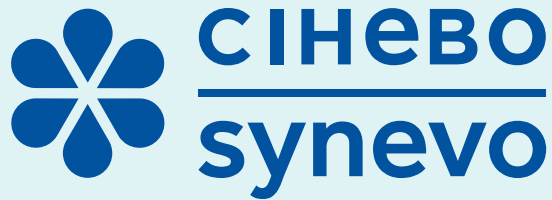
стой перинатальный центр со стационаром «ДОС» г. Днепр – I группа наблюдения (основная) и 55 беременных с нормальной массой тела – II клиническая группа – сравнения).

Результаты. Установлена зависимость выявления нарушений менструального цикла у женщин с избыточной массой тела и ожирением в 1,5 раза чаще, чем у женщин с нормальной массой тела. Проанализировано течение ранних сроков гестации. Обоснована необходимость оценки липидного и углеводного профиля у этих пациенток. Уточнены достоверные критерии нарушений углеводного обмена.

Заключение. Необходимо переходить от оценки последствий ожирения с «ИМТ-ориентированного подхода» к оценке на основе «подхода, ориентированного на осложнения». Это даст возможность индивидуализировать лечебную тактику у беременных в зависимости от их фенотипа и снизить частоту гестационных осложнений и перинатальных потерь.

Ключевые слова: фенотип, беременность, невынашивание, ожирение, углеводный профиль, липидный профиль, гормональная характеристика.

Все указанные в статье лабораторные исследования выполняются в Медицинской лаборатории Синэво



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 **2010**

«СІНЕВО» стає лідером
в Україні за кількістю
виконаних тестів

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

Characteristics of markers of metabolic syndrome and features of the course of early gestation in pregnant women with the threat of miscarriage, depending on the body weight of the pregnant woman

Yu. M. Duka

The article gives a scientific and practical justification for the expansion of the diagnostic algorithm in pregnant women with the threat of miscarriage, taking into account the woman's phenotype.

The objective: was to study the basic patterns of the formation and disruption of the reproductive system in pregnant women with overweight and obesity and to evaluate possible criteria for the formation of endocrine and metabolic disorders for the timely diagnosis and prevention of perinatal complications in pregnant women, depending on their phenotype.

Materials and methods. Clinical groups comprised 175 pregnant women of different body weight (120 women with overweight and obesity, who were observed from a small gestation period on the basis

of the department of fetal medicine and the pathology of early pregnancy of the communal institution «Dnepropetrovsk Regional Perinatal Center with a hospital» in the city of Dnepr (I clinical group) and 55 pregnant women with normal body weight (II clinical group – comparison group)).

Results. The dependence of the detection of menstrual cycle disorders in women with overweight and obesity is 1.5 times more often than in women with normal weight. The course of early gestation was analyzed. The necessity of lipid and carbohydrate profile estimation in these patients is substantiated. Authentic criteria of violations of carbohydrate metabolism are specified.

Conclusion. It is necessary to move from the assessment of the effects of obesity to the «Body Mass Index-Oriented Approach» to the assessment based on the «complicity approach». This will make it possible to individualize therapeutic tactics in pregnant women depending on their phenotype and reduce the incidence of gestational complications and perinatal losses.

Key words: phenotype, pregnancy, loss of pregnancy, obesity, phenotype, carbohydrate profile, lipid profile, hormonal characteristics.

Сведения об авторе

Дука Юлия Михайловна – Кафедра акушерства, гинекологии и перинатологии ФПО ГУ «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. Бериханова Р.Р. Особенности течения беременности и родов у пациенток с ожирением – Р.Р. Бериханова, Г.И. Хрипунова ?? Акушерство и гинекология. – 2007. – № 6. – С. 9–12.
2. Боровкова Е.И. Ведение у пациенток с избыточным весом и ожирением – Е.И. Боровкова – Материалы образовательного семинара «Репродуктивное здоровье женщин вне и во время беременности». – М., 2010. – С. 23–27.
3. Боровкова Е.И. Ведение беременности у пациенток с избыточным весом и ожирением – Е.И. Боровкова – Акушерство, гинекология и репродуктология. – 2010. – Т. 4, № 2. – С. 21–25.
4. Влияние беременности на прогрессирование компонентов метаболического синдрома – И.О. Макаров, Е.М. Шилов, М.С. Новикова [и др.] – Акушерство, гинекология и репродуктология. – 2011. – № 4. – С. 20–26.
5. Дедов И.И. Ожирение. Этиология, патогенез, клинические аспекты – И.И. Дедов, Г.А. Мельниченко. – М., 2004. – 456 с.
6. Ким Т.В. Структура экстрагениальной патологии у беременных с ожирением – Т.В. Ким, Л.С. Каюпова – Сибир. мед. журнал. – 2011. – Т. 26, № 4. – Вып. 1. – С. 104–108.
7. Комшилова К.А. Беременность и ожирение – К.А. Комшилова, Ф.Х. Дзгоева – Ожирение и метаболизм. – 2009. – № 4. – С. 9–13.
8. Макаров И.О. Течение беременности и родов у пациенток с ожирением – И.О. Макаров, Е.И. Боровкова, М.Ю. Байрамова – Акушерство, гинекология и репродуктология. – 2011. – Т. 5, № 1. – С. 22–28.
9. Маколкин В.И. Метаболический синдром – В.И. Маколкин. – М.: ООО «Мед. информ. агентство», 2010. – 144 с.
10. Место тромбофилии в структуре синдрома потери плода у женщин с метаболическим синдромом – Т.Б. Пшеничникова, Е.Б. Передеряева, Е.В. Доница [и др.] – Акушерство, гинекология и репродуктология. – 2013. – Т. 7, № 4. – С. 35–43.
11. 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.
12. Ожирение и репродуктивная система женщины: пособие для врачей – Е.В. Мишарина [и др.]; под ред. Э.К. Айламазяна. – СПб.: Изд-во Н-Л, 2010. – 68 с.
13. Пшеничникова Е.Б. Метаболический синдром, тромбофилия и беременность – Е.Б. Пшеничникова, Е.Б. Передеряева, А.Д. Макацария – Журнал Рос. ассоциации акушерства и гинекологии. – 2008. – № 1. – С. 44–48.
14. Реброва О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA / О.Ю. Реброва. – М.: Медиа Сфера, 2002. – 312 с.
15. Состояние углеводного и жирового обмена и риск перинатальной патологии у беременных с ожирением – Л.Д. Белоцерковцева, Т.М. Васечко, Е.Н. Ерченко [и др.] – Вестник новых медицинских технологий. – 2008. – Т. XV, № 2. – С. 56–59.

Статья поступила в редакцию 16.11.17

Функціональний стан слизової оболонки піхви при бактеріальному вагінозі та його корекція

В.О. Бенюк, О.А. Щерба, Л.Д. Ластовецька

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

Бактеріальний вагіноз – одна з найчастіших причин звернення жінок репродуктивного віку до гінеколога. Його діагностують у 50% випадків патологічних виділень зі статевих органів. У 50–75% випадків бактеріальний вагіноз має безсимптомний перебіг. Обстеження хворої посідає одне з ключових позицій в ефективному лікуванні. Нітрозаміни – продукти метаболізму облігатно-анаеробних бактерій – є коферментами канцерогенезу і можуть бути однією з причин навіть розвитку раку шийки матки.

Мета дослідження: оцінювання стану слизової оболонки піхви й шийки матки при бактеріальному вагінозі, ефективність його лікування у жінок репродуктивного віку.

Матеріали та методи. Обстежено і проліковано 64 жінки репродуктивного віку з бактеріальним вагінозом, із яких 34 пацієнткам (І (основна) група дослідження) проводили запропоновану нами терапію із застосуванням тилорону і місцевого комбінованого препарату декспантенолу і хлоргексидину біглоконату з подальшим використанням лактобактерій у стандартних дозах; 30 хворих (ІІ група дослідження) отримували стандартне лікування. У контрольну групу увійшли 27 здорових жінок.

Результати. У 94,1% випадків у І групі ми досягли клінічно достовірний ефект порівняно з ІІ групою (76,7%) через 10 днів лікування. Через 3 міс після закінчення лікування одужання настало у 97,1% пацієнток основної групи (у ІІ групі – у 86,6%).

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, тилорон, декспантенол, хлоргексидин.

Не зважаючи на значні успіхи сучасних технологій у клінічній мікробіології і фармакології сучасних антибактеріальних препаратів, бактеріальні вагінози продовжують посідати провідне місце у структурі акушерсько-гінекологічних захворювань, тому зацікавленість проблемою запальних захворювань статевих органів пов'язана з їхньою високою поширеністю по всьому світі. Дослідження останніх років свідчать про те, що його частка становить до 50% випадків патологічних виділень зі статевих органів [1, 4]. У 50–75% жінок спостерігається безсимптомний перебіг цього захворювання [3].

Бактеріальний вагіноз (БВ) – це інфекційний запальний синдром, який характеризується різким зниженням або відсутністю лактофлори та її заміною на полімікробні асоціації анаеробів і гарднерел. Міжнародна класифікація хвороб X перегляду International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems 10th Revision Version for 2006 не виділяє бактеріальний вагіноз як самостійне захворювання. Тому статистично його відносять до запальних захворювань піхви. БВ слугує джерелом висхідної інфекції статевих органів. Ризик розвитку запальних ускладнень після оперативних втручань та інвазивних діагностич-

них процедур у хворих з БВ у 3,2–4,2 рази вище, ніж у жінок з нормоценозом піхви. Постабортний ендометрит у хворих БВ розвивається у 3 рази частіше [2].

При БВ відбуваються глибокі зміни, які впливають на всі рівні мікроекосистеми піхви. За допомогою методу електронної мікроскопії встановлена 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, підвищує адгезію мікроорганізмів до епітелію. Окрім захисної функції бактерій, матрикс також дозволяє обмінюватися «інформацією» (у тому числі щодо антибіотикорезистентності). Захищені матриксною плівкою бактерії здебільшого недосяжні для антибактеріальних засобів та імунної системи, відтак резистентність мікроорганізмів у біоплівках зростає у 10–1000 разів. Така «колективна» стійкість до антибактеріальної терапії в мікроорганізмів зумовлена декількома чинниками, зокрема, поганою дифузійною антибіотиків всередину біоплівки та нечутливістю бактерій, які перебувають у неактивному стані [4, 5].

Зміни мікробіоценозу піхви можуть відбуватися під дією як екзогенних, так і ендогенних факторів. Як і в інших частинах організму, що контактують із зовнішнім середовищем, місцевий захист статевої сфери зумовлений анатомічними і фізіологічними її особливостями, наявністю нормальної мікрофлори, присутністю лізоциму, комплементу, трансферину, імуноглобулінів і зв'язаних з ними антитіл [1].

При БВ в епітелії піхви спостерігаються процеси дезінтеграції клітинних шарів і цитолізу, а у біохімічному складі піхвової рідини відбуваються зміни, які відображають порушення показників майже серед всіх основних видів обміну речовин [2].

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 зумовлює 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 облігатно-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 молочної кислоти, які забезпечують бактерицидність піхвової рідини. В останні роки деякі автори наводять відомості, що нітрозаміни – продукти метаболізму

ОАБ – є коферментами канцерогенезу і можуть бути однією з причин розвитку раку шийки матки [1, 4].

Обстеження хворої посідає одне з ключових позицій в ефективному лікуванні. Саме тому під час проведення діагностики необхідно враховувати клінічні ознаки і результати лабораторних тестів. На сьогодні «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 гідрооксиду калію (запах «гнилої риби») – визначення летких амінів;
- наявність ключових клітин при мікроскопії мазка з піхви.

Додатково для діагностики можна використовувати такі методи дослідження, як:

- імунологічні;
- 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;
- газорідина хроматографія;
- пролінамінопептидазний тест;
- біохімічний аналіз піхвової рідини;
- морфологічні методи дослідження слизової оболонки піхви.

Диференціальну діагностику БВ проводять між неспецифічними вагінітами, грибковими захворюваннями піхви, венеричними інфекціями (гонорея, трихомоніаз), хламідіозом [1, 6].

Спектр сучасних препаратів, які використовують для лікування БВ, досить широкий, але вони мають обмежену ефективність. За використання антибактеріальних препаратів у 6–16% випадків діагностують різні ускладнення, що зумовлює необхідність пошуку нових ефективних і безпечних методів лікування [5].

Щодо цього заслуговує на увагу Депантол – комбінований препарат для місцевого застосування, який чинить не тільки антисептичну, але і регенерувальну та метаболічну дію. Хлоргексидин, який входить до складу Депантолу, активний щодо багатьох грампозитивних та грамотригативних бактерій: *Chlamidia spp.*, *Ureaplasma spp.*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Gardnerella vaginalis*, *Bacteroides fragilis*, *Escherichia coli*, *Staphylococcus spp.*, *Streptococcus spp.*, *Chlamidia spp.*, дріжджових грибів, дерматофітів, найпростіших (*Trichomonas vaginalis*). До препарату слабо чутливими є деякі штами *Pseudomonas spp.*, *Proteus spp.*, а також кислотостійкі форми бактерій, спори бактерій, гриби, віруси. Декспантенол стимулює регенерацію слизових оболонок, нормалізує клітинний метаболізм, прискорює мітоз та збільшує міцність колагенових волокон. Чинить регенерувальну, вітамінізувальну та протизапальну дію. Депантол не порушує функціональної активності лактобацил, зберігає активність (хоча й дещо знижену) за наявності крові, гною.

Із сучасних пероральних імуномодуляторів з вираженою інтерфероновою активністю, який добре себе зарекомендував протягом багатьох років, є тилорон. Тилорон належить до синтетичних сполук класу флуоренонів, що індують синтез інтерферонів. Основними продуцентами інтерферону у відповідь на введення тилорону є клітини епітелію кишечника – гепатоцити, Т-лімфоцити та нейтрофілі гранулоцити. Після вживання всередину максимум продукції інтерферону визначається у дослідності

кишечник–печінка–кров через 4–24 год. Тилорон забезпечує захист здорових епітеліоцитів від інфікування, справляє імуномодулювальний та протівірусний ефект, забезпечує тривалу циркуляцію інтерферонів у терапевтичній концентрації (до 8 тиж) після закінчення лікувального курсу.

Мета дослідження: оцінювання стану слизової оболонки піхви й шийки матки при бактеріальному вагінозі, ефективність його лікування у жінок репродуктивного віку.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Було обстежено 64 жінки репродуктивного віку з діагнозом «бактеріальний вагіноз». Верифікацію діагнозу проводили на підставі клінічних даних, діагностичних критеріїв за R. Amsel (1983), а також культурального дослідження вагінального вмісту з визначенням складу мікроорганізмів. Мікробіологічне обстеження і облік результатів здійснювали згідно з регламентними наказами МОЗ України.

Критеріями вилікування вважали зникнення скарг, відсутність виділень з неприємним запахом, відсутність ключових клітин у мазках і нормалізацію рН піхви протягом 3 міс після лікування.

Залежно від методу лікування БВ обстежувані були розподілені на дві групи. У I (основну) групу увійшли 34 жінки, яким проводили двоетапний метод лікування за запропонованою нами методикою. На першому етапі для місцевої антибактеріальної терапії застосовували Депантол. Препарат призначали по 1 супозиторію у піхву 2 рази на добу курсом 10 днів. Також комплексне лікування включало пероральний індуктор інтерферону Лавомакс (діюча речовина – тилорон), який призначали у стандартних дозах всередину після їди по 0,125 г на день у перші дві доби, а в подальшому – кожні 48 год по 0,125 г. Усього на курс 2,5 г (20 таблеток).

Другий етап лікування БВ проводили через 10 діб. Він включав заходи, спрямовані на кількісне відновлення власної лактофлори піхви та підвищення захисних властивостей. Пацієнткам основної групи призначали препарат, що містить 4 млрд активних клітин лактобактерій (*KVO*): *Lactobacillus acidophilus*, *Lactobacillus rhamnosus*, *Streptococcus thermophilus*, *Lactobacillus delbrueckii subsp. Bulgaricus*, і використовували по 1 капсулі вагінально 1 раз на добу на ніч курсом 10 днів. Також обстежувані у цей час продовжували курс лікування препаратом Лавомакс.

У II групі (порівняння), у яку увійшли 30 жінок, також проводили двоетапний метод лікування, що включав місцеве лікування препаратом хлоргексидину біглюконату у вагінальних свічках по 8 мг 2 рази на добу курсом 7–10 днів, та у подальшому – лактобактерії по 1 капсулі вагінально 1 раз на добу на ніч курсом 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, у всіх пацієнток у 56,3% випадків відзначено аборти, з них мимовільні – у 20,3%, артифіційні – у 10,9%, позаматкову вагітність – у 7,8%, звичне невиношування – у 6,3% випадків. Передчасні пологи встановлено у 26,6% пацієнток,

Таблиця 1

Стан гуморального імунітету в обстежуваних жінок, г/л

Показник	До лікування, n=64	Після лікування		Контрольна група, n=27
		I група, n=34	II група, n=30	
IgA у сироватці крові	4,6±0,2	2,2±1,4	3,8±0,9	2,4±0,8
IgA у цервікальному вмісті	2,4±0,8	4,9±0,4	4,3±0,2	4,2±0,4
Лізоцим у сироватці крові	0,011±0,03	0,018±0,02	0,014±0,03	0,019±0,01
Лізоцим у цервікальному вмісті	0,09±0,04	0,14±0,02	0,11±0,02	0,2±1,2
IgM у сироватці крові	1,26±0,05	1,07±0,05	1,10±0,7	1,11±0,6
IgG у сироватці крові	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.

передчасне вилиття навколоплідних вод – у 43,8%, хоріоамніоніт – у 31,3% випадків. Різні гінекологічні захворювання в анамнезі діагностували у 89,1% пацієнток. Серед них – кольпіти у 71,9%. Розвиток клінічних симптомів 21,9% жінок пов'язують з перенесеними у минулому іншими інфекціями сечостатевого тракту, 25% – із застосуванням антибактеріальної терапії, 17,2% – із застосуванням імунодепресантів або гормональних засобів. Регулярне статеве життя мали 71,9% жінок, з них у 42,2% було кілька статевих партнерів.

Об'єктивні ознаки БВ виявляли 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 встановлено у дослідженні, олужнення ($pH>4,5$) 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 декарбоксілювання амінокислот облігатними анаеробами, нами був відзначений при середньому показнику $pH\ 6,6\pm0,24$.

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, спостерігалися у 31 (48,4%) пацієнтки обох груп.

Вивчення імунологічних антиінфекційних факторів резистентності виявило, що у 53,1% пацієнток з БВ спостерігалось зменшення вмісту IgA і лізоциму. У той самий час збільшення кількості імуноглобулінів G, M, які супроводжують інфекційний процес, ми при БВ не відзначили (табл. 1).

Проведений аналіз імунологічних досліджень засвідчив, що у всіх 64 хворих з БВ спостерігається підвищена здатність клітин крові до продукції основних протизапальних цитокінів. При цьому залежно від ступеня клінічних проявів БВ рівень прозапальних цитокінів IL-1 β та IL-18, IL-2, IL-8, IL-6 у цервікальному слизі при БВ був достовірно вищий, ніж протизапального IL-4, на тлі достовірного зниження рівня прозапальних цитокінів – IL-12 та IFN- γ , ФНП- α ($p<0,05$; табл. 2).

Порівняльний аналіз показників імунної відповіді до і після лікування засвідчив поліпшення показників гуморального імунітету після проведеної терапії. Вміст лізоциму у хворих I групи збільшився в 1,3 разу порівняно з пацієнтками II групи, та відповідно покращився цитокіновий профіль, що свідчить про нормалізацію роботи імунної системи на місцевому рівні у жінок I групи ($p<0,05$).

Таблиця 2

Стан цитокінів у жінок досліджуваних груп, (од/мл)

Показник	До лікування, n=64	Після лікування		Контрольна група, n=27
		I група, n=34	II група, n=30	
IL-10	20±0,7	20±0,65	20±0,68	20±0,6
IL-4	13,3±0,4	3,8±0,6	5,4±0,5	0
IL-18	100±6,4	35,2±1,5	38,4±1,3	30±1,2
IL-12	6,6±0,4	66,3±0,8	63,5±1,2	70±1,4
IL-2	10±3,1	4,6±0,5	5,6±0,6	0
IL-8	41±2,4	15,3±2,1	16,1±1,9	10±1,7
IL-6	26,7±5,3	22,1±4,1	23,2±4,5	20±4,8
ФНП- α	70,7±2,1	74,1±2,9	72,4±3,3	75±3,9
IL-1 β	54±4,8	37,1±3,4	39,5±4,1	35±3,9
IFN- γ	27,23±4,7	44,5±3,7	41,3±2,8	49,5±2,2
IFN- α	62,64±6,24	79,6±4,3	74,9±4,7	85,2±1,65

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

Таблиця 3
Показники ефективності медикаментозної корекції мікроекології при бактеріальному вагінозі у жінок репродуктивного віку, %

Термін 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

Під час бактеріоскопічного дослідження піхвового вмісту до лікування встановлено, що ключові клітини були виявлені у 100% обстежуваних, кількість лейкоцитів варіювала від 2 до 25 у полі зору. При цьому позитивний аміний тест зафіксували у 96,9% випадків, у 3,1% – при слабопозитивному тесті відзначали виражений «рибний запах» вагінальних виділень. Дисбіоз піхви був діагностований у всіх обстежуваних і характеризувався різким зниженням кількості або повною відсутністю лактобактерій, біфідобактерій, рясної поліморфної грампозитивної і грамнегативної паличкової 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 БВ.

Аналізуючи мікробіоценоз піхви у процесі лікування, ми відзначили, що у пацієнток I (основної) групи достовірно у більшому відсотку випадків фіксували ерадикацію збудників. Установлено, що у 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, де прояви БВ мали субкомпенсований характер. У той самий час у хворих групи порівняння (II група) ерадикація *G. vaginalis* встановлена лише в 12,2% випадків ($p < 0,05$). 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 (порівняння) групи, фіксували зменшення кількості рідких сіруватих гомогенних вагінальних виділень, відсутність почуття дискомфорту у ділянці статевих шляхів. Це було розцінено як клінічне поліпшення на тлі нормалізації вагінального пейзажу ($p < 0,05$).

Під час контрольного обстеження, вже через 3 дні після закінчення лікування, у хворих I (основної) групи відзначено достовірне збільшення кількості лактофлори порівняно з показниками у пацієнток II (порівняння) групи ($p < 0,001$), 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. В інших пацієнток цієї групи зберігалась кокова флора, пов'язана з недостатнім титром лактобацил (табл. 3).

За даними, наведеними у табл. 3, у 94,1% випадків ми досягли клінічно достовірного ефекту у результаті застосування комплексного лікування у складі інноваційної схеми терапії БВ. Протягом дослідження будь-яких проявів негативних ефектів або алергічних реакцій виявлено не було.

Результати досліджень через 3 міс після закінчення лікування і проведення профілактичного курсу терапії БВ засвідчили, що клініко-лабораторне одужання настало у 97,1% пацієнток основної групи.

ВИСНОВКИ

Отже, проведені дослідження встановили, що у жінок з бактеріальним вагінозом (БВ) у 53,1% випадків спостерігається зменшення імунологічних антиінфекційних факторів резистентності, таких, як IgA і лізоцим, у цервікальному вмісті. Порушення цитокінової регуляції імунної системи у хворих з БВ свідчить про наявність вторинної імунної недостатності, яка призводить до персистенції дисбіотичного процесу. З нашої точки зору, вектор імуномодулювальної дії цитокінінів залежить від імунологічного статусу пацієнтки, коли недостатня активація клітин імунної системи може бути зумовлена дисбалансом вироблення цитокінінів, а застосування адекватних терапевтичних засобів приводить до посилення функціональної активності цих клітин.

Застосування двоетапної комплексної терапії БВ з використанням тилорону та Депаптолу з подальшим призначенням лактобактерій показало високу ефективність (97,1%) та низьке рецидивування (2,9%) протягом 3 міс спостереження у жінок репродуктивного віку.

Функциональное состояние слизистой оболочки влагалища при бактериальном вагинозе и его коррекция

В.А. Бенюк, Е.А. Щерба, Л.Д. Ластовецкая

Бактериальный вагиноз – наиболее частая причина обращения женщин репродуктивного возраста к гинекологу. Его диагностируют в 50% случаев патологических выделений из половых органов. В 50–75% случаев бактериальный вагиноз протекает бессимптомно. Обследование больной занимает одну из ключевых позиций в эффективном лечении. Нитрозамины – продукты метаболизма облигатно-анаэробных бактерий – являются кофакторами канцерогенеза и могут быть также одной из причин развития рака шейки матки.

Цель исследования: оценка состояния слизистой оболочки влагалища и шейки матки при бактериальном вагинозе, эффективность его лечения у женщин репродуктивного возраста.

Материалы и методы. Обследовано и пролечено 64 женщины репродуктивного возраста с бактериальным вагинозом, из кото-

рых 34 пациенткам (I (основная) группа исследования) проводили предложенную нами терапию с использованием тилорона и местного комбинированного препарата декспантенола и хлоргексидина биглюконата с последующим использованием лактобактерий в стандартных дозах; 30 больных (II группа исследования) получали стандартное лечение. В контрольную группу вошли 27 здоровых женщин.

Результаты. В 94,1% случаев в I группе мы достигли клинически достоверный эффект по сравнению со II группой (76,7%) через 10 дней лечения. Через 3 мес после окончания лечения выздоровление наступило у 97,1% пациенток основной группы (во II группе – у 86,6%).

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

Ключевые слова: бактериальный вагиноз, диагностика, лечение, тилорон, декспантенол, хлоргексидин.

Депантол®

супозиторії вагінальні

Декспантенол 100 мг Хлоргексидин 16 мг
Поліетиленоксидна основа



Депантол® – унікальне поєднання санації та покращення вагінальної трофіки

Інформація в цьому інформаційному матеріалі призначена виключно для спеціалістів охорони здоров'я.
Депантол, супозиторії вагінальні, розчин для зовнішнього застосування. Протимікробний та антисептичний засіб, що застосовується в гінекології.
Код АТХ G01AX. Можливі алергічні реакції, свербіж.
Р.П. №UA/12910/01/01 від 13.05.2013, видане МОЗ України. Виробник: «Нижфарм», Росія.
Лікарський засіб має протипоказання. Більш повна інформація міститься в інструкції для медичного застосування. Зберігати в місцях, що недоступні дітям.



Functional state of the vaginal mucosa in bacterial vaginosis and its correction

V.O. Beyuk, O.A. Shcherba, L.D. Lastovetska

Bacterial vaginosis is the most common cause of the treatment of women of reproductive age to the gynecologist. It accounts for up to 50% of cases of pathological discharge from the genital organs. In 50-75% of cases, bacterial vaginosis is asymptomatic. The examination of the patient occupies one of the key positions in the effective treatment of the patient. Nitrosamines, which are metabolites of obligate anaerobic bacteria and coenzymes of carcinogenesis, and may be one of the cause for the genesis of cervical cancer.

The objective: assess the condition of the mucous membrane of the vagina and cervix in bacterial vaginosis, the effectiveness of its treatment in women of reproductive age.

Materials and methods. Of investigation 64 women of reproductive age with bacterial vaginosis were examined and treated, of which 34 patients (group I of the study) conducted our therapy which received the Tyloron and the local combined preparation of dexpanthenol and chlorhexidine bigluconate, followed by the introduction of lactobacilli in standard doses. 30 patients (group II of the study) received standard treatment. The control group consisted of 27 healthy women.

Results. Results of treatment of bacterial vaginosis in women of reproductive age are presented. In 94,1% and a group of cases, we achieved a clinically significant effect, compared with group II (76,7%) of 10 days of treatment. Three months after the end of treatment, 97,1% of the patients in the main group recovered (group II – 86,6%).

Conclusions. The use of the complex therapy of bacterial vaginosis proposed by us showed a high rate of recovery, and a low rate of recurrence in women of reproductive age.

Key words: bacterial vaginosis, diagnosis, treatment, tyloron, dexpanthenol, chlorhexidine.

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

Ластовецкая Лилия Дмитриевна – Кафедра акушерства и гинекологии №3 Национального медицинского университета имени А.А.Богомольца, 01601, г. Киев, бул. Шевченко, 13

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 цервіковагінітом, 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. Тучкіна І.А., Тищенко Г.М. Бактеріальний вагіноз як фактор високого ризику порушення репродуктивного здоров'я в молодому віці // Здоровье женщины. – 2013. – № 9 (85). – С. 110–115.
4. Benyuk 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. – 2017. – № 14 (14). – Vol. 1. – P. 70–76.
5. 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. – 2006. – 194 (6). – P. 828–836.
6. Thulker J., Kriplani A., Agarwal N. A comparative study of oral single dose of metronidazole, tinidazole, secnidazole and ornidazole in bacterial vaginosis // Indian J. Pharmacol. – 2012. – 44 (2). – P. 243–245.

Статья поступила в редакцию 23.11.17

К СВЕДЕНИЮ АВТОРОВ ЖУРНАЛА «ЗДОРОВЬЕ ЖЕНЩИНЫ»

Материалы исследования должны сопровождаться официальным направлением от учреждения, в котором оно было выполнено, с визой руководства (научного руководителя), заверенной круглой печатью учреждения, и экспертным заключением о возможности публикации в открытой печати.

На последней странице статьи должны быть собственноручные подписи всех авторов, фамилия, имя и отчество (полностью), почтовый адрес предприятия, номера телефонов (служебный), степень, звание, должность. Обязательно наличие контактного телефона автора/ов, с которым/и редакция может общаться по возникшим вопросам.

1. Статья подается на украинском или русском и английском языках в 2 экземплярах, которые подписаны всеми авторами.

2. Каждый автор должен указать свои данные на украинском или русском и английском языках (фамилию, имя, отчество, научное звание (должность), научную степень, отрасль специализации, место работы, служебный адрес, почтовый индекс, служебный телефон или адрес электронной почты).

3. УДК и фамилию автора необходимо указать на первой странице, далее должны следовать название статьи и название

организации, на базе которой были проведены исследования, наблюдения и т.д.

4. Текст статьи и материалы к ней должны быть отредактированы и проверены автором. Содержание статьи должно иметь практическую направленность. К статье должны быть приложены все используемые в работе таблицы, иллюстрации, список литературы и акт экспертизы.

- заглавия научных статей должны быть информативными.
- в заглавиях статей можно использовать только общепринятые сокращения.
- в переводе заглавий статей на английский язык не должно быть никаких транслитераций, кроме непереводаемых названий собственных имен, приборов и других объектов, имеющих собственные названия; также не используется непереводаемый сленг.
- в списке литературы должно быть не менее 7 ссылок. Авторы несут ответственность за точность ссылок. Список цитированной литературы подается в соответствии с общепринятыми правилами оформления.

Для регистрации статьи в наукометрических базах необходимо подготовить дополнительный список литературы на английском языке в виде отдельного файла в таком формате:

ФИО авторов. год. Название статьи. Источник. Том (если есть); номер: страницы.

Пример указан ниже.

Пример цитированной литературы в соответствии с общепринятыми правилами оформления	Пример цитированной литературы для регистрации в наукометрических базах
Astley S.J. Measuring the facial phenotype of individuals with prenatal alcohol exposure: correlations with brain dysfunction / S.J. Astley, S.K. Clarren // Alcohol Alcohol. – 2001. – V. 36. – P. 147–159.	Astley SJ, Clarren SK. 2001. Measuring the facial phenotype of individuals with prenatal alcohol exposure: correlations with brain dysfunction. Alcohol Alcohol. 36:147–159.
Maternal First-Trimester Enterovirus Infection and Future Risk of Type 1 Diabetes in the Exposed Fetus / H.R. Viskari, M. Roivainen, A. Reunanen [et al.] // Diabetes Care. 2012 Jun;35(6):1328–32.	Viskari HR, Roivainen M, Reunanen A et al. 2012, Jun. Maternal First-Trimester Enterovirus Infection and Future Risk of Type 1 Diabetes in the Exposed Fetus. Diabetes Care. 35(6):1328–32.

5. К статье следует приложить рефераты на украинском, русском и английском языках с обязательным указанием фамилий и инициалов авторов на этих языках. Объем резюме не должен превышать 200–250 слов. Обязательно указываются «ключевые слова» (от 3 до 8 слов) в порядке значимости, способствующие индексированию статьи в информационно-поисковых системах. Резюме является независимым от статьи источником информации. **Резюме к оригинальной статье должно быть структурированным: а) цель исследования; б) материалы и методы; в) результаты; г) заключение.** Все разделы в резюме должны быть выделены в тексте жирным шрифтом.

Для остальных статей (обзор, лекции, обмен опытом и др.) резюме должно включать краткое изложение основной концепции статьи и ключевые слова.

6. Требования к иллюстративному материалу:

- Иллюстрация может быть подана в виде: фотографии, слайда, рентгенограммы, электронного файла.
- Иллюстрация должна быть подготовлена на высоком качественном уровне.
- Поданные иллюстрации должны соответствовать основному смыслу статьи.
- Иллюстрация должна быть максимально свободна от надписей, которые следует перенести в подпись к ней.

- Подписи к иллюстрациям подаются на листе бумаги в конце статьи.
- Каждая иллюстрация должна иметь общее название.
- Иллюстрации следует передавать в отдельном конверте с указанием названия статьи и Ф.И.О. автора.
- В статье следует указать место, где, по мнению автора, желательно было бы поместить иллюстрацию.
- Иллюстрация, поданная в электронном виде, должна иметь разрешение не менее 300 dpi (масштаб 1:1).
- 7. Таблицы должны быть компактными. Название столбцов и строк должны соответствовать их содержанию, текст подается без сокращений.

8. В статье не допускается сокращения слов, кроме общепринятых в научной литературе. Все измерения подаются в системе единиц СИ.

9. Статья должна содержать практические выводы и рекомендации для клиницистов.

10. Редакция оставляет за собой право редактировать статьи.

11. При несоблюдении указанных требований оформления статьи, редакция возвращает ее авторам без рассмотрения.

12. Статья должна быть записана в формате WORD-97, 98, 2000–2003; размер шрифта — 12 пунктов.

13. Материалы статей, принятых к печати (рукописи, иллюстрации, дискеты), не возвращаются.

Статьи просим присылать по адресу:

03039, Киев, а/я 36, Редакция журнала «Здоровье женщины»;
e-mail: office@zdr.kiev.ua. Тел./факс: (044) 220-15-41, 220-15-43.

Передменструальний синдром: раціональні підходи до негормональної терапії

О.В. Кравченко

ВДНЗУ «Буковинський державний медичний університет», м. Чернівці

Мета дослідження: розроблення раціональних ефективних методів негормонального лікування передменструального синдрому (ПМС).

Матеріали та методи. Під спостереженням знаходилися 35 жінок у віці 23–38 років. Діагноз ПМС встановлювали на підставі загальноклінічних, клініко-лабораторних, інструментальних методів дослідження, а також консультування психолога і психіатра.

Оцінювання ефективності лікування проводили за даними ПМС-щоденників шляхом порівняння інтенсивності 18 симптомів, виражених у балах, у динаміці лікування.

З метою корекції симптомів ПМС була запропонована медикаментозна терапія, яка окрім антипростагландинів за традиційною схемою включала венотонік Нормовен, препарати магнію (Магнікум) та рослинні чаї. Лікування проводили у II фазі протягом трьох менструальних циклів.

Результати. Установлено, що середній сумарний показник ПМС-щоденників перед початком лікування становив $23,4 \pm 6,7$ бала, після лікування – $10,1 \pm 7,2$ бала.

Позитивний ефект від лікування через 1 міс відзначали 28,6% респондерів, після закінчення лікування частка респондерів становила 68,6%, середній сумарний показник ПМС-щоденників яких знизився на 40% і більше порівняно з вихідними даними.

За даними СПМН-опитувальників: після 3 міс лікування значне покращання стану відбулося у 20 (57,1%) пацієнток, покращання не відзначали 15 (42,9%) жінок.

Заключення. Проведені дослідження засвідчили, що під час лікування передменструального синдрому, враховуючи різноманітність симптомів, раціональним є індивідуальний підхід до призначення медикаментозної терапії. Однак використання таких медикаментозних засобів, як лактат магнію (Магнікум), венотонік Нормовен, дозволяє збільшити ефективність терапії передменструального синдрому у переважній більшості (68,6%) пацієнтів.

Ключові слова: передменструальний синдром, негормональне лікування.

Передменструальний синдром (ПМС) характеризується патологічним симптомокомплексом, який проявляється нейропсихічними, вегетативно-судинними та обмінно-ендокринними порушеннями у II фазі менструального циклу. ПМС є результатом взаємодії циклічних змін рівнів яєчникових стероїдів, центральних нейротрансмітерів та вегетативної нервової системи [4, 9].

Частота ПМС варіабельна залежно від віку жінки. У віці до 30 років частота даного синдрому становить 20%, після 30 років ПМС діагностують приблизно у кожної другої пацієнтки. Крім того, ПМС частіше спостерігається у емоційно лабільних жінок астеничної тілобудови з дефіцитом маси тіла [2]. До предикторів ПМС належать стресові ситуації, нейроінфекції, ускладнені пологи та аборти, різні травми та оперативні втручання. Певну роль у виникненні ПМС відіграє і преморбідний фон, обтяжений різними гінекологічними та екстрагенітальними захворюваннями.

ПМС спостерігається у жінок з регулярним овуляторним циклом, тобто формування повноцінного жовтого тіла є однією з важливих умов його розвитку. Однак про недостатню секрецію прогестерону у II фазі менструального циклу повідомляє переважна більшість науковців. Визначальним у генезі ПМС вважається не стільки рівень статевих гормонів, скільки його коливання протягом менструального циклу. Доведено, що естрогени та прогестерон здійснюють значний модулювальний вплив на центральну нервову систему шляхом генних механізмів прямого впливу на мембрану нейронів та їхню синаптичну функцію, причому як у центрах, відповідальних за діяльність репродуктивної системи, так і в лімбічних відділах мозку, що регулюють емоції, поведінку та сон [2, 8].

Оскільки простагландини є універсальними гормонами, які синтезуються практично в усіх органах і тканинах, порушення їхнього синтезу може проявлятися багатьма різними симптомами. Чимало симптомів ПМС подібні до стану гіперпростагландинемії.

