

ХЕФЕРОЛ

ЗАЛІЗА ФУМАРАТ


ALKALOID
SKOPJE



НАЙВИЩИЙ ВМІСТ ЕЛЕМЕНТАРНОГО ЗАЛІЗА

ЛІКУВАННЯ І ПРОФІЛАКТИКА ЗАЛІЗОДЕФІЦІТНОЇ АНЕМІЇ



Склад: 1 капсула містить заліза фумарату, що еквівалентно 115 мг елементарного заліза. Фармакотерапевтична група. Антианемічні засоби. Препарати двовалентного заліза для перорального застосування. Заліза фумарат. Клінічні характеристики. Показання. Лікування і профілактика залізодефіцитної анемії. Протипоказання. Підвищена чутливість до компонентів препарату. Гемохроматоз, гемосидероз та інші типи анемії, не пов'язані з дефіцитом заліза в організмі (гемолітична анемія, апластична анемія, таласемія). Застосування у період вагітності або годування груддю. Хеферол показаний при дефіцитах заліза в період вагітності або годування груддю. Спосіб застосування та дози. Капсули приймати натще за 30 хвилин до сніданку, запивати великою кількістю рідини. Дорослі та діти віком від 12 років: для профілактики — 1 капсула на добу; для лікування — 1 капсула 2 рази на добу. Для лікування та профілактики вагітним у II та III триместрах призначають звичайні дози як для дорослих. Повна інформація знаходиться в інструкції для медичного застосування лікарського засобу. Даний матеріал призначений для розповсюдження на спеціалізованих семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики та для публікації у спеціалізованих виданнях, призначених для медичних та фармацевтичних працівників.
Р.П. UA/0263/01/01, наказ МОЗ 978 від 19.12.2014

Діклосоейф®

СУПОЗИТОРІЇ РЕКТАЛЬНІ

**ЕФЕКТИВНЕ ЛІКУВАННЯ
БОЛЮ ТА ЗАПАЛЕННЯ**



НОВИНКА!

ДІКЛОСЕЙФ® Р.П. МОЗ України № UA/16445/01/01. **Склад.** 1 супозиторій містить диклофенаку натрію 100 мг. **Назва і місцезнаходження виробника.** Кусум Хелтхкер Pvt Лтд, СП-289 (А), РІІКО Індастріал ареа, Чопанкі, Бхіваді, Діст. Алвар (Раджастан), Індія. **Лікарська форма.** Супозиторії. **Фармакотерапевтична група.** Нестероїдні протизапальні та протиревматичні засоби. Код АТХ M01A B05. **Показання для застосування.** Пінекологічні захворювання, що супроводжуються больовим синдромом і запаленням, наприклад первинна дисменорея та аднексит. Посттравматичні і післяопераційні больові синдроми, що супроводжуються запаленням і набряком. Запальні і дегенеративні форми ревматизму: ревматоїдний артрит, ювенільний ревматоїдний артрит, анкілозуючий спондиліт, остеоартрит. Больові синдроми з боку хребта. **Протипоказання.** Гперчутливість до діючої речовини або до будь-якої допоміжної речовини. Кровотеча або перфорація шлунково-кишкового тракту в анамнезі, пов'язані з попереднім лікуванням НПЗП. Активна форма виразкової хвороби/кровотечі або рецидивуюча виразкова хвороба/кровотеча в анамнезі. ІІІ триместр вагітності. Запальні захворювання кишечника. Печінкова недостатність. Ниркова недостатність. Застійна серцева недостатність. Проктит. **Побічні ефекти.** З боку шлунково-кишкового тракту: нудота, блювання, діарея, диспепсія, біль в епігастральній ділянці, метеоризм, анорексія, гастрит, шлунково-кишкова кровотеча. З боку шкіри та підшкірної клітковини: висипання, кропив'янка. **Фармакологічні властивості.** Диклофенак натрію – нестероїдний протизапальний засіб, що чинить виражену аналгетичну, протизапальну дію. Він є інгібітором простагландин-синтетази (циклооксигенази). **Категорія відпуску.** За рецептом.


Інформація для професійної діяльності медичних та фармацевтичних працівників.

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

Діклосоейф® 100 мг
Диклофенак натрію

1 супозиторій містить:
диклофенаку натрію.....100 мг

**Нестероїдний протизапальний засіб,
що чинить аналгетичну дію**

 10 (5x2)
супозиторіїв



Виробник:
Кусум Хелтхкер Pvt 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 7 (133)/2018

УЧРЕДИТЕЛИ

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
УКРАИНЫ

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

ГУ «ИНСТИТУТ ПЕДИАТРИИ, АКУШЕРСТВА
И ГИНЕКОЛОГИИ НАМН УКРАИНЫ»

ГУ «УКРАИНСКИЙ ИНСТИТУТ
СТРАТЕГИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ
МЗ УКРАИНЫ»

ЩЕРБИНСКАЯ Е.С.

БАХТИЯРОВА Д.О.

**АДРЕС ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ
И ТЕЛЕФОНЫ РЕДАКЦИИ И ИЗДАТЕЛЕЙ**

Украина, 03039, Киев, а/я 36
Тел.: +38(044) 220-15-41, 220-15-43, 498-08-80,
+38(067) 233-75-91
E-mail: office@zdr.kiev.ua

НАШ ПОДПИСНОЙ ИНДЕКС: 74598

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

Тираж – 5500 экз.

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

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

*Журнал «Здоровье женщины» реферировался
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 № 7 от 12.09.2018 г.

Подписано к печати 28.09.2018 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 издатель 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, 2018
© Национальная медицинская академия
последипломного образования им. П.Л. Шупика, 2018
© ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии
НАМН Украины», 2018
© Щербинская Е.С., 2018
© Бахтиярова Д.О., 2018

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

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. Геньк
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
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
Н. А. Щербина
А. М. Юзько
С. Н. Янюта
Н. Е. Яроцкий

HEALTH OF WOMAN 7 (133)/2018

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 pub-
 lications 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
 and in the abstracts database «Ukrainika naukova»*

RECOMMENDED BY

Academic Council National Medical Academy
 of Postgraduate Education Named after PL Shupyk
 Protocol №7 from 12.09.2018.

Passed for printing 28.09.2018

Articles published in the journal
 «Health of Woman» – reviewed. Authors are responsible 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 advertisement information requirements
 of the law. The editors 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, 2018
 © National Medical Academy of Postgraduate Education-
 Named after PL Shupyk, 2018
 © SI «Institute of Pediatrics, Obstetrics
 and Gynecology NAMS of Ukraine», 2018
 © Institute of Strategic Research MoH Ukraine, 2018
 © E.S.Scherbinskaya, 2018
 © D.O.Bakhtiyarova, 2018

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

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

PUBLISHED WITH THE SUPPORT OF
 THE NATIONAL ACADEMY OF MEDICAL SCIENCES,
 ASSOCIATION OF OBSTETRICIANS AND GYNECOLOGISTS OF UKRAINE,
 ASSOCIATION OF PERINATOLOGISTS 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 mem-
 ber 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 Perinatol-
 ogy 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

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. Berezhenoy
 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
 N.N. Rozhkovskaya
 A.Y. Senchuk
 A.I. Soloviev
 A.A. Suhanova
 T.F. Tatarchuk
 R.A. Tkachenko
 V.A. Tovstanovskaya
 L.E. Tumanova
 A.G. Tsyapkun
 L.I. Chernyshova
 I.I. Hascha
 Z.A. Shkiryak-Nizhnik
 E.E. Shunko
 N.O. Scherbyna
 A.M. Yuzko
 S.N. Yanyuta
 N.E. Yarotskiy

СОДЕРЖАНИЕ 7 (133)/2018

ДИСТАНЦИОННОЕ ОБУЧЕНИЕ

Актуальні питання вибору способу розродження жінок з кесаревим розтином в анамнезі Л.Г. Назаренко.....	10
---	----

НОВОСТИ. СОБЫТИЯ

Программа «Как ты вырастешь»	16
------------------------------------	----

АКТУАЛЬНЫЕ ТЕМЫ

Пологовий центр – нова ланка акушерської допомоги в Україні М.В. Макаренко, Д.О. Говсєєв, І.В. Сокол, В.О. Берестовий, Р.М. Ворона	17
Спокуса кесаревим розтином (Основні NB! модифікованої методики) Ю.В. Герман, Д.О. Григурко	22

В ПОМОЩЬ ПРАКТИЧЕСКОМУ ВРАЧУ

Оптимізація лікувально-діагностичного алгоритму при психогенній аменорей з позиції міждисциплінарного підходу З.М. Веденєєва, І.В. Прима, В.М. Гончаренко, Ю.В. Кравченко.....	26
--	----

Psychological and stress backgrounds of forming of premenstrual syndrome

L.V. Pakhareno	33
----------------------	----

Наукове обґрунтування необхідності використання психологічної платформи допоміжних репродуктивних технологій

О.О. Берестовий	36
-----------------------	----

Оптимізація лікувально-діагностичного підходу до проведення мануальної вакуум-аспірації при післяпологових гнійно-запальних захворюваннях

О.В. Булаєнко, Л.Р. Остап'юк, В.О. Рудь, А.С. Волошиновський, Т.С. Малий	40
---	----

Замісна терапія левотироксином у збалансуванні гормональних взаємовідношень при субклінічному гіпотиреозі у жінок репродуктивного віку

Б.М. Венцківський, Л.М. Варченко.....	46
---------------------------------------	----

ЛАБОРАТОРНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Комбинированные оральные контрацептивы: оптимальный комплекс обследования

О.В. Рыкова.....	49
------------------	----

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*

З активні речовини*

Ністатин
Неоміцин
Поліміксин В

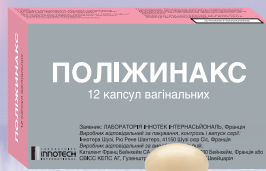
Бактерії
Грам +



Гриби роду
Candida



Бактерії
Грам -



ПОЛІЖИНАКС

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



ПОЛІЖИНАКС ВІРГО

Для застосування у дитячій гінекологічній практиці.

Вміст 1 капсули вводити інтравагінально (попередньо відірвавши кінець капсули) перед сном протягом 6 днів поспіль.

Лікування вагініту, спричиненого чутливими мікроорганізмами:*

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

Профілактика інфекційних ускладнень:*

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



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

* Інструкція для медичного застосування препарату "Поліжинакс" та "Поліжинакс Вірго". Матеріал для розповсюдження в рамках спеціалізованих семінарів, конференцій, симпозіумів з медичної тематики та у спеціалізованих виданнях, призначених для медичних та фармацевтичних працівників. Характеристики препарату дивіться на стор. 110

флебодіа 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. Kecmanovic 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 діосміна 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 кошениль червону А (Е 124). Препарат звичайно не рекомендується застосовувати у період годування груддю. Побічні ефекти. Можливі алергічні реакції, включаючи шкірні висипання, свербіж. Рідко можливі диспептичні розлади, головний біль. РП № UA/8590/01/01

СОДЕРЖАНИЕ 7 (133)/2018

ЗАРУБЕЖНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

- Споживання морепродуктів під час вагітності та його вплив на розвиток нервової системи у дитинстві (дослідження ALSPAC): обсерваційне когортне дослідження
Joseph R Hibbeln, John M Davis, Colin Steer, Pauline Emmett, Imogen Rogers, Cathy Williams, Jean Golding.....56

АКУШЕРСТВО

- Особливості перебігу пологів у жінок з перинатальними втратами в анамнезі
Л.І. Воробей.....66
- Прогнозування плацентарної дисфункції у жінок із варикозною хворобою нижніх кінцівок
Ю.Б. Моцюк69

ГИНЕКОЛОГИЯ

- Білки теплового шоку у діагностиці та прогнозуванні порушень репродуктивної функції у жінок
Л.Ф. Яковенко, О.В. Ромащенко, І.В. Крупська77
- Лечение диффузной дисгормональной дисплазии молочных желез у пациенток в периоде менопаузального перехода
Н.В. Кулагина84
- Роль гепатопротекторного та венотонізуючого лікування у профілактиці рецидивів доброякісних і пограничних пухлин яєчників після виконання консервативних органозберігальних операцій
А.А. Суханова, М.Ю. Єгоров89
- Состояние гипоталамо-гипофизарно-надпочечниково-яичниковой системы у женщин с опухолями и опухолевидными образованиями органов репродуктивной системы в постменопаузальный период
С.М. Мамедова, М.А. Гарашова, Э.М. Алиева, С.Г. Султанова96

- Протозойні інвазії сечостатевої системи у поєднанні зі збудниками бактеріального вагінозу у жінок фертильного віку та їхніх статевих партнерів
П.В. Федорич100

- Опыт применения препарата Полижинакс в лечении вульвовагинитов, вызванных аэробной и смешанной микрофлорой
В.Е. Радзинский, И.М. Ордянец, О.С. Побединская, Е.В. Зыков.....107

- Ефективність нестероїдних протизапальних препаратів під час лікування синдрому хронічного тазового болю
Т.Г. Романенко, О.М. Суліменко.....111

ОПЕРАТИВНАЯ ГИНЕКОЛОГИЯ

- Тактика хірургічного лікування міоми матки у жінок з порушенням репродуктивної функції
О.О. Літвак, А.А. Довгань.....116

ЛЕКЦИИ И ОБЗОРЫ

- Прогестерон – новый взгляд на давно известное лекарство (Обзор литературы)
Малгожата Зыгмунт, Яцек Сапа.....121

БЕСПЛОДИЕ И ПЛАНИРОВАНИЕ СЕМЬИ

- Гіперпластичні процеси ендометрія у жінок із безплідністю: зіставлення результатів ультрасонографічних та патоморфологічних досліджень ендометрія
Ю.І. Кузик, Г.М. Чорненька129

МЕЖДУНАРОДНЫЕ ПРОТОКОЛЫ

- Применение низких доз аспирина во время беременности
Мнение комитета экспертов Американского колледжа акушеров и гинекологов134



Bionorica®

Біль у грудях?

Мастодинон®



препарат №1 у лікуванні доброякісних захворювань молочних залоз¹



усуває напругу і набряк молочної залози²



зменшує рівень пролактину, доведено плацебо-контрольованими дослідженнями³

Розкриваючи силу рослин

Мастодинон®. Показання для застосування. У комплексному лікуванні передменструального синдрому: психічна лабільність, головний біль або мігрень, набряки, запори, мастодинія (нагрубання і болючість 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 протягом 3 місяців без перерви на час менструації. **Особливі застереження.** Застосування у період вагітності або годування груддю. Препарат не слід застосовувати у період вагітності або годування груддю. Екстракт плодів прутняка звичайного може впливати на лактацію. **Побічні ефекти.** При застосуванні препаратів, що містять плоди прутняка звичайного у поодиноких випадках спостерігалися випадки шлунково-кишкових розладів (нудота, біль у шлунку), алергічні реакції 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.

1. Источник: данные MDM за 1-3 квартал 2017

2. 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

3. Wuttke W, et al. Behandlung zyklusabhängiger Brustschmerzen mit einem Agnus castus haltigen Arzneimittel. Geburtshilfe und Frauenheilkunde 1997, 57, 569-574

Мастодинон®. Краплі оральні. Р.П. № UA/6239/01/01 від 13.05.17. **Мастодинон®. Таблетки, вкриті оболонкою.** Р.П. № UA/6239/02/01 від 13.07.18.

Виробник: Біонорика (Німеччина).

ТОВ «Біонорика», Україна, вул. Княжий Затон, 9, оф. 392, Київ, 02095. тел.: (044) 521-86-00, факс: (044) 521-86-01, e-mail: info@bionorica.ua.

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

TABLE OF CONTENTS №7 (133)/2018

DISTANCE LEARNING

- Actual questions about the choice of the method of delivery of women with cesarean section in history
L.G. Nazarenko 10

NEWS. EVENTS

- The “How do you grow up” program 16

TOPICAL ISSUES

- The maternity center is a new component of obstetric care in Ukraine
M.V. Makarenko, D.A. Govseev, I.V. Sokol, V.O. Berestovoy, R.N. Vorona 17
- The temptation of cesarean section (Basic NB! Modified Techniques)
Yu.V. Herman, D.O. Grigurko 22

FOR PRACTICING PHYSICIANS

- Optimisation of the diagnostic and therapeutic algorithm for dealing with psychogenic amenorrhea from the standpoint of the interdisciplinary approach
Z.M. Vedeneieva, I.V. Prima, V.M. Goncharenko, Yu.V. Kravchenko 26
- Psychological and stress backgrounds of forming of premenstrual syndrome
L.V. Pakhareno 33
- Scientific justification of need of use of a psychological platform of auxiliary reproductive technologies
O.O. Berestovy 36
- Optimization of the treatment-diagnostic approach to manual vacuum-aspiration at post-partum pyo-inflammatory diseases
O.V. Bulavenko, L.R. Ostapiuk, V.O. Rud, A.S. Voloshinovskii, T.S. Malyi 40
- Substitution therapy with levothyroxine in balancing of hormonal interactions at subclinical hypothyroidism in reproductive-age women
B.M. Ventskovskii, L.M. Varchenko 46

LABORATORY TESTS

- Combined oral contraceptives: an optimal test complex
O.V. Rykova 49

FOREIGN RESEARCH

- Maternal seafood consumption in pregnancy and neurodevelopmental outcomes in childhood (ALSPAC study): an observational cohort study
Joseph R Hibbeln, John M Davis, Colin Steer, Pauline Emmett, Imogen Rogers, Cathy Williams, Jean Golding 56

OBSTETRICS

- Features of the course of labor in women with a history of perinatal loss
L.I. Vorobey 66
- Forecasting of placental dysfunction at women with varicose illness of the bottom extremities.
Yu.B. Motsyuk 69

GYNECOLOGY

- Heat shock proteins in the diagnosis and prognosis of reproductive disorders in women
L.F. Yakovenko, O.V. Romashchenko, I.V. Kroupskaya 77
- Treatment for mastalgia in the presence of diffuse mastopathy in female patients during the menopausal transition period
N.V. Kulagina 84
- The role of hepatoprotective and venotonic treatment in the prevention of recurrence of benign and borderline ovarian tumors after performing conservative organ-sparing operations
A.A. Sukhanova, M.Yu. Egorov 89
- The condition of the hypothalamic-pituitary-adrenal-ovarian system in women with tumors and tumoral formations of the organs of the reproductive system in the postmenopausal period
S.M. Mamedova, M.A. Qarashova, E.M. Aliyeva, S.Q. Sultanova 96
- Protozoynye invasion of urogenital system in combine with bacterial vaginosis agents by women of fertile age and their sexual partners
P.V. Fedorich 100
- Experience with Polygynax used in the treatment of vulvovaginitis caused by the aerobic and mixed microflora
V.E. Radzinsky, I.M. Ordiyants, O.S. Pobedinskaya, E.V. Zykov 107
- The effectiveness of non-steroidal anti-inflammatory drugs in the treatment of chronic pelvic pain syndrome
T.G. Romanenko, O.M. Sulimenko 111

OPERATIVE GYNECOLOGY

- Tactics of surgical treatment of hysteromyoma at women with disturbance of genesial function
E.O. Litvak, A.A. Dovgan 116

LECTURES AND REVIEWS

- Progesterone – a new look at an old drug (Literature review)
Matgorzata Zygmunt, Jacek Sapa 121

INFERTILITY AND FAMILY PLANNING

- Hyperplastic processes of endometrium in women with infertility: comparing the results of ultrasonographic and pathomorphological changes of the endometrium
Yu.I. Kuzyk, G.M. Chornenka 129

INTERNATIONAL PROTOCOLS

- Progesterone – a new look at an old drug (Literature review)
Matgorzata Zygmunt, Jacek Sapa 134

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

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

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

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

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

Эл. адрес: alexandra@zdr.kiev.ua

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

Необходимый минимум – 90% правильных ответов.

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

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

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

Актуальні питання вибору способу розродження жінок з кесаревим розтином в анамнезі

Л.Г. Назаренко

Харківська медична академія післядипломної освіти

Медико-соціальне значення проблеми абдомінального розродження визначається його поширеністю, впливом на найважливіші показники здоров'я, параметри материнської і перинатальної летальності. Частота кесарева розтину (КР) неконтрольовано і невпинно зростає, що породжує нові проблеми розродження раніше прооперованих жінок, які в українських реаліях вирішуються здебільшого однобічно, на користь елективного повторного КР. У статті наведені актуальні дані переважно закордонних авторів щодо найбільш дискусійних аспектів проблеми: ризику первинного КР, шляхів керування загальною частотою КР, частоти і можливостей прогнозу успіху вагінальних пологів.

Ключові слова: розродження шляхом кесарева розтину, частота, причини, повторний кесарів розтин, вагінальні пологи.

Частота кесарева розтину (КР) як інструменту позитивного впливу на перинатальну смертність (ПС) і захворюваність новонароджених у багатьох країнах перевищує розумні межі. Завдяки лібералізації показань наприкінці ХХ століття доля КР у народженні людини підвищилася настільки, що абдомінальне розродження стало найбільш поширеною операцією сучасної клінічної медицини [1, 2]. За даними ВООЗ, на сьогодні у світі щорічно виконується приблизно 18,5 млн КР і кожну хвилину – 50. У результаті у ХХІ столітті майже кожна третя дитина у світі не народжується природним шляхом, а вилучається у ході хірургічного втручання [3].

Разом з тим фактичні результати глобального зростання частоти КР спонукають експертів і фахівців робити невтішні прогнози. Доведено, що «епідемія КР» не супроводжується пропорційним зниженням числа перинатальних втрат, проте видається затратною для системи медичного сервісу і, що є не менш важливим, стає у популяційному масштабі одним із факторів погіршення здоров'я жінок репродуктивного віку [4]. Також останнім часом стали очевидними певні негативні наслідки для здоров'я малюків, вилучених шляхом КР, у короткостроковій і довгостроковій перспективі, що теж насторожує і мотивує до стримування подальшого зростання частоти оперативних пологів. Психологічні проблеми покоління людей, які оминули природний процес появи на світ, ще тільки починають усвідомлюватися суспільством.

Особливе місце серед факторів, якими зумовлене збільшення числа народжень шляхом КР, посідає контингент жінок з рубцем на матці внаслідок попередньої операції. Незважаючи на доказові дані щодо безпеки вагінальних пологів після КР (ВПКР), викладені у керівництвах провідних світових професійних асоціацій, клінічних протоколах для вітчизняних фахівців, слід констатувати стабільність домінуючої психологічної установки медичного персоналу і пацієнтів України на повторну операцію. Тому вкрай необхідно є активна дискусія і обмін досвідом з питань безпечності вагітності та пологів для матері і дитини, інформативності клінічних та інструментальних методів під час вибору способу розродження. Окреме місце посідають визначення шляхів зниження рівня первинного КР, регіональні відмінності використання ВПКР. Для цього практикуючому лікарів доцільно приділити увагу актуальній інформації з цих питань, чому присвячене дане повідомлення.

Резюмуючи сучасні тенденції розродження у світі, фахівці та експерти констатують, що часто оперують «не тих, кого потрібно». Як мінімум, у 15% жінок з високим перинатальним ризиком КР зроблено не було, і ці випадки поповнюють скорботну статистику ПС, тяжкої інвалідизації немовлят. Але разом з тим у кожному четвертому випадку проведення КР перевага мала бути віддана пологам через природні шляхи [5, 6].

Частота КР широко варіює у різних країнах і навіть у різних регіонах однієї країни. Наприклад, у США, за даними на 2010 р., КР становить від 4 до 65% усіх пологів, у Канаді – з коливаннями у 2009 р. від 20,2 до 37,8% [7,8]. Рекордні показники реєструють у країнах Латинської Америки – до 80% у Бразилії, при цьому майже 50% операцій проводять без медичних показань.

У 2003 р. XVI Всесвітній Конгрес акушерів-гінекологів у Сантьяго у результаті напружених дебатів виніс резолюцію: розширення показань до КР виправдано тільки тоді, коли приводить до зниження частоти ПС і захворюваності новонароджених. Проте протягом наступних 15 років, до сьогодні, така стратегія не опанувала реальної клінічної практики. Натомість в останні роки фахівців непокоїть підвищення траєкторії рівня КР серед жінок з низьким ризиком до 12–13% [9]. Для подолання даної тенденції під егідою *American College of Obstetrician and Gynecologist* розроблено Консенсус «Безпечне запобігання первинному КР», у межах якого переглянуто тривалість ліміту другої фази пологів, уточнено зміст понять «безуспішна індукція пологів», «зупинення пологів у другу фазу», режим застосування окситоцину [10]. Визнано, що сьогодні безпечно зниження рівня КР входить до числа пріоритетів не тільки для клініцистів, а й всієї системи охорони здоров'я і служб родопомочі розвинутих країн. Рівень КР навіть сприймається як один з індикаторів якості роботи акушерського стаціонару, адже асоціюється з обґрунтованістю вартості медичної допомоги [11].

У сучасному репродуктивному поколінні чимало першороділець потребують втручання у хід народження дитини, насамперед, виконання КР, але цей процес (зокрема показання, частота) залишається на рівні популяцій малоконтрольованим. У сучасному індустріалізованому світі у середньому роділля є старшого віку, частіше – з ожирінням, відрізняються схильністю до елективної індукції пологів, виношування великого плода порівняно з минулими поколіннями. Українські реалії – це поширеність гіподинамії через вимушене безробіття, зниження мотивації і можливостей у кар'єрі, отриманні освіти. Ці фактори доволі часто призводять до дисфункції пологів.

Сьогодні експерти акцентують увагу на нагальній потребі стандартизації підходів для досягнення розумного рівня КР без додаткових перинатальних ризиків, а також на визначенні потенційної вірогідності цієї акушерської операції, адже захворюваність і смертність є вищими у разі незапланованого КР, виконаного під час пологів [12]. Нинішній високий рівень КР можна вважати симптомом багатограних некерованих і недостатньо зрозумілих процесів.

У підсумку сучасного масштабного дослідження GENESIS STUDY, присвяченого розробленню предикативної моделі «ризиків КР», визначено 5 параметрів, комбінація яких дозво-

ляє обрахувати вірогідність КР у першороділей: старший вік, низький зріст, високий індекс маси тіла, збільшена окружність голівки і живота плода [13].

Запропоновано альтернативний метод акушерської допомоги, скерований на досягнення низького рівня КР – так званий *Active Management of Risk in Pregnancy at Term* (AMOR-PRAT) – шляхом використання превентивної індукції пологів в індивідуально визначений термін [14].

Цільові стратегії щодо виходу на оптимальний рівень КР пов'язані з впливом на три найбільші категорії показань: підозра на дистрес плода (17%), відсутність прогресу пологів (12%), попередній КР (12%), адже майже у половині цих випадків жінки могли народжувати самостійно [15].

Незважаючи на це, протягом майже двох декад ХХІ століття наявність рубця на матці після КР у багатьох медичних колективах залишається прикладом «відносного» показання до елективного повторного КР (ЕПКР) і займає лідируючі позиції у структурі показань до абдомінального розродження.

Декларація «один раз кесарів розтин – завжди кесарів розтин», проголошена *Edwin Craigin* у 1916 р., у 80-х роках ХХ століття була переглянута у багатьох країнах, і спроби пологів у жінок з КР в анамнезі було запропоновано вважати одним із напрямків на зниження загального рівня КР. Цьому сприяло те, що операція у нижньому сегменті матки витиснула класичну методику КР. Проте зростання частоти випадків розриву матки, асоційованих з рубцем, ставило під сумнів вибір вагінальних пологів у цього контингенту жінок. Відтоді у різні періоди часу частота проведення КР у зв'язку з рубцем на матці у багатьох країнах періодично зростала і знижувалася [16, 17].

Частота успішних пологів через природні шляхи у разі локалізації рубця у нижньому сегменті відрізняється у різних країнах і навіть між закладами однієї країни. У Великій Британії пологи *per vias naturales* у жінок з рубцем на матці становлять 63,4%, у Новій Зеландії – 73%, у клініках США – 0–44%, в Ізраїлі – 10%, Росії – 5–28%, в Україні, за оптимістичними даними, – не більше 30% [4, 18, 19, 20]. При тому, що загальне число ВПКР у США не перевищує 1 на 10 випадків, збільшується кількість жінок з ВПКР поза медичним закладом, аби уникнути ЕПКР [21].

Переваги мимовільних ВПКР перед ЕПКР незаперечні [22]. Проте дослідження з цієї проблематики у світі доволі розрізнені, що можна пояснити певними інтересами наукових медичних шкіл, політикою окремих акушерських стаціонарів, домінуванням прагматичних аспектів.

Економічний фактор асоціюється з редукцією вартості родопомочі, адже ВПКР зберігають 747 \$ за одну вагітність, а на рівні когорти – 74 млн \$ [23].

Проблема розродження жінок з КР в анамнезі в Україні сьогодні актуальна як ніколи. Перенесений КР однозначно впливає на репродуктивне майбутнє сім'ї, а отже – обмежує демографічні перспективи країни. Цей факт проектується на те, що прогнозованим і навіть очікуваним є прогресивне зростання долі жінок з рубцем на матці після КР – до 10,9% [24, 25].

У світі триває полеміка щодо методу розродження жінок з рубцем на матці.

Удосконалення методики і оперативної техніки, використання сучасних шовних матеріалів, раціоналізація знеболювання і ведення післяопераційного періоду не можуть приховати очевидне: перебіг вагітності після КР не повинен сприйматися як фізіологічний. Ризик материнських і перинатальних ускладнень порівняно з першим КР зростає у декілька разів.

Оперована матка внаслідок розродження методом КР у попередніх пологах є однією із сучасних категорій, що характеризують стан репродуктивного здоров'я жінки, відмінний від норми, незалежно від того, за якої моделі проходитимуть наступні пологи. З етичних позицій наявність рубця на матці після КР не є хворобою або хворобливим станом, проте з

медичних – є фактором підвищеного ризику гінекологічних, акушерських, перинатальних ускладнень [26, 27, 28]. У МКХ-10 післяопераційний рубець матки окреслено як конкретну нозологічну одиницю (О.34.2), розміщену у блоці О34 («Медична допомога матері при установленій або передбачуваній аномалії органів таза»), до якого включено стани, які вимагають акушерської допомоги матері, а також проведення КР до початку пологів. Вагінальні пологи після попереднього КР також віднесено до окремих нозологічних одиниць (О.75.7) у блоці О75 («Інші ускладнення пологів і розродження, що не класифіковані в інших рубриках»).

Репродуктивна функція після повторного КР повністю відновлюється лише у 40 % жінок [27]. Результати досліджень, присвячених особливостям перебігу вагітності та пологів у жінок з КР в анамнезі, свідчать, що протягом наступної вагітності спостерігається більш висока питома вага передчасного переривання, прееклампсії, плацентарної дисфункції, аномалії прикріплення та розташування плаценти, передчасного її відшарування, тазового передлежання плода [29]. Особливою проблемою стає «вагітність з імплантацією у рубці» або «ніші», так звана грижа матки з високою ймовірністю гістеректомії, масивної кровотечі [30]. Діагностичною ознакою такої патології є товщина міометрія <2 мм у І триместрі за даними УЗД. Вважається, що до цього ускладнення, а також патологічного стоншення міометрія у зоні рубця призводить популярність однорядного шва із захлестом при попередній операції [31].

Очікувана частота розриву матки під час пологів після КР (1 випадок на 200–300 пологів) є невисокою. Але експлуатація плода у черевну порожнину у 4% таких випадків призводить до його смерті, а для матері має небезпеку тяжкої кровотечі (1 на 90 таких пологів) або гістеректомії (1 на 500 пологів).

Заслугує уваги думка, що більш високий ризик розриву матки при ВПКР врівноважується зниженням захворюваності від повторної операції [16].

Приваблює також позиція, що не слід концентруватися на передбачуваності розриву матки, – необхідно приділяти увагу не ризику такої події, а профілю шансів на успіх ВПКР [32].

Клінічний досвід свідчить, що ЕПКР має значно нижчий рівень ускладнень, ніж операція, виконана під час пологів, але більший порівняно з успішною спробою пологів. Необхідно відзначити, що численні абдомінальні розродження значно підвищують ризику таких у разі наступних вагітностей. У США, де не практикується обмеження числа КР, рівень передлежання плаценти після першої операції (0,24%) майже у 30 разів нижчий, ніж після шостої (6,74%) [33]. Ризик аномальної плацентации (*placenta previa*, *placenta accreta*) зростає зі збільшенням числа попередніх операцій [32]. Разом з тим вірогідність успішних ВПКР після двох КР оцінюється доволі високо – у 66% [34].

Консультавання жінки з КР в анамнезі щодо спроби ВПКР потребує ретельної експертизи її здоров'я, наявності у лікаря вичерпної інформації стосовно попереднього розродження. На успіх спроби ВПКР, на рівні доказовості II-B, впливають такі фактори [35]:

1. *Тип розрізу*. Поперечний розріз та вертикальний у нижньому сегменті мають незначний ризик розриву матки, тоді як класичний вертикальний або Т-розріз підвищують ризик розриву, а отже – мають вважатися протипоказанням до спроби самостійних пологів. Частота розриву матки при класичному варіанті або Т-подібному розрізі коливається у межах 4–9%, при низькому вертикальному – у межах 1–7%, низькому поперечному – на рівні 0,2–1,5%.
2. *Варіант відновлення цілісності матки*. На сьогодні у питанні про ризик розриву матки при накладанні одиничних або дворядних швів для закриття рани матки під час попередньої операції немає консенсусу. Але в усякому разі дані про характер зашивання матки необхідно фіксувати. Останнім часом все більше прихиль-

ників дворядного шва, з першим рядком безперервного, і це особливо значуще у разі виконання КР до пологів.

3. Характеристики *здоров'я матері* – ожиріння та вік понад 30 років.
4. *Інтервал після попереднього КР*. Короткий інтергенетичний інтервал підвищує ризики. При порівнянні даних щодо інтервалів у 24 міс, 18 міс, <6 міс доведено доцільність вважати 15 міс після КР мінімальним інтервалом для наступного запліднення, адже за меншого інтервалу ризик розриву матки зростає. Цей фактор збігається з поняттям «спроможність» рубця, яка залежить насамперед від гемодинамічних процесів у ділянці нижнього сегмента та її перешийку після оперативного втручання. Становлення архітектоніки судинного русла завершується через 10–12 міс після операції, що, ймовірно, і обґрунтовує високий ризик вагітності, яка настає раніше. Низка досліджень підтверджує, що для формування повноцінного рубця є необхідним мінімальний інтергенетичний інтервал між двома послідовними пологами 24+9 міс і навіть 5 років, з яким асоціюється мінімізація ризику виникнення ускладнень.
5. *Початок пологів*. Індукція пологів, особливо простагландінами E₂, E₁, корелює з підвищенням ризику розриву матки.
6. *Кількість попередніх КР*. Попередні передчасні пологі шляхом КР підвищують ризик розриву матки навіть при поперечному розрізі [36]. Разом з цим багаторазові КР, якщо усі вони виконані поперечним розрізом у нижньому сегменті, незначно підвищують ризик розриву матки протягом пробних пологів порівняно з однією операцією у минулому [37].

Комбінація зазначених вище ризик-факторів, зведена у формулі Shipp та співавторів (2008), дозволяє розраховувати ризик розриву матки під час пологів і є придатною для обговорення з пацієнткою. Її стислий опис зводиться до підрахунку шляхом складання:

- «2 бали» – за два або більше КР,
- «1 бал» за інтергенетичний інтервал 18 міс або менше,
- «1» – за вік пацієнтки 30–39 років,
- «2» – за вік ≥40 років,
- віднімання «-1» у разі попередніх вагінальних пологів при одному КР.

На додаток до прогностичної моделі успіху ВПКР запропоновано ввести хронічну гіпертензію, гестаційну гіпертензію або преєклампсію [38].

Набула поширення прогностична модель відбору кандидатів на ВПКР у формі on-line-калькулятора з урахуванням віку, раси, індексу маси тіла, наявності вагінальних пологів у минулому, показань до першого КР [38, 39].

Пропонується доповнити прогностичну модель вимірюванням довжини шийки матки у 18–24 тиж гестації [39].

Оригінальна нова модель прогнозу ВПКР передбачає вимірювання довжини шийки матки після 36 тиж, критерієм успіху є параметри ≤33 мм [40].

В окремому дослідженні доведено, що не менше 50% шансів успіху ВПКР мають жінки з макросомією плода (>4000 г) [41].

Заслугує уваги повідомлення про успіх ВПКР у жінок з двійнею, засноване на популяційному дослідженні у США за 2013–2015 рр. Із 60 845 пологів двійнею у 12,4% випадків була здійснена спроба ВПКР, і вона виявилася успішною у 47%, що має підбадьорувати лікарів, та про це слід інформувати пацієнтку [42].

Своєрідним тестом на успіх ВПКР може слугувати індукція окситоцином: рання адекватна відповідь вважається доброю прогностичною ознакою [43].

Новим недостатньо вивченим питанням є придатність оперативних вагінальних пологів для жінок з рубцем на матці. Повідомляється, що оперативне вагінальне розродження у другу фазу пологів зі спробою ВПКР є успішним у 96,7% і не асоціюється з несприятливими результатами для матері і дитини, але

співвідноситься з редукцією частоти ендометриту порівняно з жінками, у яких не було спроби вагінальних операцій [44].

Широкий діапазон успішних спроб пологів у жінок з КР в анамнезі – від 30 до 80% – засвідчує насамперед відсутність повної ясності щодо ознак повноцінності рубця на матці, а також відображає недосконалість прогностично-діагностичних критеріїв функціонального стану міометрія нижнього сегмента.

Відмова більшості вітчизняних акушерів від проведення ВПКР здебільшого продиктована боязню розриву матки. Проте реальна частота цього ускладнення становить лише 1,05–2,8 %, причому ризик розриву матки під час вагітності вищий, ніж під час пологів [25]. За деякими спостереженнями, ризик розриву матки не корелює з інтенсивністю маткових скорочень [45].

Запропоновано систему бального оцінювання ризику розриву матки із 12 факторів. Але і ця система теж зводиться до підрахунку не вірогідності розриву, а прогнозованого успіху ВПКР, який достовірно визначається у 2/3 жінок [35].

За традиційними уявленнями, вирішальне значення серед сукупності факторів, які впливають на перебіг вагітності та пологів при КР в анамнезі, має стан рубця на матці. У клініко-морфологічному дослідженні [22] виявлено, що у рубцях міометрія після попереднього КР об'ємна щільність судин менша, ніж у міометрії жінок без рубцевих змін. Такі відмінності пояснюються наявністю в рубці грубоволокнистої сполучної тканини, судини якої слабо реагують на гіпертрофію матки і зміни гормонального фону під час вагітності. Зміни до граничних з рубцем зонах міометрія являють собою розширення лімфатичних судин і міжклітинних щілин, значну дифузну і вогнищеву лейкоцитарну інфільтрацію. Вираженість змін судин і чисельності тканинних лейкоцитів у граничних з рубцем зонах пов'язують з розривом волокнин під час вагітності. Відбувається не розшарування і розрив рубця міометрія, а його відрив за місцем прикріплення до гладком'язових клітин, тобто по його межі.

З такими уявленнями узгоджується рекомендація видалення рубця міометрія під час КР, сформульована ще у 60-і роки минулого століття (Yamamura, Yoshida, 1967).

Стан нижнього сегмента матки визначають за характером репаративних процесів, які залежать від інтенсивності ангиогенезу, і отже – кровопостачання. У цьому контексті також доцільно звернутися до змісту дискусії, яка не надала остаточного висновку щодо переваг одно- або дворядного шва при зашиванні матки задля забезпечення оптимальної товщини міометрія і рубця нижнього сегмента [31]. Повідомляється про більшу товщину нижнього сегмента у разі використання однорядного шва. Разом з цим є прихильники дворядного шва із безперервним першим рядом без замикання.

Власний досвід і огляд доступних джерел інформації дають підстави стверджувати, що зосередженість на «стані рубця» і недостатня увага до інших складових реалізації ефективної скоротливої діяльності матки у жінок з КР в анамнезі значною мірою гальмують поширення практики ВПКР. Адже за забезпечення пологів і прогрес скорочувальної активності прямої «відповідальності» рубець не несе. «Кроком вперед» можна вважати подолання дослідження стану нижнього сегмента матки, оскільки у більшості сучасних жінок рубець локалізується саме в ньому [18].

Нижній сегмент матки є особливою тимчасовою анатомічною ділянкою, яка формується наприкінці вагітності у результаті перетворень перешийки матки. Верхньою межею перешийки вважається анатомічне внутрішнє вічко (відповідає переходу каналу шийки матки у порожнину матки), нижньою – гістологічне внутрішнє вічко (відповідає межі переходу слизової оболонки тіла у слизову оболонку каналу шийки матки). Довжина перешийки у невагітних жінок становить 1–1,4 см, товща стінки – 1–1,2 см. Поза вагітністю у перешийку переважає сполучна тканина, м'язова становить не більш ¼ її обсягу, а в ділянці гістологічного внутрішнього вічка м'язова тканина займає тільки 10–12%. Протягом II і III

триместрів вагітності проходить «розгортання» перешийка, і перетворений перешийок стає частиною плодомістилиця, отримує з 28–32-го тиж назву нижнього сегмента. На закінчення вагітності товща його становить 0,7–0,8 см, довжина – 7–8 см. Морфофункціональні перетворення у перешийку матки під час вагітності включають гіпертрофію м'язів, і в результаті у ділянці гістологічного внутрішнього вічка вміст м'язових волокон сягає 16–18%, у ділянці анатомічного – 30–35%, в 1,2 разу зростає обсяг сполучної тканини.

Отже, слід чітко уявляти, що локалізація розрізу на матці під час першої операції (оптимальною є середня частина нижнього сегмента, яка є відносно товстою порівняно з верхньою й нижньою відповідно, ділянка анатомічного внутрішнього вічка) безпосередньо впливає на якість рубця, а якість відновлення цілісності матки є необхідною умовою його спроможності у майбутньому. Незважаючи на це, за наявності КР в анамнезі очікуваним є зменшення товщини міометрія середньої частини нижнього сегмента, яка відповідає ділянці передбачуваного рубця, на 11% на тлі того, що дистальна й проксимальна частини не відрізняються.

Головним ехографічним маркером стану нижнього сегмента матки традиційно вважається товщина. Установлено залежність товщини нижнього сегмента від наявності у ньому рубцевої тканини: у разі зростання строку фізіологічної вагітності товща нижнього сегмента зменшується у 2 рази (з 6,7 мм у 19 тиж до 3 мм у 39 тиж), а у вагітних з КР в анамнезі – більш ніж у 3 рази (з 6,8 мм у 19 тиж до 2,1 мм у 39 тиж) [46]. За іншими даними, товщина нижнього сегмента у 16–19 тиж вагітності становить 10,8 мм, у 28–31 тиж – 7 мм, після 35 тиж – від 3 мм при «неповноцінному» рубці до 5,2 мм при «повноцінному» [47].

Визначено зворотну залежність між кількістю операцій КР в анамнезі й товщиною нижнього сегмента, а також товщиною нижнього сегмента і частотою розривів матки [48]. Нижньою межею товщини визнано 3,5 мм, а оптимальним значенням – 4,5 мм і вище, за якого майже відсутні розриви матки [107]. Проте загально прийняте уявлення, що саме при достатній

товщині нижнього сегмента матки навіть за наявності рубця спостерігається його «спроможність», не зовсім пояснює, чому стоншення нижнього сегмента далеко не завжди означає його неповноцінність. Припускають, що стоншення нижнього сегмента у вагітних з КР в анамнезі відбувається у зв'язку з надмірним розтягненням зони, що не залучена до рубця, а також дегенеративними процесами у ній.

Оцінювання оперованої матки, разом з товщиною нижнього сегмента, включає урахування симетричності, відхилення вбік сечового міхура, наявності балоноподібної опуклості при змінах внутрішньоматкового тиску на тлі рухової активності плода й навіть легкого тиску датчика.

Ведення пологів після КР потребує особливо ретельного моніторингу, й тому рекомендується в установах III рівня перинатальної допомоги. Слід зазначити, що це питання потребує окремого обговорення. Але за належних умов є підстави розраховувати, що материнська і малюкова смертність у цього контингенту не відрізнятиметься від пологів у жінок без рубця на матці.

ВИСНОВКИ

Отже, стислий нарис щодо окремих аспектів і сучасного стану проблеми КР взагалі й ВПКР зокрема засвідчує, що у цьому розділі акушерства є чимало невирішених і дискусійних питань, відкритих для обговорення у професійному середовищі. Розродження жінок з рубцем на матці входить сьогодні до категорії «екстремального акушерства», але має бути більш зрозумілим, не пов'язаним з ризиками для лікаря, з безпекою для матері і дитини. Разом з цим беззаперечність факту, що ВПКР як один із значущих чинників зниження загального відсотку абдомінальних розроджень за умов ретельно виваженого індивідуального прогнозування шансів на успіх є безпечним варіантом родопомочі, який не призводить до зростання травматизму матері і дитини, не здійснює негативного впливу на перинатальну статистику, має спонукати до підвищення зацікавленості вітчизняних акушерів щодо розширення і узагальнення власного досвіду.

Актуальные вопросы выбора метода родоразрешения женщин с кесаревым сечением в анамнезе

Л.Г. Назаренко

Медико-социальное значение проблемы абдоминального родоразрешения определяется его распространенностью, влиянием на важнейшие показатели здоровья, параметры материнской и перинатальной летальности. Частота кесарева сечения (КС) неконтролируемо и постоянно растет, что порождает новые проблемы родоразрешения ранее прооперированных женщин, которые в украинских реалиях решаются в основном односторонне, в пользу elective repeated CS. Приведены актуальные данные преимущественно зарубежных авторов по наиболее дискуссионным аспектам проблемы: риска первичного КС, путей контроля общей частоты КС, частоты и возможностей прогноза успеха вагинальных родов.

Ключевые слова: родоразрешение путем кесарева сечения, частота, причины, повторное кесарево сечение, вагинальные роды.

Actual questions about the choice of the method of delivery of women with cesarean section in history

L.G. Nazarenko

The medical and social significance of the problem of abdominal delivery is determined by its prevalence, its impact on the most important health indicators, parameters of maternal and perinatal mortality. The rate of Caesarean section (CS) is uncontrolled and steadily growing. This generates a new problem that is the birth of previously operated women, which in most cases are solved in one-sided way in the Ukrainian realities, in favor of an elective repeated CS. The present data is mainly provided by foreign authors on the most controversial aspects of the problem: the risk of primary CS, ways of controlling the overall frequency of CS, the frequency and possibilities of predicting the success of vaginal births.

Key words: cesarean delivery, frequency, causes, cesarean section, vaginal births.

Сведения об авторе

Назаренко Лариса Григорьевна – Харьковская медицинская академия последипломного образования, 61000, г. Харьков, ул. Амосова, 58. E-mail: dr.lgn@ukr.net

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

- Domingues R. M. S. M. Processo de decisão pelo tipo de parto no Brasil: da preferência inicial das mulheres à via de Parto Final / R. M. S. M. Domingues, M. A. B. Dias, M. Nakamura-Pereira [et al.] // *Cad Saude Publica*. – 2014. – 30. – S101–S116.
- Gibbons L. The global numbers and costs of additionally needed and unnecessary caesarean sections performed per year: overuse as a barrier to universal coverage / L. Gibbons, J. Belizán, J. Lauer, [et al.] // *World Health Report*. – 2010. – P.30.
- Орлова В.С. Абдоминальное родоразрешение как медико-социальная проблема современного акушерства // В.С. Орлова, И.В. Калашникова, Е.В. Булгакова, Ю.В. Воронова // *Журнал акушерства и женских болезней*. – 2013. – Т. LXII, № 4. – С. 6–14.
- Радзинский В.Е. Акушерская агрессия / В.Е. Радзинский. – М.: Изд-во журнала Status Praesens, 2011. – 688 с.

5. Радзинский В.Е. Акушерский риск. Максимум информации – минимум опасности для матери и младенца / В.Е. Радзинский, С.А. Князев, И.Н. Костин. – М.: Эксмо, 2009. – 288 с.
6. Bailit J. L. Rates of labor induction without medical indication are overestimated when derived from birth certificate data / J. L. Bailit // *Am J Obstet. Gynecol.* – 2010. – 203:269. – e1-3.
7. Little S. E. The relationship between variations in cesarean delivery and regional health care use in the United States / S. E. Little, E. J. Orav, J. N. Robinson [et al.] // *Am J Obstet Gynecol.* – 2016. – 214:735.e1. – P. 8.
8. Application of the Robson classification of cesarean section in focus: Robson group / Budhwa T. [et al.] A report by the child health network for the greater Toronto area. – Toronto, 2010. – 60 p.
9. Armstrong J. C. Comparing variation in hospital rates of cesarean delivery among low-risk women using 3 different measures / J. C. Armstrong, K. B. Kozhimannil, P. McDermott [et al.] // FEBRUARY 2016 American Journal of Obstetrics & Gynecology. – 2016. – Vol. 214, Issue 2. – P. 153-163.
10. American College of Obstetricians and Gynecologists; Society for Maternal-Fetal Medicine; A. B. Caughey, A. G. Cahill, J. M. Guise, D. J. Rouse / Safe prevention of the primary cesarean delivery. 2014. – 210:179. – P. 93.
11. Shields L. The SMFM cesarean birth rate can safely be reduced without increasing maternal or neonatal morbidity / L. Shields, C. Klein, B. Pelletreau, S. Wiesner // *American Journal of Obstetrics & Gynecology.* – 2018. – P. 541-542
12. Caughey A.B. Systematic review: elective induction of labor versus expectant management of pregnancy / A.B. Caughey, V. Sundaram, A.J. Kaimal, et al. // *Ann Intern Med.* – 2009. – 151:252. – P. 63.
13. Burke N. Effect of induction of labor on cesarean delivery rates in nulliparous patients: results from the prospective multi-center Genesis Study / N. Burke, G. Burke, F. Breathnach [et al.] // *American Journal of Obstetrics & Gynecology.* – 2016. – S.343.
14. Nicholson M. Active management of risk in nulliparous pregnancy at term: association between a higher preventive labor induction rate and improved birth outcomes / J. M. Nicholson, M. H. Stenson, L. Kellar [et al.] // *Am J Obstet Gynecol.* – 2009. – 200: 254.e1. – P. 254.
15. Melman S. Analysis of current Dutch practice on cesarean deliveries / S. Melman, E. Schoorel, F. Vrouwenraets [et al.] // *American Journal of Obstetrics & Gynecology.* – 2013. – P. 327.
16. Rossi A. C. Maternal morbidity following a trial of labor after cesarean section vs elective repeat cesarean delivery: a systematic review with metaanalysis A. Cristina Rossi, Vincenzo D'Addario // *American Journal of Obstetrics & Gynecology.* – 2008. – Vol. 199, Issue 3. – P.224–231.
17. Are we trending back to “once a cesarean birth, always a cesarean birth”? / S. Tucker, C. Kanaan, M. Plevyak [et al.] // *American Journal of Obstetrics & Gynecology.* – 2003. – Vol. 189, Issue 6. – P. 139.
18. Поленов Н.И. Функциональное состояние нижнего сегмента матки у беременных женщин после кесарева сечения: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук: 14.01.01. Акушерство и гинекология; 14.00.16. – Патологическая физиология. – СПб., 2008. – 28 с.
19. Khatib N. New model, based on cervical length, predicts successful VBAC / N. Khatib, M. Emad, R. Beloosesky [et al.] // *American Journal of Obstetrics & Gynecology.* – 2015. – Vol. 212, Issue 1, Supplement. – P. 195–S196.
20. Ruhstaller K. Trial of labor after cesarean delivery: the impact of BMI / K. Ruhstaller, M.K. Hoffman. A. Sciscione // *Am. J. Obste. Gynecol.* – 2012 – P. 295–296.
21. Vaginal birth after cesarean: neonatal outcomes and United States birth setting / E.L. Tilden, M. Cheyney, J.-M. Guise [et al.] // *Am J Obstet Gynecol.* – 2017. – 216:403.e1. – P. 1–8.
22. Перминова Е.И. Патоморфологический анализ рубцов миометрия после кесарева сечения и консервативной миомэктомии: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук: 14.03.02. – Патологическая анатомия; 14.01.01. – Акушерство и гинекология // Научно-исследовательский институт региональной патологии и патоморфологии СО РАМН. – Новосибирск, 2010. – 25 с.
23. Worstell T. Inducing a TOLAC: worth the risk? / T. Worstell, A. Kaimal, A. Cahill [et al.] // *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 2015. – Jan., Sup. – P. 205–206.
24. Назаренко Л.Г. Критерії об'єктивізації прогнозу успіху вагінальних пологів у жінок з кесаревим розтинем в анамнезі / Л.Г. Назаренко, К.М. Недорезова // *Акушерство. Гінекологія. Генетика.* – 2016. – № 3. – С. 5–10.
25. Schoorel E. Probability of vaginal birth after caesarean: don't ask the obstetrician / E. Schoorel, E. Scheepers, D. Hunen [et al.] // *American Journal of Obstetrics & Gynecology.* – 2014. – P. 283.
26. Вдовиченко Ю.П. Алгоритм діагностики, профілактики та лікування сексуальних дисфункцій у жінок після кесарева розтину / Ю.П. Вдовиченко, О.Ю. Гурженко // *Здоровье женщины.* – 2015. – № 10. – С. 70–72.
27. Горбунова О.В. Патологія репродуктивної системи у жінок з оперованою маткою: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук: 14.01.01. – Акушерство та гінекологія. – К., 2007. – 31 с.
28. Полюянова О.М. Оптимізація предгравідарної підготовки у жінок з рубцем на матці після кесарева розтину: Дис. ... канд. мед. наук: 14.01.01. – Акушерство та гінекологія // *НМАПО.* – К., 2015. – 135 с.
29. Wu S. Abnormal placentation: Twenty-year analysis / S. Wu, M. Kocherginsky, J. U. Hibbard // *Am. J. Obstet Gynecol.* – 2005. – Vol. 192, Issue 5. – P.1458–1461.
30. Kaelin A. A. The clinical outcome of cesarean scar pregnancies implanted “on the scar” versus “in the niche” / A. A. Kaelin, G. Cali, A. Monteagudo [et al.] // *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 2017. – 216:510.e.1-6.
31. Roberge S. Impact of single- vs double-layer closure on adverse outcomes and uterine scar defect: a systematic review and metaanalysis / S. Roberge, S. Demers, V. Berghella [et al.] // *American Journal of Obstetrics & Gynecology.* – 2014. – Vol. 211, Issue 5. – P.453–460.
32. Macones G. A. Clinical outcomes in VBAC attempts: what to say to patients? / G. A. Macones // *American Journal of Obstetrics & Gynecology.* – 2008 – doi: 10.1016/j.ajog.2008.03.040.
33. Arian I. Cesarean section with relative indications versus spontaneous vaginal delivery: short-term outcomes of maternofetal health / I. Arian, A. Barut, M. Harma [et al.] // *Clinical And Experimental Obstetrics & Gynecology.* – 2012. – Vol. 39, №. 3. – P. 288–292.
34. Metz T. Validation of vaginal birth after cesarean prediction model in women with two prior cesarean deliveries / T. Metz, A. Allshouse, W. Grobman // *American Journal of Obstetrics & Gynecology.* – 2015. – Vol. 212. – Issue 1. – P.74.
35. Bujold E. An innovative scoring system to counsel patients with a prior cesarean delivery: a step towards a safer and more successful trial of labor / E. Bujold, R. Gauthier // *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 2003. – Vol.189, Issue 6, Supplement. – Page S139.
36. Краснополский В. И. Репродуктивные проблемы оперированной матки / В. И. Краснополский, Л. С. Логутова, С. Н. Буянова. – М., 2015. – 160 с.
37. Гончарук Н. П. Діагностика неспроможності рубця на матці після кесарева розтину (Огляд літератури) / Н. П. Гончарук, Н. Р. Ковида // *Здоровье женщины.* – 2016. – №7. – С.171-173.
38. Mardy A. H. prediction model of vaginal birth after cesarean in the preterm period / A. H. Mardy, C. V. Ananth, W. A. Grobman, C. Gyamfi-Bannerman // *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 2016. – Vol. 214. – Issue 1. – P. 198–S199.
39. Miller E. Does midtrimester cervical length aid in predicting vaginal birth after cesarean? / E. Miller, A. Sakowicz, E. Donelan, W. Grobman // *American Journal of Obstetrics & Gynecology.* – 2015. – Vol. 212, Issue 1. – P. 75–S76.
40. Khatib N. New model, based on cervical length, predicts successful VBAC / N. Khatib, M. Emad, R. Beloosesky [et al.] // *American Journal of Obstetrics & Gynecology.* – 2015. – Vol. 212, Issue 1, Supplement. – P. S195–196.
41. Elkousyi M. Mothers with macrosomic fetuses should not be discouraged from vaginal birth after cesarean section / M. Elkousyi, D. Marchiano, S. Parry [et al.] // *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 2001. – Vol. 185. – № 6. – SMFM Abstracts. – P. 209.
42. Erfani H. TOLAC success in twin pregnancies in the United States (2013-2015) / H. Erfani, C. Davidson, M. Gandhi [et al.] // *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 2018. – Vol. 218, Issue 1, Supplement. – P. S148.
43. Silver R. K. Predictors of vaginal delivery in patients with a previous cesarean section, who require oxytocin / R. K. Silver, R. S. Gibbs // *American Journal of Obstetrics & Gynecology.* – 1987. – Vol. 156, Issue 1. – P. 57–60.
44. Son M. Attempted operative vaginal delivery versus repeat cesarean in the second stage in women undergoing a trial of labor after cesarean / M. Son, A. Roy, W. A. Grobman // *American Journal of Obstetrics & Gynecology.* – 2017. – Vol. 216, Issue 1. – P. 68–S69.
45. Maggio L. Association of Montevideo units with uterine rupture in women undergoing a trial of labor after cesarean delivery / L. Maggio, J. Forbes, H. Sangi-Haghpour, C. Davidson // *Am. J. Obstet. Gynecol.* – Jan, 2012, suppl. – P. 296.
46. Габидуллина Р.И. Клинико-морфологические параллели в оценке состояния рубца на матке после кесарева сечения / Р.И. Габидуллина, И.Ф. Фаткуллин, А.П. Киясов [и др.] // *Казанский медицинский журнал.* – 2002. – Т. 83, № 6. – С. 424–429.
47. Нежданов И.Г. Некоторые аспекты разрыва матки по рубцу после операции кесарева сечения / И.Г. Нежданов, Р.В. Павлов, В.А. Аксененко, И.В. Телегина // *Медицинский вестник Северного Кавказа.* – 2012. – № 2. – С. 82–83.
48. Harper L. M. Association of induction of labor and uterine rupture in women attempting vaginal birth after cesarean: a survival analysis / L. M. Harper, A. G. Cahill, S. Boslaugh [et al.] // *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 2012. – Vol. 206, № 1. – P. 51-56.
49. Курцер М.А. Сравнительная характеристика эндovasкулярных методов остановки кровотечения при placenta accreta / М.А. Курцер, И.Ю. Бреслав, В.Б. Евтеев [и др.] // *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии.* – 2017. – № 5. – С. 17–24.

Статья поступила в редакцию 17.09.2018

ТЕСТОВІ ЗАПИТАННЯ (одна або декілька правильних відповідей)

1. Кількість жінок з рубцем на матці у репродуктивній когорті:

- Збільшується у зв'язку з підвищенням частоти КР у популяції
- Залишається на незміненому рівні у межах 1–3%
- Не підлягає обліку.

2. Основні причини високого рівня КР – це:

- Лібералізація показань до операції
- Погіршення якості здоров'я жінок репродуктивного віку
- Прагнення до попередження материнської смертності, зниження перинатальної захворюваності і смертності.

3. «Ризик» КР:

- Не пов'язаний з антропометричними характеристиками жінки
- Мінімальний у жінок з дефіцитом маси тіла
- Підвищений у жінок з високим індексом маси тіла.

4. Незапланований, екстрений КР, виконаний під час пологів:

- Асоціюється з підвищенням материнської смертності
- Не є причиною підвищення частоти післяпологових ускладнень
- Становить більший ризик щодо захворювань матері і дитини порівняно з елективним КР.

5. Частота успішних ВПКР з локалізацією рубця у нижньому сегменті:

- Не відрізняється від такої у разі наявності рубця від корпорального КР
- Коливається у широкому діапазоні у різних країнах, різних установах
- Становить 1 на 10 випадків.

6. Превентивна індукція пологів в індивідуально визначений оптимальний термін:

- Приводить до підвищення частоти КР
- Сприяє зниженню частоти КР
- Не має впливу на частоту КР.

7. Основні категорії показань для проведення КР у сучасному акушерстві включають:

- Старший вік роділлі

- Вагітність у результаті ДРТ
- Попередній КР.

8. Чи має елективний повторний КЕ переваги перед вагінальними пологами після КР?

- Так
- Ні.

9. Доля жінок з оперованою маткою:

- Є незначущою у популяційному вимірі
- Не впливає на демографічні перспективи популяції
- Є стримувальним фактором щодо демографічних перспектив.

10. Післяопераційний рубець на матці після КР:

- Не є самостійною нозологічною одиницею
- Належить до ускладнень пологів за МКХ-10
- Є хворобою, за МКХ-10, яка потребує спеціального лікування.

11. Частота розриву матки у жінок з КР в анамнезі становить:

- 1:10 випадків
- 1:200–300 випадків
- Залежить від віку жінки.

12. Новим прогностичним фактором успіху ВПКР визнають:

- Довжину шийки матки у 36 тиж менше 33 мм
- Висоту рубця у нижньому сегменті більше 33 мм над внутрішнім вічком шийки матки
- Товщину рубця більше 33 мм.

13. Вірогідність розриву матки у жінок з КР в анамнезі:

- Є вищою під час вагітності
- Є вищою під час пологів
- Залежить виключно від показань до попередньої операції і техніки відновлення цілісності матки.

14. Товщина нижнього сегмента матки з рубцем у нижньому сегменті у терміні доношеної вагітності:

- Не відрізняється від такої у жінок з інтактною маткою
- Побічно віддзеркалює «повноцінність» післяопераційного рубця
- Вдвічі менша порівняно з жінками з інтактною маткою.

Фамілії докторів, отримавших сертифікати

За правильні відповіді на тести к статті:
«Синдром гіперпролактинемії в амбулаторній практиці акушера-гінеколога (Клінічна лекція)»
(В.І. Пирогова, Н.С. Вереснюк, С.О. Шурпяк)
Артюх Л.П.

За правильні відповіді на тести к статті:
«Папіломавірусна інфекція статевих органів (Клінічна лекція)» (Т.Г. Романенко,
Т.В. Довбня)
Артюх Л.П.
Вдовиченко Н.Н.
Сергиенко А.Н.

За правильні відповіді на тести к статті:
«2011 ІФСРС – кольпоскопічна термінологія для шийки матки та інтерпретація нових термінів розділу «Аномальні кольпоскопічні картини» (Н.Ф. Лигирда)
Артюх Л.П.

За правильні відповіді на тести к статті:
«Передчасні пологи (Клінічна лекція)»
(І.Б. Венцківська, В.В. Біла, О.С. Загородня)
Артюх Л.П.
Дзюба С.К.
Дидовская С.А.

Дорожко О.М.
Комлев К.В.
Садовая М.А.

За правильні відповіді на тести к статті:
«Внутрішньоматкова рідина у жінок у постменопаузальний період: доброякісна vs злоякісна ознака»
(В.О. Бенюк, А.В. Кузьміна,
Т.В. Ковалюк)
Артюх Л.П.
Дидовская С.А.

Каждая мама хочет стать для своей дочери самым надежным помощником и подсказать ответы на все-все вопросы. Особенно это касается отношений с девочками-подростками, когда они стоят на пороге новой для себя жизни взрослой женщины. Именно для того, чтобы помочь девушкам разобраться в себе и изменениях своего тела, мы создали программу

«Как ты взрослеешь»

Наша цель была простой и сложной одновременно – ответить на все вопросы, которые беспокоят подростков, и сделать это так, как будто они разговаривают с самым близким для себя человеком.

Программа существует уже несколько месяцев. И недавно ее участниками стали еще 3000 школьников из 20 школ Шевченковского района города Киева: для учениц 6–9-х классов провели 50 занятий. Проект реализовывается при поддержке Киевской городской администрации, а содержание таких уроков и методического пособия «Как ты взрослеешь» разработали эксперты, которые поставили для себя задачу создать по-настоящему интересный и доступный для подростков материал. И мы рады вам их представить: это Ирина Горячева – педиатр, доцент кафедры детских и подростковых заболеваний НМАПО им. П. Л. Шупика и Татьяна Юдина – детский гинеколог («ОХМАТДЕТ» МЗ Украины), Наталья Ярмола – с.н.с. отдела образования детей с интеллектуальными нарушениями Института специальной педагогики НАПН Украины и Ольга Масалитина – эксперт по вопросам детства и материнства, действительный член Союза писателей Украины, автор проекта «Как ты взрослеешь» и многочисленных проектов для родителей.

О чем шла речь на таких уроках? Всех девушек в период взросления беспокоят одни и те же вопросы. Что происходит с моим телом? Почему у меня изменился характер или настроение? Когда будет и как пройдет моя первая менструация? На эти и многие другие вопросы девочки получили ответ во время уроков-лекций, проходящих в свободной форме. Всем без исключения понравился блокнот «Как ты взрослеешь», подаренный каждой участнице проекта. Там она смо-



жет найти советы и интересные подробности, связанные, например, с уходом за своим телом или изобретением первых гигиенических средств. Ведь целью нашего проекта было показать, что каждая девушка не одинока в столь важный и, наверное, не очень понятный для нее период жизни. И если такие уроки окажут девушкам хоть небольшую поддержку и помогут ответить на волнующие их вопросы – это уже будет большим успехом нашей команды!

Слова о важности и своевременности такого проекта для подростков не раз звучали во время лекций. И очень приятно, что произносили их учителя, которые также высоко оценили проделанную работу. «Как ты взрослеешь» – очень своевременная, очень интересная вещь, – так охарактеризовала наш проект директор СЗШ № 169 Людмила Маняченко, – именно такие вопросы нужно сейчас обсуждать с современными девушками».

Мы, со своей стороны, хотим поблагодарить поддерживающую нас ОО «Всеукраинская инициатива» и ее директора Павла Губаренко, который так оценил проект «Как ты взрослеешь»: «В жизни есть важные вещи, а есть, наверное, и не очень. Но! Разобраться в себе, в том, что происходит с твоим телом, – это тот важный момент, без которого невозможно полноценное взросление человека».

Наша команда была рада стать инициатором и частью такого интересного проекта и сотрудничеству со всеми, кто нас поддержал!

Елена Солодовник



Пологовий центр – нова ланка акушерської допомоги в Україні

М.В. Макаренко, Д.О. Говсєєв, І.В. Сокол, В.О. Берестовий, Р.М. Ворона

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

У статті наведені дані аналізу літератури з перинатальних та материнських аспектів щодо домашніх пологів та пологів у пологових будинках.

Для більшості жінок у розвинених країнах вибір пологового будинку місцем народження дитини є культурною нормою. Проте народжувати у пологовому будинку – відносно недавнє явище. У багатьох країнах місце народження дитини змінилося протягом ХХ століття. Наприклад, у Великій Британії 80% жінок народжували вдома у 1920-х роках, а у 2011 році – лише 2,3%. У Сполучених Штатах Америки також спостерігалось подібне явище: у 1938 р. 50% пологів відбувалися вдома, а у 1955 р. – лише 1%.

У розвинених країнах, таких, як Велика Британія, Німеччина, Нідерланди, Франція, Італія, Ізраїль, Канада, Нова Зеландія, Австралія, та в наших географічних сусідів – Латвії, Угорщині та Польщі вже давно працює триступенева система надання родопомочі. Ця система включає:

1) пологовий будинок – для жінок з групи високого та середнього ризику;

2) пологові центри на території лікарень або неподалік – у них пологи приймають виключно акушерки, і в разі необхідності жінку та дитину швидко доправляють до лікарні, де нададуть невідкладну допомогу протягом лічених хвилин;

3) домашні пологи – для жінок з групи низького ризику – в супроводі досвідчених сертифікованих акушерок. Створення нової акушерської ланки в Україні – пологового центру – є перспективним напрямком розвитку всього акушерства. На базі Київського пологового будинку №5 створено окремий пологовий центр, який є автономним відділенням пологового будинку. У відділенні працює окремий медичний персонал, і пологові кімнати оздоблені максимально наближено до домашніх умов. Надання невідкладної медичної допомоги матері та дитині займає декілька хвилин.

Ключові слова: домашні пологи, пологовий центр, перинатальні аспекти, материнські аспекти.

Для більшості жінок у розвинених країнах вибір пологового будинку місцем народження дитини є культурною нормою. Проте народжувати у пологовому будинку – відносно недавнє явище. У багатьох країнах місце народження дитини змінилося протягом ХХ століття. Наприклад, у Великій Британії 80% жінок народжували вдома у 1920-х роках, а у 2011 році – лише 2,3% [24]. У Сполучених Штатах Америки також спостерігалось подібне явище: у 1938 р. 50% пологів відбувалися вдома, а у 1955 р. – лише 1% [20]. Хоча показники домашніх пологів залишаються низькими (табл. 1), є тенденція до підвищення їхнього рівня у деяких країнах. У Великій Британії кількість домашніх пологів збільшилася з 1% у 1991 р. до 2,3% – у 2012 р. [24]. У США показник народження вдома у 2012 р. збільшився до 0,89% (0,56% – у 2004 р.) [20].

Перинатальні аспекти

Дослідження, проведені щодо перинатальних наслідків, пов'язаних із народженням вдома, продемонстрували суперечливі результати у різних країнах та популяціях жінок. Дослідження, проведені у США, фіксують зниження показників за шкалою Апгар та підвищення частоти неврологічної симптоматики у дітей, народжених вдома, порівняно з пологовим будинком [4, 6, 9, 10, 11]. Інформацію для цього дослідження збирали у Національному центрі статистики здоров'я США за даними свідочтв про народження, також включали інформацію щодо усіх зареєстрованих пологів з 2007 до 2010 року. Передчасні та багатоплідні пологи були виключені із дослідження. Хоча аналіз був комплексним, достовірних даних для визначення безпеки домашніх пологів продемонстровано не було. Крім того, у даному дослідженні не зіставляли кваліфікаційний рівень акушерок, які приймали пологи (легальна чи нелегальна акушерка, сертифікована професійна акушерка, сертифікована акушерка або сертифікована медична сестра-акушерка). Хоча ризик несприятливих перинатальних наслідків не був проаналізований за допомогою специфічних факторів ризику, в окремій публікації автори повідомляють, що

Таблиця 1

Порівняння кількості домашніх пологів по країнах

Рейтинг, номер	Країна	Рік дослідження	Відсоток домашніх пологів, %
1	Нідерланди [15]	2013 р.	20
2	Нова Зеландія [23]	2011 р.	3,3
3	Англія та Уельс [24]	2012 р.	2,3
4	Канада [22]	2008 р.	1,2
5	Японія [16]	2010 р.	1,1
6	США [20]	2012 р.	0,89
7	Норвегія [2]	1990–2007 р	0,8
8	Фінляндія [21]	2012 р.	0,6
9	Австралія [18]	2011 р.	0,4
10	Швеція [19]	1992–2001 рр.	0,1

більшість матерів дітей зі зниженими показниками за шкалою Апгар та неврологічною симптоматикою були віднесені до групи високого перинатального ризику (кесарів розтин в анамнезі, багатоплідна вагітність або гестаційний вік більше 41 тиж).

Також дослідники із США провели аналіз даних зі свідцтва про народження у жінок, які народжували вдома та у пологовому будинку. В аналіз включені лише жінки, що мали одноплідну вагітність без кесарева розтину в анамнезі. Автори повідомляють:

- п'ятихвилинна оцінка за шкалою Апгар <4 балів була у 0,37% дітей, народжених у пологовому будинку, проти 0,24% дітей, народжених в домашніх умовах;

- випадки судом новонароджених – у 0,06% проти 0,02% відповідно;

- допоміжна вентиляція легень – однакові показники;

- менша кількість новонароджених, яким потрібно надати інтенсивну допомогу, була при домашніх пологах [4].

Хоча свідцтво про народження та пов'язані з ним дані дають можливість отримати великий обсяг інформації про пологи та стан новонародженого, виникають питання про достовірність деяких результатів, таких, як ускладнення під час пологів та вроджені аномалії плода, викликаючи сумніви у достовірності дослідження [9].

У описовому аналізі домашніх пологів серед популяції амішів у Пенсильванії (США) смертність новонароджених становила 0,4%, і всі випадки були пов'язані з аномаліями плода. Частота ускладнень під час пологів, які потребували переведення жінки до пологового будинку, становила 0,75% від усіх пологів, незважаючи на те що багато жінок мають високий паритет. У цьому дослідженні приймали пологи вдома сертифіковані медичні сестри-акушерки. Усі жінки мали мінімальний перинатальний ризик [6].

За останні 10 років в Австралії було проведено три дослідження щодо результатів перинатального перебігу під час домашніх пологів. У Південній Австралії були проаналізовані перинатальні результати щодо всіх новонароджених з 1991 до 2006 р., включаючи дані 1414 домашніх пологів та 297 192 пологів у пологових будинках. Перинатальна смертність під час домашніх пологів була однаковою з показниками у пологових будинках [3, 12, 17].

Дослідження, проведене у Нідерландах, де рівень народжуваності вдома є найвищим серед розвинених країн, не продемонструвало підвищення частоти негативних наслідків для новонароджених під час домашніх пологів. У ретроспективному аналізі 679 952 пологів з низьким перинатальним ризиком порівнювали інтранатальну та ранню неонатальну смертність при народженні вдома та у пологовому будинку за допомогою сертифікованих акушерок. Інтранатальна та рання перинатальна смертність становила 0,15% для домашніх пологів та 0,18% – для пологового будинку. Середньостатистична похибка не досягла статистичної значущості у разі виключення передчасних пологів (<36 тиж). Аналогічно нідерландським дослідженням у двох країнах, що проводили когортні дослідження щодо жінок з низьким рівнем перинатального ризику, у яких приймали пологи сертифіковані акушерки, не було доведено підвищення частоти перинатальних ускладнень (смерті чи надання невідкладної інтенсивної допомоги новонародженому) під час пологів вдома порівняно з пологовим будинком [8, 15, 25].

Мета-аналіз, який був проведений та опублікований у 2010 р., включав дані з 12 досліджень. У ньому було проаналізовано загалом 342 056 домашніх пологів та 207 551 пологи у пологовому будинку. Автори повідомляють про збільшення кількості перинатальних ускладнень при терміні вагітності більше ніж 41 тиж гестації. Хоча рівень перинатальної смертності був подібним для обох груп, загальна смертність у новонароджених була вищою у групі домашніх пологів (0,20%) порівняно із пологовим будинком (0,09%). Коли смертність від аномалії плода була виключена, показники становили 0,15% для домашніх пологів та 0,04% – для пологів у пологовому будинку [26]. Але у даний мета-аналіз не було включено нідерландське дослідження

743 070 пологів, яке не виявило підвищеного ризику виникнення несприятливих перинатальних ускладнень під час порівняння пологів вдома та у пологовому будинку при продовженні періоду спостереження за новонародженими до 28 днів.

У 2009 р. було опубліковане ретроспективне дослідження перебігу пологів у 12 982 жінок, проведене у Британській Колумбії (Канада) у 2000–2004 рр., які народжували з групою професійних акушерок вдома та у пологовому будинку та з лікарем – у пологовому будинку. Кількість перинатальних втрат на 1000 пологів була дуже низькою в усіх трьох групах: 0,35 – пологи вдома із сертифікованою акушеркою; 0,57 – пологи у пологовому будинку із акушеркою; 0,64 – пологи з лікарем [13].

Жіночі аспекти

Усі дослідження демонструють меншу кількість акушерських втручань (епідуральна анестезія, застосування щипців та вакуум-екстрактора, епізіотомія) у жінок під час пологів [1, 12, 13, 17]. У Новій Зеландії (2011 р.) ретроспективне дослідження встановило, що жінки, які народжували вдома, мають менші показники всіх акушерських втручань, включаючи кесарів розтин та інструментальні пологи [7].

Результати досліджень свідчать про те, що частка материнських ускладнень, таких, як післяпологова кровотеча, розриви промежини III та IV ступеня, нижча у жінок, які народжують вдома. У першу чергу серед популяції амішів у Пенсильванії (США) – у жінок, у яких приймають пологи вдома сертифіковані медичні сестри-акушерки, розрив промежини I–II ступеня становить 13%, розрив III чи IV ступенів – 0,25%. У цій популяції жінок частота післяпологових кровотеч була низькою (5,5%), незважаючи на наявність 33,4% жінок з високим паритетом [5–13]. Частота розривів промежини була низькою під час пологів вдома на півдні Австралії (34,2% – I–II ступеня; 1,1% – III–IV ступеня). Частота інших ускладнень у матері, таких, як невідходження плаценти чи післяпологовий ендометрит, була низькою у популяції жінок Південної Австралії під час домашніх пологів. У той самий час кількість післяпологових кровотеч (>500 мл) була однаковою – як під час пологів вдома, так і в пологовому будинку [1, 3, 7, 13, 14].

Будь-яку систему в світі, яка працює, потрібно адаптувати під українські реалії. Взяти, наприклад, американський чи великобританський протокол з надання медичної допомоги під час пологів – просто перекласти та запровадити їх буде мало. Усі неускладнені пологи у розвинених країнах у жінок з низьким ризиком приймають акушерки, і лікар не має права втручатися у перебіг пологів, поки його не покличуть. Бо послуги лікаря під час всіх пологів дуже дорого коштують для держави. А в дійсності нашу систему родопомочі важко представити без лікаря. Лікар повинен вести всі вагітності, відповідати за перебіг пологів та післяпологовий період. Складно уявити зараз, що пологи в Україні можуть вести сертифіковані акушерки та відповідати за результат цих пологів. Одна думка про народження дитини не в пологовому будинку у більшості жінок та акушерів викликає реальний подив та незрозуміння самого механізму, як можна народити не в межах пологового будинку.

У розвинених країнах, таких, як Велика Британія, Німеччина, Нідерланди, Франція, Італія, Ізраїль, Канада, Нова Зеландія, Австралія, та в наших географічних сусідів – Латвії, Угорщині та Польщі вже давно працює триступенева система надання родопомочі. Ця система включає:

- 1) *пологовий будинок* – для жінок з групи високого та середнього ризику;

- 2) пологові центри на території лікарень або неподалік від них – пологи приймають виключно акушерки, і в разі необхідності жінку та дитину швидко доправляють до лікарні, де нададуть невідкладну допомогу протягом лічених хвилин;

- 3) домашні пологи – для жінок з групи низького ризику – у супроводі досвідчених сертифікованих акушерок.

Це не означає, що жінки з низьким ризиком не можуть народжувати у пологовому будинку, навпаки – більшості жінок

АКТУАЛЬНІЕ ТЕМЫ

Додаток

№ п/п	Питання	Так	Ні	Не знаю
1-й візит (до 12 тиж)				
1.	Я згодна на оформлення медичної документації (форми 111/о та 113/о)			
2.	Я заповню анкету вагітної			
3.	Я згодна на збір мого анамнезу та моїх родичів			
4.	Я згодна на проведення загального огляду (пальпація ШЦЗ, аускультация легень та серця, огляд та пальпація молочних залоз і лімфатичних вузлів, вимірювання АТ, пульсу, температури, вимірювання зросту та маси тіла)			
5.	Я згодна на проведення гінекологічного огляду (огляд в дзеркалах та бімануальний огляд) та взяття мазків (аналіз виділень на флору із 3-х точок, мазок на цитологічне дослідження)			
6.	Я пройду перше УЗД (від 11 тиж+1 дн. до 13 тиж+6 дн.)+ подвійний б/х тест (вільний ХГЧ, РАРР)			
7.	Я згодна на проведення лабораторних досліджень (ЗАС, б/п сечі, група крові та резус-фактор, АТ (при Rh- у вагітної та Rh+ у батька), ЗАК, RW (1), ВІЛ (1), HbsAg (1), HCV (1), аналіз крові на цукор, TORCH, б/х крові, коагулограма, гормони ШЦЗ)			
8.	Я згодна на огляд вузьких спеціалістів			
2-й візит (не пізніше 2-х тижнів після першого візиту)				
1.	Я згодна на обговорення моїх результатів лабораторних досліджень, які проводилися при 1-у візиті			
2.	При Hb крові менше 110 → корекція в харчуванні чи прийом препаратів заліза			
3.	При Rh-крові у мене та Rh+ у батька дитини та відсутності АТ → введення Ig в 28–32 тиж			
4.	Я згодна на обстеження ЗАС			
5.	Я згодна на вимірювання АТ, пульсу, температури			
6.	Я пройду друге УЗД (від 18 тиж до 20 тиж+6 дн.)+ (АФП+вільний β-ХГ+естриол)			
3-й візит (19-21 тиж, після проходження 2-го УЗД)				
1.	Я згодна на обговорення моїх результатів лабораторних досліджень, які проводилися при 2-у візиті, та результатів 2-го УЗД			
2.	Я згодна на вимірювання АТ, пульсу, температури; висоти стояння дна матки та окружності живота			
3.	Я згодна на обстеження ЗАС			
4.	Я згодна на дослідження крові на ВІЛ (2) в 22–23 тиж			
4-й візит (25–26 тиж)				
1.	Я згодна на обговорення моїх результатів лабораторних досліджень, які проводилися при 3-у візиті			
2.	Я згодна на вимірювання АТ, пульсу, температури; висоти стояння дна матки та окружності живота; огляд нижніх кінцівок (на наявність варикозу)			
3.	Я згодна на проведення лабораторних досліджень (ЗАС, ЗАК, RW (2), HbsAg (2), HCV (2), б/х крові, коагулограма, тест на толерантність до глюкози)			
5-й візит (30 тиж)				
1.	Я згодна на обговорення лабораторних обстежень, які здавала при 4-му візиті			
2.	Я згодна на вимірювання АТ, пульсу, температури; висоти стояння дна матки та окружності живота; огляд нижніх кінцівок (на наявність варикозу); огляд та пальпацію молочних залоз			
3.	Я погоджуюсь на проведення КТГ плода			
4.	Я згодна на проведення лабораторних досліджень (ЗАС, ПЛ)			
6-й візит (34–35 тиж)				
1.	Я згодна на обговорення моїх результатів лабораторних досліджень, які проводилися при 5-у візиті			
2.	Я згодна на вимірювання АТ, пульсу, температури; висоти стояння дна матки та окружності живота; огляд нижніх кінцівок (на наявність варикозу)			
3.	Я погоджуюсь на проведення КТГ плода			
4.	Я згодна на проведення лабораторних досліджень (ЗАС, кров на ВІЛ (3), б/п з піхви на β-гемолітичний стрептокок)			
5.	Я пройду третє УЗД з доплерометрією			
7-й візит (38 тиж)				
1.	Я згодна на обговорення моїх результатів лабораторних досліджень, які проводилися при 6-у візиті			
2.	Я погоджуюсь на проведення КТГ плода			
3.	Я згодна на обстеження ЗАС			
4.	Я хочу, щоб мені провели гінекологічний огляд на зрілість пологових шляхів			
8-й візит (40 тиж)				
1.	Я згодна на обговорення моїх результатів лабораторних досліджень, які проводилися при 7-у візиті			
2.	Я погоджуюсь на проведення КТГ плода			
3.	Я згодна на обстеження ЗАС			
4.	Я хочу, щоб мені провели гінекологічний огляд на зрілість пологових шляхів			
9-й огляд (41 тиж)				
1.	Я згодна на обговорення моїх результатів лабораторних досліджень, які проводилися при 8-у візиті			
2.	Я погоджуюсь на проведення КТГ плода			
3.	Я згодна на обстеження ЗАС			
4.	Я хочу, щоб мені провели гінекологічний огляд на зрілість пологових шляхів			
5.	Обговорення щодо індукції пологової діяльності в разі її ненастання			

обирають пологи у пологовому будинку чи у пологовому центрі. А в Україні такої ланки, як пологовий центр, на території лікарень чи пологових будинків зовсім не існує. Хоча найнижчий рівень материнських та перинатальних ускладнень статистично саме у пологових центрах. В Австралії кількість перинатальних втрат під час домашніх пологів становить 7,1%, у пологових будинках – 5,8%, у пологових центрах – 5,3% [5].

Створення нової акушерської ланки в Україні – пологового центру – є перспективним напрямком розвитку всього акушерства. На базі Київського пологового будинку № 5 створено окремий пологовий центр, який є автономним відділенням пологового будинку. У відділенні працює окремий медичний персонал, а пологові кімнати оздоблені максимально наближено до домашніх умов. Надання невідкладної медичної допомоги матері та дитині займає декілька хвилин. Одним із умов європейських пологових центрів – це доставлення жінки в операційну за 15 хв. У даному закладі операційна знаходиться на одному поверсі з пологовим центром.

Родильный центр – новое звено акушерской помощи в Украине

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

В статье приведены данные анализа литературы по перинатальным и материнским аспектам домашних родов и родов в роддомах.

Для большинства женщин в развитых странах выбор роддома местом рождения ребенка – культурная норма. Однако рожать в роддоме – относительно недавнее явление. Во многих странах место рождения ребенка изменилось в течение XX века. Например, в Великобритании 80% женщин рожали дома в 1920-х годах, а в 2011 году – только 2,3%. В Соединенных Штатах Америки тоже наблюдалось такое явление: в 1938 г. 50% родов происходили на дому, а в 1955 г. – только 1%.

В развитых странах, таких, как Великобритания, Германия, Нидерланды, Франция, Италия, Израиль, Канада, Новая Зеландия, Австралия, и у наших географических соседей – Латвии, Венгрии и Польше уже давно работает трехступенчатая система предоставления родовспомогательной помощи. Эта система включает:

- 1) родильный дом – для женщин из группы высокого и среднего риска;
- 2) родильные центры на территории больниц или неподалеку – в них роды принимают исключительно акушерки, и в случае необходимости женщину и ребенка быстро доставят в больницу, где окажут неотложную помощь в течение считанных минут;
- 3) домашние роды – для женщин из группы низкого риска – в сопровождении опытных сертифицированных акушерок.

Создание нового акушерского звена в Украине – родильного центра является перспективным направлением развития всего акушерства. На базе Киевского городского родильного дома № 5 создан отдельный родильный центр, который является автономным отделением родильного дома. В отделении работает свой медицинский персонал, и родильные комнаты максимально приближены к домашним условиям. Оказание неотложной медицинской помощи матери и ребенку занимает несколько минут.

Ключевые слова: домашние роды, родильный центр, перинатальные аспекты, материнские аспекты.

Персоналом пологового будинку №5 разом з перинатальними психологами та доулами розроблено маршрут спостереження періоду вагітності (додаток) та створення свого (індивідуального) плану пологів.

ВИСНОВКИ

Дані аналізу літератури з перинатальних та материнських аспектів щодо домашніх пологів та пологів у пологових будинках продемонстрували, що у світі працює триступенева модель надання допомоги під час пологів, а саме: пологові будинки, пологові центри, пологи вдома із сертифікованою акушеркою. В Україні два із трьох рівнів надання акушерської допомоги відсутні. На базі пологового будинку № 5 міста Києва створено пологовий центр, який є першим в Україні закладом подібного типу. На нашу суб'єктивну думку, створення пологових центрів є перспективним та сучасним сегментом акушерської науки, який повинен розвиватися у межах нашої країни.

The maternity center is a new component of obstetric care in Ukraine

M.V. Makarenko, D.A. Govseev, I.V. Sokol, V.O. Berestovoy, R.N. Vorona

In this article, data on the analysis of literature on the perinatal and maternal aspects of the domestic labor and delivery in maternity wards are conducted.

For most women in developed countries, the choice of place of birth is maternity cultural norm. However, to give birth in a maternity room is a relatively recent phenomenon. In many countries, the change in birthplace has changed during the twentieth century. For example, in the UK, 80% of women were born in the 1920s, and in 2011, only 2.3%. The United States had a similar shift from 50% of births at home in 1938, to 1% in 1955.

In developed countries such as Great Britain, Germany, the Netherlands, France, Italy, Israel, Canada, New Zealand, Australia, and in our geographical neighbors Latvia, Hungary and Poland have long been working on a three-step system of providing maternity care. This system includes:

- 1) Maternity Hospital – for women of high and moderate risk;
- 2) maternity centers in or near the hospitals, in which only the midwives receive births, and, if necessary, the woman and the child are quickly delivered to the hospital, where they will be in urgent assistance within a few minutes;
- 3) home births – for women from a low-risk group, accompanied by experienced certified midwives.

The creation of a new obstetric link in Ukraine, the maternity center, is a promising direction for the development of all obstetrics. On the basis of Kyiv City Maternity Hospital № 5 a separate maternity center was created, which is an autonomous maternity ward office. The department has separate medical staff and maternity rooms as close as possible to home conditions. Emergency care for a mother and child takes several minutes.

Key words: home birth, maternity center, perinatal aspects, maternal aspects.

Сведения об авторах

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

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

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

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

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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Birthplace in England Collaborative Group Perinatal and maternal outcomes by planned place of birth for healthy women with low risk pregnancies: the Birthplace in England national prospective cohort study. *BMJ*. 2011;343:d7400.
2. Blix E, Huitfeldt AS, Øian P, Straum B, Kumle M. Outcomes of planned home births and planned hospital births in low-risk women in Norway between 1990 and 2007: a retrospective cohort study. *Sex Reprod Healthcare*. 2012;3:147–153.
3. Catling-Paul C, Coddington RL, Foureur MJ, Homer CS. Publicly funded homebirth in Australia: a review of maternal and neonatal outcomes over 6 years. *MJA*. 2013;198(1):616–620.
4. Cheng YW, Snowden JM, King TL, et al. Selected perinatal outcomes associated with planned home births in the United States. *Am J Obstet Gynecol*. 2013;209(4):325e1–325e8.
5. Cheyney M, Everson C, Burcher P. Homebirth transfers in the United States: narratives of risk, fear, and mutual accommodation. *Qual Health Res*. 2014 Apr; 24(4):443–56.
6. Cox KJ, Schlegel R, Payne P, Teaf D, Albers L. Outcomes of planned home births attended by certified nurse-midwives in Southeastern Pennsylvania, 1983–2008. *J Midwifery Womens Health*. 2013;58:145–149.
7. Davis D, Baddock S, Pairman S, et al. Planned place of birth in New Zealand: does it affect mode of birth and intervention rates among low risk women? *Birth*. 2011;38(2):111–119.
8. De Jong A, van der Goes BY, Ravelli ACJ, et al. Perinatal mortality and morbidity in a nationwide cohort of 529,688 low risk planned home and hospital births. *BJOG*. 2009;116:1177–1184.
9. Grünebaum A, McCullough LB, Brent RL, Arabin B, Leven MI, Chervenak FA. Perinatal risks of planned home births in the United States. *Am J Obstet Gynecol*. 2014 Oct 15; Epub.
10. Grünebaum A, McCullough LB, Sapra KJ, et al. Apgar score of zero at five minutes and neonatal seizures or serious neurologic dysfunction in relation to birth setting. *Am J Obstet Gynecol*. 2013;209:323.e1–e6.
11. Grünebaum A, McCullough LB, Sapra KJ, et al. Early and total neonatal mortality in relation to birth setting in the United States 2006–2009. *Am J Obstet Gynecol*. 2014;211:390.e1–e7.
12. Homer CS, Thornton C, Scarf VL, et al. Birthplace in New South Wales, Australia: an analysis of perinatal outcomes using routinely collected data. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2014;14:206.
13. Hutton E, Reitsma A, Kaufman K. Outcomes associated with planned home and planned hospital births in low-risk women attended by midwives in Ontario, Canada, 2003–2006: a retrospective cohort study. *Birth*. 2009;36(3):180–189.
14. Janssen PA, Saxel L, Page LA, Klein MC, Liston RM, Lee SK. Outcomes of planned home birth with registered midwife versus planned hospital birth with midwife or physician. *CMAJ*. 2009;181(6–7):377–383.
15. Jonge A, Geerts CC, van der Goes BY, Mol BW, Buitendijk SE, Nijhuis JG. Perinatal mortality and morbidity up to 28 days after birth among 743,070 low-risk planned home and hospital births: a cohort study based on three merged national perinatal databases. *BJOG*. 2014 Sep 10; Epub 2014.
16. Kataoka Y, Eto H, Iida M. Outcomes of independent midwifery attended births in birth centres and home births: a retrospective cohort study in Japan. *Midwifery*. 2013;29:965–972.
17. Kennare RM, Keirse MR, Tucier GR, Chan AC. Planned home and hospital births in South Australia 1991–2006: differences in outcomes. *MJA*. 2010;192:76–80.
18. Li Z, Zeki R, Hilder L, Sullivan EA. Australia's Mothers and Babies 2011. [Accessed February 13, 2015].
19. Lindgren H, Radestad I, Christensson K, Hildingsson I. Outcome of planned home births in Sweden 1992–2005. *Acta Obstet Gynaecol Scand*. 2008;87:751–759.
20. MacDorman MF, Mathews TJ, Declercq E. Trends in Out-of-Hospital Births in the United States, 1990–2012. *NCHS Data Brief*. 2014;(144).
21. National Institute for Health and Welfare Births and Newborns. 2009. [Accessed February 13, 2015].
22. National Statistics Office Statistics Canada—Births 2008 Archived Content. [Accessed February 13, 2015].
23. New Zealand Ministry of Health – Maternity Tables 2011. [Accessed February 13, 2015].
24. Office for National Statistics Births in England and Wales by Characteristics of Birth 2.201
25. Van der Kooy J, Peoran J, De Graff JP, et al. Planned home compared with planned hospital births in the Netherlands: intrapartum and early neonatal death in low-risk pregnancies. *Obstet Gynecol*. 2011;118:1037–1046
26. Wax JR, Lee Lucas F, Lamont M, Pinette MG, Cartin A, Blackstone J. Maternal and newborn outcomes in planned home birth vs planned hospital births: a metaanalysis. *Am J Obstet Gynecol*. 2010;203:243e1–243e8.

Статья поступила в редакцию 05.09.2018

Спокуса кесаревим розтином

(Основні NB! модифікованої методики)

Ю.В. Герман, Д.О. Григурко
Обласна клінічна лікарня, м. Херсон

Акушерство перейшло в епоху «елективного кесарева розтину». За декілька десятиліть доволі рідкісна операція, яка покликана рятувати життя матері і дитини, стала частим і навіть повсякденним способом розродження.

Модифікована методика кесарева розтину в одночасному виконанні двох хірургів є удосконаленим оперативним втручанням. Особливості її виконання свідчать, що безпека даної операції стає вищою.

Ключові слова: кесарів розтин, модифікація, хірургічна техніка, удосконалення, безпека.

Роль кесарева розтину за останнє століття була переглянута: раніше його виконували дуже рідко, виключно в критичних випадках, тільки як «операцію відчаю». Сьогодні це доволі поширене оперативне втручання, яке інколи виконується навіть без наявних на те медичних показань. З плином часу знизилась небезпека кесарева розтину, насамперед щодо материнської смертності. Частота виконання даної операції зросла у всьому світі. Багато складових підвищили безпеку та розширили показання до її проведення (Кесарів розтин: «Безпечний вихід чи загроза майбутньому», M.Oden, 2006)

Розвиток хірургічної техніки кесарева розтину має тривалу історію. Перший достовірний і документально підтверджений кесарів розтин було виконано у 1610 році хірургом Ієремієм Траутманном із Віттенберга (Німеччина). У 1769 році французький хірург М. Лебас першим запропонував ушивати рану на матці – основну причину смертності під час операції, але його ідея знайшла підтримку лише через століття. Фердинанд Кехрер із Хідельберга зробив неоціненний внесок у розвиток методики кесарева розтину. У 1881 році він виконав поперечний розріз у нижньому матковому сегменті – аналогічно тому, як це виконують сьогодні. У 1888 році Мьордох Камерон у Королівському пологовому будинку (Глазго, Англія) почав роботу з виконання планового кесарева розтину у пацієнок з рахітом (фото 1).

У 1990 році група лікарів на чолі з Майклом Старком із єрусалимської лікарні Міслав-Ладах розробила техніку, засновану на так званому розрізі за Джоелом–Коеном. Методика кесарева розтину (Joel–Cohen–Stark incision) істотно обмежує використання ріжучих інструментів, основна частина



Фото 1. Перші три випадки виконання планового кесарева розтину у пацієнок з рахітом зі значними деформаціями таза (підвіконня, на якому стоять горщики з квітами, має висоту близько 1 м)

маніпуляцій виконується руками – це зменшує тривалість операції (до 20 хв) та крововтрату (до 300 мл).

У 2015 році у Херсонській обласній клінічній лікарні Юрієм Германом була запропонована модифікація кесарева розтину за М. Stark у виконанні двох хірургів, основний зміст якої полягає у швидкій ліквідації джерела кровотечі за рахунок одночасного ушивання матки з двох боків. Тим самим знижується об'єм крововтрати, який сьогодні можна прирівняти до крововтрати у фізіологічних пологах (200–250 мл) і скорочується тривалість операції (8–15 хв), що має низку переваг, зазначених нижче та ще раз підтверджує доцільність та ефективність даної методики.

Одним із основних завдань модифікованої методики – виключити дії, у виконанні яких немає потреби. Будь-яка операція складається з нюансів, тому є сенс розповісти про основні NB! кожного етапу кесарева розтину.

NB! Передопераційно (за 10–15 хв до розрізу) внутрішньовенно ввести транексамову кислоту 1,0 г, щоб зменшити об'єм крововтрати під час операції.

Перший етап – лапаротомія. Якщо даній операції попередньо не передував нижньосерединний розріз, то найчастіше шкіру розсікають горизонтально над лоном за нижньою складкою шкіри довжиною до 10 см, яка візуально є чітким орієнтиром.

NB! На сьогодні гіперстенічну конституцію тіла у вагітних фіксують усе частіше, тому нижньосерединна лапаротомія не є зручним доступом та не пришвидшує час входження у черевну порожнину у разі ургентної ситуації, не покращує



Фото 2



Фото 3



Фото 4

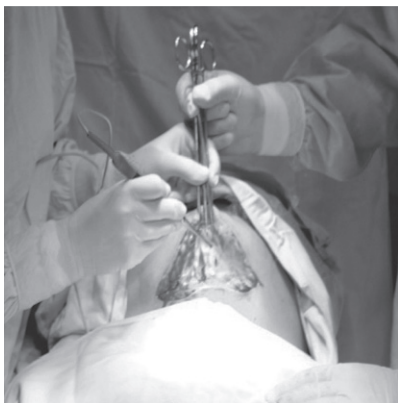


Фото 5

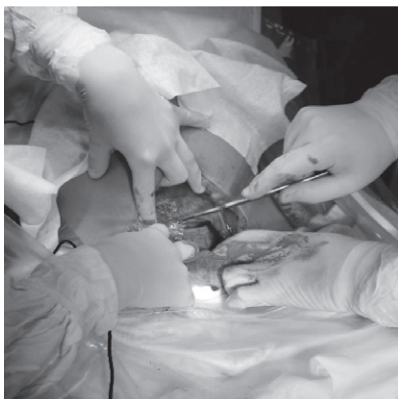


Фото 6



Фото 7

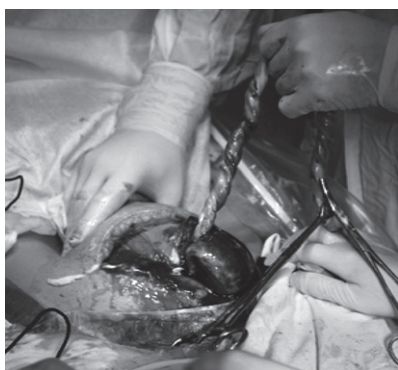


Фото 8



Фото 9



Фото 10

швидкість та зручність у вилученні плода і створює труднощі на етапах ушивання. З урахуванням поздовжнього розрізу та надмірної маси тіла збільшується навантаження на всі шари передньої черевної стінки – зі збільшенням довжини розрізу збільшується об'єм ранової поверхні та ризик можливих гнійно-септичних ускладнень.

NB! Давно вже відома відповідь на питання: скальпелем чи пальцями? Щоб зменшити травматизацію тканин та уникнути поранення кровеносних судин для доступу до очеревини розсічення підшкірної клітковини і апоневрозу виконують скальпелем не за всією довжиною, а **лише** на 2–3 см чітко за середньою лінією (фото 2). Ножиці для розрізання апоневрозу не використовують, входження в очеревину має бути виконане вказівним пальцем максимально уверх (фото 3), ніби гаком підчіплюють та проривають, з подальшим розтягненням всіх шарів (угору та вбік), щоб не порушити цілісність

суміжних органів та зберегти відповідну анатомію судин) (фото 4). Кожен надріз відповідного шару тканини відбувається дещо вище попереднього, що слугує профілактикою виникнення гриж.

NB! Не потрібно використовувати затискачі на апоневроз, також немає потреби у його відсепаруванні від м'язів, оскільки за рахунок підвищеної необґрунтованої травматизації збільшується ризик утворення між'язевих гематом, порушення анатомії, посилюються больові відчуття у породіллі у післяопераційний період (фото 5).

NB! Немає потреби обкладати матку серветками: вони не вбережуть черевну порожнину від певної кількості навколоплідних вод, але підвищиться ризик виникнення спайкових процесів, а ще гірше – інфекційно-септичних у разі помилкового підрахунку та залишенні їх у черевній порожнині.

Другий етап – розріз на матці. Проводять у нижньому матковому сегменті без попереднього відсепарування plica vesicouterina. Хірург виконує поперечний розріз довжиною 2–3 см і двома вказівними пальцями розтягує рану вбік та угору до відповідних розмірів (фото 6, 7).

NB! Від моменту лапаротомії до вилучення новонародженого минає у середньому 1,5–2 хв, що є особливо актуальним у разі порушення серцевої діяльності плода (МКБ-10 – O 68.0).

Після народження немовля відбувається імітація активного ведення третього періоду пологів – відокремлення посліду шляхом підтягування за пуповину та зовнішній масаж



Фото 11



Фото 12

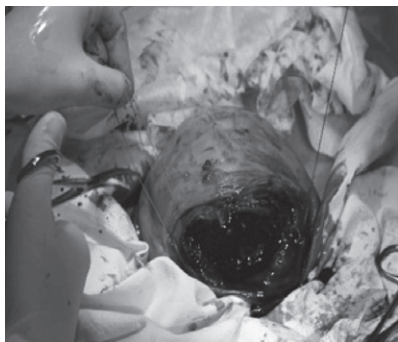


Фото 13

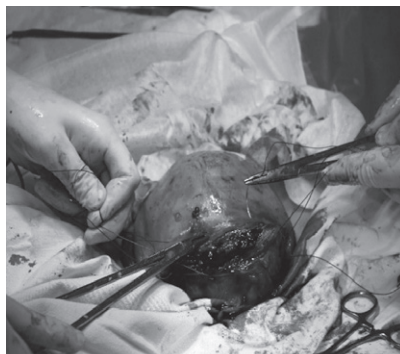


Фото 14



Фото 15

матки через передню черевну стінку (фото 8).

NB! Інструментальний кюретаж не виконують (фото 9), не кажучи вже про потребу у «митті» матки. Немає необхідності та обґрунтованості даної маніпуляції, оскільки це створює лише додаткову ятрогенну травму, виникнення синехій у майбутньому. Очистити матку та у разі потреби вилучити оболонки, які залишилися, успішно можна більш бережним шляхом – серветкою (фото 10).

Третій етап – ушивання матки.

Проводять виведення матки на передню черевну стінку – екстеріоризація

(фото 11). Зручність полягає у тому, що вся матка у даному випадку знаходиться у полі зору. Тобто покращується її візуалізація, тим самим створюються умови більш надійного накладання швів, що сприяє зменшенню крововтрати та ризику виникнення гематом.

NB! Під час проведення екстеріоризації знову зникає необхідність у накладанні затискачів – додатковій ятрогенній



Фото 16



Фото 17

травмі. Виведення матки дозволяє швидше забезпечити адекватний гемостаз (фото 12).

NB! У разі використання модифікованої методики кесарева розтину у виконанні двох хірургів основне джерело кровотечі ліквідується швидко (за 1–1,5 хв). За рахунок того, що ушивання матки починається одномоментно з двох кутів рани, відразу знижується ризик виникнення гематом, або відбувається швид-

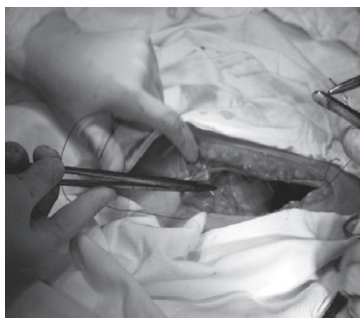


Фото 18



Фото 19



Фото 20



Фото 21



Фото 22



Фото 23

ке їх прошивання. Роблять однорядний безперервний вікриловий шов, який накладають **лише** з гемостатичною метою. Не потрібно надмірно затягувати нитку чи застосовувати ішемізовану методику ушивання (шов Ревердена та ін.), оскільки це призводить до ризику формування істмікоцелю та виникнення ускладнень у разі повторної операції у майбутньому (фото 13, 14, 15).

NB! За рахунок екстеріоризації у зручних умовах відбувається осушення заднього склепіння. Після повернення матки у вихідне положення необхідно виконати ревізію шва, оскільки анатомію органа було змінено (фото 16).

NB! Не потрібно витрачати час на укладання сальника на матку, його положення з рухом хворої буде змінено, підвищиться ризик виникнення спайкових процесів (фото 17).

NB! Немає необхідності в ушиванні м'язів, оскільки це призведе до виникнення больового синдрому у післяпологовий період, тривалого малорухливого способу життя, застосування знеболювальних препаратів (див. фото 17).

NB! Відсутня потреба в ушиванні очеревини. Доведено, що з'єднання тканин відбувається протягом доби.

Четвертий етап – ушивання апоневрозу. Виконують за аналогією однорядним безперервним вікриловим швом з двох боків одночасно. У разі гіперстенічної тілобудови роділлі апоневроз краще ушивати швом Ревердена, оскільки за



Фото 24



Фото 25

рахунок надмірної маси тіла збільшується навантаження на передню черевну стінку (фото 18, 19, 20).

П'ятий етап – ушивання шкіри. Нитки після ушивання апоневрозу не зрізають, хірурги починають внутрішньошкірний шов від центру до країв рани (фото 21, 22, 23).

NB! У роділь з надмірною масою тіла шкіру краще ушити окремими рапідовими швами з використанням дренажу (фото 24, 25).

Тривалість модернізованої операції кесарева розтину з урахуванням зазначених вище нюансів становить від 8 до 20 хв. Етапи оперативного втручання відповідають вимогам клінічних протоколів МОЗ України.

ВИСНОВКИ

На підставі раніше викладеного матеріалу, з урахуванням усіх переваг даної модифікації є доцільним та ефективним застосування її в акушерській практиці.

Искушение кесаревым сечением (Основные NB! модифицированной методики) Ю.В. Герман, Д.А. Григурко

Акушерство перешло в эпоху «selective caesarean section». За несколько десятилетий довольно редкая операция, которая призвана спасти жизни матери и ребенка, стала частым и даже обычным способом родоразрешения.

Модифицированная методика кесарева сечения с участием одновременно двух хирургов является усовершенствованным оперативным вмешательством. Особенности ее выполнения свидетельствуют, что безопасность данной операции становится выше.

Ключевые слова: кесарево сечение, модификация, хирургическая техника, усовершенствования, безопасность.

The temptation of cesarean section (Basic NB! Modified Techniques) Yu. V. Herman, D. O. Grigurko

Obstetrics has changed in an era of «selective caesarean section». In a few decades, a rather rare operation, designed to save the lives of the mother and the baby, has become a frequent and even casual way of giving birth.

The modified cesarean section technique, performed simultaneously by two surgeons, is an advanced surgical intervention. The peculiarities of its implementation indicate that the risks associated with this surgery are decreased.

Key words: cesarean section, modification, surgical technique, perfection, safety.

Сведения об авторах

Герман Юрий Витальевич – Херсонская областная клиническая больница, 73000, г. Херсон, пр. Ушакова, 67

Григурко Дарья Александровна – Кафедра акушерства и гинекологии № 1 Одесского национального медицинского университета, 65082, г. Одесса, пер. Валиховский, 2. E-mail: daria.gyndoc@gmail.com

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Оперативное акушерство Манро Керра/ Под общ. Ред. М.А. Курцера. Перевод сангл. П.И. Медведевой-М.: Рид Элсивер, 2015. – 392 с.: ил., 19,0 см. – Перевод издания Muplo Kerr's Operative Obstetrics, 11th Ed.- ISBN978-5-91713-062-0. с.161-165.
2. Кесарево сечение: Безопасный выход чи загроза майбутньому? / Издательский дом: Междуна-

родная школа традиционного акушерства. – М.: Оден, 2006. – 272 с.

3. Dedes I, Schäffer L, Zimmermann R, Burkhardt T, Haslinger C. Outcome

and risk factors of cesarean delivery with and without cesarean myomectomy in women with uterine myomas. Arch Gynecol Obstet. 2017; 295(1): 27–32.

Статья поступила в редакцию 04.08.2018

Оптимізація лікувально-діагностичного алгоритму при психогенній аменореї з позиції міждисциплінарного підходу

З.М. Веденєєва, І.В. Прима, В.М. Гончаренко, Ю.В. Кравченко

Клінічна лікарня «Феофанія», м. Київ

Мета дослідження: оптимізація лікування хворих з після-стресовими порушеннями менструальної функції шляхом ведення патогенетичної комплексної терапії з позиції міждисциплінарного підходу.

Матеріали та методи. Було обстежено 54 жінки у віці 19–37 років з психогенною аменореєю (ПА) – основна група. До контрольної групи увійшли 25 практично здорових пацієнток у віці від 18 до 35 років.

Результати. Визначено варіанти гормональних порушень за даної патології, проведений аналіз результатів електроенцефалографії та дослідження індивідуальної та реактивної тривожності у пацієнток з ПА. Встановлена наявність трьох патогенетичних варіантів гормональних порушень, що стало критерієм запропонованого диференційованого патогенетичного лікування.

Заключення. Особливості патогенезу психогенної аменореї, складність нейроендокринних та гормональних порушень свідчать про необхідність міждисциплінарного підходу в обстеженні, лікуванні та реабілітації даної категорії хворих із залученням суміжних спеціалістів – невропатолога та психотерапевта.

Ключові слова: аменорея, стрес, Ноофен®, Циклодинон, електроенцефалографія, реактивна тривожність, індивідуальна тривожність, гіперпролактинемія, гіперкортизолемія.

Сьогодні великий інтерес викликають дослідження з оцінювання впливу стресових факторів на репродуктивну сферу людини. Сучасний напружений ритм життя зумовлює різке підвищення психоемоційних навантажень на людину, що пов'язані з процесом сприймання та аналізом інформації, складністю прийняття рішення, порушенням режиму праці та відпочинку [6, 20, 21].

За даними ВООЗ, кожна четверта людина на Землі має стрес-індуковані проблеми зі здоров'ям і, за прогнозами спеціалістів, до 2020 року ця патологія посідає друге місце за частотою, поступаючись тільки серцево-судинним захворюванням [11, 5].

Як і багато тисяч років тому, наш організм відповідає на складні життєві ситуації миттєвою реакцією нервової системи з включенням психічної, гормональної та репродуктивної сфер. Здатність регуляторних систем мобілізувати необхідні функціональні резерви, забезпечувати фізіологічний захист організму від впливу стресу дозволяє зберігати гомеостаз та підтримувати стан адаптації. Дослідженнями вітчизняних та закордонних вчених доведено, що під час стресу порушуються різні фізіологічні функції організму, у тому числі репродуктивної системи [8].

Крім того, у зв'язку з підвищенням стресового впливу на жінок у сучасному суспільстві кількість стрес-індукованих порушень репродуктивної системи з кожним роком збільшується, що надає цій проблемі соціальної значущості. Вивчення впливу емоційного стресу, розроблення методів діагностики та лікування стрес-зумовленої патології, у тому числі жіночої статевий системи, є цілим напрямком сучасної медичної науки [12, 15, 16].

Конституційно-типологічні особливості ЦНС, індивідуальні особливості, психоемоційні фактори різною мірою можуть бути задіяні у порушенні інтегративних церебральних систем надсегментарного рівня, як наслідок – гормональні та соматичні порушення [1, 3]. Різноманітність психогенних впливів у сучасних умовах супроводжується збільшенням кількості афективних розладів у жінок і потребує широкого застосування клініко-психологічного методу для визначення механізмів виникнення центральних порушень у разі розвитку гінекологічних захворювань. Одним із проявів стрес-залежного порушення менструального циклу є психогенна аменорея (ПА), яка проявляється відсутністю менструації протягом шести та більше місяців під дією різних психічних впливів – тяжких стресів і нервово-психічних навантажень [4].

Розглядаючи патогенні механізми виникнення даної патології важливо зазначити, що в умовах стресу кора головного мозку намагається компенсаторно зменшити тяжкість його впливу шляхом секреції структурами головного мозку власних (ендогенних) опіатів – речовин, які нівелюють стресовий вплив [19]. Виділення опіатів спричинює каскадні зміни гормональних взаємовідносин у гіпоталамо-гіпофізарно-наднирковозалозній системі. Спостерігається підвищення активності опіоїдергічної системи і збільшення синтезу ендорфінів, підвищення синтезу кортикотропін-рилізинг-гормону, що зумовлює активізацію кори надниркових залоз з підвищенням синтезу і секреції кортизолу. Це призводить до пригнічення секреції гонадотропін-рилізинг-гормону (ГнРГ), зниження рівня лютеїнізуючого та фолікулоstimульовального гормонів [13, 14].

Одним із патогенетичних проявів стрес-реакції жіночого організму є функціональна гіперпролактинемія, яка посилює гіпоталамо-гіпофізарну дисфункцію, спричинює зниження синтезу та секреції ГнРГ, порушуючи чутливість гіпоталамуса до естрогенів, знижує секрецію прогестерону жовтим тілом, зумовлюючи тим самим пригнічення репродуктивної функції жінки [1, 17, 18].

У зв'язку з цим під час розроблення методів лікування стрес-індукованої патології особливе значення мають дослідження фармакологічного впливу на нейромедіаторні системи, які активно беруть участь у реакції організму на психоемоційні стреси [19]. Психофармакологічні дослідження встановили, що можливість регуляції первинних проявів емоційно-стресових реакцій – тривожності, страху, пов'язаного з певними групами нейрорецепторів (серотонінових, ГАМК-бензодіазепінових, дофамінових), дозволяє розробити нові патогенетичні підходи у лікуванні даної патології.

Однак, на наш погляд, відкритим залишається питання застосування антидепресантів та нейролептиків, які посилюють гальмування гонадотропної функції гіпофіза та у зв'язку з чим після їхньої відміни часто спостерігається відсутність відновлення менструальної функції, що свідчить про необхідність перегляду тактики подальшого лікування та нових підходів у лікуванні.

Показники гормонального профілю в обстежених хворих до лікування

Показник	Основна група			Контрольна група, n=25
	1-а, n=24	2-а, n=17	3-я, n=13	
Пролактин, нг/мл	61,7±6,2*	20,8±2,2	54,2±5,8*	17,4±1,8
ДГЕАС, мкг/дл	162,9±8,4*	154,2±6,8	182,7±9,1*	143,8±7,2
ЛГ, од/л	3,1±0,2*	3,4±0,4*	4,2±0,5*	8,7±0,5
ФСГ, од/л	5,3±0,4*	6,8±0,3*	5,1±0,3*	9,3±0,6
Кортизол, мкг/дл	15,6±1,9	36,2±2,9*	51,7±3,4*	12,4±1,9
Естрадіол, пг/мл	54,2±5,2*	61,6±4,7*	51,5±6,1*	87,65±7,3
ТТГ, мкд/мл	2,1±0,1	1,7±0,2	1,6±0,2	1,7±0,3
Прогестерон, нг/мл	0,9±0,08*	1,3±0,09*	0,8±0,1*	3,2±0,1

Примітка. * – Різниця показників достовірна порівняно з контрольною групою ($p < 0,05$).

Патогенетичні механізми впливу стресу на репродуктивне здоров'я та фертильність жінки є багаторівневими та каскадними, тому розроблення нових підходів у лікуванні даної патології є актуальним напрямком сучасної гінекології.

Мета дослідження: оптимізація лікування хворих з післястресовими порушеннями менструальної функції шляхом ведення патогенетичної комплексної терапії з позиції міждисциплінарного підходу.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

У дослідження було включено 54 жінки з ПА (основна група) у віці від 19 до 37 років, які проходили лікування у Центрі жіночого здоров'я КЛ «Феофанія».

Критеріями відбору тематичних хворих були: післястресові порушення менструальної функції за типом вторинної аменореї на тлі низьких або нормальних показників гонадотропних гормонів.

Критеріями виключення були:

- наявність захворювання щитоподібної залози,
- наявність гормонпродукувальних пухлин,
- маткова форма аменореї,
- дефіцит маси тіла (індекс маси тіла менше 18,5),
- ожиріння (індекс маси тіла більше 30).

До контрольної групи увійшли 25 практично здорових жінок у віці від 18 до 35 років.

Усім пацієнткам проводили обстеження, яке включало:

- вивчення даних анамнезу,
- вимірювання антропометричних даних,
- загальноклінічне, лабораторне, ультразвукове дослідження органів малого таза.

Також імуноферментним методом визначали у плазмі крові рівні фолікулостимулювального гормону (ФСГ), лютеїнізуючого гормону (ЛГ), естрадіолу, прогестерону, пролактину, дигідроепіандростерону сульфату (ДГЕАС), кортизолу, тиреотропного гормону (ТТГ). Беручи до уваги стрес-індукований характер порушення менструальної функції, пацієнтки були проконсультовані невропатологом, психотерапевтом з проведенням профільного тестування. Проводили дослідження стану ЦНС електроенцефалографічним методом (ЕЕГ) з використанням системи Nicolet (США), МРТ головного мозку.

Для визначення рівня тривожності пацієнток застосовували шкалу індивідуальної та реактивної тривожності Спілбергера–Ханіна. Під час аналізу результатів дослідження використовували відповідний ключ.

Оброблення даних виконували за допомогою програми SPSS 11.5 Windows. Оцінювання достовірності відмінностей середніх та відносних величин проводили з використанням стандартних методів варіаційної статистики.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Результати вивчення особливостей гормонального профілю хворих з ПА засвідчили наявність декількох варіантів порушення гормональних взаємовідносин, що дозволило розподілити пацієнток на три основні групи.

Установлено, що у 24 (44,4%) пацієнток (1-а група) рівень пролактину перевищував показники контрольної групи у 3,6 разу, при цьому рівень кортизолу відповідав нормі. Показники ЛГ та ФСГ відповідали нормі, але були нижчими, ніж показники контрольної групи (табл. 1).

Ізольоване підвищення кортизолу у крові на тлі нормальних значень пролактину виявлено у 17 (31,5%) пацієнток (2-а група), при цьому рівні ЛГ та ФСГ відповідали нормі, як і у пацієнток 1-ї групи, але були нижчими порівняно з показниками контрольної групи.

Поєднане підвищення рівня пролактину та кортизолу спостерігалось у 13 (24,1%) пацієнток з ПА, ця категорія хворих увійшла до 3-ї групи дослідження. Рівень пролактину у даній групі перевищував показники контрольної групи у 3,1 разу, кортизолу – у 4,3 разу, рівні ЛГ та ФСГ були нижчими за рівні у контрольній групі в 2,1 та 1,8 разу відповідно.

Вивчення рівня естрадіолу у трьох основних групах засвідчило зниження рівня даного гормону порівняно з контрольною групою у 1,5–1,6 разу. Подібна тенденція спостерігалась під час оцінювання рівня прогестерону, фіксували зниження його рівня у хворих з ПА в 1,3–1,6 разу порівняно з контрольною групою.

Виявлені особливості порушення гормонального гомеостазу у жінок з ПА дають змогу припустити, що зниження рівнів ЛГ та ФСГ на тлі підвищення рівнів кортизолу та пролактину є результатом підвищення активності опіоїдергічних та дофамінергічних нейронів.

Беручи до уваги той факт, що у патогенезі ПА значну роль відіграє дезорганізація гіпоталамічних та екстрагіпоталамічних структур головного мозку, були проведені додаткові дослідження функції ЦНС. Результати ЕЕГ-дослідження у стані спокою продемонстрували наявність неспецифічних ознак активації стовбурових структур у осіб трьох основних груп. Для хворих з ПА були характерні ознаки епілептоїдної активності – у 3 (12,5%) пацієнток 1-ї групи, у 1 (5,8%) пацієнтки з 2-ї групи. У 3-й основній та контрольній групах цієї електроенцефалографічної ознаки не спостерігалась.

Зниження амплітуди та індексу альфа-риту фіксували у 18 (75%) пацієнток 1-ї групи, у 15 (88,2%) пацієнток 2-ї групи та в 11 (84,6%) – 3-ї групи, при цьому у 5 (20%) жінок контрольної групи також спостерігали подібний характер альфа-риту. Домінування «спалахів» високоамплітудної, поліморфної активності, включаючи альфа- і тета-ритм, встановлено у 6 (25%) пацієнток 1-ї групи, у 7 (41,1%) пацієнток 2-ї групи та у 4 (30,7%) – 3-ї групи. У контрольній групі за-

Показники ЕЕГ-профілю в обстежених хворих до лікування, n (%)

Показник	Основна група			Контрольна група, n=25
	1-а, n=24	2-а, n=17	3-я, n=13	
Ознаки епілептоїдної активності	3* (12,5)	1* (5,8)	0	0
Зниження амплітуди та індексу альфа-ритму	18* (75)	15* (88,2)	11* (84,6)	5 (20)
Домінування «спалахів» високоамплітудної поліморфної активності, включаючи альфа- та тета-ритм	6* (25)	7* (41,1)	4* (30,7)	1 (4)
Порушення регулярності та рівномірності зонального розподілу основного кіркового ритму	21* (87,5)	16* (94,1)	10* (76,9)	4 (16)
Розширення діапазону реакції засвоєння ритму при фотостимуляції	22* (91,6)	15* (88,2)	12* (92,3)	0
Ознаки міжсферної асиметрії	24* (100)	17* (100)	13* (100)	4 (16)

Примітка: * – Різниця показників достовірна порівняно з контрольною групою ($p < 0,05$).

значена вище електроенцефалографічна ознака виявлена в 1 (4%) жінки. Порушення регулярності та рівномірності зонального розподілу основного кіркового ритму спостерігалось у 21 (87,5%) пацієнтки 1-ї групи, у 16 (94,1%) – 2-ї та у 10 (76,9%) – 3-ї груп, при цьому у контрольній групі цей показник становив 4 (16%) випадки. Отже, спостерігалось збільшення відсотку пацієнток з даною електроенцефалографічною ознакою при ПА в 4,7–5,8 разу (табл. 2).

Подібна тенденція спостерігалась під час виявлення міжпівкулевої асиметрії – збільшення кількості хворих у 3–6 разів у трьох основних групах порівняно з контрольною групою, що було маркером підвищеного психоемоційного напруження. Отримані дані свідчать, що при ПА спостерігаються ЕЕГ-ознаки активації стовбурових структур головного мозку, ознаки півкулевої асиметрії з активністю правої півкулі.

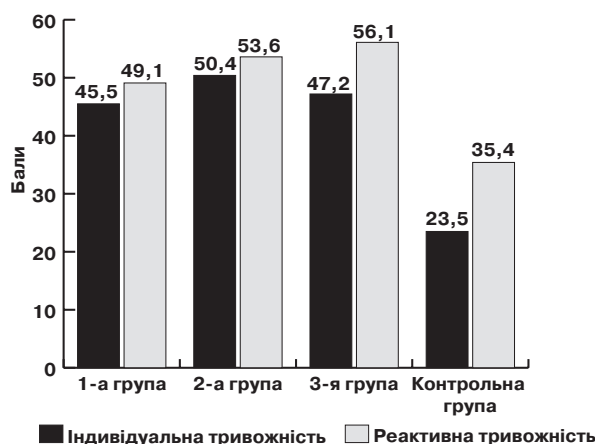
Результати психологічного тестування за шкалою Спілбергера–Ханіна продемонстрували високий рівень індивідуальної та реактивної тривожності в основних групах порівняно з показниками контрольної групи (мал. 1).

Патопсихологічні зміни проявлялися у формі наростаючої асенізації, посилення індивідуально-конституційної тривожності, стійкості дистимічних реакцій, зниження самоусвідомлення про стан свого здоров'я. Спостерігалась висока частота проявів підозрливості, тривожності, стриманості. Оцінювання у балах реактивної та індивідуальної тривожності констатувало збільшення даного показника у трьох основних групах в 1,5–2,4 разу порівняно з контрольною групою.

Другим етапом нашого обстеження стало впровадження диференційного підходу у лікуванні на підставі виявлених патогенетичних варіантів розвитку ПА. З урахуванням провідної ролі стресу в етіології ПА першим етапом лікування було: усунення стрес-стимулювальних факторів, нормалізація режиму праці та відпочинку, повноцінне харчування. Пацієнткам усіх груп була призначена короткочасна гіпнотерапія (5 сеансів), яку проводили амбулаторно у групах по 5–6 осіб.

З метою зниження рівня пролактину був призначений у лікуванні екстракт *Vitex agnus castus* – препарат Циклодинон, необхідність застосування якого була зумовлена наявністю дофамінергічної активності.

Ураховуючи дані показників ЕЕГ, високий рівень кортизолу та підвищений рівень індивідуальної та реактивної тривожності у пацієнток з ПА, ми вважали за необхідне застосувати антистресову терапію препаратом Ноофен® (γ -аміно- β -



Примітка: Різниця показників достовірна (порівняно з контрольною групою; $p < 0,05$)
Мал. 1. Психологічні характеристики обстежених пацієнток до лікування (за шкалою Спілбергера–Ханіна), бали

фенілмасляної кислоти гідрохлорид) виробництва «Олайн-фарм» (Латвія).

Численні дослідження як зарубіжних, так і вітчизняних авторів підтверджують, що Ноофен® є важливою складовою лікування стрес-індукованих станів у сучасній психоневрологічній практиці [11, 12, 20]. Саме нейромедіаторний механізм його дії зумовлює відновлення балансу між процесами збудження та гальмування, що дозволяє нормалізувати стан ЦНС: усунути психоемоційне напруження, тривожність, емоційну лабільність, покращити стан емоційної сфери.

Спираючись на фармакологічні властивості Циклодинону та Ноофену®, нами був запропонований диференційований підхід у лікуванні ПА.

Так, хворі 1-ї групи з високим рівнем пролактину, а також хворі 3-ї групи з високим рівнем пролактину та кортизолу отримували комбіновану терапію, яка включала Циклодинон по 40 крапель 1 раз на добу протягом трьох місяців у поєднанні з Ноофеном® 500 мг 2 рази на добу перорально протягом шести тижнів. Пацієнткам 2-ї групи з ізольованим підвищенням рівня кортизолу призначали Ноофен® 500 мг 2 рази на добу перорально протягом шести тижнів.

Показники гормонального профілю в обстежених хворих після лікування

Показник	Основна група			Контрольна група, n=25
	1-а, n=24	2-а, n=17	3-я, n=13	
Пролактин, нг/мл	20,1±2,3	18,6±1,9	22,1±6,9	17,4±1,8
ДГЕАС, мкг/дл	151,6±7,5	145,8±7,2	163,5±8,4	143,8±7,2
ЛГ, од/л	7,6±1,1	8,7±0,9	8,1±1,8	8,7±0,5
ФСГ, од/л	10,5±1,5	9,8±1,4	9,8±1,5	9,3±0,6
Кортизол, мкг/дл	14,5±1,2	17,5±1,8	16,7±2,1	12,4±1,9
Естрадіол, пг/мл	79,3±4,8	68,1±3,5	80,1±3,1	87,6±7,3
ТТГ, мкд/мл	2,1±0,1	1,4±0,2	1,6±0,2	1,7±0,3
Прогестерон, нг/мл	1,6±0,09*	1,9±0,1*	2,2±0,7*	3,2±0,1

Примітка. * – Різниця показників достовірна порівняно з контрольною групою (p<0,05).

Таблиця 4

Показники EEG-профілю в обстежених хворих після проведеного лікування, n (%)

Показник	Основна група			Контрольна група, n=25
	1-а, n=24	2-а, n=17	3-я, n=13	
Ознаки епілептоїдної активності	1 (4,1)	0	0	0
Зниження амплітуди та індексу альфа-ритму	6* (25)	3 (17,6)	3 (23,1)	5 (20)
Домінування «спалахів» високоамплітудної поліморфної активності, включаючи альфа- та тета-ритм	1 (4,1)	2* (11,7)	2* (15,4)	1 (4)
Порушення регулярності та рівномірності зонального розподілу основного кіркового ритму	5* (20,8)	3 (17,6)	2 (15,4)	4 (16)
Розширення діапазону реакції засвоєння ритму при фотостимуляції	1 (4,1)	0	2 (15,4)	0
Ознаки міжсферної асиметрії	6* (25)	4 (23,4)	4 (30,8)	4 (16)

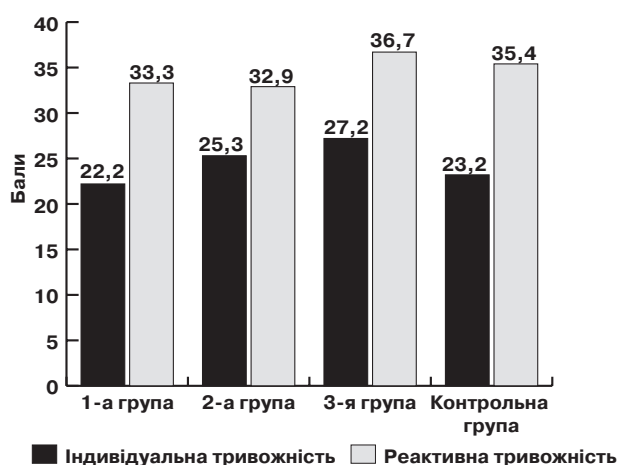
Примітка. * – Різниця показників достовірна порівняно з контрольною групою (p<0,05).

У літературі широко обговорюється питання про використання при ПА циклічної гормонотерапії з послідовним призначенням естрогенів та прогестинів. Однак ця терапія не впливає на патогенетичні ланки патологічного стану, у зв'язку з чим часто після проведених декількох циклів лікування аменорею діагностують повторно. З іншого боку, ми вважали за необхідне після проведення гормонального скринінгу (виключення гіперпролактинемії, зумовленої пухлиною), ультразвукового дослідження органів малого таза у хворих з ПА у динаміці (оцінювання М-еха, фолікулометрія), виконання прогестеронової проби (Дуфастон 10 мг 2 рази на день перорально протягом 10 днів) на тлі призначеної терапії у трьох основних групах.

Результати досліджень продемонстрували, що відновлення менструальної функції на тлі диференційованого лікування спостерігалось у 23 (95,8%) пацієток 1-ї групи, у 17 (100%) пацієток 2-ї групи та у 12 (92,4%) пацієток 3-ї групи. Критерієм відновлення менструальної функції вважали: наявність регулярного менструального циклу після проведеного лікування протягом 6 міс.

Дослідження гормонального профілю після проведеного лікування встановило нормалізацію гормональних взаємовідносин, зниження рівнів пролактину та кортизолу, підвищення рівнів естрадіолу, прогестерону, ЛГ та ФСГ (табл. 3). Зниження рівня пролактину спостерігалось у 1-й групі у три рази, у 3-й групі – у 2,8 разу. Дані повторної EEG засвідчили зменшення відсотку пацієнтів з патологічними характеристиками (табл. 4).

Дані аналізу результатів дослідження рівнів індивідуальної та реактивної тривожності за Спілбергером–Ханінім після проведеної терапії продемонстрували їхню нормалізацію



Примітка. різниця показників достовірна (порівняно з контрольною групою; p<0,05)

Мал. 2. Психологічні характеристики обстежених пацієток після лікування (за шкалою Спілбергера–Ханініна), бали

(мал. 2). Так, рівень індивідуальної тривожності в основних групах знизився у два рази та був близький до показників у контрольній групі. Схожа тенденція спостерігалась і під час дослідження рівнів реактивної тривожності – зниження даного показника в 1,5–1,8 разу, що відповідало показникам контрольної групи.

Аналіз ефективності терапії встановив неефективність лікування у 1-й групі в 1 (4,1%) випадку та в 1 (7,6%) жінки у 3-й групі, що стало приводом для поглибленого обстеження даної категорії хворих. Було з'ясовано, що причиною аменореї було раннє виснаження яєчників, яке співпало з перенесеною стресовою ситуацією і – як наслідок – призвело до розвитку стійкої аменореї. У подальшому цим хворим була запропонована замісна гормональна терапія.

ВИСНОВКИ

Отже, проведене дослідження встановило наявність трьох патогенних варіантів гормональних порушень у жінок з психогенною аменореєю (ПА), що є критерієм вибору диференційованого лікування.

Оптимизация лечебно-диагностического алгоритма при психогенной аменорее с позиции междисциплинарного подхода

З.М. Веденева, И.В. Прима, В.М. Гончаренко, Ю.В. Кравченко

Цель исследования: оптимизация лечения больных с постстрессовыми нарушениями менструальной функции путем ведения патогенетической комплексной терапии с позиции междисциплинарного подхода.

Материалы и методы. Было обследовано 54 женщины в возрасте 19–37 лет с психогенной аменореей (ПА) – основная группа. В контрольную группу вошли 25 практически здоровых пациенток в возрасте от 18 до 35 лет.

Результаты. Определены варианты гормональных нарушений при данной патологии, проведен анализ результатов электроэнцефалографии и исследования индивидуальной и реактивной тревожности у пациенток с ПА. Установлено наличие трех патогенетических вариантов гормональных нарушений, что стало критерием предложенного дифференцированного патогенетического лечения.

Заключение. Особенности патогенеза психогенной аменореи, сложность нейроэндокринных и гормональных нарушений свидетельствуют о необходимости междисциплинарного подхода в обследовании, лечении и реабилитации данной категории больных с привлечением смежных специалистов – невропатолога и психотерапевта.

Ключевые слова: аменорея, стресс, Ноофен®, Циклодинон, электроэнцефалография, реактивная тревожность, индивидуальная тревожность, гиперпролактинемия, гиперкортизолемиа.

Ізольоване підвищення рівня пролактину або у поєднанні з підвищенням рівня кортизолу визначає необхідність проведення поглибленого обстеження з метою виключення пухлинної патології гіпофіза з наступним призначенням препарату з дофамінергічною активністю (Циклодинон) та антистресової терапії (Ноофен®) з подальшою гормональною терапією.

Виявлення підвищеного рівня кортизолу (гіперкортизолемиа) у крові у жінок з ПА свідчить про необхідність проведення антистресової монотерапії препаратом Ноофен® та гормональної терапії у подальшому.

Особливості патогенезу психогенної аменореї, складність нейроендокринних та гормональних порушень свідчать про необхідність міждисциплінарного підходу в обстеженні, лікуванні та реабілітації даної категорії хворих із залученням суміжних спеціалістів – невропатолога та психотерапевта.

Optimisation of the diagnostic and therapeutic algorithm for dealing with psychogenic amenorrhea from the standpoint of the interdisciplinary approach

Z.M. Vedeneva, I.V. Prima, V.M. Goncharenko, Yu.V. Kravchenko

The objective: was to optimize the treatment of patients with post-stress disorders of menstrual function by conducting pathogenetic complex therapy from the perspective of an interdisciplinary approach.

Materials and methods. 54 women aged 19–37 years with psychogenic amenorrhea (PA) – the main group – were examined. The control group included 25 practically healthy patients aged 18 to 35 years.

Results. The variants of hormonal disorders in this pathology are determined, the analysis of the results of electroencephalography and the study of individual and reactive anxiety in patients with PA are performed. The presence of three pathogenetic variants of hormonal disorders was established, which became the criterion of the proposed differentiated pathogenetic treatment.

Conclusion. Features of the pathogenesis of psychogenic amenorrhea, the complexity of neuroendocrine and hormonal disorders indicate the need for an interdisciplinary approach in the examination, treatment and rehabilitation of this category of patients with the involvement of related specialists – a neurologist and psychotherapist.

Key words: amenorrhea, stress, Noofen®, Cycloдинон, electroencephalography, reactive anxiety, individual anxiety, hyperprolactinaemia, hypercortisolemia.

Сведения об авторах

Веденева Зоя Михайловна – Клиническая больница «Феофания», 03143, г.Киев, ул. Ак.Заболотного, 21; тел.: (044) 259-67-47

Прима Инна Владимировна – Клиническая больница «Феофания», 03143, г.Киев, ул. Ак.Заболотного, 21; тел.: (044) 259-67-47

Гончаренко Вадим Николаевич – Клиническая больница «Феофания», 03143, г.Киев, ул. Ак.Заболотного, 21; тел.: (044) 259-67-47

Кравченко Юлия Владимировна – Клиническая больница «Феофания», 03143, г.Киев, ул. Ак.Заболотного, 21; тел.: (044) 259-67-47

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Беньюк В.О. Современные детерминанты патогенеза гиперпластических процессов эндометрия / Беньюк В.О, Гончаренко В.М., Никонюк Т.Р. // Здоровье женщины. – 2016. – № 5. – С. 89–94.
2. Венцовская И.Б., Загородняя А.С. Стресс-индуцированные нарушения репродуктивной и сексуальной функции // Репродуктивное здоровье. Восточная Европа. – 2013. – № 2. – С. 113–119.
3. Дубоссарская З.М. Теория и практика гинекологической эндокринологии. Днепрпетровск: ЧП «Лири ЛТД», 2005: 412.
4. Леонтьева Е.С. Патологическая физиология эндокринной системы: методическое пособие / Е.С. Леонтьева, Н.А. Степанова. – Минск: БГМУ, 2009. – 36 с.
5. Менделевич В.Д. Клиническая и медицинская психология: практ. рук. / В.Д. Менделевич. – М.: МЕДпресс, 2001. – 592 с.
6. Морозов В.Н. К современной трактовке механизмов стресса / В.Н. Морозов, А.А. Хадарцев // ВНМТ. – 2010. – № 1.
7. Никонов В.В. Стресс. Современный патофизиологический подход к лечению / В.В. Никонов – М., 2002. – 314 с.
8. Пшеничникова М.Г. Феномен стресса. Эмоциональный стресс и его роль в патологии / М.Г. Пшеничникова // Патол. физиол. и эксперим. терапия. – 2000. – № 2–4, 2002. – № 1–3.

НООФЕН®

(γ-аміно-β-фенілмасляної кислоти гідрохлорид)

ОРИГІНАЛЬНИЙ НООТРОПНИЙ ПРЕПАРАТ КОМПЛЕКСНОЇ ДІЇ:



НООФЕН® – світ належить мені знову !!!



стандарт якості



Інформація про лікарський засіб призначена для медичних та фармацевтичних працівників.
Р. П. № UA/3773/03/01 від 26.10.2015, № UA/3773/02/01 від 18.08.2017,
№ UA/3773/01/01 від 12.11.2015, № UA/3773/03/02 від 26.10.2015, № UA/3773/02/02 від 16.08.2017.



Протипоказання. Підвищена чутливість до компонентів препарату. Гостра ниркова недостатність. Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій. Ноофен® можна комбінувати з психотропними лікарськими засобами, зніжуючи дози Ноофену® та застосовуваних з ним лікарських засобів. Ноофен® посилює та подовжує дію снодійних, наркотичних, нейролептичних та протипаркінсонічних лікарських засобів. **Особливості застосування.** Слід дотримуватись обережності хворим з патологією травного тракту через подразливу дію Ноофену®. При тривалому застосуванні контролюють клітинний склад крові, показники функціональних печінкових проб. Препарат містить лактозу, тому пацієнтам із рідкісними спадковими формами непереносимості галактози, недостатністю лактази або синдромом глюкозо-галактозної мальабсорбції не слід застосовувати препарат. **Застосування у період вагітності або годування груддю.** Застосування Ноофену® у період вагітності або годування груддю не рекомендується. Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами. Пацієнтам, у яких під час лікування препаратом виникають сонливість, запаморочення або інші порушення з боку ЦНС слід утримуватись від керування автотранспортними засобами або роботи з іншими механізмами. **Побічні реакції.** Сонливість (на початку лікування), головний біль та запаморочення; нудота, блювота, діарея, біль в епігастральній ділянці; гепатотоксичність; алергічні реакції, включаючи висип, свербіж, кропив'янку, почервоніння шкіри; емоційна лабільність, порушення сну. **Категорія відпуску.** Табл. та Капс. 250 мг №20, Капс. 500 мг №30 Без рецепта; Пор. 100 мг №15, Пор. 500 мг №5 За рецептом. З повною інформацією про препарат можна ознайомитись в інструкції для медичного застосування препарату Ноофен®.

9. Ропотан А.Г., Оцінка факторів та прогнозування перинатальних ускладнень / Ропотан А.Г., Бенюк В.О., Щерба О.А./ Таврический медико-биологический вестник. – 2012. – С. 45–49.
10. Судаков К.В. Психоэмоциональный стресс: профилактика и реабилитация. Тер. архив. – 1997. – Т. 69, № 1. – С. 70–74.
11. Татарчук Т.Ф., Булаченко О.В., Тутченко Т.Н. Оптимизация методов лечения недостаточности лютеиновой фазы у женщин репродуктивного возраста на фоне гиперпролактинемии // Здоровье женщины, – 2008. – № 2 (34). – С. 72–77.
12. Татарчук Т.Ф. Стресс и репродуктивная функция женщины // Междунар. эндокринолог. журн. – 2006. – № 3 (5). – С. 2–9.
13. Татарчук Т.Ф. Эндокринная гинекология (клинические очерки). Часть 1 / Т.Ф. Татарчук, Я.П. Сольский. – К.: «Заповіт», 2003. – 300 с.
14. Татарчук Т.Ф., Ефименко О.А., Тутченко Т.Н. Стресс и инволюция репродуктивной системы женщины // Репродуктивное здоровье женщины. – 2007. – № 2 (34). – С. 72–77.
15. Татарчук Т.Ф. Шкала оценки переживания стресса Perceived Stress Scale (PSS): основные этапы адаптации для женского населения Украины // Зб.наук.праць Асоціації акушерів-гінекологів України. – К.: Інтермед, 2009. – С. 606–613.
16. Татарчук Т.Ф., Ефименко О.А. Современный менеджмент гиперпролактинемии // Здоровье женщины. – 2009. – № 9 (45). – С. 33–37.
17. Татарчук Т.Ф., Венцовская И.Б., Ефименко О.А. Гиперпролактинемия в практике врача гинеколога // Міжнародний ендокринологічний журнал. – 2007. – № 1 (7). – С. 40–48.
18. Chatterjee A. How stress affects female reproduction: An over! view / A. Chatterjee, R. Chatterjee // Biomedical Research. – 2009. – Vol. 20 (2). – P. 79–83.
19. Aftanas L.I. Neurophysiological correlates of induced discrete emotions in humans: an individually oriented analysis / L.I. Aftanas, N.V. Reva, L.N. Savotina, V.P. Maknev // Neuroscience and Behavioral Physiology. – 2006. – Vol. 36 (2). – P. 119–130.
20. Salam Ranabir and K. Reetu. Stress and hormones PMID: PMC3079864 Indian J Endocrinol Metab. 2011 Jan-Mar; 15(1): 18–22.

Статья поступила в редакцию 05.09.2018

Psychological and stress backgrounds of forming of premenstrual syndrome

L.V. Pakharengo

SHEE «Ivano-Frankivsk National Medical University»

The objective: of this study was to assess the type of temperament and stress load in women with premenstrual syndrome (PMS).

Materials and methods. The research included 200 women with diagnosis of PMS who formed basic group. The control group consisted of 50 women without PMS. The type of temperament was determined by Eysenck's Personality Inventory test. Level of psychoemotional stress was assessed by L. Reeder's scale.

Results. Sanguines predominated among healthy individuals. While among patients with PMS more than a third part was melancholic ($\chi^2=10.01$; $p=0.002$) and choleric persons ($\chi^2=4.19$; $p=0.04$) both, number of sanguines was in 3.20 times less compared to healthy persons ($\chi^2=29.44$; $p<0.001$). The score of neuroticism in women in basic group was significantly higher on 17.03% compared to controls ($p=0.002$). The highest rate was found in patients with the severe course of the disease – on 27.50% ($p<0.001$). The average score of psychoemotional stress in women in control group was on 10.81% higher ($p=0.01$) than in patients in basic one. That is mean the greater level of stress in individuals with PMS.

Conclusion. The following types of temperament as melancholic and choleric predominate among women with PMS ($p<0.05$). The level of neuroticism is significantly increased in patients with PMS ($p=0.002$). High level of psycho-emotional stress, which correlated with the severity of the disease is typical for this pathology ($p<0.05$). The greatest indicators of stress factor were found in patients with neuropsychical, cephalic and crisis forms of PMS.

Key words: premenstrual syndrome, temperament, stress level.

Today the psychopathological component of any disease is not only a fashionable and modern attempt to study the genesis of the pathology, but also it is the necessity that dictates the approach of treatment taking into account individual characteristics and psychological type of the person. Of particular importance in today's conditions is the increase of women's activity in society due to excessive social, professional stressful work, which requires greater forces, rapid reaction, psychological adaptation, etc. It is known that psychological symptomatology is one of the main components of the premenstrual syndrome (PMS) manifestations [4-8]. In addition to the medical risk factors for PMS formation special urgency and social preconditions such as stressful situations, living in large cities, intellectual activity become very actual. Therefore, a differential approach to certain properties of the temperament peculiarities of patients with PMS and their stress load are necessary to be studied and included in management of disease.

The objective: of this study was to assess the type of temperament and stress load in women with PMS.

MATERIALS AND METHODS

The research included 200 women with diagnosis of PMS who formed basic group. The control group consisted of 50 women without PMS. Verification of diagnosis was performed in ac-

cordance with Order № 676 of Ministry of Health of Ukraine from 31.12.2004 [2]. The diagnosis of PMS was exhibited by the presence of cyclical manifestations of disease in the luteal phase of menstrual cycle on the basis of history taking and keeping patient's self-observation diary for 2–3 menstrual cycles (R. Moos' Menstrual Distress Questionnaire). Mild PMS was diagnosed by the appearance of 3–4 symptoms in 2–10 days before menstruation with significant severity 1–2 of them, severe PMS – the presence of 5–12 symptoms in 3–14 days before menstruation, 3–4 of them are most pronounced. The form of PMS (edematous, neuropsychical, cephalic, crisis) was determined according to V.P. Smetnik's classification [3]. The clinical study was conducted on the basis of Ivano-Frankivsk Clinical Maternity Hospital.

Inclusion criteria: reproductive age (18–44 years), regular menstrual cycles, the presence of PMS, written consent of the patient. Exclusion criteria: pregnancy, lactation, disorders of menstrual cycle, focal lesions of breast, abnormal uterine bleeding of unknown etiology, acute inflammatory processes in pelvic organs, tumors of uterus and ovaries of unknown etiology, endometrial hyperplasia, genital endometriosis, severe somatic pathology in the history, organic pathology of central nervous system, mental illness, hormonal tumors, diabetes mellitus, adrenal diseases, thyroid pathology, malignant tumors in the present or in anamnesis, premenstrual dysphoric disorder, women who took psychotropic medications or hormonal therapy within the last three months.

To determine the type of temperament we used Eysenck's Personality Inventory test (EPI), which identified such types of personality as melancholic, choleric, phlegmatic and sanguine. The author used extraversion-introversion and neuroticism as indicators of the basic properties of the personality. Level of psychoemotional stress was assessed by L. Reeder's scale, which women filled in the luteal phase of the menstrual cycle. The scale consists of 7 questions, the answers to which were estimated from 0 to 4 points. A high level of psychoemotional stress was estimated by average score 1.00–1.99 points, middle level – 2.00–2.99 and low one – 3.00 points or more.

Program Statistica 6.0 was used for statistical analysis. We calculated nonparametric Mann-Whitney criterion for comparing two independent samples and criterion χ^2 . The difference between the values that were compared was considered reliable at $p<0.05$.

RESULTS AND THEIR DISCUSSION

In basic group 72 patients had neuropsychical form of PMS, 70 persons – edematous form, 33 – cephalic and 25 – crisis one. Mild PMS was diagnosed in 119 persons, severe – in 81. The average age of women in control group was 28.82 ± 0.76 years, in basic one – 30.13 ± 0.36 years ($p=0.08$). We did not find a significant difference in the place of residence of the examined women. 6 (12.00%) controls lived in rural areas, 44 (88.00%) – in the city. A similar trend was observed in the basic group, in which these figures were 27 (13.50%) and 173 (86.50%) individuals respectively.

Table 1

Types of temperament in the examined women (abs.,%)

Groups	Melancholic	Choleric	Phlegmatic	Sanguine
Control group, n=50	5 (10.00)	10 (20.00)	7 (14.00)	28 (56.00)
Basic group, n=200	68 (34.00)*	73 (36.50)*	24 (12.00)	35 (17.50)*
Edematous form of PMS, n=70	20 (28.57)*	26 (37.14)	9 (12.86)	15 (21.43)*
Neuropsychical form of PMS, n=72	27 (37.50)*	25 (34.72)	7 (9.72)	13 (18.06)*
Cephalic form of PMS, n=33	13 (39.40)*	11 (33.33)	5 (15.15%)	4 (12.12)*
Crisis form of PMS, n=25	8 (32.00)*	11 (44.00)	3 (12.00)	3 (12.00)*

Note. * – probability of the difference of indicator relative to control group (p<0.05).

Table 2

Level of psycho-emotional stress in women by L. Reeder scale

Groups	Low (abs.,%)	Middle (abs.,%)	High (abs.,%)	Average score
Control group, n=50	22 (44,00)	20 (40,00)	8 (16,00)	2,59±0,10
Basic group, n=200	52 (26,00)*	82 (41,00)	66 (33,00)*	2,31±0,05*
Mild PMS, n=119	32 (26,89)*	52 (43,70)	35 (29,41)	2,35±0,06*
Severe PMS, n=81	20 (24,69)*	30 (37,04)	31 (38,27)*	2,25±0,08*
Edematous form of PMS, n=70	23 (32,86)	28 (40,00)	19 (27,14)	2,43±0,09
Neuropsychical form of PMS, n=72	17 (23,61)*	29 (40,28)	26 (36,11)*	2,27±0,08*
Cephalic form of PMS, n=33	6 (18,18)*	15 (45,46)	12 (36,36)	2,22±0,12*
Crisis form of PMS, n=25	6 (24,00)	10 (40,00)	9 (36,00)	2,19±0,11*

Note. * – probability of the difference of indicator relative to control group (p<0.05).

We have established some differences in rate of types of the temperament between women of control and basic groups (table 1). Thus, sanguines predominated among healthy individuals. Every fifth healthy woman was choleric, the smallest number among controls were melancholic and phlegmatic persons. While among patients with PMS more than a third part was melancholic ($\chi^2=10.01$; $p=0.002$) and choleric ($\chi^2=4.19$; $p=0.04$) both, number of sanguines was in 3.20 times less compared to healthy individuals ($\chi^2=29.44$; $p<0.001$). We observed a similar tendency for women of all clinical forms of the disease – an increase in the rate of melancholic and choleric patients and the decrease in the quantity of sanguine individuals. Thus, the number of melancholics among women with different clinical groups of PMS was significantly higher in comparison with controls: with edematous form – in 2.86 times ($\chi^2=5.03$; $p=0.03$), neuropsychical one – in 3.75 ($\chi^2=10.16$; $p=0.001$), cephalic – in 3.94 ($\chi^2=8.46$; $p=0.008$) and crisis form – in 3.20 ($\chi^2=4.20$; $p=0.04$). Sanguine type of temperament was determined in patients with edematous form of PMS in 2.61 times less ($\chi^2=13.69$; $p<0.001$) in relation to healthy individuals, with neuropsychical form – in 3.10 ($\chi^2=17.38$; $p<0.001$), cephalic one – in 4.62 ($\chi^2=14.36$; $p<0.001$), crisis – 4.67 times ($\chi^2=11.55$; $p<0.001$).

The score of neuroticism in women in basic group (12.85 ± 0.27) was significantly higher on 17.03% compared to controls (10.98 ± 0.56 , $p=0.002$). This index in patients with mild PMS (11.92 ± 0.33) did not differ significantly relative to healthy individuals, as well as in persons with edematous form (12.43 ± 0.49). A moderate increase of this indicator was found in women with neuropsychical and crisis PMS – on 20.67% (13.25 ± 0.46 , $p=0.002$) and 19.85% (13.16 ± 0.64 , $p=0.008$) respectively. The highest rate was found in patients with the severe course of the disease – on 27.50% (14.00 ± 0.42 , $p<0.001$).

The results of L. Reeder' scale demonstrated that persons with PMS have significantly higher levels of psycho-emotional stress than healthy individuals (table 2). Approximately the equal number of controls had low and middle psycho-emotional stress levels (44.00% and 40.00% respectively), while the high level of stress was noted in 2.50–2.75 times less quantity of persons (16.00%). In

patients in basic group we have established another distribution of the level of psychoemotional stress – reduce amount of women with low level and the increase of the frequency with high level.

Number of controls with high level of psychoemotional stress was in 2.06 times less than persons in basic group ($\chi^2=4.76$; $p=0.03$). In patients with mild PMS high level of psychoemotional stress was established in 1.84 times more often relative to healthy individuals, with severe form – in 2.39 times ($\chi^2=6.31$; $p=0.01$). A similar trend in distribution of women towards an increase number with high level of stress and decrease quantity with low level was established in all clinical groups of PMS. The rate of patients with middle level of psychoemotional stress in these groups was similar to control one. A significant difference in 2.26 times greater ($\chi^2=4.98$; $p=0.03$) in the quantity of individuals with high level of psychoemotional stress relative to healthy persons was found among patients with neuropsychical form. It should be noted that in women with edematous PMS these indices did not reach statistical significance.

According to the results of our research, the average score of psychoemotional stress in women in control group was on 10.81% higher ($p=0.01$) than in patients in basic one (table 2). That is mean the greater level of stress in individuals with PMS. In women with mild form of the disease this indicator was on 9.27% less compared to the indicator of healthy individuals ($p=0.04$), with severe form – on 13.13% ($p=0.01$). In persons with edematous form the average score of stress did not differ statistically from the score of controls. However, patients with other clinical forms of PMS (neuropsychical, cephalic and crisis ones) were characterized by the significant decrease of this index relative to healthy individuals. In individuals with neuropsychical PMS it consisted of 87.64% ($p=0.02$) of the index of healthy women, cephalic one – 85.71% ($p=0.02$). People with a crisis form of PMS have a low average score of stress – 84.56% ($p=0.02$) of the control one.

Thus, the results of our research suggest that for the majority of women with PMS (two thirds) typical types of temperament are choleric and melancholic ($p<0.05$). These dimensions are characterized by such features as touchiness, anxiety, sensibility,

impulsivity, activity, and frequent mood changes, anxiety, prudence, closeness, pessimism, and others. While among healthy women more than half were sanguines ($p < 0.001$), which are characterized by fun, friendliness, serenity, sociability and so on. Therefore, respectively, the level of neuroticism in patients with PMS was significantly higher than in healthy persons ($p = 0.002$), although no significant difference was observed in women with mild and edematous forms compared to controls.

The stress factor, both acute and chronic forms, accompanies the daily functioning of a modern woman. Premenstrual disorders as «stress-induced pathology» were studied by I.B. Ventskivska. The scientist considers the hormonal imbalance accompanying PMS as changes in estrogen and progesterone in the luteal phase of the menstrual cycle on the background of activation of the sympathoadrenal system as a manifestation of stress and the adaptive mechanism for the activity of the pathological factor [1].

Психологические и стрессовые предпосылки формирования предменструального синдрома Л.В. Пахаренко

Цель исследования: оценка типа темперамента и уровня стресса у женщин с предменструальным синдромом (ПМС).

Материалы и методы. Двести женщин с диагнозом ПМС вошли в основную группу. В контрольную группу включены 50 женщин без ПМС. Тип темперамента определяли с помощью личностного опросника Г. Айзенка. Уровень психоэмоционального стресса оценивали по шкале Л. Ридера.

Результаты. Среди здоровых женщин преобладали сангвиники. В то время как среди пациенток с ПМС зафиксировано по одной трети меланхоликов ($\chi^2 = 10,01$; $p = 0,002$) и холериков ($\chi^2 = 4,19$; $p = 0,04$), а количество сангвиников было в 3,20 раза меньше по сравнению с контролем ($\chi^2 = 29,44$; $p < 0,001$). Показатель нейротизма среди женщин в основной группе был значительно выше – на 17,03% по сравнению со здоровыми лицами ($p = 0,002$). Наиболее высокий его уровень определен у пациенток с тяжелым течением заболевания – на 27,50% ($p < 0,001$) выше контроля. Средний бал психоэмоционального стресса у здоровых женщин был на 10,81% выше ($p = 0,01$), чем у пациенток в основной группе. Это означает более высокий уровень стресса у лиц с ПМС.

Заключение. Среди больных с ПМС преобладают такие типы темперамента, как меланхолик и холерик ($p < 0,05$). Уровень нейротизма значительно повышен у лиц с ПМС ($p = 0,002$). Высокий уровень психоэмоционального стресса, который коррелирует с тяжестью заболевания, также характерен для данной патологии ($p < 0,05$). Наиболее высокие показатели стрессового фактора были обнаружены у пациенток с нейропсихической, цефалгической и кризовой формами ПМС.

Ключевые слова: предменструальный синдром, темперамент, уровень стресса.

CONCLUSIONS

Thus, the following types of temperament as melancholic ($\chi^2 = 10.01$; $p = 0.002$) and choleric ($\chi^2 = 4.19$; $p = 0.04$) predominate among women with PMS. And quantity of sanguines was in 3.20 times less than among healthy women ($\chi^2 = 29.44$; $p < 0.001$). The level of neuroticism is significantly increased in patients with PMS ($p = 0.002$). High level of psycho-emotional stress, which correlates with the severity of the disease is typical for women with PMS ($p < 0.05$). The greatest indicators of stress factor were found in patients with neuropsychical, cephalic and crisis forms of disease. Edematous form of PMS was not associated with a significant increase in this indicator. These results are important for understanding the clinical features of PMS for the diagnosis of the complex of symptoms «psychopathological disorders» and for subsequent appropriate therapeutic measures.

Психологічні та стресові передумови формування предменструального синдрому Л.В. Пахаренко

Мета дослідження: оцінювання типу темпераменту та рівня стресу у жінок з предменструальним синдромом (ПМС).