Сьогодні також доведена роль дефіциту магнію у патофізіології ПМС. Магній – найважливіший мікроелемент, який бере участь у багатьох життєво важливих фізіологічних процесах організму [3, 6, 7]. Магній є природним антистресовим фактором, гальмуючи розвиток процесів збудження у ЦНС, знижуючи чутливість до зовнішнього впливу. В умовах дефіциту магнію знижується поріг збудливості клітин, що проявляється емоційною лабільністю, порушенням сну, тахікардією, підвищенням артеріального тиску. Важлива роль магнію і в медіаторному обміні, за його дефіциту може розвиватися депресія, порушення концентрації уваги та пам'яті [1, 11]. Нормальний рівень магнію є визначальною константою, яка контролює здоров'я людини [10]. Дефіцит магнію в організмі спричинюють такі фактори, як незбалансоване харчування, використання очищеної питної води тощо.

Отже, сьогодні патогенез ПМС представляється як наслідок дисфункції різних відділів ЦНС і виникає у результаті дії несприятливих факторів у жінок з вродженою чи набутою неповноцінністю гіпоталамо-гіпофізарної системи.

Залежно від переважання тих чи інших симптомів у клінічній картині, виділяють чотири форми ПМС [5]:

- нейропсихічну,
- набрякову,
- цефалгічну,
- кризову.

Ураховуючи кількість симптомів ПМС, їхню тривалість та вираженість, розрізняють легку та тяжку форми. Симптомокомплекс ПМС різноманітний, суттєво знижує якість життя пацієнток, 15–20% яких потребують медикаментозної терапії.

Мета дослідження: розроблення раціональних ефективних методів негормонального лікування ПМС.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Під нашим спостереженням знаходилися 35 жінок у віці 23–38 років. Діагноз ПМС встановлювали на підставі загальноклінічних, клініко-лабораторних, інструментальних методів дослідження, а також консультування психолога і психіатра.

Критеріями виключення з групи дослідження було гормональне лікування жінок протягом останніх 6 міс, наявність у них захворювань ендокринної системи, травного тракту та нирок, грудної залози, а також психічної патології.

Оцінювання ефективності лікування проводили за даними ПМС-щоденників шляхом порівняння інтенсивності 18 симптомів, виражених у балах. Аналізували також зміни середнього сумарного показника ПМС-щоденників після 1-го і 2-го менструального циклу у період лікування порівняно з вихідним станом. На підставі ПМС-щоденників у динаміці лікування визначали частку респондерів, середній сумарний показник у яких зменшувався на 40%. Порівнювали і зміну середнього сумарного показника шкали самооцінки симптомів передменструального напруження (за СПМН-опитувальником) після трьох циклів лікування порівняно з вихідними даними.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

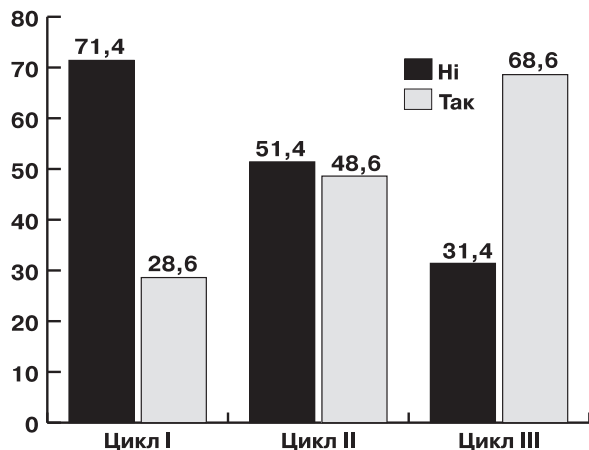
Середній вік жінок у дослідженій групі становив $29,1 \pm 2,0$ року.

Аналіз даних менструального анамнезу засвідчив, що у переважної більшості обстежених (30 пацієнток – 85,7%) менструація почалася у 13–14 років, пізніше менархе (після 15 років) було відзначено у 5 (14,3%) жінок. Становлення регулярних менструацій відбулося у 27 (77,1%) пацієнток у терміні до 1 року, у 8 (22,9%) жінок менструальний цикл став регулярним протягом 1,4 року. Двадцять одна (60%) з обстежених жінок мала в анамнезі 2 і більше вагітностей, повторнороділь було 16 (45,7%) жінок. Аборти в анамнезі відзначали 26 (74,3%) жінок, ускладнення під час пологів – у 7 (20%) пацієнток.

Аналіз гінекологічного анамнезу засвідчив, що 8 (51,4%) обстежених у минулому мали ерозію шийки матки, запальні захворювання придатків матки спостерігалися у 13 (37%) жінок, вульвовагініти – у 31 (88,5%), кісти і кістими яєчників – у 8 (22,9%) пацієнток.

Соматичний анамнез був обтяжений у 4 (11,4%) жінок, 2 (5,7%) обстежених хворіли на хронічний бронхіт, така сама кількість пацієнток страждала на вегетосудинну дистонію.

Найбільш частими клінічними ознаками ПМС у жінок досліджуваної групи були дратівливість – 34 (97%) жінки, порушення харчової поведінки – 32 (91,4%) жінки, депресія – 30 (85,7%) жінок, агресивність – 20 (57,1%) жінок, мастодинія, масталгія – 32 (91,4%) жінки, метеоризм – 31 (88,6%) жінка, біль униз живота – 29 (82,8%) жінок, набряки – 25 (71,4%) жінок, головний біль – 26 (74,3%) жінок.



Мал. 1. Кількість респондерів (%), розрахована на підставі ПМС-щоденників у динаміці лікування

Аналіз клінічної симптоматики засвідчив, що легку форму ПМС діагностували у 30 (85,7%) жінок і лише у 5 (14,3%) жінок – тяжку форму ПМС.

З метою корекції симптомів ПМС жінкам було рекомендовано харчування, багате на вітаміни, з дотриманням дієти у II фазу менструального циклу, яка виключала споживання шоколаду, кави, гострої та солоної їжі. Обов'язковою була і нормалізація режиму праці та відпочинку.

Запропонована медикаментозна терапія окрім антипростагландинів за традиційною схемою включала: венотонік Нормовен (діюча речовина діосмін – 450 мг, гесперидин – 50 мг) – по 1 таблетці 2 рази на добу протягом 14 днів до менструації. Діосмін є природним біофлавоноїдом, вилученим шляхом екстрагування з рослин роду Rutaceae. Даний препарат забезпечує капіляропротективну, протинабрякову, вено- і лімфостимулювальну дію. Він підвищує венозний тонус, поліпшує мікроциркуляцію та зменшує проникність капілярів і підвищує їхню резистентність. Нормовен швидко абсорбується з травного тракту. Час досягнення його максимальної дії становить 6 год, період напіввиведення – 11 год.

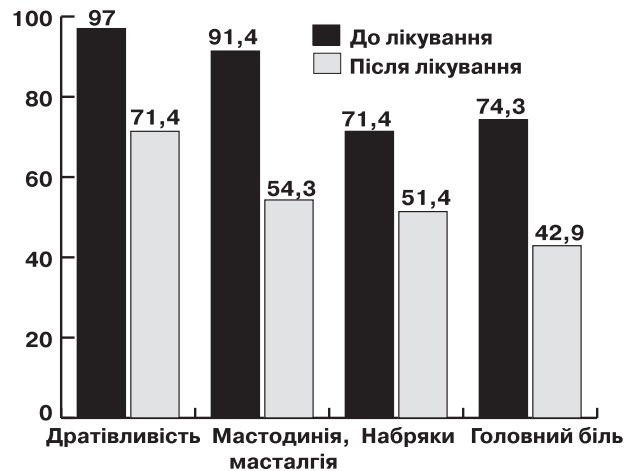
З метою усунення та профілактики дефіциту магнію, як правило, зумовленого незбалансованим харчуванням, ми призначали органічні солі магнію, а саме – препарат Магнікум – по 1 таблетці 3 рази на день протягом 2 тиж перед менструацією. Магній є природним антистресовим фактором, гальмує процеси збудження ЦНС, відіграє значну роль у медіаторному обміні, бере участь в енергетичних реакціях організму.

Екстракт трави звіробою продірявленого як альтернатива синтетичним антидепресантам – по 2–3 чашки чаю на день протягом декількох тижнів. Лікування проводили протягом трьох менструальних циклів.

Клінічне оцінювання ефективності лікування проводили на підставі середніх сумарних показників ПМС-щоденників після I, II та III циклів порівняно з вихідними даними. Так, середній сумарний показник ПМС-щоденників перед початком лікування варіював від 12,9 бала до 45,9 бала та у середньому становив $23,4 \pm 6,7$ бала; після лікування показник знизився і коливався від 0,0 до 34,3 бала і в середньому становив $10,1 \pm 7,2$ бала.

Оцінювали також такий показник, як кількість жінок (респондерів), у яких досягнуто клінічне покращання більше як на 40% в динаміці лікування (мал. 1).

Позитивний ефект від лікування (мал. 2) через 1 міс відзначали 28,6% респондерів, після закінчення лікування частка респондерів становила 68,6%, середній сумарний показник ПМС-щоденників яких знизився на 40% і більше порівняно з вихідними даними.



Мал. 2. Зміна симптомів ПМС у динаміці лікування, %

За даними СПМН-опитувальників: після 3 міс лікування значне покращання стану відбулося у 20 (57,1%) пацієнток, покращання не відзначали 15 (42,9%) жінок.

Оцінюючи зміни окремих симптомів ПМС у динаміці лікування, було встановлено, зокрема, що частота мастодинії, масталгії зменшилась на 37,1%, дратівливості – на 25,6%, набряків – на 20%, головного болю – на 31,4%.

Предменструальный синдром: рациональные подходы к негормональной терапии **Е.В. Кравченко**

Цель исследования: разработка рациональных эффективных методов негормонального лечения предменструального синдрома (ПМС). **Материалы и методы.** Под наблюдением находились 35 женщин в возрасте 23–38 лет. Диагноз ПМС устанавливали на основании общеклинических, клинико-лабораторных, инструментальных методов исследования, а также консультирования психолога и психиатра.

Оценку эффективности лечения проводили по данным ПМС-дневников путем сравнения интенсивности 18 симптомов, выраженных в баллах, в динамике лечения.

С целью коррекции симптомов ПМС была предложена медикаментозная терапия, которая кроме антипроstagландинов по традиционной схеме включала венотоник Нормовен, препараты магния (Магникум), растительные чаи. Лечение проводили во II фазе в течение трех менструальных циклов.

Результаты. Установлено, что средний суммарный показатель ПМС-дневников перед началом лечения составлял $23,4 \pm 6,7$ балла, после лечения – $10,1 \pm 7,2$ балла.

Положительный эффект от лечения через 1 мес отмечали 28,6% респондеров, после окончания лечения доля респондеров составила 68,6%, средний суммарный показатель ПМС-дневников которых снизился на 40% и более по сравнению с исходными данными. По данным СПМН-опросников: после 3 мес лечения значительное улучшение состояния отмечали 20 (57,1%) пациенток, улучшения не отмечено у 15 (42,9%) женщин.

Заключение. Проведенные исследования установили, что при лечении предменструального синдрома, учитывая разнообразие симптомов, рациональным является индивидуальный подход к назначению медикаментозной терапии. Однако использование таких медикаментозных средств, как лактат магния (Магникум), венотоник Нормовен, позволяет увеличить эффективность терапии предменструального синдрома у подавляющего большинства (68,6%) пациенток.

Ключевые слова: предменструальный синдром, негормональное лечение.

ВИСНОВКИ

Проведені дослідження засвідчили, що під час лікування передменструального синдрому (ПМС), враховуючи різноманітність симптомів, раціональним є індивідуальний підхід до призначення медикаментозної терапії. Однак використання таких медикаментозних засобів, як лактат магнію (Магнікум), венотонік Нормовен, дозволяє збільшити ефективність терапії ПМС у переважної більшості (68,6%) пацієнтів.

Premenstrual syndrome: rational approaches to non-hormonal therapy **O.V. Kravchenko**

The objective: is the development of rational effective methods of non-hormonal therapy of premenstrual syndrome.

Materials and methods. Under observation, there were 35 women 23–38 years aged. The diagnosis of premenstrual syndrome was established on the basis of general clinical, laboratory, instrumental research methods and consultancy by psychologist and psychiatrist.

Evaluation of the effectiveness of treatment was carried out according to PMS-diaries by comparing the intensity of 18 symptoms expressed in points in the dynamics of treatment.

For the purpose of correcting the symptoms of premenstrual syndrome, drug therapy was proposed, which in addition to antiprostaglandins according to the traditional scheme included venotonic Normoven, magnesium preparations (Magnikum), herbal teas. Treatment was carried out during II phase in the course of 3 menstrual cycles.

Results. It was found that the average total index of PMS-diaries before the start of treatment was $23,4 \pm 6,7$ points, after treatment – $10,1 \pm 7,2$ points.

A positive effect of treatment after 1 month was recorded by 28.6% of respondents, after the ending of treatment the share of respondents was 68.6%, the average total PMS-diary index decreased by 40% or more in comparing with the initial data.

According to CINM-questionnaires: after 3 months of treatment 20 (57.1%) patients showed significant improvement, 15 (42.9%) women without significant changes.

Conclusion. Studies have shown that the treatment of premenstrual syndrome should be individualized. However, the use of such medications as magnesium lactate (Magnikum), Normoven venotonics allows to increase the effectiveness of the therapy of premenstrual syndrome in 68.8% of patients.

Key words: premenstrual syndrome, non-hormonal therapy.

Сведения об авторе

Кравченко Елена Викторовна – Кафедра акушерства, гинекологии и перинатологии ВГУЗУ «Буковинский государственный медицинский университет», 58002, г. Черновцы, Театральная площадь, 2; тел.: (03722) 4-44-01. E-mail: akusherstvo2@bsmu.edu.ua

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

- Блинов Д.В. Общность ряда нейробиологических процессов при расстройствах деятельности ЦНС / Д.В. Блинов // Эпилепсия и пароксизмальные состояния. – 2011. – № 2. – С. 28–33.
- Дижевская Е.В. Инновационные подходы к решению практических задач в гинекологии / Е.В. Дижевская, Д.В. Блинов // Акушерство, гинекология и репродукция. – 2011. – № 3. – С. 35–44.
- Лебедев В.В. Клиническая оценка дефицита магния у женщин с предменструальным синдромом / В.В. Лебедев, В.М. Пашков, П.В. Буданов // Вопросы акушерства, гинекологии и перинатологии. – 2008. – № 7 (1). – С. 20–25.
- Прилепская В.Н. Предменструальный синдром / В.Н. Прилепская, Е.А. Межевитинова // Гинекология. – 2005. – № 7 (4). – С. 214–219.
- Серов В.Н. Предменструальный синдром: тактика ведения пациенток в амбулаторно-поликлинической практике / В.Н. Серов, В.Л. Тютюнник, М.А. Твердикова // Русский медицинский журнал. – 2010. – № 19. – С. 1157–1162.
- Серов В.Н. Применение препаратов магния в акушерской практике / В.Н. Серов, В.Л. Тютюнник, М.А. Твердикова // Русский медицинский журнал. – 2011. – № 5. – С. 352–355.
- Томилова И.К. Коррекция дефицита магния и пиридоксина: клинико-фармакологические перспективы / И.К. Томилова, И.Ю. Торшин, О.А. Громова // Доктор.Ру. – 2010. – № 7 (58). – С. 37–43.
- Торшин И.Ю. Механизмы антистрессового и антидепрессантного действия магния и пиридоксина / И.Ю. Торшин, О.А. Громова, Е.И. Гусев // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2009. – № 11. – С. 100–104.
- Тумилович Л.Г. Справочник гинеколога-эндокринолога / Л.Г. Тумилович, М.А. Геворкян. – М.: Практическая медицина, 2009. – 202 с.
- Oxidant/antioxidant status in premenstrual syndrome / [Duvar C.I., Cumaoglu A., Turhan N.O., Karasu C., Kafali H.]. // Arch. Gynecol. Obstet. – 2011. – № 283 (2). – P. 299–304.
- Whelan A.M. Herbs, vitamins and minerals in treatment of premenstrual syndrome: a systematic review / A.M. Whelan, T.M. Jergens, H. Naylor // Can. J. Clin. Pharmacol. – 2009. – № 16 (1). – С. 407–429.

Статья поступила в редакцию 14.11.17

Рациональний підхід до негормональної терапії передменструального синдрому



Використання медикаментозних засобів Магнікум та Нормовен дозволяє збільшити ефективність терапії передменструального синдрому у переважної (68,6%) більшості пацієнтів.

Перед застосуванням важно ознайомитись з інструкцією та проконсультуватись з лікарем. Інформація про лікарський засіб, призначена для розповсюдження серед медичних і фармацевтичних працівників на спеціалізованих семінарах, конференціях, симпозиумах з медичної тематики.
ПАТ «Київський вітамінний завод». 04073, Україна, м. Київ, вул. Копилівська, 38.



КИЇВСЬКИЙ ВІТАМІННИЙ ЗАВОД
Якість Без компромісів!

Оценка показателей ультразвуковых исследований женщин с пролапсом половых органов и недержанием мочи после проведенного лечения

А.А. Люлько

ГУ «Запорожская медицинская академия последипломного образования Министерства здравоохранения Украины»

Цель исследования: определение нормы УЗ-показателей и их динамики в послеоперационный период у пациенток после коррекции пролапса органов малого таза (ПОМТ) и стрессового недержания мочи (СНМ).

Материалы и методы. Проведено обследование 85 пациенток, у которых выявлены ПОМТ и СНМ. Женщины были разделены на группы согласно стадии ПОМТ и СНМ: 2-я группа – 32 пациентки с ПОМТ I и II стадии и СНМ 2а, 2б типов легкой и средней степени тяжести; 3-я группа (основная) – 53 пациентки с ПОМТ III и IV стадии и СНМ 3-го типа средней и тяжелой степени. Пациенткам данной группы в дальнейшем было проведено оперативное лечение согласно патенту на полезную модель № 109201.

Основная (3-я) группа включала: 3.1 группу – 28 женщин с ПОМТ III и IV стадии и СНМ 3-го типа средней и тяжелой степени без задержки мочеиспускания; 3.2 группу – 25 женщин с ПОМТ III и IV стадии и СНМ 3-го типа средней и тяжелой степени с задержкой мочеиспускания (хронической или острой). Обследовано 15 женщин без жалоб, которые вошли в контрольную группу (1-я группа).

Результаты. Изучение УЗ-показателей в динамике после проведения лечения у женщин с ПОМТ и СНМ позволило определить сроки восстановления анатомического положения органов малого таза, оценить эффективность проведенного лечения и реабилитации женщин.

Заключение. Согласно полученным данным, при увеличении заднего уретровезикального угла больше 114° на фоне ПОМТ и СНМ консервативное лечение данной патологии нецелесообразно. После проведения оперативного лечения по поводу ПОМТ и СНМ установлено, что УЗ-показатели нормализуются через 24 мес.

Ключевые слова: пролапс органов малого таза, недержание мочи, УЗ-показатели.

Проблема пролапса половых органов приобретает характер эпидемии [8], так как быстро распространяется, достигая 93% [1, 5–7]. При этом частота недержания мочи при пролапсе половых органов варьирует от 25 до 80% [2].

УЗИ является основным высокоэффективным методом диагностики пролапса органов малого таза (ПОМТ) и стрессового недержания мочи (СНМ), позволяющим провести полную диагностику, дифференциальную диагностику, определить показания к консервативному или оперативному лечению, оценить результаты проведенного лечения [4]. Несмотря на то что УЗИ существует длительное время, на сегодня нормативные показатели заднего уретровезикального угла (ЗУВУ), пубоуретрального угла (ПУУ), согласно данным ряда авторов, значительно разнятся [3, 4]. Следовательно, требуется дальнейшее изучение этих параметров УЗИ при ПОМТ и СНМ для более полного понимания причин, патогенеза СНМ при ПОМТ, объема вмешательства.

Цель исследования: определение нормы УЗ-показате-

лей и их динамики в послеоперационный период у пациенток после коррекции ПОМТ и СНМ.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведено обследование 85 пациенток, у которых выявлены ПОМТ и СНМ. Женщины были разделены на группы согласно стадии ПОМТ и СНМ:

– 2-я группа – 32 пациентки с ПОМТ I и II стадии и СНМ 2а, 2б типов легкой и средней степени тяжести;

– 3-я группа (основная) – 53 пациентки с ПОМТ III и IV стадии и СНМ 3-го типа средней и тяжелой степени. Пациенткам данной группы в дальнейшем было проведено оперативное лечение согласно патенту на полезную модель № 109201.

Основная (3-я) группа включала: 3.1 группу – 28 женщин с ПОМТ III и IV стадии и СНМ 3-го типа средней и тяжелой степени без задержки мочеиспускания; 3.2 группу – 25 женщин с ПОМТ III и IV стадии и СНМ 3-го типа средней и тяжелой степени с задержкой мочеиспускания (хронической или острой).

Обследовано 15 женщин без жалоб, которые вошли в контрольную группу (1-я группа).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В контрольной группе мы определили норму таких УЗ-показателей, как длина мочеиспускательного канала (ДМК) – $2,8 \pm 0,1$ (1,9–3,5) см, внутренний – $0,34 \pm 0,03$ (0,1–0,5) см и наружный – $0,9 \pm 0,1$ (0,7–1,2) см диаметры мочеиспускательного канала (ВДМК и НДМК), ЗУВУ – $95,1 \pm 1$ ($90-101^\circ$) и ПУУ – $40,1 \pm 1$ ($35-44^\circ$), активная $3,8 \pm 0,3$ (2–5) мм и пассивная $4,13 \pm 0,03$ (2–5) мм дислокации мочеиспускательного канала (АДМК и ПДМК).

Установлено, что у пациенток с ПОМТ III и IV стадии и СНМ (группы 3.1 и 3.2) и у 9 женщин с ПОМТ I и II стадии и СНМ (группа 2) установлено значительное увеличение всех исследуемых параметров до проведения лечения. Согласно полученным данным УЗИ и ранее проведенного стандартного объема исследований принято решение о необходимости хирургического лечения.

При изучении УЗ-данных 2-й группы выявлено, что у 23 пациенток имеются наиболее приближенные к норме показатели УЗИ на фоне начальных стадий ПОМТ. На основании полученных результатов УЗИ (и ранее проведенного стандартного объема исследований) во 2-й группе у 23 пациенток принято решение о проведении консервативного лечения.

В связи с достижением положительного стойкого эффекта от проводимой консервативной терапии (3 мес) во 2-й группе принято решение об определении УЗ-показателей до и после лечения (табл. 1).

В связи с недостаточным эффектом от консервативной терапии у 9 пациенток проведено хирургическое лечение, после чего они были переведены в группу 3.1. После прове-

Таблица 1

Сравнение изменений УЗ-параметров у пациенток 2-й группы после проведения консервативного лечения

Показатель УЗИ	Группа 2, n=32			
	Эффект положительный, n=23		Эффект недостаточный, n=9	
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
ДМ, см	3,1±0,1(2,4-4,0) p<0,05	3,1±0,1 (2,5-4,0)	3,94±0,03 (3,8-4,0)	3,90±0,02 (3,8-4,0)
НДМК, см	0,95±0,1 (0,1-1,6) p>0,05	0,9±0,1 (0,2-1,4)	1,74±0,10 (1,5-2,1)	1,7±0,1 (1,5-2,0)
ВДМК, см	0,50±0,03 (0,3-0,8) p<0,05	0,50±0,03 (0,3-0,7)	0,93±0,10 (0,75-1,2)	0,9±0,1 (0,7-1,0)
ПДМК, мм	5,6±1,0 (0-9) p>0,05	5,3±1,0 (1-9)	11,4±10 (9-15)	11,6±1,0 (10-15)
АДМК, мм	4,8±0,3 (3-7) p<0,05	4,9±0,3 (3-7)	11,1±1,1 (7-15)	11,1±1,2 (7-15)
ЗУВУ, °	102,0±3,2 (74-113) p<0,05	99,0±11,1 (74-113)	126±1 (114-130)	126±6 (114-134)
ПУУ, °	52,2±1,0 (50-60) p<0,05	50,9±1,0 (48-58)	62,9±1,0 (60-65)	61,3±1,0 (58-65)
p		p>0,05	p<0,05	p>0,05

Таблица 2

Динамика изменения УЗ-параметров у пациенток группы 3.1 в послеоперационный период

Показатель	До операции	На 7-е сутки после операции	Через 1 мес после операции	Через 3 мес после операции	Через 6 мес после операции	Через 12 мес после операции	Через 24 мес после операции
ДМК, см	3,5±0,1 (2,4-4,2) p<0,05	2,9±0,04 (2,7-3,8) p<0,05	2,9±0,04 (2,6-3,2) p>0,05	2,9±0,03 (2,6-3,2) p>0,05	2,9±0,03 (2,6-3,2) p>0,05	2,9±0,03 (2,6-3,3) p>0,05	3±0,03 (2,7-3,2) p<0,05
НДМК, см	1,3±0,1 (0,7-1,73) p<0,05	0,8±0,1 (0,2-1,2) p<0,05	0,8±0,1 (0,3-1,2) p>0,05	0,8±0,04 (0,3-1,1) p>0,05	0,8±0,04 (0,3-1,1) p>0,05	0,9±0,03 (0,4-1,1) p>0,05	0,8±0,03 (0,6-1,1) p<0,05
ВДМК, см	0,7±0,02 (0,5-0,9) p<0,05	0,4±0,02 (0,2-0,6) p<0,05	0,4±0,02 (0,2-0,5) p>0,05	0,3±0,01 (0,2-0,5) p<0,05	0,3±0,01 (0,2-0,5) p>0,05	0,4±0,01 (0,3-0,5) p<0,05	0,4±0,01 (0,2-0,5) p>0,05
ПДМК, мм	6,1±0,2 (5-8) p<0,05	3,8±0,2 (0-5) p<0,05	3,6±0,2 (0-5) p>0,05	3,6±0,2 (2-5) p>0,05	3,6±0,2 (0-5) p>0,05	3,7±0,3 (0-5) p>0,05	3,7±0,2 (1-5) p>0,05
АДМК, мм	8,7±0,4 (6-13) p<0,05	3,4±0,2 (2-5) p<0,05	3,5±0,2 (2-5) p>0,05	3,4±0,2 (2-5) p>0,05	3,8±0,3 (2-7) p>0,05	3,8±0,2 (2-6) p>0,05	3,8±0,2 (2-5) p>0,05
ЗУВУ, °	125,1±1,5 (105-138) p<0,05	(91-100) (91-100) p<0,05	96,8±1 (91-101) p<0,05	95,3±1 (91-101) p>0,05	95,4±1 (91-105) p>0,05	94,7±1 (91-101) p>0,05	94,6±1 (91-101) p>0,05
ПУУ, °	52,5±1 (35-59) p<0,05	43,7±1,5 (34-56) p<0,05	39,6±1 (34-45) p<0,05	39,3±1 (36-43) p>0,05	39,3±1 (36-44) p>0,05	39,5±1 (36-45) p>0,05	39,9±1 (36-45) p>0,05
Количество пациенток, n	28	28	28	28	27	26	25

денного оперативного лечения у пациенток установлено достоверное восстановление до нормы УЗ-показателей. Следует отметить, что благодаря детальному УЗИ стало очевидно, что при ЗУВУ свыше 114° проведение консервативного лечения нецелесообразно.

Наблюдения за динамикой УЗ-показателей достовернее при изучении на протяжении более длительного времени. В связи с этим динамика изменения УЗ-показателей была проанализирована в группах 3.1 и 3.2, так как длительность диспансеризации составила 24 мес.

С помощью УЗИ вагинальным датчиком были отмечены изменения таких УЗ-параметров, как ДМК, ВДМК и НДМК, ЗУВУ и ПУУ, АДМК и ПДМК на 7-е сутки и через 1, 3, 6, 12, 24 мес после операции.

Согласно полученным данным (табл. 2), в группе 3.1 зафиксировано достоверное изменение всех УЗ-параметров на 7-е сутки после оперативного лечения. Через месяц после проведенного лечения отмечается достоверное изменение ЗУВУ и ПУУ, которые в дальнейшем в течение 24 мес достоверно не изменяются. Показатели ВДМК достоверно изменяются через 3 и 12 мес, НДМК и ДМК – через 24 мес после операции.

Согласно полученным данным (табл. 3), из УЗ-параметров пациенток в группе 3.2 на 7-е сутки после проведенного хирургического лечения зафиксировано достоверное изменение ПДМК, АДМК, ЗУВУ, ПУУ. Достоверные изменения ДМК выявлены через 1 мес, НДМК и АДМК – через 24 мес, ВДМК – через 6 и 12 мес после оперативного вмешательства.

Динамика изменения УЗ-параметров у пациенток группы 3.2 в послеоперационный период

Показатель	До операции	На 7-е сутки после операции	Через 1 мес после операции	Через 3 мес после операции	Через 6 мес после операции	Через 12 мес после операции	Через 24 мес после операции
ДМК, см	2,5±0,1 (1,8-3,5) p<0,05	3,2±0,1 (2,5-3,7) p<0,05	2,7±0,1 (2,0-3,7) p<0,05	2,5±0,1 (2,0-3,5) p>0,05	2,3±0,1 (2,0-3,2) p>0,05	2,4±0,1 (2,0-3,0) p>0,05	2,5±0,1 (2,1-3,0) p>0,05
НДМК, см	2,3±0,2 (0,5-3,5) p<0,05	2,3±1 (0,9-3,7) p>0,05	2,2±0,1 (0,9-3,4) p>0,05	2,1±0,1 (0,9-3,1) p>0,05	2,1±0,1 (0,9-3) p>0,05	1,9±0,1 (0,9-2,8) p>0,05	1,5±0,04 (1-2,1) p<0,05
ВДМК, см	0,6±0,1 (0,2-1,53) p<0,05	0,5±0,04 (0,2-0,8) p>0,05	0,5±0,04 (0,2-0,9) p<0,05	0,5±0,03 (0,3-0,9) p>0,05	0,4±0,02 (0,2-0,6) p<0,05	0,3±0,01 (0,2-0,3) p<0,05	0,3±0,01 (0,2-0,3) p>0,05
ПДМК, мм	7,2±0,2 (5-9) p<0,05	4,2±0,2 (1-5) p<0,05	4±0,2 (1-5) p>0,05	3,9±0,2 (2-5) p>0,05	4,1±0,2 (2-5) p>0,05	4,4±0,1 (3-5) p>0,05	4,3±0,1 (3-5) p>0,05
АДМК, мм	7,4±1 (2-12) p<0,05	4,7±0,2 (2-7) p<0,05	4,3±0,2 (2-5) p>0,05	4,2±0,2 (3-5) p>0,05	4,8±0,3 (3-8) p<0,05	4,1±0,2 (3-5) p>0,05	3,4±0,2 (2-5) p<0,05
ЗУВУ, °	134,4±3 (101-159) p<0,05	95,9±1,3 (90-116) p<0,05	96,5±1,1 (91-106) p>0,05	101,2±3,4 (92-176) p>0,05	96,6±1 (91-101) p>0,05	95,4±1 (91-102) p>0,05	94,9±1 (91-101) p>0,05
ПУУ, °	53,1±1 (40-60) p<0,05	46,8±1,1 (41-60) p<0,05	46,2±1 (42-54) p>0,05	43,1±0,4 (40-48) p<0,05	42,9±0,3 (40-48) p>0,05	43±0,3 (41-48) p>0,05	42,8±0,3 (41-45) p>0,05
Количество пациенток, n	25	25	25	25	25	24	23

Согласно полученным УЗ-данным в послеоперационный период (см. табл. 2 и 3) на 7-е сутки после оперативного вмешательства в группе 3.1 ДМК уменьшилась на 16,4%, а в группе 3.2 увеличилась на 23,98%. Однако согласно контрольным данным, полученным через 24 мес после операции, в группе 3.1 ДМК уменьшилась на 14,7% по отношению к данным до операции, а в группе 3.2 уменьшились на 0,8%. НДМК и ВДМК в группе 3.1 уменьшились на 7-е сутки после хирургического лечения на 36,43% и 37,88% соответственно, при контроле через 24 мес – на 34,88% и 45,45% соответственно. В группе 3.2 НДМК на 7-е сутки после операции увеличился на 0,43%, а через 24 мес после операции уменьшился на 35,06%. В группе 3.2 ВДМК на 7-е сутки после оперативного вмешательства уменьшился на 28,57% и через 24 мес уменьшился на 57,14%. При изучении полученных УЗ-данных в группе 3.1 ПДМК на 7-е сутки после операции уменьшилась на 38,22% и через 24 мес – на 38,71%, а АДМК – на 60,6% и 56,68% соответственно. В группе 3.2 ПДМК уменьшилась на 42,22% на 7-е сутки после оперативного вмешательства, а через 24 мес – на 40,83%; АДМК уменьшилась на 36,56% и 53,9% соответственно. Показатели ЗУВУ на 7-е сутки после операции в группе 3.1 и 3.2 уменьши-

лись на 19,95% и 28,63% соответственно, а через 24 мес – на 24,41% и 29,38% соответственно. На 7-е сутки после оперативного лечения в группе 3.1 ПУУ уменьшился на 16,68%, а в группе 3.2 – на 11,83%, а через 24 мес в группе 3.1 ПУУ уменьшился до 23,98%, а в группе 3.2 – до 19,4%.

Следует отметить, что УЗИ является доступным, высокоинформативным методом диагностики ПОМТ и ассоциированного с ним СНМ. Однако решающее значение в выборе метода лечения, определении «границы» консервативной терапии и объема оперативного вмешательства остается за комплексной диагностикой.

ВЫВОДЫ

Согласно полученным данным, при увеличении заднего уретровезикального угла больше 114° на фоне ПОМТ и СНМ консервативное лечение данной патологии нецелесообразно. После проведения оперативного лечения по поводу ПОМТ и СНМ установлено, что УЗ-показатели нормализовались через 24 мес.

Перспектива дальнейших исследований: применение полученных УЗ-данных для оценки эффективности проведенного лечения и реабилитации пациенток.

Оцінка показників ультразвукового дослідження у жінок з пролапсом статевих органів і нетриманням сечі після проведеного лікування А.О. Люлько

Мета дослідження: визначення норми УЗ-показників і їхньої динаміки у післяопераційний період у пациенток після корекції пролапсу органів малого таза (ПОМТ) і стресового нетримання сечі (СНС). **Матеріали та методи.** Проведено обстеження 85 пациенток, у яких виявлені ПОМТ і СНС. Жінки були розподілені на групи відповідно до стадії ПОМТ і СНМ: 2-а група – 32 пацієнтки з ПОМТ І та ІІ стадії і СНМ 2а, 2б типів легкого та середнього ступеня тяжкості; 3-я група (основна) – 53 пацієнтки з ПОМТ ІІІ і ІV стадії і СНМ 3-го типу середнього та важкого ступеня. Пацієнткам даної групи у подальшому було проведено оперативне лікування згідно з патентом на корисну модель № 109201. Основна (3-я) група включала: 3.1 групу – 28 жінок з ПОМТ ІІІ і

ІV стадії і СНМ 3-го типу середнього та важкого ступеня без затримки сечовипускання; 3.2 групу – 25 жінок з ПОМТ ІІІ і ІV стадії і СНМ 3-го типу середнього та важкого ступеня із затримкою сечовипускання (хронічною або гострою). Обстежено 15 жінок без скарг, які увійшли у контрольну групу (1-а група).

Результати. Вивчення УЗ-показників у динаміці після проведення лікування у жінок з ПОМТ і СНМ дозволило визначити терміни відновлення анатомічного положення органів малого таза, оцінити ефективність проведеного лікування і реабілітації жінок. **Заключення.** Згідно з отриманими даними, у разі збільшення заднього уретровезикального кута більше 114° на тлі ПОМТ і СНС консервативне лікування даної патології недоцільно. Після проведення оперативного лікування з приводу ПОМТ і СНС встановлено, що УЗ-показники нормалізуються через 24 міс.

Ключові слова: пролапс органів малого таза, нетримання сечі, УЗ-показники.

Evaluation of indicators of ultrasound studies of women with prolapse of genital organs and urinary incontinence after treatment
A.O. Lyulko

The objective: definition of the norm of ultrasound indicators and their dynamics in the postoperative period in patients after correction of prolapse of pelvic organs (POP) and stress incontinence (SUI).

Materials and methods. 85 patients with POP and SUI were observed. These women were divided into groups according to the stage of POP and SUI: group 2 – 32 patients with I and II stages of POP and SUI 2a, 2b types of light and moderate severity; group 3 (main) – 53 patients with III and IV stages of POP and SUI type 3 moderate and severe severity. This group of patients subsequently undergone operative treatment according to the patent for utility model No. 109201.

The main group (3rd group) included: 3.1 group – 28 women with III and IV stages of POP and SUI type 3 moderate and severe severity without delay in urination; 3.2 group – 25 women with III and IV stages of POP and SUI type 3 moderate and severe severity with delay of urination (chronic or acute). 15 women were examined without complaints, who entered the control group (1st group).

Results. The study of ultrasound indicators in the dynamics after treatment in women with POP and SUI made it possible: to determine the recovery period for the anatomical position of the pelvic organs, assess the effectiveness of the treatment and rehabilitation of women.

Conclusion. According to the data obtained, with an increase in the posterior urethro-vesic angle greater than 114° with POP and SUI, conservative treatment of this pathology is inexpedient. After the operative treatment of women with POP and SUI, the ultrasound indicators recovered after 24 months.

Key words: pelvic organ prolapse, urinary incontinence, ultrasound

Сведения об авторе

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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Проплап тазовых органов у женщин: этиология, патогенез, принципы диагностики: пособие для врачей / В.Ф. Беженарь [и др.]; под ред. Э.К. Айламазяна. – СПб.: Изд-во Н-Л, 2010. – 48 с.
2. Гинекология: национальное руководство / под общ. ред. В.И. Кулакова, И.Б. Манухина, Г.М. Савельевой. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011. – 1088 с.
3. Перинеология: Болезни женской промежности в акушерско-гинекологических, сексологических, урологических, проктологических аспектах / под ред. В.Е. Радзинского. – М.: ООО «Медицинское информационное агентство», 2006. – 336 с.: ил., табл.
4. Ультразвуковая диагностика пролапса гениталий и недержания мочи у женщин / М.А. Чечнева [и др.]; под общ. ред. В.И. Краснопольского. – М.: МЕДпресс-информ, 2016. – 136 с.: ил.
5. Bai S.W. Pelvic organ prolapse and connective tissue abnormalities in Korean women / S.W. Bai, B.H. Choe, J.Y. Kim, K.H. Park // J. Reprod Med. – 2002. – Vol. 47, № 3. – P. 231–234.
6. Hendrix S.L. Pelvic organ prolapse in the Women's Health Initiative: gravity and gravidity / S.L. Hendrix, A. Clark, I. Nygaard, A. Aragaki, V. Barnabei // Am. J. Obstet. Gynecol. – 2002. – Vol. 186. – P. 1160–1166.
7. Incontinence: 5th International Consultation on Incontinence / ed. by P. Abrams, L. Cardozo, S. Khoury, A. Wein // Paris, France: Health Publications, 2013. – 1880 p.
8. Palm S. Pelvic Organ Prolapse: The Silent Epidemic / S. Palm. – Strategic Book Publishing, 2012. – 76 p.