Матеріали та методи. Двісті жінок з діагнозом ПМС увійшли до основної групи. У контрольну групу включено 50 жінок без ПМС. Тип темпераменту визначали за допомогою особистісного опитувальника Г. Айзенка. Рівень психоемоційного стресу оцінювали за шкалою Л. Рідера.

Результати. Серед здорових жінок переважали сангвиніки. Тоді як серед пацієнок з ПМС зафіксували по одній третині меланхоліків ($\chi^2 = 10,01$; $p = 0,002$) та холериків ($\chi^2 = 4,19$; $p = 0,04$), а кількість сангвиніків була у 3,20 рази меншою порівняно з контролем ($\chi^2 = 29,44$; $p < 0,001$). Показник нейротизму серед жінок в основній групі був значно вище – на 17,03% порівняно зі здоровими особами ($p = 0,002$). Найбільший його рівень встановлено у пацієнок з тяжким перебігом хвороби – на 27,50% ($p < 0,001$) вище контролю. Середній бал психоемоційного стресу у здорових жінок був на 10,81% вищий ($p = 0,01$), ніж в осіб основної групи. Це означає більш високий рівень стресу у хворих з ПМС.

Висновки. Серед жінок з ПМС переважають такі типи темпераменту, як меланхолік і холерик ($p < 0,05$). Рівень нейротизму значно підвищений в осіб з ПМС ($p = 0,002$). Високий рівень психоемоційного стресу, який корелює з тяжкістю захворювання, також характерний для даної патології ($p < 0,05$). Найбільші показники стресового навантаження встановлено у пацієнок з нейропсихічною, цефалгічною та кризовою формами ПМС.

Ключові слова: предменструальний синдром, темперамент, рівень стресу.

Сведения об авторе

Пахаренко Людмила Владимировна – Кафедра акушерства и гинекологии Ивано-Франковского национального медицинского университета, 76018, г. Ивано-Франковск, ул. Галицкая, 2; тел.: (097) 430-69-21. E-mail: ludapak@ukr.net

LITERATURE

1. Венцівська І.Б. Функціональний стан гіпофізарно-оваріальної системи у хворих з передменструальними розладами / І.Б. Венцівська // Репродуктивне здоров'я жінки. – 2005. – № 4 (24). – С. 125–127.
2. Про затвердження клінічних протоколів з акушерської та гінекологічної допомоги [Електронний ресурс]: наказ М-ва охорони здоров'я України № 676 від 31.12.2004 р. – Режим доступу: URL: http://www.moz.gov.ua/ua/portal/dn_20041231_676.html. – Назва з екрана.
3. Сметник В.П. Неоперативная гинекология: Руководство для врачей. Книга 1 / В.П. Сметник, Л.Г. Тумлович. – СПб.: СОТИС, 1995. – С. 129–138.
4. Abnormal Spontaneous Brain Activity in Women with Premenstrual Syndrome Revealed by Regional Homogeneity / Liao H., Pang Y., Liu P. [et al.] // Front. Hum. Neurosci. – 2017. – Vol. 11. – Art. No 62. doi: 10.3389/fnhum.2017.00062.
5. Affective temperaments and emotional traits are associated with a positive screening for premenstrual dysphoric disorder / Câmara R.A., Köhler C.A., Maes M. [et al.] // Compr. Psychiatry. – 2016. – Vol. 71. – P. 33–38. doi: 10.1016/j.comppsych.2016.08.008.
6. Cortical and subcortical changes in patients with premenstrual syndrome / Liu P., Wei Y., Fan Y. [et al.] // J. Affect. Disord. – 2018. – Vol. 235. – P. 191–197. doi: 10.1016/j.jad.2018.04.046.
7. Larger volume and different functional connectivity of the amygdala in women with premenstrual syndrome / Deng D., Pang Y., Duan G. [et al.] // Eur. Radiol. – 2018. – Vol. 28, N 5. – P. 1900–1908. doi: 10.1007/s00330-017-5206-0.
8. Sex Hormones and Processing of Facial Expressions of Emotion: A Systematic Literature Review / Osório F.L., de Paula Cassis J.M., Machado de Sousa J.P. [et al.] // Front. Psychol. – 2018. – Vol. 11, N9. – Art. No 529. doi: 10.3389/fpsyg.2018.00529.

Статья поступила в редакцию 06.07.2018

Наукове обґрунтування необхідності використання психологічної платформи допоміжних репродуктивних технологій

О.О. Берестовий

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

Мета дослідження: наукове обґрунтування необхідності використання психологічної платформи під час проведення різних програм допоміжних репродуктивних технологій.

Матеріали та методи. Обстежено 227 жінок з безплідністю, яким було показано застосування допоміжних репродуктивних технологій. Усім їм проведено клініко-психопатологічне обстеження за критеріями Міжнародної класифікації хвороб 10-го перегляду. При цьому було виявлено, що 100 жінок страждали на граничні психічні розлади – основна група. До контрольної групи увійшли 50 фертильних психічно здорових жінок. Усім пацієнткам було проведено повне клініко-лабораторне обстеження за схемою, прийнятою у клініках репродуктології. Для з'ясування причини виникнення граничних психічних розладів в алгоритм обстеження включено клініко-психопатологічне інтерв'ювання і загальноприйняті психологічні тести.

Результати. Розвиток граничних психічних розладів сприяє поєднанню декількох чинників, таких, як: неадаптивна поведінка, яка зумовлює посилення внутрішнього напруження, дисфункції вегетативної нервової системи, що проявлялися вегетативними порушеннями. Тривале внутрішнє напруження призводило до розвитку високого рівня тривожності, викиду кортикостероїдів і надалі – імунodefіцитному стану. Це зумовлювало загострення хронічних соматичних захворювань. Копінг-стратегія «втеча у хворобу» призводила до розвитку психосоматичних захворювань, за яких головною метою була відмова від лікування.

Заключення. Викладене вище є переконливим науковим обґрунтуванням виділення психологічної платформи допоміжних репродуктивних технологій як самостійної наукової проблеми, від якості вирішення якої залежить ефективність лікування безплідності.

Ключові слова: допоміжні репродуктивні технології, психологічна платформа, наукове обґрунтування.

Безплідність сама по собі несе елемент зміненого психічного стану жінки, якого звичайна фертильна жінка не має. Безплідність примушує міняти життєві цінності та настанови, родинне життя. Для жінки встановлення діагнозу безплідності само по собі є психогенією. Можливість використання сучасних методів лікування безплідності – допоміжних репродуктивних технологій (ДРТ), допоміжного (сурогатного) материнства – сьогодні дозволяє жінці мати генетично власну дитину [1].

На сьогодні, на наш погляд, існує три платформи, з позицій яких можна говорити про безплідність у процесі лікування за програмами ДРТ [1–3].

Соціальна платформа заснована на переконанні, що роль жінки у суспільстві, в сім'ї полягає у народженні дитини. Нереалізована можливість стати матір'ю призводить до різних змін у психічній сфері жінки, тому їй необхідні підтримка і допомога.

Медична платформа заснована на переконанні, що відповідальність за лікування безплідності несуть лікарі. Тут не

враховується своєрідність особистостей характеру жінок, які пізно звертаються по медичну допомогу до гінекологів, коли потрібні вже радикальні методи лікування. Тривала безплідність призводить до розвитку граничних психічних розладів. Жінки звертаються до екстрасенсів, знахарів, магів, але не до психіатрів, психотерапевтів, у кращому випадку – до терапевтів з соматичними скаргами, які з'являються після тривалого періоду лікування безплідності. Необхідно з дитинства формувати правильне мислення про збереження репродуктивного здоров'я.

Підґрунтям психологічної платформи є преморбідні особливості жінки, які накладають відбиток на її психічний стан у процесі лікування безплідності методами ДРТ. Зміни у психоемоційному статусі негативно впливають на ефективність лікування, запускаючи механізм розвитку неадаптивної реакції на стрес. У процесі терапії відбувається зміна копінг-стратегій – і жінка пристосовується до тривалого лікування, і подальша негативна спроба лікування, яка не призвела до вагітності, сприймається адекватно. Жінка стає більш витриманою і стійкіше продовжує цілеспрямоване лікування безплідності [4–7].

Проведення програм ДРТ пов'язане з фізичними і психічними змінами. Було відзначено, що пацієнток хвилюють зміни в організмі у результаті вживання гормональних препаратів, з'являється страх перед вагітністю, перед пологами. Ці стани вимагають психотерапевтичної корекції на етапі підготовки до програм ДРТ.

Отже, вивченню гінекологічних аспектів безплідності присвячена велика кількість досліджень, але проблема розвитку поліморфізму клінічних проявів граничних психічних розладів під час лікування методами ДРТ, впливу самого методу лікування на психічний стан жінок залишається недостатньо висвітленою, а наявні зарубіжні дослідження мають психодинамічний характер.

Мета дослідження: наукове обґрунтування необхідності використання психологічної платформи ДРТ під час проведення різних програм.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Відповідно до поставленої мети було обстежено 227 жінок з безплідністю, яким були показані методи ДРТ. Пацієнткам проведено клініко-психопатологічне обстеження за критеріями Міжнародної класифікації хвороб 10-го перегляду. При цьому було виявлено, що 100 жінок страждали на граничні психічні розлади – основна група. До контрольної групи увійшли 50 фертильних психічно здорових жінок.

Усім пацієнткам було проведено повне клініко-лабораторне обстеження за схемою, прийнятою у клініках ДРТ [1].

Для з'ясування причини виникнення граничних психічних розладів в алгоритм обстеження включено клініко-психопатологічне інтерв'ювання і загальноприйняті психологічні тести [2–7]:

- тест Т.Д. Крюковой включав 50 запитань, за відповідями на які формували ситуативно-специфічні стратегії (шкали);
- індекс життєвого стилю (LSI);
- опитувальник Леонгарда Шмішека;
- шкала депресії Бека.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Середній вік жінок обстежених груп достовірно не відрізнявся ($p > 0,05$) і становив в основній групі $31,4 \pm 2,8$ року, а в контрольній – $29,7 \pm 2,9$ року.

Проведене оцінювання соціально-демографічних особливостей свідчить, що серед пацієнток основної групи переважали службовці (72,0%). Питома вага безробітних і домогосподарок трохи впливала на соціальний склад вивченої групи (28,0%). Зі всіх обстежених жінок з безплідністю 27 (74,0%) мали матеріальний достаток вище середнього прожиткового рівня. Кількість пацієнток з високим рівнем матеріального достатку становили 26,0%.

Постійних статевих партнерів мали 34,0% жінок, у цивільному шлюбі перебували 66,0% жінок, 90,0% жінок були одружені, а 10,0% – самотні.

Під час аналізу репродуктивного анамнезу встановлено, що тривалість безплідності у пацієнток досліджуваної групи становила у середньому $6,7 \pm 0,6$ року. Частота первинної безплідності була 52,0% і вторинної – 48,0%.

У процесі обстеження 227 жінок досліджуваної групи перед програмою ДРТ було з'ясовано, що проблема безплідності була для них раніше не актуальною. У процесі спільного життя зі статевим партнером вагітність не наставала протягом року, але 86 жінок (37,9%) вирішили, що причиною безплідності є партнер, 60 (26,4%) – що причина безплідності в ній самій, 42 (18,5%) – що причина в обох, 39 (17,2%) жінок не знали про свою безплідність. Після звернення до лікаря, коли був встановлений діагноз безплідності, то з'являлася тривожність, яка поступово наростала, і виникав стан фрустрації.

Найчастіше жінки досліджуваної групи згадували подив, заклопотаність, гнів, самоту, образу, депресію, неадекватну поведінку під час оцінювання своїх відчуттів, коли вперше стикалися з питанням неможливості настання вагітності. Найчастіше ставиться питання: «Чому я?», «Чому зі мною так сталося?». Більше половини жінок вважали, що вагітність все-таки настане самотійно, і не зверталися до лікаря багато років.

З цією проблемою по медичну допомогу у віці понад 35 років зверталися лише 37,2% жінок досліджуваної групи. Адекватну позицію щодо лікування сучасними методами фіксували у групі пацієнток 25–30 років – 12,4%.

Жінки відзначали, що велике значення на їхнє рішення з приводу лікування безплідності впливали стосунки в сім'ї, з партнером. У той самий час важливим було відношення лікаря до їхньої проблеми, який метод лікування був запропонований. При цьому прослідковується тенденція, що у досліджуваній групі більше половини усіх пацієнток вільно обговорюють проблему безплідності з партнером, практично всі відчувають підтримку партнера, половина відзначають теплі взаємини, задоволеність у сексуальних контактах. Кореляційний аналіз продемонстрував позитивний вплив позитивного відношення в сім'ї і настання вагітності.

Виходячи з отриманих результатів анкетування, встановлено, що у досліджуваній групі найчастіше жінка обговорює проблему безплідності з матір'ю (82,1%) і сібсами (75,9%). Переважна більшість жінок, за винятком 13,8%, вважають за краще не обговорювати на роботі проблеми лікування безплідності.

Мабуть, вирішення цієї проблеми за допомогою методу ДРТ багато пацієнток вважають «за неправильне», оскільки,

на їхню думку, це знижує самооцінку і оцінку в очах оточення.

Взаємну підтримку з боку матері виявляли у більше половини пацієнток досліджуваної групи (71,9%), рівною мірою – з боку братів/сестер (74,3%), більше половини пацієнток отримували підтримку від батька (55,8%), що має велике значення під час усього періоду лікування.

Вирішення проблеми лікування безплідності виникало не відразу, це був тривалий процес, коли жінка нарешті приймала рішення, коли усвідомлювала цю необхідність. Це відбувалося, коли фаза фрустрації змінювалася фазою усвідомлення і прийняття проблеми. Мотивація щодо вирішення проблеми вимагала мобілізації з боку психічної сфери. Виникла необхідність отримання інформації про можливі варіанти лікування. Можливість використання сучасних методів лікування сприяла зміцненню жінки у своєму рішенні, підвищенню самооцінки, появі упевненості у правильності вибраної дороги.

Для більше половини пацієнток лікування за програмою ДРТ є єдиним методом вирішення проблеми безплідності. Проте не всі жінки використовують цю можливість з метою завагітніти. Майже третина жінок вирішують для себе пройти програму, аби потім сказати собі, що вона виконала свій обов'язок, але безуспішно. Проте велика частина жінок прагне завагітніти за допомогою програм ДРТ.

Проведення лікування починалося з підготовчого періоду перед застосуванням ДРТ, коли жінкам проводили багато параклінічних методів дослідження. Рівень тривожності починав зростати ще під час періоду, що передував використанню програм ДРТ, і на момент початку лікування визначався як легкий. Залежно від типу особи, копінг-стратегії жінки по-різному сприймали проведення першої спроби лікування методом ДРТ. Багаточисельні ін'єкції, ультразвуковий контроль ще більше наповнювали упевненістю у 100% результаті – «стільки зусиль потрібно, звичайно, я завагітнію». Проведення трансвагінальної пункції і забір яйцеклітин сприймався як один з етапів лікування. Максимально рівень тривожності зростає до моменту здачі аналізу крові на наявність вагітності.

У результаті проведеного лікування під час першої спроби застосування ДРТ вагітність настала лише у 48,2% пацієнток досліджуваної групи. Рівень тривожності і депресії за 2–3 дні до початку лікування (Т1) і після проведеного лікування – після тесту на вагітність (Т2) відрізнявся у жінок досліджуваної групи.

Згідно з отриманими даними, рівень особистісної тривожності до і після лікування у програмі ДРТ практично не змінювався і залишався у межах 39,4 бала. Показники ситуативної тривожності недостовірно підвищилися – 35,5 проти 38,7 до і після лікування відповідно. Рівень депресії за Беком недостовірно підвищився з 4,8 до 6,8 бала. День здачі крові на вагітність є найбільш стресогенним – був зареєстрований максимальний рівень тривожності. Крім того, ми вважаємо, що тривале лікування безплідності зумовлює розвиток депресивних розладів, тоді як тривожний розлад діагностують після безуспішно проведеної програми під час першої спроби лікування. Чекання позитивного результату тесту на вагітність після першої спроби лікування призводило до наростання симптомів тривожності і припинення подальшого лікування.

Після першої спроби припинили лікування майже третина жінок, у яких не досягнуто позитивного результату. Найбільший відсоток припинення лікування фіксували після четвертої невдалої спроби – майже у половини жінок досліджуваної групи. Причиною жінки зазначали:

- фінансові проблеми безплідності – у 47,3%,
- сприйняття процедури ДРТ як стресової ситуації – у 79,2%,

– погіршення самопочуття: загострення соматичних захворювань, психосоматичні розлади – у 48,4%,
– родинні проблеми – у 64,3%.

У групі вагітних після позитивного результату рівень тривожності, депресії відрізнявся від групи жінок, у яких вагітність не настала. Рівні ситуативної і особистісної тривожності достовірно знижувалися у жінок, у яких настала вагітність після лікування, порівняно з тими, у кого був негативний результат на вагітність: рівень особистісної тривожності – 32,6 проти 34,5 бала відповідно і рівень ситуативної тривожності – 28,8 проти 34,9 відповідно. У групі вагітних рівень особистісної тривожності після лікування знизився порівняно з показниками до лікування – 32,1 проти 33,6 бала відповідно. У групі жінок після негативної спроби лікування рівень ситуативної тривожності підвищився – 34,9 проти 32,2 бала. Вочевидь, що позитивний результат лікування сприяє зниженню глибини прояву граничних психічних розладів практично у всіх жінок досліджуваної групи.

Проведений факторний аналіз виявив низку чинників, які впливали на психічний стан жінок з безплідністю у програмі лікування методами ДРТ. Жінки відзначали, що при думках і розмовах про безплідність, їм тривало виникало внутрішнє напруження, інколи «підходила грудка до горла», частішало серцебиття. Нав'язливі спогади з приводу невдалого лікування, відсутність дітей заважали концентруватися на роботі, удома, порушувався звичний графік життя. Перед новою спробою лікування у жінок виникали різні прояви

**Научное обоснование необходимости использования психологической платформы вспомогательных репродуктивных технологий
О.А. Берестовой**

Цель исследования: научное обоснование необходимости использования психологической платформы при проведении различных программ вспомогательных репродуктивных технологий.

Материалы и методы. Обследовано 227 женщин с бесплодием, которым было показано применение вспомогательных репродуктивных технологий. Всем им проведено клинико-психопатологическое обследование по критериям Международной классификации болезней 10-го пересмотра. При этом было выявлено, что 100 женщин страдали пограничными психическими расстройствами – основная группа. В контрольную группу вошли 50 фертильных психически здоровых женщин. Всем пациенткам было проведено полное клинико-лабораторное обследование по схеме, принятой в клиниках репродуктологии. Для выяснения причины возникновения пограничных психических расстройств в алгоритм обследования включены клинико-психопатологическое интервьюирование и общепринятые психологические тесты.

Результаты. Развитию пограничных психических расстройств способствует сочетание нескольких факторов, таких, как: неадаптивное поведение, которое способствовало усилению внутреннего напряжения; дисфункции вегетативной нервной системы, что проявлялись вегетативными нарушениями. Длительное внутреннее напряжение приводило к развитию высокого уровня тревожности, выбросу кортикостероидов и в дальнейшем – иммунодефицитному состоянию, что способствовало обострению хронических соматических заболеваний. Копинг-стратегия «бегство в болезнь» приводила к развитию психосоматических заболеваний, при которых главной целью был отказ от лечения.

Заключение. Изложенное выше является убедительным научным обоснованием выделения психологической платформы вспомогательных репродуктивных технологий как самостоятельной научной проблемы, от качества решения которой зависит эффективность лечения бесплодия.

Ключевые слова: вспомогательные репродуктивные технологии, психологическая платформа, научное обоснование.

психосоматичних захворювань. Переконання у необхідності проведення лікування суперечили внутрішнім переконанням про правильність вибору методу. Загострювалися хронічні хвороби, виникали ознаки гострих респіраторних захворювань або з'являлися нові симптоми соматичного захворювання. «Втеча у хворобу» виправдовувала «відтермінування» початку лікування. Прояв психосоматичних розладів під час процедури ДРТ вимагав психотерапевтичної допомоги з метою зміни переконання і копінг-стратегії для успішного проведення лікування.

ВИСНОВКИ

Отже, розвиток граничних психічних розладів спричинює поєднання декількох чинників, таких, як: неадаптивна поведінка, що зумовлює посилення внутрішньої напруженості, дисфункції вегетативної нервової системи, що проявлялися вегетативними порушеннями. Тривале внутрішнє напруження призводило до розвитку високого рівня тривожності, викиду кортикостероїдів і надалі – до імунодефіцитного стану. Це зумовлювало загострення хронічних соматичних захворювань. Копінг-стратегія «втеча у хворобу» призводила до розвитку психосоматичних захворювань, за яких головною метою була відмова від лікування.

Усе викладене вище є переконливим науковим обґрунтуванням виділення психологічної платформи ДРТ як самостійної наукової проблеми, від якості вирішення якої залежить ефективність лікування безплідності.

**Scientific justification of need of use of a psychological platform of auxiliary reproductive technologies
O.O. Berestovy**

The objective: to present scientific justification of need of use of psychological platform when carrying out various programs the auxiliary reproductive technologies.

Materials and methods. 227 women with sterility by which auxiliary reproductive technologies were shown were surveyed. To all of them psychopathologic examination by criteria of the international classification of illnesses of the 10th revision is conducted. It was thus taped that 100 women suffered boundary alienations – the main group. The control group was made by 50 fertile mentally healthy women. To all patients full clinical-laboratory examination according to the scheme accepted in clinics of reproductive was conducted. For clarification of the reason of emergence of boundary alienations the algorithm of inspection included clinical-psychopathologic interviewing and the standard psychological tests.

Results. Development of boundary alienations is promoted by combination of several factors, such as not adaptive behavior which promoted intensifying of an internal strain, dysfunction of vegetative nervous system that was shown in vegetative disturbances. Long internally the strain led to development of high level of alarm, emission corticosteriodes and further to an immunoscarce state that promoted an exacerbation of chronic somatopathies. A srategiya «flight in illness» led the koping to development of the psychosomatic diseases which main goal there was treatment avoidance.

Conclusion. The above is convincing scientific justification allocation of psychological platform of auxiliary reproductive technologies – as an independent scientific problem on which quality of the decision efficiency of treatment of sterility depends.

Key words: auxiliary reproductive technologies, psychological platform, scientific justification.

Сведения об авторе

Берестовой Олег Александрович – Национальная медицинская академия последипломного образования имени П.Л. Шупика, 04112, г. Киев, ул. Дорогожицкая, 9. E-mail: prorer-first@nmapo.edu.ua

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Суслікова Л.В., 2017. Сучасні допоміжні репродуктивні технології в Україні / Л.В. Суслікова // Мистецтво лікування. Журнал сучасного лікаря : 4 : 13–15.
2. Александровский Ю.А., 2016. Пограничные психические расстройства: Учебное пособие. – М.: Медицина, 2016. – 496 с.
3. Дейнека Н.В., Мельченко Н.И., 2015. Психосоматические соотношения при бесплодии у женщин // Психосоматические расстройства в акушерстве, гинекологии и педиатрии : Иваново : 147–150.
4. Крутова В.А., 2015. Роль психологических факторов при бесплодии (Обзор литературы) / В.А. Крутова, Б.Г. Ермошенко // Успехи современного естествознания : 8 : 17–21.
5. Baram D, Tourtelot E., 2016. Psychological adjustment following unsuccessful in vitro fertilization. J Psychosom Obstet Gynaecol : 8 : 181.
6. Callan V.J., Hennessey J.F., 2016. The psychological adjustment of women experiencing infertility. British Journal of Medical Psychology : 61 : 137–140.
7. Kainz K., 2017. The role of the psychologist in the evaluation and treatment of infertility. Womens Health Issues : 11: 481–485.

Статья поступила в редакцию 02.09.2018

**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

Оптимізація лікувально-діагностичного підходу до проведення мануальної вакуум-аспірації при післяпологових гнійно-запальних захворюваннях

О.В. Булавенко¹, Л.Р. Остап'юк¹, В.О. Рудь¹, А.С. Волошиновський², Т.С. Малий²

¹Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова

²Львівський національний університет імені Івана Франка

Проблема післяпологових гнійно-запальних захворювань потребує впровадження нових підходів до її розв'язання та вимагає оптимізації діагностично-лікувальних розробок.

Мета дослідження: визначення оптимального часу для проведення мануальної вакуум-аспірації матки при післяпологовому ендометриті, корекція лікувальної тактики та контроль стану хворих у рамках методу флуоресцентної спектроскопії.

Матеріали та методи. Основна група – 170 породіль з післяпологовими гнійно-запальними захворюваннями, контрольна група – 40 породіль з неускладненим перебігом післяпологового періоду. Проведено дослідження сироватки крові в усіх пацієнток за допомогою методу флуоресцентної спектроскопії, зокрема після мануальної вакуум-аспірації матки.

Результати. Проведено дослідження спектрів флуоресценції у 40 породіль контрольної групи та 170 породіль основної групи, з яких у 44 (25,8%) – у динаміці в процесі лікування після мануальної вакуум-аспірації порожнини матки. У 93,2% хворих основної групи після її проведення було зафіксоване підвищення інтенсивності флуоресценції та зсув λ_{\max} у короткохвильову ділянку, що було достовірною ознакою покращення стану хворих.

Заключення. Використання методу флуоресцентної спектроскопії при післяпологових ендометритах після мануальної вакуум-аспірації матки суттєво допомагає покращити моніторинг лікувального процесу та за потреби – здійснити його корекцію з метою своєчасного вилучення хворих.

Ключові слова: ендометрит, мануальна вакуум-аспірація матки, метод флуоресцентної спектроскопії.

Питома вага сепсису у структурі материнської смертності в Україні утримується на досить високому рівні. Під час порівняльного аналізу в історичному ракурсі етіологічних факторів материнської смертності в Україні з'ясовано, що у 2000 р. сепсис перебував на 2-у місці в її структурі, у 2001 р. – на 3-у, у 2002 р. – на 5-у місці, у 2003–2004 рр. – на 4-у, у 2005 р. – на 5-у місці, у 2006 р. – знову на 4-у. Так, у 2009–2012 рр. та у 2014 р. він знову вийшов на третє місце, у 2015 р. – на п'яте місце (8,2%) у структурі материнської смертності, поступившись екстрагенітальній патології, прееклампсії, емболії навколоплідними водами та кровотечам. Наведені вище дані свідчать про те, що структура материнської смертності в Україні змінювалася з року в рік, а сепсис протягом останніх років залишався на перших позиціях. Така тенденція характерна і для інших країн. Зокрема, за даними літератури [13], акушерський сепсис становив 19,7% серед причин материнської смертності, поступаючись лише екстрагенітальній патології (22,7%).

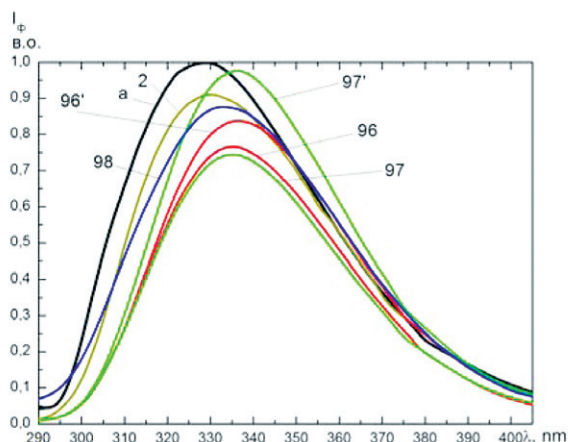
Серед основних причин цього явища можна виділити збільшення кількості жінок пізнього репродуктивного віку, які народжують вперше, з обтяженим акушерським анамнезом: багатоплідна вагітність у зв'язку з лікуванням безплідності, стурбованість лікарів та вагітних щодо можливих ри-

зиків вагінальних пологів у тій чи іншій ситуації та зростання частоти оперативного розродження. Зокрема, в період з 1970 до 2009 року частота кесарева розтину у США зростає з 5,5% до 32,9%. Очікується, що у 2020 р. відсоток кесаревих розтинів у цій країні досягне 56%, отже, більш ніж кожна друга вагітність буде завершена шляхом кесарева розтину [5].

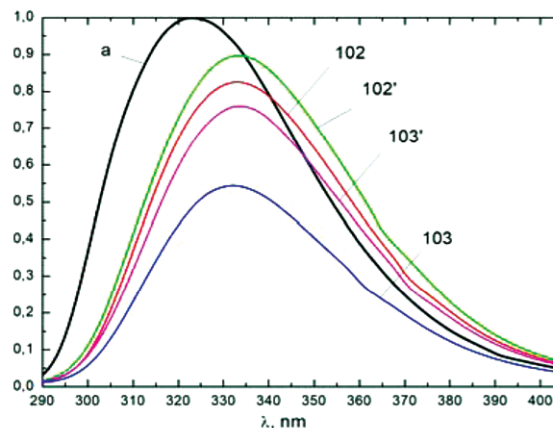
Тому проблема післяпологових гнійно-запальних захворювань, яка є актуальною і не вирішеною до сьогодні, потребує впровадження нових підходів до її розв'язання. Проведений аналіз попередніх розробок з даної проблеми, зокрема в іноземній літературі, свідчить про зосередження основної уваги на питаннях антибіотикопрофілактики для уникнення розвитку септичних станів (оптимізація часу введення і доз препаратів). Але недостатня увага приділяється можливості встановлення діагнозу на етапі початку розвитку гнійно-запальних захворювань в організмі породіль [7]. Оптимізація діагностично-лікувальних розробок є дуже важливим аспектом, що може справляти суттєвий вплив на зниження септичних ускладнень у породіль, а також сприятиме зниженню материнської смертності та буде виправданою з економічного погляду (дозволить зменшити кількість ліжко-днів та дороговартісних лікарських засобів під час перебування породілля у стаціонарі).

Верифікація діагнозу післяпологового ендометриту (ПЕ) здійснюється шляхом гістологічного дослідження ендометрія, під час проведення якого зазвичай і виявляють запальну лімфолейкоцитарну інфільтрацію після 9-ї доби післяпологового періоду. Отримати матеріал для дослідження можна під час проведення мануальної вакуум-аспірації (МВА) порожнини матки. На підставі зіставлення методів лікування 200 жінок з післяпологовими ускладненнями доведена ефективність використання МВА (Рудь В.О. та співавт., 2011) порівняно з кюретажем стінок порожнини матки і консервативним лікуванням з погляду впливу на інволюцію матки, загальний стан жінки і термін вилучення. Цей метод добре себе зарекомендував у комплексному лікуванні післяпологових ускладнень. МВА виключає ризик травматизації слизової оболонки матки, не потребує додаткової дилатації шийки матки та не впливає на фертильність. Чим раніше проводиться МВА при післяпологових ускладненнях, тим вища її ефективність та менша небезпека поширення інфекції на міометрій із наступною генералізацією процесу [10]. Але існують різні погляди щодо вибору оптимального часу для проведення МВА. Важливим аспектом надання медичної допомоги породіллям з післяпологовими гнійно-запальними захворюваннями є покращення моніторингу за станом їхнього здоров'я після МВА, що є важливим аспектом профілактики виникнення хронічного ендометриту та збереження їхнього репродуктивного здоров'я.

Тому у рамках даного дослідження окрім стандартного алгоритму обстежень для оптимізації лікувально-діагностичного підходу під час проведення МВА при післяпологових гнійно-запальних захворюваннях був запропонований метод



Мал. 1. Спектри флуоресценції сироватки крові породіль з ендометритом (96 – 24.11.2016 р., 96' – 30.11.2016 р.; 97 – 28.11.2016 р., 97' – 01.12.2016 р., 98 – 05.06.2017 р.), породіллі з неускладненим перебігом післяпологового періоду (2) та 20% донорського альбуміну (а) (λ_{36} =280 нм)



Мал. 2. Спектри флуоресценції сироватки крові породіллі з гематометрою і ендометритом у динаміці (102 – 25.01.2017 р., 102' – 30.01.2017 р.; 103 – 27.01.2017 р., 103' – 01.02.2017 р.) та 20% донорського альбуміну (а) (λ_{36} =280 нм)

флуоресцентної спектроскопії (МФС), який раніше успішно використовували для діагностики гнійно-запальних ускладнень та сепсису у хірургічній [8, 9, 11, 14] практиці, для діагностики ендогенної інтоксикації у разі опікової травми [4] та в акушерсько-гінекологічній [1, 2, 3, 6, 14] практиці.

Мета дослідження: визначення оптимального часу для проведення МВА матки при післяпологовому ендометриті, корекція лікувальної тактики та контроль стану хворих у рамках МФС.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

У рамках даного дослідження для оптимізації лікувально-діагностичної тактики та контролю ефективності лікувального процесу для породіль з післяпологовими гнійно-запальними захворюваннями, яким проводили МВА, було використано МФС. Клінічною базою дослідження було гінекологічне відділення № 2 Вінницького міського клінічного пологового будинку (ВМКПБ) № 2, а експериментальною базою – лабораторія люмінесценції кафедри експериментальної фізики Львівського національного університету імені Івана Франка. Період проведення дослідження – 2014–2017 рр.

Було сформовано відповідні групи хворих. До основної групи увійшли 170 породіль з ПЕ. Для розроблення більш чітких критеріїв та оцінювання ефективності запропонованого нами підходу у рамках даного дослідження породіллі основної групи були розподілені на три підгрупи: перша – 75 породіль з ПЕ, друга – 65 осіб з ПЕ і лохіометрою чи гематометрою, третя – 30 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 даному дослідженні.

Критеріями виключення були:

- післяпологовий період після багатоплідної вагітності, антенатальної загибелі плода,
- соматичні захворювання у стадії декомпенсації,
- наявність в анамнезі у породіль первинного імунodefіциту,
- наявність ВІЛ-інфекції,
- туберкульоз (легеневий та позалегеневий),
- цукровий діабет,
- наявність онкологічної патології.

До контрольної групи увійшли 40 породіль з неускладненим перебігом післяпологового періоду.

У дослідженні були використані лабораторні, біохімічні, інструментальні (сонографічне обстеження матки та яєчників, бактеріологічне та гістологічне дослідження метрoаспірату, МФС), математично-статистичні та клініко-анамнестичні методи.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Було проведено аналіз даних 500 породіль з післяпологовими гнійно-запальними захворюваннями, які перебували на стаціонарному лікуванні у ВМКПБ № 2 протягом 2012–2017 рр. З них 381 (76,2%) жінка була виписана з пологового будинку на 3–5-у добу післяпологового періоду. У 328 (65,6%) породіль були перші пологи, у 127 (25,4%) – другі, у 36 (7,2%) – треті, а у 9 (1,8%) – четверті пологи. Сто сімдесят одна (34,2%) породіллі була госпіталізована до ВМКПБ № 2 машиною швидкої медичної допомоги, 177 (35,4%) – звернулися самостійно, 119 (23,8%) – скеровані жіночою консультацією, а 33 (6,6%) – за направленням інших фахівців. Під час госпіталізації у гінекологічне відділення № 2 у 324 (64,8%) породіль виявлено підвищення температури тіла і в 287 (57,4%) випадків – лейкоцитоз. Середня кількість ліжко-днів у відділенні становила 5,5 доби. У 331 (66,2%) породіль була проведена МВА і було взято аспірат для дослідження. Середній термін здійснення оперативного лікування становив 2–3 доби, що зумовлено необхідністю попереднього повного клініко-лабораторного обстеження, верифікацією діагнозу і попереднім курсом антибактеріальної терапії (до нормалізації температури тіла у випадку її підвищення). Важливим результатом, на нашу думку, який отримано під час проведення статистичного аналізу, є зменшення кількості породіль з післяпологовими гнійно-запальними захворюваннями, які перебували за цей час на стаціонарному лікуванні у гінекологічному відділенні (зі 108 хворих у 2012 р. до 59 – у 2017 р.). Це дозволило виявити позитивну прогностичну тенденцію у динаміці поширеності даної патології в цілому.

Після цього було відібрано 170 породіль, у яких окрім стандартних алгоритмів обстежень та лікувальної тактики було також використано МФС для дослідження їхньої сироватки крові (СК), яке проводили з використанням монохроматорів МДР-2 та МДР-12. Збудження СК здійснювали на довжині хвилі 280 нм, що відповідає ділянці світіння сироваткового альбуміну людини. Слід відзначити, що конформатія білків, їхня концентрація у СК, фізико-хімічна взаємодія

з найближчим оточенням впливають, безумовно, на параметри люмінесценції СК. Особливо помітними є їхні зміни при гнійно-запальних захворюваннях, що супроводжуються ендогенною інтоксикацією, коли в організмі утворюються форми альбуміну зі зміненими фізико-хімічними характеристиками. При синдромі ендогенної інтоксикації в організмі створюються умови для утворення форм альбуміну зі зміненими фізико-хімічними властивостями. І хоч загальна концентрація альбуміну може знаходитися у межах норми, його реальна «ефективна» концентрація може бути значно нижчою. Порушення конформації білкової молекули можуть бути не менш важливі (іноді навіть важливіші), ніж зміни концентрації білка.

Основними параметрами, які визначали, була інтенсивність флуоресценції (I_{Φ}) та положення максимумів смуг флуоресценції (λ_{\max}). У попередніх дослідженнях було встановлено, що у 90,8% пацієнток з післяпологовими гнійно-запальними захворюваннями виявляли зниження інтенсивності флуоресценції СК ($p < 0,0001$), а у 38,3% – довгохвильовий зсув спектрів флуоресценції (СФ) СК ($p = 0,007$). Отримані результати свідчать, що спектрально-флуоресцентні характеристики СК є надійними маркерами діагностики гнійно-запальних захворювань в акушерсько-гінекологічній практиці. Їхнє дослідження у динаміці дозволяє вчасно призначити ефективне лікування та запобігти розвитку акушерського сепсису [2, 7, 12].

Серед 170 хворих основної групи МВА було проведено у 132 (77,7%) випадках. У 20 (11,8%) з них її було проведено на 1-у добу, у 48 (28,2%) – на 2-у, у 37 (21,8%) – на 3-ю добу. У 21 (12,4%) пацієнтці МВА було проведено на 4-у і у 6 (3,5%) – на 5-у добу і пізніше. Серед збудників інфекцій, виділених з матки у цих хворих під час проведення бактеріологічного дослідження, у 28,7% було висіяно *Escherichia coli*, у 21,3% – *Enterococcus faecalis*, у 13,9% – *Staphylococcus aureus*, у 10,2% – *St. epidermidis*, у 7,4% – *St. haemolyticus*. Питома вага інших збудників була незначною.

Дослідження СК за допомогою МФС проводили у 40 породіль контрольної та 170 породіль основної груп, з яких у 44 (25,8%) – у динаміці в процесі лікування після МВА. Інтенсивність флуоресценції у породіль контрольної групи знаходилась у межах 0,81–1,31 в.о. порівняно з I_{Φ} 20% донорського альбуміну, спектрально-флуоресцентні характеристики якого були взяті під час вимірювань як еталона, а положення максимуму смуги флуоресценції (λ_{\max}) становило 330,1–335,1 нм. У 93,2% хворих основної групи після проведення МВА було зафіксоване підвищення інтенсивності флуоресценції та зсув λ_{\max} у короткохвильову ділянку, що було достовірною ознакою покращання стану хворих. Такі пацієнтки продовжували отримувати відповідне лікування, оскільки воно у поєднанні з МВА було для них ефективним. І лише у 6,8% після МВА не було зафіксовано підвищення інтенсивності флуоресценції. При цьому результати лабораторних обстежень (швидкість осідання еритроцитів, показники лейкоцитозу та інші гострофазові показники) не були достатньо інформативними. Цим пацієнткам було відкориговано і, за потреби, замінено медикаментозну терапію (антибактеріальні, протизапальні засоби, утеротоніки, пробіотики), після чого проводили ще один чи декілька вимірювань СФ СК за допомогою МФС залежно від клінічної ситуації. Під час подальшого динамічного спостереження у всіх хворих було зафіксовано підвищення інтенсивності флуоресценції та зсув λ_{\max} у короткохвильову ділянку, що було позитивною прогностичною ознакою. Результати дослідження узгоджувалися з клінічним станом хворих та результатами інших методів обстеження відповідно до стандартного алгоритму ведення породіль з післяпологовими гнійно-запальними захворюваннями. Усі пацієнтки успішно видужали та були ви-

писані зі стаціонару у задовільному стані під спостереження акушерів-гінекологів жіночих консультацій.

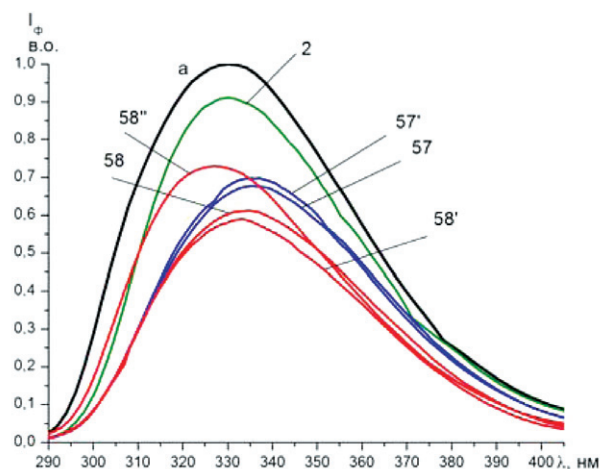
Отже, МФС після МВА при післяпологових гнійно-запальних захворюваннях є дуже важливим інструментом контролю стану хворих, що дає можливість за потреби проводити корекцію лікування, зробити його більш ефективним та зменшити кількість ліжко-днів перебування породіль у стаціонарі. Слід зауважити, що середня кількість ліжко-днів хворих з післяпологовими гнійно-запальними захворюваннями у відділенні зменшилася з 6 днів (у 2012 р.) до 4,9 доби (у 2017 р.). Зокрема, з 2014 р., коли МФС почали додатково застосовувати для певної вибірки хворих з післяпологовими гнійно-запальними ускладненнями, у тому числі після введення МВА, відзначається тенденція до незначного зменшення кількості ліжко-днів перебування хворих на стаціонарному лікуванні (у 2014 р. – 5,8 доби, у 2015 р. – 5,1 доби, у 2016 р. – 4,8 доби, у 2017 р. – 4,9 доби). Зрозуміло, що на формування цих показників має вплив ціла низка різних факторів, але МФС додатково допомагає медичним працівникам оцінювати стан хворих та ефективність лікувальної тактики під час надання допомоги породіллям з післяпологовими гнійно-запальними захворюваннями, коригувати її за наявності клінічних показань та здійснювати прогностичне оцінювання перебігу захворювання. А це, безумовно, є важливим з погляду профілактики ризику виникнення хронічного ендометриту та збереження репродуктивного здоров'я породіль, урахувавши наявність несприятливої демографічної ситуації у нашій державі.

Для прикладу наводимо низку отриманих результатів проведених досліджень.

На мал. 1 представлено результати дослідження спектрально-флуоресцентних характеристик СК трьох породіль з ендометритом. Породільця 96 госпіталізована у гінекологічне відділення № 2 ВМКПБ № 2 на 36-у добу післяпологового періоду. Пацієнтка мала обтяжений гінекологічний анамнез (хронічний двобічний аднексит, ерозія шийки матки), інфекції, що передаються статевим шляхом (хламідіоз), та екстрагенітальну патологію (хронічний бронхіт). Під час вагітності спостерігалася загроза переривання у 12–13 тиж та анемія вагітних легкого ступеня, а під час пологів – розрив шийки матки. У післяпологовий період під час аналізу виділень з піхви діагностували бактеріальний вагіноз. Під час дослідження СФ СК породіллі виявлено зниження інтенсивності флуоресценції СК до 0,76 в.о. (крива 96). Після отримання лікування (цефтріаксон, метронідазол, дексаметазон, парацетамол, фолієва кислота, вітамін B_{12}) та МВА 29.11.2016 р. (при посіві виявлено *Staphylococcus epidermidis*) стан хворої значно покращився, а під час дослідження СФ СК було зафіксовано підвищення інтенсивності флуоресценції до 0,84 в.о. (крива 96'), і пацієнтка була виписана додому у задовільному стані під спостереження лікаря жіночої консультації.

У пацієнтки 97, яка була госпіталізована у гінекологічне відділення на 31-у добу післяпологового періоду, в анамнезі виявили вагініт, хламідіоз. Слід зауважити, що вагітність перебігала без ускладнень, а під час пологів не було розривів статевих органів та інвазивних оперативних втручань. Під час госпіталізації у відділення при дослідженні СФ СК виявлено зниження інтенсивності флуоресценції СК до 0,75 в.о. (крива 97). Пацієнтці було проведено МВА (у посіві виявлено *Enterococcus faecalis* 10^2 КУО/мл), також вона отримувала медикаментозне лікування (амікацин, цефтріаксон, парацетамол, фолієва кислота та вітамін B_{12}). Після цього стан хворої покращився, інтенсивність флуоресценції зросла до 0,98 в.о. (крива 97'), і пацієнтка була виписана додому у задовільному стані під спостереження лікаря жіночої консультації.

Слід зауважити, що у породіллі 98 не було обтяженого гінекологічного анамнезу, вагітність перебігала без особли-

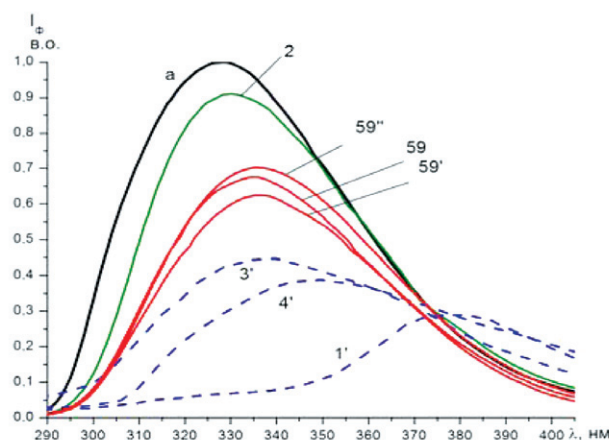


Мал. 3. Спектри флуоресценції сироватки крові породіль з ендометритом і лохіометрою (57 – 27.01.2015 р., 57' – 29.01.2015 р.; 58 – 02.02.2015 р., 58' – 04.02.2015 р., 58' – 06.02.2015 р.), породіллі з неускладненим перебігом післяпологового періоду (2) та 20% донорського альбуміну (а) ($\lambda_{30} = 280$ нм)

востей, а під час пологів не було розривів статевих органів та інвазивних втручань. Незважаючи на це вона була госпіталізована у гінекологічне відділення на 14-у добу післяпологового періоду з підвищенням температури тіла до 37,4°C та боєм унизу живота. Під час обстеження було виявлено III ступінь чистоти піхви. Результати загального аналізу крові та сечі були у межах норми. Хвора отримала лікування (цефтріаксон, окситоцин та ін.). На 3-ю добу після госпіталізації та нормалізації температури тіла було проведено МВА. У результаті стан хворої покращився, а під час дослідження СК у рамках МФС інтенсивність флуоресценції досягла 0,88 в.о. Після цього пацієнтка була виписана додому у задовільному стані.

На мал. 2 представлено результати дослідження спектрально-флуоресцентних характеристик СК двох породіль з лохіометрою та ендометритом, які перебували на стаціонарному лікуванні у ВМКПБ № 2 у 2016–2017 рр. Хвора 102 госпіталізована у відділення на 8-у добу післяпологового періоду. У неї був обтяжений гінекологічний анамнез (дисплазія шийки матки, пролікована у 2014 р., киста яєчника, пролікована гормональними препаратами, запальні захворювання органів малого таза) та екстрагенітальна патологія (захворювання щитоподібної залози та вегетосудинна дистонія за змішаним типом). Під час першої половини вагітності спостерігався ранній гестоз вагітних. Під час пологів були проведені інвазивні втручання – амніотомія, епізіотомія, епізіорафія, а також розрив шийки матки I ступеня. Пологи відбулися через природні пологові шляхи великим плодом (4200 г). У післяпологовий період діагностовано анемію I ступеня, IV ступінь чистоти піхви. Під час госпіталізації пацієнтки у відділення при обстеженні за допомогою МФС відзначали зниження інтенсивності флуоресценції до 0,79 в.о. (крива 102). Пацієнтці була призначена медикаментозна терапія (цефтріаксон, парацетамол, окситоцин, метронідазол та ін.), а також проведено МВА. Після цього стан хворої покращився, що було також додатково підтверджено шляхом дослідження СФ СК (крива 102').

У породіллі 103 також був обтяжений гінекологічний анамнез (ерозія шийки матки, вагініт), діагностована екстрагенітальна патологія (хронічний гастрит), а під час пологів виконане ушивання розриву промежини після розродження великим плодом. Пацієнтка госпіталізована у відділення на 7-у добу післяпологового періоду. Під час госпіталізації



Мал. 4. Спектри флуоресценції сироватки крові породіллі з гематометрою і ендометритом у динаміці (59 – 24.01.2015 р.; 59' – 26.01.2015 р., 59'' – 29.01.2015 р.), породіллі з неускладненим перебігом післяпологового періоду (2), хворої на сепсис (1', 3', 4') та 20% донорського альбуміну (а) ($\lambda_{30} = 280$ нм)

температура тіла була у межах норми, як і в породіллі 102. У загальному аналізі сечі спостерігалася протеїнурія (рівень білка 0,066 г/л). У пацієнтки під час проведення обстеження СК за допомогою МФС відзначали зниження інтенсивності флуоресценції до 0,52 в.о. та зсув λ_{max} у довгохвильову ділянку до 338 нм (крива 103). Після отримання антибактеріальної терапії, утеротоніків та проведення МВА (у посіві виявлено *Enterococcus faecium* 10^4 КУО/мл) стан хворої покращився, що супроводжувалося підвищенням інтенсивності флуоресценції до 0,74 в.о. та зсувом у короткохвильову ділянку до 334 нм (крива 103').

Отже, на мал. 1 та 2 були відображені результати дослідження СФ СК породіль з післяпологовими гнійно-запальними захворюваннями, у яких після проведення МВА та отримання протизапальної та антибактеріальної терапії стан відразу покращився, а під час дослідження СФ СК відзначено позитивну динаміку – підвищення інтенсивності флуоресценції та у частині випадків – зсув λ_{max} у короткохвильову ділянку.

На мал. 3 зафіксовано результати дослідження СФ СК двох породіль з лохіометрою і ендометритом. У пацієнтки 57 виявлено обтяжений гінекологічний анамнез (хронічний аднексит). Під час пологів було проведено епізіотомію, епізіорафію. У післяпологовий період за результатами лабораторних обстежень було виявлено анемію слабого ступеня та III ступінь чистоти піхви. У процесі лікування (антибактеріальні, протизапальні засоби, утеротоніки, пробіотики) у даної пацієнтки спостерігалася підвищення інтенсивності флуоресценції, що корелювало з клінічним покращанням її стану та нормалізацією температури тіла. МВА для даної хворої не проводили. Натомість у пацієнтки 58, у якої у післяпологовий період діагностовано анемію та протеїнурію, було проведено 02.02.2015 р. МВА стінок порожнини матки. У результаті протягом двох наступних днів спостерігалася зменшення інтенсивності флуоресценції СК з 0,61 в.о. (крива 58') до 0,59 (крива 58' см. рис.) з подальшою нормалізацією стану у результаті ефективної антибіотикотерапії (крива 58' см. рис.).

На мал. 4 представлено результати дослідження СФ СК породіллі 59 з гематометрою і ПЕ. В неї було діагностовано анемію легкого ступеня, III ступінь чистоти піхви, бактеріальний вагіноз. Під час вагітності діагностовано ГРЗ у II триместрі та були виявлені TORCH-інфекції. Під час пологів

– передчасне відходження навколоплідних вод (БП становив 7 год 10 хв). Незважаючи на призначення антибактеріальної та утеротонічної терапії видимого покращання стану хворої не було, а за даними СФ СК відзначено подальше зниження інтенсивності флуоресценції (крива 59' від 26.01.2015 р.). І лише після проведення МВА стінок порожнини матки стан хворої покращився. Підтвердженням цього також було зростання інтенсивності флуоресценції від 29.01.2015 р. (крива 59').

У цілому результати дослідження спектрально-флуоресцентних характеристик СК у динаміці зазначених вище хворих свідчать про середню тяжкість перебігу їхніх захворювань, що узгоджується з даними клініко-лабораторних обстежень.

Слід відзначити, що під час проведення лікувальних заходів при гнійно-запальних захворюваннях разом з антибактеріальною та протизапальною терапією важливу роль відіграють інфузії розчину альбуміну [4], які допомагають відновити запас повноцінного альбуміну в організмі. Він здатний

виконувати свої функції та усувати прояви ендогенної інтоксикації.

ВИСНОВКИ

У рамках проведених досліджень метод флуоресцентної спектроскопії був використаний для оптимізації ведення хворих з післяпологовими гнійно-запальними захворюваннями після мануальної вакуум-аспірації матки. Отримані спектрально-флуоресцентні маркери тяжкості стану хворих I_{Φ} та λ_{\max} допомагали здійснювати моніторинг лікувального процесу та прогнозування з метою запобігання розвитку сепсису.

Ураховуючи наявність конформаційних змін молекул альбуміну при гнійно-запальних захворюваннях, рекомендуємо використати інфузії розчину альбуміну у комплексному лікуванні пацієнок з післяпологовими гнійно-запальними захворюваннями з метою помітного зменшення проявів ендогенної інтоксикації, що попередньо успішно було використано у модифікованій лікувальній тактиці при опіковій травмі [4].

Оптимизация лечебно-диагностических подходов к проведению мануальной вакуум-аспирации при послеродовых гнойно-воспалительных заболеваниях

О.В. Булавенко, Л.Р. Остапюк, В.А. Рудь, А.С. Волошинский, Т.С. Малий

Проблема послеродовых гнойно-воспалительных заболеваний требует внедрения новых подходов к ее решению и оптимизации диагностических и лечебных разработок.

Цель исследования: определение оптимального времени для проведения мануальной вакуум-аспирации матки при послеродовом эндометрите, коррекция лечебной тактики и контроль состояния больных в рамках метода флуоресцентной спектроскопии.

Материалы и методы. Основная группа – 170 рожениц с послеродовыми гнойно-воспалительными заболеваниями, контрольная группа – 40 рожениц с неосложненным течением послеродового периода. Проведено исследование сыворотки крови у всех пациенток с помощью метода флуоресцентной спектроскопии, в частности, после мануальной вакуум-аспирации матки.

Результаты. Проведено исследование спектров флуоресценции у 40 рожениц контрольной группы и 170 рожениц основной группы, из которых у 44 (25,8%) – в динамике в процессе лечения после мануальной вакуум-аспирации полости матки. У 93,2% больных основной группы после ее проведения было зафиксировано повышение интенсивности флуоресценции и сдвиг λ_{\max} в коротковолновую область, что было достоверным признаком улучшения состояния больных.

Заключение. Использование метода флуоресцентной спектроскопии при послеродовых эндометритах после мануальной вакуум-аспирации матки существенно помогает улучшить мониторинг лечебного процесса и при необходимости осуществить его коррекцию с целью своевременного выздоровления больных.

Ключевые слова: эндометрит, мануальная вакуум-аспирация матки, метод флуоресцентной спектроскопии.

Optimization of the treatment-diagnostic approach to manual vacuum-aspiration at post-partum pyo-inflammatory diseases

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

The problem of postpartum pyo-inflammatory diseases requires the introduction of new approaches to its solution and optimization of diagnostic and therapeutic developments.

The objective: was to determine the optimal time for manual vacuum aspiration of the uterus in postpartum endometritis, correction of therapeutic tactics and control of patients in the framework of the method of fluorescence spectroscopy.

Materials and methods. The main group – 170 women with postpartum pyo-inflammatory diseases, control group – 40 women with uncomplicated course of the postpartum period. Their blood serum was examined using the method of fluorescence spectroscopy, in particular after manual vacuum aspiration of the uterus.

Results. Fluorescence spectra were studied for 40 women of control group and 170 women of the main group, among them in 44 (25,8%) – in the dynamics during the treatment after manual vacuum aspiration of the uterine cavity. In 93,2% of the patients in the main group after it an increase in fluorescence intensity and λ_{\max} displacement in the short-wave region were recorded, which was a reliable sign of improving the condition of the patients.

Conclusion. The use of the method of fluorescence spectroscopy in postpartum endometritis after manual vacuum aspiration of the uterus significantly helps to improve the monitoring of the process of treatment and, if necessary, to correct it in order to recover the patients in time.

Key words: endometritis, manual vacuum aspiration of the uterus, the method of fluorescence spectroscopy.

Сведения об авторах

Булавенко Ольга Васильевна – Кафедра акушерства и гинекологии № 2 Винницкого национального медицинского университета им. 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: remedivin@gmail.com

Остапюк Леся Романовна – Кафедра акушерства и гинекологии № 2 Винницкого национального медицинского университета им. Н.И. Пирогова, 21018, г. Винница, ул. Пирогова, 56; тел.: (032) 275-02-01, (067) 712-55-49. E-mail: lesya_ost@ukr.net

Рудь Виктор Алексеевич – Кафедра акушерства и гинекологии № 2 Винницкого национального медицинского университета им. Н.И. Пирогова, Винницкий городской клинический родильный дом № 2, 21018, г. Винница, ул. Замостянская, 20; тел.: (0432) 57-99-29, (067) 737-67-88. 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. Вдосконалення ранньої діагностики гнійно-септичних ускладнень [Текст]: інформаційний лист / Вінницький національний медичний університет імені М.І. Пирогова МОЗ України – К., 2014. – 4 с.
3. Діагностика післяпологових гнійно-септичних ускладнень методом флуоресцентної спектроскопії / О.В. Булаченко, Л.Р. Остап'юк, В.О. Рудь [та ін.] // Здоров'я жінки. – К., 2015. – № 4 (100). – С. 63–65.
4. 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.
5. Корчинська О.О. Материнські та перинатальні наслідки, пов'язані з кесаревим розтином: порівняльний аналіз із досвідом колег зі Словаччини / О.О. Корчинська, К.Ю. Гульє // Проблеми клінічної педіатрії. – 2013. – Т. 3 (21). – С. 35–39.
6. Обґрунтування доцільності застосування методу флуоресцентної спектроскопії в комплексній діагностиці післяпологового ендометриту / О.В. Булаченко, Л.Р. Остап'юк, В.О. Рудь [та ін.] // Здоров'я жінки. – К., 2016. – № 3 (109). – С. 71–75.
7. Остап'юк Л.Р. Діагностика та прогнозування розвитку післяпологового ендометриту (експериментально-клінічне дослідження): Дис. ... канд. мед. наук: 14.01.01 / Л.Р. Остап'юк. – В., 2017. – 211 с.
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. Мякота, 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. Ващук [та ін.] // Вісник Української медичної стоматологічної академії. – 2009. – Т. 9, № 1. – С. 248–256.
10. Ручна вакуум-аспірація у лікуванні післяпологових ускладнень / В.О. Рудь, Ю.В. Шинкарук, Л.В. Шинкарук, А.В. Вознюк // Таврический медико-биологический вестник. – 2011. – Т. 14, № 3, ч. 1 (55). – С. 209–212.
11. Спектрально-люмінесцентні маркери верифікації, важкості та прогнозу гострої запальної абдомінальної патології / І.Д. Герич, Л.Р. Остап'юк, В.В. Ващук [та ін.] // Галицький лікарський вісник. – 2012. – Т. 19, № 3 (частина 2). – С. 25–27.
12. Флуоресцентна спектроскопія: можливості застосування в медичній практиці / І.Д. Герич, О.В. Булаченко, Л.Р. Остап'юк [та ін.]. – Л.: Ліга-Прес, 2015. – 366 с.
13. 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.
14. 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.

Стаття постуила в редакцію 11.09.2018

Замісна терапія левотироксином у збалансуванні гормональних взаємовідношень при субклінічному гіпотиреозі у жінок репродуктивного віку

Б.М. Венцківський¹, Л.М. Варченко²

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

²Київський міський клінічний ендокринологічний центр, м. Київ

Призначення левотироксину протягом 6 міс у 80 жінок репродуктивного віку з субклінічним гіпотиреозом у 58,8% випадків сприяло нормалізації гормональних взаємовідношень у гіпофізарно-яєчниковій осі з ліквідацією порушень репродуктивної системи. У 41,2% жінок гормональні порушення з гіперпролактинемією збереглися, і цим жінкам проведена замісна терапія з включенням селективного блокатора дофамінових рецепторів каберголіну. Уже через 9 і, особливо, через 12 міс даного лікування було досягнуто як нормалізації гормонального профілю, так і ліквідації клінічних проявів порушень у репродуктивній системі.

Ключові слова: гіперпролактинемія, каберголін, порушення менструального циклу, репродуктивна система, статеві гормони.

Субклінічний гіпотиреоз (СГТ) – це стан, за якого спостерігається підвищення рівня тиреотропного гормону (ТТГ) в крові, але не вище 4,5 мМО/мл, у разі збереження нормальних значень концентрації вільного тироксину (Т4) [10, 12]. При СГТ відбувається розбалансування діяльності гіпоталамо-гіпофізарно-яєчникової системи з порушенням менструального циклу (МЦ), розвитком органічних гінекологічних захворювань і проблемами з фертильністю [2, 3, 5, 6, 9]. Дезінтеграція гормональних взаємозв'язків у регуляції репродуктивної функції при СГТ у жінок репродуктивного віку (РВ) може бути зумовлена існуючими спільними механізмами контролю тиреоїдної та репродуктивної систем [1]. Так, ТТГ складається з α - та β -субодиниць, причому α -субодиниця є спільною з фолікулостимулювальним (ФСГ) та лютеїнізуючим (ЛГ) гормонами. Крім того, гіпоталамічний тиреоліберин стимулює секрецію гіпофізом не тільки ТТГ, але і пролактину (ПРЛ) [7].

Протягом останніх років все частіше превалює думка про доцільність застосування замісної терапії левотироксином у жінок РВ з СГТ. Американська Асоціація щитоподібної залози як стандарт при СГТ рекомендує застосування левотироксину у дозі 1 мкг/кг маси тіла [8]. Метою такої корекції повинна стати нормалізація рівня ТТГ у крові; зниження рівня гормону менше 3,0 мМО/мл у жінок сприяло покращанню оваріально-го резерву [13] і зменшенню проявів гіперандрогенії [11].

Мета дослідження: оцінювання впливу різної тривалості замісної терапії левотироксином на гормональний профіль гіпофізарно-яєчникової осі.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Левотироксин у дозі 1 мкг/кг маси тіла 1 раз на добу натще, за 15 хв до сніданку, протягом 6 міс застосовано у 80 жінок РВ (23–34 роки) з СГТ тривалістю 3,5–5 років з моменту його виявлення. Загальноклінічне і гінекологічне обстеження та гормональні дослідження проводили до початку замісної

терапії та після 6 міс її застосування, а у 33 жінок – ще через 9 та 12 міс пролонгації застосування левотироксину з додатковою корекцією гіперпролактинемії агоністом дофамінових рецепторів – каберголіном (0,25 мг 2 рази на тиждень протягом перших 4 тиж). Забір крові для гормональних досліджень проводили зранку натще, до вживання препаратів, на 5–9-й день МЦ. Рівень гормонів тиреоїдної (ТТГ і Т4) та гіпофізарно-яєчникової (ФСГ, ЛГ, ПРЛ, естрадіол – Е2 та прогестерон – П) осі визначали методом електрохемілюмінесценції на аналізаторі Cobas E411 Roche Diagnostics GmbH (Німеччина). Вирахували також і співвідношення ЛГ/ФСГ.

Статистичне оброблення отриманих результатів проведено з використанням авторського пакета MedStat (серія 1.20), додатка MS Excel 2003.

Достовірність даних оцінювали за t-критерієм Стьюдента.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

До початку замісної терапії питома вага пацієнток з порушеннями МЦ становила 66,3% (53 жінки). Основними порушеннями МЦ були:

- опсоменорея – у 15 (18,8%),
- олігоменорея – у 16 (20%),
- дисменорея – у 10 (12,5%),
- аменорея – у 7 (8,7%),
- менорагія – у 3 (3,8%),
- метрорагія – у 2 (2,5%) жінок.

Крім того, у 60 (75,0%) жінок діагностовано органічні гінекологічні захворювання, у тому числі ендометріоз – у 13 (16,3%), синдром полікістозних яєчників – у 15 (18,8%), мастопатію і мастодінію – у 25 (31,3%) жінок. З 80 у 20 (25,0%) жінок спостерігалось 2 або більше проявів порушень у репродуктивній системі, а у 8 (10,0%) виявлено безплідність.

Після 6 міс замісної терапії у 47 (58,8%) жінок прояви порушень репродуктивного здоров'я не визначали – I група, а у 33 (41,2%) – II група – порушення не зникли, супроводжуючись дисбалансом гормонів як у тиреоїдній, так і в гіпофізарно-яєчниковій осі (табл. 1).

Оскільки у жінок II групи виявлено лабораторні ознаки гіперпролактинемії, за нижню межу якої брали рівень П 25,0 нг/мл [4], разом із пролонгацією замісної терапії левотироксином на наступні 6 міс у перші 4 тиж її продовження призначали селективний блокатор дофамінових рецепторів III покоління – каберголін (0,25 мг 2 рази на тиждень).

У 25 (74,8%) жінок II групи продовжували діагностувати різні порушення МЦ:

- у 7 (21,2%) – опсоменорею,
- у 8 (24,2%) – олігоменорею,
- у 5 (15,2%) – аменорею,

Зміни вмісту в крові гормонів тиреоїдної та гіпофізарно-яєчникової осі, М±m

Показник	Усього (1), n=80	I група (2), n=47	II група (3), n=33	p
	До лікування	Через 6 міс лікування	Через 6 міс лікування	
ТТГ, мМО/мл	3,11±0,21	1,43±0,12	2,14±0,23	1-2<0,001 2-3<0,05
T4, нг/мл	1,14±0,3	1,46±0,2	1,13±0,3	Різниця не достовірна
ПРЛ, нг/мл	39,38±7,32	18,81±3,01	27,09±1,9	1-2-3<0,001 1-3<0,05
ФСГ, мМО/мл	5,39±1,5	9,23±0,5	7,21±0,7	1-2<0,001 1-3<0,05
ЛГ, мМО/мл	6,71±1,3	14,86±1,1	12,03±1,2	1-2-3<0,001 2-3<0,05
ЛГ/ФСГ	1,21±0,1	1,51±0,09	1,68±0,1	1-2-3<0,001 2-3<0,05
E2, нг/мл	64,9±3,0	78,9±2,6	69,1±2,3	1-2<0,001 2-3<0,05
П, нг/мл	2,9±0,4	4,01±0,1	3,13±0,2	1-2<0,001 1-3<0,05

Таблиця 2

Динаміка концентрації гормонів у крові жінок II групи в процесі пролонгації замісної терапії левотироксином, М±m

Показник	II група, n=33			p
	Після 6 міс лікування (1)	Після 9 міс лікування (2)	Після 12 міс лікування (3)	
ТТГ, мМО/мл	2,14±0,23	1,49±0,16	1,33±0,15	1-2-3<0,001 2-3<0,05
T4, нг/мл	1,13±0,3	1,35±0,4	1,51±0,2	Різниця не достовірна
ПРЛ, нг/мл	27,09±1,9	18,1±1,1	17,2±1,4	1-2-3<0,001
ФСГ, мМО/мл	7,21±0,7	8,49±0,6	9,48±0,4	1-3<0,001 2-3<0,05
ЛГ, мМО/мл	12,03±1,2	13,22±0,9	14,41±0,4	1-2-3<0,001
ЛГ/ФСГ	1,68±0,1	1,56±0,09	1,52±0,08	1-2-3<0,001
E2, нг/мл	69,1±2,3	76,1±1,9	79,5±1,1	1-2-3<0,001
П, нг/мл	3,13±0,2	4,08±0,2	4,19±0,1	1-2-3<0,001

- у 4 (12%) – дисменорею,
- в 1 (3,0%) – менорагію.

Прояви органічних гінекологічних захворювань спостерігалися у 31 (93,9%) жінки, у тому числі:

- ендометріоз – у 6 (18,2%),
- синдром полікістозних яєчників – у 7 (21,2%),
- мастопатія – у 5 (15,2%) жінок.

Загалом у всіх 33 жінок виявлено ті чи інші порушення репродуктивної сфери, а у 4 (12,2%) – їхнє поєднання. У 8 жінок із безплідністю після 6 міс замісної терапії спонтанна вагітність настала у 2 (25,0%) жінок, а у 6 (75,0%) жінок II групи порушена фертильність зберіглася.

Пролонгація замісної терапії з включенням каберголіну у жінок II групи змінила гормональні взаємовідношення як у тиреоїдній, так і в гіпофізарно-яєчникової осі (табл. 2).

Така терапія у жінок РВ з СГТ у II групі знизилася питома вага порушень у репродуктивній сфері до 60,6% (20 жінок) через 9 міс і до 18,2% (6 жінок) – через 12 міс, у тому числі з поєднанням декількох проявів – до 6,1% (2 жінки) через 9 міс та їхньої відсутності – через 12 міс. Що стосується порушень МЦ серед жінок II групи, то через 9 міс їхня питома вага становила 42,4% (14 жінок), а через 12 міс – 15,2% (5 жінок). Після закінчення річного курсу лікування спонтанно завагітніли 5 (62,5%) з 8 жінок з порушеною фертильністю.

Піврічна замісна монотерапія левотироксином за схемою, рекомендованою Американською Асоціацією щитоподібної залози як стандарт лікування СГТ у жінок РВ, привела до зниження частоти порушень МЦ більш ніж у 2 рази, за виключенням випадків аменореї, частота якої знизилася трохи більше ніж на 40,0%. Майже у 2 рази знизилася частота органічних гінекологічних захворювань і у 5 разів питома вага жінок з декількома проявами гінекологічних (включно з порушеннями МЦ) захворювань. Що стосується окремих проявів, то більше ніж у 2 рази знизилася частота ендометріозу, синдрому склерокістозних яєчників та мастопатії і більше ніж у 3 рази – мастодинії. Частота порушень фертильності знизилася на 25,0%. Загалом у 58,8% жінок I групи прояви гінекологічної патології зникли, а у 41,2% жінок II групи позитивного клінічного ефекту не досягнуто.

До проведення замісної монотерапії левотироксином у жінок РВ з СГТ виявлено помірне підвищення у крові рівня ТТГ і виражені ознаки гіперпролактинемії (перевищення верхньої допустимої межі рівня ПРЛ на 57,0%). Водночас спостерігалося зниження відносно референтних показників норми концентрації у крові ФСГ, ЛГ, E2, П і співвідношення ЛГ/ФСГ нижче 1,5 (це характерно для пізньої фолікулярної фази МЦ і свідчить про достатність оваріального резерву). Отримані дані доповнюють результати

інших авторів [6], підтверджуючи наявність гормонального гіпофізарно-яєчникового дисбалансу у жінок РВ на тлі СГТ з гіперпролактинемією при помірному підвищенні рівня ТТГ у крові.

У 58,8% жінок РВ з СГТ у I групі шестимісячна замісна монотерапія левотироксином нормалізувала гормональний дисбаланс як у тиреоїдній, так і у гіпофізарно-яєчниковій осях з ліквідацією гіперпролактинемії. У 41,2% жінок II групи, незважаючи на покращання гормональних характеристик, збереглися гіперпролактинемія, клінічні прояви порушень репродуктивного здоров'я, у тому числі порушення МЦ і фертильності.

Пролонгація замісної терапії левотироксином з включенням каберголіну у жінок II групи вже через 9 міс сприяла статистично достовірному покращанню гормональних взаємовідношень як у тиреоїдній, так і у гіпофізарно-яєчниковій осях зі зниженням частоти клінічних проявів порушень у репродуктивній сфері, які через 12 міс статистично не відрізнялися від показників у жінок I групи.

Заместительная терапия левотироксином в сбалансировании гормональных взаимоотношений при субклиническом гипотиреозе у женщин репродуктивного возраста
Б.М. Венцовский, Л.М. Варченко

Назначение левотироксина в течение 6 мес у 80 женщин репродуктивного возраста с субклиническим гипотиреозом в 58,8% случаев способствовало нормализации гормональных взаимоотношений в гипофизарно-яичниковой оси с ликвидацией нарушений репродуктивной системы. У 41,2% женщин сохранились гормональные нарушения с гиперпролактинемией, и им была продлена заместительная терапия с включением селективного блокатора дофаминовых рецепторов каберголина. Уже через 9 и, особенно, через 12 мес такого лечения была достигнута как нормализация гормонального профиля, так и ликвидация клинических проявлений нарушений в репродуктивной системе.

Ключевые слова: гиперпролактинемия, каберголин, нарушения менструального цикла, репродуктивная система, гормоны.

Сведения об авторах

Венцовский Борис Михайлович – Венцовский Борис Михайлович – Кафедра акушерства и гинекологии № 1 Национального медицинского университета имени А.А. Богомольца, 01601, г. Киев, бул. Т.Г.Шевченко, 13

Варченко Лесья Михайловна – Киевский городской эндокринологический центр, 01034, г. Киев, ул. Рейтарская, 22; тел. (097) 910-01-37. E-mail: turyan2002@gmail.com

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Комисова Т.Е., Тананакина Т.П., Паринов Р.А., Степченко Р.П. Эстральный цикл самок крыс при экспериментальном субклиническом гипотиреозе. Актуальные вопросы экспериментальной и клинической медицины // Белорусско-Украинский сборник научных работ. – Гродно: ГрГМУ, 2014. – С. 82–85.
 2. Оксюта В.М. Клініко-діагностичні аспекти порушень репродуктивної функції у жінок із безпліддям на фоні гіпотиреозу [Текст] / В.М. Оксюта // Науковий вісник Ужгородського університету; відп. ред. В.І. Русин. – Ужгород: Видавництво УжНУ «Говерла», 2012. – Вип. 1 (43). – С. 134–137.
 3. Пасечко Н.В. Вплив субклінічного гіпотиреозу на репродуктивну функцію жінки та ефективність його корекції / Н.В. Пасечко, С.В. Гнат, І.І. Свистун, Л.В. Наумова // Міжнародний ендокринологічний журнал. – 2015. – № 1. – С. 98–101.
 4. Рикова О.В. Гіперпролактинемія: оптимальний алгоритм лабораторної діагностики / О.В. Рикова // Здоров'я жінчини. – 2016: 3(109): 126–128.
 5. Татарчук Т.Ф. Антитканевые аутоантитела у девочек препубертатного и пубертатного периода, страдающих аутоиммунным тиреоидитом / Т.Ф. Татарчук, Н.Б. Зелинская, И.В. Бачинская // Таврический медико-биологический вестник. – 2013. – Т. 16, № 2. – Ч. 1 (62). – С. 232–233.
 6. Юнусов А.А. Изменение гормонального статуса при гипо- и гипертиреозе у женщин репродуктивного возраста / А.А. Юнусов, Е.В. Галиулина // Вестник КРСУ. – 2014. – Т. 14, № 5. – С. 194–197.

Позитивні зміни гормональних характеристик сумарно у I і II групах сприяли спонтанному настанню вагітності у 62,5% жінок з безплідністю.

ВИСНОВКИ

1. Субклінічний гіпотиреоз у жінок репродуктивного віку характеризується порушеннями гормональних взаємовідношень у гіпофізарно-яєчниковій осі з гіперпролактинемією та клінічними проявами порушень менструального циклу, органічними гінекологічними захворюваннями і проблемами з фертильністю.

2. Замісна монотерапія левотироксином протягом 6 міс сприяла нормалізації гормонального дисбалансу з ліквідацією гіперпролактинемії більше ніж у половини жінок.

3. Пролонгацію замісної терапії потребують приблизно 4 з 10 жінок репродуктивного віку з субклінічним гіпотиреозом, яку доцільно доповнити додатковою корекцією гіперпролактинемії каберголіном у перші 4 тиж пролонгації. Таке лікування нормалізує гормональні взаємовідношення, ліквідовуючи гіперпролактинемію, і покращує клінічні показники.

Substitution therapy with levothyroxine in balancing of hormonal interactions at subclinical hypothyroidism in reproductive-age women
B.M. Ventskovskii, L.M. Varchenko

6 months levothyroxine appointment in 80 reproductive-age women with subtypical hypothyroidism contributed to the normalization of hormonal interactions in the pituitary-ovarian axis with the elimination of reproductive system disorders in 58,8% cases. Hormonal disorders with hyperprolactinemia persisted in 41,2% of women, so they continued substitution therapy with the inclusion of selective dopamine receptor blocker of cabergoline. After 9, and even more after 12 months of this treatment, both the normalization of the hormonal profile and the elimination of clinical manifestations of disorders in the reproductive system were achieved.

Key words: hyperprolactinemia, cabergoline, menstrual disorders, reproductive system, hormones.

7. Borromeo V et. al. A novel monoclonal antibody-based enzyme-linked immunosorbent assay to determine luteinizing hormone in bovine plasma. Domestic Animal Endocrinology: 2014 (48): P. 145–157. <https://doi.org/10.1016/j.domaniend.2014.03.004>
 8. Dunn, D. Hypothyroidism in women. D. Dunn, C. Turner NursWomens Health. –2016. – V. 20 (1). – P. 93–98.
 9. Feldthusen A.-D., Pedersen P.L., Toft Kristensen T., Ellervik C., Kvetny J. Corrigendum to «Impaired Fertility Associated with Subclinical Hypothyroidism and Thyroid Autoimmunity; The Danish General Suburban Population Study». Journal of Pregnancy. 2017; 201:11. doi:10.1155/2017/9864034.
 10. Grossmann M, Hoermann R, Francis C, Hamilton EJ, Tint A, Kaitu'u-Lino T, et al. Measuring thyroid peroxidase antibodies on the day nulliparous women present for management of miscarriage: a descriptive cohort study. Reprod Biol Endocrinol. 2013; 11:40.
 11. Kazanavicius et al.: Effect of triiodothyronine on hyperandrogenism in women. Thyroid Research 2013;6(Suppl 2):A27. <https://doi.org/10.1186/1756-6614-6-S2-A27>
 12. Lazarus J, Brown RS, Daumerie C, Hubalewska-Dydejczyk A, Negro R, Vaidya B. 2014 European thyroid association guidelines for the management of subclinical hypothyroidism in pregnancy and in children. Eur Thyroid J. 2014; 3:76-94.
 13. Weghofer A., Barad D.H., Darmon S., Kushnir V.A., Gleicher N. What affects functional ovarian reserve, thyroid function or thyroid autoimmunity? Reprod. Biol. Endocrinol. 14, 26 (2016). <https://doi.org/10.1186/s12958-016-0162-0>

Статья поступила в редакцию 19.09.2018

Комбинированные оральные контрацептивы: оптимальный комплекс обследования

О.В. Рыкова

Лаборатория «Синэво», г. Киев

Комбинированные оральные контрацептивы – эффективные препараты контрацепции и лечения репродуктивных нарушений при синдроме поликистозных яичников (СПКЯ). В статье изложены основные лабораторные алгоритмы исключения самых распространенных эндокринных заболеваний, клинические проявления которых подобны проявлениям СПКЯ и исключение которых необходимо для установления диагноза данного синдрома.

Ключевые слова: комбинированные оральные контрацептивы, синдром поликистозных яичников, щитовидная железа, гиперпролактинемия, врожденная дисфункция коры надпочечников, синдром Кушинга, акромегалия.

Комбинированные оральные контрацептивы (КОК) – препараты, которые относятся к группе гормональных контрацептивов, содержащие два основных гормона (эстрогены и прогестины). Основной областью применения КОК является предупреждение нежелательной беременности. Второй большой областью применения данных препаратов является лечение репродуктивных нарушений, в первую очередь, при синдроме поликистозных яичников (СПКЯ).

В основу предложенных алгоритмов обследования положены рекомендации из руководств мировых сообществ:

1. Европейского сообщества по контрацепции «Medical eligibility criteria for contraceptive use» (5-е издание, 2015).

2. Американского общества эндокринологов «Diagnosis and Treatment of Polycystic Ovary Syndrome: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline» (2013).

3. Европейского общества эндокринологов «The polycystic ovary syndrome: a position statement from the European Society of Endocrinology» (2014).

Рекомендация использовать КОК как метод контрацепции должно начинаться с оценки наличия факторов риска, которые помогут выделить группу женщин с высокими рисками развития осложнений в результате приема данных препаратов.

Согласно руководству ВООЗ «Медицинские критерии приемлемости использования контрацептивов. 5-е издание, 2015 г.», выделяется четыре категории приемлемости для здоровья при использовании контрацептивов. Это позволяет определить, для каких женщин данный метод контрацепции абсолютно приемлем (1-я категория), а для кого неприемлем и необходимо рекомендовать другие методы контрацепции (4-я категория).

Категории критериев приемлемости для здоровья для использования контрацептивов

- | | |
|--------------------|---|
| Категория 1 | Условие, при котором нет ограничений на использование метода контрацепции. |
| Категория 2 | Условие, при котором преимущества использования метода в целом перевешивают теоретические или доказанные риски. |
| Категория 3 | Условие, при котором теоретические или проверенные риски обычно перевешивают преимущества использования метода. |
| Категория 4 | Условие, при котором существует неприемлемый риск для здоровья, если используется метод контрацепции. |

Основные риски, которые необходимо оценивать у каждой женщины перед назначением КОК как метода контрацепции, это:

1. Риски тромбоза: венозного и артериального. Обязателен сбор анамнеза, включая оценку наличия в анамнезе тромботических событий как у женщины, так и у родственников первой линии родства, наличие данных о генетически детерминированных формах тромбофилии. Лабораторное тестирование в случаях наличия семейного анамнеза высокого риска тромбоза для выявления генетических форм тромбофилий не рекомендовано, учитывая, что невозможно протестировать все существующие формы. Важно учитывать, что отсутствие пяти наиболее распространенных наследственных тромбофилий на фоне семейного анамнеза тромбоза может привести к ошибочной оценке индивидуальных тромботических рисков у конкретной женщины как низких.
2. Наличие целого ряда заболеваний и других факторов риска: гипертензии, мигрени с аурой, ожирения, сахарного диабета с сосудистыми осложнениями, тяжелых заболеваний печени, крови, системной красной волчанки.
3. Учет возрастного фактора риска развития осложнений, курения (включая количество сигарет в день).
4. Оценка рисков при онкологической патологии.
5. Учет медикаментозного анамнеза на момент консультирования по поводу назначения КОК, включая прием фитопрепаратов.
6. Оценка рисков в послеродовой период в зависимости от длительности послеродового периода и факта кормления грудью.

Более точно оценить категории приемлемости назначения КОК можно, посмотрев документ ВООЗ.

С другой стороны, КОК могут применяться с лечебной целью. При СПКЯ они рекомендованы как препараты первой линии и их эффективность доказана в ходе многочисленных исследований. Однако несмотря на это оценка рисков развития осложнений при приеме данных препаратов должна проводиться аналогично указанному выше алгоритму.

Известно, что СПКЯ – это диагноз исключения. В каждом руководстве по диагностике и лечению данного синдрома указывается необходимость исключения целого ряда заболеваний, которые имеют клинику, подобную СПКЯ. В зависимости от того, какое руководство взять, перечень всегда содержит исключение патологии щитовидной железы, гиперпролактинемии, врожденной дисфункции коры надпочечников – ВДКН (неклассической формы дефицита 21-гидроксилазы) и синдрома Кушинга (гиперкортизолемии).

Одним из четко определяющих данный перечень с градацией «Всем» и «Всем, у кого есть клиника СПКЯ и характерные для другого заболевания клинические данные» является руководство Американского общества эндокринологов «Diagnosis and Treatment of Polycystic Ovary Syndrome: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline» (2013). Авторы руководства высказались в поддержку Роттердамских критериев 2003 г. установления диагноза СПКЯ, отметив некоторые особенности в разные периоды жизни женщины.

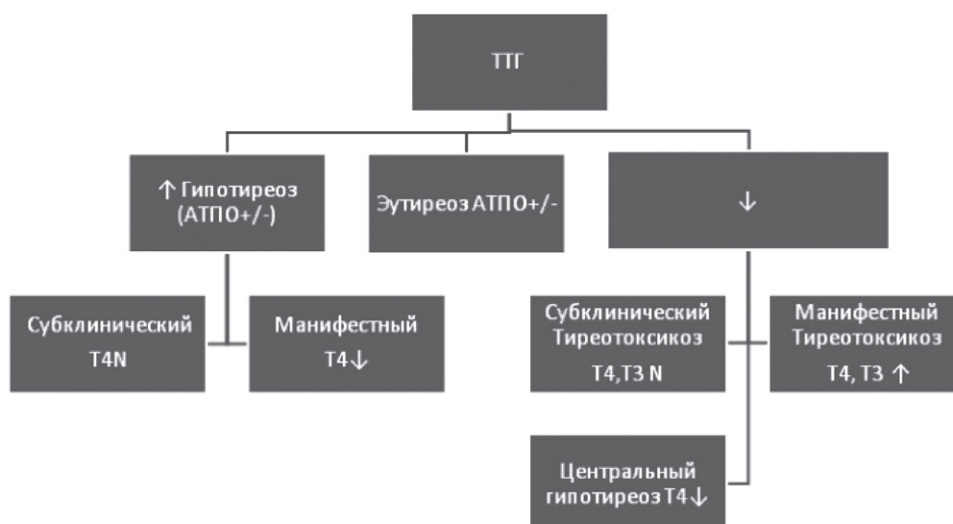


Рис. 1.

1. Диагноз СПКЯ у женщин репродуктивного возраста

Установление диагноза СПКЯ проводится при наличии двух из трех следующих критериев: избыток андрогенов (клиническая и/или биохимическая гиперандрогения), дисфункция овуляции и поликистозные яичники при условии, что исключены заболевания, которые могут приводить к клинической картине, подобной СПКЯ.

Согласно рекомендациям данного руководства, у всех женщин с подозрением на наличие СПКЯ необходимо исключить:

- Патологию щитовидной железы
- Гиперпролактинемия
- ВДКН, неклассический вариант, обусловленный, в первую очередь, дефицитом фермента 21-гидроксилаза.

Данное обследование рекомендовано провести всем женщинам.

В клинических ситуациях, когда клиника СПКЯ (гиперандрогения, овуляторные нарушения, по данным УЗИ – поликистозные яичники) сочетается с клиническими особенностями других заболеваний, необходимо провести исключение этих патологий для проведения коррекции объемов и методов лечения. Рекомендовано исключить следующие состояния и заболевания:

- Беременность
- Гипоталамические формы аменореи, включая функциональную аменорею
- Первичную яичниковую недостаточность
- Андрогенпродуцирующие опухоли
- Синдром Кушинга
- Акромегалию
- Редкие формы – другие формы ВДКН (дефицит 11β-гидроксилазы, дефицит 3β-гидроксистероиддегидрогеназы), синдром тяжелой инсулинорезистентности, прием препаратов, нарушения полового развития и другие.

2. Диагноз СПКЯ в подростковом возрасте

В руководстве указано, что диагноз СПКЯ у девочки-подростка может быть установлен на основании наличия клинических и / или биохимических признаков гиперандрогении (после исключения перечисленных выше патологий) и постоянной олигоменореи. Ановуляторные симптомы и морфологические признаки поликистозных яичников в подростковый период не могут быть достаточными для установления диагноза, учитывая, что это может быть отражением физиологического этапа репродуктивного созревания.

3. Диагностика СПКЯ в перименопаузе и менопаузе

Хотя на сегодня отсутствуют разработанные диагностические критерии СПКЯ в перименопаузе и менопаузе у женщин, авторы указывают, что предполагаемый диагноз СПКЯ может быть основан на задокументированной истории олигоменореи и гиперандрогении в течение репродуктивного периода. Обнаружение по данным УЗИ поликистозных яичников с большой вероятностью свидетельствует о наличии СПКЯ, хотя этот признак маловероятен у женщин в менопаузе.

В документе Европейского общества эндокринологов «The polycystic ovary syndrome: a position statement from the European Society of Endocrinology» (2014) перечень заболеваний практически аналогичный с указанием наиболее оптимальных скрининговых тестов, которые помогают выявить женщин с возможным наличием заболевания и требующих дополнительного обследования.

Далее в статье мы остановимся на основных алгоритмах скринингового обследования для исключения данных патологий, на оптимальных лабораторных тестах, особенностях их назначения и алгоритмах интерпретации.

ИСКЛЮЧЕНИЕ ПАТОЛОГИИ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

На первом этапе обследования женщины для исключения патологии щитовидной железы достаточно определения уровня тиреотропного гормона (ТТГ), который позволит выделить три категории:

- с эутиреоидным статусом (уровень ТТГ в пределах референтных значений лаборатории);
- с повышенными уровнями ТТГ, что будет свидетельствовать о гипотиреозе. Для решения вопроса манифестный или субклинический это гипотиреоз необходимо будет дообследовать: определение свободных фракций Т4, Т3 (при необходимости), наличия антител к тиреопероксидазе (АТПО), тиреоглобулину (при необходимости). Объем исследований будет определять эндокринолог;
- со снижением уровня ТТГ, что может свидетельствовать не только о тиреотоксикозе, но и вторичном гипотиреозе. Для решения вопроса манифестный или субклинический это тиреотоксикоз и проведения дифференциальной диагностики вторичного гипотиреоза необходимо будет дообследовать: определение свободных фракций Т4, Т3 (при необходимости), наличия антител к рецептору ТТГ (АТ рТТГ). Объем исследований будет определять эндокринолог.

При направлении на определение уровня ТТГ необходимо учитывать:

- **суточную вариабельность ТТГ.** Максимальные уровни наблюдаются в ночной период – с 2:00 до 4:00, минимальные уровни – с 14:00 до 16:00. Данные исследований суточной вариабельности демонстрируют, что в период с 8:00 до 9:30 уровень ТТГ может снизиться на 50% (по сравнению с ночным пиком). Все эти результаты о вариабельности данного гормона определяют необходимость сдавать анализ на определение уровня ТТГ в утреннее время, натощак, учитывая время сдачи анализа. При повторном обследовании оптимально оценивать ТТГ в аналогичное время;
- **вариабельность при определении на приборах и реагентах разных производителей.** Оценку ТТГ необходимо проводить в одной лаборатории (на аппарате и реагентах одного производителя), так как наблюдаются минимальные отличия в определяемом уровне ТТГ;
- **вариабельность при стрессе.** Важно соблюдать физический и эмоциональный покой перед сдачей анализа, в том числе нормальный режим сна. Это особенно важно для тех, кто работает в ночное время, летает со сменой часовых поясов, – все это может отразиться на уровне ТТГ.

При интерпретации уровня ТТГ необходимо учитывать:

- **референтные пределы** – это уровни ТТГ только у 95% всех здоровых людей, 5% здоровых имеют уровни ТТГ несколько выше или ниже пределов. Это определяет необходимость дополнительного обследования и учета клинической картины в случаях, когда уровень ТТГ незначительно выходит за референтные пределы;
- **диагностические пороги** – это принятые уровни того или иного гормона, которые позволяют диагностировать то или иное заболевание или требующие дополнительного обследования. Данные уровни могут входить в референтные пределы. Например, известно, что во время беременности интерпретация ТТГ зависит от триместра (триместр-специфичные уровни) – 2,5 МЕ/л для I и 3,0 для II и III триместров. Поэтому при интерпретации необходимо учитывать диагностические цели лабораторного обследования;
- **суточную вариабельность ТТГ**, о которой указано выше.

ИСКЛЮЧЕНИЕ ГИПЕРПРОЛАКТИНЕМИИ

На первом этапе обследования женщины для исключения гиперпролактинемии достаточно определения пролактина (ПРЛ), который позволит выявить гиперпролактинемию.

Согласно руководству «Diagnosis and Treatment of Hyperprolactinemia: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline» (2011), для установления диагноза гиперпролактинемии рекомендовано однократное определение уровня ПРЛ при условии исключения влияния факторов, которые могут повышать уровни гормона.

1. Физиологические причины повышения уровня ПРЛ: коитус, интенсивные физические нагрузки, сон, стресс (включая стресс при венопункции), лактация, беременность.

2. Прием медикаментов: эстрогены, оральные контрацептивы, препараты заместительной гормональной терапии, блокаторы рецепторов дофамина (фенотиазины), антагонисты дофамина (метоклопрамид), антигипертензивные препараты, антигистаминные препараты (H2), холинергические агонисты, анестетики, противосудорожные, антидепрессанты, антипсихотические препараты, нейролептики, нейролептиды, опиаты и антагонисты опиатов.

Согласно руководству, данные препараты должны быть отменены (при клинической возможности) на 3 дня или заменены на препараты, которые не стимулируют синтез ПРЛ. В случае получения повышенных уровней ПРЛ на фоне приема данных препаратов необходимо повторное тестирование (в условиях отмены) или учета возможности препаратиндуцированной гиперпролактинемии. С другой стороны, необходимо учитывать прием препаратов, снижающих уровень ПРЛ, – дофаминергических (бромкриптин, каберголин, тергурид, ропинирол), которые приводят к несвоевременной диагностике наличия патологии.

Уровни ПРЛ, которые позволяют установить диагноз гиперпролактинемии согласно руководству, следующие:

- Гиперпролактинемия – повышение более 25 нг/мл;
- Повышение более 200 нг/мл наиболее вероятно обусловлено пролактиномой;
- Повышение более 200 нг/мл – может быть при приеме препаратов;
- Уровень более 500 нг/мл характерен для макроаденомы.

После установления диагноза гиперпролактинемии необходимо дообследование для исключения целого ряда состояний и заболеваний:

1. Патологии щитовидной железы (гипотиреоза) – определение ТТГ и свободного тироксина (Т4 свободный). Выявление гипотиреоза требует заместительной терапии, на фоне которой возможна нормализация уровня ПРЛ без назначения специфического лечения гиперпролактинемии.
2. Опухолей гипоталамо-гипофизарной области – соматотропиномы, краниофарингиомы, герминомы, менингиомы, гранулемы, травм, включая операционные, воспалительных поражений, воздействие облучения – проведение инструментальных методов визуализации, определение других гормонов гипофиза.
3. Почечной недостаточности – оценка уровня креатинина или более раннего и специфичного цистатина.
4. Гиперпролактинемии за счет увеличения уровня макропролактина – определение уровней макропролактина. Уровень макропролактина более 60% (Roche, Cobas) будет свидетельствовать о макропролактинемии (увеличение ПРЛ за счет гормонально неактивной фракции). Это необходимо учитывать при определении тактики лечения гиперпролактинемии.
5. Других причин: травмы грудной клетки, эпилептические эпизоды, СПКЯ.



Рис. 2.

При направлении на определение уровня ПРЛ необходимо учитывать:

- **суточную вариабельность ПРЛ.** Максимальные уровни наблюдаются в ночной период – с 2:00 до 4:00. Все это определяет необходимость сдавать ПРЛ в утреннее время, натощак, с учетом времени подъема после сна. При повторном обследовании оптимально оценивать ПРЛ в аналогичное время;
- **вариабельность при определении на приборах и реагентах разных производителей.** Оценку ПРЛ необходимо проводить в одной лаборатории (на аппарате и реагентах одного производителя), так как наблюдаются минимальные отличия в определяемом уровне ПРЛ;
- **вариабельность при стрессе.** Важно соблюдать физический, эмоциональный и сексуальный покой перед сдачей анализа, в том числе нормальный режим сна. Это особенно важно для тех, кто работает в ночное время, летает со сменой часовых поясов, – все это может отразиться на уровне ПРЛ.

При интерпретации уровня ПРЛ необходимо учитывать:

- **референтные пределы** – это уровни ПРЛ только у 95% всех здоровых людей, 5% здоровых имеют уровни ПРЛ несколько выше или ниже пределов. Это определяет необходимость дополнительного обследования и учета клинической картины в случаях, когда уровень ПРЛ незначительно выходит за референтные пределы, в первую очередь при наличии факторов стресса;
- **диагностические пороги** – в руководстве по диагностике гиперпролактинемии диагностическим порогом ПРЛ принят уровень 25 нг/мл;
- **возможность «hook-effect»** (лабораторный эффект, который может наблюдаться при крайне высоких уровнях гормона). Это приводит к невозможности определить истинные уровни гормона – чаще всего уровень выдается в пределах референтных значений или несколько повышенным. Для реагентов Roche на аппаратах Cobas данный эффект наблюдается при уровнях ПРЛ, превышающих 12 690 нг/мл. Данные уровни ПРЛ могут фиксироваться при макроаденомах, которые сопровождаются не только клиникой гиперпролактинемии, но и эффектами сдавливания окружающих тканей опухолью (выраженная головная боль, нарушение полей зрения). Согласно указанному выше руководству, в ситуациях наличия клиники, данных МРТ о макроаденоме и уровнях ПРЛ в пределах референтных значений необходимо повторное тестирование уровня ПРЛ в пробах с разведением 1:100 для возможности получения истинного значения уровня гормона, определения объема терапии и контроля эффективности лечения (оценка динамики и степени снижения уровня ПРЛ).
- **вариабельность ПРЛ** – суточную, о которой указано выше, а также вследствие стресса, физической и сексуальной активности.

ИСКЛЮЧЕНИЕ ВДКН (дефицит 21-гидроксилазы)

На первом этапе обследования женщины для исключения неклассической формы ВДКН (дефицит 21-гидроксилазы) достаточно определения базового уровня 17-оксипрогестерона (17ОНП). Согласно руководству «Congenital Adrenal Hyperplasia Due to Steroid 21-hydroxylase Deficiency: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline, 2010», это позволит при уровне 17ОНП:

- >10 нг/мл на 3–5-й день менструального цикла поставить диагноз неклассической формы ВДКН;

- 2–10 нг/мл обосновать необходимость проведения пробы с синактеном. При значениях 17 ОНП > 10 нг/мл в пробе можно устанавливать диагноз неклассической формы ВДКН;
- при уровнях 17ОНП < 2 нг/мл диагноз маловероятен, возможно, пациентка гетерозиготы и необходимо генетическое тестирование.

При направлении на определение уровня 17ОНП необходимо учитывать:

- **суточную вариабельность 17ОНП.** Максимальные уровни наблюдаются в утренние часы. Все это определяет необходимость сдавать анализ на 17ОНП в утреннее время, натощак. При повторном обследовании оптимально оценивать в аналогичное время;
- **вариабельность по дням менструального цикла.** В период овуляторный период и лютеиновую фазу отмечаются самые высокие уровни, на 3–5-й день менструального цикла отмечаются самые минимальные уровни;
- **вариабельность при определении на приборах и реагентах разных производителей.** Оценку 17ОНП необходимо проводить в одной лаборатории (на аппарате и реагентах одного производителя), так как наблюдаются минимальные отличия в определяемом уровне 17ОНП.

При интерпретации уровня 17ОНП необходимо учитывать:

- **референтные пределы** – предоставлены по фазам менструального цикла. Однако для установления диагноза необходимо ориентироваться не на референтные пределы, а на диагностические пороги;
- **диагностические пороги** – в руководстве по диагностике ВДКН диагностическим порогом 17ОНП принят уровень 10 нг/мл (базальный или в пробе с синактеном), уровень 2 нг/мл признан пороговым для проведения пробы с синактеном;
- **день менструального цикла, когда проведено тестирование**, – в руководстве регламентировано определение на 3–5-й день менструального цикла, утром в 8:00. Если уровни 17ОНП определены во вторую фазу менструального цикла, когда в норме уровни данного гормона повышаются, использовать диагностический порог 2 нг/мл некорректно.

ИСКЛЮЧЕНИЕ СИНДРОМА КУШИНГА (ГИПЕРКОРТИЗОЛЕМИИ)

На первом этапе обследования женщины для исключения синдрома Кушинга (гиперкортизолемии), согласно руководству «The diagnosis of Cushing's syndrome: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline, 2008», необходимо определять уровни кортизола и ориентироваться на диагностические пороги вероятного синдрома Кушинга:

- в слюне (сбор материала в 23:00) более 145 нг/дл (4 нмоль/л);
- в суточной моче – уровни выше верхнего предела референтных значений для соответствующей методики (согласно данным лаборатории);
- в крови (взятие материала в 8:00) более 1,8 мг/дл (50 нмоль/л) после приема 1 мг дексаметазона накануне или в пробе, взятой в 24:00.

Для установления диагноза синдрома Кушинга или его исключения необходимо оценить степень вероятности синдрома Кушинга у пациента и провести тестирование минимум двумя перечисленными выше тестами.

В зависимости от результатов данного этапа тестирования алгоритм дальнейшего обследования пациента следующий:

1. Не рекомендуется дальнейшее обследование при отрицательных результатах двух разных тестов. Исключение только у тех категорий пациентов, где предполагается редкая форма данной патологии – циклический синдром Кушинга.
2. При положительных в отношении синдрома Кушинга результатах двух тестов рекомендуется дообследование для определения причины развития синдрома Кушинга при условии, что проведена оценка вероятности положительных результатов вследствие наличия состояний, ассоциированных с гиперкортизолизмом при отсутствии синдрома Кушинга:
 - состояния, при которых наблюдаются некоторые клинические признаки синдрома Кушинга: беременность, депрессия и другие психические нарушения, алкогольная зависимость, ожирение, плохо контролируемый сахарный диабет;
 - состояния, при которых отсутствуют клинические признаки синдрома Кушинга: стресс (госпитализация, операция, боль), анорексия, интенсивные нагрузки, гипоталамическая аменорея.
3. Дальнейшее обследование рекомендовано для пациентов с подозрением на циклический синдром Кушинга или есть дискордантные результаты двух тестов (один положительный и отрицательный в отношении синдрома Кушинга результат).

При направлении на определение уровня кортизола необходимо учитывать:

- **суточную вариабельность кортизола в норме и при синдроме Кушинга.** Максимальные уровни кортизола в норме наблюдаются в утренние часы с последующим снижением и минимальными уровнями в полночь. При синдроме Кушинга изменяется циркадность ритма – максимальные уровни наблюдаются в полночь. Это определяет рекомендацию оценивать уровни кортизола в слюне или крови с 23:00 до 24:00. Оценка в суточной моче нивелирует данное изменение ритма секреции, определяя уровень синтеза кортизола за сутки;
- **вариабельность при определении на приборах и реагентах разных производителей.** Оценку необходимо проводить в одной лаборатории (на аппарате и реагентах одного производителя), так как наблюдаются минимальные отличия в определяемом уровне;
- **лекарственный анамнез.** Любые препараты с глюкокортикоидной активностью должны быть при клинической возможности отменены. Прием эстрогенсодержащих оральных контрацептивов дает ложноположительные результаты приблизительно у половины женщин за счет увеличения уровня кортизолсвязывающего глобулина в кровотоке. Рекомендовано отменить их прием за 6 нед до тестирования или если получены увеличенные результаты на фоне препаратов, провести повторное тестирование через 6 нед после отмены;
- **клиническое состояние пациента.** Гипоальбуминемия, наличие отеков (нефротического синдрома) может привести к ложноотрицательным результатам.

При интерпретации уровня кортизола необходимо учитывать:

- **референтные пределы** – указаны для здоровой популяции с учетом циркадности ритма «утро» и «вечер». Однако для установления диагноза необходимо ориентироваться не на референтные пределы, а на диагностические пороги с учетом времени суток и типа биологического материала;

- **диагностические пороги** – в руководстве по диагностике синдрома Кушинга указаны диагностические пороги кортизола для соответствующего биологического материала с учетом времени суток, которых необходимо строго придерживаться;
- **лекарственный анамнез;**
- **вероятность наличия циклического синдрома Кушинга.** Исследования необходимо проводить 2 и более раз для выявления периода гиперкортизолемии, сменяющегося периодами нормализации уровня синтеза гормона.

ИСКЛЮЧЕНИЕ АКРОМЕГАЛИИ (СОМАТОТРОПИНОМЫ)

На первом этапе обследования женщины для исключения акромегалии, одним из первых клинических проявлений которой могут быть нарушения репродуктивного здоровья и наличия поликистозных яичников, согласно руководству «Medical Guidelines for clinical practice for the diagnosis and treatment of acromegaly – 2011 Update» American Association of clinical endocrinologists (2011), необходимо определение уровня:

- **инсулиноподобного фактора роста-1 (ИФР-1)** – теста первой линии скрининга, который наиболее корректно оценивает уровень продукции соматотропного гормона за сутки, обладает высокой диагностической чувствительностью с ранних стадий нарушений синтеза гормона роста, достаточно однократного определения. Повышенные уровни ИФР-1 (выше референтного предела лаборатории) свидетельствуют о биохимической акромегалии;
- **соматотропного гормона (СТГ)** – рекомендовано определять СТГ в течение 3 ч каждые 30 мин. При получении, по крайней мере, одного результата менее 1 нг/мл можно говорить о нормальной секреторной активности гипофиза;
- **СТГ в пероральном тесте нагрузки глюкозой 75 г** – «золотой стандарт» диагностики биохимической акромегалии. Уровень СТГ определяется в начале исследования, а затем каждые 30 мин (в общей сложности до 120 мин) после введения 75 г глюкозы. Неспособность подавить секрецию СТГ менее 1 нг/мл после введения глюкозы является диагностическим критерием акромегалии. Однако сегодня обсуждается рекомендация ввести как порог отсечки уровень в 0,4 нг/мл, учитывая, что в нескольких исследованиях (Dimaraki и др.) было показано наличие у 50% пациентов с акромегалией уровня СТГ ниже 1 нг/мл при повышенных уровнях ИФР-1. Диагноз акромегалии, однако, может быть исключен при СТГ менее 1 нг/мл на фоне нормальных уровней ИФР-1. Важно помнить, что при сахарном диабете возможно получение ложнонормальных уровней ИФР-1 при повышенных уровнях глюкозы в крови – гликемии.

При направлении на определение уровня ИФР-1 необходимо учитывать:

- **отсутствие суточной вариабельности;**
- **вариабельность при определении на приборах и реагентах разных производителей.** Оценку необходимо проводить в одной лаборатории (на аппарате и реагентах одного производителя), так как наблюдаются минимальные отличия в определяемом уровне;
- **лекарственный анамнез.** Прием эстрогенсодержащих оральных контрацептивов может привести к ложноотрицательным результатам (нормальным уровням ИФР-1 при наличии гиперсекреции СТГ), поэтому необходимо при клинической возможности отменить их прием до тестирования;

- **клиническое состояние пациента.** К снижению уровня ИФР-1, то есть к ложноотрицательным значениям, приводят системные заболевания, катаболические состояния, печеночная или почечная недостаточность, недостаточное питание и сахарный диабет. У пациентов с плохо контролируемым сахарным диабетом нормальные уровни ИФР-1 должны оцениваться с большой осторожностью – есть необходимость повторной оценки после улучшения гликемического профиля. Повышение уровня (ложноположительные результаты) могут наблюдаться при тиреотоксикозе.

При интерпретации уровня ИФР-1 необходимо учитывать:

- **референтные пределы** – для установления диагноза биохимической акромегалии необходимо ориентироваться на повышение уровня выше верхнего предела лаборатории с учетом возраста и пола;
- **лекарственный анамнез;**
- **наличие заболеваний, которые могут привести к ложноположительным и ложноотрицательным вариантам ответа.**

Комбіновані оральні контрацептиви: оптимальний комплекс обстеження
О.В. Рыкова

Комбіновані оральні контрацептиви – ефективні препарати контрацепції і лікування репродуктивних порушень при синдромі полікістозних яєчників (СПКЯ). У статті викладені основні лабораторні алгоритми виключення найпоширеніших ендокринних захворювань, клінічні прояви яких подібні до проявів СПКЯ і виключення яких необхідно для встановлення діагнозу даного синдрому.

Ключові слова: комбіновані оральні контрацептиви, синдром полікістозних яєчників, щитоподібна залоза, гіперпролактинемія, вроджена дисфункція кори надниркових залоз, синдром Кушинга, акромегалія.

При интерпретации уровня СТГ необходимо учитывать:

- **референтные пределы** – для установления диагноза биохимической акромегалии необходимо ориентироваться не на референтные значения, а на диагностические пороги;
- **диагностические пороги** – признанным порогом биохимической акромегалии признан уровень более 1 нг/мл в пробе с 75 г глюкозы;
- **высокую вариабельность уровня гормона**, что требует проведения нескольких проб и выявления рекомендуемого порога, по крайней мере, в одной пробе.

ВЫВОДЫ

Комбинированные оральные контрацептивы являются эффективными методами контрацепции и лечения некоторых заболеваний, связанных с репродуктивной сферой. Перед их назначением необходимо обязательно провести оценку рисков развития осложнений. Для выбора их с лечебной целью – провести дифференциальную диагностику целого ряда заболеваний, имеющих клинику, подобную синдрому поликистозных яичников, но требующих специфического лечения, отличного от лечения данного синдрома.

Combined oral contraceptives: an optimal test complex
O. V. Rykova

Combined oral contraceptives are effective contraceptive drug and treatment of reproductive disorders in PCOS. The article outlines the main laboratory algorithms for excluding the most common endocrine diseases, the clinical manifestations of which are similar to PCOS and whose elimination is necessary for diagnosing this syndrome.

Key words: COC, PCOS, thyroid gland, hyperprolactinemia, Cushing's syndrome, acromegaly.

Сведения об авторе

Рыкова Ольга Васильевна – Медицинская лаборатория «Синэво», 03680, г. Киев, ул. Академика Палладина, 46/2, корпус 3.
E-mail: olha.rykova@synevo.ua

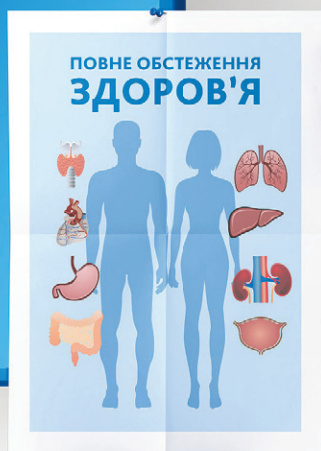
Статья поступила в редакцию 17.09.2018

Все указанные в статье лабораторные исследования выполняются в Медицинской лаборатории Синэво



СПІВПРАЦЯ З «СІНЕВО» — СУЦІЛЬНИЙ ПЛЮС ДЛЯ ЛІКАРЯ

Повний спектр
досліджень
на кращому
світовому
обладнанні



Міжнародний контроль
якості досліджень
і довіра понад 22 тисяч
лікарів в Україні



22000 ЛІКАРІВ



91 медична
лабораторія
у 10 країнах Європи



Інформаційна підтримка
та зручні онлайн-сервіси
для лікарів і пацієнтів

044 20 500 20, 0 800 50 70 30 безкоштовно з усіх номерів

Call-центр для лікарів: 044 467 52 70, doctor@synevo.ua



synevo.ua



[synevolab](https://www.facebook.com/synevolab)



[synevo_ukraine](https://www.instagram.com/synevo_ukraine)



[SYNEVOUkraine](https://www.youtube.com/SYNEVOUkraine)

Споживання морепродуктів під час вагітності та його вплив на розвиток нервової системи у дитинстві (дослідження ALSPAC): обсерваційне когортне дослідження

Joseph R Hibbeln, John M Davis, Colin Steer, Pauline Emmett, Imogen Rogers, Cathy Williams, Jean Golding

Лабораторія мембранної біофізики та біохімії, Національний інститут з проблем зловживання алкоголем та алкоголізму США, Національний інститут здоров'я США, Бетесда, MD 20952, США (J R Hibbeln MD); Університет Іллінойсу в Чикаго, Чикаго, штат Іллінойс, США (Дж. М. Дейвіс, MD); Відділ комунальної медицини, Університет Брістоля, Велика Британія (C Steer MSc, P Emmett PhD, I Rogers PhD, C Williams PhD, J Golding FMedSci)

Lancet 2007; 369: 578–85

Морепродукти є головним джерелом жирних кислот омега-3, які є необхідними для оптимального розвитку нервової системи. Проте у США жінкам рекомендують обмежувати споживання морепродуктів під час вагітності до 340 г на тиждень. Ми використали лонгітудне дослідження батьків та дітей ALSPAC (Avon Longitudinal Study of Parents and Children) для оцінювання можливих переваг та небезпек для розвитку дитини при різних рівнях споживання морепродуктів під час вагітності.

Методи. Одинадцять тисяч вісімсот сімдесят п'ять вагітних заповнили анкету частоти харчування, за якою оцінювали споживання морепродуктів протягом 32 тижнів гестації. Багатоваріантні моделі логістичної регресії (включаючи 28 потенційних побічних змінних, що оцінюють соціальний добробут, перинатальні та дієтичні параметри) були використані для порівняння результатів розвитку, поведінки та пізнавальної діяльності дітей у віці від 6 місяців до 8 років у жінок, які не вживали морепродуктів, вживали 1–340 г на тиждень та >340 г на тиждень під час вагітності.

Результати. Споживання вагітними менше 340 г морепродуктів на тиждень пов'язане з підвищеним ризиком того, що їхні діти опиняться у найнижчому квартилі вербального IQ (без споживання морепродуктів співвідношення шансів (СШ) 1,48, 95% ДІ 1,16–1,90; при споживанні – 1,09, 0,92–1,29; загальний тренд, $p=0,004$), порівняно з матерями, які споживають понад 340 г на тиждень. Низький рівень споживання морепродуктів вагітними також пов'язаний з підвищеним ризиком субоптимальних результатів просоціальної поведінки, дрібних моторних, комунікаційних та соціальних показників. Чим менший рівень споживання морепродуктів під час вагітності, тим вищий ризик субоптимального розвитку у дітей.

Заключення. Споживання морепродуктів майбутніми матерями менше 340 г на тиждень під час вагітності не захищає дітей від несприятливих наслідків; ми зафіксували сприятливий вплив на розвиток дитини у разі споживання понад 340 г морепродуктів на тиждень. Результати свідчать про те, що поради щодо обмеження споживання морепродуктів насправді можуть бути згубними. Результати продемонстрували, що ризики від втрати поживних речовин є більшими, ніж ризики від шкідливого впливу забруднюючих речовин у 340 г морепродуктів, спожитих на тиждень.

Оптимальний нейророзвиток плода залежить від специфічних поживних речовин, що надходять виключно з дієтичних джерел, включаючи докозагексаєнову кислоту (ДГК), одну з найцінніших жирних кислот класу омега-3, основним

джерелом якої є морепродукти [1]. Низький рівень споживання морепродуктів під час вагітності може призвести до дефіциту важливих довголанцюгових омега-3-жирних кислот у плода, таких, як ДГК та ейкозапентаєнова кислота (ЕПК), що призводить до несприятливого впливу на розвиток нервової системи [2]. Дефіцит ДГК призводить до зменшення арборизації дендритів [3] та порушення експресії генів під час регуляції нейрогенезу, нейротрансмісії та зв'язності [4]. У тяжких випадках депривації ДГК, таких, як захворювання Целльвегера та пероксисомальні розлади, часто спостерігається розумова відсталість, проте відновлення вживання ДГК покращує клінічні результати та мієлінізацію нейронів [5–7].

У 2004 р. дві Федеральні урядові установи США надали рекомендації щодо обмеження споживання морепродуктів до 340 г на тиждень вагітними та жінками, які можуть завагітніти, для запобігання впливу залишкових слідів нейротоксинів на плід [8]. Однак такий контроль над споживанням морепродуктів міг би призвести до того, що рівень довголанцюгових омега-3-жирних кислот знизився б менше кількості, достатньої для оптимального нейророзвитку плода [9, 10]. Ми проаналізували обсерваційне когортне дослідження ALSPAC (Avon Longitudinal Study of Parents and Children), щоб оцінити, чи гарантують такі рекомендації захист від несприятливих результатів у розвитку нервової системи.

МЕТОДИ

Проект ALSPAC був розроблений для оцінювання факторів навколишнього середовища (включаючи дієту) під час та після вагітності, які можуть впливати на розвиток здоров'я та добробут дитини. Усі вагітні, які жили у Брістолі, Велика Британія, та прилеглих районах, з очікуваною датою пологів з 1 квітня 1991 р. до 31 грудня 1992 р. могли взяти участь у проекті [11]. З 14 541 вагітності 13 988 дітей прожили принаймні 12 місяців. У проекті взяли участь близько 85% майбутніх матерів; їхнє залучення до проекту, відсів та інші методологічні описані у відповідних джерелах [11, 12].

Учасницям були розіслані анкети чотири рази під час вагітності, і потім – у певний час після народження дитини [11, 12], щоб зібрати інформацію про дієту, освіту, соціальні умови, поведінкові результати та результати розвитку. Дослідження базувалось на інформації, отриманій про дітей, що народились одноосібно або першими у парі близнюків. Дані включали по 28 ключових соціальних, демографічних та інших побічних змінних ($n=8946$). Матері відповіли на запитання про розвиток та поведінку своїх дітей у віці 6, 18, 30,

42 та 81 місяць (кількість жінок, які надали принаймні одну відповідь за всіма змінними, становила 8801 осіб). Коефіцієнт інтелекту (IQ) дітей був визначений за шкалою Векслера (Wechsler Intelligence Scale for Children IIIUK, WISC-IIIUK) у віці 8 років (n=5449). Усі дослідження ALSPAC були проведені добровільно, відповідно до етичного протоколу, описаного вище [11]. Матері, які добровільно погодились взяти участь, розуміли, що вони не несуть жодних зобов'язань і можуть відмовитись від участі, коли захочуть. Дослідження було схвалене Консультативним комітетом з питань етики та права ALSPAC та місцевими комітетами з питань етики.

Споживання морепродуктів

Дані щодо споживання морепродуктів були отримані за 32 тижні вагітності за допомогою самостійно заповненої детальної анкети про частотність харчування, яка також використовувалася для розрахунку кількості спожитих поживних речовин та енергії [13]. Три запитання оцінювали споживання морепродуктів – «Скільки разів ви їсте: а) білу рибу (тріска, пікша, камбала, рибні палички тощо); б) темну або жирну рибу (тунець, сардини, скумбрія, оселедець, форель, лосось тощо); в) молюски та ракоподібні (креветки, краби, гребінці,

Таблиця 1

Характеристика побічних змінних у групах з різним споживанням морепродуктів (n=8916)

Побічна змінна	Споживання матер'ю морепродуктів під час вагітності			p
	Ніколи (n=1059)	1–340 г на тиждень (n=5770)	>340 г на тиждень (n=2087)	
Рівень освіти матері				
Початковий	392 (37%)	1521 (26%)	329 (16%)	<0,0001
Середній	345 (33%)	2164 (38%)	727 (35%)	
Вищий	322 (30%)	2085 (36%)	1031 (49%)	
Проживання				
У кредиті/приватна власність	740 (70%)	4650 (81%)	1809 (87%)	<0,0001
Муніципальне житло	167 (16%)	594 (10%)	121 (6%)	
Інше	152 (14%)	526 (9%)	157 (8%)	
Щільність проживання				
<1 особи/кімнату	821 (78%)	4879 (85%)	1866 (89%)	<0,0001
1+ особи/кімнату	238 (22%)	891 (15%)	221 (11%)	
Вік дітей				
0–7	965 (91%)	5369 (93%)	1929 (92%)	0,0766
8–18	94 (9%)	401 (7%)	158 (8%)	
Партнер				
Ні	39 (4%)	73 (1%)	16 (0,8%)	<0,0001
Так	1020 (96%)	5697 (99%)	2071 (99%)	
Вік під час пологів				
<20 років	48 (5%)	130 (2%)	28 (1%)	<0,0001
≥20 років	1011 (95%)	5640 (98%)	2059 (99%)	
Паління під час вагітності				
Не палить	643 (61%)	4063 (70%)	1612 (77%)	<0,0001
Кинула	162 (15%)	751 (13%)	234 (11%)	
Курець	254 (24%)	956 (17%)	241 (12%)	
Вживання алкоголю під час вагітності				
Не вживає	123 (12%)	366 (6%)	88 (4%)	<0,0001
Припинила	485 (46%)	2431 (42%)	873 (42%)	
Продовжує вживати	451 (43%)	2973 (52%)	1126 (54%)	
Кількість попередніх вагітностей				
0	521 (49%)	2510 (44%)	891 (43%)	0,0026
1	339 (32%)	2145 (37%)	762 (7%)	
2+	199 (19%)	1115 (19%)	434 (21%)	
Грудне вигодовування				
Так	766 (72%)	4564 (79%)	1821 (87%)	<0,0001
Ні	293 (28%)	1206 (21%)	266 (13%)	
Стать дитини				
Хлопчик	553 (52%)	2986 (52%)	1060 (50%)	0,6835
Дівчинка	506 (48%)	2784 (48%)	1027 (49%)	
Етнічне походження				
Біла	1036 (98%)	5711 (99%)	2058 (99%)	0,0092
Чорношкіра	10 (0,9%)	35 (0,6)	18 (0,9)	
Азіатка	13 (1%)	24 (0,4%)	11 (0,5)	

Субоптимальні наслідки у дітей та споживання матерями морепродуктів (без корекції)

Показник	Вік дитини на момент тестування	Рівень споживання морепродуктів матір'ю			Ризик субоптимальних результатів [†]			
		Ніколи*	1–340 г на тиждень*	>340 г на тиждень*	None vs >340 г на тиждень	1–340 г на тиждень vs >340 г на тиждень	Тренд-тест [‡]	
					СШ (95% ДІ)	СШ (95% ДІ)	р	п
Пізнавальна діяльність								
Вербальний IQ	8 років	31,0% (46,3)	22,9% (42,0)	17,2% (37,8)	2,16 (1,72–2,71)	1,43 (1,21–1,68)	<0,0001	5407
Невербальний IQ	8 років	27,4% (44,6)	25,1% (43,3)	22,2% (41,5)	1,33 (1,05–1,67)	1,18 (1,01–1,37)	0,0104	5042
Загальний IQ	8 років	28,9% (45,4)	24,9% (43,2)	18,6% (38,9)	1,78 (1,40–2,25)	1,45 (1,23–1,71)	<0,0001	5000
Поведінка								
Просоціальна	7 років	11,9% (32,4)	9,7% (29,6)	8,1% (27,3)	1,54 (1,15–2,05)	1,22 (0,99–1,50)	0,0032	6582
Проблеми з однолітками	7 років	18,7% (39,0)	13,3% (34,0)	11,9% (32,4)	1,69 (1,33–2,15)	1,13 (0,95–1,35)	<0,000	6581
Гіперактивна	7 років	13,3% (33,9)	10,0% (30,0)	9,4% (29,1)	1,48 (1,13–1,94)	1,07 (0,88–1,30)	0,0091	6575
Емоційна	7 років	15,1% (35,9)	12,2% (32,7)	11,7% (32,1)	1,35 (1,05–1,73)	1,05 (0,88–1,26)	0,0369	6582
Проблеми поведінки	7 років	13,1% (33,8)	9,7% (29,6)	8,5% (27,8)	1,63 (1,24–2,15)	1,16 (0,94–1,42)	<0,000	6586
Загальна поведінка	7 років	13,3% (33,9)	9,6% (29,4)	8,3% (27,6)	1,69 (1,28–2,23)	1,17 (0,95–1,44)	0,0004	6570
Тести раннього розвитку ALSPAC								
Загальні моторні навички	6 міс	22,8% (42,0)	22,7% (41,9)	19,7% (39,8)	1,20 (1,00–1,44)	1,19 (1,05–1,35)	0,0151	8764
	18 міс	30,5% (46,1)	31,7% (46,5)	31,5% (46,5)	0,95 (0,80–1,13)	1,01 (0,90–1,13)	0,6827	8227
	30 міс	27,5% (44,7)	28,4% (45,1)	27,0% (44,4)	1,02 (0,86–1,23)	1,07 (0,95–1,21)	0,5683	7720
	42 міс	24,2% (42,9)	24,8% (43,2)	23,6% (42,5)	1,03 (0,86–1,25)	1,07 (0,94–1,21)	0,5534	7603
Дрібна моторика	6 міс	23,7% (42,5)	26,7% (44,2)	23,2% (42,2)	1,03 (0,86–1,23)	1,21 (1,07–1,36)	0,2165	8746
	18 міс	25,3% (43,5)	21,8% (41,3)	19,1% (39,3)	1,44 (1,20–1,73)	1,18 (1,04–1,34)	0,0001	8228
	30 міс	29,0% (45,4)	28,3% (45,0)	24,2% (42,8)	1,28 (1,07–1,53)	1,23 (1,09–1,40)	0,0015	7728
	42 міс	29,7% (45,7)	24,8% (43,2)	20,1% (40,1)	1,68 (1,39–2,02)	1,31 (1,15–1,49)	<0,0001	7596
Соціальні навички	6 міс	24,8% (43,2)	23,2% (42,2)	20,7% (40,5)	1,27 (1,06–1,51)	1,16 (1,03–1,32)	0,0048	8743
	18 міс	24,9% (43,3)	24,9% (43,2)	22,% (41,7)	1,15 (0,96–1,38)	1,15 (1,01–1,30)	0,0600	8226
	30 міс	27,6% (44,7)	26,2% (44,0)	22,5% (41,8)	1,31 (1,09–1,58)	1,22 (1,08–1,38)	0,0011	7711
	42 міс	26,4% (44,1)	25,7% (43,7)	21,1% (40,8)	1,34 (1,11–1,62)	1,30 (1,14–1,48)	0,0003	7592
Комунікативні навички	6 міс	17,7% (38,1)	15,6% (36,3)	12,7% (33,3)	1,48 (1,20–1,82)	1,27 (1,10–1,48)	0,0001	8745
	18 міс	28,7% (45,2)	25,3% (43,5)	22,9% (42,0)	1,35 (1,14–1,61)	1,14 (1,01–1,29)	0,0007	8237

Примітки: * – дані є середніми значеннями відсотку (СВ) дітей у найнижчому квартилі для шкали Векслера (WISC-IIIUK) та субшкал тесту раннього розвитку ALSPAC або субоптимальної шкали поведінкових параметрів за анкетною визначення сильних сторін та труднощів (Strengths and Difficulties Questionnaire, SDQ): проблеми з однолітками (найвище значення 13%), просоціальні (найнижче значення 9,0%), гіперактивність (найвище значення 10%), емоційні розлади (найвище значення 12,1%), поведінкові розлади (найвище значення 9,7%), поведінкові проблеми загалом (найвище значення 10,2%). На шкалі комунікативних навичок згруповані бали завадили вибору найнижчого показника 25% – отже, несприятливі (субоптимальні) результати були визначені вибором найнижчих 15%; [†] – субоптимальні результати були визначені як коефіцієнт співвідношення шансів (СШ), порівнюючи відсутність споживання морепродуктів зі споживанням 1–340 г на тиждень та >340 г на тиждень, використовуючи аналіз логістичної регресії без корекції коваріатів; [‡] – тренд-тест був проведений відповідно до припущення, що три категорії споживання морепродуктів були рівномірно розподілені.

мідії тощо)?». Кожна відповідь була обрана з п'яти попередньо визначених категорій: «ніколи або рідко»; «раз на 2 тижні»; «1–3 рази на тиждень»; «4–7 разів на тиждень»; «більше одного разу на день». Ці категорії відповідають порціям на тиждень: «рідко або ніколи» – 0; «раз на 2 тижні» – $0 \cdot 5$; «1–3 рази на тиждень» – 2; «4–7 разів на тиждень» – $5 \cdot 5$; «більше одного разу на день» – 10. Розміри порції базувались на типових схемах харчування у Великій Британії з урахуванням відносних пропорцій оброблених та свіжих морепродуктів (веб-панель 1). Загальне споживання морепродуктів на тиждень розраховувалося як загальна кількість порцій, помножена на розмір порції для кожного типу морепродуктів.

Отже, жінка, яка їла морепродукти тричі на тиждень, споживала 347 г морепродуктів на тиждень (діапазон – 297–358 г на тиждень). Визначення показників жирних кислот спиралося на характеристики типових видів британських морепродуктів (див. веб-панель 1) [14]. Споживання омега-3-жирних кислот для кожної порції оцінювалось наступним чином: біла риба – 0,32 г; жирна риба – 0,89 г; молоски та ракоподібні – 0,34 г [14]. Отримані показники вживання жирів омега-3 (α -ліноленові, ейкозапентаєнові, докозапентаєнові та докозагексаєнові кислоти) були обчислені як у загальній кількості, так і в пропорції загального енергетичного споживання. Анкета також містила питання про споживання інших продуктів (м'яса, птиці, овочів, фруктів, картоплі тощо); соціально зумовлені варіації у раціоні були описані раніше [15].

Частота споживання морепродуктів була попередньо підтверджена двома біохімічними маркерами у групах матерів дослідження ALSPAC [16–18]. По-перше, зв'язок між споживанням морепродуктів та прогнозованим складом жирних кислот в еритроцитах був встановлений шляхом ретельного статистичного аналізу з використанням smile plots для коригування множинних результатів аналізу 40 жирних кислот [16]. Частота споживання жирної риби корелює з вмістом ДГК в еритроцитах у взаємозв'язку доза–реакція ($p < 0,0001$) [16, 17]. Наступним біохімічним маркером споживання морепродуктів є вміст ртуті у пуповинній крові, оскільки морепродукти є основним дієтичним джерелом метилртуті в організмі (MeHg). Концентрації MeHg у пуповинній крові також підтвердили прямий зв'язок із заявленим споживанням морепродуктів [18]. Ці біохімічні порівняння узгоджуються з іншими дослідженнями, які брали до уваги подібні анкети та дані про спожиті поживні речовини (наприклад під час вагітності) [19].

Критерії оцінювання

Оцінювання здібностей дитини проводилось відповідно до шкали, розробленої ALSPAC, що включає пункти з Денверського скринінг-тесту нервово-психічного розвитку (Denver Developmental Screening Test) [20]. Набір запитань, на які відповідали матері вдома, використовувався для розрахунку безперервного бала за чотирма параметрами (загальні моторні навички, дрібна моторика, комунікативні та соціальні навички). Батьки відповідали на ці запитання, коли їхнім дітям було по 6, 18, 30 та 42 місяці. Порівняння результатів самозаповнення анкет зі шкалою Гріффітса (Griffiths scale) [21] було проведене (у контрольованих умовах професійними психологами) на репрезентативній підгрупі з когорти ($n = 1045$) у 18 місяців і продемонструвало коефіцієнт кореляції в 0,54 ($p < 0,0001$).

Субоптимальний розвиток визначався як показники на нижньому кінці розподілу найближчих до 25% для загальної оцінки та для кожного з чотирьох компонентів. Оскільки показники комунікації, отримані у віці 6 місяців, були згруповані, відсоток з субоптимальним розвитком суттєво відхилився від цього значення, наблизившись до 15%. Оцінки з анкет мали невеликі відмінності щодо 6-місячного віку, і тому ми провели коригування показників.

Анкета визначення сильних сторін і труднощів [22] була заповнена матерями для дітей у віці 81 місяця. Анкета є послідовною, надійною, характеризується передбачуваністю діагностики, і на відміну від Контрольного переліку проявів дитячої поведінки (Child Behavior Checklist) розглядає також категорії неухважності та гіперактивності [23, 24]. Шкала складається з 25 запитань та п'яти субшкал (просоціальна (тобто позитивна соціальна взаємодія), гіперактивність, емоційні симптоми, проблеми поведінки та проблеми з однолітками) та загального показника труднощів. Ці показники були розподілені відповідно до інструкцій Гудмена [22] та, як описано раніше для когорти [25], так, що нижні значення розподілу гендерноспецифічних балів (найближчих до 10%) були обрані для створення бінарного результату, що свідчить про субоптимальну поведінку для кожної субшкали.

IQ визначали за скороченою формою шкали Векслера WISCIII^{UK}, за якою проводять стандартизоване оцінювання повномасштабного, вербального та невербального інтелекту [26]. Цей тест був запропонований 8-річним дітям у дослідницькій клініці ALSPAC зі стандартними процедурами нейропсихологічного тестування [12]. Субоптимальні результати пізнавальної діяльності були визначені як найнижчі 25% балів за загальною IQ-шкалою – вербальною та невербальною.

Статистичний аналіз

Щоб оцінити рекомендації США 2004 р., ми використовували три категорії споживання морепродуктів:

- ніколи;
- споживання 1–340 г на тиждень (тобто до трьох порцій на тиждень);
- споживання понад 340 г на тиждень.

Споживання омега-3-жирних кислот також співвіднесено з трьома категоріями. До першої увійшли дані жінок, чия оцінка споживання була нульовою як одна категорія, а решта була поділена на рівнозначні групи. Співвідношення категорій споживання омега-3 до кожного критерію оцінювання та оцінювання доза–реакція визначали нелінійно за допомогою ітераційного аналізу кривої, включаючи лінійні, силові, експоненціальні, квадратичні та логарифмічні моделі (Sigma Plot version 8.02). Ми провели аналіз логістичної регресії, прийнявши категорію споживання понад 340 г морепродуктів на тиждень як єдність або еталонну категорію (SPSS версії 11.0.1). Значення p надано для тренду.

Ми виявили потенційні побічні змінні, звернувшись до опублікованих даних (табл. 1). Для оцінювання кумулятивних ефектів несприятливих соціальних факторів і факторів розвитку протягом визначених періодів розвитку дитини були використані дві постійні змінні: індекс неблагополуччя сім'ї під час вагітності і показник батьківського догляду, що спирається на прийнятність умов для догляду за дитиною [27] у віці 6 місяців. Індекс неблагополуччя сім'ї був розрахований на підставі оцінки 38 несприятливих факторів (веб-панель 2). Перинатальними змінними були маса тіла під час народження (< 2500 г; ≥ 2500 г) та гестаційний вік під час народження (< 37 тижнів, ≥ 37 тижнів). Крім того, було включено 12 окремих категоріальних коваріатів:

- стать дитини,
- вік матері (< 20 років або ≥ 20 років),
- кількість попередніх вагітностей,
- рівень освіти матері,
- досягнення матері у навчальні (на підставі результатів іспитів у Великій Британії, кваліфікації, що були отримані [28], розподілені на низький, середній або високий),
- житловий статус (субсидоване житло, орендоване, власне / в іпотеці),
- щільність проживання (≤ 1 або > 1 особи у кімнаті),

- стресові події життя на 18-у тижні вагітності (верхні 10%, нижчі 90% когорти),
- наявність партнера на момент народження дитини (ні, так),
- куріння під час вагітності (ніколи; курила, але не протягом 18 тижнів вагітності; куріння під час 18 тижнів вагітності),
- споживання алкоголю під час вагітності (не вживає взагалі; вживала до вагітності; вживає алкоголь протягом 18 тижнів вагітності),
- грудне вигодовування (так, ні),
- етнічна приналежність (біла, чорношкіра, азіатка).

Перинатальні змінні: низька маса тіла під час народження (<2500 г, ≥2500 г) та передчасні пологи (<37 тижнів, ≥37 тижнів).

Щоб дослідити можливість того, що споживання морепродуктів може бути маркером інших розбіжностей у дієті, пов'язаних з соціальними факторами, ми також взяли до уваги 12 груп інших харчових продуктів, які, як засвідчив попередній аналіз дієти під час вагітності в цій когорти, є соціально зумовленим харчовим патерном (сосиски/бургери, пироги /випічка, червоне м'ясо, птиця, зелені листові овочі, інші овочі, салат, картопля фрі, свіжі фрукти, фруктові соки, чіпси та печиво) [15]. Усі ці 28 побічних змінних (12 категоріальних і 2 безперервні соціальні змінні, дві перинатальні змінні плюс 12 дієтичних груп) використовувались разом під час багатовимірного аналізу логістичної регресії. Щоб оцінити, чи результати в соціально неблагополучних сім'ях, які не завершили дане дослідження, відрізнялись, ми використали результати національних тестувань (стандартизовані завдання) дітей у віці 7 років. Ці тести проводяться для всіх дітей, які навчаються у британських школах, що фінансуються урядом.

Роль джерела фінансування

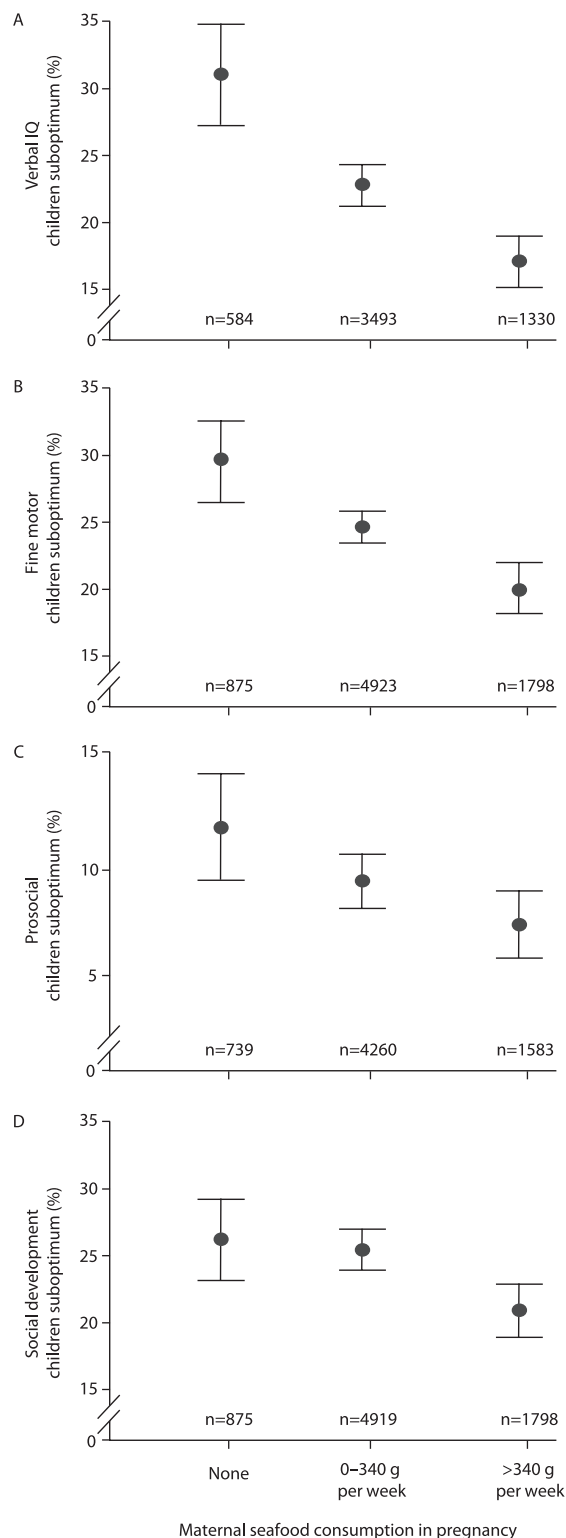
Спонсор даного дослідження не відігравав ролі у розробленні дослідження, збиранні даних, аналізі даних, їхній інтерпретації чи написанні доповіді. Національний інститут з проблем зловживання алкоголем та алкоголізму США (US National Institute of Alcohol Abuse and Alcoholism) сприяв науковому огляду цієї доповіді. Відповідний автор мав повний доступ до всіх даних цього дослідження і несе кінцеву відповідальність за рішення подати доповідь до публікації.

РЕЗУЛЬТАТИ

Споживання морепродуктів матерями варіювалося від 0 до 3268 г на тиждень (середній показник – 235 г на тиждень, СВ 202), що привело до визначення споживання омега-3 жирних кислот в межах від 0 до 15 • 6 г на тиждень (середнє значення 1 • 06 г на тиждень, СВ 1 • 05). Усього 12% жінок не споживали риби під час вагітності, 65% споживали 1–340 г на тиждень і 23% – більше 340 г на тиждень.

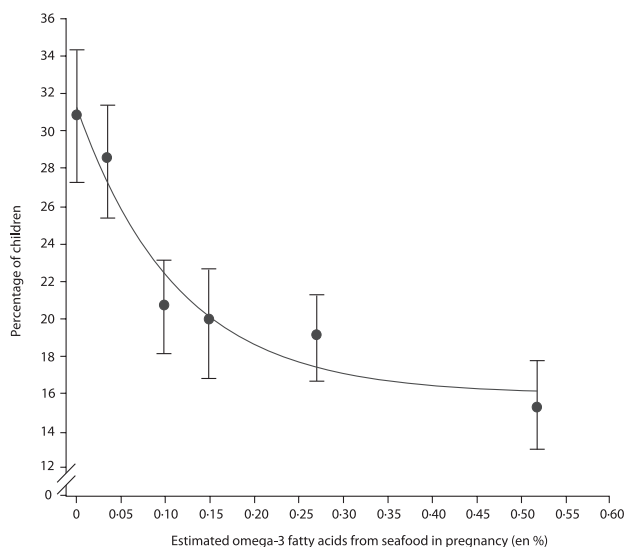
Як продемонстровано у табл. 1, низький рівень споживання морепродуктів був більш вірогідним у сім'ях з ознаками соціального неблагополуччя (високий рівень сімейних негараздів, щільності проживання, низький рівень освіти, не власний дім, відсутність партнера), а також далекий від ідеалу спосіб життя (куріння, низькі показники виховання дітей, не грудне вигодовування).

Співвідношення дітей з субоптимальною поведінкою й показниками розвитку та споживанням морепродуктів їхніми матерями представлено у табл. 2. Невідкориговані дані послідовно свідчать про те, що діти матерів, які споживали більше 340 г морепродуктів на добу, мали результати, які були не гіршими, ніж діти жінок, які їли менше морепродуктів. Проте ці дані чітко констатують, що діти матерів, які не споживали морепродуктів, часто підпадали під ризик несприятливих



Мал. 1. Субоптимальні результати дітей відповідно до споживання морепродуктів їхніми матерями.

Середні значення та 95% ДІ відсотка дітей із субоптимальними результатами. Субоптимальні результати визначаються як найнижчий квартиль для вербального IQ, дрібної моторики та соціальних навичок, а також оцінки просоціальної поведінки у субоптимальному діапазоні. А – субоптимальний вербальний IQ у 8-річних дітей. В – субоптимальна дрібна моторика 42-місячних дітей. С – субоптимальний просоціальний бал у 7-річних дітей. D – субоптимальний показник соціального розвитку у 42-місячних дітей.



Мал. 2. Діти з низьким вербальним IQ відповідно до вживання омега-3-жирних кислот їхніми матерями.

Споживання довголанцюгових омега-3-жирних кислот розраховується як частка від загальної кількості калорій (n%). Споживання морепродуктів було згруповане у шість категорій: матері, які не повідомляли про споживання, плюс п'ять рівних груп учасників, що залишилися. Середні показники та 95% ДІ для частки дітей у найнижчому квартилі вербального IQ. Найкраща крива, придатна для відображення категоріальних середніх показників: $r=0,96$, $r^2=0,92$, $f=19,2$; $p=0,017$, з наступним рівнянням: $f=20.6229+12.7575 \cdot \exp(-12.7934 \cdot x)$

або субоптимальних наслідків. Крім того, коли споживання морепродуктів було помірним (1–340 г на тиждень), ризик субоптимальних наслідків у дітей знаходився між тими, хто не споживав зовсім, і тими, хто їв більше 340 г на тиждень. Ці результати відображені на мал. 1.

Більш високий рівень споживання омега-3-жирних кислот матір'ю був пов'язаний з меншим ризиком субоптимального вербального IQ у нелінійній кривій доза–реакція (мал. 2). Схожі захисні схеми доза–реакція спостерігались майже для всіх результатів, значущих під час невідкоригованого та відкоригованого аналізу (дані не відображені).

У табл. 3 представлені результати після коригування факторів, наведених у табл. 1, плюс два перинатальні фактори та 12 категорій продуктів харчування. Споживання морепродуктів під час вагітності сильно взаємопов'язане з дев'ятьма з 23 результатів. У кожному випадку, чим вище рівень споживання морепродуктів матір'ю, тим менша ймовірність прояву субоптимального результату у дитини.

Оскільки специфічний дефіцит поживних речовин може спричинити дефіцит у вербальному розвитку, було проведено окремих аналіз з використанням 30 коваріатів споживання їжі з 14 специфічними поживними речовинами замість 12 категорій харчових продуктів. Ризики для низького вербального IQ були вищими за використання даних для 14 специфічних поживних речовин (коефіцієнт співвідношення шансів (СШ) 1,67; 95% ДІ 1,28–2,13), ніж за використання даних категорій харчових продуктів (ДІ 1,48 [1,16–1,90]) під час порівняння результатів дітей, чий матері не їли морепродуктів зовсім, з результатами дітей, чий матері споживали їх більше ніж 340 г на тиждень. Ці результати свідчать про те, що наше використання даних категорій харчових продуктів може призвести до недооцінювання ризику низького рівня споживання морепродуктів вагітними; ми вирішили використовувати дані категорій харчових продуктів, оскільки такі дані не допускають припущень щодо вмісту поживних речовин у про-

дуктах, як це відбувається у разі залучення даних про специфічні поживні речовини.

У подальшій спробі перевірити потенційні побічні зміни, ми повторили попередній аналіз з нашими стандартними 28 категоріями, але включили батьківське споживання морепродуктів як вихідний критерій для соціальних побічних змінних. Незважаючи на те що це можна вважати надмірним контролем, материнське споживання морепродуктів все ще суттєво корелювало з вербальним IQ, хоча показники результатів дещо знизились (під час порівняння відсутності споживання риби та споживання >340 г на тиждень коефіцієнт СШ знизився з 1,48 [1,16–1,90] до 1,39 [1,04–1,86]).

Ми не проводили детального аналізу харчових добавок з вмістом риб'ячого жиру. Під час вагітності такі добавки вживали лише 205 (1,7%) жінок, які увійшли до дослідження. Результати дітей, матері яких вживали такі добавки, але не їли морепродуктів, були близькими до результатів дітей, чий матері їли рибу (дані не відображені).

Не було помічено ніякої тенденції на користь будь-якої змінної результату у дітей, пов'язаної зі споживанням морепродуктів менше 340 г на тиждень, незалежно від використаної статистичної моделі.

ОБГОВОРЕННЯ

Інформація, отримана в ALSPAC, не свідчить про те, що споживання під час вагітності більше трьох порцій морепродуктів на тиждень негативно впливає на поведінку або розвиток дитини. Навпаки, споживання матір'ю більше 340 г морепродуктів на тиждень було корисним для розвитку нервової системи дитини. Такі результати були несподіваними, оскільки рекомендації 2004 р. [8] були сформульовані на підставі оцінки розвитку вербальних навичок відповідно до Boston naming test [29]. Релевантними категоріями у дослідженні ALSPAC були вербальний рівень IQ та навички комунікації. Співвідношення між споживанням морепродуктів жінками і навичками комунікації дитини у віці 6 і 18 місяців та вербальним IQ суперечить тому, що прогнозували рекомендації у США.

У будь-якому обсерваційному дослідженні існує ймовірність того, що релевантні побічні похідні не були враховані. Як продемонстровано у табл. 1, існують помітні соціальні відмінності між групами. Ми спробували врахувати ці відмінності, розглянувши багато факторів. Інша можливість полягає у тому, що, вимірюючи споживання морепродуктів, ми вимірюємо лише ефекти від здорового харчування. З цієї причини ми також врахували 12 категорій продуктів, які є частиною соціально зумовленого патерну харчування [15], але при цьому не було відзначено змін результатів (табл. 3). У подальшому аналізі було враховано всі поживні речовини у раціоні матері, але цей аналіз так само майже не вплинув на результати.

Морепродукти, спожиті у когорті дослідження ALSPAC, навряд чи були з меншим вмістом MeHg, ніж ті, що споживає населення США. ALSPAC є достатньо репрезентативним для британського населення [11] з більш високим рівнем середнього споживання ртуті (0,05 мкг/кг маси тіла [30], ніж населення США (0,02 мкг/кг маси тіла [31]). Отже, морепродукти, які споживались у місті Ейвон, Велика Британія, очевидно, містили більшу кількість MeHg [32], ніж ті види морепродуктів з США, які враховували під час формулювання американських рекомендацій 2004 р. [29, 31, 33]. Морепродукти британського походження могли б більшою мірою спровокувати субоптимальні результати розвитку у дітей, ніж у США, що суперечить висновкам, представленим у цьому дослідженні. Одночасно у Великій Британії рівень забруднення поліхлорованими дифенілами менший, ніж в інших розвинених країнах [34].

Споживання морепродуктів матерями та субоптимальні результати у дитинстві: моделі логістичної регресії, відкориговані для 28 факторів

Результат [†]	Вік	None vs >340 g per week		1–340 g per week vs >340 g per week		Trend*	
		СШ (95% ДІ) [‡]	(1,16–1,90)	СШ (95 % ДІ) [‡]	(0,92–1,29)	p	n
Пізнавальна діяльність							
Вербальний IQ	8 років	1,48	(1,16–1,90)	1,09	(0,92–1,29)	0,0041	5407
Невербальний IQ	8 років	0,98	(0,76–1,27)	0,99	(0,84–1,18)	0,9015	5042
Загальний IQ	8 років	1,29	(0,99–1,69)	1,19	(0,99–1,42)	0,0389	5000
Поведінка							
Просоціальна	7 років	1,44	(1,05–1,97)	1,16	(0,93–1,44)	0,0249	6582
Гіперактивна	7 років	1,13	(0,84–1,53)	0,91	(0,73–1,12)	0,6293	6575
Емоційна	7 років	1,09	(0,83–1,44)	0,96	(0,80–1,17)	0,6810	6582
Проблеми поведінки	7 років	1,21	(0,89–1,64)	1,01	(0,81–1,25)	0,2869	6586
Проблеми з однокласниками	7 років	1,25	(0,96–1,62)	0,97	(0,80–1,16)	0,1753	6581
Загальна поведінка	7 років	1,17	(0,86–1,60)	0,98	(0,79–1,22)	0,3832	6570
Розвиток дитини							
Загальні моторні навички	6 міс	1,10	(0,90–1,34)	1,06	(0,92–1,21)	0,3262	8764
	18 міс	1,02	(0,85–1,22)	1,01	(0,89–1,13)	0,8420	8227
	30 міс	0,97	(0,80–1,18)	1,03	(0,90–1,17)	0,9402	7720
	42 міс	0,96	(0,78–1,18)	0,99	(0,87–1,13)	0,7159	7603
Дрібна моторика	6 міс	1,01	(0,83–1,23)	1,12	(0,99–1,28)	0,5191	8746
	18 міс	1,25	(1,04–1,51)	1,09	(0,96–1,23)	0,0222	8228
	30 міс	1,04	(0,85–1,27)	1,04	(0,91–1,19)	0,6163	7728
	42 міс	1,35	(1,09–1,66)	1,14	(0,98–1,31)	0,0053	7596
Соціальні навички	6 міс	1,15	(0,95–1,40)	1,01	(0,89–1,16)	0,2173	8743
	18 міс	1,01	(0,83–1,24)	1,01	(0,88–1,15)	0,8937	8226
	30 міс	1,24	(1,01–1,53)	1,12	(0,98–1,29)	0,0326	7711
	42 міс	1,21	(0,98–1,50)	1,17	(1,01–1,35)	0,0377	7592
Комунікативні навички	6 міс	1,30	(1,04–1,63)	1,15	(0,98–1,35)	0,0184	8745
	18 міс	1,26	(1,03–1,53)	1,02	(0,90–1,17)	0,0485	8237

Примітки: * – тренд-тест був проведений відповідно до припущення, що три категорії споживання морепродуктів були рівномірно розподілені. Відхилення від тренду оцінювалось як між статистикою споживання χ^2 (2 df) і трендом χ^2 (1 df). Через властиві логістичній регресії перетворення лінійний тренд був перевірений логарифмічним СШ. Результати із суттєвими трендовими зв'язками не мали значних відхилень; [†] – змінні результатів як в описі до табл. 2; [‡] – результати логістичного регресійного аналізу з урахуванням 28 змінних: 12 категорійних та двох безперервних соціальних змінних, наведених у табл. 1, маса тіла під час народження (≤ 2500 г, > 2500 г), передчасні пологи (≤ 37 тижнів, > 37 тижнів), 12 груп, що не споживають морепродуктів.

Відмінності між дітьми, які продовжували брати участь у дослідженні, і тих, хто перервав участь, можливо, пояснили б невідповідності між нашими результатами та прогнозованими результатами рекомендацій у США. Вибування з даного дослідження було непропорційно високим у сім'ях соціально неблагополучних та з низьким рівнем споживання морепродуктів. Щоб визначити, чи їхні результати відрізнялись, ми використали дані національних тестів (стандартизовані завдання з оцінювання) дітей у віці 7 років. Ці тести проводять серед усіх дітей, які навчаються в школах, що фінансуються британським урядом (понад 90% з когорти).

Для того щоб факти переривання участі у дослідженні справляли вплив на тренд, діти, які вийшли з дослідження, повинні були мати найвищі стандартизовані результати у групі, де матері не споживали морепродуктів. Проте нижчі стандартизовані тестові показники підкреслюють тенденцію і є більш вираженими у дітей, які вийшли з когорти (n=2454), за наступними групами: матері, які не споживали морепродуктів (середнє значення 7 • 1; СВ 3 • 8); споживали 1–340 г на тиждень (8 • 4; 3 • 7); споживали більше, ніж рекомендований ліміт (8 • 8; 3 • 8). Для порівняння – результати дітей, що залишились у когорти (n=7081): матері, які не споживали морепродуктів (середнє 9•2; СВ 3•6); споживали 1–340 г на

тиждень (9•7; 3•5); і більше рекомендованого ліміту (10•2; 3•4) (p=0,0091, некоригований дисперсійний аналіз за показником споживання та статусом виходу з когорти).

Ми також помітили, що непропорційний вихід з дослідження соціально незахищених учасників, ймовірно, призвів до недооцінювання взаємозв'язку між субоптимальним розвитком та низьким рівнем споживання морепродуктів.

ВИСНОВКИ

Майже завжди оцінювання споживання їжі є складним завданням. У цьому дослідженні ми не мали інформації щодо конкретних видів морепродуктів чи розміру порцій. Проте дані з нашої анкети частотності харчування, розробленої спеціально для ALSPAC, були підтверджені при порівнянні з двома біохімічними маркерами споживання морепродуктів у субпопуляції цієї когорти [16–18]. Також опитування про частоту споживання морепродуктів було підтверджено в інших дослідженнях [19, 35, 36]. Материнські звіти щодо розвитку та поведінки дитини схильні до упередженості. Незважаючи на те що шкала оцінки розвитку ALSPAC, яка була заповнена батьками, не має достатньої чутливості для проведення скринінгового тесту, вона має високий рівень

ПреМама^{дуо}

Знає, що необхідно майбутній мамі!



30 таблеток,
що містять

11 вітамінів

10 мікроелементів

30 м'яких капсул,
що містять



ALKALOID

Здоров'я понад усе

www.alkaloid.com.ua

Відвідайте нас:
premaduo.ua



Склад 1 таблетки: кальцій – 200 мг; магній – 56,25 мг; залізо – 15 мг; цинк – 5 мг; марганець – 2 мг; мідь – 1 мг; йод – 150 мкг; селен – 60 мкг; молібден – 50 мкг; хром – 30 мкг; вітамін С – 85 мг; ніацин – 18 мг; вітамін Е – 15 мг; пантотенова кислота – 6 мг; вітамін В6 – 1,9 мг; тіамін – 1,4 мг; рибофлавін – 1,4 мг; фолієва кислота – 400 мкг; біотин – 30 мкг; вітамін D – 10 мкг; вітамін B12 – 2,6 мкг. **Склад 1 капсули:** омега-3 поліненасичені жирні кислоти – 445 мг; докозагексаєнова кислота – 200 мг та ейкозапентаєнова кислота – 40 мг; вітамін Е – 3,3 мг. **Рекомендації щодо застосування:** застосовувати як дієтичну добавку жінкам, які планують вагітність, вагітним жінкам та в період лактації з метою профілактики дефіциту вітамінів, мінералів та поліненасичених жирних кислот. Не слід використовувати як заміну повноцінного раціону харчування. Перед початком прийому рекомендована консультація лікаря. **Спосіб застосування та рекомендована добова доза:** приймати перорально по 1 таблетці та по 1 капсулі на добу після прийому їжі, запиваючи невеликою кількістю води. Курс та термін споживання визначає лікар індивідуально. Не перевищувати рекомендовану кількість для щоденного споживання. **Застереження при застосуванні:** підвищена чутливість до окремих компонентів продукту. При одночасному застосуванні будь-яких лікарських засобів рекомендована консультація лікаря. Не є лікарським засобом. **Форма випуску:** таблетки №30 та капсули № 30 в блістерах, упаковані в картонну коробку.

конкретизації для виявлення небажаних наслідків [37]. Крім того, порівняно з оцінками розвитку, що базуються на іншому тесті, проведеному психологами, результативна кореляція ($r=0,54$) була близькою до того, що зазвичай спостерігається під час порівняння двох різних досліджень з оцінювання аналогічних одиниць.

Рекомендації щодо обмеження споживання морепродуктів можуть зменшити споживання поживних речовин, необхідних для оптимального розвитку нервової системи. Представлені тут дані узгоджуються з висновками про те, що зниження споживання жирних кислот омега-3 під час вагітності може стати причиною низького вербального IQ [38, 39]. Негативні наслідки, пов'язані з недостатнім споживанням довголанцюгових омега-3-жирних кислот під час вагітності, включають:

- затримку внутрішньоутробного розвитку [40];
- затримку або субоптимальне сприйняття глибини [17];
- проблеми розвитку нервової системи [18];
- залишкові дефіцити дрібної моторики;
- знижену швидкість оброблення інформації у дітей [41];
- необоротні дефіцити вивільнення серотоніну та допаміну [42].