Статья поступила в редакцию 07.11.17

УТОЧНЕНИЯ

В журналі «Здоровье женщины», №8 (124), 2017 на стор. 108 була допущена помилка.
Авторів статті слід читати так:

УДК 616-073:618.19:616-071

Цифровой томосинтез у діагностиці захворювань грудних залоз: розкіш чи необхідність?
(Аналітичний огляд літератури)

І.М. Дикан, Є.М. Божок, А.В. Гурандо, Т.М. Козаренко

ДУ «Інститут ядерної медицини та променевої діагностики НАМН України», м. Київ

Досвід лікування рецидивного неспецифічного вульвовагініту

С.Є. Косилова

ВДНЗУ «Буковинський державний медичний університет», м. Чернівці

Рецидивний неспецифічний вульвовагініт є актуальною медико-соціальною проблемою, позаяк призводить до розвитку фонових і передракових захворювань шийки матки, ендометриту, безплідності, позаматкової вагітності, ускладненого перебігу періоду гестації та пологів.

Мета дослідження: вивчення клінічної та мікробіологічної ефективності місцевого антисептика Фурасол та препарату Лактагель, що сприяє росту лактобацил і відновленню рН піхви у лікуванні жінок із рецидивним вульвовагінітом. **Матеріали та методи.** Проведене клініко-лабораторне дослідження ефективності комплексного застосування комбінованого місцевого антисептика Фурасол (фурагін розчинний – 0,1 г, натрію хлорид – 0,9 г) і вагінального гелю Лактагель (молочна кислота і глікоген) у лікуванні 25 жінок фертильного віку з хронічним рецидивним неспецифічним вульвовагінітом.

Результати. Комплексне застосування схеми фурагін розчинний (Фурасол) плюс Лактагель з метою лікування рецидивного неспецифічного вульвовагініту сприяє ефективній санації піхви, ліквідації запального процесу і клінічних симптомів, відновленню лактобацилярного біотопу.

Заклучення. Комбінація Фурасолу з Лактагелем запобігає рецидивуванню неспецифічного вульвовагініту у жінок репродуктивного віку.

Ключові слова: хронічний рецидивний неспецифічний вульвовагініт, фурагін розчинний, Фурасол, Лактагель.

У структурі гінекологічної захворюваності інфекційні процеси жіночих статевих органів посідають провідне місце і становлять 70% від усіх захворювань. З них близько третина – це запальні захворювання нижніх відділів статевого тракту [3, 4, 6].

Зростання захворюваності пов'язане зі збільшенням міграції населення, підвищенням сексуальної активності, самолікуванням, проведенням симптоматичної, а не етіотропної терапії, безконтрольним застосуванням антибіотиків. Це призводить до безсимптомної або стертої клінічної картини захворювання, схильності до рецидивів, стійкості до антибактеріальних препаратів [1, 5, 8]. Тому проблемі лікування рецидивних неспецифічних вульвовагінітів приділяють все більше уваги.

У механізмі виникнення вульвовагініту важливу роль відіграють зміни мікроекосистеми нормального біоценозу піхви у відповідь на різноманітні несприятливі чинники [2, 3, 6, 7]. Порушення мікробіоценозу піхви розглядають як стан дисбіозу піхвової мікрофлори. При цьому відбувається елімінація лактобацил, що призводить до колонізації піхви облигатними анаеробами (*Peptostreptococcus* spp., *Prevotella* spp., *Fusobacterium* spp., *Mobilincus* spp.), гарднерелою та грибами роду *Candida*. У деяких випадках на тлі абсолютного переважання умовно-патогенних мікроорганізмів можуть бути наявні лактобацили анаеробного походження у низькому титрі, які не продукують пероксид водню [1, 4, 6, 8]. Тому рН піхви не має кислої реакції, що призводить до зниження резистентності вагінального біотопу умовно-патогенної мікрофлори. Зіставлення бактеріального вагінозу з неспецифічним

вагінітом або проміжним типом мікроценозу піхви та призначення антибактеріальної терапії без урахування патогенезу захворювання у більшості випадків не дає позитивного результату, а призводить до прогресування явищ дисбіозу, неефективності лікування та розвитку додаткових ускладнень (дисбіоз кишечника). Кращого результату можна досягти у разі використання антисептичних препаратів для інтравагінального застосування, які мають комплексну активність до широкого спектра збудників генітальних інфекцій [1, 3, 5, 8].

Велике значення у лікуванні хронічних рецидивних вульвовагінітів має запобігання утворенню та руйнуванню вагінальної біоплівки, що сприяє підвищенню ефективності лікування. Даній проблемі приділяють велику увагу у зв'язку з тим, що інфекційний процес з піхви поширюється висхідним шляхом та уражає внутрішні статеві органи, призводить до розвитку різних ускладнень: фонових та передракових захворювань шийки матки, безплідності, позаматкової вагітності, ускладненого перебігу вагітності та пологів [1, 3, 4, 6, 7].

Мета дослідження: вивчення клінічної та мікробіологічної ефективності місцевого антисептика Фурасол та препарату Лактагель, що сприяє росту лактобацил і відновленню рН піхви у лікуванні жінок із рецидивним вульвовагінітом.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Одним із найкращих місцевих антисептичних засобів, який має широкий спектр антимікробної дії у невеликих концентраціях, є фурагін розчинний (калієва сіль фурагіну). Фурагін є діючою речовиною комбінованого місцевого антисептичного засобу під торговою назвою Фурасол – сольовий розчин, що містить не лише калієву сіль фурагіну (0,1 г), а й натрію хлорид (0,9 г). Препарат зарекомендував себе як ефективний засіб, який використовується для лікування запальних захворювань слизових оболонок ротової порожнини і глотки, інфікованих ран, опіків та гнійних запалень. Не чинить подразнювальної дії під час застосування на слизові оболонки. Виробником препарату є АТ «ОЛАЙНФАРМ» (Латвія).

Фурасол має широкий спектр антибактеріальної дії проти грампозитивних і грамнегативних мікроорганізмів, резистентних до антибіотиків та інших хіміотерапевтичних засобів. Антибактеріальна дія фурагіну розчинного заснована на пригніченні ферментативних систем різних бактерій. Порівняно з антибіотиками і сульфаніламидами резистентність до фурагіну розвивається повільно і незначною мірою. Нітрофурані поліпшують лейкопоез і фагоцитарну активність лейкоцитів, сприяють регенерації слизової оболонки. Фурасол пригнічує здатність збудників інфекції до формування біоплівок та виділення токсинів, швидко усуває біль, набряк та інші ознаки запалення.

З метою сприяння росту лактобацил і відновленню рН піхви ми використовували препарат, що містить молочну кислоту і глікоген, – вагінальний гель Лактагель (виробник Рольф Куллрен АВ, Швеція). Він відновлює мікрофлору піхви, нормалізує і підтримує природні значення рН піхви під час курсу терапії антисептиками, антибіотиками, протигрибковими препаратами, усуває відчуття печіння та свербіжу, сприяє зволоженню слизової оболонки піхви. Не містить

Таблиця 1

Шкала ефективності досліджуваних препаратів

4 бали	Висока ефективність	Повна елімінація мікробів. Значне зникнення симптомів. Нормалізація лабораторних показників
3 бали	Помірна ефективність	Помірне зменшення кількості мікробів. Значне зменшення симптомів. Значне покращання лабораторних показників
2 бали	Низька ефективність	Незначне зменшення кількості мікробів. Незначне зменшення симптомів. Незначне покращання лабораторних показників
1 бал	Відсутність ефекту	Відсутність змін або погіршення клінічних і лабораторних показників у кінці лікування

Таблиця 2

Бальне оцінювання клінічних проявів, M±m

Клінічні ознаки	I група		II група	
	До лікування	На 10-у добу лікування	До лікування	На 10-у добу лікування
Виділення	2,9 ± 0,3	0,3 ± 0,2	2,9 ± 0,1	0,8 ± 0,1
Печіння, свербіж	2,7 ± 0,2	0,2 ± 0,1	2,6 ± 0,2	1,1 ± 0,1
Дизуричні явища	2,3 ± 0,2	0,6 ± 0,1	2,2 ± 0,1	1,0 ± 0,1
Набряк слизової оболонки піхви	2,8 ± 0,1	0,5 ± 0,2	2,7 ± 0,2	2,0 ± 0,4

гормонів, ароматизаторів і консервантів, може бути застосований під час вагітності.

Під нашим спостереженням знаходились 50 пацієнток із рецидивним вульвовагінітом, що були розподілені на дві клінічні групи: I (основна) група – 25 жінок, які отримували комплексне лікування із застосуванням препаратів Фурасол і Лактагель; II група (порівняння) – 25 жінок, які отримували інтравагінально Клотримазол по 1 таблетці на ніч 10 днів.

Лікування жінок основної групи проводили наступним чином: щодня 1 пакетик Фурасолу розчиняли у склянці гарячої води (>70°C). Теплий розчин застосовували для спринцювання 1 раз на день – 7 днів, а з четвертого дня лікування додатково на ніч інтравагінально вводили вміст одного тюбика Лактагелю – 7 днів.

У дослідження були включені пацієнтки, що відповідали наступним критеріям:

1. Жінки репродуктивного віку з рецидивним вульвовагінітом, підтвердженим лабораторними даними.
2. Рецидивний вульвовагініт з наявністю мікроорганізмів, резистентних до антибіотиків та інших хіміотерапевтичних засобів.
3. Відмова від статевих стосунків на час проведення дослідження.
4. Відсутність інфекцій, що передаються статевим шляхом.
5. Відсутність підвищеної чутливості до фурагіну і препаратів нітрофуранового ряду.

Усім обстеженим проводили огляд у дзеркалах, бактеріоскопічне та бактеріологічне дослідження виділень з піхви, кольпоскопію, кольпоцитологічне дослідження.

Мікроскопію виділень з урогенітального тракту проводили перед початком лікування, через 10 днів, через 1 міс і через 3 міс після лікування. Бактеріологічне дослідження проводили перед початком лікування, через 1 міс і через 3 міс після лікування.

Оцінювання скарг і клінічних симптомів проводили за трьохбальною шкалою: 1 бал – легкий ступінь прояву симптомів, 2 бали – помірний, 3 бали – значний ступінь прояву симптомів.

Ефективність терапії оцінювали на підставі динаміки скарг і клінічних симптомів, результатів лабораторних досліджень до початку лікування і після. Загальне оцінювання ефективності препаратів проводили на підставі перерахованих вище критеріїв у балах за шкалою ефективності (табл. 1) [1].

Отримані результати оброблені методом параметричної статистики.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Обстежені жінки були в активному репродуктивному віці (від 18 до 40 років). Середній вік становив 27,2±5,6 року. Тривалість захворювання становила від 2 до 6 років, з частими рецидивами (2–3 рази на рік), особливо в осінньо-весняний період. Достовірних відмінностей у групах за віком, тривалістю захворювання та клінічними проявами не виявлено.

Під час огляду у дзеркалах у 44 (88%) пацієнток слизова оболонка піхви була набрякла і гіперемована, у 15 (30%) – діагностовано ендцервіцит, у 8 (16%) – ерозію шийки матки, що підтверджено кольпоскопічно. Після проби Шиллера – картина дифузного вагініту. Цитологічно у всіх обстежених виявлено запальний процес.

Головною клінічною симптоматикою в обстежених жінок були скарги на ниючий біль у нижньому відділі живота, надмірні виділення з піхви з неприємним запахом, печіння, свербіж, дизуричні явища. Клінічні симптоми були виражені максимально до початку лікування в обох групах.

Проведені дослідження засвідчили, що у процесі лікування у пацієнток I групи зменшення клінічної симптоматики спостерігалось на 4–5-у добу від початку лікування, а у жінок II групи – на 6–7-у добу. На 10-у добу від початку лікування клінічні симптоми були відсутні у I групі та слабо і помірно виражені – у групі порівняння (табл. 2). Під час огляду у дзеркалах у 100% пацієнток I групи гіперемія та набряк слизової оболонки піхви були відсутні, а у II групі ці ознаки не визначали лише у 80 % пацієнток.

Це свідчить про високу ефективність лікування пацієнток I групи.

Під час мікроскопії піхвових виділень при зверненні у всіх жінок виявляли змішану неспецифічну флору, явища дисбіозу. Кількість лейкоцитів коливалась від 35 до усього поля зору. Рівень pH піхвового вмісту становив від 5,0 до 5,8. На 10-у добу від початку лікування у всіх пацієнток I групи виявили переважання лактобацил, відсутність грамнегативної мікрофлори, гарднерел, міцелію, спор, псевдогіфів. Кількість лейкоцитів не виходила за межі фізіологічної норми. Рівень pH піхвового вмісту становив 3,7–4,0. У жінок II групи така сама мікроскопічна картина спостерігалась у 86% випадків. Рівень pH піхвового вмісту становив 4,1–4,5.

На нашу думку, спринцювання препаратом Фурасол з наступним інтравагінальним введенням Лактагелю ефективно впливають на патогенну мікрофлору, відновлюють функціональні властивості слизової оболонки піхви. Про це

Результаты бактериологического исследования у динамике лечения

Показник	Клиническая группа							
	I, n=25				II, n=25			
	До лечения		Через 1 мес после лечения		До лечения		Через 1 мес после лечения	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Стафилокок золотистый	3	12	-	-	2	8	1	4
Кишковая палочка	10	40	-	-	8	32	8	32
Стрептокок зеленявий	4	16	-	-	4	16	4	16
Ентеробактерии	5	20	-	-	4	16	1	4
Стафилокок эпидермальный	6	24	-	-	4	16	2	8
Коринебактерии	5	20	-	-	5	20	4	16
Лактобактерии	1	4	24	96	1	4	6	30
Гарднерела вагинальная	9	36	-	-	9	36	8	32
Грибы рода Candida	10	40	1	4	11	44	10	40
Atopobium vaginae	10	40	-	-	10	40	8	32

свидать і результати бактеріологічного дослідження (табл. 3). Про позитивну дію місцевих антисептиків свідчать також дані інших досліджень [1, 2, 3, 7].

Результати бактеріологічного дослідження виділень з урогенітального тракту до лікування свідчили про наявність патогенної та умовно-патогенної мікрофлори (див. табл. 3)

Через 1 міс після лікування було з'ясовано, що у пацієток II групи зберігались порушення складу піхвового біотопу. У той час як у жінок I групи була повна елімінація наведених вище мікроорганізмів. Очевидно, Фурасол на відміну від Клотримазолу володіє значною антисептичною активністю, а Лактагель сприяє регенерації вагінального епітелію. Усе це зумовлює загибель основних симбіонтів вагінальної біоплівки – *Gardnerella vaginalis* та *Atopobium vaginae*, що виключає рецидивування захворювання у жінок I групи. Це збігається з думкою інших науковців [1, 3, 4, 7].

Отримані результати свідчать про більш високу ефективність лікування жінок з рецидивним вульвовагінітом у I групі. Загальна бальна оцінка ефективності лікування

пацієток в I групі становила $3,8 \pm 0,4$ бала, а у II групі – $2,4 \pm 0,6$ бала. Алергічних реакцій під час застосування препаратів Фурасол і Лактагель не виявлено. При повторному обстеженні через 3 міс у жінок I групи даних щодо рецидиву не було, у жінок II групи рецидив захворювання відзначали у 86% випадків.

Отже, використання комбінації препаратів Фурасол і Лактагель є більш ефективним для санації піхви, ліквідації запального процесу і клінічних симптомів, попередження рецидиву захворювання.

ВИСНОВКИ

1. Комплексне застосування схеми фурагін розчинний (Фурасол) плюс Лактагель з метою лікування рецидивного неспецифічного вульвовагініту сприяє ефективній санації піхви, ліквідації запального процесу і клінічних симптомів, відновленню лактобацилярного біотопу.

2. Комбінація Фурасолу з Лактагелем запобігає рецидивуванню неспецифічного вульвовагініту у жінок репродуктивного віку.

Опыт лечения рецидивирующего неспецифического вульвовагинита С.Е. Косилова

Рецидивирующий неспецифический вульвовагинит является актуальной медико-социальной проблемой, поскольку приводит к развитию фоновых и предраковых заболеваний шейки матки, эндометрита, бесплодия, внематочной беременности, осложненного течения периода гестации и родов.

Цель исследования: изучение клинической и микробиологической эффективности местного антисептика Фурасол и препарата Лактагель, что способствует росту лактобацилл и восстановлению pH влагалища в лечении женщин с рецидивирующим вульвовагинитом.

Материалы и методы. Проведено клинико-лабораторное исследование эффективности комплексного применения комбинированного местного антисептика Фурасол (фурагин растворимый – 0,1 г, натрия хлорид – 0,9 г) и вагинального геля Лактагель (молочная кислота и гликоген) в лечении 25 женщин фертильного возраста с хроническим рецидивирующим неспецифическим вульвовагинитом.

Результаты. Комплексное применение схемы фурагин растворимый (Фурасол) плюс Лактагель с целью лечения рецидивирующего неспецифического вульвовагинита способствует эффективной санации влагалища, ликвидации воспалительного процесса и клинических симптомов, восстановлению лактобацилярного биотопа.

Заключение. Комбинация Фурасола с Лактагелем предотвращает рецидивирование неспецифического вульвовагинита у женщин репродуктивного возраста.

Ключевые слова: хронический рецидивирующий неспецифический вульвовагинит, фурагин растворимый, Фурасол, Лактагель.

Experience in the treatment of recurrent nonspecific vulvovaginitis S.E. Kosilova

Recurrent nonspecific vulvovaginitis is an actual medical and social problem, as it leads to the development of background and precancerous diseases of the cervix, endometritis, infertility, ectopic pregnancy, complicated course of gestation and childbirth.

The objective: was to study the clinical and microbiological efficacy of the local antiseptic Furasol and Lactagel, which promotes the growth of lactobacilli and the restoration of vaginal pH in the treatment of women with recurrent vulvovaginitis.

Materials and methods. A clinical and laboratory study of the efficacy of the combined use of the combined local antiseptic Furasol (furagin soluble – 0.1 g, sodium chloride 0.9 g) and vaginal gel Lactagel (lactic acid and glycogen) in the treatment of 25 women of childbearing age with chronic recurrent non-specific vulvovaginitis.

Results. The complex application of the furagin soluble (Furasol) plus Lactagel regimen for the treatment of recurrent nonspecific vulvovaginitis contributes to the effective sanitation of the vagina, the elimination of the inflammatory process and clinical symptoms, and the restoration of the lactobacillary biotope.

The conclusion. The combination of Furasol with Lactagel prevents the recurrence of unspecific vulvovaginitis in women of reproductive age.

Key words: chronic recurrent nonspecific vulvovaginitis, soluble furagin, Furasol, Lactagel.

Чисто жіночий захист

Дисбактеріоз
Сухість
вагінальні виділення
Свербіж
Дискомфорт
Подразнення
Неприємний запах
Бактеріальний вагіноз
Атравітум вагінале
Печіння
Дисбіоз
Вторинна інфекція
Лужний pH
Сниження толерантності



Лактагель®

(молочна кислота та глікоген)

**Гель вагінальний
для нормалізації мікрофлори**

- ШВИДКО усуває неприємний запах, свербіж, дискомфорт
- Можна застосовувати ОДНОЧАСНО з антибіотиками
- Природне відновлення ВЛАСНОЇ мікрофлори
- НЕ МІСТИТЬ гормонів, біосистем і консервантів
- ЗРУЧНИЙ – в одноразових тубиках
- ДОЗВОЛЕНО при вагітності та в період лактації

OLFA
ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ МАРКЕТИНГ ТА
ДИСТРИБ'ЮЦІЯ
ТЕЛ. (044) 530-11-38 WWW.OLFA.UA

Не є лікарським засобом. Висновок санітарно-епідеміологічної експертизи №05.03.02-03/55800 від 17.12.2015 р.

Матеріал призначений для спеціалістів. Підлягає розповсюдженню на семінарах, конференціях, симпозиумах на медичну тематику.

ORION

Виробник: Рольф Куллгрєн АБ, Швеція
Rolf Kullgren AB, Box 123, SE-646 22 Gnesta, Sweden

Сведения об авторе

Косилова Светлана Евгеньевна – Кафедра акушерства и гинекологии ВГУЗ Украины «Буковинский государственный медицинский университет», 58002, г. Черновцы, пл. Театральная, 2; тел.: (0372) 55-37-54

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Грищенко О.В., Лахно И.В. Повышение комплаентности лечения пациенток с бактериальным вагинозом. *Репродуктивна ендокринологія*. 2017; 1 (33): 2–4.
2. Лахно И.В., Грищенко О.В. Ступенчатая терапия вагинального дисбиоза: мозаика доказательств. *Репродуктивна ендокринологія*. 2016; 2 (28): 58–59.
3. Маркін Л.Б., Шахова О.В. Эффективность застосування комбінації різних форм випуску антисептика з антимікробною активністю Гексикону в лікуванні запальних захворювань піхви. *Здоровье женщины*. 2012; 2(68): 188–190.
4. Радзинский В.Е. Инфектология XXI века: непростые ответы. *Инфекции и инфекционный контроль. Status Praesens*. 2012; 2 (8): 5–7.
5. Сенчук А.Я. Вивчення ефективності та безпеки використання препарату Вагіклін при лікуванні бактеріального вагінозу та неспецифічного вагініту. *Consilium medicum (Ukraine)*. 2013; 7, № 5: 11–13.
6. Янковский Д.С., Ширококов В.П., Антипин Ю.Г., Татарчук Т.Ф., Дымент Г.С. Микробиом и здоровье женщины. *Репродуктивна ендокринологія. Альманах репродуктивного здоров'я*. 2015; 26–48.
7. Carati D., Zizza A., Guido M., et al. Safety, efficacy, and tolerability of differential treatment to prevent and treat vaginal dryness and vulvovaginitis in diabetic women. *Clin. Exp. Obstet Gynecol*. 43.2 (2016): 198–202.
8. Sobel J.D., Subramanian C., Foxman B., et al. Mixed vaginitis – more than coinfection and with therapeutic implications. *Curr. Infect Dis. Rep*. 15 (2013): 104–108.

Статья поступила в редакцию 14.11.17

Порівняльні аспекти впливу різних методів лікування генітального ендометріозу на якість життя

П.М. Прудніков

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

Мета дослідження: вивчення порівняльних аспектів впливу різних методів лікування зовнішнього генітального ендометріозу (ЗГЕ) на якість життя пацієнток.

Матеріали та методи. У дослідження були включені 90 пацієнток у віці від 18 до 45 років (середній вік – $30,8 \pm 0,4$ року) із ЗГЕ. Найбільшу частину становили жінки у віці 30–35 років (42,2%). Усіх пацієнток було розподілено на три групи, які були зіставні за віком, скаргами, локалізацією ЗГЕ, характером виконаних оперативних втручань.

Результати. Для підвищення ефективності лікування і поліпшення якості життя у пацієнток із ЗГЕ проводили диференційовану медикаментозну терапію у складі комбінованого лікування. Антигестаген може бути препаратом вибору ад'ювантної терапії ЗГЕ у жінок репродуктивного віку на початкових стадіях захворювання, оскільки вираженість побічних ефектів у 4,5 разу нижче, ніж при вживанні аналогів гонадотропін-рилізінг-гормону, і його застосування значно краще переноситься пацієнтками. З метою швидкого і повного відновлення функції яєчників у пацієнток репродуктивного віку, у яких наявні хоча б одна з ознак ЗГЕ, доцільно проводити терапію антигестагеном у складі комбінованого лікування.

Заключення. Доцільно рекомендувати застосування у клінічній практиці спеціально розробленого опитувальника «Якість життя пацієнток при зовнішньому генітальному ендометріозі» з метою виявлення зміни специфічних параметрів для індивідуального підходу до вибору медикаментозної терапії у складі комбінованого лікування.

Ключові слова: генітальний ендометріоз, лікування, якість життя.

Зовнішній генітальний ендометріоз (ЗГЕ) – одна з найбільш актуальних проблем у гінекології. Частота ЗГЕ становить до 10–15% у загальній популяції, 25–30% – у жінок з безплідністю і 80% – у хворих з синдромом хронічного тазового болю [1, 2]. Незважаючи на численність досліджень, етіологія, патогенез і лікування даного захворювання продовжують залишатися предметом наукових дискусій.

Оптимальним на сьогодні є комплексне лікування ЗГЕ, а саме – поєднання хірургічної і медикаментозної терапії [3, 4]. Найбільше серед медикаментозних препаратів у складі комплексного лікування ЗГЕ використовуються аналоги гонадотропін-рилізінг-гормону (а-ГнРГ) [5, 6].

Незважаючи на клінічну ефективність, вживання а-ГнРГ обмежене через вираженість побічних ефектів, які значно впливають на якість життя пацієнток [7, 8]. До сьогодні залишається дискусійним питання про критерії вибору препарату як ад'ювантної терапії ЗГЕ [9].

Існують дані про ефективне використання антигестагенів під час лікування ЗГЕ, зокрема препарату міфепристону, який блокує рецептори прогестерону, пригнічує ріст фолікула, рівня ЛГ, уповільнює секреторну фазу ендометрія [7, 9].

Результати цих досліджень слугували обґрунтуванням їхнього вживання як ад'ювантної терапії ЗГЕ.

Викладене вище окреслило актуальність подальшого вивчення вибору ад'ювантної терапії ЗГЕ з використанням для визначення ефективності окрім традиційних клінічних методів і показників оцінювання якості життя.

Мета дослідження: вивчення порівняльних аспектів впливу різних методів лікування ЗГЕ на якість життя пацієнток.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

У дослідження було включено 90 пацієнток із ЗГЕ у віці від 18 до 45 років (середній вік – $30,8 \pm 0,4$ року). Найбільшу частину становили жінки у віці 30–35 років (42,2%). Усіх пацієнток було розподілено на три групи, які були зіставні за віком, скаргами, локалізацією ЗГЕ, характером виконаних оперативних втручань.

Під час визначення факторів для оперативного лікування статистично достовірних відмінностей між трьома групами не було. Більшість жінок (65 – 72,3%) мали поєднані показання до хірургічного лікування ЗГЕ: больовий синдром, тривала безплідність, багаточисленні спроби консервативного лікування.

Пацієнткам 1-ї і 2-ї груп на першому етапі лікування була виконана органозберігальна операція лапароскопічним доступом з подальшою ад'ювантною терапією протягом трьох місяців.

У 3-ю групу – групу контролю – увійшли 30 пацієнток, прооперованих з приводу ЗГЕ без подальшої медикаментозної терапії.

Для уточнення поширеності ЗГЕ було виконано ретроспективний аналіз скарг, анамнезу, репродуктивної функції у 60 жінок (4-а група), прооперованих з приводу даного захворювання раніше.

Для порівняльного аналізу, визначення оцінки якості життя пацієнток із ЗГЕ були опитані 30 соматично здорових жінок (5-а група) з реалізованою репродуктивною функцією, що не мали в анамнезі оперативних втручань на органах черевної порожнини.

Основні критерії включення пацієнток у дослідження: наявність діагнозу ЗГЕ (підтвердженого хірургічним/гістологічним методами), наявність хоч би однієї з ознак ЗГЕ (безплідність, больовий синдром, дисменорея), а також включали жінок, які бажали зберегти репродуктивну функцію.

Критерії виключення з дослідження:

- підвищена чутливість або індивідуальна непереносимість компонентів використовуваних препаратів;
- жінки, які страждають на гострі або хронічні запальні (у стадії загострення) захворювання малого таза;
- паралельна участь пацієнтки в іншому аналогічному дослідженні.

Усім пацієнткам проводили загальноклінічне обстеження – вивчали анамнез захворювання, скарги пацієнток з оцінюванням гінекологічного статусу.

Для оцінювання вираженості больового синдрому (до, під час і після лікування) використовували значення больового

індексу (БІ) за класифікацією С.М. MacLavery, R.W. Shaw (2005), яка визначає три ступеня вираженості БІ (за сумою балів): легкий ступінь – до 3 балів; середній ступінь – 4–6 балів; тяжкий ступінь – 7–9 балів.

Якість життя пацієнток оцінювали за допомогою загально-го опитувальника SF-36 (Health Status Survey) і оригінального розробленого опитувальника «Якість життя пацієнток із зовнішнім генітальним ендометріозом». Достовірність отриманих за загальними параметрами показників проводили з використанням опитувальника SF-36 за допомогою кореляційного аналізу з показниками опитувальника «Якість життя пацієнток із зовнішнім генітальним ендометріозом».

Серед інших методів обстеження використовували оцінювання функції яєчників, ультразвукове дослідження органів малого таза, морфологічне дослідження видалених препаратів та статистичний аналіз отриманих результатів.

Хірургічне лікування ендоскопічним доступом з використанням апаратури фірми «Karl Storz» проводили пацієнткам із ЗГЕ за загальноприйнятною методикою залежно від ступеня поширення патологічного процесу під ендотрахеальним наркозом. Під час хірургічного етапу було виявлено чотири стадії поширення ЗГЕ згідно з класифікацією R-AFS (2008).

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Групи спостереження були однотипні щодо стадії поширення ЗГЕ, виявленого у ході оперативного втручання. Найбільшу частину (65,6%) становили пацієнтки з I–II стадією поширення ЗГЕ згідно з класифікацією R-AFS (2008).

Усі пацієнтки на момент госпіталізації скаржилися на симптоми, які турбували їх протягом у середньому $4,2 \pm 0,8$ року. Основною скаргою у трьох групах пацієнток був біль – у 57 (63,4%) жінок (диспареунія, хронічний тазовий біль). Первинну безплідність діагностували у 16,7%, вторинну – у 30% випадків. Середня тривалість безплідності становила $5,3 \pm 1,2$ року. Порушення менструального циклу виявили у 30 (33,4%) пацієнток.

Параметрами оцінювання клінічної ефективності використовуваних груп препаратів у даному дослідженні були: зниження больового синдрому, настання вагітності, зменшення ризику рецидиву захворювання.

Проведений порівняльний аналіз клінічних показників у групах пацієнток, що отримували ад'ювантну терапію, залежав і від стадії поширення ЗГЕ.

Аналіз клінічної ефективності ад'ювантної терапії ЗГЕ антигестагенами засвідчив їхню високу ефективність щодо зниження частоти больового синдрому (83,3%), відновлення репродуктивної функції (43,4%), зменшення числа рецидивів на початкових стадіях захворювання (I–II стадії), а у разі поширення процесу перевагу слід віддавати гозереліну (клінічно ефективніший). Слід зазначити, що у групі пацієнток, які вживали антигестаген, перше зачаття було зафіксоване під час другого менструального циклу після відміни препарату. У пацієнток, які вживали а-ГнРГ, вагітність настала не раніше ніж через п'ять менструальних циклів після припинення застосування препарату.

Після початку вживання антигестагену протягом перших 2–3 днів 11 (36,7%) пацієнток відзначали наявність мізерних кров'яних виділень із статевих шляхів. Надалі у всіх пацієнток протягом першого місяця настала медикаментозна аменорея, жодна з жінок досліджуваної групи не пред'являла скарг на дисменорею і кров'яні виділення із статевих шляхів. Відновлення менструальної функції у середньому спостерігалось через $25,7 \pm 3,2$ доби після закінчення вживання антигестагену. У 21 (70%) пацієнтки 2-ї групи після першої ін'єкції а-ГнРГ через 10–12 днів спостерігалися помірні кров'яні виділення. При подальшому використанні препарату у всіх пацієнток настала медикаментозна аменорея. Після закінчен-

ня гормональної терапії відновлення менструальної функції у середньому спостерігалось через $54,8 \pm 4,7$ доби.

Під час порівняння ефективності препаратів найменша кількість побічних ефектів спостерігалась у хворих 1-ї групи – у 5 (16,7%) пацієнток, у 2-й групі – у 22 (73,4%) .

Основною скаргою пацієнток на тлі лікування антигестагеном була наявність приливів – у 3 (10%) пацієнток – до 3–4 на добу, короткочасних, що супроводжувалися почервонінням, слабкістю.

Протягом першого місяця вживання препарату 2 (6,7%) пацієнтки скаржилися на зниження лібідо, у 2 (6,7%) пацієнток, яким застосовували антигестаген протягом перших двох місяців, спостерігалися емоційна лабільність, при подальшому використанні препарату згадані вище симптоми зникли. Побічні ефекти у досліджуваній групі мали легкий характер і не вимагали відміни препарату або спеціальної медикаментозної терапії. У 2-й групі з побічних ефектів найчастіше спостерігалися приливи жару – у 27 (90%) пацієнток. Під час першого місяця медикаментозної терапії у 21 (70%) жінки відзначено головний біль. Через 1 міс після першої ін'єкції препарату 6 (20%) пацієнток відзначали сухість у піхві, зниження лібідо спостерігалось у 5 (16,7%) жінок, з часом ці симптоми не прогресували.

За даними гормонального дослідження, на тлі медикаментозної терапії антигестагенном рівні ФСГ і ЛГ відповідали значенням I фази менструального циклу; за відновлення менструальної функції рівні зазначених гормонів практично не відрізнялися від початкових. У групі пацієнток, які вживали а-ГнРГ середні рівні ЛГ достовірно знизилися приблизно у три рази; за відновлення менструального циклу рівень ЛГ не відрізнявся від початкового, також відзначали суттєве зниження рівня ФСГ ($p < 0,05$).

Рівень естрадіолу у групі жінок, які вживали антигестаген, мав лише тенденцію до зменшення; виявлено достовірне зниження рівня естрадіолу ($p < 0,05$) у пацієнток 2-ї групи, які вживали а-ГнРГ, з розвитком гіпоестрогенії.

Під час проведення порівняльного аналізу впливу двох використовуваних препаратів привертає увагу статистично достовірне зниження рівня прогестерону в обох групах до значень, що відповідають фолікулярній фазі (клінічно проявлялося станом аменореї).

Згідно з поставленим завданням у даному дослідженні було порівняно якість життя пацієнток із ЗГЕ з якістю життя соматично здорових жінок.

Найбільші відмінності, а отже, і вища чутливість, відзначені за специфічними параметрами, а саме: больовий синдром, що становило $28,9 \pm 3,45$ бала; емоційний стан – $16,6 \pm 1,1$ бала, безплідність – $10,3 \pm 0,6$ бала.

Якість життя у пацієнток, що отримували комбіновану терапію, через один рік після закінчення лікування була значно вище порівняно з пацієнтками, що перенесли лише оперативне втручання.

У 14 пацієнток, які отримували ад'ювантну терапію, настала вагітність, що сприятливо позначилося на показнику параметра Б (безплідність), який знизився до 8,3 бала. У пацієнток 3-ї групи (без ад'ювантної терапії) показник параметра Б мав лише тенденцію до зниження, що пов'язано з настанням вагітності в 1 пацієнтки, яка страждала на безплідність, що становило 10,3 бала.

Параметр БС (больовий синдром) також значно знизився (до 11,7 бала) у пацієнток, яким проводили ад'ювантну терапію.

У ході дослідження було виявлено, що на тлі вживання антигестагену якість життя пацієнток із ЗГЕ вища, ніж у пацієнток, які вживали гозерелін, найімовірніше за рахунок відсутності виражених побічних ефектів антигестагенів. Особливо це стосується показника параметра ЕС (емоційний стан), який у пацієнток 1-ї групи становив 6,7 бала, а у жінок 2-ї групи – 13,2 бала.

Тобто, антигестаген за клінічною ефективністю зіставний з а-ГнРГ у складі комбінованого лікування на початкових стадіях захворювання (I–II стадії), проте вираженість побічних ефектів антигестагену у 4,5 разу нижче, ніж в а-ГнРГ, де тяжкість побічних ефектів пов'язана з розвитком гіпоестрогенемії. Тому на початкових стадіях захворювання з успіхом можна застосовувати антигестаген, а у разі поширення процесу перевагу слід віддавати а-ГнРГ (клінічно ефективніший), хоча антигестаген переноситься краще.

Під час дослідження якості життя у пацієнток із ЗГЕ було виявлено три основних специфічних параметри шкали:

- а) больовий синдром (БС);
- б) емоційний стан (ЕС);
- в) безплідність (Б).

Досягнення позитивного або негативного результату щодо одного з цих параметрів визначало поліпшення або погіршення показників інших складових – самооцінки якості життя (СЯЖ), фізичної працездатності (ФП), соціальної ролі (СР), які дають можливість всесторонньо оцінити стан здоров'я жінки.

З урахуванням отриманих даних можна запропонувати застосування антигестагенів у клінічній практиці як ад'ювантної

терапії ЗГЕ у жінок репродуктивного віку, у яких наявна хоч би одна з ознак даного захворювання.

ВИСНОВКИ

Отже, для підвищення ефективності лікування і поліпшення якості життя у пацієнток із зовнішнім генітальним ендометріозом (ЗГЕ) рекомендувати диференційовану медикаментозну терапію (антигестагеном або а-ГнРГ) у складі комбінованого лікування. Антигестаген може бути препаратом вибору ад'ювантної терапії ЗГЕ у жінок репродуктивного віку на початкових стадіях захворювання, оскільки вираженість побічних ефектів у 4,5 разу нижча, ніж при застосуванні а-ГнРГ, і його вживання значно краще переноситься пацієнтками. З метою швидкого і повного відновлення функції яєчників у пацієнток репродуктивного віку, у яких наявна хоч би одна з ознак ЗГЕ, доцільно проводити терапію антигестагенами у складі комбінованого лікування.

Доцільно рекомендувати застосування у клінічній практиці спеціально розробленого опитувальника «Якість життя пацієнток при зовнішньому генітальному ендометріозі» з метою виявлення зміни специфічних параметрів, для індивідуального підходу до вибору медикаментозної терапії (антигестаген або а-ГнРГ) у складі комбінованого лікування.