Інші дані свідчать про те, що споживання омега-3-жирних кислот під час вагітності може бути безпосередньо пов'язане з позитивними результатами, які наведені тут. Але рекомендації США 2004 р. [8] мали на меті зменшити потенційну шкоду від забруднюючих речовин у морепродуктах, зокрема метилртуті. Незважаючи на те що метилртуть, безсумнівно, справляє шкідливі ефекти на розвиток мозку, навряд чи ця шкода є більшою, ніж загальні позитивні наслідки від вживання поживних речовин у концентраціях, які зазвичай присутні у морепродуктах. Ці дані свідчать, що ризики від втрати корисних речовин, необхідних для розвитку нервової системи, перевищують ризик від залишкової концентрації забруднюючих речовин у 340 г морепродуктів, спожитих за тиждень.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Salem N Jr. Omega-3 fatty acids: molecular and biochemical aspects. In: Spiller GA, Scala J, eds. New roles for selective nutrients. New York: Alan R Liss, 1989: 109–228.
2. Salem N Jr, Litman B, Kim HY, Gawrisch K. Mechanisms of action of docosahexaenoic acid in the nervous system. *Lipids* 2001; 36: 945–59.
3. Calderon F, Kim HY. Docosahexaenoic acid promotes neurite growth in hippocampal neurons. *J Neurochem* 2004; 90: 1540.
4. Rojas CV, Martinez JI, Flores I, Hoffman DR, Uauy R. Gene expression analysis in human fetal retinal explants treated with docosahexaenoic acid. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2003; 44: 3170–77.
5. Eldho NV, Feller SE, Tristram-Nagle S, Polozov IV, Gawrisch K. Polyunsaturated docosahexaenoic vs docosapentaenoic acid differences in lipid matrix properties from the loss of one double bond. *J Am Chem Soc* 2003; 125: 6409–21.
6. Niu SL, Mitchell DC, Lim SY, et al. Reduced G protein-coupled signaling efficiency in retinal rod outer segments in response to n-3 fatty acid deficiency. *J Biol Chem* 2004; 279: 31 098–104.
7. Martinez M. Restoring the DHA levels in the brains of Zellweger patients. *J Mol Neurosci* 2001; 16: 309–16.
8. US Department of Health and Human Services, US Environmental Protection Agency. What you need to know about mercury in fish and shellfish 2004 EPA and FDA advice for: women who might become pregnant women who are pregnant nursing mothers young children. Washington, DC, 2004. Report number EPA-823-R-04-005 <http://www.cfsan.fda.gov/~dms/admehg3.html> (accessed April 11, 2006).
9. FAO/WHO. Fats and oils in human nutrition. Report of a joint expert consultation. Food and Agriculture Organization of the United Nations and the World Health Organization. *FAO Food Nutr Pap* 1994; 57: 1–147.
10. Simopoulos AP, Leaf A, Salem N, Jr. Workshop on the essentiality of and recommended dietary intakes for omega-6 and omega-3 fatty acids. *J Am Coll Nutr* 1999; 18: 487–89.
11. Golding J, Pembrey M, Jones R, ALSPAC Study Team. ALSPAC: the

Отже, ми не зафіксували жодних доказів на підтримку попередження у рекомендаціях США [8] про те, що вагітним слід обмежувати споживання морепродуктів. Навпаки, ми визначили, що діти матерів, які споживали невелику кількість (<340 г на тиждень) морепродуктів, мали більше шансів отримати субоптимальні результати розвитку нервової системи, ніж діти матерів, які споживали більшу кількість морепродуктів, ніж рекомендовано.

Автори

P Emmett розробив анкету з частотності харчування.

P Emmett і I Rogers розробили схему кодування поживних речовин.

J Hibbeln, J M Davis, C Steer and J Golding аналізували дані. Усі автори брали участь у написанні статті.

Конфлікт інтересів

Ми заявляємо про відсутність конфлікту інтересів.

Подяка

Ми дякуємо всім батькам і дітям, які брали участь у дослідженні; акушерам за співпрацю та допомогу у вербуванні учасників; всій дослідницькій команді ALSPAC, включаючи інтерв'юерів, комп'ютерних техніків, лаборантів, вчених-дослідників, волонтерів та менеджерів, які продовжують допомагати нам у дослідженні. ALSPAC отримала фінансову підтримку від Ради медичних досліджень, Wellcome Trust, Бристольського університету, урядових департаментів Великої Британії, медичних благодійних організацій та інших джерел. Представлений тут статистичний аналіз був підтриманий Програмою внутрішніх досліджень Національного інституту з проблем зловживання алкоголем та алкоголізму США і грантом № 1 P01MH68580-01 CFDA # 93.242 Національного інституту психічного здоров'я (Джона М Девіса). Дослідження ALSPAC є частиною започаткованого ВООЗ Європейського лонгітюдного дослідження вагітності та дитинства.

12. ALSPAC Study Team. <http://www.alspac.bris.ac.uk/welcome/index.shtml> (accessed Feb 28, 2006).
13. Rogers I, Emmett P, ALSPAC Study Team. Diet during pregnancy in a population of pregnant women in South West England. *ALSPAC Study Team. Avon Longitudinal Study of Pregnancy and Childhood. Eur J Clin Nutr* 1998; 52: 246–50.
14. Ministry of Agriculture Fisheries and Food and Royal Society of Chemistry. Fatty acids supplement to McCance and Widdowson's the composition of foods. London: Ministry of Agriculture, Fisheries and Food and the Royal Society of Chemistry, 1998.
15. Rogers I, Emmett P, Baker D, Golding J, ALSPAC Study Team. Financial difficulties, smoking habits, composition of diet, and birthweight in a population of pregnant women in South West England. *Eur J Clin Nutr* 1998; 52: 251–60
16. Newson R, ALSPAC Study Team. Multiple test procedures and smile plots. *Stata J* 2003; 3: 109–32.
17. Williams C, Birch EE, Emmett PM, Northstone K, ALSPAC Study Team. Stereoacuity at age 3.5 y in children born full-term is associated with prenatal and postnatal dietary factors: a report from a population-based cohort study. *Am J Clin Nutr* 2001; 73: 316–22.
18. Daniels JL, Longnecker MP, Rowland AS, Golding J. Fish intake during pregnancy and early cognitive development of offspring. *Epidemiology* 2004; 15: 394–402.
19. Erkkola M, Karpainen M, Javanainen J, Rasanen L, Knip M, Virtanen SM. Validity and reproducibility of a food frequency questionnaire for pregnant Finnish women. *Am J Epidemiol* 2002; 154: 466–76.
20. Frankenburg WK, Dodds JB Denver Developmental Screening Test. *J Pediatrics* 1967; 71: 181–91.
21. Griffiths R. The abilities of young children: a comprehensive system of mental measurement for the first eight years of life. Bucks, England. The Test Agency. 1984.
22. Goodman R. Strengths and Difficulties Questionnaire: a research note. *J Child Psychol Psychiatry* 1997; 38: 581–86.

23. Goodman R. Psychometric properties of the strengths and difficulties questionnaire. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2001; 40: 1337–45.
24. Goodman R, Scott S. Comparing the strengths and difficulties questionnaire and the child behavior checklist: is small beautiful? *J Abnorm Child Psychol* 1999; 27: 17–24.
25. Heron J, Golding J, ALSPAC Study Team. Thimerosal exposure in infants and developmental disorders: a prospective cohort study in the United Kingdom does not support a causal association. *Pediatrics* 2004; 114: 577–83.
26. Wechsler D, Golombok S, Rust J. WISC-IIIUK: Wechsler intelligence scale for children. Sidcup, UK: Psychological Corp. 1992.
27. Caldwell BM, Bradley RH. Home observation for measurement of the environment. Little Rock: University of Arkansas, 1979.
28. Rogers I, Emmet P, ALSPAC study team. The effect of maternal smoking status, educational level and age on food and nutrient intakes in preschool children: results from the Avon Longitudinal Study of Parents and Children. *Eur J Clin Nutr* 2003; 57: 854–64.
29. Rice DC, Schoeny R, Mahaffey K. Methods and rationale for derivation of a reference dose for methylmercury by the US EPA. *Risk Anal.* 2003; 23: 107–15.
30. Scientific Advisory Committee on Nutrition. Food Standards Agency. Advice on seafood consumption: benefits and risks. London: The Food Standards Agency, 2004. p80. ISBN 0 11 243083. http://www.food.gov.uk/multimedia/pdfs/fi_shreport2004full.pdf, (accessed March 21, 2006).
31. Mahaffey KR, Clickner RP, Bodurov CC. Blood organic mercury and dietary mercury intake: national health and nutrition examination survey, 1999 and 2000. *Environ Health Perspect* 2004; 112: 562–70.
32. Department of Environment Food and Rural Affairs. University of Bristol Survey. Mercury in imported fish and shellfish and UK farmed fish and their products and FSIS 151. http://www.food.gov.uk/multimedia/pdfs/Mercury_in_Fish_table.pdf (accessed March 21, 2006).
33. National Research Council. Toxicological effects of methylmercury. Washington, DC: National Academy Press, 2000.
34. Dwarka S, Harrison DJ, Hoodless RA, Lanw RE, Merson GH. Organochlorine compound residues in human milk in the United Kingdom 1989–1991. *Hum Exp Toxicol* 1995; 14: 451–55.
35. Hu FB, Rimm E, Smith-Warner SA, et al. Reproducibility and validity of dietary patterns assessed with a food-frequency questionnaire. *Am J Clin Nutr* 1999; 69: 243–49.
36. Shatenstein B, Kosatsky T, Nadon S, Lussier-Cacan S, Weber JP. Reliability and relative validity of fish consumption data obtained in an exposure assessment study among Montreal-area sportfishers. *Environ Res* 1999; 80: S71–86.
37. Emond A, Bell C, Heron J, ALSPAC Study Team. Using parental questionnaires to identify developmental delay. *Dev Med Child Neuro* 2005; 47: 646–48.
38. Helland IB, Smith L, Saarem K, Saugstad OD, Drevon CA. Maternal supplementation with very-long-chain n-3 fatty acids during pregnancy and lactation augments children's IQ at 4 years of age. *Pediatrics* 2003; 111: e39–44.
39. Whalley LJ, Fox HC, Wahle KW, Starr JM, Deary IJ. Cognitive aging, childhood intelligence, and the use of food supplements: possible involvement of n-3 fatty acids. *Am J Clin Nutr* 2004; 80: 1650–57.
40. Rogers I, Emmett P, Ness A, Golding J. Maternal fish intake in late pregnancy and the frequency of low birth weight and intrauterine growth retardation in a cohort of British Infants. *J Epidemiol Community Health* 2004; 58: 486–92.
41. Willatts P, Forsyth JS, DiModugno MK, Varma S, Colvin M. Effect of long-chain polyunsaturated fatty acids in infant formula on problem solving at 10 months of age. *Lancet* 1998; 352: 688–91.
42. Kodas E, Galineau L, Bodard S, et al. Serotonergic neurotransmission is affected by n-3 polyunsaturated fatty acids in the rat. *J Neurochem* 2004; 89: 695–702.

Статья поступила в редакцию 14.09.2018

Особливості перебігу пологів у жінок з перинатальними втратами в анамнезі

Л.І. Воробей

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

Мета дослідження: визначення особливостей перебігу пологів у жінок з перинатальними втратами в анамнезі.

Матеріали та методи. Проведено проспективне одночасне контрольоване рандомізоване дослідження за участю 68 жінок віком $26,8 \pm 0,5$ року, з терміном гестації $28,1 \pm 0,56$ тижня, з яких 41 жінка мала перинатальні втрати в анамнезі (основна група) та зіставні за антропометричними показниками та терміном гестації 27 жінок з повторною вагітністю без абортів чи неуспішних пологів (смерть дитини) в анамнезі (група порівняння).

Результати. В анамнестичному аспекті особливостями у вагітних з історією перинатальних втрат є відносно більш короткий проміжок між повторними вагітностями, більш частий розвиток екстрагенітальної патології – системи органів дихання, нервової, ендокринної, кардіоваскулярної систем та ортопедичних порушень та більш висока частота обтяженості гінекологічного анамнезу. У контексті ускладнень перебігу пологів жінкам з перинатальними втратами властиві передчасні пологи, аномалії пологової діяльності, раннє вилиття навколоплідних вод, розриви м'яких тканин.

Заключення. Необхідно проводити порівняльний аналіз перебігу вагітності, пологів і стану здоров'я новонароджених у жінок з обтяженим акушерським анамнезом у взаємозв'язку з порушеннями нейровегетативної регуляції.

Ключові слова: перинатальні втрати, анамнез, пологи, перебіг.

Перинатальні втрати, особливо повторювані, є однією із найактуальніших медико-психосоціальних проблем і головних напрямків розвитку служби охорони материнства й дитинства в Україні і в усьому світі. Це пов'язане із низкою медичних, соціальних, економічних аспектів [1, 2, 3].

Особливої актуальності та медичної і соціально-економічної значущості дане питання набуває у зв'язку зі значним зниженням народжуваності, ростом загальної смертності та погіршенням стану здоров'я жінок дитородного віку. З іншого боку, у розвинених країнах завдяки численним дослідженням етіології й патогенезу, вивченню і запровадженню широкого спектра засобів лікування все більша кількість жінок має можливість народити дитину, навіть попри обтяжений акушерський анамнез [4, 5, 6].

У жінок з перинатальними втратами в анамнезі після забезпечення репродуктивної функції із зачаттям дитини значну увагу приділяють забезпеченню виношування вагітності та народженню здорової дитини.

Існує чимала різноманітність даних літератури про особливості пологів у жінок з обтяженим акушерським анамнезом, що перш за все пов'язано із гетерогенністю цієї патології.

Поширеним є невиношуння вагітності – наявність в анамнезі одного і більше спонтанних викиднів за термінів гестації 10 тиж і більше та включаючи вагітність, що не розвинулася, мертвородження, неонатальну смерть як ускладнення передчасних пологів, тяжкої прееклампсії та плацентарної недостатності, три і більше спонтанних викиднів на передембріонічній чи ранній ембріонічній стадіях за виключенням анатомічних, генетичних та гормональних причин невиношування.

Перебіг вагітності та пологів у жінок з акушерськими втратами в анамнезі характеризується низкою особливостей, різноманіття яких включає:

- частий розвиток гестозу,
- передчасне переривання вагітності або переносування,
- передчасне відшарування нормально розташованої плаценти,
- порушення розвитку плода та його загибель,
- зміни психологічного та соматичного (морфологічного, серцево-судинного, імунного) статусів вагітної,
- відносно часте неправильне положення плода,
- аномалії розташування плаценти,
- багато- й маловоддя,
- багатоплідність,
- маткова кровотеча,
- передчасні пологи,
- аномалії пологової діяльності,
- передчасне вилиття навколоплідних вод,
- розриви м'яких тканин під час пологів тощо.

Дослідження особливостей пологів у жінок з перинатальними втратами в анамнезі, стратифікація груп ризику, індивідуалізація підходів до передконцепційного прогнозування перебігу пологів за наявності перинатальних втрат в анамнезі, розроблення реабілітаційних підходів щодо репродуктивного здоров'я на передгравідарному етапі, впровадження науково обґрунтованого протоколу поетапного ведення вагітних із найбільш ранніх термінів гестації та до кінця пологів з урахуванням індивідуальних особливостей тощо є актуальною проблемою сучасних акушерства та гінекології і чималим науково-теоретичним інтересом і має велику практичну цінність.

Наведене вище й визначило доцільність проведення даного дослідження, особливо беручи до уваги виняткову медичну, психологічну, соціально-економічну значущість проблеми.

Мета дослідження: визначення особливостей перебігу пологів у жінок з перинатальними втратами в анамнезі.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Проспективне одночасне контрольоване рандомізоване дослідження на базі Київського міського центру репродуктивної та перинатальної медицини проведено за участю 68 вагітних, яких було розподілено на дві групи:

- основну, що включала 41 жінку з перинатальними втратами в анамнезі,
- групу порівняння – 27 жінок з повторною вагітністю та без абортів чи неуспішних пологів (смерть дитини) в анамнезі.

Обидві групи були зіставними за терміном гестації (в основній групі – $28,4 \pm 5,1$ тижня проти $27,6 \pm 4,6$ тижня у групі порівняння, $t=0,7$; $p=0,50$).

Критеріями включення жінок у дослідження були згода на участь, додатково для основної групи – наявність в анамнезі перинатальних втрат; для групи порівняння – необтяженість акушерського анамнезу.

Критеріями виключення були:

Структура ускладнень пологів в обстежених осіб

Ускладнення вагітності	Основна група, n=41		Група порівняння, n=27	
	Абс. число	%	Абс. число	%
Передчасні пологи	36	87,8	14	51,9
Аномалії пологової діяльності	19	46,3	7	25,9
Раннє вилиття навколоплідних вод	23	56,1	9	33,3
Розриви м'яких тканин	24	58,5*	10	37,0

Примітка. * – Відмінність щодо групи порівняння вірогідна за $p < 0,05$.

- багатоплідна вагітність,
- тяжка ендокринна та інфекційна патологія,
- участь у програмах допоміжних репродуктивних технологій, що могли призвести до плацентарної дисфункції,
- небажання брати участь в дослідженні тощо.

Усім учасницям проведені загальноклінічне і фізичне, лабораторне та інструментальне дослідження згідно з галузевими стандартами.

Логіко-статистичний аналіз здійснено параметричними методами, оскільки характер розподілення істотно не відрізняється від нормального. Так, для аналізу кількісних показників центральну закономірність та варіативність ознак характеризували за допомогою середньої арифметичної величини та стандартного відхилення. Вірогідність відмінностей у незалежних групах оцінювали за допомогою t-критерію (t) Стьюдента (t-test). Якісні показники описували в абсолютних та відносних (відсоткових) величинах. Порогова величина p -рівня – 0,05.

Дослідники не мають конфлікту інтересів, обстеження було безкоштовним для учасників.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Вік був закономірно більший у групі з обтяженим акушерським анамнезом – $27,8 \pm 0,6$ року проти $25,4 \pm 0,6$ року у групі порівняння ($t=2,5$; $p < 0,01$), так само, як і кількість вагітностей (в основній групі – $3,0 \pm 0,2$ разу проти $2,5 \pm 0,1$ разу у групі порівняння, $t=2,3$; $p < 0,02$).

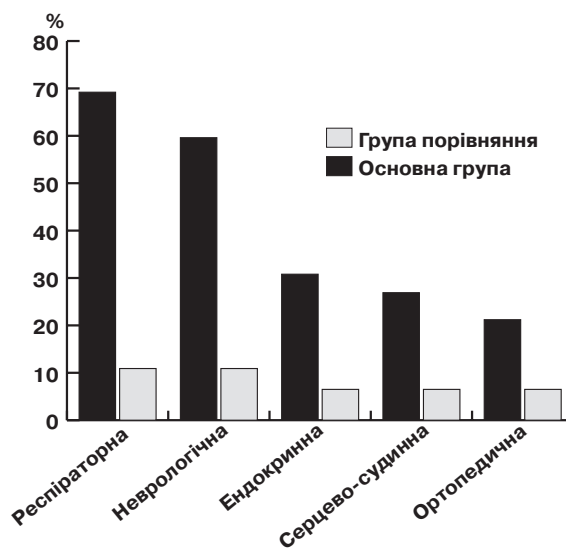
Кількість вагітностей, за яких в анамнезі встановлено перинатальні втрати, в основній групі становила $1,6 \pm 0,1$, варіюючи від 1 до 4.

Проміжок часу між теперішньою та минулою вагітністю в основній групі становив $1,3 \pm 0,1$ року, у групі порівняння – $2,7 \pm 0,3$ року ($t=-6,0$; $p < 0,01$).

Спостерігалася підвищена частота екстрагенітальних захворювань у жінок основної групи щодо:

- респіраторних хвороб – 36 (69,2%) випадків проти 5 (10,9%) спостережень відповідно ($p < 0,01$; переважно хронічного бронхіту, бронхіальної астми та хронічного обструктивного захворювання легень);
- патології нервової системи – 31 (59,6%) випадок проти 5 (10,9%) спостережень відповідно ($p < 0,01$; здебільшого порушень вегетативної нервової системи у формі астеносиндрому, вегетосудинної дистонії);
- хвороб ендокринної системи – 16 (30,8%) випадків проти 3 (6,5%) спостережень відповідно ($p < 0,01$; зокрема тиреоїдної патології);
- серцево-судинних хвороб – 16 (26,9%) випадків проти 3 (6,5%) спостережень відповідно ($p < 0,01$; особливо варикозної хвороби вен нижніх кінцівок);
- ортопедичної патології – 11 (21,2%) випадків проти 3 (6,5%) спостережень відповідно ($p < 0,01$; здебільшого викиривлень хребта) тощо.

Кількість систем, уражених в однієї жінки з екстрагенітальною патологією, була вірогідно більшою в основній групі



Структура екстрагенітальної патології у жінок з перинатальними втратами в анамнезі

порівняно з групою порівняння – $2,5 \pm 0,3$ проти $0,5 \pm 0,2$ відповідно ($p < 0,01$; малюнок).

Обтяжений гінекологічний анамнез в основній групі фіксували частіше, ніж у групі порівняння: у 26 (63,4%) жінок проти 7 (25,9%) осіб відповідно ($p < 0,01$). Особливостями структури гінекологічної патології у жінок основної групи стала більш висока частота виявлення:

- запальних захворювань придатків матки – 39,5% ($p < 0,01$),
- ерозії шийки матки – 19,8% ($p < 0,01$),
- порушень менструальної функції – 25,7% ($p < 0,01$),
- запальних захворювань матки – 34,6% ($p < 0,01$),
- міоми матки, пухлин яєчників та групи інших гінекологічних хвороб – 21,9% ($p < 0,05$).

У структурі ускладнень пологів в обстежених осіб загальна їхня частота істотно була вищою в основній групі. Привертає увагу більш висока частота у жінок з обтяженим акушерським анамнезом:

- розривів м'яких тканин – 24 (58,5%) випадки ($p < 0,05$),
- передчасних пологів – 37 (87,8%) жінок ($p < 0,01$),
- аномалій пологової діяльності – 19 (46,3%) жінок ($p < 0,05$),
- раннього вилиття навколоплідних вод – 23 (56,1%) випадки ($p < 0,05$; таблиця).

Дані, отримані у результаті проведеного дослідження, у цілому узгоджуються з літературними даними з урахуванням регіональної специфіки надання медичного супроводу вагітним.

ВИСНОВКИ

1. В анамнестичному аспекті особливостями у вагітних з історією перинатальних втрат є відносно більш короткий проміжок

між повторними вагітностями, більш частий розвиток екстрагенітальної патології – системи органів дихання, нервової, ендокринної, кардіоваскулярної систем та ортопедичних порушень, та більш висока частота обтяженості гінекологічного анамнезу.

2. У контексті ускладнень перебігу пологів у жінок з перинатальними втратами найбільш часто фіксували розриви

м'яких тканин, а також передчасні пологи, аномалії пологової діяльності, передчасне вилиття навколоплідних вод.

Перспективи подальших досліджень. Проведення порівняльного аналізу перебігу вагітності, пологів і стану здоров'я новонароджених у жінок з обтяженим акушерським анамнезом у взаємозв'язку з порушеннями нейровегетативної регуляції.

Особенности течения родов у женщин с перинатальными потерями в анамнезе Л.И. Воробей

Цель исследования: определение особенностей течения родов у женщин с перинатальными потерями в анамнезе.

Материалы и методы. Проведено проспективное одновременное контролируемое рандомизированное исследование с участием 68 женщин в возрасте $26,8 \pm 0,5$ года, со сроком гестации $28,1 \pm 0,56$ недели, из которых 41 женщина имела перинатальные потери в анамнезе (основная группа) и сопоставимые по антропометрическим показателям и срокам гестации 27 женщин с повторной беременностью без абортов или неуспешных родов (смерть ребенка) в анамнезе (группа сравнения).

Результаты. В анамнестическом аспекте особенностями у беременных с историей перинатальных потерь являются относительно более короткий промежуток между повторными беременностями, более частое развитие экстрагенитальной патологии – системы органов дыхания, нервной, эндокринной, кардиоваскулярной систем и ортопедических нарушений и более высокая частота отягощенности гинекологического анамнеза. В контексте осложненного течения родов женщинам с перинатальными потерями свойственны преждевременные роды, аномалии родовой деятельности, раннее излитие околоплодных вод, разрывы мягких тканей.

Заключение. Необходимо проводить сравнительный анализ течения беременности, родов и состояния здоровья новорожденных у женщин с отягощенным акушерским анамнезом во взаимосвязи с нарушениями нейровегетативной регуляции.

Ключевые слова: перинатальные потери, анамнез, роды, течение.

Features of the course of labor in women with a history of perinatal loss L.I. Vorobey

The objective: was to determine the features of the course of labor in women with a history of perinatal lesions.

Materials and methods. A prospective, concurrent, controlled, randomized study was conducted involving 68 women aged 26.8 ± 0.5 years, with a gestation period of 28.1 ± 0.56 weeks, 41 of whom had perinatal history lesions (main group) and comparable for anthropodemographic indicators and terms of gestation of 27 women with a repeat pregnancy without abortion or unsuccessful childbirth (child death) in the history (comparison group).

Results. In the anamnestic aspect, the characteristics of pregnant women with a history of perinatal losses are a relatively shorter interval between repeated pregnancies, a more frequent development of extragenital pathology - the respiratory, nervous, endocrine, cardiovascular and orthopedic disorders, and a higher incidence of gynecological anamnesis. In the context of complications of delivery, women with perinatal losses are characterized by premature birth, anomalies of labor, early discharge of amniotic fluid, ruptures of soft tissues.

Conclusion. It is necessary to make a comparative analysis of the course of pregnancy, childbirth and the state of health of newborns in women with a history of obstetrical anamnesis in connection with violations of neurovegetative regulation.

Key words: perinatal losses, anamnesis, childbirth, current.

Сведения об авторе

Воробей Людмила Игнатьевна – Кафедра акушерства, гинекологии и репродуктологии Национальной медицинской академии последипломного образования имени П.Л. Шупика, 04210, г. Киев, просп. Героев Сталинграда, 16; тел.: (044) 411-92-33

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Recurrent Miscarriage: Diagnostic and Therapeutic Procedures. Guideline of the DGGG, OEGGG and SGGG (S2k-Level, AWMF Registry Number 015/050) / B. Toth, W. Würfel, M. Bohlmann [et al.] // Geburtshilfe Frauenheilkd. – 2018. – Vol. 78, № 4. – P. 364–381. – doi: 10.1055/a-0586-4568.
2. Lv S.A. comparison of effectiveness among frequent treatments of recurrent spontaneous abortion: A Bayesian network meta-analysis / S. Lv, J. Yu, X. Xu // Am J Reprod Immunol. – 2018. – e12856. – doi: 10.1111/aji.12856.
3. Medical management of miscarriage: Predictive factors of success / V. Lusink, C. Wong, B. deVries, J. Ludlow // Aust N Z J Obstet Gynaecol. – 2018. – doi: 10.1111/ajo.12808.
4. Use of complementary approaches in pregnant women with a history of miscarriage / J. Huberty, J. Matthews, J.A. Leiferman, C. Lee // Complement Ther Med. – 2018. – № 36. – P. 1–5. – doi: 10.1016/j.ctim.2017.11.003.
5. Echographic diagnosis of missed early miscarriage: Assessment of image quality / C. Barthes, C. MezanDe-Malartic, C. Baumann [et al.] // Gynecol Obstet Fertil Senol. – 2018. – Vol. 46, № 2. – P. 86–92. – doi: 10.1016/j.gofs.2017.12.002.
6. Cohain J.S. Spontaneous first trimester miscarriage rates per woman among parous women with 1 or more pregnancies of 24 weeks or more / J.S. Cohain, R.E. Buxbaum, D. Mankuta // BMC Pregnancy Childbirth. – 2017. – Vol. 17, № 1. – P. 437. – doi: 10.1186/s12884-017-1620-1.
7. Clinical Aspects of Miscarriage / // MCN Am J Matern Child Nurs. – 2018. – Vol. 43, № 1. – P. E1-E2. – doi: 10.1097/NMC.0000000000000414.
8. Prediction of miscarriage in women with viable intrauterine pregnancy-A systematic review and diagnostic accuracy meta-analysis / R.N. Pillai, J.C. Konje, M. Richardson [et al.] // Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. – 2018. – № 220. – P. 122–131. – doi: 10.1016/j.ejogrb.2017.10.024.
9. Core Outcome Sets in Miscarriage Trials (COSMIST) study: a study protocol / P. Smith, N. Cooper, R. Dhillon-Smith [et al.] // BMJ Open. – 2017. – Vol. 7, № 11. – e018535. – doi: 10.1136/bmjopen-2017-018535.

Статья поступила в редакцию 16.07.2018

Прогнозування плацентарної дисфункції у жінок із варикозною хворобою нижніх кінцівок

Ю.Б. Моцюк

Івано-Франківський національний медичний університет МОЗ України

Мета дослідження: розроблення методики прогнозування плацентарної дисфункції у жінок із варикозною хворобою нижніх кінцівок.

Матеріали та методи. Для визначення прогностичної значущості окремих показників проаналізовано історії хвороб 155 жінок. До основної групи увійшли 110 пацієнток, у яких діагностували плацентарну дисфункцію; до групи порівняння – 45 пацієнток без акушерської патології, з нормальним перебігом вагітності та відсутністю клінічної картини плацентарної дисфункції. Були досліджені показники можливих індивідуальних факторів ризику виникнення даної патології. Було оцінено 36 показників, згрупованих за такими напрямками: соціальні характеристики, репродуктивний анамнез, генітальна та екстрагенітальна патологія.

Результати. Виходячи з ранжування факторів ризику розвитку плацентарної дисфункції, можна зробити висновок про їхній обтяжливий вплив у поєднанні з варикозною хворобою нижніх кінцівок. Також можна стверджувати, що наявність варикозної хвороби нижніх кінцівок у жінок слугує достовірним обтяжувальним фактором, здатним здійснювати системний несприятливий вплив на стан гемодинаміки у судинах системи мати-плацента-плід.

Заключення. Використання запропонованої нами методики прогнозування дозволить своєчасно змінювати тактику лікувально-профілактичних заходів та знизити частоту акушерських та перинатальних ускладнень.

Ключові слова: плацентарна дисфункція, варикозна хвороба нижніх кінцівок, прогнозування.

Дослідженнями останніх років встановлено, що частим проявом варикозної хвороби у вагітних є варикоз вен малого таза, який визначають як випадкові знахідки під час кесарева розтину, а також варикозне розширення вен нижніх кінцівок і зовнішніх статевих органів [1–3].

Низка авторів [4–5] свідчать про високу частоту виявлення у породіль ектазії венозних судин малого таза, що, на їхню думку, пояснює збільшення числа запальних ускладнень після пологів у жінок, які страждають на судинну недостатність вен нижніх кінцівок. Наявність варикозно розширених судин системи внутрішньої клубової вени може спричинити розвиток кровотеч у третьому періоді пологів, бути причиною тромбоемболічних ускладнень, гнійно-септичних процесів у післяпологовий період; хронічних запальних процесів матки і придатків, вторинної безплідності [6–8].

Таблиця 1

Віковий склад груп дослідження

Вікові групи, роки	Основна група, n=110		Група порівняння, n=45	
	Абс. число	%	Абс. число	%
≤18 років	24	21,8	9	20,0
19–29 років	74	65,2	30	67,5
≥30 років	12	11,0	6	12,5

Таблиця 2

Соціальні характеристики груп дослідження

Показник	Основна група, n=110		Група порівняння, n=45	
	Абс. число	%	Абс. число	%
<i>Професійний статус</i>				
Студенти	4	3,6	1	2,2
Службовці	33	30,0	14	31,1
Робітниці	40	36,4	17	37,8
Домогосподарки	33	30,0	13	28,9
<i>Освіта</i>				
Середня	45	40,9	19	42,2
Середня спеціальна	41	37,3	18	40,0
Вища	24	21,8	8	17,8
<i>Сімейний стан</i>				
Одружені	81	73,6	36	80,0
Неодружені	29	26,4	9	20,0
<i>Місце проживання</i>				
Жителі міста	83	75,5	31	68,9
Жителі села	27	24,5	14	31,1

Таблиця 3

Генітальна патологія

Показник	Основна група, n=110		Група порівняння, n=45	
	Абс. число	%	Абс. число	%
Патологічні зміни шийки матки	15	13,6	1	2,2
Порушення менструального циклу	49	44,5	-	-
Хронічні запальні процеси	10	9,1	1	2,2
Гінекологічні операції	8	7,3	-	-
Безплідність в анамнезі	11	10,0	-	-
Відсутня	26	23,6	43	95,6

Таблиця 4

Екстрагенітальна патологія

Показник	Основна група, n=110		Група порівняння, n=45	
	Абс. число	%	Абс. число	%
Захворювання сечовидільної системи	15	13,6	6	13,3
Анемія	42	38,2	3	6,7
Вегетосудинна дистонія	35	31,8	7	15,6
Ожиріння	60	54,5	4	8,9
Ендокринні захворювання	50	45,5	5	11,1
Оперативні втручання	27	24,5	2	4,4
Тромботичні стани в анамнезі	11	10,0	-	-

Таблиця 5

Репродуктивний анамнез

Показник	Основна група, n=110		Група порівняння, n=45	
	Абс. число	%	Абс. число	%
Відсутність вагітностей	53	48,2	26	57,8
1–3 артифіційних аборти	17	15,5	5	11,1
1–3 мимовільних аборти	11	10,0	2	4,4
1–2 термінових пологів	26	23,6	7	15,6
Передчасні пологи	3	2,7	-	-
Народження дитини з низькою масою тіла	15	13,6	-	-
ПД при попередніх вагітностях	29	26,4	-	-
Запізнілі пологи	10	9,1	-	-
Кесарів розтин	8	7,3	-	-

Таблиця 6

Структура ускладнень перебігу I половини вагітності

Показник	Основна група, n=110		Група порівняння, n=45	
	Абс. число	%	Абс. число	%
Ранній гестоз	15	13,6	3	6,7
Загроза переривання	26	23,6	1	2,2
Бактеріальний вагіноз	33	30,0	1	2,2

Симптомокомплекс «плацентарна дисфункція» (ПД) сьогодні має найбільш високу питому вагу у структурі патології перинатального періоду, захворюваності і летальності новонароджених. Розроблення нових методів діагностики і лікування ПД представляється одним з перспективних наукових напрямків сучасного акушерства і перинатології, оскільки порушення функції плаценти є однією з основних причин перинатальної захворюваності і смертності у всьому світі [1–8].

Отже, наявність у вагітних симптомокомплексу «плацентарна дисфункція» і васкулярних порушень обтяжує

перебіг гестаційного процесу, несприятливо позначається на внутрішньоутробному розвитку плода, погіршуючи показники перинатальної захворюваності. Не викликає сумнівів той факт, що необхідний комплексний підхід до вивчення артеріального і венозного кровообігу у малому тазі під час вагітності, особливо щодо прогнозування ПД у жінок із варикозною хворобою нижніх кінцівок (ВХНК).

Мета дослідження: розроблення методики прогнозування ПД у жінок із ВХНК.

Загальні порівняльні оцінки факторів ризику у прогнозуванні виникнення ПД

Показник	Основна група, n=110		Група порівняння, n=45		Прогностична оцінка ВШ (95% ДІ)	p (методом χ^2/F)
	Абс. число	%	Абс. число	%		
<i>Професійний статус</i>						
Студенти	4	3,6	1	2,2	1,7 (0,2–15,3)	1,0
Службовці	33	30,0	14	31,1	0,95 (0,5–2,0)	0,02
Робітниці	40	36,4	17	37,8	0,9 (0,5–1,9)	0,03
Домогосподарки	33	30,0	13	28,9	1,1 (0,5–2,3)	0,02
<i>Освіта</i>						
Середня	45	40,9	19	42,2	0,95 (0,5–1,9)	0,02
Середня спеціальна	41	37,3	18	40,0	0,9 (0,4–1,8)	0,1
Вища	24	21,8	8	17,8	1,3 (0,5–3,1)	0,1
<i>Сімейний стан</i>						
Одружені	81	73,6	36	80,0	0,7 (0,3–1,6)	0,4
Неодружені	29	26,4	9	20,0	1,4 (0,6–3,3)	0,4
<i>Місце проживання</i>						
Жителі міста	83	75,5	31	68,9	1,4 (0,7–3,0)	0,7
Жителі села	27	24,5	14	31,1	0,7 (0,3–1,5)	0,7
<i>Генітальна патологія</i>						
Патологічні зміни шийки матки	15	13,6	2	4,4	3,4 (0,7–15,5)	0,2
Порушення менструального циклу	49	44,5	1	2,2	35,3 (4,7–265,7)	24,3 (p<0,001)
Хронічні запальні процеси	10	9,1	1	2,2	4,4 (0,5–35,4)	0,18
Гінекологічні операції	8	7,3	3	6,7	1,1 (0,3–4,3)	1,0
Безплідність в анамнезі	11	10,0	1	2,2	4,9 (0,6–39,0)	0,2
<i>Екстрагенітальна патологія</i>						
Захворювання сечовидільної системи	15	13,6	6	13,3	1,0 (0,4–2,8)	0,04
Анемія	42	38,2	3	6,7	8,6 (2,5–29,7)	0,00004 (p<0,05)
Вегетосудинна дистонія	35	31,8	7	15,6	2,5 (1,0–6,2)	3,5
Ожиріння	60	54,5	4	8,9	12,3 (4,1–36,7)	0,0 (p<0,05)
Ендокринні захворювання	50	45,5	5	11,1	6,7 (2,4–18,2)	15,0 (p<0,001)
Оперативні втручання	27	24,5	2	4,4	7,0 (1,6–30,8)	0,003 (p<0,05)
Тромботичні стани в анамнезі	11	10,0	1	2,2	4,9 (0,6–39,0)	0,2
<i>Репродуктивний анамнез</i>						
Відсутність вагітностей	53	48,2	26	57,8	0,7 (0,3–1,4)	1,2
1–3 артифіційних аборти	17	15,5	5	11,1	1,5 (0,5–4,2)	0,5
1–3 мимовільних аборти	11	10,0	2	4,4	2,4 (0,5–11,2)	0,3
1–2 термінових пологів	26	23,6	7	15,6	1,7 (0,7–4,2)	0,8
Народження дитини з низькою масою тіла	15	13,6	1	2,2	7,0 (0,9–54,3)	0,04 (p<0,05)
ПД при попередніх вагітностях	29	26,4	1	2,2	15,8 (2,1–119,6)	0,0002 (p<0,05)
Запізнілі пологи	10	9,1	1	2,2	4,4 (0,5–35,4)	0,18
<i>Структура ускладнень перебігу першої половини вагітності</i>						
Ранній гестоз	15	13,6	3	6,7	2,2 (0,6–8,0)	0,3
Загроза переривання	26	23,6	1	2,2	13,6 (1,8–103,7)	0,0008 (p<0,05)
Бактеріальний вагіноз	33	30,0	1	2,2	18,9 (2,5–142,7)	0,00004 (p<0,05)

Ранжування факторів ризику у прогнозуванні виникнення ПД

Показник	Прогностична оцінка ВШ (95% ДІ)	p (методом χ^2/F)
<i>Несуттєвий</i>		
Гінекологічні операції	1,1 (0,3–4,3)	1,0
Захворювання сечовидільної системи	1,0 (0,4–2,8)	0,04
Відсутність вагітностей	0,7 (0,3–1,4)	1,2
1–3 артіфіційних аборти	1,5 (0,5–4,2)	0,5
1–3 мимовільних аборти	2,4 (0,5–11,2)	0,3
1–2 термінових пологів	1,7 (0,7–4,2)	0,8
Студенти	1,7 (0,2–15,3)	1,0
Службовці	0,95 (0,5–2,0)	0,02
Робітниці	0,9 (0,5–1,9)	0,03
Домогосподарки	1,1 (0,5–2,3)	0,02
Середня	0,95 (0,5–1,9)	0,02
Середня спеціальна	0,9 (0,4–1,8)	0,1
Вища	1,3 (0,5–3,1)	0,1
Одружені	0,7 (0,3–1,6)	0,4
Неодружені	1,4 (0,6–3,3)	0,4
Жителі міста	1,4 (0,7–3,0)	0,7
Жителі села	0,7 (0,3–1,5)	0,7
<i>Слабкий</i>		
Патологічні зміни шийки матки	3,4 (0,7–15,5)	0,2
Хронічні запальні процеси	4,4 (0,5–35,4)	0,18
Безплідність в анамнезі	4,9 (0,6–39,0)	0,2
Тромботичні стани в анамнезі	4,9 (0,6–39,0)	0,2
Запізнілі пологи	4,4 (0,5–35,4)	0,18
Ранній гестоз	2,2 (0,6–8,0)	0,3
<i>Середній</i>		
Анемія	8,6 (2,5–29,7)	0,00004 (p<0,05)
Вегетосудинна дистонія	2,5 (1,0–6,2)	3,5
Оперативні втручання	7,0 (1,6–30,8)	0,003 (p<0,05)
Народження дитини з низькою масою тіла	7,0 (0,9–54,3)	0,04 (p<0,05)
ПД при попередніх вагітностях	15,8 (2,1–119,6)	0,0002 (p<0,05)
Загроза переривання	13,6 (1,8–103,7)	0,0008 (p<0,05)
Бактеріальний вагіноз	18,9 (2,5–142,7)	0,00004 (p<0,05)
<i>Відносно сильний</i>		
Порушення менструального циклу	35,3 (4,7–265,7)	24,3 (p<0,001)
Ожиріння	12,3 (4,1–36,7)	0,0 (p<0,05)
Ендокринні захворювання	6,7 (2,4–18,2)	15,0 (p<0,001)

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Відомо, що медичне прогнозування (грецьк. – prognosis) – це передбачення ймовірного виникнення захворювання або передбачення характеру перебігу та наслідків хвороби, засноване на знанні закономірностей розвитку патологічних процесів (ВМЕ, 2013). На підставі прогнозування приймають будь-яке рішення. Зауважимо, що ефективність запропонованих нами лікувально-діагностичних заходів залежить від індивідуалізації підходу до ведення вагітності, у чому допомагає математичне моделювання.

Проведення ретроспективного обсерваційного дослідження з використанням методу експертного оцінювання дозволило визначити можливі фактори ризику, що впливають на формування та розвиток ПД у жінок із ВХНК.

Для визначення їхньої прогностичної значущості проаналізовано історії хвороб 155 жінок. До основної групи (ОГ) увійшли 110 пацієнток, у яких діагностували ПД; до групи порівняння (контроль) – 45 пацієнток без акушерської патології, з нормаль-

ним перебігом вагітності та відсутністю клінічної картини ПД. Були досліджені показники можливих індивідуальних факторів ризику виникнення даної патології – оцінено 36 показників, згрупованих за такими напрямками: соціальні характеристики, репродуктивний анамнез, генітальна та екстрагенітальна патологія.

Для оцінювання ефекту впливу визначеного фактора на індивідуальний ризик виникнення ПД застосовували величину відношення шансів (ВШ, англ. – OR) за формулою:

$$OR = \frac{A \cdot D}{B \cdot C},$$

де А – кількість осіб основної групи, які мали досліджувану ознаку,

В – кількість осіб контрольної групи, які не мали досліджуваної ознаки,

С – кількість осіб основної групи, які не мали досліджуваної ознаки,

D – кількість осіб контрольної групи, які не мали досліджуваної ознаки.

Важливо оцінити статистичну значущість виявленого зв'язку між результатом і фактором ризику, оскільки навіть при невисоких значеннях OR, близьких до одиниці, зв'язок може виявитися істотним. І навпаки, при великих значеннях OR показник виявляється статистично незначим, і таким зв'язком можна знехтувати.

Для оцінювання значущості ВШ розраховують межі 95% довірчого інтервалу (95% ДІ, або 95% СІ – англ.). Якщо ДІ для ВШ включає 1,0, то відмінності між групами за досліджуваною ознакою були статистично значущі. У разі значення ДІ більше 1,0 досліджувану ознаку вважали фактором ризику; у разі ДІ нижче 1,0 – ознаку вважали фактором стійкості; у разі ДІ, рівному 1,0, аналізована ознака ризикової значущості не мала.

Формула для розрахунку значення верхньої межі 95% ДІ:

$$e^{\ln(OR)+1,96 \cdot \sqrt{\frac{1}{A}+\frac{1}{B}+\frac{1}{C}+\frac{1}{D}}}$$

Формула для розрахунку значення нижньої межі 95% ДІ:

$$e^{\ln(OR)-1,96 \cdot \sqrt{\frac{1}{A}+\frac{1}{B}+\frac{1}{C}+\frac{1}{D}}}$$

Для визначення статистичної оцінки гіпотези причинно-наслідкового зв'язку про відсутність відмінностей використовували критерій χ^2 (або F – двосторонній точний критерій Фішера при $n < 5$). Але якщо одне зі значень (A, B, C, D) було в інтервалі від 5 до 9, то застосовували формулу з поправкою Сйтса.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Середній вік пацієнток становив $23,0 \pm 1,4$ року в основній групі та $23,4 \pm 2,4$ – у групі порівняння (різниця статистично значуща, $p < 0,05$).

Розподіл за віковими групами надано у табл. 1.

Оскільки під час співставлення ризиків фактор віку не впливав на розвиток ПД, його виключено із загального оцінювання обраних можливих прогностичних чинників.

За результатами аналізу соціальних характеристик груп дослідження (табл. 2) можна відзначити, що порівнювані групи були практично ідентичні. За професійним статусом спостерігається незначна кількість осіб, які навчаються (шанси впливу цього фактора ризику в основній групі у 1,7 разу вищі – 95% ДІ: 0,18–15,28); за освітою – найменша кількість осіб із вищою освітою; за сімейним станом – значно переважають одружені особи та за місцем проживання – мешканки міст.

Цікавими з погляду структури в основній групі виявили-

Прогнозування плацентарної дисфункції у жінок с варикозної болезню нижних кінчат Ю.Б. Моцюк

Цель исследования: разработка методики прогнозирования плацентарной дисфункции у женщин с варикозной болезнью нижних конечностей.

Материалы и методы. Для определения прогностической значимости отдельных показателей проанализированы истории болезни 155 женщин. В основную группу вошли 110 пациенток, у которых диагностировали плацентарную дисфункцию; в группу сравнения – 45 пациенток без акушерской патологии, с нормальным течением беременности и отсутствием клинической картины плацентарной дисфункции. Были изучены показатели возможных индивидуальных факторов риска развития данной патологии. Были оценены 36

показатели генитальной патологии (табл. 3), де серед чинників значного впливу можна виділити порушення менструального циклу та патологічні зміни шийки матки.

Порівнюючи структуру факторів ризику виникнення ПД в основній групі і групі порівняння за екстрагенітальною патологією слід виділити наявність ожиріння, вегетосудинної дистонії, анемії та ендокринні захворювання (табл. 4).

Важливими для виникнення та розвитку ПД є репродуктивний анамнез і ускладнення перебігу першої половини вагітності (табл. 5, 6). Тут привертають на себе увагу показники: відсутності вагітностей (зіставний в обох групах), 1–2 термінових пологів та наявність в основній групі ПД при попередніх вагітностях.

Структура ускладнень перебігу першої половини вагітності також різниться, особливо тих факторів ризику, що прогнозовано впливають на її розвиток: ранній гестоз, загроза переривання вагітності та бактеріальний вагіноз.

Результати прогнозування впливу визначених факторів ризику на виникнення ПД відповідно до зазначених напрямків наведено у табл. 7.

Наступним кроком розроблення методики прогнозування впливу визначених факторів ризику на появу та розвиток ПД стало їхнє ранжування залежно від розрахованих критеріїв оцінювання значущості відмінностей результатів щодо впливу фактора ризику та сили зв'язку між фактором ризику та результатом. Слід зазначити, що $VSH < 1$ демонструє відсутність причинно-наслідкового зв'язку між досліджуваним фактором та виникненням захворювання, а $VSH > 1$ – на можливу етіологічну роль досліджуваного фактора, тобто на підвищений ризик виникнення ПД через вплив досліджуваного чинника. Тому для більш точного прогнозу нами застосовано додаткові критерії, зокрема < 2 , що при більшому отриманому значенні, ніж критичне, дозволяє зробити висновок про наявність статистичного взаємозв'язку між досліджуваним фактором ризику та виникненням ПД при відповідному рівні значущості.

Залежно від сили зв'язку між змінними фактори ризику розділено на такі групи: несуттєвий, слабкий, середній, відносно сильний.

Отже, в умовах проведеного дослідження ранжування факторів ризику у прогнозуванні виникнення ПД виглядає так, як наведено у табл. 8.

ВИСНОВКИ

Виходячи з ранжування факторів ризику розвитку плацентарної дисфункції, можна зробити висновок про їхній обтяжливий вплив у поєднанні з варикозною хворобою нижніх кінцівок (ВХНК). Також можна стверджувати, що наявність ВХНК у жінок слугує достовірним обтяжувальним фактором, здатним здійснювати системний несприятливий вплив на стан гемодинаміки у судинах системи мати–плацента–плід. Використання запропонованої нами методики прогнозування дозволить своєчасно змінювати тактику лікувально-профілактичних заходів та знизити частоту акушерських та перинатальних ускладнень.

показателей, сгруппированных по таким направлениям: социальные характеристики, репродуктивный анамнез, генитальная и экстрагенитальная патология.

Результаты. Исходя из значимости факторов риска развития плацентарной дисфункции, можно сделать вывод об их обтягивающем влиянии при сочетании с варикозной болезнью нижних конечностей. Также можно утверждать, что наличие варикозной болезни нижних конечностей у женщин служит достоверным обтягивающим фактором, способным систематически неблагоприятно влиять на состояние гемодинамики в сосудах системы мать–плацента–плод.

Заключение. Использование предлагаемой нами методики прогнозирования позволяет своевременно изменять тактику лечебно-профилактических мероприятий и снизить частоту акушерских и перинатальных осложнений.

Ключевые слова: плацентарная дисфункция, варикозная болезнь нижних конечностей, прогнозирование.

Forecasting of placental dysfunction at women with varicose illness of the bottom extremities.

Yu. B. Motsyuk

The objective: to develop technique of forecasting of placental dysfunction at women with varicose illness of the bottom extremities.

Materials and methods. For determination of the prognostic importance of separate indicators are analysed case histories of 155 women. The main group was made by 110 patients for whom diagnosed placental dysfunction; group of comparison – 45 patients without obstetric pathology, with the normal course of pregnancy and lack of clinical picture of placental dysfunction. We studied indicators of possible individual risk factors of development of this pathology. Were estimated 36 indicators grouped in such directions: social

characteristics, reproductive anamnesis, genital and extragenital pathology.

Results. Proceeding from the importance of risk factors of development of placental dysfunction it is possible to draw a conclusion about their the burdened influence on a combination to varicose illness of the bottom extremities. It is also possible to claim that existence of varicose illness of the bottom extremities at women serves as the reliable burdening factor, capable to make a systemic adverse influence on condition of hemodynamic in system vessels a mother-placenta-fetus.

Conclusion. Use of an offered technique of forecasting allows to change in due time tactics of treatment-and-prophylactic actions and to reduce the frequency of obstetric and perinatal complications.

Key words: *placental dysfunction, varicose illness of the bottom extremities, forecasting.*

Сведения об авторе

Моцюк Юлия Богдановна – Кафедра акушерства и гинекологии имени Ланового Ивано-Франковского национального медицинского университета МЗ Украины, 76000, г. Ивано-Франковск, ул. Галицкая, 2. E-mail: *pror-first@nmapo.edu.ua*

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Агеева М.И., 2015. Допплерометрические исследования в акушерской практике : М: Видар : 112.
2. Волков А.Е., Окороков А.А., 2014. Диагностическая ценность эхографии при варикозном расширении вен малого таза // Ультразвуковая диагностика : 2 : 24–27.
3. Газдиева З.М., 1999. Варикозная болезнь при беременности. Клиника, диагностика и лечение: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук : Ростов-на-Дону : 16.
4. Демидов Б.С., 2000. Клиническое значение доплерометрии в диагностике и прогнозировании плацентарной недостаточности во втором и третьем триместрах беременности: Автореф. дис. ... канд. мед. наук : Москва : 18.
5. Елисеев О.М., 2014. Сердечно-сосудистые заболевания у беременных : М.: Медицина : 28.
6. Зубарев А.Р., Богачев И.Ю., Митьков В.В., 2009. Ультразвуковая диагностика заболеваний вен нижних конечностей : М : 104.
7. Милованов А.П., 2014. Функциональная морфология и механизмы регуляции маточно-плацентарного кровообращения // Вестник Российской ассоциации акушеров – гинекологов : 3 : 109–115.
8. Проскурякова О.В., 2009. Допплерография в гинекологии : М : 133–144.

Статья поступила в редакцию 17.09.2018



Флуомізин

деквалінію хлорид 10 мг

- доведена ефективність по відношенню до *Atorobium vaginae* та інших збудників бактеріального вагінозу*
- дозволений до застосування у всіх триместрах вагітності**



Флуомізин. Реєстраційне посвідчення № UA/1852/01/01 від 22.08.14. Реклама лікарського засобу, перед застосуванням ознайомтесь з інструкцією та проконсультуйтеся з лікарем.

* Susceptibility testing of *Atorobium vaginae* for dequalinium chloride. Guido Lopes dos Santos Santiago et al. 2012 BMC Research Notes 2012, 5:151 <http://www.biomedcentral.com/1756-0500/5/151>. ** Інструкція до лікарського засобу Флуомізин

Самолікування може бути шкідливим для вашого здоров'я

Це мій дім!



Рецидивуючий кандидоз?
Зверніть увагу на кишечник!

Білки теплового шоку у діагностиці та прогнозуванні порушень репродуктивної функції у жінок

Л.Ф. Яковенко¹, О.В. Ромащенко², І.В. Крупська¹

¹Інститут молекулярної біології і генетики НАН України, м. Київ

²Інститут урології НАМН України, м. Київ

Білки теплового шоку (Heat shock proteins – HSPs) – висококонсервативні білки, які у збільшеній кількості синтезуються прокариотичними та еукариотичними клітинами за наявності стресових умов. HSPs є імунодомінантними антигенами бактерій, розпізнаються імунною системою і спричинюють розвиток реакцій клітинного та гуморального імунітету. Їхній рівень зростає у місцях гострого та хронічного запалення, вони залучені у патогенез практично всіх захворювань.

Огляд присвячено оцінюванню діагностичного потенціалу HSPs та анти-HSPs-антитіл для визначення стану репродуктивної функції у жінок за даними літератури та результатами власних досліджень. Також розглядаються можливі механізми залучення HSPs та анти-HSPs-антитіл у розвиток трубної безплідності, ранньої недостатності яєчників, процесу втрати вагітності на ранніх термінах.

Ключові слова: білки теплового шоку, антитіла проти білків теплового шоку, безплідність, невиношування вагітності, допоміжні репродуктивні технології.

За стресових ситуацій (запалення, вірусні та бактеріальні інфекції, гіпертермія, гіпоксія, ішемія, оксидативний стрес, вплив важких металів, хімічних речовин, токсинів, психоемоційні стреси, паління) у клітинах організму зростає синтез білків теплового шоку (Heat shock proteins – HSPs). Залежно від локалізації в клітині HSPs виконують різні функції. Внутрішньоклітинні HSPs беруть участь у забезпеченні білкового гомеостазу (правильний фолдинг, деградація неправильно складених білків, формування олигомерних білкових комплексів, внутрішньоклітинний транспорт білків) та захищають клітини від апоптозу. Позаклітинні HSPs здатні модулювати сигнальні шляхи клітини (контроль клітинного циклу, стероїд-рецепторна сигналізація, запуск апоптозу оточуючих клітин). Вони можуть активувати антиген-презентуючі клітини та слугувати сигналом небезпеки для імунної системи [2, 41, 51].

Геном людини кодує понад 100 різних HSPs, які згруповано у шість родин залежно від молекулярної маси: HSPH (Hsp110), HSPC (Hsp90), HSPA (Hsp70), шапероні людини HSPD/E (Hsp60/Hsp10) та CCT, DNAJ (Hsp40), HSPB (small Hsp). Члени кожної родини HSPs можуть бути:

- 1) конститутивно експресовані, але не індукуватися стресом;
- 2) конститутивно експресовані та індукуватися стресом;
- 3) індукуватися лише після дії стресового чинника [27].

HSPs – висококонсервативні та високоімуногенні білки. Прокариотичні та еукариотичні HSPs мають високий ступінь гомології (близько 50%) [31]. Вони є імунодомінантними антигенами бактерій, розпізнаються імунною системою і зумовлюють розвиток реакцій клітинного та гуморального імунітету. Організм може бути сенсibilізований мікробними HSPs під час інфекційних захворювань або при вакцинації. Їхній рівень зростає у місцях гострого та хронічного запалення,

вони залучені у патогенез практично всіх захворювань. Визначення рівнів HSPs та анти-HSPs-антитіл у сироватці крові, зокрема, використовується у діагностиці та прогнозуванні перебігу захворювань [11].

Даний огляд присвячено оцінюванню діагностичного потенціалу HSPs та анти-HSPs-антитіл для визначення стану репродуктивної функції, їхньої можливої ролі у розвитку безплідності та невиношуванні вагітності.

Трубна безплідність

Діагностика

Виявлення антитіл проти хламідійного Hsp60 у сироватці крові жінок з хронічними запальними захворюваннями органів малого таза (ХЗЗОМТ) вважається кращим тестом у діагностиці трубної безплідності (ТБ) [4, 20, 72, 77]. Комплексне дослідження рівнів антитіл проти хламідійного Hsp60 та *C.trachomatis*, проліферативної відповіді на хламідійний Hsp60 та елементарні тільця *C.trachomatis* дозволило підвищити чутливість тесту. Ризик розвитку ТБ зростав у 20 разів за позитивного результату трьох показників у будь-яких комбінаціях [68].

Наявність антитіл проти епітопа хламідійного Hsp60 – амінокислотні залишки (а.з.) 201-300, а.з. 401–544 хламідійного Hsp60 [6] та антитіл проти хламідійного Hsp10 [30] також розглядається як серологічний маркер ТБ.

Установлено зв'язок між наявністю підвищених рівнів антитіл проти GroEL *E.coli* та формуванням у жінок із ХЗЗОМТ порушень репродуктивної функції (ТБ, невиношування вагітності), коефіцієнт взаємної спряженості становив $K=0,475$ (середня сила зв'язку) [5]. За результатами проведених досліджень для контролю ефективності лікування ХЗЗОМТ доцільно досліджувати рівень анти-GroEL-антитіл у сироватці крові у динаміці (до лікування, через 1, 3 та 6 міс після лікування).

Для діагностування ТБ було запропоновано панель антигенів *C.trachomatis* (Hsp60, СТ376, СТ557 та СТ443), проте вона не дозволяла розрізнити жінок з ТБ та гострою хламідійною інфекцією [8].

Не виявлено зв'язку між наявністю антитіл проти Hsp60 людини та ТБ [21].

Механізми залучення HSPs до патогенезу трубної безплідності

Вважається, що антитіла проти хламідійного Hsp60 та сенсibilізовані хламідійним Hsp60 Т-лімфоцити здатні взаємодіяти з гомологічними епітопами Hsp60 людини, який у збільшеній кількості представлений на стресованих ендотеліальних клітинах маткових труб, що може призводити до розвитку аутоімунних процесів [72]. Установлено наявність В-клітинних епітопів Hsp60 *C.trachomatis* та потенційних аутореактивних епітопів Hsp60 людини [10, 78]. Під час експерименту на тваринах виявлено зв'язок між специфічними антитілами проти хламідійного Hsp60, хламідійного Hsp10

та розвитком фіброзу маткових труб [22]. Результати численних клінічних досліджень свідчать про зв'язок між наявністю антитіл проти хламідійного Hsp60 та розвитком ТБ [4]. Проте, на думку деяких авторів, наявність антитіл може свідчити лише про присутність хламідійних антигенів в організмі господаря та антиген-індуковану запальну та клітинну імунну відповідь, які й спричинюють розвиток патології [60].

Хламідійний Hsp60 – високоімуногенний білок, вважається основним антигеном, що відповідає за розвиток гіперчутливості уповільненого типу при *C.trachomatis*-асоційованому сальпінгіті [40, 49]. На моделі експериментального сальпінгіту у макак продемонстровано, що тільки рекомбінантний хламідійний Hsp60 (використовували інактивовані ультрафіолетом *C.trachomatis*, рекомбінантний хламідійний Hsp60, рекомбінантний хламідійний Hsp10, major outer membrane protein, outer membrane protein) зумовлював реакцію лімфоцитів. Максимальна відповідь лімфоцитів спостерігалась через 48 год у відповідь на використання концентрації рекомбінантного хламідійного Hsp60 50 µg (використані концентрації 0,5; 20 і 50 µg) [32]. Вважається, що в осіб, сенсibilізованих хламідійним Hsp60 у результаті персистентної хламідійної інфекції або повторних інфекцій, розвивається хронічне мононуклеарне запалення, що призводить до тканинних пошкоджень, а у подальшому – до склеротичної деструкції маткових труб [49].

Хламідійний Hsp60 є потужним антигенним стимулом, що може активувати макрофаги, епітеліальні клітини, лімфоцити до синтезу та секреції цитокінів [9]. Хламідійний Hsp60 в умовах *in vitro* стимулював значно більше продукування інтерлейкіну-10 (ІЛ-10), інтерферону-γ (ІФН-γ) мононуклеарми периферійної крові [28] та ІЛ-10, ІФН-γ, фактора некрозу пухлини-α (ФНП-α) мононуклеарами каналу шийки матки [63] жінок з ТБ порівняно з жінками з безплідністю з інших причин. Анти-Hsp60-антитіла здатні посилювати запальні реакції, зумовлені Hsp60, зокрема секрецію прозапальних цитокінів (ФНП-α, ІЛ-8) [79]. ІФН-γ здатний активувати макрофаги до вивільнення медіаторів запалення, які спричинюють проліферацію фібробластів, що супроводжується збільшенням синтезу колагену. ФНП-α здатний стимулювати макрофаги до вивільнення продуктів, які є цитотоксичними щодо епітеліальних клітин. Повторні цикли активної хламідійної інфекції, що супроводжуються синтезом прозапальних цитокінів, будуть поступово призводити до розвитку фіброзу та пошкодження цілісності епітелію маткових труб. Наслідком цього буде врешті решт порушення їхньої прохідності [77].

Вважається, що Hsp60 інших бактерій, які наявні у маткових трубах, можуть спричинювати синтез специфічних анти-Hsp60-антитіл та сенсibilізованих Т-лімфоцитів, а також активувати сенсibilізовані хламідійним Hsp60 Т-лімфоцити, що призводитиме до посилення деструкції тканин маткових труб [33].

Ектопічна вагітність

Діагностика

Антитіла проти хламідійного Hsp60 виявляють у сироватці крові жінок як за наявності ТБ, так і ектопічної вагітності [14].

Установлено зв'язок між наявністю ІgG-антитіл проти а.з. 260–272 і а.з. 411–422 хламідійного Hsp60 та формуванням перитубарних спайок у жінок з ектопічною вагітністю [65]. Присутність ІgG-антитіл проти а.з. 260–271 хламідійного Hsp60 у жінок з ектопічною вагітністю була пов'язана зі зниженням фертильності та збільшенням вірогідності несприятливого результату наступної вагітності. У жінок, сироватка крові яких була негативною до даного епітопа хламідійного Hsp60, у п'ять разів частіше фіксували позитивний результат вагітності та нормальні пологи [66].

Наявність антитіл проти Hsp60 людини, навпаки, зменшувала ймовірність ектопічної вагітності у жінок з попередньою хламідійною інфекцією [47].

Ефективним маркером прогнозування ектопічної вагітності, вагітності невідомої локалізації та спонтанного абортів на ранніх стадіях вважається, зокрема, концентрація Hsp10 та Hsp27 у сироватці крові. Установлено, що підвищені рівні Hsp10 та Hsp27 є ознакою правильної імплантації ембріона [58].

Механізми залучення HSPs до патогенезу ектопічної вагітності

Hsp10 та Hsp27 – одні з перших білків, що виявляють у сироватці крові при вагітності, є важливими для правильної імплантації ембріона. Hsp10 проявляє протизапальну активність і здатний пригнічувати продукцію медіаторів запалення, індукованих бактеріальними ліпополісахаридами [26]. Hsp27 відіграє важливу роль у пригніченні апоптозу [57]. Зниження його експресії у вагітних, хворих на системний червоний вовчак, була пов'язана з підвищенням ризику втрати вагітності [59].

Вважається, що однією з причин невдалої імплантації бластоцисти може бути активація TLR4 бактеріальним Hsp60. Можливо, Hsp60 інгібує імплантацію бластоцист шляхом зміни експресії цитокінів (ФНП-α, ІЛ-1, факторів росту) [33, 77].

Ендометріоз

Діагностика

У сироватці крові жінок з ендометріозом виявлялися ІgG-антитіла проти а.з. 401–544 хламідійного Hsp60 [6].

У жінок з ендометріозом спостерігалось підвищення проліферації лімфоцитів периферійної крові у відповідь на Hsp60 *E.coli* [29].

У перитонеальній рідині жінок з ендометріозом зростає вміст HSPs [29].

Безплідність, зумовлена наявністю антиваріальних антитіл

Діагностика

У сироватці крові жінок з безплідністю, зумовленою антиваріальними антитілами, присутні аутоантитіла проти Hsp90b [52, 53] та основного імуногенного епітопа Hsp90 EP6 (а.з. 380–389) [54].

Механізми залучення HSPs до патогенезу безплідності, спричиненої недостатністю яєчників

Hsp90 виявляють на всіх стадіях розвитку фолікулів яєчника. Вважається, що Hsp90 залучений до розвитку аутоімунних процесів у яєчниках людини і може спричинювати їхню ранню недостатність [13, 52].

HSPs присутні на поверхні стресованих клітини і є доступними для аутоантитіл та перехреснореагуючих антитіл проти мікробних HSPs [56]. Аутоантитіла проти Hsp90 можуть проникати всередину живої клітини [61] та знищувати цитоархітектуру яєчників [52]. Установлено, що у пацієнтів з глаукомою аутоантитіла проти Hsp27 здатні проникати у нейрональні клітини ретини людини та індукувати їхню загибель шляхом інактивації здатності Hsp27 стабілізувати актиновий цитоскелет [69].

Безплідність нез'ясованої етіології

Діагностика

В ендометрії жінок з безплідністю нез'ясованої етіології фіксують надекспресію Hsp70 [42]. Hsp70 є чутливим маркером окиснювального стресу в тканинах, його підвищена експресія вважається індикатором того, що біологічна система знаходиться в умовах стресу [19]. Внутрішньоклітинний Hsp70 володіє цитопротекторними властивостями, сприяє зниженню запалення та запобігає апоптозу. Позаклітинний Hsp70, навпаки, здатний індукувати апоптоз оточуючих клітин.

Синдром полікістозних яєчників

Діагностика

Концентрацію Hsp70 у сироватці крові розглядають як потенційний біомаркер ризику розвитку синдрому полікістозних яєчників. Установлено позитивну кореляцію між рівнем сироваткового Hsp70 та рівнем С-реактивного білка та ФНП-а в обстежених жінок [19].

Вторинна безплідність

Діагностика

Антитіла проти хламідійного Hsp60 можуть бути біомаркером вторинної безплідності [17].

Втрата вагітності на ранніх термінах

Діагностика

IgA-антитіла проти хламідійного Hsp60 вважаються додатковим діагностичним біомаркером невиношування вагітності [74], антитіла проти а.з. 260–271 хламідійного Hsp60 – біомаркером спонтанного абортів [75].

За результатами проведених досліджень, комбінаторне виявлення антитіл проти Hsp60 людини у сироватці крові вагітних методами твердофазного імуноферментного аналізу та Вестерн-блотингу (імуноблотингу) є доцільним для прогнозу перебігу вагітності. Висока реактивність сироватки крові вагітної за зазначеним показником на ранніх термінах вагітності є несприятливою ознакою та показанням для проведення поглибленого клініко-лабораторного обстеження [3].

Наявність аутоанти-Hsp90b-антитіл у сироватці крові може бути біомаркером втрати вагітності [52, 55].

Механізми залучення HSPs до патогенезу втрати вагітності на ранніх термінах

HSPs відіграють важливу роль у процесах імплантації. Максимальні рівні Hsp27, Hsp60 та Hsp70 виявляють в ендометрії після овуляції та у ранній секреторній фазі, що є критичним періодом для «ендометріального сприйняття» ембріона. HSPs захищають клітини ендометрія від пошкоджувального впливу цитокінів, які активно синтезуються лейкоцитами під час секреторної фази, а також беруть участь у модуляції стероїдної функції ендометрія [46]. Внутрішньоклітинні HSPs запобігають апоптозу клітини.

Вагітні можуть бути сенсibiliзовані бактеріальними HSPs та мати підвищений рівень анти-HSPs-антитіл. Активізація бактеріальним HSPs клітинної та гуморальної ланки імунітету може призводити до порушення імунорегуляторних механізмів, необхідних для імплантації та збереження ембріона [77].

HSPs є одними з перших білків, що синтезуються під час ембріогенезу і є необхідними для розвитку ембріона [45].

Доведено, що бактеріальні ліпополісахариди здатні знижувати експресію генів HSPs, що може призводити до індукції значних пошкоджень ДНК ембріонів, які імплантуються, а згодом до їх дегенерації та деградації. Зниження рівнів HSPs може робити ембріони більш чутливими до апоптозу [23].

Hsp60 представлений на плаценті більшою мірою на апікальній поверхні синцитіотрофобластів порівняно зі стромальними та м'язовими клітинами. Установлено, що рівень Hsp60 на клітинах плаценти не відрізнявся у жінок з нормальним перебігом вагітності та за вагітності, перерваної на ранніх термінах. Проте імунні комплекси (анти-Hsp60-антитіла–Hsp60) виявляли лише у плаценті жінок, які втратили вагітність на ранніх термінах. Імунні комплекси можуть стимулювати продукцію прозапальних цитокінів, що негативно впливатиме на результат вагітності [80].

Hsp60, який локалізований на клітинах плаценти, може бути потенційною мішенню для перехреснореагуючих антитіл проти бактеріального Hsp60, а також сенсibiliзованих

бактеріальним Hsp60 Т-лімфоцитів. Взаємодія анти-Hsp60-антитіл або сенсibiliзованих Т-лімфоцитів з гомологічними епітопами Hsp60 людини може призводити до імунного відторгнення ембріона [77] та втрати вагітності у жінок, інфікованих *C. trachomatis* у минулому [64].

Експериментально доведено, що антитіла проти бактеріального Hsp60 можуть потенціювати тромбоз [16]. Судинні патології можуть ускладнювати стан вагітної, спричинювати погіршення стану плаценти, пережимання судин і затримку розвитку плода, що може призводити до втрати вагітності.

Антитіла проти бактеріального Hsp60 здатні зв'язуватись з циркулюючим Hsp60 та формувати імунні комплекси, які можуть утворювати депозити у різних анатомічних місцях, наприклад у базальній мембрані гломерул [11], та здійснювати пошкоджувальний вплив на тканини нирки вагітної.

Експериментально встановлено прямий вплив антитіл проти Hsp60, Hsp70 та Hsp90 ссавців на розвиток ембріона миші *in vitro* [44]. Механізм(и) анти-HSPs-інгібіції розвитку ембріона залишаються остаточно не встановленими. Вважається, що присутність аутоанти-Hsp90b-антитіл у сироватці крові може призводити до втрати вагітності за рахунок їхньої реактивності з ооцитами та впливу на ембріон. Hsp90b відіграє важливу роль у диференціації трофобластів і є важливим для раннього ембріонального розвитку [52].

Здатність Hsp60 та Hsp70 до індукції апоптозу може бути ще однією з причин втрати вагітності на ранніх термінах. Установлено, що у жінок зі спонтанним абортном частка клітин, що зазнали апоптозу, щодо загальної кількості досліджених клітин, експресія Hsp70 та мРНК Hsp70 були вищими порівняно з контролем (жінки з індукованим абортном) [50]. Експериментально встановлено, що оброблення хламідійним Hsp60 (5мг/мл) первинних трофобластів, ізолюваних на початку II триместра вагітності, у 5 разів збільшувало число апоптотичних клітин порівняно з клітинами, обробленими середовищем для культивування. Хламідійний Hsp60 в умовах *in vitro* індукував апоптоз у первинних трофобластах людини, фібробластах плаценти, JEG3-клітинній лінії трофобластів через TLR4 [18].

Установлено, що у сироватці крові здорових вагітних концентрація Hsp70 значно нижча порівняно зі здоровими невагітними жінками [38]. Виявлено негативну кореляцію концентрації Hsp70 та віку матері і позитивну кореляцію концентрації Hsp70 та терміном гестації. Зниження рівня циркулюючого Hsp70 відбувається через невстановлені регуляторні механізми, котрі спрямовані на підтримання імунної толерантності під час вагітності. Уважється, що позаклітинний Hsp70 може бути шкідливим та призводити до ішемії децидуальної оболонки, пригнічувати ріст ембріона, стимулювати імунні клітини, що у подальшому призводить до раннього переривання вагітності [67].

Звичне невиношування з нез'ясованих причин

Діагностика

У сироватці крові жінок з періодичною втратою вагітності виявляють високі рівні анти-Hsp60- та анти-Hsp70-антитіл [36].

Механізми залучення HSPs до патогенезу звичного невиношування з нез'ясованих причин.

HSPs присутні в ендотеліальних клітинах судин людини за нормальних умов, в умовах стресу їхній рівень на поверхні клітин підвищується. Вони можуть бути антиген-мішенями для анти-Hsp60- та анти-Hsp70-антитіл, у тому числі перехреснореагуючих антитіл проти бактеріальних HSPs. Експериментально встановлено, що анти-Hsp60-антитіла спричинювали лізис стресованих ендотеліальних клітин *in vitro* за наявності комплементу (комплементзалежна цитотоксичність) [37, 62]. Анти-Hsp60-антитіла, афінно очищені із високореактивної до

Hsp60 сироватки пацієнтів з системним червоним вовчаком, зв'язували Hsp60 на поверхні ендотеліальних клітин та індукували їхній апоптоз [15]. Порушення цілісності ендотелію судин внаслідок взаємодії анти-HSPs-антитіл з HSPs, локалізованими на поверхні стресованих ендотеліальних клітин, може бути причиною судинної дисфункції, що призводить до повторюваної втрати вагітності з нез'ясованих причин [36].

Високий рівень анти-Hsp60- та анти-Hsp70-антитіл може також спричинити викидень чи мертвонародження дитини через механізм, не пов'язаний із судинною дисфункцією [36]. HSPs локалізовані у плаценті і в нормі виконують захисну роль. Експериментально встановлено, що вплив ультразвуку на ворсинки хоріона шурів протягом 10 та 20 хв супроводжувався зростанням експресії Hsp70 та гальмуванням апоптозу, що сприяло зниженню пошкоджень тканин [34]. Установлено, що у ворсинках хоріона жінок, у яких була спонтанно перервана вагітність на 8–13-у тиж гестації, експресія Hsp70 була значно вищою порівняно з жінками з фізіологічним перебігом вагітності [25]. У плаценті жінок, які мали внутрішньоутробне обмеження росту плода, також було виявлено більш висці рівні Hsp27, Hsp60, Hsp70 та Hsp90 у синцитіотрофобластах та цитотрофобластах аваскулярних ворсинок і ворсинок з тромбами порівняно з контролем [70]. Вважається, що анти-HSPs-антитіла можуть перешкоджати здатності HSPs ефективно захищати тканини у разі стресових умов. Експериментально доведено пряму цитотоксичність анти-Hsp70-антитіл щодо клітин, які експресували Hsp70 [35]. Наявність анти-Hsp60- та анти-Hsp70-антитіл у сироватці крові може призвести до прямого пошкодження плаценти, якщо клітини хоріона експресують підвищений рівень Hsp60 та Hsp70. Це може бути ще одним механізмом залучення анти-HSPs-антитіл, що призводить до несприятливого наслідку вагітності [36].

Застосування допоміжних репродуктивних технологій *Діагностика*

Наявність IgA-антитіл проти хламідійного Hsp60 [71, 74] та а.з 260–271 [73] у жінок знижувала ефективність застосування допоміжних репродуктивних технологій. У жінок, фолікулярна рідина яких містила антитіла проти хламідійного Hsp60 людини, була нижча ефективність імплантації, тоді як кількість та відсоток ооцитів, які запліднилися, були однаковими [24]. Інкубація ембріонів у середовищі, що містило сироватку, позитивну до хламідійного Hsp60, пригнічувало розвиток ембріона [76]. Присутність Hsp60 людини у фолікулярній рідині була пов'язана з неможливістю завагітніти після перенесення ембріона [43].

У сироватці крові майже половини жінок з негативним результатом запліднення *in vitro* виявляли аутоантитіла проти Hsp90b [55].

Передчасні пологи *Діагностика*

Виявлення IgG-антитіл проти бактеріального Hsp60, Hsp60 людини або антитіл проти специфічних HSPs-епітопів у вагітних може бути додатковим діагностичним підходом для прогнозу ризику передчасних пологів [80].

Механізми залучення HSPs до патогенезу передчасних пологів

Імунні комплекси, бактеріальні Hsp60 можуть стимулювати продукцію прозапальних цитокінів, що може призвести до передчасного народження дитини [80]. Як вже згадувалося вище, анти-Hsp60-антитіла здатні збільшувати синтез прозапальних цитокінів, спричинений Hsp60 [79].

Преекламсія *Діагностика*

При преекламсії спостерігалось значне збільшення рівнів Hsp70 в ендотеліальних клітинах [48].

Не встановлено статистично достовірної різниці рівнів антитіл проти Hsp65, Hsp60 людини та Hsp70 у жінок з преекламсією та жінок з фізіологічним перебігом вагітності [39].

Механізми залучення HSPs до патогенезу преекламсії

У вагітних з такими ускладненнями, як прееклампія, заримка внутрішньоутробного розвитку плода збільшувалась кількість апоптотичних трофобластів [18]. Hsp70 може спричинювати апоптоз ендотеліальних клітин та трофобластів [48].

Загибель плода

Діагностика

Підвищений рівень IgM- та IgG-антитіл проти Hsp60 людини у сироватці крові плода вважається маркером загибелі плода [7].

Вроджені дефекти плода

Діагностика

У сироватці крові вагітних, які згодом народили немовлят з розщепленням губи, піднебіння або з неврологічними розладами, виявляли підвищені рівні анти-Hsp70-антитіл [12].

За результатами проведених досліджень, у вагітних, у яких пренатально було діагностовано вроджені вади серця плода, рівень анти-GroEL-антитіл не відрізнявся від такого у жінок з нормальним перебігом вагітності, які народили здорових дітей [1].

ВИСНОВКИ

Визначення рівнів HSPs та анти-HSPs-антитіл у сироватці може використовуватись як додатковий діагностичний підхід для оцінювання ризику розвитку порушень репродуктивної функції у жінок з хронічними захворюваннями. Сьогодні наявність:

- IgG-антитіл проти хламідійного Hsp60 та хламідійного Hsp10 розглядається як ознака трубної безплідності, ектопічної вагітності;

- IgG-антитіл проти епітопа а.з. 260–272 хламідійного Hsp60 – трубної безплідності, ектопічної вагітності, спонтанного абортів;

- IgG-антитіл проти хламідійного Hsp60 – вторинної безплідності;

- IgA-антитіл проти хламідійного Hsp60 – невиношування вагітності.

Присутність IgG-аутоантитіл проти Hsp90b та його епітопа EP6 (а.з. 380–389) може свідчити про розвиток аутоімунних процесів у яєчниках, бути ознакою їхньої недостатності. Наявність аутоанти-Hsp90b-антитіл у сироватці крові також розглядається як біомаркер ризику втрати вагітності на ранніх термінах.

Наявність IgA- та IgG-антитіл проти хламідійного Hsp60, IgG-аутоантитіл проти Hsp90b у жінок може призводити до зниження ефективності застосування допоміжних репродуктивних технологій.

Для прогнозу ризику виникнення порушень репродуктивного здоров'я (безплідність, невиношування вагітності) та контролю ефективності лікування хронічних запальних захворювань органів малого таза доцільно досліджувати рівень анти-GroEL-антитіл у сироватці крові в динаміці.

Для прогнозу перебігу вагітності, ризику передчасних пологів ефективним є виявлення антитіл проти Hsp60 людини у сироватці крові вагітних методами твердофазного імуноферментного аналізу та Вестерн-блотингу (імуноблотингу); передчасних пологів – виявлення IgG-антитіл проти бактеріального Hsp60 та Hsp60 людини.

Високі рівні анти-Hsp60- та анти-Hsp70-антитіл у сироватці крові можуть бути біомаркером періодичної втрати

вагітності з нез'ясованих причин, анти-Hsp70-антитіл у вагітних – біомаркером ймовірності народження немовлят з вродженими вадами (розщеплення губи, піднебіння, неврологічні розлади).

Підвищений рівень IgM- та IgG-антитіл проти Hsp60 людини у сироватці крові плода розглядається як біомаркер загибелі плода.

Концентрація Hsp10 та Hsp27 у сироватці крові вважається ефективним біомаркером прогнозування ектопічної вагіт-

ності, вагітності невідомої локалізації та спонтанного абортів на ранніх термінах гестації. Концентрація Hsp70 у сироватці крові розглядається як потенційний біомаркер ризику розвитку синдрому полікістозних яєчників.

Застосування зазначених показників як допоміжних у клінічній практиці може сприяти виявленню на ранніх етапах ризику розвитку порушень репродуктивної функції, підвищенню ефективності лікування, а також прогнозувати перебіг вагітності.

Белки теплового шока в диагностике и прогнозировании нарушений репродуктивной функции у женщин
Л.Ф. Яковенко, О.В. Ромащенко, И.В. Крупская

Белки теплового шока (Heat shock proteins – HSPs) – высококонсервативные белки, которые в увеличенном количестве синтезируются прокариотическими и эукариотическими клетками в условиях стресса. HSPs являются иммунодоминантными антигенами бактерий, распознаются иммунной системой и вызывают развитие реакций клеточного и гуморального иммунитета. Их уровень возрастает в местах острого и хронического воспаления, они вовлечены в патогенез практически всех заболеваний.

Обзор посвящен оценке диагностического потенциала HSPs и анти-HSPs-антител для определения состояния репродуктивной функции у женщин по данным литературы и результатам собственных исследований. Также рассматриваются возможные механизмы вовлечения HSPs и анти-HSPs-антител в развитие трубного бесплодия, ранней недостаточности яичников, процесса потери беременности на ранних терминах.

Ключевые слова: белки теплового шока, антитела к белкам теплового шока, бесплодие, невынашивание беременности, вспомогательные репродуктивные технологии.

Heat shock proteins in the diagnosis and prognosis of reproductive disorders in women
L.F. Yakovenko, O.V. Romashchenko, I.V. Kroupskaya

Heat shock proteins are structurally highly conserved and abundantly expressed by prokaryotic and eukaryotic cells under stressful conditions. HSPs are immunodominant antigens for many microbes. They are overexpressed at sites of acute and chronic inflammation and involved in the pathogenesis of various diseases.

Clinical studies and results of own investigations provided evidence that HSPs and anti-HSPs antibodies can be biomarkers for the diagnosis and prognosis of reproductive disorders in women. The involvement of HSPs and anti-HSPs antibodies in pathogenesis of tubal infertility, ovarian failure, pregnancy loss is discussed.

Key words: heat shock proteins, antibodies against heat shock proteins, infertility, pregnancy loss, in vitro fertilisation.

Сведения об авторах

Яковенко Людмила Федоровна – Отдел сигнальных систем клеток Института молекулярной биологии и генетики НАН Украины, 03143, г. Киев, ул. Академика Заболотного, 150; тел.: (044) 526-55-89. E-mail: l.f.yakovenko@imbg.org.ua

Ромащенко Оксана Васильевна – Отдел восстановительной урологии и новейших технологий ГУ «Институт урологии НАМН Украины», 04053, г. Киев, ул. В. Винниченко, 9-А; тел.: (044)486-98-90. E-mail: zakon@i.ua

Крупская Ирина Владимировна – Отдел сигнальных систем клеток Института молекулярной биологии и генетики НАН Украины, 03143, г. Киев, ул. Академика Заболотного, 150; тел.: (044) 526-55-89. E-mail: i.v.kroupskaya@imbg.org.ua

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Анти-Hsp60 антитіла у новонароджених із критичною вродженою вадою серця, яким переливали аутологічну пуповинну кров у ранній та віддалений післяопераційний період / Г.М. Воробйова, Я.В. Ткаченко, Л.Ф. Яковенко [та ін.] // *Клінічна хірургія*. – 2014. – № 12. – С. 38–45.
2. Макаренко М. В. Шапероніни як регулятори нормальної і патологічної антистресової відповіді у репродуктивній системі людини / М. В. Макаренко, Д. О. Говсєєв, Л. Л. Сидорик // *Здоров'я жінчини*. – 2016. – № 5. – С. 126–129.
3. Виявлення та характеристика антитіл проти Hsp60 людини у вагітних / М.В. Макаренко, Д.А. Говсєєв, Р.М. Ворона [та ін.] // *Здоров'я жінчини*. – 2016. – №8 (114). – С. 75–78.
4. Яковенко Л.Ф. Антитіла до хламідійного білка теплового шоку 60 – «маркер» безпліддя у жінок із запальними захворюваннями органів малого тазу хламідійної етіології? / Л.Ф. Яковенко, О.В. Ромащенко, Л.Л. Сидорик // *ПАГ*. – 2009. – №6 (436). – С. 78–87.
5. Антитіла до GroE1 E.coli (гомолог Hsp60 людини) у жінок із хронічними запальними захворюваннями органів малого тазу / Л.Ф. Яковенко, О.В. Ромащенко, А.В. Руденко [та ін.] // *ПАГ*. – 2011. – №1. – С.91–95.
6. Serologic responses of infertile women to the 60-kD chlamydial heat shock protein (hsp60) / G. Arno, Y. Yuan, R. Cleary et al. // *Fertil.Steril.* – 1995. – Vol. 64. – P. 730–735.
7. Anti-60-kDa heat shock protein antibodies in fetal serum: a biomarker for unexplained small for gestational age fetuses / F. Belhia, S. Gremlich, A. Muller-Brochut et al. // *Gynecol Obstet Invest.* – 2010. – Vol. 70, N 4. – P. 299–305.
8. Chlamydia trachomatis antigens recognized in women with tubal factor infertility, normal fertility, and acute infection / N. Budrys, S. Gong, A. Rodgers et al. // *Obstet Gynecol.* – 2012. – Vol. 119, N 5. – P. 1009–1016.
9. Chlamydial heat shock protein 60 activates macrophages and endothelial cells through Toll-like receptor 4 and MD2 in a MyD88-dependent pathway / Y. Bulut, E. Faure, L. Thomas et al. // *J. Immunol.* – 2002. – Vol. 168. – P. 1435–1440.
10. A comparative analysis of the products of GROEL-1 gene from Chlamydia trachomatis serovar D and the HSP60 var1 transcript from Homo sapiens suggests a possible autoimmune response / C. Campanella, A. Gammazza, L. Mularoni et al. // *Int J Immunogenet.* – 2009. – Vol. 36. – P. 73–78.
11. Chlamydia trachomatis infection and anti-Hsp60 immunity: the two sides of the coin / F. Cappello, M. de Conway, V. Di Felice et al. // *PLOS Pathog.* – 2009. – Vol. 5, N 8. – P. 1–9.
12. Birth defects and anti-heat shock protein 70 antibodies in early pregnancy / D. Child, P. Hudson, C. Hunter-Lavin et al. // *Cell Stress and Chaperones.* – 2006. – Vol. 11, N 1. – P. 101–105.
13. Choudhury A. Immune-mediated destruction of ovarian follicles associated with the presence of HSP90 antibodies / A. Choudhury, V. Khole // *Mol Reprod Dev.* – 2015. – Vol. 82, N 2. – P. 81–89.
14. Serum interleukin-1β, interleukin-8 and anti-heat shock 60 Chlamydia trachomatis antibodies as markers of ectopic pregnancy / A. Daponte, S. Pourmaras, E. Deligeorgiou et al. // *J Reprod Immunol.* – 2012. – Vol. 93, N 2. – P. 102–108.
15. Induction of endothelial cell apoptosis by heat-shock protein 60-reactive antibodies from anti-endothelial cell autoantibody-positive systemic lupus erythematosus patients / M. Dieudé, J.-L. Senécal, Y. Raymond // *Arthritis Rheum.* – 2004. – Vol. 50, N 10. – P. 3221–3231.
16. Autoantibodies to heat shock protein 60 promote thrombus formation in a murine model of arterial thrombosis / M. Dieude, M. Gillis, J. Theoret et al. //

- J.Tromb.Hatmost. – 2009. – Vol. 7, N 4. – P. 710–719.
17. Chlamydia trachomatis-specific heat shock protein 60 antibodies can serve as prognostic marker in secondary infertile women / R. Dutta, R. Jha, S. Salhan et al. // *Infection*. – 2008. – Vol. 36, N 4. – P. 374–378.
18. Chlamydia Heat Shock Protein 60 Induces Trophoblast Apoptosis through TLR4 / O. Equils, D. Lu, M. Gatter et al. // *J. Immunol.* – 2006. – Vol. 177. – P. 1257–1263.
19. Serum Heat Shock Protein 70 Concentration in Relation to Polycystic Ovary Syndrome in a Non-Obese Chinese Population / H. Gao, J. Meng, M. Xu et al. // *PLoS One*. – 2013. – Vol. 8, N 6. – P. 1–18.
20. Microbiota-based analysis reveals specific bacterial traits and a novel strategy for the diagnosis of infectious infertility / Graspeuntner S, Bohlmann M, Gillmann K et al. // *PLoS One*. – 2018. – N1. – P. 1–15.
21. Tubal factor infertility is associated with antibodies against Chlamydia trachomatis heat shock protein 60 (HSP60) but not human HSP60 / A. Hjelholt, G. Christiansen, T. Johannesson et al. // *Hum Reprod.* – 2011. – Vol. 26, N8. – P. 2069–2076.
22. Higgins D. Association of Uterine and Salpingeal Fibrosis with Chlamydia Hsp60 and Hsp10 Antigen-Specific Antibodies in Chlamydia-Infected Koalas / D. Higgins, S. Hensley, P. Canfield // *Clin. and Diagnost. Labor. Immunol.* – 2005. – Vol. 12, N 5. – P. 632–639.
23. Jaiswal M. Lipopolysaccharide drives alternation of heat shock proteins and induces failure of blastocyst implantation in mouse / M. Jaiswal, V. Agrawal, Y. Jaiswal // *Biol Reprod.* – 2013. – Vol. 88, N 6. – P. 1–12.
24. Antibody to the Chlamydia trachomatis 60kDa heat shock protein in follicular fluid and in vitro fertilization outcome / S. Jakus, A. Neuer, S. Dieterle et al. // *American Journal of Reproductive Immunology*. – 2008. – Vol. 59, N 2. – P. 85–89.
25. Trophoblastic oxidative stress in relation to temporal and regional differences in maternal placental blood flow in normal and abnormal early pregnancies / E. Jauniaux, J. Hempstock, N. Greenwood et al. // *Am J Pathol.* – 2003. – Vol. 162. – P. 115–125.
26. Heat shock protein 10 inhibits lipopolysaccharide-induced inflammatory mediator production / B. Johnson, T. Le, C. Dobbin et al. // *J Biol Chem.* – 2005. – Vol. 280. – P. 4037–4047.
27. Guidelines for the nomenclature of the human heat shock proteins / H. Kampinga, J. Hageman, M. Vos et al. // *Cell Stress Chaperones*. – 2009. – Vol. 14. – P. 105–111.
28. Chlamydia trachomatis heat shock protein-60 induced interferon-gamma and interleukin-10 production in infertile women / A. Kinnunen, H. Surcel, M. Halttunen et al. // *Clin Exp Immunol.* – 2003. – Vol. 131. – P. 299–303.
29. Cell-mediated immunity to human and Escherichia coli 60-kDa heat shock protein in women: association with a history of spontaneous abortion and endometriosis / I. Kligman, J. Jeremias, Z. Rosenwaks et al. // *Am J Reprod Immunol.* – 1998. – Vol. 40, N1. – P. 32–36.
30. Seroreactivity to Chlamydia trachomatis HSP10 correlates with severity of human genital tract disease / D. La Verda, L. Albanese, P. Ruther et al. // *Infect Immun.* – 2000. – Vol. 68. – P. 303–309.
31. Stress proteins may provide a link between the immune response to infection and autoimmunity / J. Lamb, V. Bal, A. Nendez-Samperio et al. // *Int. Immunol.* – 1989. – Vol. 1. – P. 191–196.
32. Heat Shock Protein 60 is the major antigen which stimulates delayed-type hypersensitivity reaction in the macaque model of Chlamydia trachomatis salpingitis // A. Lichtenwalner, D. Patton, W. Voorhis et al. // *Infect. Immun.* – 2004. – Vol. 72, N2. – P. 1159–1161.
33. Linhares I. Immunopathogenic consequences of Chlamydia trachomatis 60 kDa heat shock protein expression in the fetal reproductive tract / I. Linhares, S. Witkin S. // *Cell Stress Chaperones*. – 2010. – Vol. 15. – P. 467–473.
34. Effects of diagnostic ultrasound on HSP70 expression in chorionic villi in rats during early pregnancy and the role of HSP70 in apoptosis in chorionic villi / H. Liu, F. Hou, H. Liang et al. // *Int J Mol Med.* – 2013. – Vol. 32. – P. 1085–1092.
35. Evidence of a role for both anti-Hsp70 antibody and endothelial surface membrane Hsp70 in atherosclerosis / X. Leng, X. Wang, W. Pang et al. *Cell Stress Chaperones*. – 2013. – Vol. 18. – P. 483–493.
36. Increased Anti-HSP60 and Anti-HSP70 Antibodies in Women with Unexplained Recurrent Pregnancy Loss / M. Matsuda, A. Sasaki, K. Shimizu et al. // *Acta Med Okayama*. – 2017. – Vol. 71, N 3. – P. 201–208.
37. Endothelial cytotoxicity mediated by serum antibodies to heat shock proteins of Escherichia coli and Chlamydia pneumoniae: immune reactions to heat shock proteins as a possible link between infection and atherosclerosis / M. Mayr, B. Metzler, S. Kiechl et al. // *Circulation*. – 1999. – Vol. 99. – P. 1560–1566.
38. Serum heat shock protein 70 levels are decreased in normal human pregnancy / A. Molvarec, J. Rigó, B. Nagy et al. // *J Reprod Immunol.* – 2007. – Vol. 74, N 1-2. – P. 163–169.
39. Circulating anti-heat-shock-protein antibodies in normal pregnancy and preeclampsia / A. Molvarec, Z. Derzsy, J. Kocsis et al. // *Cell Stress Chaperones*. – 2009. – Vol. 14, N 5. – P. 491–498.
40. The 57-kD Chlamydia hypersensitivity antigen is a stress response protein / R. Morrison, R. Belland, K. Lyng et al. // *J. Exp. Med.* – 1989. – Vol. 170. – P. 1271–1283.
41. Muralidharan S. Cellular stress response and innate immune signaling: integrating pathways in host defense and inflammation / S. Muralidharan, P. Mandrekar // *J Leukoc Biol.* – 2013. – Vol. 94, N 6. – P. 1167–1184.
42. Expression of heat shock protein 70 kDa in human endometrium of normal and infertile women / M. Nip, D. Miller, P. Taylor et al. // *Hum Reprod.* – 1994. – Vol. 9, N 7. – P. 1253–1256.
43. Humoral immune response to membrane components of Chlamydia trachomatis and expression of human 60 kDa heat shock protein in follicular fluid of in-vitro fertilization patients / A. Neuer, K.-N. Lam, F.-W. Tiller et al. // *Hum Reprod.* – 1997. – Vol. 12. – P. 925–929.
44. Monoclonal antibodies to mammalian heat shock proteins impairs mouse embryo development in vitro / A. Neuer, C. Mele, H. Liu et al. // *Hum Reprod.* – 1998. – Vol. 13. – P. 987–990.
45. Heat shock protein expression during gametogenesis and embryogenesis [Review] / A. Neuer, S. Spandorfer, P. Giraldo et al. // *Infect Dis Obstet Gynecol.* – 1999. – Vol. 7. – P. 10–16.
46. The role of heat shock proteins in reproduction / A. Neuer, S. Spandorfer, P. Giraldo et al. // *Hum Reprod Update*. – 2000. – Vol. 6. – P. 149–159.
47. Seropositivity for the human heat shock protein (Hsp)60 accompanying seropositivity for Chlamydia trachomatis is less prevalent among tubal ectopic pregnancy cases than individuals with normal reproductive history / E. Ozyurek, T. Karacan, C. Ozdalgicoglu et al. // *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* – 2018. – Vol. 223. – P. 119–122.
48. Padmini E. HSP70-mediated control of endothelial cell apoptosis during preeclampsia / E. Padmini, S. Lavanya // *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* – 2011. – Vol. 156, N 2. – P. 158–164.
49. Patton D. Demonstration of delayed hypersensitivity in Chlamydia trachomatis salpingitis in monkeys: a pathogenic mechanism of tubal damage // D. Patton, Y. Sweeney, C. Kuo // *J. Infect. Dis.* – 1990. – P. 680–683.
50. The study of the relationship between aberrant expression of heat shock protein 70 (HSP70) and spontaneous abortion / Y.-B. Peng, H. Liu, S.-H. Huang et al. // *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*. – 2017. – Vol. 21. – P. 652–656.
51. Pockley A. Heat shock proteins as regulators of the immune response / A. Pockley // *Lancet*. – 2003. – Vol. 362. – P. 469–476.
52. Pires E. A block in the road to fertility: autoantibodies to heat shock protein 90-b in human ovarian autoimmunity / E. Pires and V. Khole // *Fertility and Sterility*. – 2009. – Vol. 92, N 4. – P. 1395–1409.
53. Pires E. Multiplicity of molecular and cellular targets in human ovarian autoimmunity: an update / E. Pires // *J Assist Reprod Genet.* – 2010. – Vol. 27, N 9. – P. 519–524.
54. Anti-HSP90 autoantibodies in sera of infertile women identify a dominant, conserved epitope EP6 (380-389) of HSP90 beta protein / E. Pires, A. Choudhury, S. Idicula-Thomas et al. // *Reprod Biol Endocrinol.* – 2011. – Vol. 9. – P. 1–16.
55. Can anti-ovarian antibody testing be useful in an IVF-ET clinic? / E. Pires, F. Parikh, P. Mande et al. // *J Assist Reprod Genet.* – 2011. – Vol. 28, N 1. – P. 55–64.
56. Cross-reactive B-cell epitopes of microbial and human heat shock protein 60/65 in atherosclerosis / H. Perschinka, M. Mayr, G. Millonig et al. // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* – 2003. – Vol. 23, N 6. – P. 1060–1065.
57. Phosphorylation of heat shock protein 27 antagonizes TNF- α induced HeLa cell apoptosis via regulating TAK1 ubiquitination and activation of p38 and ERK signaling / Z. Qi, L. Shen, H. Zhou et al. // *Cell Signal*. – 2014. – Vol. 26. – P. 1616–1625.
58. Markers of implantation in ectopic and high-risk early eutopic pregnancies / A. Rajtar-Ciosek, J. Wyroba, O. Kacalska-Jansen et al. // *Folia Med Cracov.* – 2016. – Vol. 56, N 3. – P. 41–50.
59. Heat shock protein 27 and its regulatory molecules express differentially in SLE patients with distinct autoantibody profiles / R. Rai, S. Chauhan, V. Singh et al. // *Immunol Lett.* – 2015. – Vol. 164. – P. 25–32.
60. Association of tubal factor infertility with elevated antibodies to Chlamydia trachomatis caseinolytic protease P / A. Rodgers, J. Wang, Y. Zhang et al. // *Am J Obstet Gynecol.* – 2010. – Vol. 203, N 5. – P. 1–13.
61. Antibody penetration into living cells: pathogenic, preventive and immunotherapeutic implications / A. Ruiz-Argüelles, L. Rivadeneyra-Espinoza, D. Alarcón-Segovia // *Curr Pharm Des.* – 2003. – Vol. 9, N 23. – P. 1881–1887.
62. Autoantibodies against Heat Shock Protein 60 Mediate Endothelial Cytotoxicity / G. Schett, Q. Xu, A. Amberger et al. // *The American Society for Clinical Investigation*. – 1995. – Vol. 96. – P. 2569–2577.
63. In infertile women, cells from Chlamydia trachomatis infected site release higher levels of interferon-gamma, interleukin-10 and tumor necrosis factor-alpha upon heat shock protein stimulation than fertile women

- / P. Srivastava, R. Jha, S. Bas et al. // *Reprod. Biol. and Endocrin.* – 2008. – Vol. 6. – P. 20–29.
64. Stephens A. Antichlamydial antibodies, human fertility, and pregnancy wastage. / A. Stephens, M. Aubuchon, D. Schust // *Infect Dis Obstet Gynecol.* – 2011. – Vol. 2011: 1–9.
65. Serological responses of patients with ectopic pregnancy to epitopes of the *Chlamydia trachomatis* 60 kDa heat shock protein / I. Sziller, S. Witkin, M. Ziegert et al. // *Hum. Reprod.* – 1998. – Vol. 13. – P. 1088–1093.
66. Circulating antibodies to a conserved epitope of the *Chlamydia trachomatis* 60-kDa heat shock protein is associated with decreased spontaneous fertility rate in ectopic pregnant women treated by salpingectomy / I. Sziller, P. Fedorcsák, Z. Csapó et al. // *Am J Reprod Immunol.* – 2008. – Vol. 59, N 2. – P. 99–104.
67. Association of increased heat shock protein 70 levels in the lymphocyte with high risk of adverse pregnancy outcomes in early pregnancy: a nested case-control study / H. Tan, Y. Xu, J. Xu et al. // *Cell Stress Chaperones.* – 2007. – Vol. 12, N 3. – P. 230–236.
68. *Chlamydia trachomatis* and chlamydial heat shock protein 60-specific antibody and cell-mediated responses predict tubal factor infertility / A. Tiitinen, H.-M. Surcel, M. Halttunen et al. // *Hum Reprod.* – 2006. – Vol. 21, N 6. – P. 1533–1538.
69. Tezel G. The mechanism of hsp antibody-mediated apoptosis in retinal neuronal cells / G. Tezel, M. Wax // *J Neurosci.* – 2000. – Vol. 20. – P. 3552–3562.
70. Changed expression of heat shock proteins in various pathological findings in placentas with intrauterine fetal growth restriction / K. Wataba, T. Saito, M. Takeuchi et al. // *Med Electron Microsc.* – 2004. – Vol. 37. – P. 170–176.
71. Witkin S. Unsuspected *Chlamydia trachomatis* infection in the female genital tract and in vitro fertilization outcome / S. Witkin, K. Sultan, G. Neal // *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 1994. – Vol. 171. – P. 1208–1214.
72. Witkin S. Immune pathogenesis of asymptomatic *Chlamydia trachomatis* infections in the female genital tract / S. Witkin // *Infect Dis Obstet Gynecol.* – 1995. – Vol. 3. – P. 169–174.
73. Witkin S. Immune recognition of the 60 kD heat shock protein: Implications for subsequent fertility / S. Witkin, J. Jeremias, A. Neuer // *Inf. Dis. Obstet. Gynecol.* – 1996. – Vol. 4. – P. 152–158.
74. *Chlamydia trachomatis* infection, immunity, and pregnancy outcome / S. Witkin, A. Neuer, S. Spandorfer et al. // *Infect. Dis. Obstet Gynecol.* – 1997. – Vol. 5. – P. 128–132.
75. Circulating antibodies to a conserved epitope of the *Chlamydia trachomatis* 60 kDa heat shock protein (hsp60) in infertile couples and its relationship to antibodies to *C. trachomatis* surface antigens and the *Escherichia coli* and human HSP60 / S. Witkin, M. Askienazy-Elbhar, J. Henry-Suchet et al. // *Hum Reprod.* – 1998. – Vol. 13, N 5. – P. 1175–1179.
76. Witkin S. Immunity to heat shock proteins and pregnancy outcome / S. Witkin // *Infectious Diseases in Obstetrics and Gynecology.* – 1999. – Vol. 7, N 1-2. – P. 35–38.
77. Witkin S. Immunity to Heat Shock Proteins and Pregnancy Outcome / S. Witkin // *Infect. Dis. Obstet. Gynecol.* – 2002. – Vol. 7. – P. 35–38.
78. Yi Y. Continuous B-cell epitopes in *Chlamydia trachomatis* heat shock protein 60 / Y. Yi, G. Zhong, R. Brunham // *Infect Immun.* – 1993. – Vol. 61. – P. 1117–1120.
79. Yokota S. Anti-HSP auto-antibodies enhance HSP-induced pro-inflammatory cytokine production in human monocytic cells via Toll-like receptors / S. Yokota, S. Minota, F. Nobuhiro // *Intern. Immun.* – 2006. – Vol. 18. – P. 573–580.
80. Heat shock proteins and heat shock protein-antibody complexes in placental tissues / M. Ziegert, S. Witkin, I. Sziller et al. // *Infect. Dis. Obstet. Gynecol.* – 1999. – Vol. 7. – P. 180–185.

Статья поступила в редакцию 29.07.2018

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-xxxxxxxxx>.

Наприклад: <http://orcid.org/0000-0001-7855-1679>.

Інформація 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.

Лечение диффузной дисгормональной дисплазии молочных желез у пациенток в периоде менопаузального перехода*

Н.В. Кулагина

ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова Минздрава России», г. Санкт-Петербург

Репродуктивная эндокринология №6(38) / грудень 2017

Цель исследования. Оценить эффективность и переносимость препарата Мастодион® в лечении диффузной формы мастопатии и симптомов предменструального синдрома (ПМС) у женщин в периоде менопаузального перехода.

Материалы и методы. Клиническое исследование с активным контролем, проспективное, в параллельных группах, рандомизированное, моноцентровое, открытое. В исследовании вошли 60 пациенток (средний возраст 49,0±3,1 года), которым назначали в течение 24 недель Мастодион® или бромокриптин.

Результаты. Гиперпролактинемия выявлена у 63,3% женщин, страдающих различными формами диффузной мастопатии в периоде менопаузального перехода. Отмечено достоверное снижение уровня пролактина к 24-й неделе лечения препаратом Мастодион® ($\Delta - 244 \pm 95,8$ мЕД/мл) ($p < 0,001$) и бромокриптин ($\Delta - 226,4 \pm 101,5$ мЕД/мл) ($p < 0,001$). Результаты терапии препаратом Мастодион® сопоставимы с эффективностью терапии бромокриптин ($p > 0,05$). У 67% пациенток с различными формами диффузной мастопатии, получавших лечение препаратом Мастодион®, и у 43%, пролеченных бромокриптин, отмечена положительная динамика в структуре молочных желез по данным УЗ-маммографии. Выявлено снижение к шестому месяцу лечения препаратом Мастодион® частоты (92% против 37%, $p < 0,001$) и степени выраженности масталгии, результаты терапии не различались в двух группах ($p > 0,05$). Лечение препаратом Мастодион® у пациенток с различными формами мастопатии, сочетавшейся с симптоматикой ПМС, было эффективнее терапии бромокриптин в купировании вегетативных расстройств ($p < 0,05$). Нежелательные явления (НЯ) встречались чаще у больных, получавших бромокриптин (60%), в группе принимавших Мастодион® НЯ отмечены у 7% ($p < 0,05$).

Заключение. Мастодион®, в состав которого входит экстракт *Vitex agnus-castus*, является эффективным средством с высоким профилем безопасности для лечения масталгии и симптомов ПМС у пациенток с различными формами диффузной мастопатии в периоде менопаузального перехода.

Ключевые слова: гиперпролактинемия, циклическая масталгия, предменструальный синдром, мастопатия, менопаузальный переход, клиническое исследование, Мастодион®.

ВВЕДЕНИЕ

Диффузная дисгормональная дисплазия (ДДМЖ), диффузная мастопатия или фиброзно-кистозная болезнь является наиболее распространенным заболеванием молочных желез (МЖ). У женщин старше 40 лет она встречается чаще всего и отмечается в 50–60% случаев [1, 2]. Мастопатия наблюдается почти у 20% женщин в периоде менопаузального перехода и гораздо реже – в постменопаузе [3].

Клиническая картина фиброзно-кистозной болезни (ФКБ) разнообразна. Основным проявлением мастопатии является болезненность одной или обеих МЖ (масталгия), различная по характеру и степени интенсивности. Наряду с болезненностью МЖ отмечается нагрубание, отечность и увеличение их объема – симптомы, характерные для предменструальной мастодии.

Согласно современным представлениям об этиопатогенезе мастопатии, в основе морфофункциональной перестройки МЖ лежат нейроэндокринные нарушения, в связи с чем заболевание относят к дисгормональным гиперплазиям [4]. Одной из основных причин развития мастопатии является гиперпролактинемия, оказывающая прямой стимулирующий эффект на пролиферативные процессы в периферических органах-мишенях, который реализуется в том числе путем усиления влияния эстрогенов вследствие увеличения тканевой чувствительности, обусловленной повышенной экспрессией эстрогеновых рецепторов [5, 6]. При отсутствии органических поражений гипофиза гиперпролактинемия может носить транзиторный характер: в 10% случаев латентная гиперпролактинемия является следствием стрессовых ситуаций. При стрессе происходит дискретный выброс серотонина, который оказывает ингибирующее влияние на активность дофамина в гипоталамусе и, как следствие, повышение секреции пролактина [7]. Пациентки с латентной гиперпролактинемией часто предъявляют жалобы на циклическую предменструальную мастодию. Продолжительные умеренные повышения содержания пролактина в крови стимулируют пролиферативную активность МЖ, задержку жидкости в организме и способствуют формированию отечности, что сопровождается ощущением распирания и дискомфорта [8]. В целом ряде научных исследований, результаты которых опубликованы в российской и зарубежной литературе, продемонстрирована эффективность препаратов на основе *Vitex agnus-castus* (VAC, витекс священный), содержащих субстанцию дофаминергического действия, для лечения состояний, ассоциированных с гиперпролактинемией [9–14].

Основным механизмом действия препарата Мастодион®, в состав которого входит экстракт VAC, является стимулирующее воздействие содержащихся в нем биологически активных веществ – дитерпенов – на дофаминовые D2-рецепторы передней доли гипофиза, что приводит к сокращению продукции аденозинмонофосфата (ц-АМФ) и повышению выработки дофамина, ингибирующего секрецию пролактина. На этом фоне происходит регресс патологических процессов в МЖ, купирование мастодии при мастопатии и предменструальном синдроме (ПМС) [15–18].

Мастодион® – комплексный лекарственный препарат, в состав которого, помимо витекса священного, входят в гомеопатических разведениях экстракты фиалки альпийской, касатика разноцветного, стеблелиста василистниковидно-

* Впервые опубликовано в журнале «Акушерство и гинекология» № 11, 2016. Материал предоставлен ООО «Бионорика».

Частота встречаемости различных форм диффузной ФБК у обследованных пациенток обеих групп

Форма диффузной ФБК	Группа 1 (n=30)	Группа 2 (n=30)	P
С преобладанием фиброзного компонента	12 (40%)	14 (46%)	> 0,05
С преобладанием кистозного компонента	8 (27%)	6 (20%)	> 0,05
С преобладанием железистого компонента (аденоз)	6 (20%)	5 (17%)	> 0,05
Смешанная форма	4 (13%)	5 (17%)	> 0,05

го, лилии тигровой, а также чилибуха игнация. По данным исследований, лечебным воздействием этих ингредиентов является устранение симптомов ПМС: мигреноподобной головной боли, боли в животе, метеоризма, психоэмоциональных нарушений [19, 20].

Целью исследования была оценка эффективности и переносимости препарата Мастодион® при проведении терапии масталгии на фоне диффузной формы мастопатии и симптомов ПМС у женщин в периоде менопаузального перехода.

В задачи исследования входило:

- 1) сравнить эффективность и переносимость применения препаратов Мастодион® (таблетки, капли для приема внутрь) и бромокриптин для купирования мастодинии, симптомов ПМС у пациенток с диффузной формой мастопатии в возрасте менопаузального перехода;
- 2) сравнить эффективность препаратов Мастодион® (таблетки, капли для приема внутрь) и бромокриптин в снижении уровня пролактина у пациенток с диффузной формой мастопатии в периоде менопаузального перехода;
- 3) изучить распространенность гиперпролактинемии у женщин с мастодинией и диффузной формой мастопатии в периоде менопаузального перехода.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Для решения поставленных задач проведено клиническое исследование с активным контролем, проспективное, в параллельных группах, рандомизированное, моноцентровое, открытое. Продолжительность исследования: период скрининга – до 10 дней, период лечения пациенток – в течение 24 недель, 4 визита к врачу. Общая продолжительность исследования: май 2015 г. – март 2016 г.

В исследование вошли 60 пациенток в возрасте 44–55 лет (средний возраст 49,0±3,1 года).

Группы наблюдения:

1-я группа – прием препарата Мастодион® (таблетки, капли для приема внутрь, производство компании «Бионорика СЕ», Германия) по 30 капель 2 раза в день (утром и вечером) или по 1 таблетке 2 раза в день (утром и вечером) (30 пациенток);

2-я группа – прием бромокриптина по 1,25 мг 2 раза в сутки с интервалом 12 часов (30 пациенток).

Эффективность оценивали по следующим показателям:

- данным дневников симптомов пациенток (дни менструаций, наличие и выраженность симптомов: перепады настроения, плаксивость, тревожность, агрессия, отеки конечностей, боль и/или отечность МЖ, вздутие и боль в животе, головная боль, усталость, нарушения сна),
- снижению уровня пролактина через 24 недели лечения,
- результатам УЗ-маммографии, интенсивности масталгии по данным визуально-аналоговой шкалы (ВАШ).

Изучался анамнез, гинекологический статус, проводились осмотр и пальпация МЖ, рентгеновская и УЗ-маммография в первую фазу менструального цикла (МЦ), определение уровней фолликулостимулирующего гормона (ФСГ), эстрадиола (Е2), пролактина, тиреотропного гормона

(ТТГ). Безопасность и переносимость оценивали по частоте и выраженности нежелательных явлений (НЯ), оценки связи НЯ с приемом препарата и проценту выбывших из исследования пациенток по причине появления НЯ.

Материал обработан с помощью программы Statistica 6.1. Для оценки межгрупповых различий значений признаков, имеющих непрерывное распределение, применяли критерий Стьюдента, а при сравнении частотных величин – χ^2 -критерий Пирсона и точный метод Фишера.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Средний возраст женщин в первой и во второй группах составил соответственно 48,9±3,0 и 49,1±3,2 года ($p>0,05$).

Продолжительность МЦ у пациенток обеих групп характеризовалась колебаниями до 7–14 дней в ту или другую сторону, составив от 21 до 42 дней. Уровни гормонов на 2–3-й день МЦ показали увеличение ФСГ выше нормативных для репродуктивного возраста значений (19,5±3,8 мЕД/мл в 1-й группе и 20,6±2,1 мЕД/мл во 2-й группе; $p>0,05$) и некоторое снижение Е2 (68,0±12,6 пмоль/л в 1-й группе и 73,4±8,7 пмоль/л во второй группе, $p>0,05$). Уровень ТТГ в обеих группах находился в пределах референтных значений и не различался достоверно.

Частота встречаемости различных форм диффузной ФБК у пациенток обеих групп достоверно не различалась (табл. 1).

Эффективность лечения оценивали по динамике частоты встречаемости и степени выраженности масталгии (по шкале ВАШ) в двух группах через 12 и 24 недели от начала терапии. Критерием эффективности лечения был факт уменьшения либо исчезновения ощущения боли и нагрубания в МЖ. По данному критерию эффективность лечения была высокой в обеих группах через 24 недели: с 92% ($n=28$) до 37% ($n=11$) ($p<0,001$) в 1-й группе и с 92% ($n=28$) до 47% ($n=14$) ($p<0,001$) во 2-й группе. Результаты терапии не различались в двух группах ($p>0,05$).

Через 12 недель после начала терапии у 16 (53%) пациенток 1-й группы и 14 (46%) – 2-й группы по данным физикального обследования наблюдалось улучшение состояния МЖ при пальпации. С одинаковой частотой у пациенток в двух группах встречалась галакторея до начала лечения: у 8 (27%) женщин 1-й группы и у 9 (30%) – 2-й группы. Через 24 недели приема препаратов галакторея не была выявлена ни в одном из наблюдений в двух группах больных. Результаты терапии препаратом Мастодион® сопоставимы с эффективностью терапии бромокриптином ($p>0,05$).

У 20 (67%) пациенток с различными формами диффузной мастопатии, получавших лечение препаратом Мастодион® в течение 24 недель, отмечена положительная динамика в структуре МЖ по данным УЗ-маммографии (снижение гиперэхогенности железистого компонента, сокращение числа расширенных протоков, уменьшение неровности их контуров и карманообразных расширений в них, уменьшение количества мелких кист, уменьшение размеров кист).

Динамика состояния МЖ на фоне консервативной терапии в течение 24 недель у обследованных пациенток по данным УЗ-маммографии

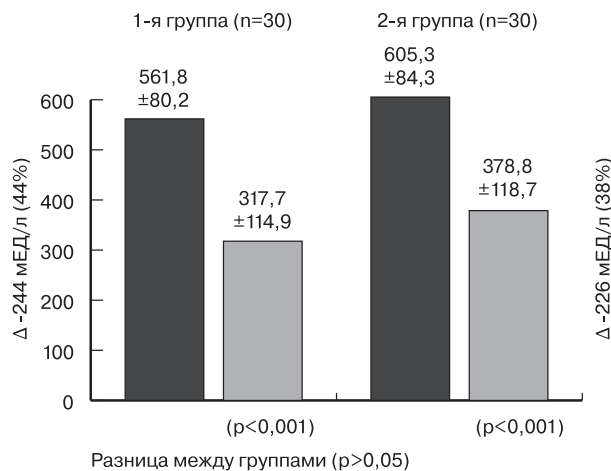
Динамика данных УЗ-маммографии	Группа 1 (n=30)	Группа 2 (n=30)	p
Положительная	20 (67%)	13 (43%)	> 0,05
Стабилизация	9 (30%)	14 (47%)	> 0,05
Отрицательная	1 (3%)	3 (10%)	> 0,05

В группе больных, получавших бромокриптин, аналогичные изменения зарегистрированы у 13 (43%) женщин. Стабилизация процесса отмечена у 9 (30%) пациенток в 1-й и у 14 (47%) – во 2-й группе. Ухудшение данных УЗ-маммографии (увеличение диаметра кист) выявлено у 1 (3%) больной 1-й группы и у 3 (10%) – 2-й группы. Результаты лечения по динамике данных УЗИ в двух группах достоверно не различались (p>0,05) (табл. 2).

Гиперпролактинемия выявлена у 63,3% женщин, страдающих различными формами диффузной мастопатии в периоде менопаузального перехода. Уровень пролактина в 1-й группе колебался от 410 мЕД/мл до 726 мЕД/мл (средний – 561,9±80,2 мЕД/мл) до лечения; после лечения произошло снижение до 317,7±114,9 (Δ – 244±95,8 мЕД/мл). Отмечено достоверное снижение уровня пролактина к 24-й неделе лечения препаратом Мастодином® (p<0,001). Во 2-й группе на фоне приема бромокриптина отмечено снижение уровня пролактина от 605,3±84,3 мЕД/мл до 378,8±118,7 мЕД/мл (Δ – 226,4±101,5 мЕД/мл) (p<0,001). Результаты терапии препаратом Мастодином® сопоставимы с эффективностью терапии бромокриптином (p>0,05) (рисунок).

Эффективность лечения ПМС оценивали на основании динамики выраженности его симптомов в баллах (от 1 до 3). Пациентки использовали дневники, заполняемые ежедневно. Критерием эффективности терапии было уменьшение на 1 балл и более или исчезновение симптомов ПМС. Лечение препаратом Мастодином® у пациенток с различными формами мастопатии, сочетавшейся с симптоматикой ПМС, было значимо эффективнее терапии бромокриптином в купировании вегетативных расстройств (мигреноподобной головной боли, боли в животе, метеоризма) и других симптомов ПМС через 24 недели лечения: число женщин, у которых не достигнуто клиническое улучшение, в 1-й группе составило 5 (17%), а во 2-й – 15 (50%) (p<0,05).

Отмечена хорошая переносимость препарата Мастодином®. Нежелательные явления на фоне проводимой терапии чаще встречались в группе пациенток, принимавших бромокриптин (p<0,05). В 1-й группе у двух пациенток (7%) отмечены НЯ легкой степени тяжести: в одном случае – гастроинтестинальные симптомы, в другом – кожный зуд. Симптомы возникли в первый месяц приема препарата, а затем прекратились. Связь с приемом препарата – возможная. При этом у пациенток, получавших Мастодином®, не отмечено НЯ средней и тяжелой степени, в то время как во 2-й группе они наблюдались соответственно в 20% (n=6) в виде мигреноподобной головной боли, снижения артериального давления и 7% (n=2) наблюдений, проявлявшихся рвотой, головной болью, снижением аппетита и тахикардией. У 33% (n=10) пациенток, принимавших бромокриптин, степень выраженности нежелательных явлений была легкой: отмечены тошнота, сухость во рту, головокружение в начале курса лечения. Связь с приемом препарата – вероятная.



Изменение уровня пролактина в сыворотке крови через 24 недели лечения

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

Таким образом, проведенное исследование показало высокую эффективность препарата Мастодином®, содержащего экстракт VAS.

Положительное воздействие, оказываемое препаратом Мастодином®, обусловлено широким спектром его биологической активности. Проведенные ранее исследования показали, что выделенные из растения *Vitex agnus-castus* бициклические дитерпены, которые связывают опиоидные рецепторы и р-эндорфины, обладают допаминергической, пролактин-ингибирующей, холинергической, слабой эстрогенной активностью. Плоды растения содержат ириноиды, флавоноиды и другие биологически активные компоненты, оказывающие действие, сходное с гормоном желтого тела [20].

Изучена активность препарата Мастодином® в отношении увеличения коэффициента соотношения метаболитов эстрогенов (2ОНЕ1/16α-ОНЕ1), являющегося биомаркером выраженности пролиферации в эстроген-чувствительных органах и тканях, экспрессии цитокинов, отражающих состояние спонтанных апоптотических реакций. VAS повышает продукцию лимфоцитами IL-10, обладающего антипролиферативным действием за счет активации апоптоза, а также снижает продукцию TNF-α, стимулирующего пролиферативные процессы [21].

Оценка эффективности препарата Мастодином® в лечении масталгии и доброкачественной дисплазии МЖ у женщин в периоде менопаузального перехода проводилась на основании данных УЗ-маммографии и физического обследования (пальпации) МЖ. Критерием эффективности по данным УЗИ был факт уменьшения числа и/или размера кист, исчезновения дуктэктазий, снижения экзогенности ткани МЖ, а по данным пальпации – факт нормализации либо положительной динамики плотности и однородности ткани МЖ. Через 24 недели лечения по результатам сравнения эффективности в группах терапии по данным УЗИ,

физикального обследования эффективность препарата Мастодинон® была сопоставима с эффективностью синтетического ингибитора пролактина.

По результатам изучения гормонального профиля пациенток с диффузной формой ФКБ умеренно выраженная гиперпролактинемия выявлялась чаще, чем у каждой второй женщины, страдавшей масталгией и отмечавшей симптомы ПМС в периоде менопаузального перехода. Мастодинон® показал высокую эффективность в снижении уровня пролактина, сопоставимую с эффективностью синтетического агониста дофамина. На фоне нормализации секреции пролактина, а также комплексного влияния препарата Мастодинон® на механизмы развития ПМС – восстановления нормального функционального состояния вегетативной нервной системы, устранения надпочечниковой дисфункции за счет нормализации уровней адренокортикотропного гормона и кортизола [21], эффективность лечения фитопрепаратом симптомов ПМС была значимо выше по сравнению с бромокриптином.

Проведенное исследование показало не только высокую эффективность, но и безопасность препарата Мастодинон® при лечении диффузной ФКБ и ПМС у женщин в периоде менопаузального перехода.

Учитывая новые данные об увеличении риска развития рака МЖ у женщин, страдающих масталгией и гиперпролактинемией (Североамериканское общество менопаузы,

2012), Мастодинон® может рассматриваться как средство, снижающее этот риск.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Лечение препаратом Мастодинон® показало его высокую эффективность в купировании масталгии у больных с различными формами диффузной мастопатии: отмечено достоверное снижение к шестому месяцу лечения частоты и степени выраженности масталгии ($p < 0,001$). Результаты терапии сопоставимы с эффективностью гормональной терапии агонистами DA-рецепторов (бромокриптином) ($p > 0,05$).

У 67% пациенток с различными формами диффузной мастопатии, получавших лечение препаратом Мастодинон® в течение 24 недель, отмечена положительная динамика в структуре МЖ по данным УЗ-маммографии.

Отмечено достоверное снижение уровня пролактина к 24-й неделе лечения препаратом Мастодинон® ($p < 0,001$). Результаты терапии сопоставимы с эффективностью терапии бромокриптином ($p > 0,05$).

Лечение препаратом Мастодинон® у пациенток с различными формами мастопатии, сочетавшейся с симптоматикой ПМС, было эффективнее терапии бромокриптином в купировании вегетативных расстройств (мигреноподобной головной боли, боли в животе, метеоризма) и других симптомов ПМС ($p < 0,05$).

Лікування дифузної дисгормональної дисплазії молочних залоз у пацієнток у періоді менопаузального переходу Н.В. Кулагіна

Мета дослідження. Оцінити ефективність і переносимість препарату Мастодинон® у лікуванні дифузної форми мастопатії та симптомів передменструального синдрому (ПМС) у жінок в періоді менопаузального переходу.

Матеріали та методи. Клінічне дослідження з активним контролем, проспективне, у паралельних групах, рандомізоване, моноцентрове, відкрите. У дослідження увійшли 60 пацієнток (середній вік $49,0 \pm 3,1$ року), яким призначали протягом 24 тижнів Мастодинон® або бромокриптин.

Результати. Гіперпролактинемію виявлено в 63,3% жінок, які страждають на різні форми дифузної мастопатії в періоді менопаузального переходу. Відзначено достовірне зниження рівня пролактину до 24-го тижня лікування препаратом Мастодинон® ($\Delta - 244 \pm 95,8$ мОД/мл) ($p < 0,001$) і бромокриптином ($\Delta - 226,4 \pm 101,5$ мОД/мл) ($p < 0,001$). Результати терапії препаратом Мастодинон® порівнянні з ефективністю терапії бромокриптином ($p > 0,05$). У 67% пацієнток із різними формами дифузної мастопатії, які отримували лікування препаратом Мастодинон®, і в 43%, пролікованих бромокриптином, відзначена позитивна динаміка в структурі молочних залоз за даними УЗ-мамографії. Виявлено зниження до шостого місяця лікування препаратом Мастодинон® частоти (92% проти 37%, $p < 0,001$) і ступеня вираженості масталгії, результати терапії не відрізнялися у двох групах ($p > 0,05$). Лікування препаратом Мастодинон® у пацієнток із різними формами мастопатії, що поєднувалася з симптоматикою ПМС, було ефективнішим за терапію бромокриптином у купіруванні вегетативних розладів ($p < 0,05$). Небажані явища (НЯ) зустрічалися частіше у хворих, які отримували бромокриптин (60%), у групі прийому препарату Мастодинон® НЯ відзначені в 7% ($p < 0,05$).

Заключення. Мастодинон®, до складу якого входить екстракт Vitex agnus-castus, є ефективним засобом з високим профілем безпеки для лікування масталгії і симптомів ПМС у пацієнток із різними формами дифузної мастопатії в періоді менопаузального переходу.

Ключові слова: гіперпролактинемія, циклічна масталгія, передменструальний синдром, мастопатія, менопаузальний перехід, клінічне дослідження, Мастодинон®.

Treatment for mastalgia in the presence of diffuse mastopathy in female patients during the menopausal transition period N.V. Kulagina

Objective. To evaluate the efficacy and tolerability of Mastodynon® in the treatment of diffuse mastopathy and symptoms of premenstrual syndrome (PMS) in women in the menopausal transition period.

Subjects and methods. A clinical prospective, parallel-group, randomized, monocenter, open-label trial with active control was conducted. The trial included 60 patients (mean age, 49.0 ± 3.1 years) who used Mastodynon® or bromocriptine for 24 weeks.

Results. Hyperprolactinemia was detected in 63.3% of the women suffering from different forms of diffuse mastopathy in the menopausal transition period. There was a statistically significant decrease in prolactin levels at 24 weeks of treatment with Mastodynon® ($\Delta - 244 \pm 95.8$ mU/ml) ($p < 0.001$) and bromocriptine ($\Delta - 226.4 \pm 101.5$ mU/ml) ($p < 0.001$). The results of therapy with Mastodynon® were comparable to the efficiency of that with bromocriptine ($p > 0.05$). Ultrasound mammography revealed positive changes in the breast structure in 67% of the patients with different forms of diffuse mastopathy treated with Mastodynon® and in 43% of those treated with bromocriptine. There was a decrease in the incidence (92% vs 37%; $p < 0.001$) and severity of mastalgia at month 6 of Mastodynon® treatment, the results of therapy did not differ in the two groups ($p > 0.05$). Treatment with Mastodynon® in patients with different forms of mastopathy concurrent with the symptoms of PMS was more effective than that with bromocriptine in relieving autonomic disorders ($p < 0.05$). Adverse events (AEs) occurred more commonly in the patients receiving bromocriptine (60%); AEs were noted in 7% in the Mastodynon® group ($p < 0.05$).

Conclusion. Mastodynon® that contains Vitex agnus-castus extract is an effective agent with a high safety profile to treat mastalgia and symptoms of PMS in patients with different forms of diffuse mastopathy during the menopausal transition period.

Key words: hyperprolactinemia, cyclical mastalgia, premenstrual syndrome, mastopathy, menopausal transition, clinical trial, Mastodynon®.

Сведения об авторе

Кулагина Наталья Владимировна – ФГБОУ ВО «Северо-Западный ГМУ им. И.И. Мечникова», кафедра акушерства и гинекологии, 191015, Россия, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, 41; тел.: +7 (812) 303-50-00. E-mail: dr.kulagina@mail.ru

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Беспалов В.Г. Фиброзно-кистозная болезнь и риск рака молочной железы (обзор литературы) / В.Г. Беспалов, М.Л. Травина // Опухоли репродуктивной системы. – 2015. – № 11 (4). – С. 58–70.
2. Onstad M., Stuckey A. «Benign breast disorders». *Obstet Gynecol Clin North Am* 40.3 (2013): 459–73.
3. Scurr J., Hedger W., Morris P., Brown N. «The prevalence, severity and impact of breast pain in the general population». *Breast J* 20.5 (2014): 508–13.
4. Рожкова Н.И. Лечение диффузных доброкачественных заболеваний молочной железы и мастодинии / Н.И. Рожкова, И.И. Бурдина, С.Б. Закирова и др. // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2015. – № 14 (4). – С. 64–68.
5. Fox E.M., Andrade J., Shupnik M.A. «Novel actions of estrogen to promote proliferation: integration of cytoplasmic and nuclear pathways». *Steroids* 74.7 (2009): 622–7.
6. Gonzalez L., Zambrano A., Lazaro-Trueba I., et al. «Activation of the unliganded estrogen receptor by prolactin in breast cancer cells». *Oncogene* 28.10 (2009): 1298–308.
7. Лычкова А.Э. Пролактин и серотонин / А.Э. Лычкова, А.М. Пузиков // Вестник РАМН. – 2014. – № 1–2. – С. 38–45.
8. Вуттке В. Роль Витекса священного (*Vitex agnus castus*) в гинекологической эндокринологии / В. Вуттке, Д. Зейдлова-Вуттке, Г. Ярри, Н. Артымук // Гинекология. – 2011. – № 14 (1). – С. 4–7.
9. Радзинский В.Е., Ордянец И.М., Масленникова М.Н., Павлова Е.А. Молочные железы и гинекологические болезни: от общности патогенетических воззрений к практическим решениям. – М.: Редакция журнала StatusPraesens, 2012. – 16 с.
10. Сутурина Л.В. Динамика клинических симптомов и коррекция антиоксидантной недостаточности у женщин с диффузной мастопатией при использовании препарата Мастодинон® / Л.В. Сутурина, Л.Н. Попова // Акушерство и гинекология. – 2012. – № 8 (1). – С. 56–59.
11. Kubista E., Muller G., Spona J. «Treatment of mastopathies with cyclic mastodynia. Clinical results and hormonal profiles». *Rev Fr Gynecol Obstet* 82 (1987): 221–7.
12. Halaska M., Raus K., Bles P, et al. «Treatment of cyclic mastodynia using an extract of *Vitex agnus-castus*: results of a double blind comparison with a placebo». *Ceska Gynecol* 63.5 (1988): 388–92.
13. Wuttke W., Jarry H., Christoffel V., et al. «Chaste tree (*Vitex agnus castus*) – pharmacology and clinical indications». *Phytomedicine* 10.4 (2003): 348–57.
14. Jarry H., Spengler B., Wuttke W., Christoffel V. «In vitro assays for bioactivityguided isolation of endocrine active compounds in *Vitex agnus-castus*. *Maturitas* 55 Suppl 1 (2006): S26–36.
15. Jarry H., Leonhardt S., Wuttke W., et al. «*Agnus castus* als dopaminerges Wirkprinzip in Mastodynon®». *Z Phytother* 12 (1991): 77–82.
16. Sliutz G., Speiser P, Schultz A.M., et al. «*Agnus castus* extracts inhibit prolactin secretion of rat pituitary cells». *Horm Metab Res* 25.5 (1993): 253–5.
17. Wuttke W., Gorcow C., Jarry H. Dopaminergie compounds in *Vitex agnus castus*. D. Loew, N. Rietbrock, Hrsg. *Phytopharmaka in Forschung und klinischer Anwendung*. Darmstadt. Steinkopf (1995): 81–91.
18. Hoberg E., Sticher O., Orjala J.E., Meier B. «Diterpene aus *Agni-casti fructus* und ihre Analytik». *Z Phytother* 20 (1999): 140–58.
19. Ледина А.В. Предменструальный синдром: возможности негормонального лечения / А.В. Ледина, В.Н. Прилепская // Акушерство и гинекология. – 2012. – № 1. – С. 75–79.
20. Milewicz A., Gejdel E., Sworen H., et al. «Author information *Vitex agnus castus* extract in the treatment of luteal phase defects due to latent hyperprolactinemia. Results of a randomized placebo-controlled double-blind study». *Arzneimittelforschung* 43.7 (1993): 752–6.
21. Сотникова Л.С. Состояние гормональной регуляции при фиброзно-кистозной мастопатии / Л.С. Сотникова и др. // *Мать и дитя*. – 2011. – № 1. – С. 342–346.

Роль гепатопротекторного та венотонізуючого лікування у профілактиці рецидивів доброякісних і пограничних пухлин яєчників після виконання консервативних органозберігальних операцій

А.А. Суханова¹, М.Ю. Єгоров²

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

²Комунальне некомерційне підприємство «Консультативно-діагностичний центр Оболонського району», м. Київ

Мета дослідження: підвищення ефективності лікування хворих з доброякісними (ДЕПЯ) і пограничними (ПЕПЯ) епітеліальними пухлинами яєчників після виконання органозберігальних операцій на підставі призначення комплексної протирецидивної терапії.

Матеріали та методи. Було проведено клінічне обстеження 246 пацієнток. До ретроспективної групи увійшли 112 хворих з ДЕПЯ і ПЕПЯ. Ретроспективна група була розподілена на дві підгрупи: I підгрупа – 85 (75,9%) пацієнток з ДЕПЯ; II підгрупа – 27 (24,1%) пацієнток з ПЕПЯ.

До проспективної групи увійшли 60 пацієнток з ЕПЯ, з яких у 30 жінок (III підгрупа) діагностовано ДЕПЯ, в інших 30 жінок (IV підгрупа) – ПЕПЯ. Усі жінки проспективної групи отримали курс комплексної протирецидивної терапії з включенням негормонального модулятора метаболізму естрогенів, гепатопротектора та венотоніку після виконано-го консервативного хірургічного лікування.

До групи контролю увійшли 64 пацієнтки з ДЕПЯ і ПЕПЯ, яким виконували консервативне хірургічне лікування без призначення комплексної протирецидивної терапії у подальшому.

Застосовували загальноклінічне, ультрасонографічне з доплерографією, патогістологічне, імуногістохімічне дослідження.

Результати. Під час дослідження супутньої соматичної патології було встановлено, що патологія панкреато-гепатобіліарної системи та захворювання вен достовірно частіше діагностують у хворих з ПЕПЯ, ніж ДЕПЯ ($p < 0,05$). Призначення комплексної протирецидивної терапії, до складу якої входить негормональний модулятор метаболізму естрогенів Квінол (по 1 капсулі двічі на добу) протягом 6 міс з повтором курсу через півроку, гепатопротектор Гепанекс (по 1 капсулі двічі на добу) та венотонік Пентавен (по 1 таблетці на добу) протягом 1 міс з повтором курсу 2 рази на рік на весь період спостереження, дозволило знизити рецидиви ДЕПЯ з 13,5% до 3,3%, а ПЕПЯ – з 29,6% до 10% протягом трьох років катamnестичного оцінювання стану репродуктивного здоров'я пацієнток.

Заключення. Для оптимізації ведення хворих з ДЕПЯ і ПЕПЯ після виконання консервативного хірургічного лікування рекомендовано проведення комплексної протирецидивної терапії, до складу якої входить застосування негормонального модулятора метаболізму естрогенів Квінол (по 1 капсулі двічі на добу) протягом 6 міс з повтором курсу через півроку, гепатопротектора Гепанекс (по 1 капсулі двічі на добу) та венотоніку Пентавен (по 1 таблетці на добу) протягом 1 міс з повтором курсу 2 рази на рік протягом 3 років.

Ключові слова: доброякісні і пограничні пухлини яєчників, консервативне хірургічне лікування, модулятор метаболізму естрогенів, гепатопротектор, венотонік.

Консервативне органозберігальне хірургічне лікування новоутворень яєчників із застосуванням малоінвазивних методик з метою збереження оваріального фолікулярного резерву є загальноновизнаним трендом у всьому світі для жінок репродуктивного віку [6, 12, 13, 22]. Однак застосування органозберігальних операцій на яєчнику знижує їхню радикальність і підвищує ризик рецидивів оваріальних неоплазій [9, 25, 27, 28]. У середньому протягом 2 років імовірність рецидиву доброякісних пухлин яєчників може сягати від 9 до 25% [5, 29]. Сучасні автори [11, 17, 18, 26] повідомляють про високу вірогідність рецидивів пограничних епітеліальних пухлин яєчників (ПЕПЯ) у разі органозберігального хірургічного лікування, що зростає у 2–4 рази порівняно з випадками після застосування традиційних обсягів операцій. Досягти підвищення лікувального ефекту консервативного хірургічного лікування ЕПЯ можливо за допомогою призначення медикаментозної патогенетично обґрунтованої терапії у післяопераційний період.

Протягом останніх років істотно збільшилася захворюваність на гіперпроліферативну патологію жіночої статевий сфери, що включає в себе такі поширені захворювання, як лейоміома матки, ендометріоз, фіброзно-кістозна мастопатія, неоплазії яєчників тощо [14]. Причинами розвитку цих захворювань є високі рівні естрогенів та їхніх біологічно активних метаболітів, які чинять гіперпроліферативну та туморогенну дію на тканини.

Процес метаболізму естрогенів полягає у їхній трансформації під впливом ферментів групи цитохрому P450 з утворенням проміжних продуктів 2-гідроксі-, 16-гідроксі- та 4-гідроксіестрогенів з наступним перетворенням 2-гідроксі- та 4-гідроксіметаболітів або на семіквінони, що чинять генотоксичну дію, або на 2- і 4-метоксіестрогени, що є абсолютно безпечними для організму.

Під впливом цитохрому P450 1A2 утворюються 2-гідроксіестрогени та чинять слабку естрогенну дію і не справляють проліферативного ефекту на клітини. Однак у разі дії цитохрому P450 3A4 утворюється 16-гідроксіестрон, або 16-гідроксіестрадіол, активність якого у 8 разів перевищує активність естрадіолу. А якщо на естрогени впливає цитохром P450 1B1, то утворюються 4-гідроксіестрогени, що, незважаючи на їхню відносно низьку активність, можуть пошкоджувати ДНК клітини і спричиняти її злоякісне переродження. Саме ці метаболіти є «винуватцями» доброякісних і злоякісних новоутворень матки, грудної залози і яєчників [23, 24].

Надмірна кількість естрогенів та їхніх активних і агресивних метаболітів стимулює проліферацію епітеліальних та стромальних клітин матки, яєчників, грудної залози, що, у свою чергу, призводить до розвитку ендометріозу, лейоміоми матки, фіброзно-кістозної мастопатії та пухлин яєчників.

На прикінцевому етапі детоксикації естрогени піддаються сульфатації та глюкуронізації – процесу кон'югації естрогенів з глюкуроною кислотою за допомогою ферменту уридинфосфоглюкуронілтрансферази, що відбувається переважно у печінці. Порушення процесів кон'югації естрогенів призводить до збільшення кількості їхніх вільних фракцій у сироватці крові, що також стимулює гіперпроліферативні процеси.

Відомо, що печінка є «біохімічною лабораторією» всього організму. У ній відбуваються процеси обміну білків, вуглеводів, вітамінів, мікроелементів, гормонів, у тому числі й статевих стероїдів, знешкоджуються токсини, алергени та інші ксенобіотики.

Метаболічні та катаболічні реакції, що відбуваються у печінці, врівноважують різноманітні секреторні процеси, у тому числі й активацію та взаємоперетворення гормонів. Катаболізм гормонів – це сукупність різноманітних процесів ферментної деградації початкової структури гормону, що секретується. Печінка є головним продуцентом гормонозв'язувальних білків [8].

Гормональний імпринтинг метаболізму стероїдів здійснюється на транскрипційному і трансляційному рівнях, що зводиться до організації співвідношення молекулярних форм мікросомального цитохрому P450. Порушення стероїдного обміну пов'язано з посиленням активності одних та зменшенням активності інших ферментативних систем.

Взаємозв'язок між порушеннями з боку репродуктивної та гепатобіліарної систем відомий давно. Так, З.М. Кантемирова та співавтори (2003) виявили високу частоту захворювань печінки та жовчовивідних шляхів у пацієнток з лейоміомою матки, що пов'язували з порушенням метаболізму естрогенів.

Порушення функції гепатобіліарної системи призводить до накопичення токсичних сполук та канцерогенних метаболітів гормонів (зокрема 16-гідроксіестрогенів, 4-гідроксіестрогенів, семіквінонів) в організмі, що, у свою чергу, підвищує схильність до розвитку гіперпластичних процесів та неоплазій.

Варикозна хвороба є однією з найпоширеніших форм патології периферійних судин. Різні форми даного захворювання діагностують у 25–41% жінок та 15–22% чоловіків репродуктивного віку [3, 4].

На сьогодні реальна частота варикозного розширення вен органів малого таза у жінок невідома, позаяк повідомлення про частоту захворювання у гінекологічній практиці дуже різноманітні. Більшість сучасних авторів повідомляє, що варикозна хвороба вен органів малого таза спостерігається у 10–20% пацієнток репродуктивного віку [3, 15, 19, 21]. Разом з тим, є дані, що поширеність цієї патології може досягати 80% у жінок розвинених країн світу [7]. Так, І.В. Лахно (2009) повідомляє, що у жіночого населення України та більшості країн Європи відзначається майже тотальний рівень хронічної венозної недостатності. Однією з причин такої розбіжності даних є часта гіподіагностика варикозної дилатації тазових венозних колекторів лікарями-ультрасонографістами загального профілю [1, 2, 3, 20].

Виділяють первинну дилатацію вен органів малого таза та вторинну. При первинній дилатації венозних судин першопричиною є вроджений або набутий патологічний лівобічний ренооваріальний рефлюкс, за якого відбувається закид гормонів лівої надниркової залози у гонади, що справляє пошкоджувальний вплив на венозну стінку [7]. Однією з причин варикозу вен малого таза є високі рівні естрогенів [16].

За результатами ретроспективного клініко-статистичного дослідження А.М. Григоренка (2012), частота варикозного розширення вен малого таза становить 26,1% серед загальної гінекологічної патології, а серед гінекологічних патологічних станів ендокринного генезу – 23,7%.

З погляду патогенезу, основну роль у розвитку патологічного процесу відіграють розлади тазової гемодинаміки та мі-

кроциркуляції, внаслідок чого виникає погіршення трофіки тканин, розвиваються дистрофічні зміни у провідниковому та рецепторному апараті органів малого таза, що призводить не тільки до анатомічних і функціональних змін, але й зумовлює розвиток хронічного больового синдрому і рецидивів захворювання [1].

Профілактика та лікування порушень метаболізму естрогенів, функції печінки та варикозної хвороби вен може сприяти попередженню рецидивів та малігнізації доброякісних та пограничних новоутворень яєчників.

Мета дослідження: підвищення ефективності лікування хворих з ДЕПЯ і пограничними епітеліальними пухлинами яєчників (ПЕПЯ) після виконання огранозберігальних операцій на підставі призначення комплексної протирецидивної терапії.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Було проведено клінічне обстеження 246 пацієнток. До ретроспективної групи увійшли 112 хворих з ДЕПЯ і ПЕПЯ. Ретроспективна група була розподілена на дві підгрупи: I підгрупа – 85 (75,9%) пацієнток з ДЕПЯ; II підгрупа – 27 (24,1%) пацієнток з ПЕПЯ. Вік обстежених коливався від 22 до 63 років. Усіх пацієнток обстежено ретроспективно. Обстеження включало аналіз соматичного та акушерсько-гінекологічного анамнезу, клінічні, лабораторні (визначення сироваткових онкомаркерів яєчників) й інструментальні (ультрасонографія з доплерографією) методи.

До проспективної групи увійшли 60 пацієнток з ЕПЯ, з яких у 30 жінок (III підгрупа) діагностовано ДЕПЯ, в інших 30 жінок (IV підгрупа) – ПЕПЯ. Хворим проспективної групи проводили патогістологічне та імуногістохімічне дослідження видалених новоутворень для виявлення проліферативного потенціалу, ступеня ризику рецидиву та малігнізації пухлин. Усі пацієнтки з пограничними пухлинами мали Ia-b стадію захворювання за FIGO. Середній вік хворих III підгрупи (ДЕПЯ) становив $31,2 \pm 1,65$ року, а IV підгрупи (ПЕПЯ) – $34,86 \pm 1,6$ року ($p > 0,05$). Різниця за віком статистично не достовірна, отже, підгрупи репрезентативні. Усі жінки проспективної групи отримали курс комплексної протирецидивної терапії.

До комплексної протирецидивної терапії, залежно від гістологічного типу пухлини, входив негормональний модулятор метаболізму естрогенів – Квінол з вмістом 200 мг індол-3-карбінолу (I-3-C), який призначали по 1 капсулі двічі на добу протягом 6 міс з повторенням курсу через півроку. Також ми призначали гепатопротектор Гепаанекс по 1 капсулі двічі на добу та венотонік Пентавен по 1 таблетці на добу протягом 1 міс післяопераційного лікування з повтором курсу 2 рази на рік протягом 3 років. Гепаанекс – комбінований гепатопротектор на основі сухого екстракту артишоку іспанського – 200 мг, сухого екстракту силімарину – 140 мг, холіну бітарtrate – 100 мг, сухого екстракту кульбаби лікарської – 30 мг та 20 мг L-метіоніну. Пентавен – комбінований венотонік на основі 160 мг екстракту рускусу, 160 мг екстракту буркуну, 50 мг екстракту чорниці, 130 мг екстракту центели (готу кола), 80 мг екстракту берези.

До контрольної групи увійшли 64 хворі, яким виконували лише консервативне хірургічне лікування без призначення комплексної протирецидивної терапії у подальшому.

У лікуванні пацієнток проспективної групи ми використовували методи загальноклінічного обстеження, ультрасонографію з колірною доплерографією, метод інтраопераційної цитології, патогістологічне та імуногістохімічне дослідження з визначенням експресії маркерів проліферації, регуляторів клітинного циклу (Ki-67, p53), рецепторів естрогенів (ER), маркерів ангіогенезу (CD34/ЩМС), білка міжклітин-

Патологія травного тракту (ТТ) у хворих з ЕПЯ

Патологія ТТ	Підгрупа обстежуваних				Усього, n=112	
	I, n=85		II, n=27			
	Абс. число	%	Абс. число	%	Абс. число	%
Патологія верхніх відділів ТТ (езофагіт, гастрит, поліпи шлунка)	39	45,9	14	51,9	53	47,3
Патологія гепатобіліарної системи та підшлункової залози (холецистит, жовчнокам'яна хвороба, панкреатит)	49	57,6	22	81,5*	71	63,4
Патологія кишечника (коліт, доліхоколон, поліпи товстої кишки)	12	14,1	1	3,7	13	11,6

Примітки: 1) n – кількість пацієнтів; 2) * – показник у групі ПЕПЯ вірогідно відрізняється від показників групи ДЕПЯ (p<0,05).

Таблиця 2

Патологія серцево-судинної системи у хворих з ЕПЯ

Патологія серцево-судинної системи	Підгрупа хворих				Усього, n=112	
	I, n=85		II, n=27			
	Абс. число	%	Абс. число	%	Абс. число	%
Ішемічна хвороба серця	54	63,5	19	70,4	73	65,2
Гіпертонічна хвороба	20	23,5	9	33,3	29	25,9
Порушення мозкового кровообігу в анамнезі	6	7,1	-	-	6	5,4
Вади серця	4	4,7	1	3,7	5	4,5
Варикозна хвороба вен малого таза та нижніх кінцівок	5	5,9	5	18,5*	10	8,9
Нейроциркуляторна дисфункція	42	49,4	13	48,1	55	49,1

Примітки: 1) n – кількість пацієнтів; 2) * – показник у групі ПЕПЯ вірогідно відрізняється від показників групи ДЕПЯ (p<0,05).

ної адгезії (Е-кадгерину) для оцінювання ризику рецидиву і малігнізації видаленої пухлини.

Через три роки катамністичного спостереження було проведено оцінювання ефективності комплексного протирецидивного лікування у хворих проспективної та контрольної груп.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

У результаті проведеного нами ретроспективного дослідження було виявлено, що патологія з боку травного тракту спостерігалась у 73 (65,2%) хворих, причому при ДЕПЯ – у 55 (64,7%) хворих, а при ПЕПЯ – у 18 (66,7%) хворих.

Розподіл за нозологіями відображений у табл. 1.

Серед виділених нозологій привертає увагу патологія гепатобіліарної системи та підшлункової залози – холецистит, жовчнокам'яна хвороба, панкреатит, що були виявлені у 71 (63,4%) хворої, з яких 49 (57,6%) мали ДЕПЯ, а 22 (81,5%) – ПЕПЯ. Різниця між групами ДЕПЯ і ПЕПЯ була статистично достовірною (p<0,05), що свідчить про закономірно вищу частоту захворюваності панкреато-гепатобіліарної системи у пацієнток з пограничними пухлинами.

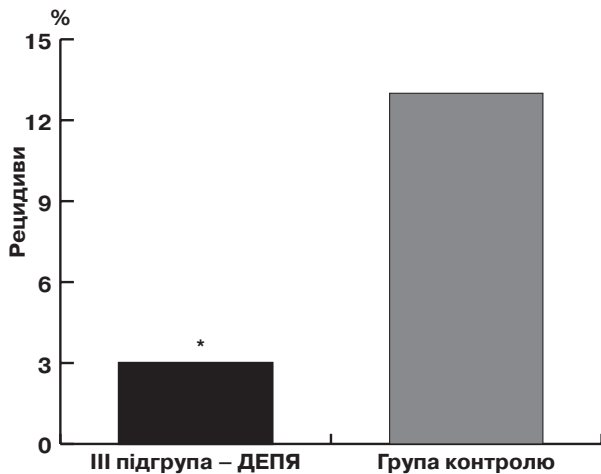
Аналізуючи порушення з боку серцево-судинної системи, було виявлено, що органічна серцева патологія спостерігалась у 82 (73,2%) випадках усіх ЕПЯ. З них – у 59 (69,6%) хворих з ДЕПЯ та у 23 (85,2%) хворих з ПЕПЯ. Тоді як функціональні та метаболічні серцево-судинні порушення за типом нейроциркуляторної дисфункції (НЦД) були відзначені у 55 (49,1%) хворих, серед яких 42 (49,4%) випадки при ДЕПЯ, а 13 (48,1%) випадків – у хворих з ПЕПЯ.

Розподіл нозологій серцево-судинної патології у хворих з ЕПЯ відображений у табл. 2.

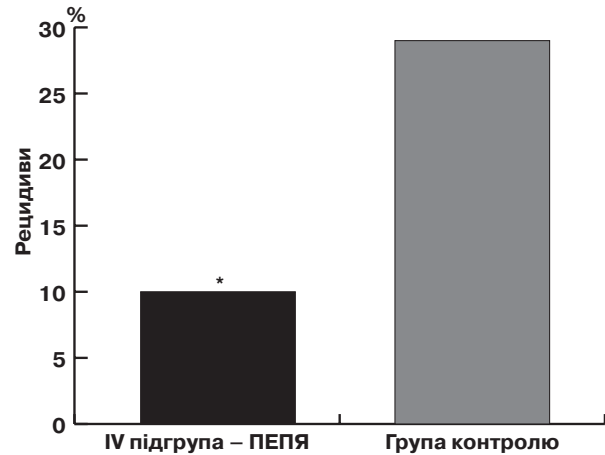
Серед виявлених захворювань була відзначена статистично достовірною різниця між підгрупами ДЕПЯ і ПЕПЯ за патологією венозної системи (варикозне розширення вен малого таза та нижніх кінцівок), за якої захворювання вен достовірно частіше (p<0,05) діагностували при пограничних пухлинах, ніж доброякісних: 5 (18,5%) випадків проти 5 (5,9%) відповідно.

Отже, відповідно до проаналізованих даних, ми можемо зробити висновок, що патологія панкреато-гепатобіліарної системи та варикозна хвороба вен закономірно частіше супроводжує пограничні неоплазії яєчників порівняно з доброякісними. Причинами виявленої закономірності, на наш погляд, можуть слугувати порушення функцій печінки, внаслідок чого накопичуються канцерогенні метаболіти естрогенів (16-гідроксіестрогени, 4-гідроксіестрогени, семіквінони), а також негативний вплив венозного повнокров'я та застійних явищ у мікроциркуляторному та венозному руслі органів малого таза та, зокрема, яєчників, що можуть бути кофакторами поступової трансформації доброякісної пухлини у пограничну і злоякісну.

Під час аналізу імуногістохімічних молекулярних маркерів, які ми досліджували з використанням препаратів видалених пухлин у хворих проспективної групи, було виявлено, що експресія білка-регулятора апоптозу p53 у клітинах ПЕПЯ була достовірно вищою порівняно з групою ДЕПЯ (p<0,01) з середніми показниками ІМ=23,43±1,93% проти ІМ=6,08±1,01% відповідно. Підвищений вміст білка-регулятора апоптозу p53 у ядрах клітин асоціювався з високим онкогенним потенціалом видаленої пухлини. Маркер проліферативної активності Ki-67 найбільш повно характеризує процеси проліферації у клітинах пухлини, збільшення індексу проліферації (ІП) за експресією Ki-67 свідчить про більшу



Мал. 1. Рецидиви ДЕПЯ через 3 роки
 (* – показник у III підгрупі достовірно ($p < 0,05$) відрізняється від такого у групі контролю)



Мал. 2. Рецидиви ПЕПЯ через 3 роки
 (* – показник у IV підгрупі достовірно ($p < 0,05$) відрізняється від такого у групі контролю)

кількість мітозів у клітинах видалених пухлин. Досліджуючи маркер проліферативної активності Ki-67, було виявлено, що експресія Ki-67 у клітинах ПЕПЯ була достовірно вищою, ніж у ДЕПЯ ($p < 0,01$) – ПП $7,31 \pm 0,57\%$ проти $2,83 \pm 0,49\%$ відповідно.

Вивчаючи особливості експресії ER у клітинах ЕПЯ, було виявлено, що експресія ER у клітинах ДЕПЯ була достовірно вищою, ніж у ПЕПЯ ($p < 0,05$). Високий рівень ER у ядрах асоціюється з більш зрілим рецепторним апаратом пухлинних клітин і характеризує такі клітини як доброякісні.

Ми дослідили особливості ангиогенезу у клітинах ЕПЯ за методом підрахунку щільності мікросудин (ЩМС) за експресією ендотеліального маркера CD34. У пухлинах високого проліферативно-онкогенного потенціалу ЩМС завжди буде вищою, адже для епітеліальної вистілки пухлини, що активно ділиться, потрібна більша кількість судин для забезпечення її живлення. Згідно з отриманими результатами ЩМС була достовірно вищою у ПЕПЯ порівняно з ДЕПЯ ($p < 0,01$). Для переважної більшості ДЕПЯ (90%) була властива низька ЩМС (< 40 мс/мм²), тоді як для переважної більшості ПЕПЯ (96,7%) була властива висока ЩМС (≥ 40 мс/мм²).

Було досліджено експресію Е-кадгерину – білка міжклітинної адгезії, що свідчить про міцність зв'язків між клітинами, мембранна експресія якого знижується у разі злоякісної трансформації пухлинних клітин, у результаті чого вони стають здатними до метастазування. Ми встановили, що у клітинах ДЕПЯ експресія Е-кадгерину була достовірно вищою ($p < 0,01$), ніж у ПЕПЯ ($73,86 \pm 3\%$ проти $46,73 \pm 2,32\%$ відповідно).

За сукупністю даних експресії зазначених вище імуногістохімічних маркерів було визначено молекулярний профіль ЕПЯ високого ризику рецидиву і малігнізації. Тож до ЕПЯ високого ризику рецидиву та малігнізації за визначеним сукупним ПХ-профілем належать пухлини з експресією p53 ($IM \geq 15\%$), високою проліферативною активністю клітин (ПП $\geq 10\%$) за експресією Ki-67, низькою рецепцією естрогенів ($IM ER < 49,5\%$), високою ЩМС за експресією CD34 ($IM \geq 40$ мс/мм²), низьким рівнем міжклітинної адгезії за експресією Е-кадгерину ($IM < 59\%$).

Саме у тих пацієток, які увійшли до групи високого ризику рецидиву і малігнізації за даними сукупного молекулярного імуногістохімічного профілю, ми застосовували комплексну протирецидивну терапію.

У результаті застосування у хворих проспективної групи комплексної протирецидивної терапії, що включала призначення негормонального модулятора метаболізму естрогенів Квінол по 1 капсулі двічі на добу протягом 6 міс з повтором призначеного курсу через півроку, комбінованого гепатопротектора Гепанекс та венотоніку Пентавен за схемою по 1 капсулі двічі на добу та по 1 таблетці на добу відповідно один місяць 2 рази на рік протягом 3 років, нам вдалося знизити частоту рецидивів серед доброякісних пухлин яєчників з 13,5% до 3,3%, а серед пограничних пухлин – з 29,6% до 10% після виконання консервативного хірургічного лікування протягом 3 років катamnестичного спостереження (мал. 1, 2).

ВИСНОВКИ

1. Порушення панкреато-гепатобіліарної системи та патологію вен достовірно частіше ($p < 0,05$) діагностують у хворих з пограничними епітеліальними пухлинами яєчників, ніж з доброякісними неоплазіями. Це може свідчити про дані види патології як патогенетичні кофактори бластомогенезу новоутворень яєчників на шляху їхньої поступової трансформації від доброякісного процесу до пограничного і злоякісного.