Сравнительные аспекты влияния различных методов лечения генитального эндометриоза на качество жизни

П.М. Прудников

Цель исследования: изучение сравнительных аспектов влияния различных методов лечения наружного генитального эндометриоза (НГЭ) на качество жизни пациенток.

Материалы и методы. В исследование были включены 90 пациенток в возрасте от 18 до 45 лет (средний возраст – 30,8±0,4 года) с НГЭ. Наибольшую часть составили женщины в возрасте 30–35 лет (42,2%). Все пациентки были разделены на три группы, которые были сопоставимы по возрасту, предъявляемым жалобам, локализации НГЭ, характеру выполненных оперативных вмешательств.

Результаты. Для повышения эффективности лечения и улучшения качества жизни у пациенток с НГЭ проводили дифференцированную медикаментозную терапию в составе комбинированного лечения. Антигестаген может быть препаратом выбора ад'ювантной терапии НГЭ у женщин репродуктивного возраста на начальных стадиях заболевания, так как выраженность побочных эффектов в 4,5 раза ниже, чем при приеме аналогов гонадотропин-рилизинг-гормона, и его применение значительно лучше переносится пациентками. С целью быстрого и полного восстановления функции яичников у пациенток репродуктивного возраста, у которых имеется хотя бы один из признаков НГЭ, следует проводить терапию антигестагеном в составе комбинированного лечения.

Заключение. Целесообразно рекомендовать применение в клинической практике специально разработанного опросника «Качество жизни пациенток при наружном генитальном эндометриозе» с целью выявления изменений специфических параметров для индивидуального подхода к выбору медикаментозной терапии в составе комбинированного лечения.

Ключевые слова: генитальный эндометриоз, лечение, качество жизни.

Comparative aspects of influence of various methods of treatment of genital endometriosis on quality of life

P.M. Prudnikov

The objective: to study comparative aspects of influence of various methods of treatment of a genital endometriosis on quality of life of patients.

Materials and methods. Were included in research of 90 patients aged from 18 till 45 years (middle age of 30,8±0,4 years) with an external genital endometriosis. All patients were divided into three groups which were uniform in the age, the greatest part was made by women at the age of 30–35 years (42,2%); to shown complaints, localization of an external genital endometriosis, nature of the executed surgeries.

Results. For rising of efficiency of treatment and improvement of quality of life at patients with an external genital endometriosis to recommend differentiated medicament therapy as part of the combined treatment. Antigestagen can be a preparation of choice of adjuvant therapy of an external genital endometriosis at women of genesial age at initial stages of disease as expression of side effects is 4,5 times lower, than at reception of analogs of a Gonadotropin-releasing-hormone and its application is much better transferred by patients. For the purpose of fast and complete recovery of function of ovaries among patients of genesial age who have at least one of signs of an external genital endometriosis, it is expedient to carry out therapy antigestagene as a part of the combined treatment.

Conclusion. In clinical practice to recommend specially developed questionnaire «Quality of life of patients at an external genital endometriosis» for the purpose of identification of change of specific parameters, for an individual approach for choice of medicament therapy as a part of the combined treatment.

Key words: genital endometriosis, treatment, quality of life.

Сведения об авторе

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

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Адамьян Л.В., Бобкова М.В., 2015. Современные подходы к лечению эндометриоза // Акушерство и гинекология: 3: 10–14.
2. Адамьян Л.В., Кулаков В.И., 2010. Эндометриозы. – М.: Медицина: 317.
3. Баскаков В.П., 2009. Клиника и лечение эндометриоза. – Л.: Медицина: 240.
4. Баскаков П.М., Литвінов В.В., Хомуленко І.А., 2009. Використання декапептилу-3,75 у комплексі реабілітаційних заходів після лапароскопічного лікування ендометріозу // Педіатрія, акушерство та гінекологія: 5: 120–121.
5. Давыдов А.И., Пашков В.М., 2010. Генитальный эндометриоз / Клинические лекции

- по акушерству и гинекологии. – М.: Медицина: 241–261.
6. Коханевич Е.В., Дудка С.В., Судова И.О., 2001. Современные методы диагностики и лечения генитального эндометриоза // Сборник научных работ ассоциации акушеров-гинекологов Украины. – К.: 340–342.
7. Antoni J. Duleba, 2008. Diagnosis of endometriosis // Obstet. Gynecol. Clin.: 24 : 331–332.
8. Audebert A.J.M., 2010. Formes occultes et minimes de l'endometriose: strategie therapeutique // Rev. Franc. Gynecol. Obstet.: 85 : 2 : 79–84.
9. Barbieri R.L., 2012. Etiology and epidemiology of endometriosis // Am. J. Obstet. Gynecol.: 162 : 2 : 565–567.

Статья поступила в редакцию 06.11.17

Динаміка показників імунної системи після профілактики порушень у менопаузі у жінок з гіперпроліферативними процесами репродуктивної системи

Л.І. Бутіна

Донецький національний медичний університет, м. Лиман

Мета дослідження: оцінювання ефективності профілактики порушень у менопаузі у жінок з гіперпроліферативними процесами репродуктивної системи (ГППРС) на підставі дослідження показників імунної системи.

Матеріали та методи. Замісну гормональну профілактику (ЗГП) нейровегетативних та психоемоційних порушень у менопаузі (НВПМ) проводили у 60 жінок віком від 40 до 53 років з наявністю ознак ГППРС за даними УЗД матки та результатами гістологічного дослідження зскрібку порожнини матки шляхом призначення комбінованого естроген-гестагенного препарату, до складу якого входять природний естроген-естрадіолу валерат та дієногест за контрацептивною схемою, препарату, до складу якого входять акридоноцтова кислота і N-метилглюкамін, та свічок, які містять інтерферон рекомбінантний альфа-2β. Для оцінювання ефективності профілактики НВПМ досліджували показники імунної системи: визначали у плазмі крові рівні імуноглобулінів (Ig) A, M, G, інтерлейкінів (ІЛ)-1, -2, фактора некрозу пухлини (ФНП) до та після профілактики з використанням імуноферментного методу. У контрольну групу увійшли 30 жінок тієї самої вікової категорії без наявності НВПМ та ГППРС.

Результати. У жінок з ГППРС у пременопаузі спостерігається підвищення рівня IgA на 38%, IgG – на 21%, IgM – на 37%, рівня ІЛ-1 – у 2,6 разу, ІЛ-2 – у 2,6 разу, а ФНП – на 47% ($p < 0,05$) порівняно зі здоровими жінками. Після застосування ЗГП у жінок при збереженні менструальної функції ($n=24$) знизився рівень ІЛ-1 у 2,4 разу, ІЛ-2 – на 43%, ФНП – на 28% ($p < 0,05$), при розвитку менопаузи ($n=36$) вірогідно знизився рівень IgA – на 34% та IgG – на 37%, ІЛ-2 – на 15% порівняно з рівнем до профілактики ($p < 0,05$). Симптоми НВПМ зникли у 40% жінок.

Заключення. Застосування запропонованого методу профілактики нейровегетативних та психоемоційних порушень у менопаузі знижує у жінок з гіперпроліферативними процесами репродуктивної системи напруження імунологічних реакцій, зменшує ризик виснаження їхніх компенсаторних можливостей і дозволяє ліквідувати дані порушення у 40% жінок у період пременопаузи.

Ключові слова: порушення у менопаузі, гіперпроліферативні процеси репродуктивної системи, профілактика, імунна система.

Різні за ступенем тяжкості прояви нейровегетативних та психоемоційних порушень, тобто клімактеричний синдром (КС), діагностують у 40–60% жінок після 40 років. Перші його ознаки виникають у 45–49 років на межі пре- і постменопаузи [2]

Було встановлено у жінок з гіперпроліферативними процесами репродуктивної системи (ГППРС) у період пременопаузи високий рівень статевих гормонів, зокрема естрогенів, які підтримують гіперпроліферативні процеси в ендометрії

та міометрії. Це зумовлює високі рівні продукції гонадотропних гормонів, що призводить до розвитку нейровегетативних та психоемоційних порушень у менопаузі (НВПМ). Це навантажує адаптаційні системи організму, про що свідчить підвищений рівень кортизолу та інсуліну, і зумовлює їхнє виснаження ще до розвитку менопаузи [1]. Ці дисгормональні процеси потребують корекції ще до моменту розвитку порушень у менопаузі [7], що доводить необхідність замісної гормональної профілактики НВПМ у період пременопаузи, тому що саме у цей час формуються патогенетичні кола гормональних розладів, які є передумовами подальших порушень у менопаузі.

Патогенетично обгрунтованим є введення при запропонованій нами замісній гормональній профілактиці (ЗГП) нового комбінованого естроген-гестагенного контрацептивного препарату, що містить натуральний естроген – естрадіолу валерат. Він за хімічною структурою ідентичний до природного естрадіолу, що синтезується в організмі жінки, тому під час його метаболізму у печінці утворюється природний естрадіол. Зазвичай його використовують для замісної гормональної терапії у постменопаузі. У якості гестагена запропонований контрацептив містить дієногест, який має супресивну дію на ендометрій. Цей препарат має унікальний чотирихазний режим дозування рівня гормонів природного естрогену та прогестерону протягом циклу і максимально забезпечує відповідний природний рівень гормонів в організмі жінки за фазами менструального циклу, і його рекомендується застосовувати для контрацепції жінкам після 40 років.

Ураховуючи той факт, що існують дані про зниження активності імунної системи у жінок з гіперпроліферативними процесами репродуктивної системи [5, 6], а також беручи до уваги висновки, що зміни імунологічної реактивності збільшують тяжкість КС [8], вважали за необхідне до комплексної профілактики порушень у менопаузі у цієї категорії жінок додати препарати для корекції стану імунітету. Для цього обирали препарати – імуномодулятор, до складу якого входять акридоноцтова кислота і N-метилглюкамін і який призначали за схемою у таблетках внутрішньо, та свічки, що містять інтерферон рекомбінантний альфа-2β. Ці свічки вводили до піхви. Імуномодулятор є індуктором інтерферону і справляє антиканцерогенну і антиметастатичну дію.

Свічки містять інтерферон рекомбінантний альфа-2β, що чинить місцеву та системну протівірусну, протимікробну та імуномодулювальну дію. Під його впливом посилюються активність природних кілерів Т-хелперів, фагоцитів, а також інтенсивність диференціювання В-лімфоцитів. Активізація лейкоцитів, які знаходяться у всіх шарах слизової оболонки, забезпечує їхню активну участь у ліквідації первинних вогнищ і відновлення продукції секреторного імуноглобуліну А. Таурин, що входить до складу препарату, має регенерувальні, репаративні, мембрано- та гепатопротекторні, антиоксидантні,

Таблиця 1

Показники гуморального імунітету у жінок з гіперпроліферативними процесами репродуктивної системи у період менопаузи, М±m

Показник	Група дослідження	
	Основна (профілактики), n=60	Контрольна, n=50
IgA, г/л	2,4±0,07*	1,5±0,05
IgG, г/л	9,57±0,38*	7,6±0,2
IgM, г/л	1,14±0,03*	1,8±0,03

Примітка. * – Вірогідність різниці показників у жінок з гіперпроліферативними процесами репродуктивної системи у менопаузі порівняно зі здоровими жінками на рівні значущості $p < 0,05$.

протизапальні властивості. Анестезин є місцевим анестетиком, що перешкоджає виникненню імпульсів болю у кінцівках чутливих нервів та їхньому проведенню по нервовим волокнам. Якщо враховувати той факт, що у менопаузі у жінок з ГППРС спостерігаються супутні хронічні запальні процеси, які виснажують та знижують імунітет, збільшують онкоризик та імовірність розвитку активації проліферативних процесів, усі ці властивості застосованого імуномодулятора вкрай важливі для попередження цих ускладнень.

Застосування запропонованої профілактики дозволило ліквідувати симптоми НВПМ за рахунок зниження рівня продукції гонадотропінів у жінок з наявністю відновленої після профілактики менструальної функції, а у разі розвитку менопаузи формування симптомів НВПМ спостерігається у легкій формі навіть за підвищення рівня гонадотропних гормонів – можливо, тому, що відбувається це поступово і організм жінки встигає пристосуватися [1].

Деякі автори вважають, що тригерами розвитку патологічного перебігу перименопаузального періоду виступають зміни в імунореактивності і процесах імунорегуляції організму [8]. Тому було вирішено дослідити, яким чином застосування запропонованого методу профілактики порушень у менопаузі впливає на показники імунної системи у жінок з ГППРС у менопаузі.

Мета дослідження: оцінювання ефективності профілактики порушень у менопаузі у жінок з ГППРС на підставі дослідження у них показників імунної системи.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Профілактику НВПМ проводили у 60 жінок (основна профілактична група) віком від 40 до 53 років з наявністю ознак ГППРС за даними УЗД матки та результатів гістологічного дослідження зскрібка порожнини матки, у яких при нерегулярному менструальному циклі одночасно спостерігались НВПМ, що становлять так званий КС. Інтенсивність проявів КС оцінювали за допомогою модифікованого індексу Купермана (МК) [3], на підставі дослідження якого встановлювали ступінь тяжкості проявів КС.

У контрольну групу увійшли 30 жінок тієї самої вікової категорії без наявності НВПМ та ГППРС.

Профілактику НВПМ проводили шляхом призначення препарату Клайра з 1-го дня менструального циклу по 1 таблетці 1 раз на день 28 днів поспіль ввечері протягом 1 року. Додатково одночасно на початку лікування призначали імуномодулятор, до складу якого входять акридоноцтова кислота і N-метилглюкамін, по 2 таблетки один раз на день за схемою у 1, 2, 3, 5, 7, 9, 12, 15, 18-й день лікування, а далі 1 раз на тиждень 3 тиж поспіль. Після цього для закріплення ефекту вводили свічки, що містять інтерферон рекомбінантний альфа-2β 1 раз увечері у піхву 1 свічку у дозі 250 000 МО протягом 12 днів. Цей курс повторювали 2 рази на рік через 6 міс [1].

Ефективність профілактики НВПМ оцінювали під час дослідження у плазмі крові показників імунної системи: імуноглобулінів (Ig) A, G, M, інтерлейкінів (ІЛ)-1, -2, фактора некрозу пухлини (ФНП) до та після профілактики імуноферментним методом з використанням реагентів «DRG» (США), «Алькор Біо» (Російська Федерація), «Гранум» (Україна), «Вектор Бест» (Російська Федерація) з вимірюванням результатів на ридері PR2100 «Sanofi Diagnostic Pasteur» (Франція). Порівняння у групах проводили за допомогою кутового перетворення Фішера. Параметричні показники за нормального розподілення порівнювали за допомогою критерію t Стюдента. У дослідженні їхні кількісні значення наведені у формі середнього арифметичного та його помилки [4].

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Групи обстежених жінок не відрізнялись між собою за віком та акушерсько-гінекологічним анамнезом [1].

Під час дослідження у жінок з ГППРС показників імунної системи у період менопаузи до застосування профілактики НВПМ були одержані результати, які наведені у табл. 1. Вони свідчать про напруження гуморальної ланки імунітету. У жінок основної групи із наявністю ГППРС у період менопаузи порівняно з показниками у здорових жінок спостерігається підвищення рівня IgA на 38%, IgG – на 21%, IgM – на 37% ($p < 0,05$). Можливо, це пов'язано з тим, що дослідження проводили у жінок з міомою матки, розміри якої не перевищували 9–10 тиж вагітності. Отже, компенсаторні можливості імунної системи були ще не виснажені, тому що середня тривалість захворювання становила 3–4 роки. А наявність поряд з гіперпластичними процесами ендометрія морфологічних ознак хронічного запалення в ендометрії постійно підтримує діяльність гуморальної ланки імунітету у напруженні, що врешті-решт призведе до виснаження її компенсаторних можливостей і розвитку імунодефіцитного стану, який ускладнить перебіг захворювання і спричинить розвиток порушень у період менопаузи. Тому, на нашу думку, жінкам з ГППРС у період перименопаузи необхідно проводити імунокоригувальну терапію як для лікування основного захворювання, так і для профілактики порушень у період менопаузи.

Гуморальна природа регуляції імунних реакцій організму на сьогодні добре вивчена. Регуляція імунної реакції ендогенними імуномодуляторами здійснюється в усіх її ланках: розмноження і диференціація попередників імунокомпетентних клітин, представлення антигену, проліферація антиген-сенсibiliзованих лімфоцитів, диференціація В-лімфоцитів у продуценти імуноглобулінів, а Т-лімфоцитів і макрофагів – у цитотоксичні клітини. Ендогенні імуномодулятори є не тільки регуляторами імунних реакцій, але і ключовими факторами, що ініціюють запальну реакцію й гострофазову відповідь організму, беруть участь в елімінації пухлинних клітин, модифікують функціональний стан нервової та ендокринної системи. Імунорегуляторні, медіаторні, про- та протизапальні властивості інтерлейкінів не вичерпують спектр їхньої дії. За межами імунної системи ці гормоноподібні молекули впливають на життєво важливі функції нелімфоїдних клітин, беруть участь у міжсистемних зв'язках. Такі ендогенні імуномодулятори, як ІЛ-1, ІЛ-2, ФНП беруть активну участь у проліферативних процесах матки [6].

ІЛ-1 бере участь у регуляції гемопоезу в нормі й при патології, у підтриманні гомеостазу кісткової тканини, розпаді м'язів, деградації хряща, пухлинному рості, забезпеченні сну. Важливим біологічним призначенням ІЛ-1 є проведення інформації між системою імунітету й центральною нервовою системою. ІЛ-1 продуктується переважно активними макрофагами, хоча крім макрофагів його можуть виробляти й інші типи клітин – нормальні і трансформовані лімфоцити. Основними

Таблиця 2

Показники продукції цитокінів у жінок з гіперпроліферативними процесами репродуктивної системи у період менопаузи, М±m

Показник	Група дослідження	
	Основна (профілактики), n=60	Контрольна, n=50
ІЛ-1, пг/мл	12,4±0,2*	4,7±0,6
ІЛ-2, пг/мл	10,7±1,62*	4,1±0,5
ФНП, пг/мл	25,8±1,2*	13,9±1,8

Примітка. * – Вірогідність різниці показників у жінок з гіперпроліферативними процесами репродуктивної системи у менопаузі порівняно зі здоровими жінками на рівні значущості $p < 0,05$.

клітинними мішенями, що сприймають ІЛ-1, є Т-клітини, В-клітини, макрофаги та інші клітини, на поверхні яких виявлено рецептори до цього цитокіну. У нормі існує система регуляції продукції ІЛ-1, що складається зі стимуляторів й інгібіторів. Порушення рівноваги між ними характеризує патологію, і під час різних захворювань рівень ІЛ-1 може бути підвищеним.

Продукція ІЛ-2 здійснюється лімфоцитами периферійної крові, кісткового мозку, лімфатичних вузлів, перитонеального ексудату, тимуса, селезінки, мигдаликів і грудного протоку, стимульованими до проліферації антигенами. Цей цитокін також відіграє винятково важливу роль у реалізації механізмів імунної відповіді, забезпечуючи Т-залежну секрецію IgM, IgG, IgE. Ендогенний ІЛ-2 є основним медіатором індукції γ -інтерферону. Крім диференціації та проліферації Т-лімфоцитів ІЛ-2 бере участь також у реалізації механізмів протипухлинного захисту.

ФНП є цитокіном із яскраво вираженою плейотропною дією, залучений як в ефекторну, так і в регуляторну ланку імунологічної реактивності. У нормі продукція ФНП знаходиться на низькому рівні, що забезпечує лише фізіологічне значення сигналів прямого і зворотного зв'язку у цитокіновій мережі, підтримку спокою у нормальній регуляції імунної системи. Речовини, що стимулюють синтез і продукцію ФНП (ендогенні продукти, внутрішні регулятори), у різних ситуаціях виступають як тригери, або як прямі індуктори синтезу, або як індуктори експресії рецепторів. Вони часто діють у комплексі одне з одним. До них належать ІЛ-1, ІЛ-2, інтерферон, імунні комплекси. Протипухлинний ефект – основна якість ФНП, що проявляється стосовно більшості пухлинних ліній клітин і реалізується в процесі цитолізу.

В останні роки зростає інтерес до збалансованого відмирання клітин, що одержало назву апоптоз. Апоптоз – це фізіологічна альтернатива проліферації клітин, він елімінує їх, забезпечуючи рівновагу між цими різноспрямованими процесами. Порушення цієї рівноваги може призводити до посилення процесів проліферації і у такий спосіб зумовлювати бластомотоз. Дослідження останніх років встановили, що патогенез багатьох хвороб людини пов'язаний із нездатністю клітин піддаватися апоптозу. Як фізіологічні інгібітори апоптозу вивчені ІЛ-2, фізіологічні індуктори апоптозу – ІЛ-1 і ФНП. Відомо роль ендогенних імуномодуляторів – інтерлейкінів та ФНП у патогенезі доброякісних пухлин матки: міоми та ендометріозу. Спостерігається синергічне підвищення рівнів ІЛ-1, ІЛ-2 та ФНП, яке відображає як механізми розвитку пухлини, так і захисні реакції організму, і свідчить про стан «імунного стресу» у жінок з доброякісними пухлинами матки [6].

З огляду на це вирішено дослідити роль ендогенних імуномодуляторів ІЛ-1, ІЛ-2 та ФНП у жінок з ГППРС (міомою матки у поєднанні з гіперплазією ендометрія) у розвитку нейровегетативних та психоемоційних порушень у період менопаузи та визначити патогенетично обґрунтовані напрямки проведення профілактичних заходів.

Результати дослідження показників імунної системи у жінок з ГППРС у період менопаузи наведені у табл. 2.

У жінок з ГППРС у період менопаузи порівняно зі здоровими жінками спостерігається синергічне підвищення рівня ІЛ-1 в 2,6 разу, ІЛ-2 – у 2,6 разу, а ФНП – на 47% ($p < 0,05$).

Таке підвищення рівня ІЛ-2, очевидно, зумовлює напруження імунної системи, збільшення кількості антигенспецифічних цитотоксичних клітин, що спричинюють регресію пухлини. При цьому цитотоксичні Т-лімфоцити набувають спроможності розпізнавати нові антигени пухлинних клітин матки.

Синергізм у підвищенні рівнів ІЛ-1, ІЛ-2 та ФНП при міомі матки може відображати як механізми розвитку патології, так і захисні реакції організму. ІЛ-1 завдяки своїй здатності до стимуляції експресії генів рилізінг-факторів може впливати на центральні біологічні механізми гомеостазу організму шляхом підвищення рівня кортикотропін-рилізінг-фактора, який збільшує продукцію адренотропного гормону та гонадотропних гормонів ФСГ та ЛГ. Це призводить до розвитку симптомів нейровегетативних та психоемоційних порушень ще у період менопаузи. Вивільнення гіпоталамічних моноамінів та нейропептидів під впливом значних концентрацій ендогенного ІЛ-1 може стати причиною порушень у гонадотропних та статевих гормонах. Саме збільшення продукції ФСГ та ЛГ спричинить гіперестрогенію, яка є однією з ланок патогенезу розвитку гіперпластичних процесів матки. У той самий час підвищені концентрації ІЛ-2 та ФНП можуть зумовити протипухлинний ефект. Щодо цього важливу роль відіграє здатність цитокінів впливати на клітинний апоптоз. З одного боку, це фізіологічна реакція, заснована на різноманітності механізмів цитокінів, і спроба запустити програму апоптозу, а з іншого – ця реакція не тільки не бажана, але й небезпечна, тому що порушується баланс між контролем і безконтрольністю, користю і шкідливістю імунних відповідей. Надмірна кількість цитокінів – це вирішальний фактор у підтриманні і посиленні патологічних процесів: хронічного запалення, проліферації [6].

Існують дослідження, що доводять: розвиток патологічного варіанта менопаузи тісно асоційований з перебудовою в імунній системі. Характерним є активація Т-лімфоцитів, порушення балансу імунорегуляторних клітин, збільшення серед лімфоцитів кількості клітин із супресорними і цитотоксичними властивостями, а також продуцентів прозапальних цитокінів [8].

Отже, у жінок з ГППРС у період менопаузи формуються передумови для розвитку порушень у менопаузі у формі змін імунореактивності і процесів імунорегуляції організму, які, без сумніву, потребують корекції.

Це дає підстави нам розробити патогенетично обґрунтований метод профілактики порушень у менопаузі з використанням ЗГП та імуномодуляторної терапії і дослідити його ефективність.

У результаті застосування профілактичних заходів за клінічними перебігом жінок основної групи (n=60) розподілили на дві підгрупи: жінки з регулярними менструальноподібними виділеннями (n=24), у яких зникли симптоми НВППМ, та жінки з відсутністю менструації (n=36). Тому було вирішено оцінити зміни показників імунної системи відповідно до особливостей клінічного перебігу менопаузи [1].

Отримані результати дослідження показників гуморального імунітету після проведення профілактики НВППМ наведені у табл. 3.

Установлено, що у жінок з регулярним менструальним циклом відбувається статистично незначуще зниження концентрації IgA – на 8,4% та IgM – на 13% ($p > 0,05$), але концентрація IgG вірогідно знижується на 24% ($p < 0,05$) порівняно з показниками у жінок з ГППРС в менопаузі до застосуван-

Таблиця 3

Показники гуморального імунітету у жінок з гіперпроліферативними процесами репродуктивної системи у період пременопаузи після профілактики порушень у менопаузі, $M \pm m$

Показник	Група дослідження		
	Жінки з регулярним менструальним циклом, n=24	Жінки з відсутністю менструального циклу, n=36	Контрольна, n=30
IgA, г/л	1,99±0,06 ^Δ	2,37±0,08*	1,5±0,05
IgG, г/л	8,35±0,5 ^Δ	10,4±0,6*	7,6±0,2
IgM, г/л	1,1±0,04 ^Δ	0,9±0,03*	1,8±0,03

Примітки: ^Δ – вірогідність різниці показників у жінок з регулярним менструальним циклом у порівнянні зі здоровими жінками на рівні значущості $p < 0,05$; * – вірогідність різниці показників у жінок з відсутністю менструального циклу порівняно з жінками з регулярним менструальним циклом та зі здоровими жінками на рівні значущості $p < 0,05$.

Таблиця 4

Показники продукції цитокінів у жінок з гіперпроліферативними процесами репродуктивної системи у період пременопаузи після профілактики порушень у менопаузі, $M \pm m$

Показник	Група дослідження		
	Жінки з регулярним менструальним циклом, n=24	Жінки з відсутністю менструального циклу, n=36	Контрольна, n=30
ІЛ-1, пг/мл	5,1±1,8	19,6±0,9*	4,7±0,6
ІЛ-2, пг/мл	6,1±0,4 ^Δ	9,02±0,2*	4,1±0,5
ФНП, пг/мл	18,7±1,5 ^Δ	41,1±1,6*	13,9±1,8

Примітки: ^Δ – вірогідність різниці показників у жінок з регулярним менструальним циклом у порівнянні зі здоровими жінками на рівні значущості $p < 0,05$; * – вірогідність різниці показників у жінок з відсутністю менструального циклу порівняно з жінками з регулярним менструальним циклом та зі здоровими жінками на рівні значущості $p < 0,05$.

ня профілактичного комплексу (див. табл. 1) і статистично не відрізняється від показників у здорових жінок ($p > 0,05$). У той час як концентрація IgA залишається статистично значуще підвищеною порівняно з показниками здорових жінок на 32%, а IgM знижується на 55% відповідно ($p < 0,05$).

У жінок без менструації наприкінці профілактичного курсу вірогідно знизився рівень IgA на 34% та IgG – на 37% ($p < 0,05$) порівняно з показниками до профілактики. Ці показники гуморального імунітету статистично вірогідно не відрізнялися від показників у здорових жінок, а концентрація IgM після профілактики вірогідно не змінилась і була нижче, ніж у здорових жінок, на 38% ($p < 0,05$).

Показники гуморального імунітету після профілактики за підгрупами між собою статистично не відрізнялися.

Дані про зміни показників продукції ендогенних імунomodulatorів після проведення профілактичних заходів наведені у табл. 4.

Установлено, що у жінок з регулярним менструальним циклом ($n=24$) рівень ІЛ-1 знизився у 2,4 разу ($p < 0,05$), він статистично не відрізнявся від показника у здорових жінок ($p > 0,05$). Рівень ІЛ-2 знизився на 43%, але він перевищував показник у здорових жінок на 34% ($p < 0,05$). Показник ФНП знизився на 28%, але був підвищений порівняно з показником у здорових жінок на 37% ($p < 0,05$). Це свідчить про те, що застосування запропонованого профілактичного комплексу знижує у жінок з ГППРС напруження імунологічних реакцій і зменшує ризик виснаження їхніх компенсаторних можливостей. Вочевидь, це відбувається за рахунок корекції гормонального дисбалансу, і, як наслідок, зменшується активність проліферативних процесів, а це зумовлює зниження активності протипухлинних цитокінів. Але повністю ліквідувати вогнища проліферативних процесів, особливо в міометрії, не вдається, тому їхня наявність підтримує активність протипухлинного захисту. І це слід вважати позитивним захисним фактором, який гальмує подальше збільшення пухлини.

Крім того, позитивний вплив на показники імунної системи справляє і застосування у складі комплексної профілакти-

ки НВПМ імунomodulatora, що є індуктором інтерферону і чинить антиканцерогенну і антиметастатичну дію, і свічок, що містять інтерферон рекомбінантний альфа-2β, який чинить місцеву та системну противірусну, протимікробну та імунomodulatory дію. Під його впливом посилюється активність природних кілерів Т-хелперів, фагоцитів, а також інтенсивність диференціювання В-лімфоцитів. Активність лейкоцитів, котрі знаходяться у всіх шарах слизової оболонки, забезпечує їхню участь у ліквідації первинних вогнищ і забезпечує відновлення продукції секреторного IgA.

У підгрупі жінок з відсутністю менструації знижується лише рівень ІЛ-2 на 15% ($p > 0,05$), але порівняно зі здоровими жінками він залишається підвищеним у 2,2 разу. Рівень ІЛ-1 підвищується на 37% і перевищує показники у здорових жінок у 4,1 разу, рівень ФНП збільшується в 1,6 разу і перевищує показники у здорових жінок у 2,9 разу ($p < 0,05$).

Під час порівняння показників у жінок з відсутністю менструації ($n=36$), у яких спостерігалися НВПМ і значення МІК становило $22,8 \pm 1,5$ [1], з результатами, які були одержані у жінок з регулярним менструальним циклом ($n=24$), спостерігалось підвищення рівня всіх імунomodulatorів: ІЛ-1 – у 3,75 разу, ІЛ-2 – на 32%, ФНП – у 2,2 разу ($p < 0,05$). Отже, розвиток НВПМ у жінок з ГППРС у період пременопаузи супроводжується змінами імунної системи у формі збільшення продукції ендогенних імунomodulatorів, які підвищують протизапальний та протипухлинний захист.

У підгрупі жінок з регулярним менструальним циклом ($n=24$), що становило 40% від загальної кількості жінок, повністю зникли симптоми НВПМ [1]. Це доводить ефективність запропонованого методу у профілактиці НВПМ у жінок з ГППРС у період пременопаузи.

ВИСНОВКИ

Вочевидь, такі зміни імунної системи пояснюються тим, що за відсутності менструації і формування дефіциту естрогенів виникає гіперпродукція гонадотропних гормонів, кортизолу, інсуліну, пролактину [1], тобто формується стан

«гормонального стрессу», наслідком якого можуть бути порушення мікроциркуляції і наступна активація проліферативних процесів. Тому у відповідь в організмі підвищуються показники імунітету, які свідчать про активацію адаптаційної системи протипухлинного захисту, гіперпродукція цитокінів посилює тяжкість перебігу нейровегетативних та психо-емоційних порушень у менопаузі (НВПМ), що співпадає з літературними даними [8]. Це доводить доцільність призна-

чення розробленого нами комплексу профілактики НВПМ у жінок з гіперпроліферативними процесами репродуктивної системи (ГППРС) з використанням замісної гормональної профілактики разом з імуномодулювальними засобами, який дозволяє знизити у них напруження імунологічних реакцій, зменшити ризик виснаження їхніх компенсаторних можливостей і провести профілактику НВПМ у 40% жінок з ГППРС у період пременопаузи.

Динамика показателей иммунной системы после профилактики нарушений в менопаузе у женщин с гиперпролиферативными процессами репродуктивной системы
Л.И. Бутина

Dynamics of index of immune system after prevention of disorders in menopause of women with hyperproliferative processes of reproductive system
L.I. Butina

Цель исследования: оценка эффективности профилактики нарушений в менопаузе у женщин с гиперпролиферативными процессами репродуктивной системы (ГППРС) на основе исследования показателей иммунной системы.

The objective: to evaluate the effectiveness of prevention of disorders in menopause of women with hyperproliferative processes of reproductive system (HPPRS) on the basis of investigations of the index of immune system.

Материалы и методы. Заместительную гормональную профилактику (ЗГП) нейровегетативных и психоэмоциональных нарушений в менопаузе (НВПМ) проводили у 60 женщин в возрасте от 40 до 53 лет с наличием признаков ГППРС по данным УЗИ матки и результатов гистологического исследования соскоба слизистой оболочки из полости матки путем назначения комбинированного эстроген-гестагенного препарата, который содержит эстрадиол валерат и диеногест по контрацептивной схеме, иммуномодулятора, в состав которого входит акридонуксусная кислота и N-метилглукзамин, и свечек с интерфероном рекомбинантным альфа-2β. Для оценки эффективности профилактики НВПМ исследовали показатели иммунной системы: определяли в плазме крови уровни иммуноглобулинов (Ig) A, M, G, интерлейкинов (ИЛ)-1, -2, фактора некроза опухоли (ФНО) до и после профилактики с использованием иммуноферментного метода. В контрольную группу вошли 30 женщин той же возрастной категории без наличия НВПМ и ГППРС.

Materials and methods. The substitutive hormone prevention (SHP) of neurovegetative and psycho-emotional disorders in menopause (NVPDM) was conducted among 60 women aged 40 to 53 with the signs of HPPRS according to the data of ultrasound uterine and the results of histological investigations of mucosal scrapings of the uterus. and the appointment of combine estrogen-gestogen preparation with composition of valerat of estradiol and dienogest drug according to contraceptive scheme, immune response modifier with acid acridonucisna and N metilglukamini, suppositories with inteferonum recombinant alfa 2β. To evaluate the effectiveness of prevention of HPPRS the index of the immune system was tested: the level of immunoglobulin A, G, M, (IgA, IgG, IgM) of interleukin 1,2 (IL-1, IL-2), of tumor necrosis factor (TNF) before and after prophylaxis with the use of immunofermentic method were determined. The control group included 30 women of the same age category without NVPDM and HPPRS.

Результаты. У женщин с ГППРС в пременопаузе наблюдается повышение уровня IgA на 38%, IgG – на 21%, IgM – на 37%, уровня ИЛ-1 – в 2,6 раза, ИЛ-2 – в 2,6 раза, а ФНО – на 47% (p<0,05) по сравнению со здоровыми женщинами. После применения ЗГП у женщин при сохранении менструальной функции (n=24) снизился уровень ИЛ-1 в 2,4 раза, ИЛ-2 – на 43%, ФНО – на 28%, (p<0,05), при развитии менопаузы (n=36) достоверно снизился уровень IgA – на 34% и IgG – на 37%, ИЛ-2 – на 15% по сравнению с уровнем до профилактики (p<0,05). Симптомы НВПМ у 40% женщин исчезли.

Results. Women with premenopause HPPRS have 38% of IgA, 21% of IgG, 37% of IgM level up, IL-1 – 2,6 times, IL-2 – 2,6 times up and TNF 47% up (p<0,05), compared with healthy women. After SHP use among women with preserving menstrual function (n=24) the levels of IL-1 decreased in 2,4 times, IL – for 43%, TNF for 28%; (p<0,05). Among women with the development of menopause (n=36) – Ig A level decreased to 34%, Ig G – to 37%, IL2 to 15% in comparison with the indices before the prophylaxis. was conducted (p<0,05). The symptoms of NVPDM among 40% women disappeared.

Заключение. Применение предложенного метода профилактики нейровегетативных и психоэмоциональных нарушений в менопаузе снижает у женщин с гиперпролиферативными процессами репродуктивной системы напряженность иммунологических реакций, уменьшает риск истощения их компенсаторных возможностей и позволяет ликвидировать данные нарушения у 40% женщин в период пременопаузы.

Conclusions. The use of SHP of NVPDM among women with HPPRS reduces the exertion of immunologic reaction and reduces the risk of denutrition of their compensatory possibilities. and allows to liquidate NVPDM for 40% of women in the period of premenopause.

Ключевые слова: нарушения в менопаузе, гиперпролиферативные процессы репродуктивной системы, профилактика, иммунная система.

Key words: menopausal disorders, hyperproliferative processes of reproductive system, prevention, immune system.

Сведения об авторе

Бутина Людмила Ивановна – Кафедра акушерства и гинекологии Донецкого национального медицинского университета, г. Лиман, ул. Привокзальная, 27; тел.: (050) 247-24-88, (097) 323-41-39. E-mail: lydmilabutina@gmail.com

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Бутіна Л.І. Профілактика порушень в менопаузі у жінок із гіперпроліферативними процесами репродуктивної системи // Медико-соціальні проблеми сім'ї. – 2013. – Т. 18, № 4. – С. 50–54.
2. Вихляева Е.М. Постменопаузальный синдром и стратегия заместительной гормональной терапии // Акушерство и гинекология. – 1997. – № 5. – С. 51–56.
3. Вихляева Е.М. Постменопаузальная терапия. – М.: МЕДпресс-Информ, 2008. – 448 с., илл.
4. Петри А., Сэбин К. Наглядная статистика в медицине / Пер. с англ. В.П. Леонова. – М.: ГЭОТАР-МЕД, 2003. – 144 с.
5. Сімрок В.В. Клініко-патогенетичне обґрунтування лікувальної тактики при поєднаних доброякісних проце-

- сах матки: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук (14.01.01) // Одеський держ. мед. ун-т МОЗ України. – Одеса, 2000. – 36 с.
6. Сімрок В.В., Сімрок Д.В., Хомінська З.Б. Цитокіновий бум при поєднаних доброякісних процесах матки // Новості медицини і фармації. – 2008. – № 253. – С. 114–117.
7. Татарчук Т.Ф. Заместительная гор-

- мональная терапия. Вопросы и ответы // Международный эндокринологический журнал. – 2007. – № 4 (10). – С. 59–65.
8. Щербина И.Н. Характер иммунных расстройств у женщин в пременопаузе // Сборник научных работ Ассоциации акушеров-гинекологов Украины. – К.: «Интермед», 2009. – С. 722–726.

Статья поступила в редакцию 10.11.17

Досвід використання комплексу рослинного походження Валесан у лікуванні первинної альгодисменореї у дівчат-підлітків

А.В. Старовер¹, Д.Г. Коньков¹, О.В. Булавенко¹, Б.О. Маркевич¹, Я.В. Полторах²

¹Національний медичний університет імені М.І. Пирогова, м. Вінниця

²Вінницький обласний наркологічний диспансер «Соціотерапия»

Мета дослідження: оцінювання клінічної ефективності комплексу рослинного походження Валесан у лікуванні первинної альгодисменореї у дівчат-підлітків.

Матеріали та методи. У дослідженні брали участь 58 дівчат-підлітків з первинною альгодисменореєю (30 пацієнток основної та 28 пацієнток групи порівняння). Дівчата-підлітки основної групи крім стандартизованого лікування первинної альгодисменореї отримували також комплекс рослинного походження Валесан. Для оцінювання ефективності лікування проведено аналіз скарг, комплексне фізикальне, гінекологічне дослідження, УЗД органів малого таза, оцінювання рівня тривожності та депресії за госпітальною шкалою HADS у динаміці, інсомнії за шкалою Я.І. Левіна (1995) у динаміці, спостереження протягом 3 міс лікування поспіль, аналіз переносимості препарату.

Результати. Власний досвід застосування Валесану у комплексному лікуванні первинної альгодисменореї у дівчат-підлітків засвідчив, що додавання препарату до комплексу терапії позитивно впливає на психоемоційний стан пацієнток, покращує сон, знижує рівень тривожності та покращує настрій, полегшує перебіг захворювання. Застосування Валесану продемонструвало добру переносимість та абсолютну безпеку при його призначенні.

Заклучення. Позитивний вплив комплексу рослинного походження Валесан на психоемоційний стан у терапії первинної альгодисменореї у дівчат пубертатного віку, добра переносимість, відсутність побічних дій та висока клінічна ефективність дозволяють рекомендувати його застосування у системі охорони здоров'я у комплексі лікування даної патології.

Ключові слова: первинна альгодисменорея, дівчата пубертатного віку, психоемоційний стан, тривожність, інсомнія, Валесан.

В умовах складної ситуації із загальним станом здоров'я населення в Україні, коли смертність перевищує народжуваність, за неухильного зростання частоти вагітностей та гінекологічних захворювань у підлітків на тлі значного погіршення їхнього соматичного здоров'я збереження репродуктивного потенціалу як основної складової репродуктивного здоров'я країни є одним з пріоритетних напрямків розвитку цивілізованого суспільства й основних стратегій ВООЗ. Це зумовлює велику увагу до охорони здоров'я дівчат-підлітків як майбутніх жінок, забезпечення оптимальних умов їхнього розвитку, раннього виявлення акушерсько-гінекологічної патології [2, 7].

У ювенільній гінекології серед захворювань, що супроводжуються больовим синдромом, основне місце посідає первинна альгодисменорея (ПАД) [5]. У структурі загальної захворюваності ПАД виявляють у 12–35% дівчаток та дівчат-підлітків у віці 13–18 років [3]. Етіологія ПАД до кінця не з'ясована. У підлітковому віці разом з інтенсивністю больових відчуттів саме психоемоційні та нейровегетативні порушення, які супроводжують ПАД, значною мірою впливають

на якість життя підлітків. Більше того, незрозумілим залишається механізм формування важкого перебігу альгодисменореї у деяких пацієнтів, яким, у свою чергу, потрібні інші підходи в терапії та профілактиці захворювання [10].

Останнім часом у світовій літературі особливе значення відводиться створенню новітніх концепцій з лікування альгодисменореї у дівчат пубертатного віку, у яких більше уваги приділяють нефармакологічним та фізіотерапевтичним методам. На сьогодні у тактиці лікування значну роль відіграють зменшення фармакологічного навантаження у пубертатному віці та пошук нових безпечних стратегій превенції та профілактики ПАД у дівчат-підлітків [1, 9].

Відомі наступні способи профілактичного лікування ПАД: використання інгібіторів синтезу простагландинів – нестероїдних протизапальних препаратів, синтетичних гормонів (гестагени, комбіновані оральні контрацептиви), седативних засобів (від рослинних препаратів до транквілізаторів), рефлексотерапія, гомеопатичні препарати. Тим не менш, до сьогодні питання оптимальних методів ранньої діагностики та ефективної профілактики ПАД у дівчат-підлітків залишаються предметом дискусії [1, 10]. На нашу думку, найбільш перспективним для профілактичної терапії ПАД є комплекс рослинного походження Валесан. Одна капсула Валесану містить 150 мг сухого екстракту кореня валеріани (*Valerianae officinalis radix*) та 100 мг L-5-гідрокситриптофану.

Функціональні властивості препарату зумовлені двома основними природними компонентами, які посилюють заспокійливу дію один одного, – екстрактом кореня валеріани та амінокислотою – L-5-гідрокситриптофаном, отриманою з насіння грифонії.

Заспокійливу дію екстракту кореня валеріани добре вивчено, а його застосування офіційно дозволено у більшості країн, і особливо воно поширене у країнах Євросоюзу. Біологічна дія екстракту кореня валеріани зумовлена всім спектром активних сполук у його складі і не може бути відтворена окремими компонентами. Біологічно активні речовини екстракту кореня валеріани мають заспокійливі та спазмолітичні властивості, а також сприяють нормалізації серцевого ритму, розширенню коронарних судин, регулюють секрецію та відтік жовчі. Заспокійливу дію екстракту кореня валеріани посилює L-5-гідрокситриптофан, з якого в організмі безпосередньо утворюється серотонін – один з головних нейромедiatorів ЦНС. На відміну від синтетичних засобів, які уповільнюють розпад серотоніну мозку, L-5-гідрокситриптофан прискорює утворення серотоніну природним шляхом, що усуває відчуття тривожності і нав'язливі стани, зменшує збудливість, нормалізує сон [8].

Валесан сприяє нормалізації функціонального стану ЦНС і поліпшенню процесу засипання природним шляхом у разі емоційного перевантаження, наявності стресових і тривожних станів, сезонних емоційних розладів, безсоння, нервового збудження [8]. У переліку показано до призначення

препарату Валесан відсутня ПАД у дівчат-підлітків, саме тому **мета даного проспективного дослідження:** оцінювання клінічної ефективності комплексу рослинного походження Валесан у лікуванні ПАД у дівчат пубертатного віку.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

У дослідженні брали участь 30 дівчат-підлітків з ПАД, яким до стандартизованого лікування додавали препарат Валесан (основна група). У групу порівняння увійшли 28 дівчат-підлітків, які отримували лише стандартизоване симптоматичне лікування ПАД. Усі дівчата під час лікування перебували під наглядом на клінічній базі кафедри акушерства і гінекології № 1 ВНМУ імені М.І. Пирогова та у жіночій консультатції Вінницького міського пологового будинку № 1.

Діагноз ПАД установлений на підставі скарг на біль у животі та попереку напередодні та під час менструації, відсутності структурних змін з боку статевих органів, погіршення самопочуття, психоемоційного стану та сну напередодні та під час менструації.

Під час обстеження проводили аналіз скарг на момент госпіталізації, а також у динаміці лікування (протягом наступних 3 міс спостереження), збір анамнезу, загальне та гінекологічне дослідження, УЗД органів малого таза для виключення органічної патології, оцінювання психоемоційного стану проводили за госпітальною шкалою тривожності та депресії (HADS), інсомнії – за шкалою Я.І. Левіна. Оцінювання психоемоційного стану та сну проводили до, через 3 та 6 днів терапії.

Госпітальна шкала HADS включала дві частини: перша – тривожність, друга – депресія. Шкала складається з 14 тверджень, на які необхідно дати відповідь, вибравши їх з 4 варіантів, кожен з яких оцінюється кількістю балів від 0 до 3. Для інтерпретації необхідно провести сумачію балів по кожній частині окремо. При цьому сума 0–7 балів відповідає нормі (відсутність достовірно виражених симптомів тривожності та депресії), 8–10 балів – субклінічно виражені тривожність/депресія, 11 та більше балів – клінічно виражені тривожність та депресія [6, 11, 12].

Оцінювання якості сну та наявності інсомнії проводили за шкалою Я.І. Левіна (1995). Дівчатам пропонували оцінити час засинання, тривалість сну, кількість нічних пробуджень, якість сну, кількість сновидінь та якість ранкового пробудження. Показники оцінювали кількістю балів від 1 до 5, потім бали сумували. Максимальна оцінка становила 30 балів, оцінка 22 бали та вище відповідає нормі, 19–21 бал – граничний результат, показник менше 19 балів свідчить про наявність інсомнії [4].

Комплекс лікування ПАД був стандартним для обох груп та включав призначення нестероїдних протизапальних засобів та спазмолітиків. Дівчата основної групи, крім того, отримували Валесан по 1 капсулі за 2–3 год та 1 капсулу за півгодини до сну за 3–5 днів до початку та протягом усього часу менструації. Лікарських засобів, спрямованих на покращання психоемоційного стану та сну, дівчата групи порівняння не отримували.

Критерії включення пацієнток у дослідження:

- дівчата-підлітки з діагнозом ПАД та порушенням на тлі цього психоемоційним станом;
- відсутність клінічно вираженої депресії, яка вимагала б застосування антидепресантів;
- бажання та можливість пацієнток брати участь у дослідженні.

Основними критеріями порівняльного оцінювання клінічної ефективності терапії вважали: динаміку зникнення больового синдрому та симптомів порушення психоемоційного стану та сну через 3 та 6 днів лікування та протягом наступних трьох циклів терапії. Переносимість Валесану оцінювали на підставі виникнення побічних дій згідно зі скаргами пацієнток та суб'єктивного оцінювання дівчатами самопочуття при застосуванні препарату.

Дослідження відповідало принципам, викладеним у Гельсінській декларації (1989), Сеул (2008). Дівчата, які були задіяні у дослідженні, та їхні батьки давали письмову згоду на участь у дослідженні.

Статистичний аналіз був проведений з використанням програми Statistica 6.0. Відносний ризик (ВР), його стандартну похибку та 95% довірчий інтервал розраховували за нижче приведеними формулами:

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

де ВР – відносний ризик,

a – кількість дівчат в основній клінічній групі із позитивним (поганим) результатом,

b – кількість дівчат із негативним (добрим) результатом в основній клінічній групі,

c – кількість дівчат із позитивним (поганим) результатом у групі порівняння,

d – кількість дівчат із негативним (добрим) результатом у групі порівняння.

Стандартну похибку щодо ризику визначали як:

$$СП\{\ln(BP)\} = \sqrt{\frac{1}{a} + \frac{1}{c} - \frac{1}{a+b} - \frac{1}{c+d}},$$

де СП – стандартна похибка,

ВР – відносний ризик,

a – кількість дівчат в основній клінічній групі із позитивним (поганим) результатом,

b – кількість дівчат із негативним (добрим) результатом в основній клінічній групі,

c – кількість дівчат із позитивним (поганим) результатом у групі порівняння,

d – кількість дівчат із негативним (добрим) результатом у групі порівняння.

та 95% довірчий інтервал як:

$$95\% ДІ = \exp(\ln(BP) - 1,96 \times СП\{\ln(BP)\})$$

$$\text{до } \exp(\ln(BP) + 1,96 \times СП\{\ln(BP)\}),$$

де ДІ – довірчий інтервал,

ВР – відносний ризик,

СП – стандартна похибка,

a – кількість дівчат в основній клінічній групі із позитивним (поганим) результатом,

b – кількість дівчат із негативним (добрим) результатом в основній клінічній групі,

c – кількість дівчат із позитивним (поганим) результатом у групі порівняння,

d – кількість дівчат із негативним (добрим) результатом у групі порівняння.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Середній вік дівчат, які брали участь у дослідженні, становив в основній групі $15,4 \pm 1,8$ року, у групі порівняння – $15,2 \pm 1,7$ року. Середній вік менархе у дівчат основної групи становив $13,4 \pm 1,6$ року, у групі порівняння – $13,2 \pm 1,4$ року. Усі дівчата основної групи та групи порівняння відзначали біль у низу живота та попереку напередодні та під час менструації, порушення загального самопочуття, зниження настрою, розлади сну, підвищену дратівливість, втому, порушення якості життя, збільшення кількості пропущених занять та погіршення успішності у навчальному закладі. Дівчата обох груп також зазначали, що відчувають тривожність та неспокій (іноді навіть страх) в очікуванні болю під час чергової мен-

Таблиця 1

Результати оцінювання тривожності дівчат з первинною альгодисменореєю за госпітальною шкалою HADS, n=58

Сума балів	Основна група, n=30						Група порівняння, n=28					
	До лікування		Через 3 доби		Через 6 діб		До лікування		Через 3 доби		Через 6 діб	
	Абс. число	%	Абс. число	%	Абс. число	%	Абс. число	%	Абс. число	%	Абс. число	%
0-7	0	0	22	73,3	30	100	0	0	11	39,3	25	89,3
8-10	25	83,3	8	26,7	0	0	23	82,1	15	53,6	3	10,7
11 та більше	5	16,7	0	0	0	0	5	17,9	2	7,1	0	0

Таблиця 2

Результати оцінювання депресивного стану дівчат з первинною альгодисменореєю за госпітальною шкалою HADS, n=58

Сума балів	Основна група, n=30						Група порівняння, n=28					
	До лікування		Через 3 доби		Через 6 діб		До лікування		Через 3 доби		Через 6 діб	
	Абс. число	%	Абс. число	%	Абс. число	%	Абс. число	%	Абс. число	%	Абс. число	%
0-7	15	50,0	29	96,7	30	100	14	50,0	18	64,3	27	96,4
8-10	15	50,0	1	3,3	0	0	14	50,0	8	28,6	1	3,6

Таблиця 3

Оцінювання сну у дівчат-підлітків з первинною альгодисменореєю у динаміці лікування, n=58

Сума балів	Основна група, n=30						Група порівняння, n=28					
	До лікування		Через 3 доби		Через 6 діб		До лікування		Через 3 доби		Через 6 діб	
	Абс. число	%	Абс. число	%	Абс. число	%	Абс. число	%	Абс. число	%	Абс. число	%
18 балів та менше	29	96,7	0	0	0	0	26	92,9	15	53,6	5	17,9
19-21	1	3,3	8	26,7	0	0	2	7,1	11	39,3	13	46,4
22-30	0	0	22	73,3	30	100	0	0	2	7,1	10	35,7

струації, що погіршувало їхній стан навіть більше, ніж сам біль. Дані фізикального, гінекологічного та УЗД органів малого таза не виявили органічної патології у дівчат обох груп.

Результати оцінювання психоемоційного стану за госпітальною шкалою тривожності та депресії (HADS) до та протягом лікування представлені у табл. 1 та 2.

У результаті дослідження було виявлено, що до початку терапії у 5 (16,7%) дівчат основної групи та у 5 (17,9%) – групи порівняння зареєстровано суму балів 11 та вище, а у 25 (83,3%) дівчат основної та у 23 (82,1%) – групи порівняння субклінічно виражену тривожність (сума балів 8–10), тобто за рівнем даного показника до початку лікування групи були ідентичні.

Через 3 дні лікування оцінку рівня тривожності 11 балів та вище в основній групі не зафіксовано у жодної дівчини проти 2 (7,1%) – у групі порівняння; сума балів 8–10 визначена у 8 (26,7%) дівчат основної групи та у 15 (53,6%) – групи порівняння; суму балів 0–7 (відсутність тривожності) відзначено у 22 (73,3%) та в 11 (39,3%) дівчат відповідно (BP 0,44; ДІ 95%: 0,23–0,85; p=0,015). Через 6 діб лікування суми балів 11 та більше за госпітальною шкалою не визначено у жодної дівчини. Суми балів 8–10 не відзначено у жодної дівчини основної групи проти 3 (10,7%) – у групі порівняння. Відсутність тривожності (сума балів 0–7) відзначено у всіх 30 (100%) дівчат основної групи проти 25 (89,3%) – у групі порівняння.

Як видно з табл. 2, до лікування 15 (50,0%) дівчат основної та 14 (50,0%) дівчат групи порівняння набрали 8–10 балів за госпітальною шкалою HADS, 0–7 балів – 15 (50,0%) та 14 (50,0%) дівчат відповідно. Через три доби лікування 0–7 балів вже мали 29 (96,7%) дівчат основної та лише 18 (64,3%) дівчат групи порівняння (BP 0,09; ДІ 95%: 0,01–0,68; p=0,02), а 8–10 балів – 1 (3,3%) та 8 (28,6%) дівчат відповідно. Через 6 діб лікування ситуація виглядала таким чином: 0–7 балів відзначено у всіх 30 (100%) дівчат основної групи та у 27 (96,4%) – групи порівняння.

Отже, аналізуючи отримані дані, що представлені у табл. 1 та 2, приходимо до висновку, що покращання психоемоційного ста-

ну у дівчат основної групи на тлі вживання препарату Валесан відбувається швидше, і вже після 3-ї доби лікування переважна їхня більшість не мала ознак тривожності та депресії (BP 0,44; ДІ 95%: 0,23–0,85; p=0,015 та BP 0,09; ДІ 95%: 0,01–0,68; p=0,02 відповідно). На відміну від основної, у дівчат групи порівняння покращання психоемоційного стану у переважній більшості спостерігається на 7-у добу лікування (89,3% та 96,4%).

Результати бального оцінювання сну у динаміці лікування представлені у табл. 3.

При ПАД у пацієнток пубертатного віку нами були визначені різні ступені порушення сну: до лікування вони спостерігались у всіх дівчат основної групи та групи порівняння. Через 3 доби від початку лікування нормалізація сну відбулась у 22 (73,3%) дівчат основної групи та лише у 2 (7,1%) дівчат групи порівняння (BP 0,29; ДІ 95%: 0,16–0,52; p<0,0001). На 7-у добу лікування відсутність інсомнії відзначали у 30 (100%) дівчат основної групи проти 10 (35,7%) – групи порівняння. У групі порівняння частіше фіксували граничні порушення сну на 4-у та 8-у добу (39,4% та 46,4% відповідно). Отже, покращання процесу сну у дівчат пубертатного віку основної групи спостерігалось швидше та якісніше, ніж у дівчат-підлітків групи порівняння.

Оцінювання основних показників якості сну у дівчат основної групи у динаміці представлено у табл. 4.

Під час аналізу результатів дослідження вдалося з'ясувати, що всі характеристики сну у дівчат до лікування були порушені, що особливо стосувалося часу засинання, кількості нічних пробуджень та якості ранкового пробудження. Уже через три доби від початку терапії Валесаном нами було відзначено покращання, а на 7-у добу – повна нормалізація оцінюваних показників сну та ранкового пробудження.

Суб'єктивна оцінка вираженості больового синдрому у динаміці лікування протягом 3 міс поспіль представлена у табл. 5.

Аналіз отриманих результатів свідчив про те, що переважну більшість пацієнток пубертатного віку із ПАД (83,3% основної групи та 85,7% групи порівняння) до лікування

Таблиця 4

Результати оцінювання якості сну у дівчат-підлітків з первинною альгодисменореєю основної групи у динаміці лікування, n=30

Показник, бали	До лікування	Через 3 доби лікування	Через 6 дб лікування
Час засинання (миттєво – 5 балів, дуже довго – 1 бал)	2,5±0,08	3,8±0,07	4,6±0,04
Тривалість сну (дуже довга – 5 балів, дуже коротка – 1 бал)	3,1±0,04	4,2±0,04	4,8±0,02
Кількість нічних пробуджень (немає – 5 балів, дуже часто – 1 бал)	1,6±0,03	3,0±0,08	4,1±0,07
Якість сну (відмінно – 5 балів, дуже погано – 1 бал)	2,2±0,06	3,8±0,09	4,4±0,05
Кількість сновидінь (немає – 5 балів, тривожні – 1 бал)	3,2±0,07	4,0±0,03	4,2±0,08
Якість ранкового пробудження (відмінно – 5 балів, дуже погано – 1 бал)	1,8±0,09	3,2±0,09	4,1±0,08

Таблиця 5

Оцінювання больового синдрому у дівчат-підлітків з первинною альгодисменореєю у динаміці лікування, n=58

Показник болю	Основна група, n=30						Група порівняння, n=28					
	До лікування		Через 1 міс		Через 3 міс		До лікування		Через 1 міс		Через 3 міс	
	Абс. число	%	Абс. число	%	Абс. число	%	Абс. число	%	Абс. число	%	Абс. число	%
Виражений	25	83,3	15	50	2	6,7	24	85,7	20	71,4	17	60,7
Помірний	5	17,8	10	33,3	5	16,7	4	14,3	5	17,9	5	17,6
Слабкий	0	0	5	17,8	16	53,3	0	0	3	10,7	5	17,6
Відсутній	0	0	0	0	7	23,3	0	0	0	0	1	3,6

турбував виражений біль унизу живота та попереку напередодні та під час менструації. Через 1 міс лікування у дівчат основної групи виражений біль відзначали 15 (50%) проти 20 (71,4%) дівчат групи порівняння (ВР 0,70; ДІ 95%; 0,46–1,07; $p=0,1$), а через 3 міс – 2 (6,7%) та 17 (60,7%) дівчат (ВР 0,11; ДІ 95%; 0,03–0,43; $p=0,002$) відповідно.

Через 1 міс лікування 5 (17,8%) дівчат основної групи та лише 3 (10,7%) дівчини групи порівняння характеризували біль як слабкий, а через 3 міс таку оцінку болю дали 16 (53,3%) дівчат основної групи проти 5 (17,6%) групи порівняння (ВР 0,57; ДІ 95%; 0,37–0,86; $p=0,008$). Відсутність больового синдрому через 3 міс лікування відзначили 7 (23,3%) дівчат основної групи проти 1 (3,6%) – групи порівняння (ВР 0,79; ДІ 95%; 0,64–0,98; $p=0,03$). Вже через 3 міс лікування 23 (76,7%) дівчини основної групи припинили вживання симптоматичних знеболювальних засобів під час менструації, що змогли здійснити лише 6 (21,4%) дівчат групи порівняння.

Отже, аналіз больового синдрому у динаміці засвідчив, що у дівчат основної групи спостерігалось більш швидке та значне зменшення явищ альгодисменореї, яке пацієнтки пу-

бергатного віку пов'язували зі зниженням рівня тривожного очікування болю напередодні менструації, покращанням психоемоційного самопочуття, сну та достатнім відпочинком. Завдяки цьому дівчата основної групи також відзначали зменшення кількості пропущених занять та покращення успішності у навчальному закладі.

Протягом всього періоду спостереження побічні дії комплексу рослинного походження Валесан не були виявлені. Дівчата оцінювали переносимість препарату як добру та дуже добру.

ВИСНОВКИ

1. Призначення комплексу рослинного походження Валесан у терапії первинної альгодисменореї у дівчат-підлітків сприяє поліпшенню сну, зниженню рівня тривожності, поліпшенню психоемоційного стану пацієнток, що значно покращувало клінічну ефективність лікування патології.

2. Застосування Валесану продемонструвало добру переносимість та абсолютну безпеку, що проявлялося відсутністю побічних ефектів у пацієнток основної групи.

Опыт использования комплекса растительного происхождения Валесан в лечении первичной альгодисменореи у девушек-подростков
А.В. Старовер, Д.Г. Коньков, О.В. Булаченко, Б.А. Маркевич, Я.В. Полторах

Цель исследования: оценка клинической эффективности комплекса растительного происхождения Валесан при лечении первичной альгодисменореи у девушек-подростков.

Материалы и методы. В исследовании принимали участие 58 девушек-подростков с первичной альгодисменореей (30 пациенток основной и 28 девушек группы сравнения). Девушки-подростки основной группы кроме стандартного лечения первичной альгодисменореи получали также комплекс растительного происхождения Валесан. Для оценки эффективности лечения проведены анализ жалоб, комплексное физикальное, гинекологическое исследования, УЗИ органов малого таза, оценка уровня тревожности и депрессии по госпитальной шкале HADS в динамике, инсом-

нии по шкале Я.И. Левина (1995) в динамике, наблюдение в течение 3 мес лечения подряд, анализ переносимости препарата.

Результаты. Собственный опыт применения Валесана в комплексном лечении первичной альгодисменореи у девушек-подростков показал, что добавление Валесана в комплекс терапии положительно влияет на психоэмоциональное состояние пациенток, улучшает сон, снижает уровень тревожности и улучшает настроение, облегчает течение заболевания. Применение Валесана продемонстрировало хорошую переносимость и абсолютную безопасность при его назначении.

Заключение. Положительное влияние комплекса растительного происхождения Валесан на психоэмоциональное состояние в терапии первичной альгодисменореи у девушек пубертатного возраста, хорошая переносимость, отсутствие побочных действий и высокая клиническая эффективность позволяют рекомендовать его применение в системе здравоохранения в комплексе лечения данной патологии.

Ключевые слова: первичная альгодисменорея, девушки пубертатного возраста, психоэмоциональное состояние, тревожность, инсомния, Валесан.

валеСан

1 капсула містить: сухий екстракт кореня валеріани – 150мг
та сухий екстракт насіння грифонії – L-5 -гідрокситриптофан – 100мг

Покращує сон природним шляхом



Сприяє нормалізації функціонального стану ЦНС при:

- Клімактеричних проявах
- В передменструальний період
- Стресі, нервових перевантаженнях

Інформація для професійної діяльності спеціалістів в галузі охорони здоров'я.

Висновок державної санітарної епідеміологічної експертизи №05.03.02-06/13598 від 01.04.2015

Склад: 1 капсула містить: основні речовини: сухий екстракт кореня валеріани (Valeriana officinalis radix) – 150 мг; сухий екстракт насіння грифонії (Griffonia simplicifolia) – L-5-гідрокситриптофан – 100 мг; допоміжні речовини: наповнювачі: лактози моногідрат, магію стеарат; двоокис кремнію колоїдний; оболонка капсули: желатину, барвники – титану двоокис, індигокармін. **Рекомендації щодо застосування:** в якості добавки дієтичної до раціону харчування, як додаткове джерело природних біологічно активних компонентів: ефірної олії кореня валеріани, яка містить монотерпени (складний ефір борніловоалеріанат), сесквітерпени (валеренова кислота, валеренал, валеранон) органічні кислоти (валеріанова та ізовалеріанова); амінокислоти L-5-гідрокситриптофану та інших сполук з метро нормалізації сну і функціонального стану центральної нервової системи при стресі, нервових розумових перевантаженнях, сезонних емоційних розладах у передменструальний період та при клімактеричних проявах. **Спосіб застосування та рекомендована добова доза:** вживати дорослим по 1 капсулі – 2 рази на добу, або по 2 капсули 1 раз на добу. При порушеннях сну вживати 1 капсулу за 30 хвилин до сну або 2 капсули протягом вечора: 1 капсулу за 2-3 години до сну і 1 капсулу за 30 хвилин до сну. Капсули слід приймати не розжовуючи, запиваючи достатньою кількістю рідини. Не слід запивати молоком або іншими напоями, що містять білок. Тривалість застосування визначає лікар індивідуально. Перед застосуванням рекомендована консультація лікаря. **Застереження щодо застосування:** при вживанні добавки дієтичної «ВАЛЕСАН» не перевищувати рекомендовану добову дозу. Слід уникати супутнього вживання алкоголю, утримуватись від керування автотранспортом та виконання роботи, що потребує підвищеної уваги. **Протипоказання:** підвищена чутливість до будь-якого з компонентів, вагітність та період лактації, печінкова та ниркова недостатність. Не є лікарським засобом!

Умови зберігання: зберігають при температурі від 4 °С до 25 °С у сухому захищеному від світла і недоступному для дітей місці.

Виробник: ТОВ «ВАЛАРТИН ФАРМА», Україна, 08130, Київська область, Києво-Святошинський р-н, с. Чайки, вул. Грушевського, 60; тел./факс: (044) 454-72-92, e-mail: info@valartin.com.

Valartin
pharma

The experience of using dietary supplements Valesan in the treatment of primary algodysmenorrhea in adolescent girls
A.V. Starover, D.G. Konkov, O.V. Bulavenko, B.A. Markevych, Y.V. Poltorak

The objective: to assess the clinical efficacy of dietary supplements Valesan in the treatment of primary algodysmenorrhea in adolescent girls.
Materials and methods. The study involved 58 adolescent girls with primary algodysmenorrhea (30 patients in clinical group and 28 girls of the comparison group). Adolescent girls of the clinical group, in addition to the standard treatment of primary algodysmenorrhea, also received the dietary supplements Valesan. To assess the effectiveness of treatment, an analysis of complaints, a comprehensive physical, gynecological examination, pelvic ultrasound, an assessment of the rate of anxiety and depression with a hospital HADS scale in dynamics, an

insomnia assessment according to Levine Ya.I. (1995) in dynamics, observation during 3 months of treatment in a row, drug tolerance analysis.

Results. Valesan's own experience in the complex treatment of primary algodysmenorrhea in adolescent girls was showed that add of Valesan to the basic therapy positively affects the psycho-emotional state of patients, improves sleep, reduces anxiety and improves mood, facilitates the course of the disease. Admission Valesan was demonstrated good tolerability and absolute safety in appointment.

Conclusion. The positive influence of the dietary supplements Valesan on the psycho-emotional state in primary algodysmenorrhea therapy in girls of pubertal age, good tolerability, absence of side effects and high clinical efficacy do it possible to recommend its use in the health care system in the complex treatment of this pathology.

Key words: primary algodysmenorrhea, girls of pubertal age, psycho-emotional state, anxiety, insomnia, Valesan.

Сведения об авторах

Старовер Анжелика Викторовна – Кафедра акушерства и гинекологии № 1 Национального медицинского университета имени М.И. Пирогова, 21018, г. Винница, ул. Пирогова, 56; тел.: (0432) 57-03-60. *E-mail: starovier.lika@gmail.com*

Коньков Дмитрий Геннадиевич – Кафедра акушерства и гинекологии № 1 Национального медицинского университета имени М.И. Пирогова, 21018, г. Винница, ул. Пирогова, 56; тел.: (0432) 57-03-60. *E-mail: drdiokonkov@gmail.com*

Булаченко Ольга Васильевна – Кафедра акушерства и гинекологии № 2 Национального медицинского университета имени М.И. Пирогова, 21018, г. Винница, ул. Пирогова, 56; тел.: (0432) 57-03-60. *E-mail: remediwin@gmail.com*

Маркевич Богдана Александровна – Кафедра акушерства и гинекологии № 1 Национального медицинского университета имени М.И. Пирогова, 21018, г. Винница, ул. Пирогова, 56; тел.: (0432) 57-03-60. *E-mail: blomachuk@mail.ru*

Полторак Ярослав Валериевич – Винницкий областной наркологический диспансер «Социотерапия», 21000, г. Винница, ул. Пирогова, 109в; тел.: (0432) 57-03-60. *E-mail: starovier.lika@gmail.com*

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Галачиева З.М. Клиническое изучение патогенеза и оптимизация фармакотерапии первичной дисменореи: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Владикавказ, 2007.
2. Дисменорея подростков: этиология, патогенез и коррекция дефицита магния / Веропотвелян П.Н. с соавт. // Жіночий лікар. – 2010. – № 5. – С. 28–31.
3. Ипполитова М.Ф. Медико-социальная характеристика девушек-подростков с первичной дисменореей и организация их комплексного лечения в амбулаторных условиях: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. – Санкт-Петербург, 2005.
4. Левин Я.И., Вейн А.М. Проблемы инсомнии в общемедицинской практике // Рос. мед. журн. – 1996. – № 3. – С. 16–19.
5. Расулова Л.А. Особенности репродуктивной системы при ювенильной дисменорее: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. – Душанбе, 2012.
6. Шкалы, тесты и опросники в медицинской реабилитации / Под ред. В.Н. Беловой, О.Н. Щепетовой. – М., 2002. – С. 67–97.
7. Adolescent dysmenorrhea / Sultan C, Gaspari L, Paris F. // Endocr Dev. – 2012. – Vol. 22: 171–180.
8. <http://www.valartin.com/ua/cms/products/nevrologia/valesan.html>
9. Some physiotherapy treatments may relieve menstrual pain in women with primary dysmenorrhea: a systematic review / Kannan P, Claydon LS. // J Physiother. – 2014. – Vol. 60 (1):13–21.
10. What we know about primary dysmenorrhea today: a critical review / Iacovides S, Avidon I, Baker FC. // Hum Reprod Update. – 2015. – Vol. 21 (6): 762–778.
11. White D, Leach C, Sims R, Cottrell D: Validation of the HADS in adolescents. Brit J Psychiatr 1999, 175: 452–4.
12. Zigmond AS, Snaith RP: The Hospital Anxiety And Depression Scale. Acta Psychiatr Scand 1983, 67: 361–70.

Статья поступила в редакцию 21.11.17

The optimization ways of pregnancy and labor management tactics in women after application of assisted reproductive technologies

L.M. Vygivska, T.R. Nykoniuk, V.F. Oleshko

Bogomolets national medical university, Kyiv

Optimization of pregnancy and labor management tactics in women after the application of assisted reproductive technologies (ART) at the present stage is the key to reduce the frequency of obstetric and perinatal complications and their prevention. *The objective:* to decrease the frequency of miscarriage and perinatal complications in women after ART application on base of clinic-psychological and laboratory-instrumental studies, optimization of the diagnostic and medical-preventive activities complex.

Materials and methods. Complex prospective and laboratory-instrumental study of 250 pregnant women and their newborns was conducted. 200 of these pregnant women were after ART application. The main group was formed by 100 pregnant women to who were applied our optimized diagnostic and medical-preventive activities complex to. The comparison group consisted of 100 pregnant women after ART application that was managed with the conventional antenatal care algorithm. The control group was formed by 50 healthy pregnant women with physiological course of the first pregnancy. Monitoring groups were comprised according to the age, parity and health.

Results. The obtained results indicate a high risk of obstetric and perinatal pathology development in women after the ART application. An ineffective individual preparation of the married couples to labors, chronic psycho-emotional stress on the background of the complicated obstetric and gynecological anamnesis and extragenital pathology in pregnant women after the ART application determines the high frequency of pregnancy miscarriage in the I trimester of pregnancy, late gestosis and functional state violations of the fetoplacental complex. All above mentioned factors contribute to the increase of perinatal loss level and the assessment of operative methods of delivery.

Conclusions. An application of the improved complex of diagnostic and medical-preventive activities in women after the ART application allows to reduce the frequency of spontaneous abortions from 33,0% to 8,7%; preterm labors from 7,8% to 3,2%; placental dysfunctions – from 56,0% to 38,0%; caesarean sections – from 83,0% to 50,5%; perinatal losses – from 34,0% to 15,2%.

Key words: pregnancy, labors, assisted reproductive technologies.

The actuality of the infertile marriage problem is difficult to overestimate. Its frequency according to the WHO data is 12–28% from the number of married couples and has no tendency to decrease. The strategy and tactics of the female infertility treatment provides an application of assisted reproductive technologies (ART), which are the most perspective [1, 2, 8]. However, the frequency of obstetric and perinatal pathology in women after the ART application has increased simultaneously. Pregnancy course features, which were the result of ART application, are determined due to the mature age of the patient, long-term period of infertility, inflammatory and dishormonal diseases in the gynecological anamnesis, extragenital pathology and psychological disadaptation of the pregnant women [1, 2, 4, 5]. The psychology of pregnancy after the ART application

is one of the less investigated problems in modern obstetrics. Even physiological pregnancy is related to the most qualms in the women's life, which is represented by the psycho-vegetative disorders [5, 6]. Massive hormonal therapy, which is used for the infertility treatment and for the support of the induced pregnancy, provokes an activation of the immune processes and thrombophilic conditions, leads to the intention of subvert factors in violation of psycho-emotional condition of such pregnant women [3, 4, 9].

Issues of labors in women after the ART application acquire special interest. The introduction of innovative technologies of the partner management of labors contributes to the increase in the number of couples who have the desire to have independent physiological labors [6, 7]. The decrease of obstetric and perinatal pathology, realization of the physiological course of pregnancy and labor in women after the ART application in a case of absence of contraindications is a strategic task of modern science of practical obstetrics.

Despite the improvement of modern methods of antenatal monitoring a lot of complications in pregnant women after the ART remain unsolved, poorly studied and require further researches. All of the above was the reason to conduct this scientific research.

The objective: to decrease the frequency of miscarriage and perinatal complications in women after the ART application on base of clinic-psychological and laboratory-instrumental studies, optimization of the diagnostic and medical-preventive activities complex.

MATERIALS AND METHODS

Complex prospective and laboratory-instrumental study of 250 pregnant women and their newborns was conducted. 200 pregnant women after the ART application were randomized according to the principle of the conducted therapy on two groups. Main group was formed by 100 pregnant women with our optimized complex of diagnostic and medical-preventive activities. The group of comparison was formed by 100 pregnant women with the traditional methods of treatment and prophylaxis during pregnancy. The control group was formed by 50 healthy women with first physiological pregnancy. Monitoring groups were comprised according to the age, parity and the condition of extragenital and gynecological health.

Determination of the psycho-emotional condition and the manifestation of the stress load were conducted together with the perinatal psychologist using standard methods of psychological testing: SAN test, SUPOS-8 test, M. Lusher color test, autonomic symptom score by A. Wayne.

Dynamic clinic-instrumental and laboratory investigations were conducted to all pregnant women. It gave a possibility to evaluate the course of pregnancy from the moment of its beginning after the ART application till labors. The evaluation of the newborns' health condition was conducted together with a neonatologist and a pediatrician. In the hospital was created the room for psycho-emotional relief with the interior of nature, modulating the natural landscape, music with relaxing sedative and analgesic properties at the background of natural volatile essential lavender, mint and sage. The psycho-emotional correction sessions were daily conducted

between 3 and 4 pm during 25–30 minutes. On average the treatment period was 2–3 weeks.