2. Високий ризик рецидиву та малігнізації, за даними дослідження імуногістохімічного молекулярного профілю, спостерігається при епітеліальних пухлинах яєчників з показниками експресії p53 ($IM \geq 15\%$), високою проліферативною активністю клітин за експресії Ki-67 (ПП $\geq 10\%$), низькою рецепцією естрогенів ($IM ER < 49,5\%$), високою щільністю мікросудин за експресії CD34 ($IM \geq 40$ мс/мм²), низьким рівнем міжклітинної адгезії за експресії Е-кадгерину ($IM < 59\%$).

3. Застосування диференційованого комплексу патогенетично обґрунтованої медикаментозної превентивної терапії, що включає негормональний модулятор метаболізму естрогенів Квінол по 1 капсулі двічі на добу протягом 6 міс з повтором курсу через півроку, гепатопротектор Гепанекс по 1 капсулі двічі на добу та венотонік Пентавен по 1 таблетці на добу протягом 1 міс 2 рази на рік протягом 3 років, зменшує кількість рецидивів доброякісних і пограничних новоутворень яєчників з 13,5% до 3,3% та з 29,6% до 10% відповідно протягом 3 років катamnестичного спостереження після консервативного хірургічного лікування.

ГАРМОНІЯ БЕЗ ГОРМОНІВ

КВИНОЛ™

KVINOL™ Indol-3-carbinol 200 mg

ВСЬОГО
1 КАПСУЛА
2 РАЗИ НА ДОБУ



- нормалізує метаболізм естерогенів
- гальмує патологічну проліферацію
- вибірково регулює апоптоз
- пригнічує малігнізацію в клітинах інфікованих папіломавірусом

НАТУРАЛЬНИЙ РОСЛИННИЙ ПРЕПАРАТ
З ЄВРОПЕЙСЬКОЇ СИРОВИНИ



Роль гепатопротекторного и венотонизирующего лечения в профилактике рецидивов доброкачественных и пограничных опухолей яичников после выполнения консервативных органосохраняющих операций
А.А. Суханова, М.Ю. Егоров

The role of hepatoprotective and venotonic treatment in the prevention of recurrence of benign and borderline ovarian tumors after performing conservative organ-sparing operations

A.A. Sukhanova, M.Yu. Egorov

Цель исследования: повышение эффективности лечения больных с доброкачественными (ДЭОЯ) и пограничными (ПЭОЯ) эпителиальными опухолями яичников после выполнения органосохраняющих операций на основании назначения комплексной противорецидивной терапии.

Материалы и методы. Было проведено клиническое обследование 246 пациенток. В ретроспективную группу вошли 112 больных с ДЭОЯ и ПЭОЯ. Ретроспективная группа была разделена на две подгруппы: I подгруппа – 85 (75,9%) пациенток с ДЭОЯ; II подгруппа – 27 (24,1%) пациенток с ПЭОЯ.

В проспективную группу вошли 60 пациенток с ЭОЯ, из которых у 30 женщин (III подгруппа) диагностирована ДЭОЯ, у остальных 30 женщин (IV подгруппа) – ПЭОЯ. Все женщины проспективной группы получили курс комплексной противорецидивной терапии с включением негормонального модулятора метаболизма эстрогенов, гепатопротектора и венотоника после выполненного консервативного хирургического лечения.

В группу контроля вошли 64 пациентки с ДЭОЯ и ПЭОЯ, которым выполняли консервативное хирургическое лечение без назначения комплексной противорецидивной терапии в дальнейшем. Применяли общеклиническое, ультрасонографическое с доплерографией, патогистологическое, иммуногистохимическое исследование.

Результаты. Во время исследования сопутствующей соматической патологии было установлено, что патология панкреато-гепатобилиарной системы и заболевания вен достоверно чаще диагностируют у больных с ПЭОЯ, чем ДЭОЯ ($p < 0,05$). Назначение комплексной противорецидивной терапии, в состав которой входит негормональный модулятор метаболизма эстрогенов Квинол (по 1 капсуле два раза в сутки) в течение 6 мес с повтором курса через полгода, гепатопротектор Гепанекс (по 1 капсуле два раза в сутки) и венотоник Пентавен (по 1 таблетке в сутки) в течение 1 мес с повтором курса 2 раза в год на весь период наблюдения, позволило снизить рецидивы ДЭОЯ с 13,5% до 3,3%, а ПЭОЯ – с 29,6% до 10% в течение трех лет катamnестической оценки состояния репродуктивного здоровья пациенток.

Заключение. Для оптимизации ведения больных с ДЭОЯ и ПЭОЯ после выполнения консервативного хирургического лечения рекомендуется проведение комплексной противорецидивной терапии, в состав которой входит применение негормонального модулятора метаболизма эстрогенов Квинола (по 1 капсуле два раза в сутки) в течение 6 мес с повтором курса через полгода, гепатопротектора Гепанекс (по 1 капсуле два раза в сутки) и венотоника Пентавен (по 1 таблетке в сутки) в течение 1 мес с повтором курса 2 раза в год в течение 3 лет.

Ключевые слова: доброкачественные и пограничные опухоли яичников, консервативное хирургическое лечение, модулятор метаболизма эстрогенов, гепатопротектор, венотоник.

The objective: to increase the efficiency of treatment of patients with benign (DEOA) and borderline (PEOI) epithelial ovarian tumors after performing organ-sparing operations based on the appointment of a comprehensive anti-relapse therapy.

Materials and methods. A clinical examination of 246 patients was conducted. The retrospective group consisted of 112 patients with DEOI and PES. The retrospective group was divided into two subgroups: I subgroup - 85 (75.9%) patients with DEEA; The second subgroup – 27 (24.1%) patients with PED.

The prospective group included 60 patients with EOJ, of whom 30 women (subgroup III) were diagnosed with DEWI, and the remaining 30 women (subgroup IV) had PEOI. All women in the prospective group received a course of complex anti-relapse therapy with the inclusion of a non-hormonal modulator of estrogen metabolism, hepatoprotector and venotonics after the conservative surgical treatment was performed.

The control group included 64 patients with DEOA and PEDO who were given conservative surgical treatment without prescribing a comprehensive anti-relapse therapy in the future.

Used clinical, ultrasonographic with Doppler, histopathological, immunohistochemical studies.

Results. During the study of concomitant somatic pathology, it was found that the pathology of the pancreato-hepatobiliary system and venous disease was significantly more often diagnosed in patients with PEOI than DEOA ($p < 0.05$). The purpose of a complex anti-relapse therapy, which includes the non-hormonal estrogen metabolism modulator Quinol (1 capsule twice a day) for 6 months with a repeated course of six months, hepatoprotector Hepanex (1 capsule twice a day) and Pentaven venotonic (1 each) a tablet per day for 1 month with a repetition of the course 2 times a year for the entire observation period, allowed to reduce the relapse of the DEWD from 13.5% to 3.3%, and PESI – from 29.6% to 10% within three years follow-up assessment of the reproductive health of patients.

Conclusion. To optimize the management of patients with DEOA and PEOA after performing conservative surgical treatment, it is recommended to conduct a comprehensive anti-relapse therapy, which includes the use of a non-hormonal modulator of Quinol estrogen metabolism (1 capsule twice a day) for 6 months, repeating the course in six months, hepatoprotector Hepanex (1 capsule twice a day) and Pentavenic venotonics (1 tablet per day) for 1 month with a repetition of the course 2 times a year for 3 years.

Key words: benign and borderline ovarian tumors, conservative surgical treatment, estrogen metabolism modulator, hepatoprotector, venotonic.

Сведения об авторах

Суханова Аурика Альбертовна – Национальная медицинская академия последипломного образования имени П.Л. Шупика, 04112, г. Киев, ул. Дорогожицкая, 9. *E-mail:* a.sukhanova@gmail.com

Егоров Михаил Юрьевич – Коммунальное некоммерческое предприятие «Консультативно-диагностический центр Оболонского района», 04205, г. Киев, ул. Маршала Тимошенко, 14. *E-mail:* yegorovmichael@gmail.com

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Варикозная болезнь вен органов малого таза и ее комплексная терапия с применением венотоников и антиагрегантов / П.Н. Веропотвелян, Н.П. Веропотвелян, О.О. Авксентьев [и др.] // Здоровье женщины. – 2009. – № 6 (42). – С. 136–139.
2. Варикозная болезнь и рецидивирующий флебит малого таза у женщин [Рымашевский Н.В., Маркина В.В., Волков А.Е. и др.]. – Ростов-на-Дону: Изд. РГМУ, 2000. – 245 с.
3. Григоренко А.М. Варикозное расширение вен репродуктивной системы у женщин (патогенез, диагностика, лечение): Дис. ... д-ра мед. наук : спец. 14.01.01 – Акушерство та гінекологія / А.М. Григоренко – Вінниця, 2012.
4. Дифференциальная диагностика хронических тазовых болей у женщин в свете синдрома тазового венозного полнокровия / С.Г. Гаврилов, А.И. Кириенко, Ю.Э. Доброхотова [и др.] // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2006. – № 4. – С. 49–53.
5. Дмитришен Р.А. Профилактика рецидивов доброкачественных новообразований яичников у женщин репродуктивного возраста после urgentных операций / Р.А. Дмитришен, В.Н. Цыган, Г.В. Долгов // Военно-медицинский журнал. – 2011. – Т. 332, № 5. – С. 36–41.
6. Егоров О.О. Лапароскопічне органозберігаюче лікування пограничних пухлин і ранньої онкологічної патології

- яєчників / О.О. Єгоров // Таврический медико-биологический вестник. – 2012. – № 2, ч. 1 (58). – С. 115–117.
7. Жук С.И. Роль простагландинів и половых гормонов в патогенезе дисгормональных нарушений/ С.И. Жук, М.М. Драчевская // Репродуктивное здоровье женщины. – 2007. – № 1 (30). – С. 174–176.
8. Кантемирова З.Р., Торчинов А.М., Жигулина Т.А., Кадохова В.В., Алексеева Е.А., Девярых Е.А., Петухов В.А. Стероидные гормоны, миома матки и нарушения функции печени: патогенез и перспективы лечения // Лечащий врач. – 2003. – № 10. – С. 18–20.
9. Климиенко Е.С. Клініко-морфологічні критерії прогнозу перебігу граничних пухлин яєчника: Автореф. дис. ... канд. мед. наук : спец. 14. 01.01 – Акушерство та гінекологія / Е.С. Климиенко. – Харків, 2015. – 21 с.
10. Лахно И.В. Хроническая венозная недостаточность в практике гинеколога / И.В. Лахно // Здоровье женщины. – 2009. – № 7 (43). – С. 54–58.
11. Новикова Е.Г. Органосохраняющее лечение больных с пограничными опухолями яєчників / Е.Г. Новикова, А.С. Шевчук // Вопросы онкологии. – 2014. – № 3 (60). – С. 267–273.
12. Носенко О.М. Морфологічні аспекти доцільності проведення органозберігаючих операцій у жінок репродуктивного віку з кістозними доброякісними утвореннями яєчників, зацікавлених у реалізації репродуктивної функції / О.М. Носенко // Медико-соціальні проблеми сім'ї. – 2013. – № 2 (18). – С. 51–55.
13. Оваріальний резерв у пацієнток з органозберігаючими операціями на яєчниках / [Дубоссарська З.М., Пузітій О.М., Щепанкова Н.Ф., Кукіна Г.О.] // Педіатрія, акушерство і гінекологія. – 2012. – № 6. – С. 80–81.
14. Пирогова В.І. Клінічні аспекти довгострокової терапії ендометріозу сучасним прогестагеном дієногестом / В.І. Пирогова, С.О. Шурляк, Б.Я. Кривко // Здоровье женщины. – 2015. – № 4 (100). – С. 118–121.
15. Asciutto G, Asciutto KC, Mumme A, Geier B. Pelvic venous incompetence: reflux patterns and treatment results. Eur J Vasc Endovasc Surg. 2009 Sep;38(3):381-6.
16. Asciutto G, Mumme A, Asciutto KC, Geier B. Oestradiol levels in varicose vein blood of patients with and without pelvic vein incompetence (PVI): diagnostic implications. Eur J Vasc Endovasc Surg. 2010 Jul;40(1):117–21.
17. Borderline tumors of the ovary: A systematic review. Geburtsh Frauenheilk / du Bois A., Ewald-Riegler N., du Bois O. [et al.]. – 2009. – N69. – P. 807–833.
18. Clinical management of borderline ovarian tumors / Trillsch F., Mahner S., Ruetzel J. [et al.] // Expert. Rev. Anticancer. Ther. – 2010, Jul. – Vol.10, N7. – P. 1115–1124.
19. Champaneria R, Shah L, Moss J, Gupta JK, Birch J, Middleton LJ, Daniels JP. The relationship between pelvic vein incompetence and chronic pelvic pain in women: systematic reviews of diagnosis and treatment effectiveness. Health Technol Assess. 2016 Jan; 20(5):1–108.
20. Diagnosis of pelvic congestion syndrome using transabdominal and transvaginal sonography/ S.J. Park, J.W. Lim, Y.T. Ko [et al.] AIR Am. J. Roentgenol. – 2004. – Vol. 182. – P. 683–688.
21. Dorobisz TA, Garcarek JS, Kurcz J, Korta K, Dorobisz AT, Podgórski P, Skóra J, Szyber P. Diagnosis and treatment of pelvic congestion syndrome: Single-centre experiences. Adv Clin Exp Med. 2017 Mar-Apr;26(2):269-276.
22. Lee SY, Choi MC, Kwon BR, Jung SG, Park H, Joo WD, Lee C, Lee JH, Lee JM. Oncologic and obstetric outcomes of conservative surgery for borderline ovarian tumors in women of reproductive age. Obstet Gynecol Sci. 2017 May; 60(3): 289–295.
23. Liehr JG; Ricci MJ. 4-Hydroxylation of estrogens as marker of human mammary tumors. Proc Natl Acad Sci USA, Apr 16 1996;93(8):3294-3296.
24. Rogan EG; Badawi AF; Devanesan PD; Meza JL; Edney JA; West WW; Higginbotham SM; Cavalieri EL. Relative imbalances in estrogen metabolism and conjugation in breast tissue of women with carcinoma: potential biomarkers of susceptibility to cancer. Carcinogenesis (England), Apr 2003;24(4):697-702.
25. Recurrence of borderline ovarian tumors / Svintsitskiy V.S., Vorobyova L.I., Klymenko E.S. [et al.] // Experimental Oncology. – 2013. – №2(35). – P. 118–121.
26. Tropé C.G. Borderline ovarian tumours / C.G. Tropé, J. Kaern, B. Davidson // Best. Pract. Res. Clin. Obstet. Gynaecol. – 2012. – Vol. 26, N 3. – P. 325–336.
27. Uzan C, Nikpayam M, Ribassin-Majed L, Gouy S, Bendifallah S, Cortez A, Rey A, Duillard P, Darai E, Morice P. Influence of histological subtypes on the risk of an invasive recurrence in a large series of stage I borderline ovarian tumor including 191 conservative treatments. Ann Oncol. 2014 Jul;25(7):1312-9.
28. Vancraeynest E, Moerman P, Leunen K, Amant F, Neven P, Vergote I. Fertility Preservation Is Safe for Serous Borderline Ovarian Tumors. Int J Gynecol Cancer. 2016 Oct;26(8):1399–406.
29. Yousef Y. The Relationship between Intraoperative Rupture and Recurrence of Pediatric Ovarian Neoplasms: Preliminary Observations / Y. Yousef, V. Pucci, S. Emil // J. Pediatr. Adolesc. Gynecol. – 2016. – Vol. 29, N 2. – P. 111–116.

Стаття постуила в редакцію 19.09.2018

Состояние гипоталамо-гипофизарно-надпочечниково-яичниковой системы у женщин с опухолями и опухолевидными образованиями органов репродуктивной системы в постменопаузальный период

С.М. Мамедова, М.А. Гарашова, Э.М. Алиева, С.Г. Султанова
Азербайджанский Медицинский Университет, г. Баку

Цель исследования: изучение состояния гипоталамо-гипофизарно-надпочечниково-яичниковой системы у женщин с доброкачественными, преинвазивными и опухолевидными образованиями органов репродуктивной системы в постменопаузальный период.

Материалы и методы. Обследовано 130 женщин с различными опухолями и опухолевидными образованиями органов репродуктивной системы в постменопаузальный период. Были исследованы показатели фолликулостимулирующего, лютеинизирующего гормонов, эстрадиола, эстрогена, пролактина, прогестерона, тестостерона, дегидроэпандростерона сульфата.

Результаты. Установлено, что из 130 женщин с различными опухолями и опухолевидными образованиями органов репродуктивной системы в постменопаузальный период у 39 (39%) диагностировали миому матки, у 23 (17,7%) – гиперплазию эндометрия, у 17 (13,1%) – опухолевидные образования яичников.

Определено, что в постменопаузальный период у женщин с доброкачественными, преинвазивными и опухолевидными образованиями органов репродуктивной системы, независимо от генеза опухоли, отмечали наличие гиперандрогении, гиперпролактинемии и достоверное повышение уровня эстрогена.

Заключение. Полученные результаты позволили заключить, что в постменопаузальный период наличие фибромиомы матки, гиперплазии эндометрия и опухолевидных образований яичников сопровождается гиперпролактинемией, гиперандрогенией и гиперэстрогенией за счет увеличения уровня эстрогена.

Ключевые слова: постменопаузальный период, миома матки, гиперплазия эндометрия, опухолевидные образования, гиперандрогения, гиперпролактинемия, эстрон.

В постменопаузальный период на фоне угасания функциональной активности яичников отмечаются нейрогормональные изменения. В основе этих изменений определяется дефицит эстрогенов, на фоне которого наблюдается активация гипоталамо-гипофизарной системы [1, 2].

По данным научных исследований, на течение постменопаузального периода существенно влияет наличие различных гинекологических, эндокринных заболеваний в репродуктивный период, сопровождающихся гиперэстрогенией. К этим заболеваниям относятся миома матки, гиперплазия эндометрия, опухолевидные образования яичников [3, 4, 5].

Миома матки является гормонозависимой доброкачественной опухолью, определяемой с высокой частотой в репродуктивный период. Установлено, что миому матки наиболее часто выявляют у женщин 30–44 лет, и она составляет 30% от всех гинекологических заболеваний.

В современных условиях в патогенезе миомы матки решающая роль принадлежит нарушению метаболизма секрета эстрогенов [6, 7].

На основании проведенных исследований было установлено, что при миоме матки отмечаются изменения фракции эстрогенов: в фолликулярную фазу – увеличение уровней эстрогена и эстрадиола, в лютеиновую фазу – увеличение уровня эстриола. Изменение фракции эстрогенов приводит к морфологическим изменениям миометрия, сопровождающихся гиперплазией и гипертрофией его клеток [1, 2].

Наряду с гормональными изменениями в патогенезе миомы матки существенную роль играют изменения иммунной реактивности организма, наличие различных очагов хронической инфекции, гемодинамические изменения в органах малого таза, а также наследственная предрасположенность к данному заболеванию.

Другим наиболее частым гинекологическим заболеванием являются гиперпластические процессы эндометрия, частота которых колеблется в пределах 45% [8, 9].

Наличие гиперплазии эндометрия (ГЭ) определяется многообразием факторов, включая возраст женщины, формы гиперпластического процесса.

Установлено, что у женщин 45–55 лет отмечается высокая частота ГЭ. У 50% женщин ГЭ трансформируется в рак эндометрия.

Наличие атипической ГЭ является фактором риска развития рака эндометрия. На малигнизацию ГЭ влияет возраст женщины, состояние яичников, наличие эндокринных заболеваний [5, 8].

По данным одних авторов, у 23–32% женщин с атипической гиперплазией отмечается рак эндометрия [5, 7].

По данным других авторов, частота рака эндометрия составляет 52%.

Следует отметить, что практически отсутствуют сведения об особенностях опухолевидных образований яичников в постменопаузальный период. Являются также ограниченными и противоречивыми научные данные об особенностях изменений уровня гормонов при доброкачественных преинвазивных заболеваниях матки и опухолевидных образованиях яичников.

Исходя из актуальности настоящей проблемы, определена цель данного исследования.

Цель исследования: изучение состояния гипоталамо-гипофизарно-надпочечниково-яичниковой системы у женщин с доброкачественными преинвазивными и опухолевидными образованиями репродуктивных органов в постменопаузальный период.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исходя из цели исследования, обследовано 130 женщин с опухолевидными образованиями матки и яичников, находящихся в постменопаузальном периоде. Исследование частоты встречаемости гинекологических заболеваний в репродуктивный, пери- и постменопаузальный периоды у этих больных

Показатели гормонов у больных с фибромиомой матки в постменопаузальный период (M±Se)

Показатель	Больные с фибромиомой матки в постменопаузальный период	Неосложненное течение постменопаузального периода	P
ФСГ, мМЕ/мл	14,5±3,79 (2,82–79,4)	51,24±2,7 (30,2–11,4)	<0,05
ЛГ, мМЕ/мл	24,1±3,14 (3,66–59,3)	21,92±1,92 (9–36)	>0,05
Прл, нг/мл	603,5±89,7 (150–1190)	116,86±3,99 (52,4–210,8)	<0,05
Э ₂ , пг/мл	14,7±2,56 (0,7–59,81)	40,41±2,1 (26–58)	<0,05
Э ₁ , нг/мл	86,61±2,63 (35–190,1)	9,5±0,52 (8–11,5)	<0,05
P, нг/мл	0,37±0,09 (0,05–2,5)	0,54±0,09 (0,15–1,3)	>0,05
ДГЭА-С, пг/мл	153,2±22,97 (24,13–545,8)	1,3±0,03 (0,64–2,3)	<0,05
T, нг/дл	0,18±0,03 (0,0025–0,64)	1,81±0,005 (0,4–1,1)	<0,05

Таблица 2

Показатели гормонов у женщин с гиперплазией эндометрия в постменопаузальный период (M±Se)

Показатель	Больные с гиперплазией эндометрия в постменопаузальный период	Неосложненное течение постменопаузального периода	P
ФСГ, мМЕ/мл	47,2±6,69 (16,01–97,11)	51,24±2,7 (30,2–11,4)	>0,05
ЛГ, мМЕ/мл	29,5±5,1 (7,49–69,8)	21,92±1,92 (9–36)	>0,05
Прл, нг/мл	722,11±122,6 (217,6–1171)	116,86±3,99 (52,4–210,8)	<0,05
Э ₂ , пг/мл	97,12±3,12 (46–164)	9,5±0,52 (8–11,5)	<0,05
Э ₁ , нг/мл	19,89±4,85 (0,07–69,29)	40,41±2,1 (26–58)	<0,05
P, нг/мл	0,26±0,06 (0,05–0,76)	0,54±0,09 (0,15–1,3)	<0,05
ДГЭА-С, пг/мл	98,58±19,1 (29–271,7)	1,3±0,03 (0,64–2,3)	<0,05
T, нг/дл	0,16±0,03 (0,026–0,451)	1,81±0,005 (0,4–1,1)	<0,05

позволило выявить наличие высокой частоты хронических воспалительных процессов (51,1%), фоновых и преинвазивных заболеваний шейки матки (6,2%), опухолевидных образований яичников (6,6%), миомы матки (5,2%). С более низкой частотой диагностировали патологию грудных желез (3%).

В результате проведенного исследования установлено, что частота миомы матки в постменопаузальный период составила 30% (39 женщин), ГЭ – 17,7% (23 женщины), опухолевидных образований яичников – 13,1% (17 женщин).

Средний возраст пациенток с миомой матки в постменопаузальный период составил 58,29±1,18 (48–79) года. По данным анамнеза у этих женщин менархе отмечалось в 13,74±0,25 (11–17) года, длительность менструального цикла составила 26,65±0,65 дня и колебалась в пределах 20–36 дней. Половая жизнь у данного контингента женщин началась в среднем в 21,52±0,48 (16–28) года. Количество беременностей составило 5,79±0,61 (2–15). Длительность постменопаузального периода у женщин с миомой матки была в пределах 8,39±1,18 (2–30) года.

ГЭ в постменопаузальный период диагностировали у 23 (17,7%) больных, средний возраст женщин с ГЭ составил

62,06±1,27 (52–72) года. По данным анамнеза менархе у этих женщин наблюдалось в 13±0,19 (12–14) года. Длительность менструального цикла составила 26,04±0,95 (20–35) дня. Половая жизнь у этих женщин началась в среднем в 22,1±2,33 (16–40) года. Количество беременностей у женщин с ГЭ составило 6,62±1,92 (4–15). Длительность постменопаузального периода была в пределах 11,73±1,5 (3–27) года.

Средняя масса тела женщин с ГЭ составила 81,65±3,63 (69–100) кг, рост – 1,60±0,02 (150–170) см.

У 17 (13,1%) женщин, находящихся в постменопаузальном периоде, определяли различные опухолевидные образования яичников. Средний возраст обследуемых женщин составил 61,1±1,15 (53–70) года. По данным анамнеза менархе у женщин с опухолевидными образованиями отмечалось в 13,59±0,34 (12–17) года. Количество беременностей составило в среднем 5,56±0,66 (2–10). Масса тела женщин с опухолевидными образованиями яичников была в среднем 84,52±3,16 (70–104) кг, рост – 163±0,02 (148–178) см.

Для оценки состояния гипоталамо-гипофизарно-надпочечниково-яичниковой системы определяли показатели фол-

Показатели гормонов у женщин с опухолевидными образованиями яичников в постменопаузальный период (M±Se)

Показатель	Больные с опухолевидными образованиями яичников в постменопаузальный период	Неосложненное течение постменопаузального периода	P
ФСГ, мМЕ/мл	54,58±7,0 (8,71–94,89)	51,24±2,7 (30,2–11,4)	>0,05
ЛГ, мМЕ/мл	32,1±4,24 (3,15–58,72)	21,92±1,92 (9–36)	>0,05
Прл, нг/мл	733,61±155,22 (161,8–1518)	116,86±3,99 (52,4–210,8)	<0,05
Э ₂ , пг/мл	8,17±1,89 (0,5–20,71)	40,41±2,1 (26–58)	<0,05
Э ₁ , нг/мл	97,12±3,12 (46–164)	9,5±0,52 (8–11,5)	<0,05
Р, нг/мл	0,11±0,03 (0,025–0,332)	1,81±0,005 (0,4–1,1)	<0,05
ДГЭА-С, пг/мл	0,16±0,04 (0,05–0,67)	0,54±0,09 (0,15–1,3)	<0,05
Т, нг/дл	102,92±16,32 (38,14–232,3)	1,3±0,03 (0,64–2,3)	<0,05

ликулостимулирующего (ФСГ), лютеинизирующего (ЛГ) гормонов, эстрадиола (Э₂), эстрона (Э₁), пролактина (Прл), прогестерона (П), тестостерона (Т), дегидроэпиандростерона сульфата (ДГЭА-С). Уровни всех гормонов определяли иммуноферментным методом.

Полученные показатели сравнивали с данными V. Rahimova (2018), изучавшей неосложненное течение постменопаузального периода.

Результаты исследования подверглись статистической обработке. При этом применяли компьютерную программу Statgraph, предназначенную для статистической обработки данных параметрическим и непараметрическим способом.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты исследования уровней гормонов у женщин с фибромиомой матки в постменопаузальный период представлены в табл. 1.

Как видно из табл. 1, у женщин с фибромиомой матки в постменопаузальный период отмечали достоверно низкие показатели ФСГ, Э₂, Т и существенное повышение уровней Э₁, Прл, ДГЭА-С (P<0,05).

Особенности изменения уровней гормонов у женщин с ГЭ представлены в табл. 2.

Как видно из табл. 2, в постменопаузальный период у женщин с ГЭ определяли статистически достоверно низкие показатели уровней Э₂, П, Т на фоне повышения уровней Прл, ДГЭА-С, Э₁.

Стан гіпоталамо-гіпофізарно-наднирково-яєчникової системи у жінок з пухлинами і пухлиноподібними утвореннями органів репродуктивної системи у період постменопаузи С.М. Мамедова, М.А. Гарашова, Е.М. Алієва, С.Г. Султанова

Мета дослідження: вивчення стану гіпоталамо-гіпофізарно-наднирково-яєчникової системи у жінок з доброякісними, преінвазивними та пухлиноподібними утвореннями органів репродуктивної системи у період постменопаузи.

Матеріали та методи. Обстежено 130 жінок з різними пухлинами та пухлиноподібними утвореннями органів репродуктивної системи у постменопаузі. Були досліджені показники фолікулостимулювального, лютеїнізуючого гормонів, естрадіолу, естрону, пролактину, прогестерону, тестостерону, дегідроепіандростерону сульфату.

Показатели гормонов у женщин с опухолевидными образованиями яичников в постменопаузальный период представлены в табл. 3.

Как видно из табл. 3, у женщин с опухолевидными образованиями яичников отмечали достоверное снижение уровней Э₂, П, Т и увеличение Э₁, Прл, ДГЭА-С (P<0,05).

Таким образом, у женщин в постменопаузальный период наличие фибромиомы матки сопровождалось низкими показателями уровней ФСГ (14,5±3,79 мМЕ/мл), Э₂ (14,5±3,79 пг/мл), Т (0,18±0,03 нг/дл) при одновременном увеличении уровней Прл (603,5±89,7 нг/мл), ДГЭА-С (153,2±22,97 нг/дл), Э₁ (86,61±2,63 пг/мл). При гиперплазии эндометрия снижение уровня Э₂ (19,89±4,85 пг/мл), П (0,26±0,06 нг/мл) и Т (0,16±0,03 нг/дл) определялось на фоне высоких показателей уровней Прл (722,4±122,6 нг/мл), ДГЭА-С (98,58±19,1 нг/мл), Э₁ (97,12±3,12 пг/мл). Аналогичную тенденцию отмечали при опухолевидных образованиях яичников в период постменопаузы: низкий показатель уровней Э₂ (8,17±1,89 пг/мл), Р (0,16±0,04 мг/мл), Т (0,11±0,03 нг/дл) и высокие уровни Прл (733,61±155,22 нг/мл), ДГЭА-С (105,92±16,32 нг/мл), Э₁ (97,12±3,12 пг/мл).

ВЫВОДЫ

Полученные результаты позволили заключить, что в постменопаузальный период наличие фибромиомы матки, гиперплазии эндометрия и опухолевидных образований яичников сопровождается гиперпролактинемией, гиперандрогенией и гиперэстрогенией за счет увеличения уровня эстрона.

Результати. Встановлено, що з 130 жінок зі різними пухлинами та пухлиноподібними утвореннями органів репродуктивної системи у постменопаузальний період у 39 (39%) діагностували міому матки, у 23 (17,7%) – гіперплазію ендометрія, у 17 (13,1%) – пухлиноподібні утворення яєчників.

Визначено, що у постменопаузальний період у жінок з доброякісними, преінвазивними і пухлиноподібними утвореннями органів репродуктивної системи, незалежно від генезу пухлини, відзначали наявність гіперандрогенії, гіперпролактинемії і достовірне підвищення рівня естрону.

Заключення. Отримані результати дозволили зробити висновок, що у постменопаузальний період наявність фіброміоми матки, гіперплазії ендометрія і пухлиноподібних утворень яєчників супроводжується гіперпролактинемією, гіперандрогенією та гіперестрогенією за рахунок збільшення рівня естрону.

Ключові слова: постменопаузальний період, міома матки, гіперплазія ендометрія, пухлиноподібні утворення, гіперандрогенія, гіперпролактинемія, естрон.

The condition of the hypothalamic-pituitary-adrenal-ovarian system in women with tumors and tumoral formations of the organs of the reproductive system in the postmenopausal period
S.M. Mamedova, M.A. Qarashova, E.M. Aliyeva, S.Q. Sultanova

The objective: of the study was to study the state of the hypothalamic-pituitary-adrenal-ovarian system in women with benign preinvasive and tumor-like formations of the reproductive system organs in the postmenopausal period.

Materials and methods. 130 women with various tumors and tumoral formations of reproductive system organs in the postmenopausal period were examined. The parameters of follicle stimulating, luteinizing hormones, estradiol, estrone, prolactin, progesterone, testosterone, dehydroepiandrosterone sulfate were studied.

Results. It was established that out of 130 women with various tumors and tumoral formations of the organs of the reproductive system in

the postmenopausal period, uterine myoma was defined in 39 (39%), endometrial hyperplasia in 23 (17,7%), tumor-like formation of ovaries in 17 (13,1%).

It was found that in the postmenopausal period, the presence of hyperandrogenia, hyperprolactinemia, and a significant increase in the level of estrone were noted in women with benign, preinvasive and tumor-like formations of the organs of the reproductive system, regardless of tumor origin.

Conclusion. The obtained results allowed to conclude that in the postmenopausal period the presence of uterine fibroids, endometrial hyperplasia and ovarian tumor formation is accompanied by hyperprolactinemia, hyperandrogenism and hyperestrogenism due to an increase in estrone level.

Key words: *postmenopausal period, uterine myoma, endometrial hyperplasia, tumor-like formations, hyperandrogenia, hyperprolactinaemia, estrone.*

Сведения об авторах

Мамедова Севиндж Мамед гызы – Кафедра акушерства и гинекологии 1 Азербайджанского Медицинского Университета, AZ1022, г. Баку, ул. Бакиханова 23; тел.: (+99412) 597-44-83

Гарашова Мина Ариф гызы – Кафедра акушерства и гинекологии 1 Азербайджанского Медицинского Университета, AZ1022, г. Баку, ул. Бакиханова 23; тел.: (+99412) 597-44-83

Алиева Эльмира Микаил гызы – Кафедра акушерства и гинекологии 1 Азербайджанского Медицинского Университета, AZ1022, г. Баку, ул. Бакиханова 23; тел.: (+99412) 597-44-83

Султанова Саадат Гасан гызы – Кафедра акушерства и гинекологии 1 Азербайджанского Медицинского Университета, AZ1022, г. Баку, ул. Бакиханова 23; тел.: (+99412) 597-44-83

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Rahimova V.V., Aliyeva E.M., Safarova S.S., Safaraliyeva A.R., Abbasova F.Y. Postmenopausal dövrda hiperandrogeniyanın risk amilləri // а.е.х., prof. R.A. Əsgərovun anadan olmanın 85 illik yubileyinə həsr olunmuş. Beynəlxalq Elmi konfrans mater.toplusu. Bakı, 2018, s.117–120.
- Ковалькова И.В. Профилактика и лечение эстрогендефицитных состояний у женщин в постменопаузе: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – М., 2010. – 32 с.
- Давыдов А.И., Крыжановская О.В. Гиперпластические процессы эндометрия: концептуальные вопросы диагностики и лечения // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2009. – Т 8, № 2. – С. 77–82.
- Савельева Г.М., Бреусенко В.Г., Голова Ю.А., Мишиева О.И., Ивановская Т.Н. Гиперпластические процессы эндометрия в пре- и постменопаузе. Методы терапии // Онкогинекология. – 2012. – № 1. – С. 43–46.
- Antunes A.Jr., Costa-Paiva L., Arthuso M., Costa J.V., Pinto-Neto A.M. Endometrial polyps in pre- and postmenopausal women: factors associated with malignancy // Am.J.Maturitas. – 2007. – Vol. 57. – P. 415–421.
- Acımaz G., Aksoy H., Albayrak E. Evaluation of endometrial precancerous lesions in postmenopausal obese women-a high riskgroup? // Asian Pac.J. Cancer.Prev. – 2014. – № 15. – P. 195–198.
- Daud S., Jalil S.S., Griffin M., Ewies A.A. Endometrial hyperplasia – the dilemma of management remains: a retrospective observational study of 280 women // Eur.J.Obstet Gynecol.Reprod. Biol. – 2011. – № 159. – P. 172–175.
- Mossa B., Torcia F., Avenoso F. Occurrence of malignancy in endometrial polyps during postmenopause // Eur.J.Gynaecol.Oncol. – 2010. – Vol. 31, № 2. – P. 165–168.
- Topcu H.O., Erkaya S., Guzel A.I., Kokanali M.K., Sarakaya E. Risk factors for Endometrial Hyperplasia Concomitant Endometrial Polyps in Pre- and Post-menopausal Women // Asian Pac.J.Cancer Prev. – 2014. – Vol. 15, № 13. – P. 5423–5425.

Статья поступила в редакцию 26.07.2018

Протозойні інвазії сечостатевої системи у поєднанні зі збудниками бактеріального вагінозу у жінок фертильного віку та їхніх статевих партнерів

П.В. Федорич

Українська військово-медична академія, м. Київ

Вивчення протозойних інвазій сечостатевої системи, що перебігають у поєднанні з ураженнями, спричиненими мікроорганізмами, які асоційовані з бактеріальним вагінозом, у жінок фертильного віку та їхніх статевих партнерів-чоловіків є перспективним напрямком сучасної медицини. Розвиток даного напрямку може сприяти значному підвищенню рівня діагностичного обстеження хворих з інфекціями, що передаються переважно статевим шляхом, та покращенню ефективності їхнього лікування. **Мета дослідження:** виявлення поєднаних уражень сечостатевої системи трихомонадами різних видів або лямбліями та мікроорганізмами, що асоційовані з бактеріальним вагінозом (БВ), у жінок фертильного віку та їхніх статевих партнерів-чоловіків з інфекціями, що передаються переважно статевим шляхом (ПШ), з хронічним перебігом, а також проведення їхнього лікування.

Матеріали та методи. Проведено спеціальне дослідження біологічного матеріалу, взятого із сечостатевої системи жінок фертильного віку та їхніх статевих партнерів-чоловіків з ПШ з хронічним перебігом. Усього обстежено 198 відповідних хворих. Використовували метод ПЛР у реальному часі, ампліфікатор ДТ-96, набір реагентів Фемофлор-16, праймери для виявлення *Trichomonas vaginalis*, *Trichomonas tenax*, *Pentatrichomonas hominis* та *Giardia lamblia*.

Результати. Наявність протозойних інвазій сечостатевої системи встановлено у 88 (44,4%) дообстежених пацієнтів. У 77 (38,8%) з них було виявлено трихомонади: *Trichomonas tenax* – у 41 (20,7%), *Pentatrichomonas hominis* – у 28 (14,1%), *Trichomonas vaginalis* – у 8 (4%). *Giardia lamblia* була виявлена в 11 (5,6%) пацієнтів. У 92% обстежених пацієнтів, у яких діагностували протозойну інвазію, у сечостатевої системі було виявлено збільшення показників мікрофлори, асоційованої з БВ.

Проведено лікування 56 пацієнтів з ПШ з хронічним перебігом та поєднаними ураженнями сечостатевої системи, спричиненими трихомонадами різних видів та мікроорганізмами, що асоційовані з БВ, за запропонованим методом. При цьому як етіотропні препарати загального застосування послідовно використовували Секнідокс по 2 таблетки 1 раз на день протягом 5 днів та Орципол – по 1 таблетці 3 або 2 рази на день (залежно від маси тіла) протягом наступних 10 днів. У результаті проведеного лікування було досягнуто елімінацію трихомонад у 54 (96,4%) осіб групи дослідження. Повної нормалізації рівня мікрофлори, асоційованої з БВ, досягнуто у 31 (57,4%) пацієнта. Значне зменшення кількості цієї мікрофлори відбулось у решті 23 пацієнтів (42,6%).

Заклучення. Запропонований оригінальний метод лікування є ефективним, має задовільну переносимість та може бути рекомендований для емпіричної терапії поєднаних уражень сечостатевої системи, спричинених протозойними інвазіями (трихомонадами різних видів) та мікроорганізмами, що асо-

ційовані з бактеріальним вагінозом, з хронічним перебігом у жінок фертильного віку та їхніх статевих партнерів. Зроблено припущення про певну роль даних збудників у виникненні та/або перебігу інфекційних захворювань сечостатевої системи.

Ключові слова: *Trichomonas vaginalis*, *Trichomonas tenax*, *Pentatrichomonas hominis*, *Giardia lamblia*, інвазії, фертильний вік.

Паразитарна інвазія – це медичний і біологічний термін, що визначає сукупність процесів, які відбуваються під час інфекційного процесу – взаємодії збудника і організму хазяїна, коли збудником є паразити. В епідеміології та паразитології інвазією називають факт проникнення паразитів в організм хазяїна, тобто зараження (зазвичай паразитичними грибами, найпростішими, гельмінтами) або самі хвороби, які спричинюють паразитарні збудники: грибкові інвазії, протозойні інвазії [5].

Серед протозойних інвазій сечостатевої системи основну роль відіграють ураження трихомонадами [15]. Згідно з сучасними уявленнями, людина може бути носієм трьох видів трихомонад: *Trichomonas tenax*, *Pentatrichomonas hominis*, *Trichomonas vaginalis* [4]. У ротовій порожнині у каріозних зубах, а також за наявності парадонтозу, мешкає *Trichomonas tenax* [12]. *Pentatrichomonas hominis* – коменсал товстого кишечника [13]. Трихомонадою, що здатна жити в урогенітальному тракті, до недавнього часу вважали виключно *Trichomonas vaginalis* [6]. Незважаючи на інтенсивне вивчення, у сучасних умовах існують певні труднощі в діагностиці сечостатевого трихомонозу і його лікуванні [19]. Атипівні форми *Trichomonas vaginalis* є найбільш проблематичними під час лабораторної діагностики, оскільки мають широку варіабельність щодо своєї форми, розмірів, наявності джгутиків і ядер [20]. Крім того, вони мають певну зовнішню подібність з іншими представниками найпростіших [21].

За останні декілька десятиліть істотно змінились умови життєдіяльності сучасної людини [11]. Разом з тим, як відомо, змінились уявлення про патогенність деяких мікроорганізмів, що здатні мешкати у сечостатевої системі людини, наприклад, мікоплазм та гарднерел [3]. Було зроблено припущення, що деякі найпростіші теж могли зазнати певних змін і набути можливості колонізувати сечостатеву систему людини. Під час вивчення відповідних літературних даних [2, 3] було зроблено припущення, що найбільшою серед найпростіших є вірогідність придбання зазначених вище якостей у *Trichomonas tenax* та *Pentatrichomonas hominis* [22].

Ще у 30-і роки минулого століття кишкову й ротову трихомонади намагалися розглядати як патогени для сечостатевої системи разом з *Trichomonas vaginalis* [32]. У даному столітті більшість дослідників виявляли *Trichomonas tenax* або *Pentatrichomonas hominis* лише в поодиноких випадках, причому переважно у жінок [27]. Тому вони були схильні розцінювати свої результати або як контамінацію матеріалу, що досліджується, або як варіант транзитної мікрофлори після орального чи анального сексу, що відбувся незадовго до

Комплектація набору реагентів Фемофлор-16

Виявляемий показник
Контроль взяття матеріалу
Загальна бактеріальна маса
Нормофлора – <i>Lactobacillus</i> spp.
<i>Enterobacteriaceae</i>
<i>Streptococcus</i> spp.
<i>Staphylococcus</i> spp..
<i>Gardnerella vaginalis/Prevotella bivia/ Porphyromonas</i> spp.
<i>Eubacterium</i> spp.
<i>Sneathia</i> spp./ <i>Leptotrichia</i> spp./ <i>Fusobacterium</i> spp.
<i>Megasphaera</i> spp./ <i>Veilonella</i> spp./ <i>Dialister</i> spp.
<i>Lachnobacterium</i> spp./ <i>Clostridium</i> spp.
<i>Mobiluncus</i> spp./ <i>Corynebacterium</i> spp.
<i>Peptostreptococcus</i> spp.
<i>Atopobium vaginae</i>
<i>Candida</i> spp.
<i>Mycoplasma hominis</i>
<i>Ureaplasma (urealyticum + parvum)</i>
<i>Mycoplasma genitalium</i>

взяття біологічного матеріалу для проведення відповідного дослідження [7, 29]. Однак існує і позиція щодо можливості колонізації сечостатевої системи людини *Trichomonas tenax* та *Pentatrichomonas hominis* [3, 27].

Що стосується лямблій, то в останнє десятиліття у зарубіжній науковій літературі з'явилися повідомлення про ураження сечостатевої системи *Giardia lamblia* [30, 33]. Виявлення *Giardia lamblia* у сечостатевої системі хворих з інфекціями, які передаються статевим шляхом (ПСПШ), становить близько 6% [29]. Синдром ураження сечостатевого тракту при цьому характеризується розвитком уретриту. Можливі утруднення сечовипускання, розлади сексуальних функцій, безплідність [15]. Через свербіж хворі розчісують промежину, зовнішні статеві органи, на цих ділянках можуть з'являтися висипання та мокнуття [34].

Отже, на сучасному етапі встановлено можливість перебування у сечостатевої системі людини трьох різних видів трихомонад та *Giardia lamblia* [28]. З огляду на це постанала нова наукова проблема щодо вивчення поєднаних уражень сечостатевої системи людини найпростішими – трихомонадами різних видів або лямбліями та збудниками найбільш поширених сьогодні інфекцій уrogenітального тракту.

Для початку серії досліджень з цього питання слід було встановити, яке з інфекційних уражень сечостатевої системи є найбільш актуальним. Відомо, що серед інфекційних захворювань сечостатевої системи у жінок, зокрема фертильного віку, найбільш поширеним сьогодні є бактеріальний вагіноз (БВ). БВ – інфекційний синдром, пов'язаний з дисбіозом піхви, який характеризується високою концентрацією облигатних анаеробних мікроорганізмів та різким зниженням вмісту лактобацил або їхньою відсутністю [8]. БВ є незапальним захворюванням, проте здатним значно обтяжувати перебіг ПСПШ, крім того, поліетіологічним [2, 31]. На сьогодні визначено уже більше 40 мікробних агентів, які відіграють роль у розвитку БВ. Серед них найбільше значення мають: *Gardnerella vaginalis*, *Mycoplasma hominis*, *Mycoplasma genitalium*, *Ureaplasma urealyticum*, *Bacteroides*, *Prevotella*, *Porphyromonas*, *Peptostreptococcus*, *Fusobacterium nucleatum*, *Enterococcus*, *Candida* spp., *Listeria monocytogenes*, *Mobiluncus*, *Leptotrichia*, *Streptococcus viridens* [9, 23] та ін. Згідно з даними вітчизняних дослідників щодо поширення БВ в Україні, зазначається, що частота даної патології залежить, насамперед, від контингентів обстежуваних жінок репродуктивного віку. Зокрема частота виявлення БВ у

пацієнток з патологічними піхвовими виділеннями становить від 61 до 87%. У жінок зі скаргами на тривалі, резистентні до лікування патологічні виділення БВ діагностували у 95% випадків [10]. Після впровадження у лабораторно-діагностичну практику наборів реагентів, що дозволяють виявляти анаеробну та мікроаерогенну мікрофлору (за допомогою методу ПЛР), стало відомо, що наведені мікроорганізми можуть спричинювати дисбактеріози сечостатевої системи також і у чоловіків [24]. Подібні стани було описано відносно нещодавно, і тому вони ще не мають загально-визнаної назви.

Отже, вивчення протозойних інвазій сечостатевої системи, які перебігають у поєднанні з ураженнями, спричиненими мікроорганізмами, що асоційовані з БВ, у жінок фертильного віку та їхніх статевих партнерів-чоловіків є перспективним напрямком сучасної медицини, розвиток якого може сприяти значному підвищенню рівня діагностичного обстеження хворих з ПСПШ та, як наслідок, покращення ефективності їхнього лікування. Насамперед за рахунок обґрунтування проведення специфічної антибактеріальної терапії відповідним хворим, а також заходів щодо попередження їхнього реінфікування.

Мета дослідження: виявлення поєднаних уражень сечостатевої системи трихомонадами різних видів або лямбліями та мікроорганізмами, що асоційовані з БВ, у жінок фертильного віку та їхніх статевих партнерів-чоловіків з ПСПШ з хронічним перебігом, а також проведення їхнього лікування.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Проведено спеціальне дослідження біологічного матеріалу, взятого з сечостатевої системи жінок фертильного віку та їхніх статевих партнерів-чоловіків з ПСПШ з хронічним перебігом. За допомогою методу полімеразної ланцюгової реакції у реальному часі (ПЛР-РЧ) проведено дослідження матеріалу 198 пацієнтів, що проходили обстеження на ПСПШ у 2013–2017 рр. Усі жінки групи дослідження були фертильного віку. Середній вік пацієнтів становив 32±2,5 року. У кожного з них було встановлено хронічний перебіг уrogenітальної інфекції. Кожний пацієнт підписав інформативну згоду на проведення відповідного дослідження. Використовували ампліфікатор ДТ-96, набір реагентів Фемофлор-16 та праймери для виявлення різних видів трихомонад. Специфічність та чутливість оригінальних праймерів для виявлення *Trichomonas tenax*, *Pentatrichomonas hominis*, а також *Giardia lamblia* підтверджено відповідними патентами України на винаходи [16, 17, 18].

Узяття біологічного матеріалу для дослідження на наявність уrogenітальних інфекцій здійснювали відповідно до посібника «Уніфікація лабораторних методів дослідження в діагностиці захворювань, що передаються статевим шляхом» [14]. Дослідні зразки після їхньої реестрації накопичували і зберігали у замороженому вигляді при температурі –10°С до постановки ПЛР.

Дослідження біоценозу сечостатевої системи пацієнтів проводили методом ПЛР-РЧ за допомогою набору реагентів Фемофлор-16 [25]. Комплектація цього набору наведена у таблиці.

Призначенням набору реагентів Фемофлор-16 є кількісне визначення відповідної мікрофлори у жінок. Інформації щодо зареєстрованих в Україні способів ПЛР-РЧ кількісного визначення умовно-патогенної, переважно анаеробної, мікрофлори у чоловіків на початку дослідження знайдено не було (зараз з цією метою використовують набір реагентів Андрофлор). Тому для діагностичного обстеження пацієнтів-чоловіків було адаптовано існуючу методику. Подібні дослідження анаеробної та мікроаерофільної мікрофлори сечостатевої системи чоловіків на сучасному етапі є «піонерськими», їхні результати не можна вважати абсолютно коректними, проте вони дозволяють розуміти співвідношення різних компонентів мікробіоценозу сечостатевої системи у чоловіків як у числовому (логарифмічному) еквіваленті, так і графічно [24].

**РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ
ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ**

За допомогою методу ПЛР-РЧ трихомонади у сечостатевої системі було виявлено у 77 (38,8%) зі 198 обстежуваних хворих із ППСШ з хронічним перебігом. У 41 (20,7%) було діагностовано *Trichomonas tenax*, у 28 (14,1%) – *Pentatrichomonas hominis*, *Trichomonas vaginalis* – лише у 8 (4%). *Giardia lamblia* була виявлена в 11 пацієнтів (5,6%). Отже, наявність протозойних інвазій сечостатевої системи встановлено у 88 (44,4%) дообстежених пацієнтів. У переважній більшості пацієнтів з протозойною інвазією, а саме – у 81 (92%) особи, було виявлено БВ (жінки) або дисбактеріоз сечостатевої системи, спричинений переважно анаеробною та мікроаерогенною мікрофлорою (чоловіки).

Висока частота виявлення *Trichomonas tenax* та *Pentatrichomonas hominis*, а також *Giardia lamblia* у сечостатевої системі хворих із ППСШ, на наш погляд, свідчить про перспективність розгляду на сучасному етапі цих мікроорганізмів як чинників виникнення та/або розвитку ППСШ. Крім того, отримані результати побічно свідчать про значну роль орального і анального сексу (не захищеного бар'єрними засобами контрацепції) у виникненні і розвитку ППСШ.

Друга частина даного дослідження полягала в обґрунтуванні, розробленні та впровадженні експериментальної методики лікування поєднаних уражень сечостатевої системи, спричинених трихомонадами різних видів та мікроорганізмами, що асоційовані з БВ. Для проведення цього етапу було відібрано групу дослідження, до якої увійшли 56 хворих з ППСШ з хронічним перебігом. З них – 17 (30,4%) чоловіків та 39 жінок (69,6%). Пацієнтів з наявністю *Giardia lamblia* у дану групу дослідження залучали у зв'язку з їхньою малою чисельністю.

Лікування інфекцій сечостатевої системи людини, спричинених *Trichomonas vaginalis*, є складним процесом. Це пов'язано з частотою хронізацією відповідних запалень, зі значною резистентністю збудника до засобів специфічного лікування, багатоглинистістю запальних процесів. Даних про лікування трихомонозу сечостатевої системи, спричиненого *Trichomonas tenax* або *Pentatrichomonas hominis*, у досяжній для вивчення літературі взагалі знайдено не було. Це цілком зрозуміло, оскільки вважалось, що зазначені мікроорганізми не здатні існувати в урогенітальному тракті людини. Отже, у сучасній медицині окрім проблеми лікування інфекцій сечостатевої системи людини, спричинених *Trichomonas vaginalis*, з'явилась абсолютно нова проблема, пов'язана з відсутністю науково обґрунтованих підходів до лікування запалень сечостатевої системи людини, спричинених *Trichomonas tenax* або *Pentatrichomonas hominis*. Ураховуючи значну подібність трьох трихомонад, що здатні існувати в організмі людини, під час розроблення лікувальної методики використовували припущення про ефективність однієї схеми раціональної терапії щодо всіх збудників, які вивчаються. Оскільки єдина досяжна інформація з цього питання стосується лікування *Trichomonas vaginalis*, за основу лікувальної методики брали методику ерадикації саме цього збудника.

Для специфічного лікування трихомонозу застосовують антибіотичні препарати, до яких має чутливість збудник захворювання. Це, насамперед, препарати груп нітроїмідазолів та нітрофуранів [8]. Крім того, одне з вирішальних значень під час лікування хронічної трихомонадної інвазії має тривалість терапії, що проводиться. Вважається, що за умови хронізації, а особливо у разі наявності резистентності до терапії, її доцільно проводити у термін до 10–20 діб, використовуючи при цьому різні препарати [1].

Для успішного лікування БВ, як нам відомо, доцільно робити індивідуальну етіологічну діагностику складових цього захворювання з метою виявлення саме тих його чинників, які мають підлягати медикаментозній корекції. Причому важли-

во, щоб відповідна діагностика була не тільки якісною, але і кількісною, оскільки визначити, які саме складові цієї поліетіологічної патології є збудниками захворювання і підлягають корекції, можна лише за їхнім співвідношенням до показника загальної бактеріальної маси у зразку, що досліджується [24]. Методика генодіагностики, ПЛР-РЧ за допомогою набору реагентів Фемофлор-16, дозволяє розв'язати проблему швидкого і якісного виявлення найбільш клінічно значущих представників як аеробної, так і анаеробної мікрофлори, асоційованої з БВ [26]. Отже, інтерпретація точної як якісної, так і кількісної детекції складових анаеробного та мікроаерофільного дисбіозу сечостатевої системи дозволяє у кожному окремому випадку призначати адекватне індивідуалізоване етіотропне лікування хворим на БВ жінкам.

Для етіотропного лікування БВ сьогодні застосовують багато методів, у тому числі і індивідуалізованих. Однак одним з найбільш ефективних серед них є одночасне застосування антибіотиків груп нітроїмідазолів та фторхінолонів. Саме речовини цих хімічних груп мають здатність впливати на більшість зі збудників БВ. Тому поєднання саме нітроїмідазолів та фторхінолонів найчастіше використовують при емпіричному підборі специфічної терапії при БВ [9].

Отже, було встановлено, що термін лікування поєднаних уражень сечостатевої системи різними видами трихомонад або лямблій та мікроорганізмами, що асоційовані з БВ, має становити 10–20 діб та включати не менше 2 препаратів з антипротозойною дією. Серед антибактеріальних препаратів для лікування БВ найбільш ефективними є поєднання фторхінолонів з нітроїмідазолами. Виходячи з цього, як засоби одночасної етіотропної терапії трихомонадної інвазії та ерадикації мікроорганізмів, що асоційовані з БВ, застосовували послідовно представника групи нітроїмідазолів – секнідазол (Секнідокс виробництва компанії World Medicine, Велика Британія), а також препарат, що містить комбінацію представника групи нітроїмідазолів та представника групи фторхінолонів – 0,5 мг орнідазолу та 0,5 мг ципрофлоксацину (Орципол виробництва компанії World Medicine, Велика Британія). Секнідокс призначали по 2 таблетки 1 раз на добу протягом перших 5 днів лікування; Орципол призначали з 6-го до 15-го дня лікування по 1 таблетці 3 рази на день при масі тіла більше 70 кг, та 2 рази на день – при масі тіла менше 70 кг протягом 10 днів.

У жінок лікування розпочинали одразу після закінчення менструації, використовуючи останню як біологічну провокацію. Під час проведення антибактеріальної терапії призначали за результатами імунограми також імуномодулювальні препарати з метою підвищення опірності організму. Крім того, чоловіки (у разі потреби) отримували пальцевий масаж передміхурової залози та ректальні протизапальні свічки. Жінки отримували щоденні вагінальні спринцювання та піхвові таблетки з ніфуротелем та ністатином або одним із препаратів групи нітроїмідазолів, а також піхвові свічки з хлоргексидином послідовно протягом 5–10 та 10 днів відповідно. Під час лікування пацієнтам суворо забороняли мати сексуальні контакти, а в контрольний період їм був заборонений секс (у тому числі оральний та анальний) без застосування бар'єрних засобів контрацепції з метою запобігання реінфекції. Після закінчення антибактеріальної терапії з метою відновлення кишкової та, за потреби, піхвової мікрофлори пацієнти отримували відповідні пробіотичні препарати протягом 10–14 днів.

Отже, лікування поєднаних уражень сечостатевої системи, спричинених трихомонадами різних видів та мікроорганізмами, що асоційовані з БВ, за запропонованою оригінальною схемою було проведено у 56 пацієнтів з ППСШ з хронічним перебігом. Клініко-лабораторний контроль ефективності лікування проводили через 1 міс після припинення антибактеріальної терапії. Усі пацієнти групи дослід-

дження відзначали повну відсутність або значне зменшення скарг. У результаті проведеного лікування було досягнуто елімінації трихомонад у 54 (96,4%) осіб групи дослідження. Повної нормалізації рівня мікрофлори, асоційованої з БВ, досягнуто у 31 (57,4%) пацієнта. Значне зменшення кількості цієї мікрофлори відбулось у решти 24 (42,6%) пацієнтів.

Слід зазначити, що майже всі пацієнти (51 особа) відзначали помірно виражені побічні ефекти з боку травного тракту (нудота, тяжкість у правій підреберній ділянці, металевий присмак у роті), але в жодному випадку не виникало побічних ефектів, які потребували б негайного припинення лікування, що проводили. Це є свідомим задоволенням переносимості запропонованого методу лікування.

Отримані результати свідчать про високу ефективність запропонованого методу лікування поєднаних уражень сечостатевої системи, спричинених протозойними інвазіями (трихомонадами різних видів) та мікроорганізмами, що асоційовані з БВ. Не останню роль у цьому, на думку автора, відіграє заборона на сексуальні контакти у контрольний період (у тому числі оральний та анальний) без застосування бар'єрних засобів контрацепції з метою запобігання реінфекції.

Отже, оригінальний метод лікування, під час якого у якості етіотропних препаратів загального застосування послідовно використовуються препарати Секнідокс по 2 таблетки 1 раз на день протягом 5 днів та Орципол – по 1 таблетці 3 або 2 рази на день (залежно від маси тіла) протягом наступних 10 днів, є ефективним та може бути рекомендований для емпіричної терапії поєднаних уражень сечостатевої системи, спричинених протозойними інвазіями (трихомонадами різних видів) та мікроорганізмами, що асоційовані з БВ з хронічним перебігом, у жінок фертильного віку та їхніх статевих партнерів.

ВИСНОВКИ

1. За допомогою методу полімеразної ланцюгової реакції у реальному часі проведено спеціальне дослідження біологічного матеріалу, взятого з сечостатевої систе-

ми 198 хворих з ППСШ з хронічним перебігом – жінок фертильного віку та їхніх статевих партнерів-чоловіків. Наявність протозойних інвазій сечостатевої системи встановлено у 88 (44,4%) обстежуваних пацієнтів. У 77 (38,8%) з них було виявлено трихомонади: *Trichomonas tenax* – у 41 (20,7%), *Pentatrichomonas hominis* – у 28 (14,1%), *Trichomonas vaginalis* – у 8 (4%). *Giardia lamblia* була виявлена в 11 (5,6%) пацієнтів.

2. Зроблено припущення про певну роль *Trichomonas tenax*, *Pentatrichomonas hominis*, а також *Giardia lamblia* у виникненні та/або перебігу запальних захворювань сечостатевої системи людини.

3. У 92% обстежених пацієнтів, у яких діагностували протозойну інвазію сечостатевої системи, було виявлено збільшення показників мікрофлори, асоційованої з БВ.

4. Проведено лікування поєднаних уражень сечостатевої системи, спричинених трихомонадами різних видів та мікроорганізмами, що асоційовані з БВ, у 56 пацієнтів з ППСШ з хронічним перебігом. Як етіотропні препарати послідовно використовували Секнідокс по 2 таблетки 1 раз на день протягом 5 днів та Орципол – по 1 таблетці 3 або 2 рази на день (залежно від маси тіла) протягом наступних 10 днів.

5. У результаті проведеного за запропонованим методом лікування у 54 (96,4%) осіб групи дослідження було досягнуто елімінацію трихомонад. Повної нормалізації рівня мікрофлори, асоційованої з БВ, досягнуто у 31 (57,4%) пацієнта. Значне зменшення кількості цієї мікрофлори відбулось у решти 23 (42,6%) пацієнтів.

6. Запропонований оригінальний метод лікування є ефективним, має задовільну переносимість та може бути рекомендований для емпіричної терапії поєднаних уражень сечостатевої системи, спричинених протозойними інвазіями (трихомонадами різних видів) та мікроорганізмами, що асоційовані з БВ з хронічним перебігом, у жінок фертильного віку та їхніх статевих партнерів.

Протозойные инвазии мочеполовой системы в сочетании с возбудителями бактериального вагиноза у женщин фертильного возраста и их половых партнеров П.В. Федорич

Изучение протозойных инвазий мочеполовой системы, которые протекают в сочетании с поражениями, вызванными микроорганизмами, которые ассоциированы с бактериальным вагинозом, у женщин фертильного возраста и их половых партнеров-мужчин является перспективным направлением современной медицины. Развитие данного направления может способствовать значительному повышению уровня диагностического обследования больных с инфекциями, передающимися преимущественно половым путем, и улучшению эффективности их лечения.

Цель исследования: выявление сочетанных поражений мочеполовой системы трихомонадами разных видов или лямблиями и микроорганизмами, которые ассоциированы с бактериальным вагинозом (БВ), у женщин фертильного возраста и их половых партнеров-мужчин с инфекциями, передающимися преимущественно половым путем (ИППП), с хроническим течением, а также проведение их лечения.

Материалы и методы. Проведено специальное исследование биоматериала, взятого из мочеполовой системы женщин фертильного возраста и их половых партнеров-мужчин с ИППП с хроническим течением. Всего обследовано 198 больных. Использован метод ПЦР, амплификатор ДТ-96, набор реагентов Фемофлор-16, праймеры для выявления *Trichomonas vaginalis*, *Trichomonas tenax*, *Pentatrichomonas hominis* и *Giardia lamblia*.

Результаты. Наличие протозойных инвазий мочеполовой системы установлено у 88 (44,4%) дообследованных пациентов. У

77 (38,8%) из них выявлены трихомонады: *Trichomonas tenax* – у 41 (20,7%), *Pentatrichomonas hominis* – у 28 (14,1%), *Trichomonas vaginalis* – у 8 (4%). *Giardia lamblia* была выявлена у 11 (5,6%) пациентов. У 92% обследованных пациентов с протозойной инвазией в мочеполовой системе было выявлено увеличение показателей микрофлоры, ассоциированной с БВ.

Проведено лечение сочетанных поражений мочеполовой системы, вызванных трихомонадами разных видов и микроорганизмами, ассоциируемыми с БВ, в котором в качестве этиотропных препаратов последовательно использовали Секнидокс по 2 таблетки 1 раз в день в течение 5 дней и Орципол – по 1 таблетке 3 или 2 раза в день (в зависимости от массы тела) в течение следующих 10 дней у 56 пациентов с хроническими ИППП. В результате проведенного лечения была достигнута элиминация трихомонад у 54 (96,4%) пациентов исследуемой группы. Полной нормализации уровня микрофлоры, ассоциированной с БВ, достигнуто у 31 (57,4%) пациента. Значительное уменьшение количества такой микрофлоры отмечено у остальных 24 (42,6%) пациентов.

Заключение. Предложенный оригинальный метод лечения является эффективным, имеет удовлетворительную переносимость и может быть рекомендован для эмпирической терапии сочетанных поражений мочеполовой системы, вызванных протозойными инвазиями (трихомонадами разных видов) и микроорганизмами, ассоциируемыми с бактериальным вагинозом, у женщин фертильного возраста и их половых партнеров-мужчин с инфекциями, передающимися преимущественно половым путем, с хроническим течением. Сделано предположение про определенную роль данных возбудителей в возникновении и/или течении заболеваний мочеполовой системы.

Ключевые слова: *Trichomonas vaginalis*, *Trichomonas tenax*, *Pentatrichomonas hominis*, *Giardia lamblia*, инвазии, фертильный возраст.

Protozoynye invasion of urogenital system in combine with bacterial vaginosis agents by women of fertile age and their sexual partners
P.V. Fedorich

Study of protozoynny invasions of the urogenital system with combination of microorganisms which are associated with bacterial vaginosis by women of fertile age and their sexual partners men is perspective direction of modern medicine. The development of this direction can increase the level of diagnostic inspection of patients by transmissible mainly sexual way infections and improve of efficiency of their treatment.

The objective: exposure of combine defeats of urogenital system with different kinds of trichomonas or lamblias and microorganisms which are associated with bacterial vaginosis, for the women of fertile age and their sexual partners – men. All patients have infections, transmissible mainly sexual way with a chronic process and their treatment.

Materials and methods. The special research of biomaterial, taken from the urogenital system of women of fertile age and their sexual partners-men, patients infections, transmissible mainly sexual way with a chronic process is conducted. 198 patients were inspected in clinic. Used the method of PCR, amplifier of DT-96, reagents of «Femoflor-16», praymeris for the indication of Trichomonas vaginalis, Trichomonas tenax, Pentatrichomonas hominis and Giardia lamblia.

Results. Protozoynny invasions of the urogenital system determined at 88 (44,4%) of patients. At 77 (38,8%) from them determined the

different kinds of trichomonades: Trichomonas tenax – at 41 (20,7%), Pentatrichomonas hominis – at 28 (14,1%), Trichomonas vaginalis – at 8 (4%). Giardia lamblia determined from 11 patients (5,6%). For 92% inspected patients with a protozoal invasions were determined the increasing of indexes of microflora, associated with bacterial vaginosis. The treatment of combine pathology of urogenital system which are caused different kinds trichomonades and microorganisms, which associated with BV, were conducted with etiotropic therapy. Seknidox used 2 tablets one time per day during 5 days. Orzipol used 1 tablets 3 or 2 times per a day (depending on weight) during 10 days.

In research took part 56 patients with chronic ITSW. By 54 patients (96,4%) were eliminated of trichomonas. The normalization microflora's level is attained for a 31 (57,4%) patient.

Decrease of microflora's, which associated with BV is marked by 24 patients (42,6%).

Conclusions. This original method of treatment, is effective, has satisfactory bearableness and can be recommended for empiric therapy of combined pathology of urogenital system, caused of protozoynny invasions (different kinds of trichomonas) and microorganisms, associated with bacterial vaginosis, for the women of fertile age and their sexual partners with chronic infections, transmissible mainly sexual way. This agents have a certain role in development of diseases of the urogenital system.

Key words: Trichomonas vaginalis, Trichomonas tenax, Pentatrichomonas hominis, Giardia lamblia, invasion, fertile age.

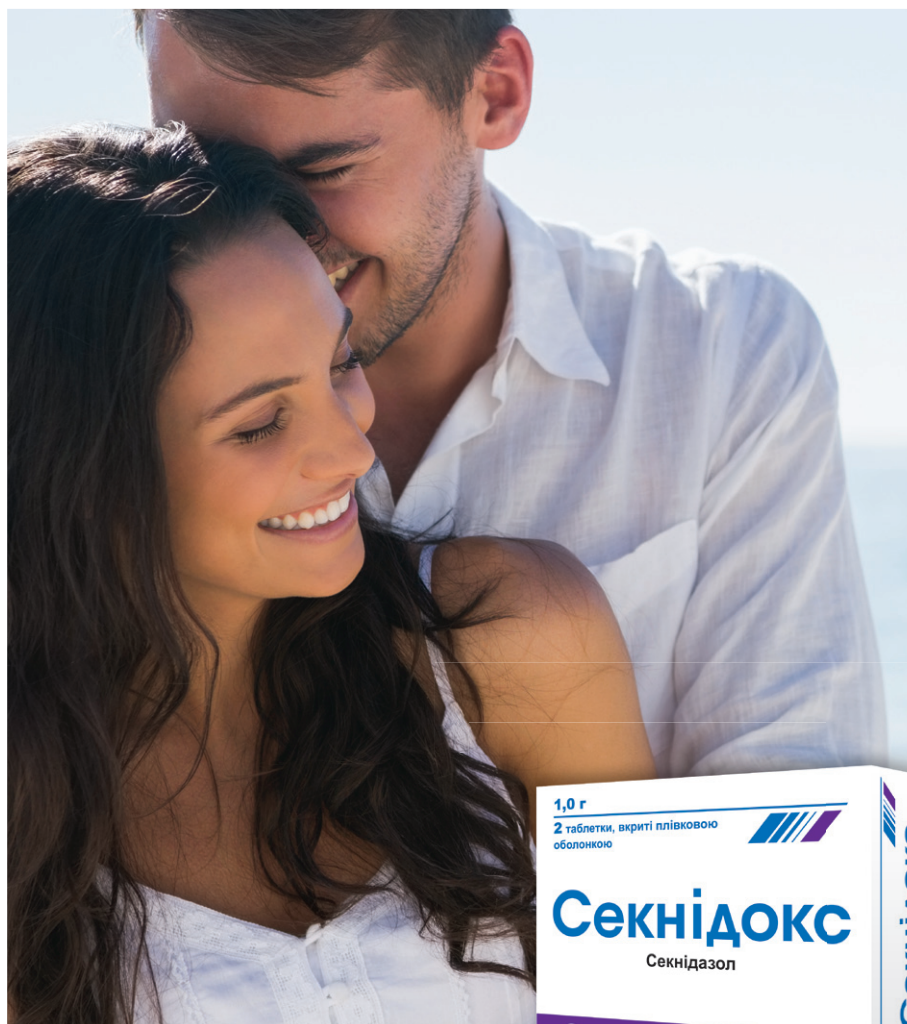
Сведения об авторе

Федорич Павел Владимирович – Кафедра военной общей практики - семейной медицины Украинской военно-медицинской академии, 01015, г. Киев, ул. Московская, 45/1, дом. 33; тел.: (067) 220-45-52. E-mail: pvf9@meta.ua

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Арнольди Э.К. Хронический простатит. – Ростов н/Д: «Феникс», 1999. – 320 с.
2. Бочкарев Е.Г. Актуальные вопросы диагностики урогенитального трихомониаза / Е.Г. Бочкарев, Ю.В. Сергеев, В.М. Копыглов, Д.В. Рюмин // Иммунопатология, аллергология, инфектология. – 2000. – № 4. – С. 77–87.
3. Бочкарев Е.Г. Место ПЦР в диагностике инфекций, передающихся половым путем / Е.Г. Бочкарев, Ю.В. Сергеев // Иммунопатология, аллергология, инфектология. – 2003. – № 3. – С. 112–116.
4. Быков А.С. Атлас по медицинской микробиологии, вирусологии и иммунологии – 2-е изд. / А.С. Быков, А.А. Воробьев, В.В. Зверев и др. – М.: ООО «Медицинское информационное агентство», 2008. – 340 с.
5. Вікіпедія [Електронний ресурс] / Режим доступу: https://uk.wikipedia.org/wiki/Паразитарна_інвазія.
6. Горчаков Д.А. Патогенетические особенности урогенитального трихомониаза в гендерном аспекте [Текст]: Дис. ... канд. мед. наук / Д.А. Горчаков. – Саратов, 2014. – 134 с.
7. Гуштин А.Е. Молекулярно-генетическое исследование клинического материала с использованием праймеров к различным участкам генома Trichomonas Vaginalis и различным видам царства Protozoa / А.Е. Гуштин, П.Г. Рыжих, Л.А. Березина, Л.Б. Куляшова, Н.С. Махлай // Молекулярная диагностика. Том III. Раздел 14. Инфекции органов репродукции. – М., 2010. – С. 204–207.
8. Дашук А.М. Венерические болезни (Инфекционные болезни, передающиеся половым путем): руководство / А.М. Дашук, Б.Р. Петров. – Х.: С.А.М., 2009. – 294 с.
9. Каминский В.В. Современные подходы к терапии бактериальных вагинозов / В.В. Каминский, А.А. Саханова, М.В. Зеленская. – К., 2007. – 30 с.
10. Каминский В.В. Современный взгляд на проблему лечения бактериального вагиноза / В.В. Каминский, Т.А. Одинокоз, В.В. Суменко // Мистецтво лікування. – 2007. – № 7. – С. 28–29.
11. Концепція загальнодержавної цільової програми розвитку системи спеціалізованої медичної допомоги пацієнтам із захворюваннями шкіри та інфекціями, що передаються статевим шляхом, на період до 2020 року // Український журнал дерматології, венерології, косметології. – 2016. – № 1 (60). – С. 7–13.
12. Куцевляк В.Ф. Характеристика сопутствующей микрофлоры у больных пародонтитом с инвазией ротовых трихомонад / В.Ф. Куцевляк, Ю.В. Лактин // Вісник Сумського державного університету. – Суми, 2006. – № 2.
13. Неймарк С.Л. Дискуссионные проблемы диагностики и лечения трихомонадной инфекции / С.Л. Неймарк, О.С. Неймарк // Асоціація акушерів-гінекологів України. – 2014. – № 1–2. – С. 236–239.
14. Мавров І.І. Уніфікація лабораторних методів дослідження в діагностиці захворювань, що передаються статевим шляхом / І.І. Мавров, О.П. Белозоров, Л.С. Тацька. – Х.: Факт, 2000. – 120 с.
15. Мавров І.І. Половые болезни: Рук-во для врачей, интернов, студентов / И.И. Мавров. – Х.: Факт, 2002. – 788 с.
16. Пат.107910 Україна, МПК C12/Q 1/68 (2006.01), C12/Q 1/04 (2006.01), C12/N 15/11 (2006.01). Спосіб визначення присутності Trichomonas tenax у досліджуваному зразку та набір праймерів для його здійснення / Федорич П.В., Зелений С.Б. – заявники та патентовласники. – а201407161; заявл. 25.06.2014; опубл. 25.02.15, Бюл. № 4.
17. Пат.110759 Україна, МПК C12/Q 1/68 (2006.01), C12/Q 1/04 (2006.01), C12/N 15/11 (2006.01), C12/R 1/90 (2006.01). Спосіб визначення присутності Pentatrichomonas hominis у досліджуваному зразку та набір праймерів для його здійснення / Федорич П.В., Зелений С.Б. – заявники та патентовласники. – а201501255; заявл. 16.02.2015; опубл. 10.02.16, Бюл. №3.
18. Пат.110767 Україна, МПК C12/Q 1/68 (2006.01), C12/Q 1/04 (2006.01), C12/N 15/11 (2006.01), C12/R 1/90 (2006.01). Спосіб визначення присутності Giardia lamblia у досліджуваному зразку та набір праймерів для його здійснення / Федорич П.В., Зелений С.Б. – заявники та патентовласники. – а201505750; заявл. 11.06.2015; опубл. 10.02.16, Бюл. №3.
19. Раздольская Н.В. Диагностическое значение цитоморфологических, культуральных и иммуногенных свойств Trichomonas vaginalis: Автореф. дисс. // ФГОУ ВПО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» Министерства обороны РФ. – Санкт-Петербург, 2009.
20. Савичева А. М. Лабораторная диагностика урогенитального трихомониаза: Методические рекомендации / А.М. Савичева [и др.]. – СПб.: Н-Л, 2011. – 36 с.
21. Туркевич О.Ю. Комплексно-дифференційний підхід до діагностики ЗПСШ у хворих з деякими рецидивуючими урогенітальними інфекціями (трихомоніаз, хламідіоз, бактеріальний вагіноз) / О.Ю. Туркевич, О.О. Сизон // Укр. журн. дерматології, венерології, косметології. – 2009. – № 1. – С. 90–93.
22. Федорич П.В. Порівняння ефективності діагностики трихомоніазу за культуральним методом та методом полімеразної ланцюгової реакції з використанням праймерів для виявлення Trichomonas vaginalis, Trichomonas tenax та Pentatrichomonas hominis / П.В. Федорич, С.Б. Зелений, О.А. Садовська, К.В. Дудікова // Український журнал дерматології, венерології, косметології. – К., 2017. – № 1 (64). – С. 65–69.
23. Федорич П.В., Примак А.В., Коновалова Т.С. Бактеріальний вагіноз: сучасний погляд на проблему. Раціональна терапія та реабілітаційні заходи щодо способу життя пацієнток / Український журнал дерматології, венерології, косметології. – 2013. – № 3 (50). – С. 86–94.
24. Федорич П.В. Обґрунтування та апробація оригінального способу взяття біологічного матеріалу з метою адаптації діагностичного Фемофлор-16 для кількісної детекції анаеробної та мікроаерофільної мікрофлори сечостатевої системи чоловіків / Федорич П.В. – Український

Останнє покоління 5-НІМЗ¹



secnidazole

Секнідокс



Противпротозойний препарат з антибактеріальною дією

❖ БАКТЕРИЦИДНА ДІЯ²
грампозитивні анаероби
грамнегативні анаероби

❖ ПРОТИПРОЗОЙНА ДІЯ
Trichomonas vaginalis, *Entamoeba histolytica*,
Giardia lamblia

¹Дюдюк А.Д., Поліон Н.М., Горбунцов В.В. Комплексне лікування хворих на трихомоніаз з застосуванням сучасного антипротозойного препарату Секнідазолу. ДУ «Дніпро петровська медична академія МОЗ України» // Дерматологія. Косметологія. Сексологія. – 2012.
²Інструкція для медичного застосування препарату Секнідокс.

Секнідокс. Склад: діюча речовина: secnidazole; 1 таблетка містить секнідазолу 1,0 г. **Фармакотерапевтична група.** Противпротозойні засоби. Похідні нітроїмідазолу. Код АТС P01A B07. **Показання.** Трихомонадні уретрити та вагініти (спричинені *Trichomonas vaginalis*); бактеріальний вагіноз; амебіаз кишечнику (спричинений *Entamoeba histolytica*); амебіаз печінки (спричинений *Entamoeba histolytica*); лямбліоз (спричинений *Giardia lamblia*). **Противпоказання.** Гіперчутливість до секнідазолу та інших похідних імідазолу; органічні захворювання ЦНС; вагітність і період годування груддю. **Побічні реакції.** Секнідокс легко переноситься, але можлива поява побічних ефектів: з боку травної системи: порушення травлення, нудота біля у ділянці шлунка «металевий» присмак у роті, плоскі, стоматит. Мені розповсюджені: з боку системи кровотоку: помірне зменшення лейкоцитів. Алергічні реакції: кропив'янка. **Категорія відпуску.** За рецептом. **Виробник.** «ЛАБОРАТОРІЯ БЕЙЛІНКРЕАТ», Франція. **Заявник.** «ЮРІД МЕДИЦИН ЛТД», Грузія. **ЗАТВЕРДЖЕНО** Наказ МОЗ України №919 від 01.09.2016 р. РП №УА/11744/01/01. Інформація надана скорочено. З повною інформацією про препарат можна ознайомитися в інструкції для медичного застосування препарату. Інформація для медичних та фармацевтичних працівників, а також для розповсюдження в рамках спеціалізованих заходів з медичної тематики. Інформація про рецептурний лікарський засіб для професійної діяльності спеціалістів у галузі охорони здоров'я.