Our optimized diagnostic and treatment complex consisted of the following activities:

- Application of medical-preventive activities complex, which consisted of mono hormonal therapy and non-medical methods during the pregnancy.
- Usage of innovative technologies, which are targeted on the partner labor motivation according to the system of individual couple preparation to the labors during pregnancy and delivery.
- Perinatal psychologist escort of the couple during pregnancy and labor in order to determine the emotional state of the pregnant woman and to correct in a case of necessity.
- Determination of the labor tactics management taking into account clinic-anamnesis data, psychological testing results, quantity of the ART attempts and clinical course of pregnancy.

The estimation of the course of pregnancy, labors, condition of a newborn was conducted in the way of individual patient's examination, data analyses of the individual antenatal cards, case histories of labors and newborns development. All data was included to the electronic database with further mathematical analysis.

RESULTS

The average age of women after the ART application was $29,4 \pm 2,5$ years. As for the control group it was $24,2 \pm 3,4$. That is determined by the presents of infertility and the duration of medical-preventive and rehabilitative activities. Mostly 80% of pregnant women after the ART application had high education and finances. City citizens – 73,8%, village livers – 26,2%.

Genital pathology analysis has confirmed the prevalence of the inflammatory processes, uterus cervix pathology in pregnant women of the main and the comparison groups. Menstrual cycle disorders during a reproductive period (abnormal uterine bleeding, dysmenorrhoea) were mentioned in 43,0% of women with infertility, which can be a probable background for the reproductive function disorders. The first sexual activity before age 18 years had 58,0% of pregnant women after the ART application versus 70,0% of control group of pregnant women ($p < 0,05$), who has had first sexual activity in later years.

The duration of infertility period in women after the ART application was $7,1 \pm 0,5$ years average. Primary and secondary infertility were observed in 39,0% and 61,0% respectively. The main reason of infertility in almost 80,0% of pregnant women after the ART application was tubo-peritoneal factor, which has determined high operation interventions on the appendages indexes. All women with endocrine infertility (cycts and ovarian cystomas, PCOS, endometriosis) were treated in the conservative way with the further laparoscopy-assisted surgical intervention and hormonal therapy. Among different variants of pregnancy anamnesis artificial and spontaneous abortions were most commonly observed.

Among extragenital diseases in groups of patients after the ART application cardio-vascular diseases and digastrics system pathology were most commonly mentioned

During testing according to the methods of SAN test, M. Lusher color test and studying of psycho-emotional condition by the method SUPOS-8 test, in pregnant women of the studied groups psychological sphere disorders in the form of violations in stress and relax balance indexes, energy accumulation and its waist, reduce of well-being and activity indexes, growth of destabilization influence and the level of disturbance were determined. All above was estimated as a subjective change in psycho-vegetative balance reflection, which leads to the development of chronic psycho-emotional stress condition.

The results of the conducted research represent the tendency of the high risk group formation (women after the ART application) of obstetric and perinatal pathology development as a result of high reproductive function violation frequency due to a significant level of genital and extragenital pathology.

Among the obstetric complications in pregnant women of the

main group and the comparison one the leading pathology was threatening of pregnancy termination – 26,0% and 88% respectively. In the control group this index was 12,0% only. Early gestosis was observed in 14,0% of the control group of pregnant women, in 18,0% of the main group and in 23,0% of the comparison one. The reproductive loss frequency before the 22nd weeks of gestation in the comparison group was 33,0%, by contrast with the main one – 8,7%.

Violations of the functional condition of the fetoplacental complex in women after the ART application can be one of the main reasons of the high level of perinatal loss (34%) and delivery be the means of caesarean section (83%), which was observed in the comparison group of women, who were treated with a general scheme only.

Analysis of the second half of pregnancy complications has revealed that proposed methods of examination and correction contributed to the decrease of pregnancy complications frequency. Frequency of the placental insufficiency in the main group was in 1, 5 time lower then in the comparison one – 38,0% and 56,0% respectively, in the control group – 4%.

The evaluation of the newborn's condition as an important index of the proposed prophylaxis and treatment complex effectiveness in women after the ART application is out of importance. Thus, in the main group the decrease of fetal distress rate to 11,0% against to 29,0% in the comparison one was noticed. Fetal growth retardation on the hypotrophic type was 12% against to 24% respectively. Preterm labors were 3,4 time more often observed in the comparison group. Gestational morpho-functional immaturity was diagnosed in 16,3% of main group of newborns and in 26,5% of comparison group. Intrauterine infectious index was 13,4% and 22,7% respectively. The amount of newborns with body mass 2500–3000 g in the main and the comparison groups were almost equal. But in the 2000 – 2500 g body mass interval the amount of newborns from the comparison group (18,5%) was reliably higher than in the main one (5,2%) ($p < 0,05$). That can be explained by the positive effect of the recommended therapy on the compensatory possibilities of the fetoplacental complex due to the preterm placenta insensescence prevention.

During the analysis of the pregnancy and labor course in women after the ART application was revealed that an administration of the proposed non-medical methods complex which consists of relaxing therapy by music, plant design and aero plant therapy with simultaneous tocolytic medical drugs admission allows to reach the maximal effect from treatment by the means of pathogenetic non-medical factors combination. Such combination reduces psycho-emotional and medical overload on organisms of mother and fetus. Inclusion of the pre labor individual couples preparation, which is targeted on the partner labor, to the complex of medical-preventive activities in women after the ART application has led to the relative numbers of gestational complication decrease (preterm pregnancy and labor threatening, gestosis, placental insufficiency, caesarean section from 83,0% to 50,5%) and stress overload significant decrease up to minimal manifestations in 72% of the main group of pregnant women against 18% in the comparison one.

CONCLUSIONS

The results of the conducted studies prove that our proposed diagnostics and medical-preventive activities complex, which includes an assessment of non-medical methods, effective psychological support and pregnancy and labor management technologies orientated on the partner's support conduce to decrease of obstetric and perinatal complications frequency, which had manifested on the background of complex gestational, social, psychological and emotional factors.

Assessment of the optimized tactics of pregnancy and labor management in women after the ART application allows to decrease the frequency spontaneous termination of pregnancy before 22 weeks of gestation from 33,0% to 8,7%; preterm labors from 7,8% to 3,2%; placental insufficiency from 56,0% to 38,0%; caesarian section from 83,0% to 50,5% and perinatal loss from 34,0% to 15,0% respectively.

Пути оптимизации тактики ведения беременности и родов у женщин после применения вспомогательных репродуктивных технологий
Л.Н. Выговская, Т.Р. Никонюк, В.Ф. Олешко

Оптимизация тактики ведения беременности и родов у женщин после применения вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) является гарантией снижения частоты акушерских и перинатальных осложнений и их профилактики.

Цель исследования: снижение частоты невынашивания беременности и перинатальных осложнений у женщин после применения ВРТ на основании изучения клинико-психологических и лабораторно-инструментальных исследований, оптимизации комплекса диагностических и лечебно-профилактических мероприятий.

Материалы и методы. Проведено комплексное проспективное клинико-психологическое и лабораторно-инструментальное обследование 250 беременных и их новорожденных, среди которых 200 женщин были после применения ВРТ. Из них в основную группу вошли 100 беременных после ВРТ, которым применяли оптимизированный нами комплекс диагностических и лечебно-профилактических мероприятий. В группу сравнения вошли 100 беременных после ВРТ, которым проведены общепринятые методы терапии и профилактики. В контрольную группу включены 50 здоровых женщин с физиологической первой беременностью. Группы наблюдения были сопоставимы по возрасту, паритету, наличию экстрагенитальной патологии и перенесенных гинекологических заболеваний.

Результаты. Полученные результаты свидетельствуют, что женщины после применения ВРТ составляют группу высокого риска по развитию акушерской и перинатальной патологии. Неэффективная индивидуальная подготовка супружеской пары к родам, хронический психоэмоциональный стресс на фоне отягощенного акушерско-гинекологического анамнеза и экстрагенитальной патологии у беременных после применения ВРТ обуславливают высокую частоту невынашивания беременности и репродуктивных потерь в I триместре, поздних гестозов и нарушений функционального состояния фетоплацентарного комплекса, являются одной из основных причин высокого уровня перинатальных потерь и оперативных методов родоразрешения.

Заключение. Использование усовершенствованного нами комплекса диагностических и лечебно-профилактических мероприятий у женщин после применения ВРТ позволяет снизить частоту самопроизвольного прерывания беременности до 22 нед с 33,0% до 8,7%; преждевременных родов – с 7,8% до 3,2%; плацентарной дисфункции – с 56,0% до 38,0%; кесарева сечения – с 83,0% до 50,5%, а также перинатальных потерь – с 34,0% до 15,2%.

Ключевые слова: беременность, роды, вспомогательные репродуктивные технологии.

Шляхи оптимізації тактики ведення вагітності та пологів у жінок після застосування допоміжних репродуктивних технологій
Л.М. Вигівська, Т.Р. Никонюк, В.Ф. Олешко

Оптимізація тактики ведення вагітності і пологів у жінок після застосування допоміжних репродуктивних технологій (ДРТ) на сучасному етапі є запорукою зниження частоти акушерських і перинатальних ускладнень та їхньої профілактики.

Мета дослідження: зниження частоти невиношування вагітності і перинатальних ускладнень у жінок після застосування ДРТ на підставі вивчення клініко-психологічних та лабораторно-інструментальних досліджень, оптимізації комплексу діагностичних та лікувально-профілактичних заходів.

Матеріали та методи. Проведено комплексне проспективне клініко-психологічне і лабораторно-інструментальне дослідження 250 вагітних та їхніх новонароджених, серед яких 200 жінок були після застосування ДРТ. З них в основну групу увійшли 100 вагітних після ДРТ, яким застосовували оптимізований нами комплекс діагностичних і лікувально-профілактичних заходів. У групу порівняння увійшли 100 вагітних після ДРТ, яким застосовували загальноприйнятий алгоритм антенатального догляду. У контрольну групу включили 50 здорових жінок з фізіологічною першою вагітністю. Групи спостереження були зіставні за віком, паритетом, станом здоров'я.

Результати. Отримані результати свідчать про високий ризик розвитку акушерської і перинатальної патології у жінок після застосування ДРТ. Неefективна індивідуальна підготовка подружньої пари до пологів, хронічний психоeмоційний стрес на тлі обтяженого акушерсько-гінекологічного анамнезу та екстрагенітальної патології у вагітних після застосування ДРТ зумовлюють високу частоту невиношування вагітності та репродуктивних втрат у I триместрі, пізніх гестозів і порушень функціонального стану фетоплацентарного комплексу та є однією з основних причин високого рівня перинатальних втрат і оперативних методів розродження.

Висновки. Використання удосконаленого комплексу діагностичних та лікувально-профілактичних заходів у жінок після застосування ДРТ дозволяє знизити частоту мимовільного абортів до 22 тиж з 33,0% до 8,7%; передчасних пологів – з 7,8% до 3,2%; плацентарної дисфункції – з 56,0% до 38,0%; кесарева розтину – з 83,0% до 50,5%, перинатальних втрат – з 34,0% до 15,2%.

Ключові слова: вагітність, пологи, допоміжні репродуктивні технології.

Сведения об авторах

Выговская Лилия Николаевна – Кафедра акушерства и гинекологии № 3 Национального медицинского университета имени А.А. Богомольца, 03148, г. Киев, ул. Василия Кучера, 7; тел.: (044) 405-02-51

Никонюк Татьяна Робертовна – Кафедра акушерства и гинекологии № 3 Национального медицинского университета имени А.А. Богомольца, 03148, г. Киев, ул. Василия Кучера, 7; тел.: (044) 405-02-51

Олешко Виктор Федорович – Кафедра акушерства и гинекологии № 3 Национального медицинского университета имени А.А. Богомольца, 03148, г. Киев, ул. Василия Кучера, 7; тел.: (044) 405-02-51

LITERATURE

- Adamov M.M. Pregnancy and delivery after application of assisted reproductive technologies conducted in case uterus tubes presents and absents / M.M. Adamov // Zdorov'e zhenshiny. – 2011. – No.5. – P. 159–160.
- Aleksandrova N.V. Premature birth at pregnancy resulted due to the usage of assisted reproductive technologies. Ways of prevention / N.V. Aleksandrova, O.R. Bayev, T.Yu. Ivanets // Akusherstvo i ginekologiya. – 2012. – No 4 (2). – P. 33–38.
- Vygivska L.M. The condition of hemostatic system and endothelial status in pregnant women after the ART use / Vygivska L.M., Nykoniuk T.R., Kovaluk T.V., Lastovetska L.D // Zbirnyk prac' Asociaii akusheriv-ginekologiv Ukrainy. – 2016. – No. 2 (38). – P. 109–114.
- Kopkov V.S. Assisted reproductive technology in solving of demographic problems. Legal aspects / V.S. Kopkov // Medycynske aspekty zhorov'ja zhenshyny. – 2013. – No. 4. – P. 55–57.
- Noskova O. V. Features of the disturbing state of women during pregnancy and its psycho-correction / Noskova O. V. // Medycynskaja psichologiya. – 2008. – No. 3. – P. 52–56.
- Radzynskiy V.E. Obstetric risk. Maximum information minimum danger for mother and baby / V.E. Radzynskiy. – M., 2011. – 285 p.
- Sydelynkova V.M. Preparation and maintenance of pregnancy in women with recurrent pregnancy loss: methodological manuals and clinical protocols / V.M. Sydelynkova. – M.: MEDpress-inform, 2010. – 224 p.
- Ferraretti A.P. Assisted reproductive technology in Europe / A.P. Ferraretti, V. Goossens, J. de Mouzon, S. Bhattacharya, et al. / Hum Reprod. Results generated from European registers by ESHRE. – 2012. – No. 27. – P. 2571–2584.
- Fitzpatrick L.A. Micronized progesterone: clinical indications and comparison with current treatments / L.A. Fitzpatrick, A. Good / Fertil. Steril. – 2014. – Vol. 72. – P. 389.

Статья поступила в редакцию 14.11.17

Ефективність лікування трубно-перитонеальної форми безплідності у програмах допоміжних репродуктивних технологій залежно від протоколу стимуляції суперовуляції

О.В. Багатько, Н.О. Данкович

Медичний центр «Мати та дитина», м. Київ

Мета дослідження: вивчення ефективності лікування жінок з трубно-перитонеальною формою безплідності залежно від протоколу стимуляції яєчників.

Матеріали та методи. Для досягнення поставленої мети було проаналізовано медичну документацію пацієнток, які звернулися у медичний центр «Мати та дитина» у 2012–2013 рр. Для порівняння ефективності різних протоколів стимуляції суперовуляції з карток жінок з трубно-перитонеальною безплідністю було відібрано картки 387 пацієнток у віці до 35 років, яким стимуляцію проводили за стандартними протоколами з подальшим розподілом їх на дві групи: групу К (короткий протокол стимуляції, $n=246$) та групу Д (довгий протокол стимуляції, $n=141$). В обох групах виконували інтрацитоплазматичну ін'єкцію сперматозоїдів (ICSI).

Результати. Середня тривалість стимуляції у довгому протоколі була у середньому на 2 дні довше. Загальна кількість витраченого рФСГ була також достовірно (на 300 МО) більшою. Суттєвої різниці між кількістю бластоцист у цілому та бластоцист високої якості не було. Кумулятивна ефективність лікування через 1 рік після контрольованої стимуляції яєчників становила 82,33% та 77,30% відповідно ($p>0,05$).

Заклучення. Проведене ретроспективне дослідження встановило, що жінки з трубно-перитонеальною безплідністю у довгому протоколі потребують більш тривалої стимуляції з використанням більших сумарних доз рекомбінантного ФСГ при однаковій з коротким протоколом контрольованої стимуляції яєчників кінцевій ефективності.

Ключові слова: трубно-перитонеальна безплідність, екстракорпоральне запліднення, стимуляція суперовуляції, ефективність лікування.

Проблема безплідності значно поширена в усьому світі. Багато років показник частоти безплідного шлюбу у різних регіонах світу залишається у межах 8–18% і не має тенденції до зниження. Сьогодні прийнято вважати, що на безплідність страждають більше 80 млн чоловік у світі [7]. Так, за даними Європейської асоціації репродуктологів, безплідні близько 10% подружніх пар, у США цей показник досягає 10–15% [7]. Україна належить до однієї з неблагополучних у демографічному відношенні країн світу. Згідно з офіційними статистичними даними 20% всіх подружніх пар не можуть природним шляхом зачати дитину. Це означає, що сьогодні кожна п'ята сім'я в Україні – безплідна [1].

Провідне місце у структурі жіночої безплідності посідає трубно-перитонеальна форма [1]. Захворювання маткових труб у структурі жіночої безплідності становить від 29,5% до 83% [2, 8]. При первинній безплідності частота ураження маткових труб становить 29,5–70%, при вторинній – 42–83% [4]. Основним методом лікування трубної безплідності є хірургічний. Ме-

та хірургічного лікування пацієнток – розсічення спайок і відновлення прохідності маткових труб для природної фертильності або підготовки органів малого таза до проведення програми екстракорпорального запліднення (ЕКЗ) [8].

Незважаючи на досягнення допоміжних репродуктивних технологій (ДРТ), залишається багато питань. Так, до сьогодні серед репродуктологів немає єдиної думки, яку кількість ембріонів слід переносити у порожнину матки, позаяк перенесення більшої кількості ембріонів збільшує ризик настання багатоплідної вагітності [4]. Багато проблем стосуються підвищення ефективності програм ЕКЗ, а саме: видаляти маткові труби чи ні перед перенесенням ембріонів, які протоколи стимуляції використовувати у тому чи іншому випадку та ін.

Мета дослідження: вивчення ефективності лікування жінок з трубно-перитонеальною формою безплідності залежно від протоколу стимуляції яєчників.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Для досягнення поставленої мети було проаналізовано медичну документацію пацієнток, які звернулися до медичного центру «Мати та дитина» у 2012–2013 рр. З 2875 медичних карток було відібрано 665 карток пацієнток, які мали виключно трубно-перитонеальний фактор безплідності. З метою порівняння ефективності різних протоколів стимуляції суперовуляції з карток жінок з трубно-перитонеальною безплідністю було відібрано 387 карток пацієнток у віці до 35 років, яким стимуляцію проводили за стандартними протоколами з подальшим розподілом їх на дві групи: групу К (короткий протокол стимуляції, $n=246$) та групу Д (довгий протокол стимуляції, $n=141$).

Пацієнтки обох груп отримували з 2–3-го дня менструації у межах протоколу контрольованої стимуляції овуляції щодобові ін'єкції фолітропіну бета по 150–225 МО залежно від ІМТ, віку, кількості антральних фолікулів (КАФ) та рівня антимюллерова гормона (АМГ) у формі підшкірних ін'єкцій протягом 6–12 днів. У разі виявлення щонайменш 3 фолікулів розміром 17 мм пацієнткам вводили хоріонічний гонадотропін людини (ХГЛ) 5000 МО внутрішньом'язово. Через 36 год після введення ХГЛ проводили трансвагінальну пункцію фолікулів.

Ураховуючи стандартизацію протоколів надання допомоги пацієнткам з безплідністю у клініці та з метою коректного порівняння, картки були відібрані таким чином, що групи відрізнялися лише препаратом, який використовували для попередження передчасних піків лютеїнізуючого гормону (ЛГ). У групі К для цього використовували антагоніст гонадотропін-релізінг-гормону з 6-го або 7-го дня стимуляції у формі щодобових ін'єкцій, а у групі Д – агоніст гонадотропін-релізінг-гормону короткої дії з 21-го дня попереднього до стимуляції циклу у формі щодобових ін'єкцій. Зазначені препарати вводили до дня, який передував введенню ХГЛ. Треба

Таблиця 1

Деякі параметри УЗД в обстежених жінок до початку стимуляції

Показник	Група К, n=246	Група Д, n=141
Об'єм тканини яєчників ¹ , см ³	8,25±0,57	8,63±0,81
Кількість антральних фолікулів ²	9,13±0,41	8,06±0,56

Примітки: ¹ – одного яєчника, ² – в одному яєчнику.

Таблиця 2

Результати контрольованої стимуляції яєчників у жінок з трубно-перитонеальною безплідністю

Показник	Група К, n=246	Група Д, n=141
Період стимуляції, дні	10,03±0,07	11,94±0,03*
Кількість рФСГ, МО	1821,54±23,10	2140,13±18,24*
Кількість отриманих ооцитів	21,05±0,77	18,11±0,51*
Кількість зрілих ооцитів	19,41±0,63	16,72±0,48*
Кількість отриманих зігот	17,34±0,39	15,08±0,47*
Кількість ембріонів 48 год	16,92±0,51	14,83±0,38*
Кількість бластоцист	10,17±0,76	8,98±0,65
Кількість бластоцист високої якості	5,26±0,88	4,53±0,59

Примітка. * – Різниця між групами статистично вірогідна, $p < 0,05$.

відзначити, що в усіх випадках в обох групах виконували інтрацитоплазматичну ін'єкцію сперматозоїдів (ICSI).

Оброблення даних проводили з використанням методів варіаційної статистики, рангового критерію Манна-Уїтні, χ^2 -критерію і точного критерію Фішера.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Обстежені пацієнтки були у віці від 24 до 35 років, середній вік достовірно не відрізнявся по групах і становив $31,12 \pm 0,72$ і $30,69 \pm 0,85$ року відповідно у групах К та Д ($p > 0,05$). Не відзначено статистично значущих відмінностей між групами й за соціальним станом, соматичним, гінекологічним та репродуктивним анамнезом ($p > 0,05$).

У всіх пацієнток діагностовано безплідність – це було критерієм включення у дослідження. Причому вторинну ($41,06$ та $50,35\%$; $p > 0,05$) та первинну ($58,94$ та $49,64\%$; $p > 0,05$) у групах К та Д відповідно реєстрували приблизно з однаковою частотою. Тривалість безплідності становила від 1 до 7 років та у середньому – $3,25 \pm 0,51$ та $3,49 \pm 0,38$ року відповідно по групах ($p > 0,05$).

Аналіз клінічних даних засвідчив, що ІМТ у жінок обох груп істотно не відрізнявся та становив $23,27 \pm 1,16$ та $22,83 \pm 0,92$ кг/м². Ультразвукове дослідження не виявило патологічних утворень органів малого таза, об'єм яєчників до початку стимуляції становив у середньому $8,25 \pm 0,57$ та $8,63 \pm 0,81$ см³ відповідно ($p > 0,05$). КАФ у пацієнток обох груп становила 7–8 на один яєчник (табл. 1).

Основні показники гормонального статусу у пацієнток з трубно-перитонеальною безплідністю були у межах норми ($p > 0,05$) та не відрізнялись від таких у здорових жінок у фолікулярній фазі циклу [5].

Усім жінкам після повного клініко-лабораторного обстеження на 2–3-й день менструального циклу виконували УЗД органів малого таза й за відсутності патологічних утворень у яєчниках, структурних змін ендометрія та його товщині не більше 3,5 мм призначали стимуляцію. Середня тривалість стимуляції (табл. 2) у пацієнток групи Д була на 2 дні довше, ніж у групі К ($11,94 \pm 0,03$ доби порівняно з $10,03 \pm 0,07$ доби відповідно; $p < 0,05$). Загальна кількість витраченого рФСГ у довгому протоколі була також достовірно (на 300 МО) більше ($2140,13 \pm 18,24$ МО порівняно з $1821,54 \pm 23,10$ МО; $p < 0,05$).

Кількість отриманих ооцитів та зрілих ооцитів у групі К було незначною, але статистично вірогідно більше, ніж у групі Д ($21,05 \pm 0,77$ та $19,41 \pm 0,63$ порівняно з $18,11 \pm 0,51$ та $16,72 \pm 0,48$; $p < 0,05$). Кількість зігот та ембріонів у короткому циклі також була достовірною більше ($17,34 \pm 0,39$ порівняно з $15,08 \pm 0,47$ та $16,92 \pm 0,51$ порівняно з $14,83 \pm 0,38$ відповідно; $p < 0,05$). У той самий час суттєвої різниці між кількістю бластоцист у цілому та бластоцист високої якості не отримано ($10,17 \pm 0,76$ та $8,98 \pm 0,65$ бластоцист, $5,26 \pm 0,88$ та $4,53 \pm 0,59$ бластоцист високої якості; $p > 0,05$). Треба відзначити, що отримані дані щодо тривалості стимуляції та сумарної кількості ФСГ суттєво не відрізняються від даних інших дослідників [6], тоді як кількість ооцитів та отриманих бластоцист за різними даними варіює [6, 9]. Це може бути зумовлено різними групами дослідження (за віком, оваріальним резервом та ін.).

Ембріотрансфер (ЕТ) виконували у свіжому циклі у 54 жінок групи К ($21,95\%$) та у 28 ($19,85\%$) – у групі Д ($p > 0,05$). У більшості жінок за тими чи іншими показаннями ЕТ здійснювали в кріоциклі.

Вагітність при свіжому ЕТ настала у 23 жінок групи К та в 11 – у групі Д, тобто ефективність становила $42,59\%$ та $39,29\%$ відповідно ($p > 0,05$). Усім іншим жінкам (192 – у групі К та 113 – у групі Д) виконували ЕТ у кріоциклах. Ефективність в 1 кріоЕТ була $52,60\%$ у групі К (завагітніла 101 пацієнтка) та $53,10\%$ – 60 пацієнток ($p > 0,05$). Суммарно жінки з невдалим першим ЕТ мали 2–3 переноси протягом року. Кумулятивна ефективність лікування через 1 рік після контрольованої стимуляції яєчників (КСЯ) становила $82,33\%$ та $77,30\%$ відповідно ($p > 0,05$). Тобто у групі К завагітніло 204, а в групі Д – 109 жінок.

Отже, проведене ретроспективне дослідження встановило, що жінки з трубно-перитонеальною безплідністю у довгому протоколі потребують більш тривалої стимуляції з використанням більших сумарних доз рекомбінантного ФСГ при однаковій з коротким циклом КСЯ кінцевій ефективності.

ВИСНОВКИ

Виходячи з отриманих даних, можна дійти висновку, що оптимальним для молодих жінок з трубно-перитонеальною безплідністю є короткий протокол контрольованої стимуляції яєчників. Дослідження щодо підвищення ефективності лікування безплідності у цієї категорії жінок необхідно проводити у межах оптимізації саме даного протоколу.

Эффективность лечения трубно-перитонеальной формы бесплодия в программах вспомогательных репродуктивных технологий в зависимости от протокола стимуляции суперовуляции
О.В. Багатько, Н.А. Данкович

Цель исследования: изучение эффективности лечения женщин с трубно-перитонеальной формой бесплодия в зависимости от протокола стимуляции яичников.

Материалы и методы. Для достижения поставленной цели была проанализирована медицинская документация пациенток, которые обратились в медицинский центр «Мать и дитя» в 2012–2013 гг. Для сравнения эффективности разных протоколов стимуляции суперовуляции из карточек женщин с трубно-перитонеальным бесплодием были отобраны карточки 387 пациенток в возрасте до 35 лет, которым стимуляцию проводили по стандартным протоколам с дальнейшим распределением их на две группы: группу К (короткий протокол стимуляции, n=246) и группу Д (длинный протокол стимуляции, n=141). В обеих группах выполняли интрацитоплазматическую инъекцию сперматозоидов (ICSI).

Результаты. Средняя длительность стимуляции в длинном протоколе была в среднем на 2 дня больше. Общие количество потраченного рФСГ было также достоверно (на 300 МЕ) больше. Существенной разницы между количеством бластоцист в целом и бластоцист высокого качества не было. Кумулятивная эффективность лечения через 1 год после контролируемой стимуляции яичников составила 82,33% и 77,30% соответственно ($p>0,05$).

Заключение. Проведенное ретроспективное исследование установило, что женщины с трубно-перитонеальным бесплодием в длинном протоколе требуют более длительной стимуляции с использованием большей суммарной дозы рекомбинантного ФСГ при одинаковой с коротким протоколом контролируемой стимуляции яичников конечной эффективности.

Ключевые слова: трубно-перитонеальное бесплодие, экстракорпоральное оплодотворение, стимуляция суперовуляции, эффективность лечения.

The effectiveness of tubal infertility treatment in ART programs depending on ovarian stimulation protocol

O.V. Bagatko, N.O. Dankovich

The objective: of the investigation was to study the effectiveness of treatment of women with tubal infertility, depending on the protocol of ovarian stimulation.

Materials and methods. To achieve the goal, the medical documentation of patients who contacted the «Mother and Child» Medical Center in 2012-2013 was analyzed. To compare the efficacy of different ovarian stimulation protocols were selected 387 patients under the age of 35 years with tubal infertility, who were stimulated by standard protocols with further separation into two groups: S (short stimulation protocol, n=246) and L (long stimulation protocol, n=141). In both groups, an intracytoplasmic sperm injection (ICSI) was performed.

Results. The mean duration of stimulation in a long protocol was on 2 days longer. The total amount of spent rFSH was also significantly (by 300 IU) more. There was no significant difference between the number of blastocysts and high quality blastocysts. The cumulative efficacy of treatment after 1 year was 82,33% and 77,30% ($p>0,05$).

Conclusion. The retrospective study showed that women with tubal infertility in a long protocol require a longer stimulation, using a larger total dose of recombinant FSH, with the same end-point effectiveness.

Key words: tubal peritoneal infertility, in vitro fertilization, stimulation of superovulation, treatment effectiveness.

Сведения об авторах

Багатько Ольга Владимировна – Медицинский центр «Мать и дитя», 04114, г. Киев, ул. Макеевская, 8; тел.: (044) 251-32-51. E-mail: o.bagatko@mdclinics.com.ua

Данкович Наталия Александровна – Медицинский центр «Мать и дитя», 04114, г. Киев, ул. Макеевская, 8; тел.: (044) 251-32-51. E-mail: n.dankovich@mdclinics.com.ua

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Авраменко Н.В. Аспекты репродуктивного здоровья населения Украины/ Н.В. Авраменко, Д.Е. Барковский//Запорожский медицинский журнал. – 2010. – Т. 12, № 3. – С. 71–73.
2. Гинекология: учебник / под ред. В.Е. Радзинского, А.М. Фукса. – М.: ГЭОТАРМедиа, 2014. – 1000 с.
3. Грищенко М.Г. Бесплодный брак. Сообщение 1. Использование вспомогательных репродуктивных технологий в лечении бесплодия/ М.Г. Грищенко// Медицинская психология. – 2007. – Т. 2, № 4. – С. 98–104.
4. Клиническая практика в репродуктивной медицине: руководство для врачей / под ред. В.Н. Локшина, Т.М. Джусубалиевой. – Алматы: MedMedia Казахстан, 2015. – 464 с.
5. Лабораторный справочник СИНЭВО/ Под ред. Небылицовой О.В. – К.: ООО «Доктор5Медиа», 2011. – 420 с.
6. Монахова И.В. Применение гонадотропин-рилизинг-гормона/ И.В. Монахова, В.М. Здановский, Т.А. Назаренко// Весник НГУ. Серия: Биология, клиническая медицина. – 2012. – Т. 10. – Вып. 2. – С. 186–191.
7. Шиганцова Н.В. Проблемы бесплодия у молодых женщин (Обзор литературы)/ Н.В. Шиганцова, В.А. Пушкар//«Вестник общественного здоровья и здравоохранения Дальнего Востока России». – 2011. – № 4. – С. 1–14.
8. Юзько А.М. Женское бесплодие трубного происхождения (Обзор литературы)/ А.М. Юзько//Здоровье женщины. – 2017. – № 2 (118). – С. 126–131.
9. Ovarian Response and in Vitro Fertilization Outcomes After Salpingectomy: Does Salpingectomy Indication Matter?/ [Pereira N et al]//J Minim Invasive Gynecol. 2017 24(3):446–454.

Статья поступила в редакцию 14.11.17

Аналіз показників клітинної та гуморальної ланок імунної системи у вагітних з парвовірусною інфекцією у різні періоди гестації

Н.П. Бондаренко

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

У статті висвітлено тему інфікування вагітних парвовірусною інфекцією, яке супроводжувалось розвитком імунопатологічних реакцій. Було обстежено 129 інфікованих вагітних і 16 жінок з фізіологічною вагітністю у I, II та III триместрах. В інфікованих вагітних спостерігалась активація клітинної ланки імунітету – виявлено достовірне підвищення у периферійній крові кількості натуральних кілерів, а також зростання імунорегуляторного індексу, при цьому більш значні відхилення від контрольних показників виявлені у I триместрі. У жінок з клінічними ускладненнями вагітності популяційний склад лімфоцитів характеризувався підвищеною кількістю NK-клітин, низькою в умовах інфікування кількістю цитотоксичних CD8⁺-лімфоцитів і зсувом співвідношення CD4⁺/CD8⁺ у бік підвищення, що свідчить про посилення хелперних механізмів. Підвищення кількості Т-лімфоцитів, Т-хелперів, NK/Т-клітин та активованих лімфоцитів (CD25⁺) у вагітних без клінічних ускладнень у різні періоди вагітності може сприяти ефективній елімінації вірусу і перешкодженню тяжких уражень плода. Порушення гуморальної ланки імунної системи в інфікованих вагітних проявлялося у достовірному підвищенні сироваткового вмісту IgM у різні періоди вагітності (на 79,1%, 54,2% та 38,5%) і зниженні рівня IgA у I та II триместрах ($p > 0,05$). Здебільшого подібні зміни виявляли у жінок з клінічними ускладненнями вагітності, особливо у I триместрі.

Ключові слова: вагітність, парвовірусна інфекція, клітинна та гуморальна ланка імунітету.

Серед факторів, що несприятливо впливають на перебіг вагітності, одне з перших місць належить вірусним інфекціям. Внутрішньоутробна вірусна інфекція може стати причиною загинулого плода, замерлої вагітності, мимовільного викидня. Парвовірусна інфекція у вагітних – гостре інфекційне захворювання, що спричинює парвовірус В19 (*Primate erythroparvovirus*), характеризується різноманітними клінічними проявами [4, 7, 8] і частіше проявляється як інфекційна еритема («п'ята хвороба»), також можливе ураження плода з розвитком у нього неімунного набряку або анемії.

Вирішальним фактором у характері ураження, пов'язаного з внутрішньоутробною інфекцією, є період, під час якого відбулося зараження ембріона або плода. Найбільш висока чутливість до вірусних інфекцій у плода – на ранніх стадіях внутрішньоутробного розвитку, коли відбуваються процеси імплантації, онтогенезу і плацентації. Парвовірус В19 справляє тератогенну дію. Ризик ураження плода найбільш високий у період з 10-го до 28-го тижня гестації [2], який характеризується розвитком кровотворної системи плода.

Важливим фактором, що визначає ефективність елімінації інфекції та зменшення її наслідків, є функціональна активність імунної системи вагітної. Як відомо, різні

періоди вагітності характеризуються прозапальним чи протизапальним фенотипом імунної відповіді, що зумовлено необхідністю одночасного захисту від патогенів та формуванням імунної толерантності до антигенів плода. Період протизапального фенотипу імунної відповіді характеризується розвитком переважно гуморальної відповіді та пригніченням клітинної ланки, що призводить до підвищеної чутливості вагітної до інфекційних захворювань, зокрема до парвовірусної інфекції [6]. Дослідження імунної відповіді під час парвовірусної інфекції встановили, що основними ефекторними компонентами клітинної ланки є Т-лімфоцити та NK-лімфоцити, які є важливими продуцентами протівірусних прозапальних цитокінів, зокрема ІФН- γ та ФНП- α , які відіграють важливу роль у протівірусній імунній відповіді [5]. Питання про характер порушень імунного статусу при парвовірусній інфекції потребують детального вивчення.

Мета дослідження: аналіз показників клітинної та гуморальної ланок імунної системи у вагітних з парвовірусною інфекцією у різні періоди гестації.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Обстежено 129 вагітних віком від 19 до 39 років (середній вік становив 26,6 року).

Пацієнтки були розподілені на три (I, II, III) групи залежно від періоду вагітності. Вагітні без клінічних ускладнень об'єднані у Ia, IIa та IIIa підгрупи, за наявності клінічних ускладнень вагітності – у Ib, IIb та IIIb підгрупи.

У контрольну групу увійшли 16 здорових вагітних у різні періоди гестації.

Фенотипування лімфоцитів периферійної крові проводили методом проточної цитофлюориметрії з використанням моноклональних антитіл з антигенними детермінантами: CD3⁺ (Т-лімфоцити), CD3⁺CD4⁺ (Т-хелпери), CD3⁺CD8⁺ (цитотоксичні Т-лімфоцити – ЦТЛ), CD3⁺/CD16⁺CD56⁺ (цитолітичні клітини, NK/Т), CD3⁺/CD16⁺CD56⁺ (натуральні кілери), CD22⁺ (В-лімфоцити), CD25⁺ (рецептор для ІЛ-2), CD3⁺/HLA-DR⁺ та CD3⁺/HLA-DR⁺ (активовані Т- та В-лімфоцити). У сироватці крові визначали рівень імуноглобулінів (Ig) А, М, G – за методом G. Mancini (1965).

Статистичне оброблення одержаних результатів проводили за стандартними методами варіаційної статистики з урахуванням розбіжностей за t-критерієм Стюдента, яку оцінювали за показником довірчої ймовірності (р), меншим за 0,05, за допомогою програми Microsoft Office Excel 2003 for Windows та STATISTICA 6.1 [3].

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

З метою дослідження впливу парвовірусної інфекції на показники імунітету оцінювали його клітинну та гуморальну ланки у вагітних у різні періоди гестації. Під час вивчення по-

Лімфоцитарний профіль периферійної крові у вагітних I групи, інфікованих парвовірусом В19

Показник	Вагітні (I триместр), n=50, M±m					
	Здорові, n=5	Інфіковані, n=45	Ia підгрупа, n=6	Δ _a , %	Ib підгрупа, n=39	Δ _b , %
CD3 ⁺ , %	56,8±2,6	60,7±2,2	65,7±2,1*	+15,7	59,9±2,4	+5,4
CD3 ⁺ CD4 ⁺ , %	27,6±2,0	32,4±1,8	34,2±1,6*	+23,9	32,1±1,2	+16,3
CD3 ⁺ CD8 ⁺ , %	29,2±1,8	28,3±1,4	31,5±1,7	+7,9	27,8±1,5	-4,8
CD3 ⁺ /CD16 ⁺ CD56 ⁺ , %	4,5±0,4	4,8±0,7	5,8±0,6	+28,9	4,7±0,4	+4,4
CD3 ⁺ /CD16 ⁺ CD56 ⁺ , %	9,3±1,2	12,4±0,9 *	9,5±0,7	+2,2	12,8±1,1* *	+37,6
CD22 ⁺ , %	9,8±0,9	10,6±1,1	10,4±1,3	+6,1	10,6±1,2	+8,2
CD25 ⁺ , %	9,7±0,5	10,3±0,8	11,3±0,8	+16,5	10,1±1,1	+4,1
CD3 ⁺ /HLA-DR ⁺ , %	5,6±0,1	5,9±0,3	5,7±0,4	+1,8	5,9±0,2	+5,4
CD3 ⁺ /HLA-DR ⁺ , %	9,1±1,4	9,7 ± 1,4	9,4±1,2	+3,3	9,8±1,6	+7,7
CD4 ⁺ /CD8 ⁺	0,94± 0,03	1,20±0,05 *	1,09±0,04	+16,0	1,15±0,06 *	+22,3

Примітки: * – p<0,05 порівняно з групою здорових вагітних; • – p<0,05 порівняно з жінками без клінічних ускладнень вагітності (Ia підгрупа);

Δ – різниця порівняно з даними здорових вагітних.

пуляційного та субпуляційного складу лімфоцитів периферійної крові у вагітних I групи, інфікованих вірусом В19, було виявлено достовірне підвищення відносної кількості натуральних кілерів (CD3⁺/CD16⁺CD56⁺) на 33,3% порівняно з показниками групи здорових вагітних у I триместрі (табл. 1). У той самий час у крові інфікованих вагітних I групи спостерігалось незначне підвищення кількості клітин з маркерами CD3, CD4, CD22, CD3 та CD16/CD56 (NK/Т-лімфоцити), CD25 та HLA-DR на активованих Т- і В-лімфоцитах порівняно з показниками здорових вагітних.

У той самий час у крові інфікованих вагітних I групи спостерігалось незначне підвищення кількості клітин з маркерами CD3, CD4, CD22, CD3 та CD16/CD56 (NK/Т-лімфоцити), CD25 та HLA-DR на активованих Т- і В-лімфоцитах порівняно з показниками здорових вагітних. Кількість цитотоксичних Т-лімфоцитів (CD8⁺) була зниженою порівняно з контрольним показником, і це приводило до достовірного збільшення (на 27,6%) співвідношення CD4⁺/CD8⁺. Ураховуючи підвищення кількості Т-хелперів і превалювання їхнього впливу, можна говорити про посилення імунної відповіді (зокрема вираженої антитілопродукції) в інфікованих жінок. Відсоток В-лімфоцитів у крові інфікованих вагітних у I триместрі незначно перевищував контрольну величину.

Під час аналізу даних популяційного складу лімфоцитів у вагітних I групи, розподілених на дві підгрупи залежно від клінічних проявів, у жінок зі швидкою сероконверсією (Ia підгрупа) встановлено достовірне підвищення відносної кількості Т-лімфоцитів (CD3⁺), що означає імунну відповідь на вірусний антиген. І це, можливо, слід вважати сприятливою ознакою для перебігу інфекційного процесу. Також у цій підгрупі вагітних спостерігалось підвищення кількості Т-хелперів та ЦТЛ, що сприяло зсуву імунорегуляторного індексу (ІРІ) вправо (у бік зростання), але меншою мірою (на 16,0%), ніж у вагітних Ib підгрупи із запізнілою сероконверсією (на 22,3%), у яких відносна кількість CD8⁺ була зниженою порівняно з контролем (на 4,8%). Важливо, що кількість цитолітичних Т-лімфоцитів (NK/Т) у жінок Ia підгрупи перевищувала контроль більшою мірою (на 28,9%), ніж у Ib підгрупі (на 4,4%). Особливістю цих клітин є наявність на їхній поверхні маркерів NK-клітин і Т-лімфоцитів, тому вони володіють не тільки кілерними властивостями (здатністю руйнувати вірус-інфіковані клітини), а й спроможні передавати сигнал для Тх1- та Тх2-клітин, примушуючи їх продукувати цитокіни. Тобто посилюють регуляцію імунної відповіді, включаючи механізми специфічного імунітету, зокрема проти вірусів.

Відзначено також зростання кількості CD25⁺-клітин у жінок Ia підгрупи, що підтверджує активацію у першу чергу Т-хелперів. Але збільшення експресії CD25-маркерів може сприяти підтримці проліферації не тільки Т-хелперів, а й натуральних кілерів та макрофагів, що проявляється посиленням продукції кисневих радикалів, оксиду азоту, інших цитокінів. Проте у жінок Ib підгрупи виявлена збільшена експресія на Т- і В-лімфоцитах HLA-DR-антигенів, які найбільш повно відображають активаційний стан клітин, оскільки HLA-DR є маркером не тільки пізньої, але і тривалої активації клітин. У той самий час у периферійній крові вагітних Ib підгрупи спостерігалось достовірне підвищення натуральних кілерів (CD3⁺/CD16⁺CD56⁺) не тільки відносно контролю (на 37,6%), а й підгрупи жінок Ia (на 34,7%).

Цей факт свідчить про те, що натуральні кілери відіграють суттєву роль на початкових етапах вагітності при активації в організмі парвовірусної інфекції, оскільки NK сприяють очищенню тканини від інфікованих клітин, здатні проводити лізис клітин без попередньої сенсibilізації, володіють антитілозалежною активністю та є активними індукторами цитокінів. Але високий рівень цитотоксичності, спричиненої NK-клітинами, часто пов'язують із загрозою переривання вагітності, зупинкою розвитку плода та завмерлою вагітністю у терміні до 12–14 тиж [1], що і спостерігалось у 39 жінок I групи. Відносна кількість В-лімфоцитів у підгрупах вагітних мало відрізнялась одна від одної.

Аналогічним чином проаналізовані дані імунотипування клітин периферійної крові у вагітних II групи (II триместр вагітності). У інфікованих жінок не виявлено достовірних відмінностей порівняно з групою здорових вагітних у II триместрі, але спостерігалось підвищення майже всіх показників порівняно з контрольними. І більшою мірою це стосувалось Т-хелперів (на 15,2%) та природних кілерів (на 14,9%) (табл. 2), NK/Т-лімфоцитів (на 8,2%) та активованих лімфоцитів з маркером CD25 (на 9,2%). Кількість CD8⁺ Т-лімфоцитів у крові інфікованих вагітних II групи була незначно підвищеною порівняно з контрольним показником (на 2,6%), при цьому співвідношення CD4⁺/CD8⁺ перевищувало контроль на 12,5%.

Під час детального порівняльного аналізу у вагітних IIa підгрупи встановлено збільшення числа загального пулу Т-лімфоцитів (на 11,9%; p<0,05), а також Т-хелперів, NK/Т-лімфоцитів та CD25⁺-клітин – на 17,5%, 16,3% та 11,2% відповідно (p>0,05), ніж у IIb підгрупі вагітних. У жінок IIb підгрупи також, як і у вагітних Ia підгрупи, спостерігалось найбільше і достовірне збільшення кількості NK-клітин (на

Таблиця 2

Лімфоцитарний профіль периферійної крові у вагітних II групи, інфікованих парвовірусом B19

Показник	Вагітні (II триместр), n=54, M±m					
	Здорові, n=6	Інфіковані, n=48	IIa підгрупа, n=19	Δ _a , %	IIb підгрупа, n=29	Δ _b , %
CD3 ⁺ , %	60,5±2,3	65,8±1,9	67,7±2,1 *	+11,9	64,6±2,1	+6,8
CD3 ⁺ CD4 ⁺ , %	29,7±2,5	34,2±2,0	34,9±2,1	+17,5	33,7±1,9	+13,5
CD3 ⁺ CD8 ⁺ , %	30,8±1,7	31,6±1,5	32,8±2,2	+6,5	30,9±1,3	+0,3
CD3 ⁺ /CD16 ⁺ CD56 ⁺ , %	4,9±0,6	5,3±0,4	5,7±0,5	+16,3	5,1±0,4	+4,1
CD3 ⁺ /CD16 ⁺ CD56 ⁺ , %	9,4±0,6	10,8±1,2	9,7±1,5	+3,2	11,5±0,8 *	+22,3
CD22 ⁺ , %	10,1± 0,7	10,5±1,1	10,4±1,2	+3,0	10,6±0,9	+5,8
CD25 ⁺ , %	9,8±1,2	10,7±0,9	10,9±1,6	+11,2	10,2±1,6	+4,0
CD3 ⁺ /HLA-DR ⁺ , %	5,9±0,4	6,2±0,2	6,0±0,3	+1,7	6,3±0,2	+6,8
CD3 ⁺ / HLA-DR ⁺ , %	9,3±0,9	9,8±1,1	9,6±1,2	+3,2	9,9±1,1	+6,4
CD4 ⁺ /CD8 ⁺	0,96±0,06	1,08±0,09	1,06±0,07	+10,4	1,09±0,11	+13,5

Примітки: * – p<0,05 порівняно з групою здорових вагітних; Δ – різниця порівняно з даними здорових вагітних.

Таблиця 3

Лімфоцитарний профіль периферійної крові у вагітних III групи, інфікованих парвовірусом B19

Показник	Вагітні (III триместр), n=41, M±m					
	Здорові, n=5	Інфіковані, n=36	IIIa підгрупа, n=30	Δ _a , %	IIIb підгрупа, n=6	Δ _b , %
CD3 ⁺ , %	66,3±2,6	71,1±2,0	71,6±1,6	+8,0	68,7±2,3	+3,6
CD3 ⁺ CD4 ⁺ , %	34,9±2,6	38,3±1,3	38,5±1,2	+10,3	37,5±1,5	+7,4
CD3 ⁺ CD8 ⁺ , %	31,4±2,4	32,8±1,5	33,1±1,3	+5,4	31,2±2,1	-0,6
CD3 ⁺ /CD16 ⁺ CD56 ⁺ , %	4,8±0,4	5,4±0,5	5,5±0,6	+14,6	5,0±0,5	+4,2
CD3 ⁺ /CD16 ⁺ CD56 ⁺ , %	8,8±0,7	9,4±0,8	9,2±0,9	+4,5	10,5±0,6	+19,3
CD22 ⁺ , %	9,1±1,1	9,5±0,8	9,5±0,8	+4,3	9,4±1,0	+3,3
CD25 ⁺ , %	10,6±0,5	11,6±0,5	11,7±0,4	+10,3	11,0±0,7	+3,8
CD3 ⁺ /HLA-DR ⁺ , %	6,0±1,1	6,2±0,3	6,1±0,3	+1,7	6,4±0,2	+6,7
CD3 ⁺ / HLA-DR ⁺ , %	8,9±0,9	9,2±1,0	9,1±1,2	+2,2	9,5±1,1	+6,7
CD4 ⁺ /CD8 ⁺	1,11±0,09	1,17±0,13	1,16±0,16	+4,5	1,20±0,12	+8,1

Примітки: * – p<0,05 порівняно з групою здорових вагітних; Δ – різниця порівняно з даними здорових вагітних.

22,3%; p<0,05). Відносна кількість Т- і В-лімфоцитів з маркерами пізньої активації (HLA-DR) у вагітних IIb підгрупи була підвищена більшою мірою (на 6,8% та 6,4% відповідно), ніж у жінок IIa підгрупи (на 1,7% та 3,2% відповідно), що, можливо, відображає процес більш пізнього утворення специфічних антитіл до парвовірусу.

Співвідношення імунорегуляторних субпопуляцій в обох групах було зміщено в бік активації хелперних механізмів – у жінок IIa підгрупи перевищення ІРІ над контрольним показником становило 10,4%, у IIb підгрупі – тільки на 13,5%, що можна вважати важливим фактором у формуванні клінічних ускладнень (викиднів, замерлої вагітності, загибелі плода), які частіше спостерігалися у вагітних IIb підгрупи. Слід зауважити, що високий ризик загибелі плода у II триместрі у вагітних, інфікованих B19-інфекцією, можливо, пов'язаний з тим, що саме у цей час відбувається інтенсивний розвиток еритроїдного паростка крові. Однак фетальні втрати спостерігаються і у III триместрі.

Дослідження популяційного складу клітин периферійної крові у вагітних у III триместрі (III група) виявило відхилення від контрольних показників, але вони були не настільки вираженими, як у вагітних I та II груп: підвищення відносної кількості Т-хелперів становило 9,7%, НК/Т-лімфоцитів – 12,5%, природних кілерів – 6,8%, лімфоцитів з

маркерами ранньої (CD25) та пізньої (HLA-DR) активації – 9,4% та 3,3–3,4% відповідно (табл. 3). Кількість CD8⁺-лімфоцитів у крові інфікованих вагітних III групи, так само, як у жінок II групи, була більшою за контрольний показник на 4,4%, тому співвідношення CD4⁺/CD8⁺ перевищувало контроль всього на 5,4%.

Під час аналізу результатів щодо вивчення відносної кількості популяцій лімфоцитів у периферійній крові вагітних різних підгруп залежно від клінічних ускладнень частіше виявляли збільшення кількості CD3⁺, CD4⁺, CD8⁺ та CD3⁺/CD16⁺CD56⁺-клітин та CD25⁺-лімфоцитів у жінок IIIa підгрупи, ніж у вагітних IIIb підгрупи. У той самий час у вагітних IIIb підгруп перевищення кількості натуральних кілерів та активованих лімфоцитів з маркерами HLA-DR порівняно з контрольними величинами було більшим, ніж у IIIa підгрупі. Величина ІРІ у жінок IIIa та IIIb підгруп відрізнялись незначно. Кількість В-лімфоцитів збільшувалася майже однаково при порівнянні підгруп. Статистичних відмінностей між підгрупами при порівнянні різних показників встановлено не було.

З боку гуморального імунітету в обстежених інфікованих вагітних спостерігались зміни у формі достовірного підвищення рівня IgM у сироватці крові у різні триместри порівняно зі здоровими вагітними, що свідчило про гострий перебіг інфекційного процесу (табл. 4). Найбільші відхилен-

Таблиця 4

Вміст імуноглобулінів у сироватці крові у вагітних з В19-інфекцією

Показник	Вагітні, n=145, M±m								
	I триместр, n=50			II триместр, n=54			III триместр, n=41		
	Здорові, n=5	Інфіковані, n=45	Δ, %	Здорові, n=6	Інфіковані, n=48	ΔII, %	Здорові, n=5	Інфіковані, n=36	ΔIII, %
IgA, г/л	1,52±0,23	1,32±0,16	-13,2	1,73±0,17	1,63±0,27	-5,8	1,65±0,24	1,80±0,13	+9,1
IgM, г/л	1,15±0,12	2,06±0,13*	+79,1	1,18±0,09	1,82±0,12*	+54,2	1,22±0,16	1,69±0,15*	+38,5
IgG, г/л	9,6±1,3	11,5±2,0	+19,8	10,2±1,2	12,3±1,6	+20,6	11,1±1,7	13,3±1,9	+19,8

Примітки: * – $p < 0,05$ порівняно з групою здорових вагітних; Δ – різниця порівняно з даними здорових вагітних.

Таблиця 5

Вміст імуноглобулінів у сироватці крові у вагітних з В19-інфекцією залежно від наявності клінічних ускладнень

Показник	Вагітні, n=145, M m								
	I триместр, n=50			II триместр, n=54			III триместр, n=41		
	Контроль, n=5	Ia підгрупа, n=6	Ib підгрупа, n=39	Контроль, n=6	IIa підгрупа, n=19	IIb підгрупа, n=29	Контроль, n=5	IIIa підгрупа, n=30	IIIb підгрупа, n=6
IgA, г/л	1,52±0,23	1,63±0,14	1,27±0,13*	1,73±0,17	1,87±0,21	1,47±0,15	1,65±0,24	1,87±0,12	1,45±0,27
IgM, г/л	1,15±0,12	1,64±0,16*	2,13±0,12**	1,18±0,09	1,57±0,15*	1,98±0,11*	1,22±0,16	1,62±0,17*	2,04±0,12*
IgG, г/л	9,6±1,3	13,1±2,1	11,3±1,5	10,2±1,2	12,8±2,3	12,0±1,4	11,1±1,7	13,2±2,1	13,6±1,9

Примітки: * – $p < 0,05$ порівняно з групою здорових вагітних; ** – $p < 0,05$ порівняно з групою жінок без клінічних ускладнень вагітності у відповідному триместрі.

ня від контрольних даних спостерігалися у жінок I групи (на 79,1%) порівняно з вагітними II та III груп (відповідно на 54,2% та 38,5%).

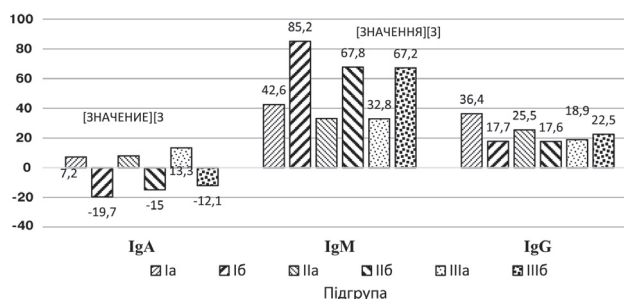
В інфікованих вагітних I та II груп спостерігалось зниження вмісту IgA у сироватці крові (відхилення від контролю становило 13,2% у I групі та 5,8% – у II групі). У жінок III групи відзначено підвищення рівня IgA за рахунок більшої кількості жінок, у яких імунна система відповідала на вірусну інфекцію підвищенням рівня даного імуноглобуліну (табл. 5).

Низький рівень сироваткового IgA у жінок з парвовірусною інфекцією наводить на думку про виснаження імунної системи від самого початку, ще до розвитку захворювання. При цьому слід пам'ятати, що під час фізіологічної вагітності вміст IgA початково знижений. Рівень IgG у сироватці крові вагітних, інфікованих парвовірусом, характеризувався незначним підвищенням, і перевищення контрольних величин було майже однаковим – відповідно на 19,8%, 20,6% та 19,8% у I, II та III триместрах.

Під час порівняння показників гуморальної ланки імунітету у пацієнток з наявністю клінічних ускладнень вагітності спостерігалось здебільшого зниження рівня IgA (у Ib підгрупі – на 19,7%, у IIb підгрупі – на 15,0%, у IIIb підгрупі – на 12,1%) та підвищення концентрації IgM (відповідно на 85,2%, 67,8% та 67,2%, $p < 0,05$) порівняно з контролем (малюнок).

Концентрації сироваткових IgG у підгрупах вагітних Ia, IIa та IIIa відрізнялись від контрольних параметрів на 36,4%, 25,5% та 18,9%; у Ib, IIb та IIIb підгрупах – на 17,7%, 17,6% та 22,5% (див. малюнок). Достовірні відмінності порівняно з групою здорових вагітних встановлені тільки під час аналізу рівня IgM у сироватці крові вагітних усіх порівняльних груп. Проте статистично достовірної різниці між підгрупами спостерігалась під час аналізу рівнів IgA та IgM, але тільки у I триместрі вагітності.

Отже, парвовірусна інфекція у вагітних приводила до активації клітинної ланки імунітету, що проявлялась збільшенням у периферійній крові кількості Т-лімфоцитів, Т-хелперів, цитолітичних Т-лімфоцитів, натуральних кілерів та В-лімфоцитів на тлі низької кількості цитотоксичних Т-лімфоцитів, збільшенням експресії на лімфо-



Зміни вмісту імуноглобулінів у сироватці крові вагітних з В19-інфекцією, % відхилення від контролю

цитах активаційних рецепторів – CD25 та HLA-DR. Така направленість змін була подібною у різні періоди вагітності, але у I триместрі відхилення від контрольних величин були більш вираженими, ніж у II та III триместрах. У вагітних, у яких були відзначені клінічні ускладнення, популяційний склад лімфоцитів характеризувався збільшеною кількістю NK-клітин і низькою в умовах інфікування кількістю цитотоксичних CD8⁺-лімфоцитів. Останнє призводить до зсуву співвідношення CD4⁺/CD8⁺ у бік підвищення, що свідчить про посилення хелперних механізмів. Підвищення експресії HLA-DR-антигенів у вагітних з клінічними ускладненнями порівняно з контрольними величинами у різні триместри зберігалось майже на одному рівні, що свідчило про однаковий ступінь загострення запального процесу.

Підвищення кількості Т-лімфоцитів, Т-хелперів, NK/Т-клітин та активованих лімфоцитів з рецепторами до IL-2 (CD25⁺) у вагітних без клінічних ускладнень у різні періоди вагітності може сприяти ефективній елімінації збудника (вірусу) і перешкоджанню розвитку тяжких уражень плода. З боку гуморальної ланки імунної системи в інфікованих вагітних встановлено підвищення вмісту IgM у сироватці крові на різних термінах вагітності і зниженням рівня IgA у I та II триместрах. Здебільшого подібні зміни виявляли у жінок з клінічними ускладненнями вагітності.

ВИСНОВКИ

1. Доведено, що у вагітних, інфікованих парвовірусом B19, спостерігалась активація клітинної ланки імунітету, більш виражена у I триместрі. Виявлено достовірне підвищення у периферійній крові числа натуральних кілерів, а також зростання імунорегуляторного індексу, що свідчить про посилення хелперних механізмів імунної відповіді. Сприятливими умовами для виношування дитини у разі інфікування парвовірусом слід вважати підвищення кількості Т-лімфоцитів, Т-хелперів, цитолітичних НК/Т-клітин та активованих лімфоцитів з рецеп-

торами до IL-2 (CD25⁺), що стимулюють антитілоутворення та цитотоксичність. Це може сприяти ефективній елімінації збудника (вірусу) і перешкоджанню тяжких уражень плода.

2. Порушення гуморальної ланки імунної системи при інфікуванні вагітних парвовірусною інфекцією проявлялося у достовірному підвищенні сироваткового вмісту IgM у різні періоди вагітності (на 79,1%, 54,2% та 38,5%) і зниженні рівня IgA у I та II триместрах ($p>0,05$). Здебільшого подібні зміни виявляли у жінок з клінічними ускладненнями вагітності, особливо у I триместрі.

Анализ показателей клеточного и гуморального звеньев иммунной системы у беременных с парвовирусной инфекцией в разные периоды гестации

Н.П. Бондаренко

В статье освещена тема инфицирования беременных парвовирусной инфекцией, сопровождающегося развитием иммунопатологических реакций. Было обследовано 129 инфицированных беременных и 16 женщин с физиологической беременностью в I, II и III триместрах. У инфицированных беременных отмечена активация клеточного звена иммунитета – выявлено достоверное увеличение в периферической крови количества натуральных киллеров, а также рост иммунорегуляторного индекса, при этом наибольшие отклонения от контрольных показателей выявлены в I триместре. У женщин с клиническими осложнениями беременности популяционный состав лимфоцитов характеризовался повышенным количеством НК-клеток, низким в условиях инфицирования количеством цитотоксических CD8⁺-лимфоцитов и сдвигом соотношения CD4⁺/CD8⁺ в сторону повышения, что свидетельствует об усилении хелперных механизмов.

Повышение количества Т-лимфоцитов, Т-хелперов, НК/Т-клеток и активированных CD25⁺-лимфоцитов у беременных без клинических осложнений в разные периоды беременности может способствовать эффективной элиминации вируса и препятствованию тяжелых поражений плода. Нарушение гуморального звена иммунной системы у инфицированных беременных проявлялось в достоверном повышении сывороточного содержания IgM в разные периоды беременности (на 79,1%, 54,2% и 38,5%) и снижении уровня IgA в I и II триместрах ($p>0,05$). В большей степени подобные изменения выявляли у женщин с клиническими осложнениями беременности, особенно в I триместре.

Ключевые слова: беременность, парвовирусная инфекция, клеточное и гуморальное звенья иммунитета.

Analysis of indicators in cellular and humoral immune system in women with parvovirus infection in various periods of pregnancy

N.P. Bondarenko

The article covers the topic Parvovirus infection in pregnant women caused the development of immunopathological reactions. 129 infected pregnant women and 16 women with physiological pregnancy in the 1st, 2nd and 3rd trimesters were examined. In infected pregnant women, activation of the cellular level of immunity was observed, a significant increase in the number of natural killers in the peripheral blood and an increase in the immunoregulatory index were detected, with greater deviations from the control indicators found in the 1st trimester. In pregnant women, in which clinical complications were noted, the population composition of lymphocytes was characterized by an increased number of NK cells, low infection with the number of cytotoxic CD8⁺-lymphocytes and a shift in the ratio of CD4⁺/CD8⁺ to the side, which indicates an increase in helper mechanisms. Increasing the number of T-lymphocytes, T-helper cells, NK/T cells and activated CD25⁺-lymphocytes in pregnant women with out clinical complications at different periods of pregnancy can contribute to effective elimination of the virus and to prevent severe fetal lesions. Violation of the humoral link of the immune system in the infection of pregnant parvovirus infection was shown in an increase in the serum IgM content in different periods of pregnancy (by 79,1%, 54,2% and 38,5%), and a decrease in IgA levels in the 1st and 2nd trimesters ($p>0,05$), to a greater extent such changes were found in women with clinical complications of pregnancy and especially in the first trimester.

Key words: pregnancy, parvovirus infection, cellular and humoral immunity

Сведения об авторе

Бондаренко Наталия 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

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Луценко М.Т. Гибель зародыша и плода при обострении герпесвирусной инфекции / М.Т. Луценко // Бюл. физиологии и патологии дыхания. – 2011. – Вып. 42. – С. 59–64.
2. Парвовирусная (B19V) инфекция у беременных и детей раннего возраста / В.В. Васильев, Е.А. Мурина, С.В. Сидоренко [и др.] // Ж. инфектологии. – 2011. – Т. 3, № 4. – С. 26–33.
3. Реброва О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA / О.Ю. Реброва. – М.: Медиа Сфера, 2006 (3-е изд.-ие). – 312 с.
4. Heegaard E. D. Human parvovirus B19 / E. D. Heegaard, K. E. Brown // Clinical microbiology reviews. – 2002. – Vol. 15 (3). – P. 485–505.
5. T lymphocyte responses against human parvovirus B19: small virus, big response / P. Klenerman, T. Tolfvenstam, D.A. Price [et al.] // Pathol. Biol. – 2002. – Vol. 50. – P. 317–325.
6. Mor G. The immune system in pregnancy: a unique complexity. / G. Mor, I. Cardenas // Am. J. Reprod. Immunol. – 2010. – Vol. 63 (6). – P. 425–433.
7. Parvovirus B19 infection in human pregnancy / R.F. Lamont, J.D. Sobel, E. Vaisbuch [et al.] // BJOG: an International Journal of Obstetrics and Gynaecology. – 2011. – 118 (2). – P. 175–186.
8. Servey J.T. Clinical presentations of parvovirus B19 infection / J.T. Servey, B.V. Reamy, J. Hodge // Am. Fam. Physician. – 2007. – Vol. 75 (3). – P. 373–376.

Статья поступила в редакцию 01.11.17

Влияние пероральной и трансдермальной терапии эстрогенами на сексуальную функцию в период ранней постменопаузы

Hugh S. Taylor, MD; Aya Tal, PhD; Lubna Pal, MD; Fangyong Li, MPH; Dennis M. Black, MD; Eliot A. Brinton, MD; Matthew J. Budoff, MD; Marcelle I. Cedars, MD; Wei Du, MS; Howard N. Hodis, MD; Rogerio A. Lobo, MD; JoAnn E. Manson, MD, DrPH; George R. Merriam, MD; Virginia M. Miller, PhD; Frederick Naftolin, MD; Genevieve Neal-Perry, MD, PhD; Nanette F. Santoro, MD; Sherman M. Harman, MD, PhD

Дополнительное исследование: Kronos Early Estrogen Prevention Study (KEEPS)

Опубликовано 28 августа 2017 года.

Сокращенный вариант. Адаптировано – С.А. Шуртляк

Сексуальная дисфункция является важной детерминантой здоровья и качества жизни женщин и обычно связана со снижением уровня эстрогенов в период менопаузального перехода.

Цель. Определение влияния пероральной и трансдермальной терапии эстрогенами в сравнении с плацебо на сексуальную функцию у женщин в постменопаузе.

Дизайн, параметры и участники. Дополнительное исследование Kronos Early Estrogen Prevention Study (KEEPS), четырехлетнее проспективное рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование менопаузальной гормональной терапии у здоровых женщин в ранней постменопаузе. Из 727 участников KEEPS 670 согласились принять участие в этом многоцентровом вспомогательном исследовании. Включали женщин от 42 до 58 лет в течение 36 месяцев от их последнего менструального цикла. Данные были собраны в период с июля 2005 года по июнь 2008 года и проанализированы с июля 2010 года по июнь 2017 года.

Вмешательства. Женщины были рандомизированы на прием либо 0,45 мг/сут конъюгированных лошадиных эстрогенов (о-СЕЕ), либо на 50 мкг/день трансдермального 17 β -эстрадиола (t-E2), либо на плацебо. Участники также получали 200 мг перорального микроинизированного прогестерона (если они были рандомизированы на о-СЕЕ или t-E2) или плацебо (если принимали плацебо-эстрогены) в течение 12 дней в месяц.

Основные результаты и измерения. Аспекты сексуальной функции (желание, возбуждение, смазка, оргазм, удовлетворенность и боль) оценивались с использованием опросника Female Sexual Function Inventory (FSFI, диапазон – 0–36 баллов, более высокие оценки – лучшая сексуальная функция). Низкая сексуальная функция (LSF) была определена как общий балл FSFI менее 26,55. Дисстресс, связанный с низкой оценкой FSFI, не оценивали.

Результаты. У 670 участников был средний возраст 52,7 (2,6) года. Прием t-E2 был связан со значительным улучшением общей оценки FSFI во всех временных точках по сравнению с плацебо (средняя эффективность 2,6; 95% ДИ: 1,11–4,10; скорректированная P=0,002). При приеме о-СЕЕ существенной разницы в общем балле FSFI не было по сравнению с плацебо (средняя эффективность 1,4; 95% ДИ: -0,1 до 2,8; скорректированная P=0,13). Не было разницы в общем балле FSFI между группами t-E2 и о-СЕЕ в среднем за 48 месяцев (скорректировано P=0,22). В отдельных областях половой функции лечение t-E2 ассоциировалось со значительным улучшением, например увеличением количества смазки (0,61; 95% ДИ: 0,25–0,97; P=0,001) и уменьшенной

болью (0,67; 95% ДИ: 0,25–1,09; P=0,002) по сравнению с плацебо. В целом доля женщин с LSF была значительно ниже после лечения t-E2 по сравнению с плацебо (67%; 95% ДИ: 55–77% против 76%; 95% ДИ: 67–83%; P=0,04). В группе о-СЕЕ существенного снижения LSF не было.

Заключение. Лечение t-E2 характеризовалось умеренным улучшением половой функции у женщин в постменопаузе, но неизвестно, облегчило ли это симптомы дисстресса.

Регистрация исследования

Идентификатор: NCT00154180

Гипоэстрогемия является эндокринным признаком менопаузы и характеризуется 5–10-кратным снижением циркулирующих уровней эстрадиола (Е). Со временем низкие уровни [2] Е2 приводят к сухости и диспареунии влагалища, часто сопровождаются симптомами вульвовагинальной атрофии [2]. Эти симптомы значительно способствуют увеличению частоты половых расстройств у женщин в менопаузе [3–5]. Эстрадиол также является модулятором серотонинергической функции, влияющим на области мозга, которые, как известно, регулируют настроение и желание, которые могут оказывать прямое или косвенное воздействие на сексуальную функцию [1, 6]. По меньшей мере, 23% женщин с естественной менопаузой испытывают трудности из-за их низкого сексуального желания [7], тогда как женщины среднего возраста с более высокими уровнями наслаждения от сексуальной активности испытывают более высокое чувство цели в жизни [8]. Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов недавно определило женскую сексуальную дисфункцию (FSD) как серьезное состояние с неудовлетворенными потребностями в рамках своей программы по развитию лекарств, ориентированных на пациентов [9].

Недавний мета-анализ показал, что лечение только эстрогенами или в сочетании с прогестогенами связано с небольшим или умеренным улучшением сексуальной функции по сравнению с плацебо (особенно при наличии боли) при использовании у женщин с симптомами менопаузы или в ранней постменопаузе (то есть в течение 5 лет после аменореи) [10]. Однако анализ не стратифицировал используемые эстрогены по способу введения или составу. Мы предположили, что трансдермальный эстрадиол (t-E2) может быть более эффективным для лечения сексуальной дисфункции у женщин в менопаузе, чем пероральные эстрогены из-за фармакокинетики, что приводит к соотношению Е2 к эстрону, которое приближается к тому, которое наблюдалось до менопаузы [11]. Действительно, концентрация в плазме свободного Е2 при использовании t-E2 в два раза больше, чем при пероральных препаратах [12].

Исследование Kronos Early Estrogen Prevention Study (KEEPS) представляет собой рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование, первоначально разработанное для проверки того, снижает ли лечение эстрогенами прогрессирование атеросклероза в течение 36 месяцев после последнего менструального цикла [13]. В KEEPS трансдермальный 17 β -эстрадиол (t-E2) был непосредственно сопоставлен с пероральным конъюгированным конским эстрогеном (o-CEE), чтобы определить, оказывают ли они эквивалентное воздействие на симптомы, связанные с менопаузой [14]. Дополнительное исследование KEEPS-sex изучало изменения в сексуальной функции с течением времени у женщин с недавно наступившей менопаузой, которые были рандомизированы на прием o-CEE или t-E2 в течение 4 лет.

МЕТОДЫ

Женщины в менопаузе из 9 сайтов в Соединенных Штатах Америки приняли участие в KEEPS. Все они были рекрутированы в течение 3 лет после их последнего менструального цикла, и все предоставили письменное информированное согласие. Институциональные наблюдательные советы на участках одобрили процедуры исследования. Опубликовано подробное описание набора, участвующих клинических центров, критериев включения и исключения, мониторинга безопасности, а также протоколов рандомизации и ослепления для KEEPS [15–17]. Женщины, имеющие право на участие, находились в возрасте от 42 до 58 лет и в период не менее 6 месяцев и не более 36 месяцев от последнего менструального цикла. Причем уровень фолликулостимулирующего гормона в плазме составлял не менее 35 мМЕ/мл (чтобы конвертировать в МЕ на литр, умножить на 1,0) и/или уровни E2 – менее 40 пг/мл (для преобразования в пикомоли на литр умножить на 3,671). Из исследования исключали пациенток, которые имели:

- в анамнезе гистерэктомию или хирургически вызванную менопаузу;
- аномальный результат маммограммы;
- тяжелые психические заболевания, включая тяжелую депрессию;
- клиническую историю сердечно-сосудистых заболеваний, включая инфаркт миокарда, стенокардию, застойную сердечную недостаточность или тромбоз венозной системы;
- кальцификацию коронарной артерии и оценку Агатстона не менее 50 U (что указывает на значительную субклиническую болезнь коронарной артерии);
- текущее умеренное или тяжелое курение (>10 сигарет в день путем самоотчета);
- тяжелое ожирение (индекс массы тела >35), дислипидемию (липопротеины низкой плотности >190 мг/дл – для превращения в миллимоль на литр умножить на 0,0259);
- гипертриглицеридемию (триглицериды >400 мг/дл – для превращения в миллимоль на литр умножить на 0,0113);
- неконтролируемую гипертензию (систолическое артериальное давление >150 мм рт.ст. и/или диастолическое артериальное давление >95 мм рт.ст.);
- уровень глюкозы натощак выше 126 мг/дл (для превращения в миллимоль на литр умножить на 0,0555).

Участники KEEPS были рандомизированы в соотношении 4:4:5 к пероральному o-CEE, 0,45 мг/сут; t-E2, 50 мкг/день; или плацебо. Обнаружено, что вводимая доза 50 мкг/день t-E2 эквивалентна 0,3–0,625 мг/сут o-CEE в отношении изменений в экскреции кальция в моче, вагинального эпителиального созревания и облегчения симптомов; 0,45 мг/дл o-CEE выбирали для приближения эквивалентной дозы и обеспечения адекватного облегчения симптомов [17, 18].

Данные о сексуальных функциях собирали на 4 визитах: базовом и через 18, 36 и 48 месяцев. Уровни глобулина, связывающего половые гормоны (SHBG), были проанализированы

на исходном уровне и через 36 и 48 месяцев [19]. Участники заполняли опросник Female Sexual Function Inventory (FSFI) – проверенный инструмент, оценивающий ключевые аспекты сексуальной функции по 6 областям, включая желание, возбуждение, смазку, оргазм, удовлетворенность и боль [20, 21]. Вкратце: каждый домен имеет диапазон оценки, который при умножении на доменспецифический фактор дает оценку отдельного домена. Общая оценка шкалы FSFI равна сумме баллов по 6 областям, причем более высокие баллы отражают высокую сексуальную функцию (диапазон общей оценки FSFI 0–36). Несмотря на то что общий балл FSFI менее 26,55 был признан оптимальным показателем исключения для выявления женщин (возрастной диапазон 18–74 года) с сексуальной дисфункцией, [22] диагностическое и статистическое руководство по психическим расстройствам (четвертое издание) требует наличия клинически значимого дистресса, связанного с сексуальными симптомами, чтобы иметь возможность использовать его в качестве диагностического критерия [9, 23]. Поскольку мы не оценивали дистресс, мы определяли общую оценку FSFI менее 26,55 как низкую сексуальную функцию (LSF), а не сексуальную дисфункцию.

Статистический анализ

Описательные анализы с использованием χ^2 -тестов и анализ ковариации проводили для сравнения демографических и клинических характеристик участников на исходном уровне. Анализ повторных измерений смешанной модели использовался в основном для оценки эффективности лечения. Был использован подход, предложенный Fitzmaurice и соавторами [24]. Неструктурированная ковариационная матрица использовалась для учета корреляции между повторными оценками одного и того же человека. В качестве основного эффекта было включено взаимодействие времени и групп. Линейные контрасты были выполнены для сравнения изменений от базовой линии в каждый момент времени между группами. Преимущество этого подхода заключалось в использовании метода максимального правдоподобия для статистической эффективности и способности использовать все доступные данные для обработки недостающих значений при отсутствии случайного предположения [25]. Продолжительность менопаузы до включения, возраст при зачислении, история лечения гормонами менопаузы, образование, этническая принадлежность и доход были включены в корректировку ковариаций, поскольку эти переменные являются либо концептуальными, либо связанными с отсутствующими данными. Общий балл FSFI был основной конечной точкой, в то время как 6 поддоменов уровня FSFI и SHBG служили вторичными результатами.

Первичный анализ оценивал общую эффективность o-CEE и t-E2 в улучшении общей оценки FSFI по сравнению с плацебо и эффективность o-CEE по сравнению с t-E2. Коррекция Bonferroni использовалась для контроля этих сравнений. Поэтому исходные значения P умножали на 3 для управления частотой ошибок типа I для теста первичной эффективности и обозначали как скорректированные значения P. Вспомогательные анализы проводились с использованием того же подхода для 6 доменов FSFI. Кроме того, участники были классифицированы как имеющие или не имеющие дихотомию – LSF по шкале FSFI [26, 55, 20, 21].

Изменение вероятности FSD было проанализировано с использованием регрессионного анализа смешанного эффекта, регулирующего индивидуальный базовый статус FSD. Общая доля LSF и 95% доверительного интервала была оценена как вспомогательное доказательство, вторичное по отношению к тесту эффективности первичного исхода. Была также оценена умеренность эффекта лечения по базовым характеристикам для определения подгрупп, которые могут получить наибольшую пользу от лечения. Все вспомогательные

Демографические характеристики участников при рандомизации

Характеристика	Участники, n=670			
	o-CEE, n=209	t-E2, n=204	Плацебо, n=257	Значение P
Возраст, среднее значение, годы	52,8 (2,6)	52,7 (2,6)	52,5 (2,5)	37
Время от последнего менструального цикла до рандомизации, среднее значение, дни	654,7 (306,3)	668,7 (263,2)	639,3 (284,6)	54
Базовые оценки сексуальных доменов, среднее (SD)				
Желание	2,7(1,1)	2,6 (1,2)	2,6 (1,2)	46
Возбуждение	2,8(2,0)	2,7 (2,0)	2,8 (2,0)	70
Количество смазки	2,9(2,2)	2,8 (2,3)	3,0 (2,2)	54
Уменьшение боли	3,1(2,6)	2,9 (2,6)	3,1 (2,6)	68
Оргазм	3,0 (2,2)	2,8 (2,4)	3,0 (2,2)	68
Удовлетворение	3,4 (1,7)	3,4 (1,7)	3,5 (1,7)	62
FSFI	19,1 (9,5)	18,4(10,2)	19,1 (9,6)	70
Уровень SHBG	62,3 (28,8)	62,7(29,8)	58,9(28,0)	28
Использование гормонов, n (%)				
Никогда	155 (74,2)	168 (82,4)	207 (80,5)	10
В прошлом	54 (25,8)	36 (17,6)	50 (19,5)	
Курение, n (%)				
Да	46 (22,0)	42 (20,6)	58 (22,6)	87
Нет	163 (78,0)	162 (79,4)	199 (77,4)	
Образование, n (%)				
Колледж и выше	151 (72,2)	154 (75,5)	185 (72,0)	58
Другое	58 (27,8)	50 (24,5)	72 (28,0)	
Этничность, n (%)				
Белые	164 (78,5)	155 (76,0)	198 (77,0)	83
Афроамериканцы	14 (6,7)	14 (6,9)	21 (8,2)	
Латиноамериканцы	15 (7,2)	14 (6,9)	19 (7,4)	
Другие	16 (7,7)	21 (10,3)	19 (7,4)	
Доход, n (%), \$				
<20 000	3 (1,4)	3 (1,5)	8 (3,1)	85
20 000-40 000	15 (7,2)	15 (7,4)	11 (4,3)	
40 000-60 000	21 (10,0)	21 (10,3)	26 (10,1)	
60 000-100 000	31 (14,8)	27 (13,2)	36 (14,0)	
>100 000	35 (16,7)	32 (15,7)	49 (19,1)	
Не ответили	104 (49,8)	106(52,0)	127 (49,4)	
Семейное положение, n (%)				
В браке или есть партнер	147 (70,3)	127 (62,3)	179 (69,6)	14
Другое	62 (29,7)	77 (37,7)	78 (30,4)	
Симптомы менопаузы				
Депрессивные симптомы				
Нет	127 (60,8)	127 (62,3)	164 (63,8)	90
Легкие	60 (28,7)	60 (29,4)	72 (28,0)	
От умеренного до тяжелого	22 (10,5)	17 (8,3)	21 (8,2)	
Бессонница				
Нет	68 (32,5)	73 (35,8)	83 (32,3)	40
Легкие	80 (38,3)	60 (29,4)	87 (33,9)	
От умеренного до тяжелого	61 (29,2)	71 (34,8)	87 (33,9)	
Раздражительность				
Нет	85 (40,7)	88 (43,1)	105 (40,9)	74
Легкие	87 (41,6)	78 (38,2)	113 (44,0)	
От умеренного до тяжелого	37 (17,7)	38 (18,6)	39 (15,2)	
Приливы				
Нет	37 (17,7)	28 (13,7)	31 (12,1)	41
Легкие	80 (38,3)	90 (44,1)	107 (41,6)	
От умеренного до тяжелого	92 (44,0)	86 (42,2)	119 (46,3)	

Перепады настроения				
Нет	87 (41,6)	90 (44,1)	108 (42,0)	92
Легкие	90 (43,1)	79 (38,7)	108 (42,0)	
От умеренного до тяжелого	32 (15,3)	35 (17,2)	41 (16,0)	
Ночная потливость				
Нет	74 (35,4)	65 (31,9)	79 (30,7)	48
Легкие	61 (29,2)	74 (36,3)	85 (33,1)	
Умеренно	58 (27,8)	47 (23,0)	77 (30,0)	
Тяжелые	16 (7,7)	18 (8,8)	16 (6,2)	
Учащенное сердцебиение				
Нет	143 (68,4)	151 (74,0)	183 (71,2)	36
Легкие	52 (24,9)	46 (22,5)	55 (21,4)	
От умеренного до тяжелого	14 (6,7)	7 (3,4)	19 (7,4)	
Влагалищная сухость				
Нет	85 (40,7)	83 (40,7)	95 (37,0)	70
Легкие	68 (32,5)	70 (34,3)	88 (34,2)	
Умеренно	39 (18,7)	35 (17,2)	59 (23,0)	
Тяжелые	17 (8,1)	16 (7,8)	15 (5,8)	

и поисковые анализы использовали двухсторонний $P < 0,05$ как уровень значимости. SAS, версия 9.4 (Институт SAS), была использована для проведения статистического анализа.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Исследование началось в июле 2005 года, с полным охватом 727 участников основного исследования к июню 2008 года. Сбор данных завершился к марту 2012 года. Шестьсот семьдесят из 727 кандидатов в KEEPS согласились участвовать во вспомогательном исследовании сексуальной функции ($n=209$ в группе о-СЭЕ, $n=204$ в группе t-E2 и $n=257$ в группе плацебо). Демографические характеристики участников для популяции исследования KEEPS-sex представлены в табл. 1. Никаких существенных различий в исходных характеристиках среди групп не наблюдалось. Не было также существенных различий между группами лечения в оценках для каждого отдельного домена сексуальной функции, а также общего показателя сексуальной функции или уровней SHBG в начале исследования. Наконец, оценки общего и субдоменов FSFI, а также уровни SHBG были сопоставимы по базовым показателям в трех группах лечения, когда участники были стратифицированы по LSF (табл. 2).

Значительные улучшения были отмечены в общих оцен-

ках FSFI для участников, которые получали лечение о-СЭЕ и t-E2 по сравнению с теми, кто получал плацебо. Мы также наблюдали значительное улучшение во всех оценках субдоменов через 18 месяцев в группе лечения t-E2 (рис. 1).

Общий балл FSFI

Средний балл FSFI значительно увеличился на 2,6 пункта (95% ДИ: 1,1–4,1; скорректированная $P=0,002$) от исходного уровня в группе лечения t-E2 по сравнению с таковой в группе плацебо в среднем за 48 месяцев, что соответствует улучшению на 7,2% по сравнению с плацебо в диапазоне 36 пунктов FSFI. Средний балл FSFI увеличился с использованием t-E2 по сравнению с плацебо, с последовательным размером эффекта 2,9, 2,1 и 2,8 пункта в 18, 36 и 48 месяцев соответственно ($P=0,001$, $P=0,02$ и $P=0,005$ соответственно, $P=0,63$ для разницы между визитами), хотя в обеих группах – t-E2 и плацебо средний абсолютный балл FSFI отклонялся вниз со временем (рис. 1А).

При лечении о-СЭЕ средний балл FSFI увеличился на 1,4 пункта по сравнению с плацебо (95% ДИ: -0,1 до 2,8; скорректированная $P=0,13$), что на 3,9% больше. Однако увеличение достигло максимума в течение 36 месяцев (среднее значение – 2,3 балла, 95% ДИ: 0,6–4,1; $P=0,008$) с возвращением к исход-

Таблица 2

Домены сексуальной функции и оценка женской сексуальной функции (FSFI) на базовом уровне у участников с низкой сексуальной функцией (LSF) и без нее

LSF	n ^b	Среднее значение (SD)						
		Желание	Возбуждение	Количество смазки	Уменьшение боли	Оргазм	Удовлетворение	FSFI
Нет								
о-CEE	50	3,8(0,8)	5,0 (0,8)	5,1(1,1)	5,7(0,7)	5,2(0,8)	5,2(0,8)	30,1 (2,5)
t-E2	53	3,7(1,2)	5,1(0,6)	5,4(0,7)	5,4(1,0)	5,3(1,0)	5,2 (0,9)	30,1 (2,5)
Плацебо	61	3,9(1,0)	5,0(0,8)	5,1(1,0)	5,7(0,5)	5,2(0,9)	5,4 (0,7)	30,3(2,4)
Значение <i>p</i>		64	63	22	08	75	62	93
Да								
о-CEE	140	2,4(0,9)	2,4(1,7)	2,5(2,0)	2,5(2,4)	2,5(2,0)	2,7(1,4)	15,1(7,8)
t-E2	129	2,2(1,0)	2,0(1,6)	2,1(1,9)	2,3(2,4)	2,2(2,0)	2,7(1,4)	13,5(7,9)
Плацебо	173	2,3(0,9)	2,3(1,7)	2,6(2,0)	2,6(2,4)	2,5(2,0)	2,9(1,4)	15,1(8,0)
Значение <i>p</i>		10	12	08	69	30	32	14

Примечания: о-СЭЕ – пероральные конъюгированные лошадиные эстрогены; t-E2 – трансдермальный 17β-эстрадиол; b – поскольку 64 участника не имели баллов для 1 или 2 доменов, их базовый статус LSF не определяли.

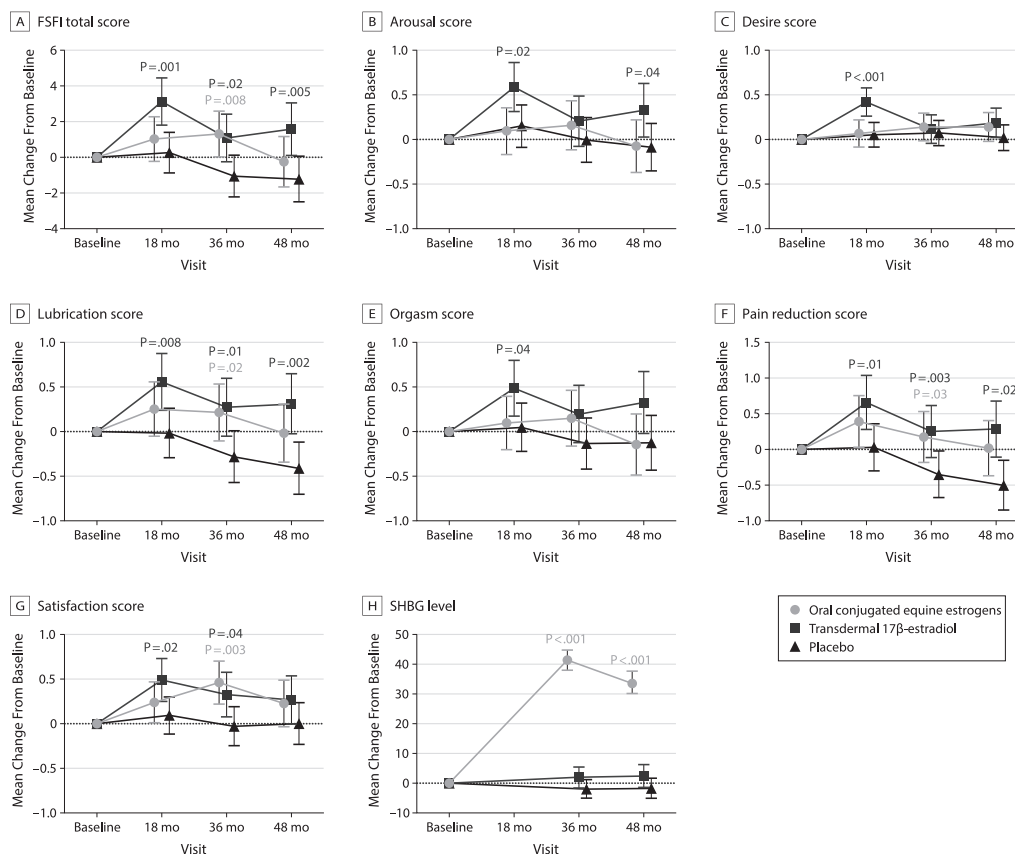


Рис. 1. Среднее изменение по сравнению с базовым значением в разных областях сексуальной функции, общий показатель женской сексуальной функции (FSFI) и уровня SHBG

ным уровням через 48 месяцев (среднее изменение от базовой линии -0,3; 95% ДИ: -1,7 до 1,1; $P=0,70$).

Не было никакого различия в FSFI с t-E2 по сравнению с о-CEE (скорректировано $P=0,22$). Однако через 18 месяцев в группе t-E2 наблюдалось улучшение на 2,1 пункта больше, чем в группе о-CEE (95% ДИ: 0,3–4,0; $P=0,02$). Наконец, наблюдалось незначительное изменение в эффективности лечения и различия между группами эстрогенов по контролю за приливами в исследуемых временных точках (36 и 48 месяцев, данные не показаны).

Субшкалы FSFI для 6 доменов

Изменения в оценках для 6 доменов FSFI показаны на рис. 1B-G. По сравнению с плацебо группа t-E2 продемонстрировала значительное улучшение показателей желания, возбуждения, оргазма и удовлетворенности через 18 месяцев ($P<0,001$, $P=0,02$, $P=0,04$ и $P=0,02$ соответственно), а также значительное улучшение показателей наличия смазки и боли во всех 3 временных точках. Группа t-E2 также показала улучшенные оценки относительно группы о-CEE в областях желания и возбуждения, но только через 18 месяцев ($P=0,01$ и $P=0,002$ соответственно). Лечение о-CEE продемонстрировало меньшее количество значительных улучшений по сравнению с плацебо.

Уровни SHBG

Поскольку уровни SHBG были доступны для анализа только на базовом уровне и через 36 и 48 месяцев, анализ был ограничен этими временными точками. Как и ожидалось, уровни SHBG были стабильными с течением времени в группах, получавших плацебо и t-E2, без существенных различий в уровнях между этими двумя группами (рис. 1H). И наоборот, уровни SHBG значительно увеличились при лечении о-CEE по сравнению с исходными и другими группами лечения через 36 и 48 месяцев ($P<0,001$), хотя и наблюдалось значительное снижение в период с 36 до 48 месяцев (в среднем 7,5; 95% ДИ: 4,3–10,6 нмоль/л).

Низкая сексуальная функция (LSF)

На исходном уровне распространенность LSF составила 74% (140 из 190), 71% (129 из 182) и 74% (173 из 234) среди групп о-CEE, t-E2 и плацебо соответственно ($P=0,76$) (см. табл. 2). Только лечение t-E2 значительно уменьшало общую долю LSF по сравнению с плацебо (скорректированная частота 67%; 95% ДИ: 55–77 против 76%; 95% ДИ: 67–83%; $P=0,04$). Низкая сексуальная функция была единственной базовой характеристикой, которая влияла на общую эффективность лечения t-E2. Общий средний эффект лечения t-E2 на баллы FSFI по сравнению с плацебо составил 3,7 балла (95% ДИ: 2,0–5,4) для женщин с LSF на исходном уровне ($P<0,001$). Напротив, эффект был -0,2 пункта (95% ДИ: -3,0 до 2,6; $P=0,88$) для женщин без LSF в начале исследования. Значение P для взаимодействия было 0,02 (рис. 2), что указывает на существенную модификацию эффекта по базовому статусу LSF. Аналогично общий эффект о-CEE на балл FSFI был значительным только в подгруппе LSF (2,1 балла; 95% ДИ: 0,5–3,7; $P=0,01$ против -0,3 балла; 95% ДИ: -3,1 до 2,4; $P=0,81$ для женщин без LSF). Однако разница не была статистически значимой ($P=0,14$ для взаимодействия).

Обсуждение

Важность вспомогательного исследования KEEPS заключается в возможности сравнить эффекты лечения t-E2 против о-CEE в нескольких областях женской сексуальной функции, а также на LSF у женщин в постменопаузе. Симптомы, свя-

занные непосредственно с тканевыми эффектами эстрогенов на репродуктивный тракт, такие, как наличие смазки и боль при проникновении, продемонстрировали прогрессирующее обострение со временем в группе без лечения и были смягчены при использовании t-E2 во всех временных точках.

Более субъективные области, такие, как желание, возбуждение, оргазм и сексуальное удовлетворение, демонстрировали относительно устойчивое состояние с течением времени в группе без лечения и были улучшены только через 18 месяцев лечения t-E2. Это может указывать на то, что влияние t-E2 на психологические аспекты сексуального ответа не зависит от его влияния на физиологические аспекты. Аналогичным образом, общее улучшение FSFI в группе, получавшей o-CEE через 36 месяцев, по-видимому, обусловлено значительным улучшением физических аспектов сексуальной функции (смазка и боль), хотя и не связано с либидо.

Степень улучшения FSFI, которая наблюдалась при использовании t-E2, может быть клинически значимой. Временно t-E2, по-видимому, эффективен раньше по сравнению с o-CEE (среднее значение составляет 2,1 балла за 18 месяцев, что соответствует 11,6% разницы в улучшении оценки FSFI) и дольше (в среднем на 1,8 балла лучше на 48 месяцев, разница в 10,3%). Эта эффективность может быть вызвана последовательно повышенными уровнями E2, выявленными у участников KEEPS, получавших t-E2, относительно плацебо и женщин, получавших o-CEE [19]. Тем не менее, через 36 месяцев не было существенной разницы в улучшении между двумя группами.

Хотя эффективность лечения t-E2 была ограничена женщинами с LSF, эта популяция составляла большинство здоровых женщин в менопаузе в когорте KEEPS. Женщины с LSF, возможно, были мотивированы для участия в исследовании на основании ранее заявленных преимуществ гормональной терапии для лечения LSF, тем самым увеличивая долю женщин в исследовании с LSF. Кроме того, наше определение LSF основывалось исключительно на баллах FSFI, а именно – менее 26,55. Поскольку мы не собирали информации о дистрессе, связанном с сексуальной функцией, которая требуется для диагностики LSF, доля женщин с LSF в общей популяции может быть намного ниже [26]. Женщины, не имевшие ранее LSF на основании FSFI в KEEPS, показали постепенное снижение сексуальной функции после менопаузы независимо от режима лечения. В то время как женщины с LSF в начале лечения получали терапию гормонами в период менопаузы, у тех пациенток, которые не страдали дисфункцией, не наблюдалось улучшения сексуальной функции на основании FSFI.

Терапия эстрогенами облегчает симптомы, связанные с менопаузой, включая приливы, ночную потливость, учащенное сердцебиение, бессонницу, раздражительность и атрофию влагалища [27, 28]. Наличие приливов ранее ассоциировалось с низкой сексуальной функцией [29–32]. Поэтому мы стремились выяснить, улучшает ли сексуальную функцию облегчение этих симптомов со временем. Однако контроль за изменениями в приливах не оказал существенного влияния на изменения общего балла FSFI или групповых сравнений, что свидетельствует о том, что облегчение симптомов после лечения не вносит существенного вклада в улучшения, наблюдаемые в сексуальной функции.

Отсутствие улучшения при лечении o-CEE в областях желания и возбуждения по сравнению с плацебо согласуется с ассоциацией печеночной индукции SHBG (опосредуемой пероральными эстрогенами), результирующим снижением свободных (биодоступных) андрогенов и снижением либидо у женщин в постменопаузе [33–36]. Напротив, физические симптомы, наличие смазки и боль кажутся связанными с увеличением уровня SHBG. Поэтому мы пришли к выводу, что потенциальное снижение биодоступности тестостерона может объяснить только низкую эффективность o-CEE относи-

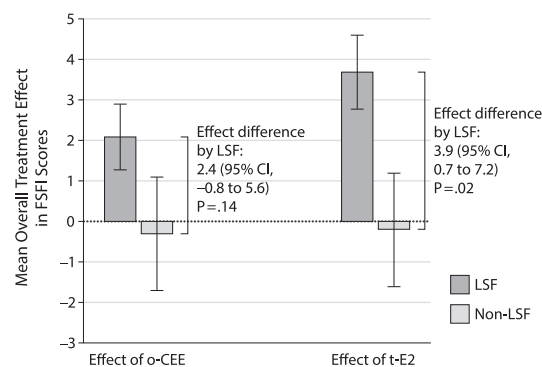


Рис. 2. Эффект лечения, стратифицированный по статусу низкой сексуальной функции (LSF)

тельно t-E2 в содержащих данные, связанные с либидо, доменах, но не может учитывать различия в физических аспектах сексуальной функции. В поддержку улучшения в физических аспектах сексуальной функции женщины в постменопаузе при получении низких доз t-E2 не подвергались влиянию эндогенных уровней тестостерона [37].

Ограничения

Преимущества исследования KEEPS-sex включают большой размер выборки и рандомизированный плацебо-контролируемый дизайн исследования, а также уникальную природу изучаемого населения (женщины в ранней менопаузе в течение 3 лет после появления менопаузы), причем последний минимизирует потенциальные факторы, связанные со старением, которые ранее были связаны с сексуальной дисфункцией [38–41]. Ограничения включают ограниченную обобщаемость результатов для других этнических групп или женщин с более низким уровнем образования и социально-экономическим статусом, поскольку популяция KEEPS состояла преимущественно из белых женщин с высшим образованием, чем общее население США.

Кроме того, хотя изменение отношения, как известно, влияет на сексуальную функцию при переходе в менопаузу [42, 43], контрольные измерения статуса партнера не были доступны для нашей когорты, исключая анализ влияния изменения статуса партнера на эффективность гормональной терапии. Более того, это исследование не учитывало отсутствие сексуальной активности, а также женщин, которые предпочитают альтернативные формы сексуальной активности, что в обоих случаях может привести к недооценке общего балла FSFI.

Другим потенциальным ограничением является оценка исключения, используемая для определения LSF, которая подтверждена для женщин в возрасте от 18 до 74 лет [22]. Поэтому дополнительные измерения, такие, как дистресс, связанный с сексуальной функцией, или клиническое интервью с квалифицированным специалистом по сексуальной функции, возможно, были бы информативными, поскольку они могут потенциально «исправить» показатель FSFI, определяющий сексуальную дисфункцию у женщин в постменопаузе.

Выводы

Таким образом, в рандомизированном клиническом исследовании гормональной терапии у женщин в постменопаузальный период лечение с помощью t-E2 обеспечивало умеренные преимущества для сексуальной функции. Эффективность лечения o-CEE, по-видимому, была меньше, чем t-E2, особенно в подгруппе женщин с LSF, хотя статистически значимой разницы между группами гормонов в терапии общей сексуальной функции не наблюдалось.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Graziottin A, Leiblum SR. Biological and psychosocial pathophysiology of female sexual dysfunction during the menopausal transition. *J Sex Med.* 2005; 2 (suppl 3): 133–145.
- Sarrel PM. Sexuality and menopause. *Obstet Gynecol.* 1990; 75(4) (suppl): 26S–30S.
- Blumel JE, Castelo-Branco C, Binfa L, et al. Quality of life after the menopause: a population study. *Maturitas.* 2000; 34(1): 17–23.
- Castelo-Branco C, Blumel JE, Araya H, et al. Prevalence of sexual dysfunction in a cohort of middle-aged women: influences of menopause and hormone replacement therapy. *J Obstet Gynaecol.* 2003; 23(4): 426–430.
- Dennerstein L, Dudley E, Burger H. Are changes in sexual functioning during midlife due to aging or menopause? *Fertil Steril.* 2001; 76(3): 456–460.
- Coelho G, Frange C, Siegler M, Andersen ML, Tufik S, Hachul H. Menopause transition symptom clusters: sleep disturbances and sexual dysfunction. *J Womens Health (Larchmt).* 2015; 24(11): 958–959.
- Dennerstein L, Koochaki P, Barton I, Graziottin A. Hypoactive sexual desire disorder in menopausal women: a survey of Western European women. *J Sex Med.* 2006; 3(2): 212–222.
- Prairie BA, Scheier MF, Matthews KA, Chang CC, Hess R. A higher sense of purpose in life is associated with sexual enjoyment in midlife women. *Menopause.* 2011; 18(8): 839–844.
- Nappi RE, Cucinella L. Advances in pharmacotherapy for treating female sexual dysfunction. *Expert Opin Pharmacother.* 2015; 16 (6): 875–887.
- Nastri CO, Lara LA, Ferriani RA, Rosa-E-Silva AC, Figueiredo JB, Martins WP. Hormone therapy for sexual function in perimenopausal and postmenopausal women. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013; (6): CD009672.
- Coelingh Bennink HJ. Are all estrogens the same? *Maturitas.* 2004; 47(4): 269–275.
- Shifren JL, Desindes S, McIlwain M, Doros G, Mazer NA. A randomized, open-label, crossover study comparing the effects of oral versus transdermal estrogen therapy on serum androgens, thyroid hormones, and adrenal hormones in naturally menopausal women. *Menopause.* 2007; 14 (6): 985–994.
- Hodis HN, Mack WJ, Azen SP, et al. Women's Estrogen-Progestin Lipid-Lowering Hormone Atherosclerosis Regression Trial Research Group. Hormone therapy and the progression of coronary-artery atherosclerosis in postmenopausal women. *N Engl J Med.* 2003; 349(6): 535–545.
- Taylor HS, Manson JE. Update in hormone therapy use in menopause. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011; 96(2): 255–264.
- Mille VM, Black DM, Brinton EA, et al. Using basic science to design a clinical trial: baseline characteristics of women enrolled in the Kronos Early Estrogen Prevention Study (KEEPS). *J Cardiovasc Transl Res.* 2009; 2(3): 228–239.
- Wharton W, Gleason CE, Miller VM, Athana S. Rationale and design of the Kronos Early Estrogen Prevention Study (KEEPS) and the KEEPS Cognitive and Affective sub study (KEEPS Cog). *Brain Res.* 2013; 1514: 12–17.
- Harman SM, Brinton EA, Cedars M, et al. KEEPS: The Kronos Early Estrogen Prevention Study. *Climacteric.* 2005; 8(1): 3–12.
- Chetkowski RJ, Meldrum DR, Steingold KA, et al. Biologic effects of transdermal estradiol. *N Engl J Med.* 1986; 314(25): 1615–1620.
- Harman SM, Black DM, Naftolin F, et al. Arterial imaging outcomes and cardiovascular risk factors in recently menopausal women: a randomized trial. *Ann Intern Med.* 2014; 161(4): 249–260.
- Rosen R, Brown C, Heiman J, et al. The Female Sexual Function Index (FSFI): a multidimensional self-report instrument for the assessment of female sexual function. *J Sex Marital Ther.* 2000; 26(2): 191–208.
- Meston CM. Validation of the Female Sexual Function Index (FSFI) in women with female orgasmic disorder and in women with hypoactive sexual desire disorder. *J Sex Marital Ther.* 2003; 29 (1): 39–46.
- Wiegel M, Meston C, Rosen R. The female sexual function index (FSFI): cross-validation and development of clinical cutoff scores. *J Sex Marital Ther.* 2005; 31(1): 1–20.
- Al-Azzawi F, Bitzer J, Brandenburg U, et al. Therapeutic options for postmenopausal female sexual dysfunction. *Climacteric.* 2010; 13(2): 103–120.
- Fitzmaurice GM, Laird NM, Ware JH. *Applied Longitudinal Analysis.* New York, NY: John Wiley & Sons; 2012.
- Allison PD. Handling missing data by maximum likelihood. Paper presented at: SAS Global Forum 2012; April 22–25, 2012; Orlando, Florida.
- Addis IB, Van Den Eeden SK, Wassel-Fyr CL, Vittinghoff E, Brown JS, Thom DH. Reproductive Risk Factors for Incontinence Study at Kaiser Study Group. Sexual activity and function in middle-aged and older women. *Obstet Gynecol.* 2006; 107(4): 755–764.
- MacLennan AH, Broadbent JL, Lester S, Moore V. Oral oestrogen and combined oestrogen/progestogen therapy versus placebo for hot flushes. *Cochrane Database Syst Rev.* 2004; (4): CD002978.
- Suckling J, Lethaby A, Kennedy R. Local oestrogen for vaginal atrophy in postmenopausal women. *Cochrane Database Syst Rev.* 2006; (4): CD001500.
- Politano CA, Valadares AL, Pinto-Neto A, Costa-Paiva L. The metabolic syndrome and sexual function in climacteric women: a cross-sectional study. *J Sex Med.* 2015; 12(2): 455–462.
- Merghati-Khoei E, Sheikhan F, Shamsalizadeh N, Haghani H, Yousofnia Pasha YR, Killeen T. Menopause negatively impacts sexual lives of middle-aged Iranian women: a cross-sectional study. *J Sex Marital Ther.* 2014; 40(6): 552–560.
- Valadares AL, Pinto-Neto AM, de Souza MH, Osis MJ, da Costa Paiva LH. The prevalence of the components of low sexual function and associated factors in middle-aged women. *J Sex Med.* 2011; 8 (10): 2851–2858.
- Valadares AL, Pinto-Neto AM, Osis MJ, Sousa MH, Costa-Paiva L, Conde DM. Prevalence of sexual dysfunction and its associated factors in women aged 40–65 years with 11 years or more of formal education: a population-based household survey. *Clinics (Sao Paulo).* 2008; 63(6): 775–782.
- Burger HG, Dudley EC, Cui J, Dennerstein L, Hopper JL. A prospective longitudinal study of serum testosterone, dehydroepiandrosterone sulfate, and sex hormone-binding globulin levels through the menopause transition. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000; 85(8): 2832–2838.
- Ambler DR, Bieber EJ, Diamond MP. Sexual function in elderly women: a review of current literature. *Rev Obstet Gynecol.* 2012; 5(1): 16–27.
- Davison SL, Bell R, Donath S, Montalto JG, Davis SR. Androgen levels in adult females: changes with age, menopause, and oophorectomy. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005; 90(7): 3847–3853.
- Nappi RE. To be or not to be in sexual desire: the androgen dilemma. *Climacteric.* 2015; 18(5): 672–674.
- Huang A, Yaffe K, Vittinghoff E, et al. The effect of ultralow-dose transdermal estradiol on sexual function in postmenopausal women. *Am J Obstet Gynecol.* 2008; 198(3): 265.e1–265.e7.
- Reay Jones NH, Healy JC, King LJ, Saini S, Shousha S, Allen-Mersh TG. Pelvic connective tissue resilience decreases with vaginal delivery, menopause and uterine prolapse. *Br J Surg.* 2003; 90(4): 466–472.
- Laumann EO, Paik A, Rosen RC. Sexual dysfunction in the United States: prevalence and predictors. *JAMA.* 1999; 281(6): 537–544.
- Nascimento ER, Maia AC, Pereira V, Soares-Filho G, Nardi AE, Silva AC. Sexual dysfunction and cardiovascular diseases: a systematic review of prevalence. *Clinics (Sao Paulo).* 2013; 68(11): 1462–1468.
- Alexander JL-KK, Dennerstein L, Davis SR. The systemic nature of sexual functioning in the postmenopausal woman: crossroads of psychiatry and gynecology. *Prim Psychiatry.* 2003; 10: 53–57.
- Avis NE, Brockwell S, Randolph JF-Jr, et al. Longitudinal changes in sexual functioning as women transition through menopause: results from the Study of Women's Health Across the Nation. *Menopause.* 2009; 16(3): 442–452.
- Gracia CR, Freeman EW, Sammel MD, Lin H, Mogul M. Hormones and sexuality during transition to menopause. *Obstet Gynecol.* 2007; 109(4): 831–840.
- Derogatis LR, Rosen R, Leiblum S, Burnett A, Heiman J. The Female Sexual Distress Scale (FSDS): initial validation of a standardized scale for assessment of sexually related personal distress in women. *J Sex Marital Ther.* 2002; 28(4): 317–330.



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 виїзному 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



німесулід
Німесил[®]



30 пакетиків, гранули для
оральної суспензії¹



100 мг німесуліду у кожному
пакетику, по 100 мг два рази на
добу¹



курс лікування до 15 діб¹

Нестероїдний протизапальний засіб¹



**більш низький ризик гастроінтестинальних
геморагічних ускладнень у порівнянні
з іншими НПЗП^{2,3}**



інгібує колагеназу (до 91,9%)^{4*}



інгібує IL-1^{5*}, IL-6^{5*,6}, IL-8^{5*} та субстанцію «Р»⁶



додаткове інгібування ФНП- α (до 70%)^{7*}

Інформація про рецептурний лікарський засіб для професійної діяльності спеціалістів в галузі охорони здоров'я.
Фармакотерапевтична група: неселективні нестероїдні протизапальні засоби. Код АТХ М01А Х17.

Склад: 1 однодозовий пакет по 2 г гранул містить німесуліду 100 мг.

Показання. Лікування гострого болю. Лікування первинної дисменореї. Німесулід слід застосовувати тільки у якості препарату другої лінії. Рішення про призначення німесуліду повинно прийматися на основі оцінки усіх ризиків для конкретного пацієнта. **Німесулід слід застосовувати тільки у якості препарату другої лінії.**

Спосіб застосування та дози. Дорослим та дітям старше 12 років призначають 100 мг німесуліду (1 однодозовий пакет) 2 рази на добу після їди. Максимальна тривалість курсу лікування Німесилом – 15 діб.

Побічні дії. Анемія, еозинфілія, тромбоцитопенія, панцитопенія, пурпура, підвищена чутливість, анафілаксія, гіперкаліємія, відчуття страху, нервозність, нічні жахливі сновидіння, запаморочення, головний біль, сонливість, енцефалопатія (синдром Рейе), нечіткий зір, вертиго (запаморочення), тахікардія, гіпертензія, геморагія, лабільність артеріального тиску, приливи, задишка, астма, бронхоспазм, діарея, нудота, блювання, запор, метеоризм, гастрит, кровотечі у травному тракті, виразка та перфорація 12-палої кишки або шлунка, біль у животі, диспепсія, стоматит, випорожнення чорного кольору, збільшення рівня ферментів печінки, гепатит, миттєвий (фульмінантний) гепатит, із летальним кінцем у тому числі, жовтяниця, холестаз, свербіж, висип, підвищена пітливість, еритема, дерматит, кропив'янка, ангіоневротичний набряк, набряк обличчя, еритема поліформна, синдром Стивенса – Джонсона, токсичний епідермальний некроліз, дизурія, гематурія, затримка сечовипускання, ниркова недостатність, олігурія, інтерстиціальний нефрит, набряк, нездужання, астенія, гіпотермія.

Повний перелік показань, протипоказань, побічних ефектів, а також іншу більш докладну інформацію дивіться в інструкції для медичного застосування препарату Німесил[®] №222 від 16.04.2015.

Виробник Німесил[®]: Laboratorios Menarini S.A. Альфонс XII, 587, 08918 Бадалона, Іспанія. Файн Фудс енд Фармасьютикалз Н.Т.М. С.П.А. Віа дель артіджанато, 8/10 - 24041, Брембате (БГ), Італія.

¹ Інструкції для медичного застосування препарату Німесил[®] від 16.04.2015 №222.

² Laporte JR, Ibanez L, Vidal X, Vendrell L and Leone R. Upper Gastrointestinal Bleeding Associated with the Use of NSAIDs. Drug Safety 2004; 27 (6): 411-420.

³ Castellsague J, Pisa F, Rosolen V, Drigo D, Riera-Guardia N, Giangreco M, Clagnan E, Tosolini F, Zanier L, Barbone F and Perez-Gutthann S. Risk of upper gastrointestinal complications in a cohort of users of nimesulide and other nonsteroidal anti-inflammatory drugs in Friuli Venezia Giulia, Italy. Pharmacoepidemiology and Drug Safety 2013 Apr;22(4):365-75. doi: 10.1002/pds.3385. Epub 2012 Dec 11.

⁴ Barracchini A, Franceschini N, Amicosante G, Oratore A, Minisola G, Pantaleoni G and Giulio di A. Can Non-steroidal Anti-inflammatory Drugs Act as Metalloproteinase Modulators? An In-vitro Study of Inhibition of Collagenase Activity. J. Pharm. Pharmacol. 1998; 50: 1417-1423, (адаптовано таб.1).

⁵ Kimura T, Iwase M, Kondo G, Watanabe H, Ohashi M, Ito D, Nagumo M. Suppressive effect of selective cyclooxygenase-2 inhibitor on cytokine release in human neutrophils. Int Immunopharmacol. 2003 Oct;3(10-11):1519-28.

⁶ Bianchi M, Brogginini M, Balzarini P, Franchi S, Sacerdote P. Effects of nimesulide on pain and on synovial fluid concentrations of substance P, interleukin-6 and interleukin-8 in patients with knee osteoarthritis: comparison with celecoxib. Int J Clin Pract. 2007 Aug;61(8):1270-7. Epub 2007 Jun 22.

⁷ Bennett A and Villa G. Nimesulide: an NSAID that preferentially inhibits COX-2, and has various unique pharmacological activities. Exp. Opin. Pharmacother. 1 (29), 277-286, 2000.

* Дослідження «in vitro».

** У високих концентраціях, експериментальні дослідження на тваринах.

За додатковою інформацією про препарат звертайтеся за адресою:
Представництво «Берлін-Хемі/А.Менаріні Україна ГмбХ» в Україні,
02098, м. Київ, вул. Березняківська, 29, тел.: (044)494-33-88, факс: (044) 494-33-89



**BERLIN-CHEMIE
MENARINI**