WORLD MEDICINE
Pharmaceutical Company

Тел.: (044) 495 25 30 / e-mail: info@worldmedicine.ua

www.worldmedicine.ua

науково-медичний молодіжний журнал. – 2012. – № 2. – С. 155–158.

25. Федорич П.В. ФЕМОФЛОР-16 – тест-система для етіологічної діагностики бактеріального вагіноза / П.В. Федорич, О.М. Слободянюк, Т.С. Базиль, Ю.В. Бройде, Ю.В. Полшкова // Тези доповідей Наукової конференції молодих вчених Української військово-медичної академії, м. Київ, 23–24 квітня. – 2010. – С. 40–41.

26. Федорич П.В., Примаєв А.В., Конавалова Т.С. Бактеріальний вагіноз: сучасний погляд на проблему. Раціо-

нальна терапія та реабілітаційні заходи щодо способу життя пацієнток / Український журнал дерматології, венерології, косметології. – 2013. – № 3 (50). – С. 86–94.

27. Adu-Sarkodie Y., Oropo B.K., Crucitti T., et al. Lack of evidence for the involvement of rectal and oral trichomonads in the aetiology of vaginal trichomoniasis in Ghana. *Sex Transm Infect* 2007; 83:130–132.

28. Centers of Disease Control and Prevention. Sexually transmitted diseases treatment guidelines / *MMWR*. – 2015. – Vol. 64. – № 3. – P. 72–75.

29. Crucitti T., Abdellati S., Ross D.A., et al. Detection of Pentatrichomonas hominis DNA in biological specimens by PCR. *Lett Appl Microbiol* 2004; 38:510–516.

30. Di Benedetto M.A., Di Piazza F., Amodio E., Taormina S., Romano N., Firenze A. Prevalence of sexually transmitted infections and enteric protozoa among homosexual men in western Sicily (south Italy). *J Prev Med Hyg*, 2012, 53, 181–185.

31. Eschenbach D.A., Davick P.R., Williams B.L., Klebanoff S.J., Young-Smith K. And Critchlow C.M. et al. Prevalence of hydrogen peroxide-producing *Lactobacil-*

lus species in normal women and women with bacterial vaginosis. *J Clin Microbiol*. – 1989. – Vol. 27. – P. 251–256.

32. Karnaky J., *JAMA*, 1937, 108,24.

33. Hart G.J., Elford J. Sexual risk behaviour of men who have sex with men: emerging patterns and new challenges. *Curr Opin Infect Dis*, 2010, 23(1), 39–44. doi: 10.1097/QCO.0b013e328334feb1.

34. Ojonoma O.L. A review of sexually transmitted diseases (STDs) of parasitic origin: The case of giardiasis. *African Journal of Biotechnology*, 2008, 7 (25), 4979–4981.

Стаття постуила в редакцію 25.09.2018

Опыт применения препарата Полижинакс в лечении вульвовагинитов, вызванных аэробной и смешанной микрофлорой

В.Е. Радзинский, И.М. Ордянец, О.С. Побединская, Е.В. Зыков

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский университет дружбы народов» Министерства образования и науки Российской Федерации, Москва, Россия

РОССИЙСКИЙ ВЕСТНИК АКУШЕРА-ГИНЕКОЛОГА 1, 2016

Цель исследования: оценка эффективности и комплаентности применения препарата Полижинакс в лечении вульвовагинитов, вызванных аэробной и смешанной микрофлорой, у женщин репродуктивного возраста.

Материалы и методы. В исследование включены 36 женщин репродуктивного возраста с диагнозами «аэробный вульвовагинит» и «смешанный вульвовагинит». Исследование выполнено в соответствии с международными нормативами и правилами GCP. Полижинакс назначался по 1 капсуле интравагинально перед сном в течение 12 дней. Эффективность терапии оценивали по клиническим данным, результатам расширенной кольпоскопии, рН-метрии, состоянию микробиоценоза влагалища путем определения основных групп условно-патогенных микроорганизмов методом количественной полимеразной цепной реакции в реальном масштабе времени.

Результаты. Установлено, что патогенетически обоснованное назначение комбинации двух антибиотиков широкого спектра действия и антимикотика позволило проводить поливалентное лечение без негативного воздействия антибиотиков на нормальную микрофлору влагалища. На основании клинических данных обоснована эффективность 12-дневного курса лечения как наиболее оптимального для полной элиминации возбудителей и снижения частоты рецидивов. Действуя избирательно на факультативно-анаэробные микроорганизмы (*Enterobacterium* spp., *Streptococcus* spp., *Staphylococcus* spp.), Полижинакс не вызывает элиминации *Lactobacillus* spp., способствует подавлению роста аэробной микрофлоры и созданию оптимальных условий для роста собственной лактофлоры, обеспечивая колонизационную резистентность вагинального биотопа и повышая общую эффективность лечения.

Заключение. Полижинакс является препаратом выбора для лечения вульвовагинитов, вызванных аэробной и смешанной микрофлорой, у пациенток репродуктивного возраста.

Ключевые слова: женщины репродуктивного возраста, вульвовагинит, аэробная и смешанная микрофлора, лечение, Полижинакс.

В настоящее время наблюдается тенденция к ежегодному росту воспалительных заболеваний женских половых органов, которые нередко имеют длительное рецидивирующее течение с хронизацией воспалительного процесса [1]. Инфекции нижних отделов половых путей составляют 57,6% в структуре всех инфекционно-воспалительных заболеваний [2].

По данным современных исследователей, в составе вагинального микробиоценоза могут присутствовать более 60 фенотипов микроорганизмов, но их набор является относительно постоянным, если женщина остается здоровой на протяжении значительного времени. Ученые неоднократно пытались доказать самостоятельную этиологическую роль

различных условно-патогенных микроорганизмов в развитии вульвовагинитов. Однако попытки поиска моновозбудителей воспалительных процессов мочевого тракта, вызванных условно-патогенными микроорганизмами, были в дальнейшем опровергнуты исследователями, обнаружившими те же микроорганизмы у практически здоровых женщин. Таким образом, в литературе накапливалось все больше данных о полимикробном характере инфекционно-воспалительных заболеваний урогенитального тракта [3].

На протяжении последних 50 лет несколько раз происходило изменение терминологии («гемофильный вагинит», «коринебактериальный вагинит», «гарднереллезный вагинит», «бактериальный вагиноз», «аэробный вагинит»), вследствие чего и по сей день среди специалистов существуют споры относительно классификации бактериальных вагинитов. Одни авторы склонны трактовать бактериальный вагиноз как неспецифический воспалительный процесс, ставя знак равенства между этим заболеванием и неспецифическим вагинитом. Другие исследователи считают бактериальный вагиноз дисбактериозом влагалища – самостоятельной нозологической формой. Относительно этиологии данного заболевания среди специалистов также нет единого мнения [4]. Однако в настоящее время большинством исследователей неспецифический бактериальный вагинит рассматривается как воспалительное заболевание, при котором изменяется соотношение строгих анаэробов к аэробам, т.е. происходит замена анаэробных видов лактобацилл, преобладающих в норме, на аэробные бактерии. По данным А. Fan и соавт. [8], аэробный вагинит был выявлен у 23,7% пациенток. В 58% случаев аэробный вагинит сочетался с другими инфекциями, такими, как вульвовагинальный кандидоз – в 30% случаев, трихомонадный вагинит – в 25% и бактериальный вагиноз – в 45%.

В последние годы появились убедительные данные о том, что полимикробные патологические состояния могут быть связаны не только с патогенными (*Neisseria gonorrhoeae*, *Trichomonas vaginalis*, *Chlamydia trachomatis*, *M. genitalium*), но и с условно-патогенными (аэробными, факультативно- и облигатно-анаэробными) микроорганизмами. При таких заболеваниях, как уретрит, вагинит и цервицит, отчетливо прослеживается тенденция к увеличению содержания факультативно-анаэробных и аэробных микроорганизмов. Кроме того, изменяется соотношение строгих анаэробов и аэробов, при котором выделяются преимущественно представители семейств *Enterobacteriaceae* и *Micrococcaceae*. К группе микроорганизмов, не входящих в состав нормобиоценоза, ряд исследователей относят и *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Listeria monocytogenes* [5]. Данные микроорганизмы могут вызывать различные воспалительные заболевания урогенитального тракта, однако их присутствие в составе микробиоценоза может не сопровождаться клинической симптоматикой.

Ведущим звеном в терапии вульвовагинитов, вызванных условно-патогенными микроорганизмами, является назначение антибактериальных препаратов. Однако в связи с чрезвычайно широким, а порой и бесконтрольным применением системных антибиотиков во всех областях медицины, в том числе и в гинекологии, во многих странах мира в последние годы наблюдается тенденция к значительному росту устойчивости представителей аэробной микрофлоры к некоторым антибактериальным препаратам, что создает большие сложности в лечении пациенток с воспалительными процессами. Кроме того, доступность лекарственных средств в аптечной сети и связанная с этим распространенность самолечения является одной из издержек современного мира, не только дискредитирующей многие эффективные и научно обоснованные методы, но и снижающей возможности правильного подбора терапии в связи с изменением реакции организма на тот или иной препарат и, в частности, с изменением микробиоценоза влагалища [6].

Существенное место в структуре инфекций нижних отделов половых путей занимают неспецифические бактериальные вульвовагиниты, для лечения которых неоправданно широкое распространение получили антибактериальные препараты для местного применения, содержащие метронидазол и клиндамицин [2]. Действие указанных препаратов приводит к подавлению анаэробных возбудителей, что может стать причиной колонизации слизистой оболочки влагалища аэробными условно-патогенными микроорганизмами (кишечной палочкой, энтерококками, стрептококками, золотистым стафилококком). Кроме того, по имеющимся данным, большое количество рецидивов, возникающих в различные сроки после применения некоторых препаратов этой группы, в ряде случаев сохраняется и даже усугубляется дефицитом индигенной лакто- и бифидофлоры влагалища. Таким образом, в настоящее время остаются нерешенными вопросы этиологической значимости условно-патогенной микрофлоры, диагностических критериев неспецифических (аэробных) вульвовагинитов, а отсутствие регламентирующих документов по лечению пациенток с неспецифическими воспалительными процессами урогенитального тракта часто приводит к безуспешности применяемой терапии.

В данных условиях при лечении вульвовагинитов, вызванных аэробной и смешанной микрофлорой, предпочтительнее отдавать локальным комбинированным препаратам, обладающим широким спектром действия в отношении нескольких видов микроорганизмов, без риска системного действия на организм. Необходимо учитывать также и то, что бактериальные вагиниты, вызванные аэробной инфекцией, характеризуются значительным снижением качества жизни подавляющего большинства женщин – у 95,6% [7].

В назначениях акушеров-гинекологов локальные препараты комплексного действия занимают первое место в категории противомикробных препаратов для лечения гинекологических заболеваний [7]. К таким препаратам относится Полижинакс – вагинальные капсулы, выпускаемый фармацевтической компанией «Лаборатория Иннотек Интернациональ» (Франция).

В состав препарата входят: неомицина сульфат (35 000 МЕ) – аминогликозид широкого спектра действия, активный в отношении большинства грамположительных и грамотрицательных микроорганизмов (*Staphylococcus aureus*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Corynebacterium* spp., *Escherichia coli*, *Enterobacter* spp., *Haemophilus influenzae*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus vulgaris*, *Serratia* spp., *Salmonella* spp., *Shigella* spp., *Yersinia* spp.), полимиксина В сульфат (35 000 МЕ) – полипептидный антибиотик с широким спектром действия в отношении грамотрицательных бактерий (*E.coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterobacter*, *Haemophilus* spp.,

Klebsiella pneumoniae), нистатин (100 000 МЕ) – противогрибковый антибиотик из группы полиенов, активный в отношении грибов рода *Candida*.

А.М. Савичева, Е.В. Рыбина [5], оценивая действие препарата Полижинакс на микроорганизмы, выделенные из влагалища женщин, в опыте *in vitro* получили его высокую эффективность против большинства грамотрицательных и грамположительных бактерий, а также против дрожжеподобных грибов рода *Candida*. Все лактобациллы (19 штаммов), выделенные из влагалища женщин, были резистентны к антибактериальным компонентам, входящим в состав препарата [5].

Мы провели клиническое исследование по оценке эффективности препарата Полижинакс в лечении вульвовагинитов, вызванных аэробной и смешанной микрофлорой.

Цель исследования: оценить эффективность и комплаентность применения препарата Полижинакс в лечении вульвовагинитов, вызванных аэробной и смешанной микрофлорой, у женщин репродуктивного возраста.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование включены 36 женщин репродуктивного возраста с диагнозами «аэробный вульвовагинит» и «смешанный вульвовагинит». Исследование выполнено в соответствии с международными нормативами и правилами GCP (Good Clinical Practice).

При первичном обращении пациентки предъявляли жалобы на обильные выделения из половых путей, зуд, жжение. При гинекологическом осмотре и расширенной кольпоскопии у всех пациенток имели место гиперемия и отек слизистой оболочки влагалища, шейки матки и вульвы той или иной степени выраженности.

Группа стратифицирована на начальном этапе исследования (0-й визит) по следующим клиническим признакам: наличие и характер выделений, зуд, боль, жжение, гиперемия слизистых оболочек, а также по результатам лабораторных – рН-метрия, полимеразная цепная реакция (ПЦР) в реальном масштабе времени – методов исследования, что позволило объективно оценить влияние препарата Полижинакс на водородный показатель кислотности (рН) влагалищной среды и титр лактобактерий.

Критериями включения в исследование являлись: возраст женщин от 18 до 45 лет, отсутствие специфических возбудителей или микроорганизмов с доказанной резистентностью к Полижинаксу: *Neisseria gonorrhoeae*, *Tr. vaginalis*, *Chlamydia anaerobia*, *Streptococcus agalactiae* (стрептококки группы В); отсутствие беременности; отсутствие указаний на наличие аллергии к антибиотикам/ингредиентам препарата Полижинакс.

Критериями исключения были: наличие беременности или лактации, острые или хронические воспалительные (в стадии обострения) заболевания малого таза, сопутствующие ИППП (с манифестными проявлениями), повышенная чувствительность или индивидуальная непереносимость препарата.

Пациентки, удовлетворяющие критериям включения, подвергались тщательному общему медицинскому обследованию не позже чем за 2–3 дня до начала лечения. Оценивали общее состояние больных и какие-либо имеющиеся отклонения от нормы, которые регистрировались в индивидуальной регистрационной карте.

Препарат Полижинакс, предназначенный для настоящего исследования, использовался только в соответствии с инструкцией по его медицинскому применению и данным протоколом. Полижинакс назначался пациенткам по 1 капсуле интравагинально вечером перед сном. Курс терапии продолжался 12 дней. В процессе лечения и через 2–3 дня после его окончания (2-й визит) для оценки эффективности и

безопасности проводимой терапии изучали клинические признаки и симптомы вульвовагинита: гиперемию, отек, болезненность, наличие/отсутствие патологических выделений. Системную противовоспалительную и антимикотическую терапию на фоне лечения препаратом Полижинакс не проводили.

Эффективность терапии оценивали по следующим параметрам: динамике общего состояния и самочувствия пациенток, данным расширенной кольпоскопии, рН-метрии, оценке микробиоценоза влагалища путем определения основных групп условно-патогенных микроорганизмов методом количественной ПЦР в реальном масштабе времени. Набор реагентов Фемофлор включал: смесь для ПЦР-амплификации, специфичную для всех бактерий (общая бактериальная масса), смесь, специфичную для лактобактерий (*Lactobacillus* spp.), и смеси, специфичные для условно-патогенных микроорганизмов.

Статистическая обработка результатов осуществлялась с помощью программы Statistica 8,0. Применялись непараметрические методы.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Всем пациенткам проводили гинекологический осмотр и клиническую диагностику вульвовагинита до лечения и после него. По нашим данным, клинические симптомы аэробного вульвовагинита типичны, хотя и не позволяют достоверно судить о предполагаемом возбудителе заболевания. 32 (88,9%) пациентки жаловались на наличие выделений с запахом, 22 (61,1%) – зуда и жжения и 30 (83,3%) – дискомфорт. Чаще встречались пациентки с обильными выделениями – 17 (47,2%), нежели с умеренными – 16 (44,4%) и скудными – 3 (8,3%). Преобладал творожистый характер выделений – 22 (61,1%), реже наблюдались слизистые – 7 (19,4%) и гнойные – 7 (19,4%) выделения.

При динамическом контроле отмечено изменение клинической картины и субъективных ощущений (изменение характера белей, уменьшение и исчезновение раздражения, зуда, жжения). Через 24 ч после начала приема препарата улучшение в виде исчезновения боли, зуда и жжения отмечали 9 (25%) пациенток, через 48 ч – 16 (44,4%), через 72 ч – 12 (33,3%). Иначе говоря, в течение первых двух суток после начала лечения у большинства пациенток отмечалось клиническое улучшение. Конечная оценка эффективности применения препарата произведена на 12-е сутки от начала лечения. К концу лечения ни одна пациентка не предъявляла жалоб на зуд и жжение. Творожистые выделения после проведения терапии приобрели характер слизистых. Таким образом, только на основании клинических данных обоснована эффективность 12-дневного курса лечения как наиболее оптимального для полной элиминации возбудителей и снижения частоты рецидивов при аэробном и смешанном вульвовагинитах.

Нами не получены какие-либо патогномоничные кольпоскопические признаки урогенитальных инфекций. Относительно редко мы обнаруживали гиперемию слизистой оболочки влагалища и вульвы – у 16 (44,4%) пациенток, симптом «манной крупы» – у 17 (47,2%), признаки эндоцервицита – у 10 (27,8%); у 9 (25%) больных в экзоцервиксе определялись участки цилиндрического эпителия, что позволило трактовать данные изменения как эктопию. По данным контрольной кольпоскопии отмечено улучшение состояния слизистой оболочки влагалища и шейки матки (уменьшение отечности, сосудистого рисунка, гиперемии). Побочные реакции на фоне терапии не выявлены ни у одной пациентки.

Данные микробиологического исследования (рис. 1) перед началом лечения были представлены: *Candida albicans* – у 24 (66,7%) пациенток; *Streptococcus* spp. – у

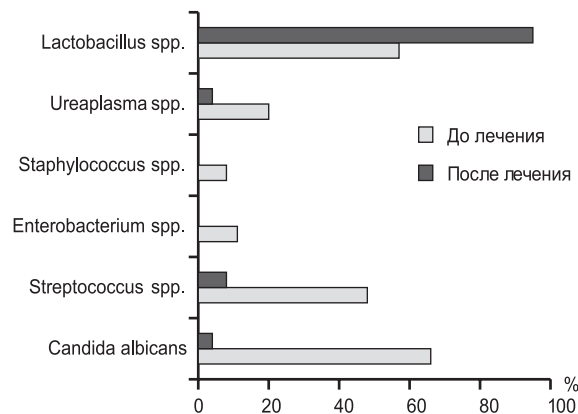


Рис. 1. Результаты микробиологического исследования у обследованных пациенток до и после лечения

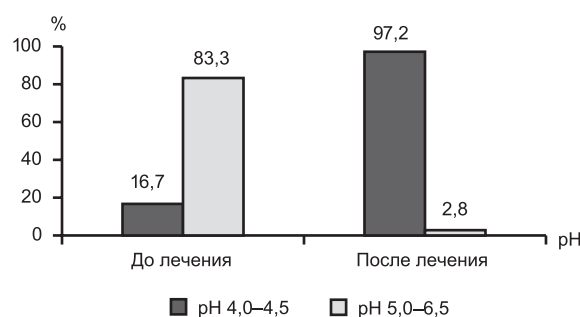


Рис. 2. pH влагалищной среды у обследованных пациенток до и после лечения

17 (47,2%); *Enterobacterium* spp. – у 4 (11,1%); *Staphylococcus* spp. – у 3 (8,3%); *Ureaplasma* spp. – у 7 (19,4%) пациенток. У 14 (38,9%) пациенток одновременно выявлены два или три возбудителя, т.е. отмечался смешанный вагинит. Под влиянием препарата Полижинакс произошла полная элиминация аэробной и грибковой микрофлоры. Важно отметить, что наряду с элиминацией факультативно-анаэробной флоры, препарат не оказывал влияния на уровень *Lactobacillus* spp. До лечения медиана концентраций *Lactobacillus* spp. составила 2×10^5 ГЭ/мл* (до лечения относительный Lg (N/ОБМ) у 29 пациенток составил 57–75%, а у 7–6–8%), а замещающие лактофлору факультативно-анаэробные микроорганизмы – 2×10^8 ГЭ/мл у всех обследованных пациенток. После лечения медиана концентраций *Lactobacillus* spp. увеличилась до $5,5 \times 10^7$ ГЭ/мл у 23 пациенток. Относительный Lg (N/ОБМ) составил 80–95%, а факультативно-анаэробные микроорганизмы достигли 0 ГЭ/мл ($p < 0,0001$).

В наших исследованиях (рис. 2) до лечения показатель pH составил 4,0–4,5 – у 6 (16,7%) пациенток, pH 5,0–6,5 – у 30 (83,3%), pH 7,0 и более не определен ни у одной пациентки, в то время как после лечения показатель pH составил 4,0–4,5 у 35 (97,2%) пациенток и у 1 (2,8%) пациентки pH >4,5. Значительное снижение pH влагалищной среды у 97,2% пациенток после лечения создает оптимальные условия для роста лактобактерий, что совпадает с мнением Е.Ф. Киры и соавторов [3]: «Чтобы делиться, лактобактериям необходим оптимальный уровень pH (кислый 3,8–4,2)...»

* ГЭ/мл – геном-эквивалент/мл – одна из единиц измерения концентрации микроорганизмов в ПЦР-диагностике.

Таким образом, применение комбинации двух антибиотиков широкого спектра действия и антимикотика в составе препарата Полижинакс позволяет проводить поливалентное лечение без негативного воздействия антибиотиков на нормальную микрофлору влагалища.

ВЫВОДЫ

1. Воздействуя избирательно на факультативно-анаэробные микроорганизмы (*Enterobacterium* spp., *Streptococcus* spp., *Staphylococcus* spp.), Полижинакс не вызывает элиминации *Lactobacillus* spp., способствует подавлению роста аэробной, грибковой микрофлоры и

созданию оптимальных условий для роста собственной лактофлоры, обеспечивая колонизационную резистентность вагинального биотопа, коррекцию биохимических параметров влагалищной среды (восстановление оптимальных значений pH) и повышая общую эффективность лечения.

2. В нашем исследовании применение препарата не вызвало нежелательных явлений и характеризовалось высокой комплаентностью.

3. Исследование показало, что Полижинакс является препаратом выбора для лечения вульвовагинитов, вызванных аэробной и смешанной микрофлорой.

Experience with Polygynax used in the treatment of vulvovaginitis caused by the aerobic and mixed microflora

V.E. Radzinsky, I.M. Ordiyants, O.S. Pobedinskaya, E.V. Zykov

The objective: to evaluate the efficiency and compliance with Polygynax treatment for vulvovaginitis caused by the aerobic and mixed microflora in reproductive-aged women.

Patients and methods. The investigation enrolled 36 reproductive-aged women diagnosed with aerobic and mixed vulvovaginitis. It was conducted in accordance with international standards and GCP guidelines. A polygynax vaginal capsule was given before bedtime for 12 days. Therapeutic efficiency was evaluated by clinical, expanded colposcopic, and pH-metry findings, and the status of vaginal microbiocenosis, by determining the major groups of opportunistic microorganisms using a real-time quantitative polymerase chain reaction assay.

Results. It was established that the pathogenetically sound use of a combination of two broad-spectrum antibiotics and an antimycotic agent enabled polyvalent treatment with no negative effects of the antibiotics on the normal vaginal microflora. On the strength of clinical findings, the authors substantiated the efficiency of a 12-days treatment cycle as the most optimal method to completely eliminate pathogens and to reduce recurrence rates. Acting selectively on facultative anaerobic bacteria (*Enterobacterium* spp., *Streptococcus* spp., *Staphylococcus* spp.), Polygynax failed to eliminate *Lactobacillus* spp. and promoted the suppression of aerobic microbial growth and the creation of optimal conditions for the growth of proper lactoflora, ensuring the colonization resistance of a vaginal biotope and enhancing the total efficiency of treatment.

Conclusion. Polygynax is the drug of choice for treating vulvovaginitis caused by the aerobic and mixed microflora in reproductive-aged women. The authors declare no conflicts of interest.

Key words: reproductive-aged women, vulvovaginitis, aerobic and mixed microflora, treatment, Polygynax.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Довлетханова Э.Р., Абакарова П.Р. Возможность применения комплексных препаратов в лечении вульвовагинитов полимикробной этиологии. Акушерство и гинекология. 2012; 4: 8–11. [Dovletkhanova ER, Abakarova PR. The possibility of using complex drugs in the treatment of polymicrobial vulvovaginitis. *Akusherstvo i ginekologiya*. 2012; 4: 8–11. (In Russ.)].

2. Радзинский В.Е., Ордиант И.М., Побединская О.С., Буянова Н.В. Современные аспекты коррекции дисбиотических нарушений в гинекологической практике. Акушерство и гинекология. 2013; 2: 72–76. [Radzinsky VE, Ordiyants IM, Pobedinskaya OS, Buyanova NV. Current aspects of correction of dysbiotic disorders in gynecologic practice. *Akusherstvo i ginekologiya*. 2013; 2: 72–76. (In Russ.)].

3. Кира Е.Ф., Артымук Н.В., Гайтукиева Р.А., Муслимова С.З. Биоценоз и функциональная активность эпителия влагалища при местном лечении аэробного вагинита полижинаксом и тергином. Журнал акушерства и женских болезней. 2010; 59: 5: 127–135. [Kira EF, Artyumuk NV, Gaitukieva RA, Muslimova SZ. Biocenosis and functional activity of the vaginal epithelium in the topical treatment of aerobic vaginitis by polygynax and tergyan. *Zhurnal akusherstva i zhenskikh boleznei*. 2010; 59: 5: 127–135. (In Russ.)].

4. Кисина В.И. Вагинальные инфекции: клиническое значение и лечение. Дерматовенерология и дерматокосметология. 2011; 1: 28–33. [Kisina VI. Vaginal infections: clinical significance and treatment. *Dermatovenerologiya i dermatokosmetologiya*. 2011; 1: 28–33. (In Russ.)].

5. Савичева А.М., Рыбина Е.В. Оценка действия полижинакса на микроорганизмы, выделенные из влагалища женщин, в опыте in vitro. Российский вестник акушера-гинеколога. 2012; 4: 104–107. [Savicheva AM, Rybina EV. Assessment of the actions of polygynax on the microorganisms isolated from the vagina in vitro experience. *Rossiiskii vestnik akushera-ginekologa*. 2012; 4: 104–107. (In Russ.)].

6. Bohbot J.-M., Sednaoui P., Verriere F. Nystatin-Neomycin-Polymyxin B Combination: Efficacy and

tolerance as 1st-line local treatment of infectious vaginitis. 2014. *Open Journal of Obstetrics and Gynecology*. vol. 04, no. 07, pp. 445-454.

7. Блинов Д.В. Вагинальные инфекции – от диагностики к рациональной комплексной терапии. Акушерство, гинекология и репродукция. 2011; 5: 4: 44–47. [Blinov DV. Vaginal infections – from diagnosis to management of complex therapy. *Akusherstvo, ginekologiya i reproduktsiya*. 2011; 5: 4: 44–47. (In Russ.)].

8. Fan A, Yingly Y, Nv G, Huiying Z, Wang Y, Fengxia X. Aerobic vaginitis and mixed infections: comparison of clinical and laboratory findings. *Archives of Gynecology and Obstetrics*. 2013; (2): 329-335.

ПОЛІЖИНАКС

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

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

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

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

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

Протипоказання. Підвищена чутливість до будь-якого компонента (комбінації компонентів) препарату. Через наявність олії соєвої Поліжинакс протипоказаний пацієнтам з алергією до сої та арахісу.

Застосування у період вагітності або годування груддю. У клінічних дослідженнях Поліжинаксу на даний час не було відзначено та не повідомлялося про випадки виникнення вад розвитку або фетотоксичності. Спостережень за вагітністю, що зазнала впливу цього лікарського засобу, недостатньо, щоб виключити будь-який ризик. Тому застосування препарату у період вагітності можливе лише за призначенням лікаря у тих випадках, коли очікувана користь для матері перевищує потенційний ризик для плода.

Через відсутність даних щодо проникнення препарату у грудне молоко застосування цього препарату слід уникати у період годування груддю.

Спосіб застосування та дози. Дорослим застосовувати інтравагінально ввечері перед сном 1 капсулу на добу. Курс лікування – 12 дб, профілактичний курс – 6 дб. Не слід переривати курс лікування під час менструації.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник. Іннотера Шузі, Франція/Innothera Chouzy, France.

Ефективність нестероїдних протизапальних препаратів під час лікування синдрому хронічного тазового болю

Т.Г. Романенко, О.М. Суліменко

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

Доказова медицина – це підхід до медичної практики, за якого рішення щодо призначення лікувальних, діагностичних чи профілактичних заходів базується на виявлених доказах їхньої ефективності та безпечності.

Мета дослідження: оцінювання ефективності та безпечності застосування нестероїдних протизапальних препаратів (НПЗП) під час лікування хронічного тазового болю у жінок репродуктивного віку.

Матеріали та методи. Під нашим спостереженням перебувала 101 жінка репродуктивного віку з синдромом хронічного тазового болю (СХТБ) на тлі хронічних запальних процесів органів малого таза. Пацієнтки залежно від отриманого лікування випадковим способом були розподілені на дві групи: у 1-й групі (n=54) проводили комплексну антибактеріальну терапію у поєднанні з антиагрегантами, антигіпоксантами, анагетиками; у 2-й групі (n=47) проводили комплексну антибактеріальну терапію у поєднанні з антиагрегантами, антигіпоксантами та НПЗП (Діклосейф®, ректальні супозиторії диклофенаку натрію 100 мг). Критерієм виключення була наявність у пацієнтки ендометріозу.

Під час включення пацієнток у дослідження та через 6 міс після завершення лікування проводили анкетування для визначення наявності больового синдрому, психологічного статусу та якості життя.

Результати. Відзначені позитивна динаміка кількісної та якісної характеристики больового синдрому, а також зниження його інтенсивності у результаті консервативного лікування протягом 6 міс у 2-й групі. Також у 2-й групі отримано статистично достовірні дані зменшення депресії та особистісної тривожності на відміну від показників 1-ї групи.

Результати анкетування пацієнток 2-ї групи після лікування свідчать про покращання всіх компонентів фізичного здоров'я. Статистично значущі відмінності від показників 1-ї групи отримані за шкалою впливу болю на щоденну активність. Крім того, після лікування у пацієнток 2-ї групи відзначені статистично значущі зміни психічного здоров'я та всіх його складових: життєвої активності, соціальної активності, обмеження повсякденної активності через емоційні проблеми.

Заключення. Патогенетично обґрунтоване використання НПЗП (Діклосейф®, ректальні супозиторії диклофенаку натрію 100 мг) у комплексному лікуванні пацієнток із СХТБ дозволяє досягти значного покращання показників якості життя за рахунок корекції больового синдрому.

Ключові слова: синдром хронічного тазового болю, лікування, нестероїдні протизапальні препарати.

Актуальність синдрому хронічного тазового болю (СХТБ) у жінок зумовлена зниженням якості життя, порушеннями психосоматичного стану, депресією, соціальною дезорієнтацією. Усе це у більшості випадків є більш значущим, ніж фізичні страждання. Біль є однією з основних причин, що змушують звернутися по медичну допомогу. Згідно з даними ВООЗ, частота таких звернень варіюється від 11 до 40% [5].

Хронічний тазовий біль (ХТБ) – поширена проблема, що зачіпає 1 із 6 жінок, частота її коливається від 10 до 39%, згідно з даними різних авторів. За даними ВООЗ, більше 60% жінок звертаються до гінеколога через тазовий біль щорічно [5–7]. Причини виникнення ХТБ різноманітні: гінекологічні захворювання – 70–75%, екстрагенітальні захворювання – 20–25%, психічні порушення – 1%, самостійне нозологічне значення – 1,5%.

Факторами ризику формування ХТБ є недостатня ефективність раніше проведеного лікування основного захворювання, недовраховання супутньої екстрагенітальної патології, порушення антиноцицептивної системи. Формування хронічного больового синдрому відбувається за відсутності своєчасного і достатнього купірування гострого болю. У цьому випадку відбувається зниження порогу больової чутливості, активується ноцицептивна система. Хронічний больовий синдром у всіх випадках призводить до негативних змін з боку вищої нервової діяльності (пізнавальної та поведінкової функцій), а також здійснює негативний вплив на емоційний стан людини та її статеве життя [2, 3]. СХТБ поєднується з різноманітними психоемоційними розладами та зниженням якості життя. У гінекологічній практиці ХТБ може розвиватися як наслідок:

- ендометріозу,
- застійних явищ у малому тазі,
- спайкового процесу,
- наявності інфекції,
- патології придатків матки,
- порушень з боку сечівника,
- наявності циститу та інтерстиціального циститу.

Крім того, ХТБ характерний для численних больових синдромів, у які топічно залучені різні ділянки малого таза:

- уретрального;
- сечоміхурового;
- вагінального;
- вестибулярного;
- вульварного;
- кліторального;
- сороміцького;
- аноректального;
- вульводинії [1, 10].

Сучасні принципи лікування ХТБ базуються на використанні етіотропної, патогенетичної та симптоматичної терапії.

Серед широкого спектра та різноманіття асортименту лікарських засобів, що використовуються у сучасній гінекології, важливе місце посідають нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП). Зважаючи, що значна кількість гінекологічних захворювань супроводжується больовим синдромом різного ступеня (від помірного до надзвичайно інтенсивного), анагетичний ефект НПЗП під час проведення комплексної терапії має велике значення.

За твердженням А.П. Зильбера (1984), «біль – складний коктейль чутливості тіла і стану духу в даний момент, попе-

редніх звичок, виховання, культури, світогляду». Проте практичного лікаря поряд із психологічними чинниками цікавлять фізіологічні і патогенетичні механізми, знання яких допомагає у здійсненні воістину божественної функції – тамуванні болю. В організмі немає таких функціональних систем, які не залучалися б до дії больового синдрому. Біль, фігурально кажучи, руйнує організм. Тому призначення лікарських препаратів, що мають анальгетичні властивості, не є тільки симптоматичним, а цілком патогенетично обґрунтовано.

Застосування НПЗП при СХТБ усуває причину больових відчуттів, нормалізує локальні біохімічні процеси в тканинах, що оточують больові рецептори, знімає біль, тобто відповідає всім принципам сучасної терапії.

Мета дослідження: оцінювання ефективності та безпечності застосування НПЗП під час лікування хронічного тазового болю у жінок репродуктивного віку.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

На клінічній базі кафедри акушерства та гінекології № 1 НМАПО імені П.Л. Шупика МОЗ України під нашим спостереженням перебувала 101 жінка репродуктивного віку із СХТБ на тлі хронічних запальних процесів органів малого таза. Пацієнтки із СХТБ залежно від отриманого лікування випадковим способом були розподілені на дві основні групи:

- у 1-й групі (n=54) проводили комплексну антибактеріальну терапію у поєднанні з антиагрегантами, антигіпоксантами, анальгетиками;
- у 2-й групі (n=47) проводили комплексну антибактеріальну терапію у поєднанні з антиагрегантами, антигіпоксантами та НПЗП (Дікloseйф®, ректальні супозиторії диклофенаку натрію 100 мг).

До складу Дікloseйфу входить диклофенак натрію 100 мг, який чинить виражену анальгетичну та протизапальну дію. Він є інгібітором простагландинсинтетази (циклооксигенази). Початкова доза становить 100–150 мг/добу. У разі тривалої терапії достатньо дози 100 мг/добу. Призначали препарат у формі ректальних супозиторіїв на ніч (добова доза 100 мг).

Критерієм виключення була наявність у пацієнтки ендометріозу.

У групу контролю для оцінювання показників якості життя було включено 34 пацієнтки без больового синдрому та ознак гінекологічної патології при задовільному загальному стані.

Під час включення пацієнток у дослідження та через 6 міс після завершення лікування проводили анкетування для визначення вираженості больового синдрому, психологічного статусу та якості життя. Були використані:

- візуальна аналогова шкала (ВАШ) для кількісного оцінювання болю (Visual Analogue Scale Pain Intensity Assessment): початкова точка лінії – біль відсутній (0 балів), кінцева – нестерпний біль (10 балів);
- опитувальник Мак-Гілла (McGill Pain Questionnaire, MPQ) для якісного оцінювання болю.

Під час інтерпретації результатів використовуються:

- ранговий індекс болю (розраховується) для сенсорної та афективної шкал;

- тест Спілбергера – Ханіна (СХ) – для оцінювання реактивної та особистісної тривожності: до 30 балів – низька тривожність; 31–44 бали – помірна; 45 балів та більше – виражена тривожність;

- шкала депресій Центру епідеміологічних досліджень США (Center for Epidemiologic Studies Depression Scale): до 18 балів – відсутні депресивні розлади; 19–25 балів – легкі депресивні розлади; 26 балів та більше – виражена депресія;

- шкала оцінювання депресії Бека (Beck Depression Inventory): до 9 балів – відсутні депресивні симптоми; 10–15 балів – легка депресія (субдепресія); 16–19 балів – помірна депресія; 20–29 балів – виражена депресія (середньої тяжкості); 30–63 бали – тяжка депресія; окремо оцінюють дані за когнітивно-афективною субшкалою та субшкалою соматичних проявів депресії.

Опитувальник SF-36 (Health Status Survey) для оцінювання якості життя дає можливість проаналізувати 4 компоненти фізичного здоров'я (Physical Health – PH):

- стан фізичного здоров'я (Physical Functioning – PF),
- вплив фізичного здоров'я на повсякденну діяльність (Role-Physical Functioning – RP),
- вплив болю на повсякденну активність (Bodily Pain – BP),
- загальний стан здоров'я (General Health – GH),
- 4 компоненти психічного здоров'я (Mental Health – MH):
 - життєва активність (Vitality – VT),
 - соціальна активність (Social Functioning – SF),
 - обмеження повсякденної активності через емоційні проблеми (Role-Emotional – RE),
 - психічне здоров'я (MH).

Показники кожної шкали варіюються від 0 до 100 балів, де 100 балів – це повне здоров'я.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Середній вік жінок в основних групах становив 35,4±4,2 року, у групі контролю – 37,1±2,3 року. У всіх жінок основних груп больовий синдром діагностований та був основною скаргою. Від моменту звернення пацієнток зі скаргами на біль у нижніх відділах живота пройшло 4,8±0,6 року.

Протягом цього часу жінки спостерігалися в акушерів-гінекологів (у середньому 9,3±1,6 візиту). За період спостереження пацієнтки в амбулаторних умовах пройшли від 2 до 9 курсів лікування (у середньому 6,8±1,2 курсу). Під час лікування 45 пацієнток (80,4%) отримували антибактеріальну терапію за відсутності критеріїв запалення, 32 (57,1%) – НПЗП, 17 (30,4%) – комбіновані оральні контрацептиви, 18 (32,1%) – різноманітні фізіотерапевтичні процедури, 15 (26,8%) – знеболювальні засоби. Після проведення призначених курсів лікування була відзначена нетривала позитивна динаміка. У подальшому при повторних зверненнях із подібними симптомами у 39 (69,6%) випадках знову призначали аналогічну схему лікування. Кількісна та якісна характеристика больового синдрому, а також динаміка його інтенсивності у результаті лікування представлені у табл. 1.

У результаті лікування відзначено позитивну динаміку всіх показників в обох основних групах. Консервативне лікування протягом 6 міс у 2-й групі було достатньо ефективним.

Таблиця 1

Динаміка інтенсивності болю в обстежених пацієнток із СХТБ, бали

Метод оцінювання	1-а група, n=54		2-а група, n=47	
	До лікування	Після лікування	До лікування	Після лікування
ВАШ	7,59±0,38	4,23±0,34*	7,63±0,39	2,71±0,25**
Опитувальник Мак-Гілла	27,14±5,18	14,85±4,86*	28,09±6,13	9,54±2,74**

Примітки: * – статистично значущі відмінності показників до та після лікування (p<0,05);

** – статистично значущі відмінності показників після лікування між групами (p<0,05).

Таблиця 2

Динаміка показників тривожності та депресії у пацієнток із СХТБ, бали

Метод оцінювання	1-а група, n=54		2-а група, n=47	
	До лікування	Після лікування	До лікування	Після лікування
<i>Тест Спілбергера – Ханіна:</i>				
Реактивна тривожність	40,20±6,54	32,40±5,32*	42,80±5,27	29,30±5,71 ^{**}
Особистісна тривожність	45,90±5,32	42,30±2,18	47,40±5,01	32,80±3,21 ^{**}
Шкала депресії Центру епідеміологічних досліджень	27,20±3,87	23,40±3,14	28,30±5,33	12,40±2,13 ^{**}
Шкала депресії Бека	16,90±2,98	12,50±2,67	17,90±2,13	6,50±1,76 ^{**}

Примітки: * – статистично значущі відмінності показників до та після лікування (p<0,05);

** – статистично значущі відмінності показників після лікування між групами (p<0,05).

Таблиця 3

Показники якості життя в основних групах та групі контролю до лікування, бали

Показник	Основна група, n=101	Контрольна група, n=34
PF	71,20±6,02*	95,50±6,80
RP	70,10±9,98*	90,20±4,90
BP	59,30±8,76*	97,10±7,40
GH	47,70±9,06*	81,90±5,30
VT	47,30±7,94*	72,30±7,90
SF	52,90±8,63*	88,30±7,60
RE	35,30±4,59*	75,50±6,90
MH	57,70±8,53*	74,40±7,50
PH	52,30±3,73	55,60±6,20
MH	36,70±2,79*	46,80±5,30

Примітка: * – Статистично значущі відмінності показників між основною групою та контрольною (p<0,05).

Таблиця 4

Показники якості життя у пацієнток із СХТБ до та після лікування, бали

Показник	1-а група, n=54		2-а група, n=47	
	До лікування	Після лікування	До лікування	Після лікування
PF	70,90±6,42	82,60±6,89*	71,50±5,68	87,90±8,23*
RP	69,80±9,31	80,20±10,31*	70,40±8,89	80,56±9,59*
BP	59,10±9,98	72,90±8,34*	59,60±8,70	84,23±9,81 ^{**}
GH	48,10±9,79	63,60±5,93*	47,30±8,36	64,30±6,63*
VT	46,10±8,91	51,70±6,58	48,70±7,38	60,90±7,34 ^{**}
SF	52,60±8,67	57,80±7,76	53,30±8,09	79,62±8,59 ^{**}
RE	35,60±4,54	37,90±3,63	34,80±5,41	69,20±7,89 ^{**}
MH	57,40±8,69	57,90±5,63	58,10±7,63	70,10±4,75 ^{**}
PH	52,20±4,09	55,10±3,61	52,50±3,84	54,10±3,14
MH	36,50±2,91	35,90±4,35	36,90±2,72	46,10±2,39 ^{**}

Примітки: * – статистично значущі відмінності показників до та після лікування (p<0,05);

** – статистично значущі відмінності показників після лікування між групами (p<0,05).

Під час оцінювання рівня тривожності та депресії після лікування було виявлено достовірні відмінності між пацієнтками досліджуваних груп (табл. 2).

Слід зазначити, що результати нашого дослідження підтверджені численними літературними даними про суттєву роль психологічного компонента у патогенезі та перебігу СХТБ: у таких пацієнток показники депресії та рівня тривожності виходять за межі нормативних. У 1-й групі відзначено зниження рівня реактивної тривожності, однак достовірних відмінностей щодо рівня депресії та особистісної тривожності не виявлено. У 2-й групі у результаті лікування виявлені

статистично достовірні покращання всіх досліджуваних параметрів. Крім того, у 2-й групі відзначені статистично достовірні дані зменшення депресії та особистісної тривожності на відміну від показників 1-ї групи. Результати анкетування, проведеного до лікування, свідчать про більш низькі показники якості життя в основних групах за всіма шкалами фізичного та психологічного компонента здоров'я порівняно з даними контрольної групи.

Оскільки вихідні дані показників у групах не мали статистично достовірних відмінностей, ми приводимо середнє значення для основних груп (табл. 3).

Сумарний показник фізичного компонента здоров'я достовірно не відрізняється від такого у групі контролю. Згідно з даними анкетування пацієнок 1-ї групи, після проведеного лікування спостерігалось достовірне покращання показників фізичного здоров'я: фізичного функціонування (PF), обмеження фізичної активності через біль (RP), інтенсивності болю (BP) та загального стану здоров'я (GH) (табл. 4). Психічне здоров'я у пацієнок 1-ї групи залишилось на низькому рівні: жодна з його складових не мала достовірних відмінностей від показників до лікування, що пов'язано, на нашу думку, з відсутністю корекції психоемоційних розладів.

Результати анкетування пацієнок 2-ї групи після лікування також свідчать про покращання всіх компонентів фізичного здоров'я (див. табл. 4). Статистично значущі відмінності від показників 1-ї групи отримані за шкалою впливу болю на щоденну активність (BP). Крім того, після лікування у 2-й групі у пацієнок зафіксовано статистично значущі зміни психічного здоров'я та усіх його складових: життєвої активності (VT), соціальної активності (SF), обмеження повсякденної активності через емоціональні проблеми (RE) та психічного здоров'я (MH).

У зіставленні результатів лікування між групами наявна достовірна відмінність на користь 2-ї групи за п'ятьма

шкалами: вплив болю на щоденну активність (BP), життєва активність (VT), соціальна активність (SF), обмеження повсякденної активності через емоційні проблеми (RE) та психічне здоров'я (MH). Показник психологічного компонента здоров'я (MH) також достовірно вищий у 2-й групі.

ВИСНОВКИ

1. Синдром хронічного тазового болю (СХТБ) часто діагностують у соціально активних жінок репродуктивного віку. Він спричинює тяжку соціальну дезадаптацію і значно погіршує якість життя пацієнок. При СХТБ до фізичних чинників часто приєднуються психоемоційні фактори, які посилюють дію один одного, тим самим впливаючи на результат лікування.

2. Традиційний підхід до лікування тазового болю не завжди дозволяє ліквідувати больовий синдром. Тому необхідні нові підходи до лікування СХТБ, зокрема на підставі вивчення психоемоційного стану пацієнок та аналізу якості життя.

3. Патогенетично обгрунтоване використання нестероїдних протизапальних препаратів (Діклосейф®, ректальні супозиторії диклофенаку натрію 100 мг) у комплексному лікуванні пацієнок із СХТБ дозволяє досягти значного покращання показників якості життя за рахунок корекції больового синдрому.

Эффективность нестероидных противовоспалительных препаратов при лечении синдрома хронической тазовой боли Т.Г. Романенко, О.Н. Сулименко

Доказательная медицина – это подход к медицинской практике, при котором решение о назначении лечебных, диагностических или профилактических мероприятий базируется на установленных доказательствах их эффективности и безопасности.

Цель исследования: оценка эффективности и безопасности применения нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) при лечении хронической тазовой боли у женщин репродуктивного возраста.

Материалы и методы. Под нашим наблюдением находилась 101 женщина репродуктивного возраста с синдромом хронической тазовой боли (СХТБ) на фоне хронических воспалительных процессов органов малого таза. Пациентки в зависимости от полученного лечения случайным образом были разделены на две группы: в 1-й группе (n=54) проводили комплексную антибактериальную терапию в сочетании с антиагрегантами, антигипоксантами, анальгетиками; во 2-й группе (n=47) проводили комплексную антибактериальную терапию в сочетании с антиагрегантами, антигипоксантами и НПВП (Диклосейф®, ректальные супозитории диклофенака натрия 100 мг). Критерием исключения было наличие у пациентки эндометриоза. При включении пациенток в исследование и через 6 мес после завершения лечения проводили анкетирование для определения наличия болевого синдрома, психологического статуса и качества жизни.

Результаты. Отмечены положительная динамика количественной и качественной характеристики болевого синдрома, а также снижение его интенсивности в результате консервативного лечения в течение 6 мес во 2-й группе. Также во 2-й группе отмечены статистически достоверные данные уменьшения депрессии и личностной тревожности в отличие от показателей 1-й группы. Результаты анкетирования пациенток 2-й группы после лечения свидетельствуют об улучшении всех компонентов физического здоровья. Статистически значимые различия показателей 1-й группы получены по шкале влияния боли на ежедневную активность. Кроме того, после лечения во 2-й группе у пациенток отмечены статистически значимые изменения психического здоровья и всех его составляющих: жизненной активности, социальной активности, ограничение повседневной активности из-за эмоциональных проблем.

Заключение. Патогенетически обоснованное использование НПВП (Диклосейф®, ректальные супозитории диклофенака натрия 100 мг) в комплексном лечении пациенток с СХТБ позволяет достичь значительного улучшения показателей качества жизни за счет коррекции болевого синдрома.

Ключевые слова: синдром хронической тазовой боли, лечение, нестероидные противовоспалительные препараты.

The effectiveness of non-steroidal anti-inflammatory drugs in the treatment of chronic pelvic pain syndrome T.G. Romanenko, O.M. Sulimenko

Evidence-based medicine is an approach to medical practice in which the decision on the appointment of therapeutic, diagnostic or preventive measures is based on the evidence of their effectiveness and safety.

The objective: assessment of the effectiveness and safety of the use of NSAIDs in the treatment of chronic pelvic pain in women of reproductive age.

Materials and methods. Under our supervision, there were 101 women of reproductive age with chronic pelvic pain syndrome (CPPS) on the background of chronic inflammatory processes of the pelvic organs. Patients, depending on the received treatment, were randomly divided into two groups: Group I (n=54) – complex antibiotic (AB) therapy was conducted in combination with antiplatelet agents, antihypoxants, analgesics; Group II (n=47) – complex antibiotic (AB) therapy was performed in combination with antiplatelet agents, antihypoxants and NSAIDs (DICLOSAFE, diclofenac sodium 100 mg). The exclusion criterion was the presence of an endometriosis in a patient.

When patients were included in the study and 6 months after the completion of the treatment, a questionnaire was conducted to determine the severity of the pain syndrome, psychological status and quality of life.

Results. Positive dynamics of quantitative and qualitative characteristics of the pain syndrome, as well as dynamics of its intensity as a result of conservative treatment for 6 months in group II, was noted. Also, in group II, statistically significant data on the reduction of depression and personal anxiety are noted, in contrast to the indicators of group I.

The results of the questionnaire of patients in group II after treatment indicated improvement of all components of physical health. Statistically significant differences with the indicators of Group I were obtained on the scale of the effect of pain on daily activity (BP). In addition, after treatment in the II group, the patients showed statistically significant changes in mental health and all its components: vital activity (VT), social activity (SF), limitation of daily activity due to emotional problems (RE) and mental health I (MH).

Conclusion. Pathogenetically grounded use of NSAIDs (DICLOSAFE suppositories) in the complex treatment of patients with CPPS allows to achieve a significant improvement in quality of life indicators due to the correction of pain syndrome.

Key words: chronic pelvic pain syndrome, treatment, nonsteroidal anti-inflammatory drugs.

Сведения об авторах

Романенко Тамара Григорьевна – Национальная медицинская академия последипломного образования имени П. Л. Шупика МЗ Украины, 04112, г. Киев, ул. Дорогожицкая, 9; тел.: (067) 721-96-19. *E-mail: romanenko.tmr@gmail.com*

Сулименко Ольга Николаевна – Национальная медицинская академия последипломного образования имени П. Л. Шупика МЗ Украины, 04112, г. Киев, ул. Дорогожицкая, 9

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Ананьева Л. Рациональна терапія болю – комбінація анальгетиків // Ліки України. – 2005. – № 2 (91). – С. 81–82.
2. Рыбалка А.Н., Миклин О.П., Камилова И.К., Косолапова Н.В., Прочан Е.Н., Гудзь О.В. Варикозная болезнь вен малого таза как причина хронической тазовой боли //Таврический медико-биологический вестник. 2015. – Т. 18, № 1 (69).
3. Коренная В.В. НПВП в лечении пациенток с первичной дисменореей. Гинекология. – 2015; 01: 55–58
4. Синчихин С.П., Мамиев О.Б., Степанян Л.В., Эльдерова К.С., Магалян О.Г. Некоторые современные аспекты воспалительных заболеваний органов малого таза. Consilium Medicum. 2015; 06: 73–76.
5. Engeler DS, Baranowski AP, Dinis-Oliveira P, et al. The 2013 EAU guidelines on chronic pelvic pain: is management of chronic pelvic pain a habit, a philosophy, or a science? 10years of development. Eur. Urol. 2013; 64: 431–439
6. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. The initial management of chronic pelvic pain (Green-top Guideline No. 41). London: Royal College of Obstetricians and Gynaecologists, May 2012.
7. Williams AC, Eccleston C, Morley S. Psychological therapies for the management of chronic pain (excluding headache) in adults (review). Cochrane Database Syst Rev 2012; 2: CD007407.
8. Hannah Twiddy, Natalie Lane, Rajiv Chawla, Selina Johnson, Alison Bradshaw, Shaireen Aleem, Lucinda Mawdsley. The development and delivery of a female chronic pelvic pain management programme: a specialised interdisciplinary approach. British Journal of Pain 2015, Vol. 9(4) 233–240
9. Maria Beatriz Ferreira Gurian, Omero Benedicto Poli Neto, Julio Cesar Rosa e Silva, Antonio Alberto Nogueira, and Francisco Jose Candido dos Reis Reduction of Pain Sensitivity is Associated with the Response to Treatment in Women with Chronic Pelvic Pain. Pain Medicine, May 2015; 16: 849–854.
10. Andrews J, Yunker A, Reynolds W, et al. Noncyclic Chronic Pelvic Pain Therapies for Women: Comparative Effectiveness. Rockville, MD: Agency for Healthcare Research and Quality; 2012. AHRQ Publication No. 11(12)-EHC088-EF.
11. Maria T. Chao, Priscilla D. Abercrombie, Sanae Nakagawa, Lee A. Learman, Miriam Kuppermann. Prevalence and Use of Complementary Health Approaches among Women with Chronic Pelvic Pain in a Prospective Cohort Study. Pain Medicine 2015; 16: 328–340.

Статья поступила в редакцию 25.09.2018

Тактика хірургічного лікування міоми матки у жінок з порушенням репродуктивної функції

О.О. Літвак, А.А. Довгань

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

Мета дослідження: підвищення ефективності хірургічного лікування міоми матки (ММ) у жінок репродуктивного віку на підставі передопераційного використання спрямованої медикаментозної корекції.

Матеріали та методи. Проведено клініко-лабораторне та функціональне обстеження 130 жінок репродуктивного віку, у 100 з яких була діагностована ММ. До 1-ї групи (основної) увійшли 50 жінок з ММ, у яких додатково використовували як передопераційну підготовку препарат, що містить уліпристалу ацетат, у дозі 5 мг на добу протягом 12 тиж. До 2-ї групи (порівняння) увійшли також 50 жінок з ММ, які отримували передопераційну підготовку гестагенами. До контрольної групи включено 30 жінок аналогічного репродуктивного віку без гінекологічної патології.

Результати. Упровадження у клінічну практику передопераційної підготовки препарату уліпристалу ацетату з подальшим комбінованим оперативним втручанням (гістеро- та лапароскопія) в один етап з накладанням ендоскопічних швів на стінку матки під гістероскопічним контролем сприяє зниженню інтраопераційної крововтрати, зменшенню об'єму інфузійної терапії та ранньому відновленню фертильної функції пацієнток.

Заключення. Використання удосконаленого нами алгоритму дозволить підвищити ефективність лікування безплідності у жінок з міомою матки.

Ключові слова: міома матки, безплідність, хірургічне лікування.

Проблему хірургічного лікування міоми матки (ММ) висвітлено у великій кількості вітчизняних та зарубіжних публікацій, а над її розв'язанням працює багато наукових колективів. Разом із тим, на сьогодні залишається досить багато дискусійних питань, пов'язаних з наслідками перенесеного хірургічного лікування (консервативної міомектомії) у пацієнток з ММ, зокрема із субмукозним розташуванням вузла, від яких залежить прогноз відновлення їхнього репродуктивного здоров'я (РЗ), а саме: строки та об'єктивне оцінювання ступеня відновлення рецептивності та імплантаційної здатності ендометрія, анатомічної та функціональної цілісності матки як репродуктивного органа [1–4, 8].

Беззаперечним є те, що серед багатьох факторів, які визначають ефективність оперативного лікування, провідними є техніка проведення оперативного втручання та застосування сучасних хірургічних технологій.

Однак саме вдосконалення техніки ендоскопічних оперативних втручань, зокрема гістероскопічної міомектомії як «золотого стандарту» лікування субмукозних міом, на жаль, не дало суттєвого покращення ситуації щодо відновлення РЗ жінок з ММ. Ефективність цієї методики висока у разі субмукозних вузлів 0 підкласу (FIGO 2011р.), а резекція субмукозних вузлів I і II підкласу супроводжується високими хірургічними ризиками, у зв'язку з якими у низці випадків повне видалення вузла може бути здійснено лише за умови повторної гістероскопії (двоетапний підхід).

Статистичний аналіз результатів ендоскопічної міомек-

томії свідчить, що повторні оперативні втручання проводять у 55% пацієнток, а вагітність настає після операції лише у 23,5% хворих репродуктивного віку протягом перших 6 міс, у 28% – протягом 1 року, у 14,0% – протягом 3 років, а у 7% клінічних випадків – протягом більш ніж 3 років [4]. З огляду на зазначені труднощі раціональним є проведення передопераційної підготовки, спрямованої на зменшення розмірів і васкуляризації субмукозних вузлів I і II підкласу, що приводить до створення кращих умов для повного їхнього видалення за один етап [4].

Незважаючи на значну кількість наукових публікацій з проблеми ММ, алгоритм тактики хірургічного лікування потребує удосконалення, а дане наукове дослідження дозволить удосконалити саме тактику хірургічного лікування ММ у жінок репродуктивного віку.

Мета дослідження: підвищення ефективності хірургічного лікування ММ у жінок репродуктивного віку на підставі передопераційного використання спрямованої медикаментозної корекції.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Для вирішення поставленої мети було проведено клініко-лабораторне та функціональне обстеження 130 жінок репродуктивного віку, у 100 з яких була діагностована ММ.

До 1-ї групи (основної) увійшли 50 жінок з ММ, у яких додатково використовували як передопераційну підготовку препарат, що містить уліпристалу ацетат (УПА), у дозі 5 мг на добу протягом 12 тиж. До 2-ї групи (порівняння) увійшли також 50 жінок з ММ, які отримували передопераційну підготовку гестагенами. До контрольної групи включено 30 жінок аналогічного репродуктивного віку без гінекологічної патології.

Усі групи, включені у дослідження, були зіставними за віком та основними показниками – станом соматичного здоров'я, вираженістю клінічної симптоматики та перебігом екстрагенітальної патології.

Критерії включення у дослідження:

- письмова інформована згода пацієнтки,
- вік від 20 до 40 років,
- бажання реалізувати фертильну функцію,
- індекс маси тіла (ІМТ) 18–30 кг/м²,
- наявність міоми матки, зокрема з субмукозним розташуванням вузла,
- наявність порушення менструального циклу, зокрема маткових кровотеч,
- розмір матки <16 тиж вагітності.

Критерії виключення із дослідження:

- розмір матки ≥16 тиж вагітності,
- дисфункціональні кровотечі неясної етіології,
- ІМТ ≤18 або ≥30,
- наявність онкопатології будь-якої локалізації в анамнезі,
- кісти яєчників ≥4 см,
- гострі запальні процеси,
- наявність генітального ендометріозу в анамнезі чи на момент дослідження,

Класифікація субмукозних міоматозних вузлів за STEP-W

Критерії	Бали		
	0	1	2
Розмір (Size)	≤20 мм	20–50 мм	≥50 мм
Розташування вузла за третинами порожнини матки (Topography)	Нижня	Середня	Верхня
Ширина основи вузла (Extent on of thebase)	≤1/2	1/2–2/3	≥2/3
Глибина проникнення вузла в міометрій (Penetration)	Знаходиться у порожнині матки	≤50%	≥50%
Стінки матки (Wall)	Передня чи задня	Латеральна	–

Таблиця 2

Оцінювання складності гістероскопічної резекції вузла (рекомендації FIGO)

Оцінка, бали	Група складності	Ступінь складності
0–4	I	Низький
5–6	II	Високий
7–9	III	Гістерорезекція не показана

– наявність тяжкої соматичної та гормональної патології в анамнезі чи на момент дослідження,
 – органічна патологія ЦНС,
 – психічні розлади,
 – злоякісні пухлини на момент дослідження чи в анамнезі,
 – жінки, які вживають препарати з психотропною дією,
 – пацієнтки, які відмовилися підписати інформовану згоду на участь у дослідженні або ті, хто з якоїсь причини висловили бажання вийти з програми дослідження на будь-якому з етапів.

Верифікацію діагнозу проводили згідно з клінічними протоколами, затвердженими МОЗ України. Клінічне, лабораторне та інструментальне обстеження пацієнток проводили амбулаторно за один чи/або три місяці (визначальним фактором була група, до якої входила пацієнтка) та тричі після проведеної міомектомії (під час виписки зі стаціонару, через 1 міс та через 9 міс після оперативного втручання).

Під час обстеження пацієнток з ММ дотримувались класифікацій PALM-COEN та STEP-W, рекомендованих Міжнародною федерацією гінекології та акушерства – FIGO (табл. 1).

Хірургічні втручання у пацієнток виконували у межах протоколів МОЗ України, на базі центру малоінвазивної хірургії Державної наукової установи «Науково-практичний центр профілактичної та клінічної медицини» ДУС. Вибір тактики проведення міомектомії – у два етапи із застосуванням гістеро- та лапароскопії або за альтернативним оптимізованим алгоритмом оперативного лікування – залежав від письмової згоди пацієнтки брати участь у науковому дослідженні (табл. 2).

Усі оперативні втручання проводили із застосуванням комбінованого внутрішньовенного знеболювання та штучної вентиляції легень.

Накладання ендоскопічних швів виконували напівзигнутими голками, використовуючи інтракорпоральну техніку зав'язування вузла. Гістерорезектоскопію проводили резектоскопом (зовнішній діаметр 26-III) із використанням неелектролітних низькомолекулярних розчинів, що нагнітали за допомогою автоматичної помпи.

Під час проведення лапароскопічної міомектомії для екстракції макропрепарату з черевної порожнини використовували морцелятор оригінальної модифікації. Усі пацієнтки груп дослідження з діагностованою анемією (Hb ≤70 г/л) отримували препарати заліза (сульфат заліза 80 мг один раз на добу).

Дослідження макроструктури матки та кровотоку у маткових артеріях проводили методом ультразвукового дослідження (УЗД) із застосуванням кольорового доплерівського картування та енергетичного доплера (ультразвуковий комп'ютерний томограф ACUSON I28-XP) із застосуванням трансвагінального датчика (7,5–8,0 МГц) у ранню фолікулярну фазу (для виключення коливань кровопостачання внутрішніх статевих органів). Повноцінність репарації у зоні рубця на матці оцінювали суб'єктивно за термінами зникнення характерних гіперехогенних артефактів, спричинених синтетичним шовним матеріалом, який у ході оперативного втручання використовували для ушивання ложа видалених вузлів.

Вивчення органного кровотоку матки проводили з визначенням доплерівських спектрограм:
 – максимальна систолічна швидкість кровотоку (МСШК),
 – кінцева швидкість діастолічного кровотоку (КШДК),
 – індекс резистентності (ІР),
 – пульсаційний індекс (ПІ),
 – систоло-діастолічне співвідношення (СДС) [8, 9].

Тканинну перфузію міометрія вивчали за допомогою ультразвукової методики 3D-PDA (Three-dimensional power Dopple rangiography), що входить до програми VOCAL (Virtual Organ Computer-Aided Analysis). У ручному режимі ділянки міометрія вимірювали у сагітальних і фронтальних площинах. Для кожної площини робили 12–20 ехо-зрізів матки. За допомогою програми VOCAL автоматично розраховували об'єм міометрія (мл) та наступні індекси тривимірного енергетичного доплера:

• індекс васкуляризації (VI) – показник, який відображає кількість судин у тканинах і визначається як відсоток кольорових вокселів у певному об'ємі (%);
 • індекс потоку (FI) – показник, котрий відповідає середньому значенню кольору (градація – від 0 до 100 одиниць) та свідчить про середню інтенсивність перфузії;
 • індекс потоку васкуляризації (VFI) – показник, який дозволяє описати як васкуляризацію, так і перфузію у тканинах і визначається як середнє значення кольору всіх вокселів досліджуваного об'єму (градація – від 0 до 100 одиниць).

Для вивчення морфологічних особливостей ендометрія та міоматозної тканини вузлів у тканинах у серійних парафінових зрізах товщиною 4–5 мкм проведено імуногістохімічне дослідження рецепторів естрогену (ДАКО, EP1), прогестерону (ДАКО, PgR636), маркера проліферативної активності Ki-67 (ДАКО, SP6), інгібітору апоптозу Bcl-2 (BCL-2 alpha Ab-1 (100 / D5), а також системи візуалізації EnVision FLEX (ДАКО) з діамінобензидином (ДАБ). Продуктом імуногісто-

хімічних реакцій є дрібні коричневі гранули в ділянках локалізації антигену. Для рецепторів естрогену і прогестерону Ki-67 – це ядра клітин, для Vcl-2 – цитоплазма і ядра клітин. Результати імуногістохімічних реакцій оцінювали за допомогою напівкількісного морфометричного методу.

Окрім клініко-діагностичних та лікувальних методів застосовували медико-соціологічний підхід щодо визначення якості життя пацієнтів (адаптований опитувальник SF-36 – The Medical Outcomes Study 36-Item Short-Form Health Survey). Під час проведення аналізу результатів дослідження використовували статистичний пакет MedCalc.15.2 (MedCalc Software Inc, Broekstraat, Belgium, 2015) і пакет MedStat (Лях Ю.Е., Гурьянов В.Г., 2013).

Під час проведення порівняння показників, виражених у ранговій шкалі, використовували непараметричні статистичні критерії.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Під час проведення аналізу анамнестичних даних пацієнток 1-ї та 2-ї груп встановлено, що їхній середній вік становив $34,0 \pm 1,1$ року, середній вік настання менархе – $13,3 \pm 1,4$ року (від 9 до 18 років). Переважно більшість пацієнток непокоїли ясні, часті та/чи тривалі менструації. Структура порушень менструального циклу співпадала з типовою для субмукозної ММ симптоматикою (малюнок).

Під час дослідження репродуктивного анамнезу встановлено, що тривалість безплідності і ММ у пацієнток 1-ї та 2-ї груп на момент операції коливалася від 1 до 8 років. При цьому 69,2% пацієнток не могли завагітніти понад 3 роки, тоді як про наявність лейоміоми матки у себе більше 3 років знали лише 34,6% жінок.

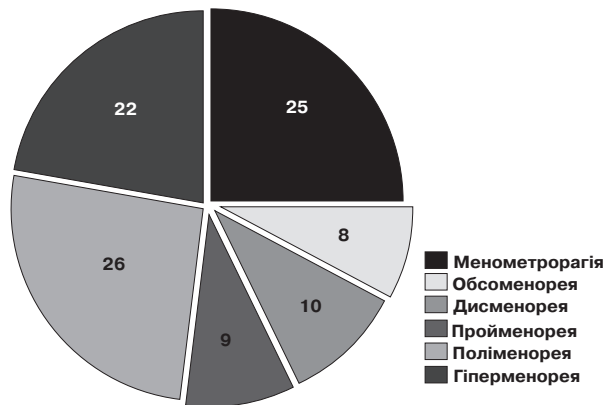
У структурі гінекологічної патології пацієнток, включених у дослідження, вторинну безплідність діагностували частіше за первинну. До моменту операції 67% жінок обох груп вже встигли реалізувати свою репродуктивну функцію. Зокрема, вагітність закінчилася пологами у 45,0%, абортom – у 41,0%, мимовільним перериванням вагітності – у 14,0%. З усіх факторів ризику (ФР) розвитку безплідності лише один чинник, а саме – ММ, був виявлений у 37% жінок, в усіх інших випадках ММ поєднувалася мінімум ще з одним ФР розвитку безплідності.

За результатами обстеження гормонального профілю пацієнток, включених у дослідження, встановлено патологічні його зсуви, що характерно для клінічної картини ановуляторних порушень менструально-оваріального циклу та гіпофізарно-оваріальної регулятивної ланки (43% пацієнток 1-ї групи та 33% – 2-ї групи).

Анамнестично доведено, що для пацієнток, включених у дослідження, консервативна міомектомія була першим оперативним втручанням на органах черевної порожнини – у 89%. У решті випадків пацієнтки мали в анамнезі:

- деструктивне лікування захворювань шийки матки (46%),
- лікувально-діагностичні вишкрібання стінок порожнини матки і каналу шийки матки (33%),
- лапаротомію з приводу патології яєчників, ектопічної вагітності, кесарів розтин і консервативну міомектомію (21%).

Загалом у пацієнток, включених до дослідження, діагностовано поодинокі міоматозні вузли у 68,8% випадків, а множинні – у 31,2%. У середньому у ході оперативного втручання було вилучено $1,5 \pm 0,1$ вузла. У випадках множинної ММ проводили розподілення на домінуючий вузол та міоматозні вузли другого порядку. Домінуючим вважали вузол більшого діаметра, видалення якого і визначало використання того чи іншого методу міомектомії. Також, за даними серійних УЗД і МРТ, доведено значне зменшення розмірів вузлів в основній групі (у середньому в усіх підгрупах 1-ї основної



Структура порушень менструального циклу, %

групи на 25% порівняно з 2-ю групою), а також зменшення болю і скарг, зумовлених ММ, за умови застосування 5 мг УПА у передопераційній терапії.

Результати дослідження продемонстрували припинення менструальних кровотеч у 92,0% випадків у разі вживання 5 мг УПА у пацієнток 1-ї групи порівняно з лише 18,0% у жінок 2-ї групи, які отримували гестагени. При цьому у 76,0% пацієнток 1-ї групи (які отримували 5 мг УПА) кровотеча припинялася вже на восьмий день вживання, а у 2-ї групі такого ефекту було досягнуто лише у 6,0% жінок. Нормалізацію показників гемоглобіну протягом 13 тиж спостерігали у 86,0% пацієнток основної групи, які отримували УПА (5 мг УПА + препарат заліза), рівень гемоглобіну у цих пацієнток становив ≥ 120 г/л.

Середня тривалість гістероскопії становила $26,2 \pm 2,0$ хв, а за наявності вузлів ММ класу I, діаметром 51–60 мм – $38,1 \pm 2,6$ хв відповідно. Оперативне лікування шляхом гістероскопії ММ підкласу I–II, діаметром 61–70 мм відбувалось у два етапи, кожний етап у середньому тривав $35,9 \pm 3,3$ хв. За наявності множинної ММ підкласу I–II, діаметром більше 70 мм оперативне втручання проводили у два етапи: перший етап – гістероскопія, другий етап – лапароскопія (через 3 міс).

Отже, час операції – лапароскопії як другого етапу хірургічного лікування збільшувався прямо пропорційно (від $35,0 \pm 0,9$ хв до $115,9 \pm 5,6$ хв) до діаметра міоматозного вузла від 50 мм до 180 мм (клас ММ II). Під час виконання операції в обох групах здійснювали підрахунок інтраопераційної крововтрати, вона у середньому становила $74,0 \pm 2,3$ мл під час гістероскопії та $434,0 \pm 2,3$ мл – під час лапароскопії.

Ранній післяопераційний період у пацієнток обох груп перебігав без ускладнень, з метою післяопераційного знеболювання використовували ненаркотичні анагетіки. Відновлення фізичної активності у післяопераційний період у пацієнток обох груп відбувалося через 6 год після операції.

Практично у 82% пацієнток 1-ї групи через 1 міс після оперативного втручання на доплерограмі відзначали конверсію нульового і реверсного діастолічного компонента швидкості кровотоку у маткових артеріях (МА), що переважали до початку лікування, на позитивний високоамплітудний діастолічний тип, характерний для судинних систем з низькою резистентністю і хорошим кровопостачанням органів.

У 1-ї групі показники кровотоку в МА через 6 міс після міомектомії характеризувались показниками як у правій, так і у лівій МА, які практично не відрізнялися від відповідних показників групи контролю, тоді як у 2-ї групі відповідні показники нормалізувалися протягом 6 міс після операції (табл. 3).

Про відновлення повноцінного кровопостачання у зоні операційної альтерації матки у пацієнток 1-ї групи через 6 міс після оперативного лікування свідчили достовірно вищі показники перфузії на межі міометрій/ендометрій –VI, FI та

Показники швидкості кровотоку у МА у групах дослідження після міомектомії, М±m

Показник		Динаміка спостереження				Група контролю, n=30
		1-а група, n=50		2-а група, n=50		
		1 міс	6 міс	1 міс	6 міс	
Права МА	МСШК, см/с	27,4±0,99	26,6±0,88	34,6±0,95*	29,0±0,95**	25,6±0,95
	КШДК, см/с	3,66±0,22	3,75±0,22	4,73±0,19*	4,43±0,18**	3,33±0,19
	ІР	0,88±0,02	0,70±0,02	0,93±0,02*	0,75±0,02**	0,65±0,02
	ПІ	2,51±0,32	2,47±0,33	3,54±0,33*	2,56±0,33**	2,460,33
Ліва МА	МСШК, см/с	28,1±0,33	28,1±0,93	36,56±0,33*	30,1±0,93**	27,2±0,33
	КШДК, см/с	3,87±0,19	3,78±0,22	3,95±0,22*	3,33±0,28**	3,75±0,22
	ІР	0,68±0,02	0,66±0,02	0,91±0,22*	0,70±0,02**	0,65±0,02
	ПІ	2,51±0,33	2,43±0,33	3,43±0,31*	3,41±0,33**	2,41±0,33

Примітки: * – рівень достовірності різниці між 1-ю та 2-ю групами, p<0,05;
** – достовірність різниці показника з контрольною групою (p<0,001).

Таблиця 4

Характер перфузії на межі міометрій/ендометрій, М±m

Показник	Динаміка спостереження	
	1-а група, n=50	2-а група, n=50
VI	34,6±0,95*	9,12±0,16
FI	4,73±0,19*	26,4±0,6
VFI	0,93±0,02*	5,32±0,16

Примітка: * – рівень достовірності різниці між групами (p<0,05).

Таблиця 5

Задоволеність лікуванням (за даними анкети), %

Результат лікування	1-а група, n=50	2-а група, n=50
Відмінний	54,0	18,0
Добрий	40,0	60,0
Задовільний	6,0	22,0

VFI (p<0,05) – порівняно з відповідними показниками 2-ї групи (табл. 4).

Основними позитивними результатами наданої хірургічної допомоги є відновлення репродуктивного здоров'я та покращання якості життя гінекологічних хворих у цілому.

За даними проведеного анкетування встановлено, що оцінка задоволеності результатом лікування пацієнток з ММ, яким було проведено передопераційну підготовку УПА та застосовано оптимізований алгоритм оперативного втручання, добра та відмінна – у 94,0% респонденток, що є суттєво вище за відповідний показник групи порівняння – 78,0% (табл. 5).

Клінічні результати дослідження продемонстрували припинення менструальних кровотеч у 92,0% випадків на тлі вживання 5 мг УПА у пацієнток 1-ї групи порівняно з 18,0% – у жінок 2-ї групи, які отримували гестагени. При цьому у 76,0% пацієнток 1-ї групи кровотеча припинялася вже на восьмий день вживання препарату, а серед пацієнток 2-ї групи такий ефект досягнуто лише у 6% жінок.

Аналіз показників відновлення репродуктивного здоров'я засвідчив, що у 1-й групі пацієнток вагітність настала у 48,0% випадків, у 2-й групі пацієнток – у 44,0% випадків.

ВИСНОВКИ

Застосування як передопераційну підготовку препарату, що містить уліпристалу ацетат (УПА), у дозі 5 мг перорально по 1 таблетці на добу протягом трьох місяців дозволяє:

- досягти швидкого контролю за кровотечею у жінок з гіперменореєю, пов'язаною з наявністю міоми матки (ММ), що сприяє підвищенню рівня гемоглобіну;

- зменшити розміри ММ перед проведенням оперативного втручання, що значно покращує умови для проведення органозберігального хірургічного лікування;

- швидше відновити репродуктивну функцію шляхом збереження відносної кількості функціонуючих судин мікроциркуляторного русла у зоні альтерації міометрія, що створює сприятливі умови для імплантації та розвитку фетоплацентарного комплексу.

Упровадження у клінічну практику комбінованого оперативного втручання (гістеро- та лапароскопії) в один етап з накладанням ендоскопічних швів на стінку матки під гістероскопічним контролем у ситуаціях, які потребують об'єктивного оцінювання спроможності стінки матки у ділянці видаленого вузла, сприяє:

- зниженню інтраопераційної крововтрати;
- зменшенню об'єму інфузійної терапії;
- ранньому відновленню фертильної функції пацієнток шляхом максимального збереження анатомічної структури матки як органа, що забезпечує розвиток плода;
- ранньому відновленню рухової активності хворих (у першу добу після операції) та зменшенню тривалості перебування хворих у стаціонарі після оперативного лікування (у середньому 3 доби).

Перспективи подальшого дослідження. Необхідно продовжити вивчення особливостей перебігу вагітностей та пологів у пацієнток після застосування у їхньому лікуванні удосконаленого способу передопераційної підготовки та удосконаленого алгоритму оперативного втручання.

Тактика хирургического лечения миомы матки у женщин с нарушением репродуктивной функции**Е.О. Литвак, А.А. Довгань**

Цель исследования: повышение эффективности хирургического лечения миомы матки (ММ) у женщин репродуктивного возраста на основе предоперационного использования направленной медикаментозной коррекции.

Материалы и методы. Проведено клинико-лабораторное и функциональное обследование 130 женщин репродуктивного возраста, у 100 из которых была диагностирована ММ. В 1-ю группу (основную) вошли 50 женщин с ММ, у которых дополнительно использовали в качестве предоперационной подготовки препарат, содержащий улипристала ацетат, в дозе 5 мг в сутки в течение 12 нед. Во 2-ю группу (сравнения) вошли 50 женщин с ММ, получавшие предоперационную подготовку гестагенами. В контрольную группу включено 30 женщин аналогичного репродуктивного возраста без гинекологической патологии.

Результаты. Внедрение в клиническую практику предоперационной подготовки препаратом улипристала ацетата с последующим комбинированным оперативным вмешательством (гистеролапароскопия) в один этап с наложением эндоскопических швов на стенку матки способствует снижению интраоперационной кровопотери, уменьшению объема инфузионной терапии и раннему восстановлению фертильной функции пациенток

Заключение. Использование усовершенствованного нами алгоритма позволит повысить эффективность лечения бесплодия у женщин с миомой матки.

Ключевые слова: миома матки, бесплодие, хирургическое лечение.

Tactics of surgical treatment of hysteromyoma at women with disturbance of genesial function**E.O. Litvak, A.A. Dovgan**

The objective: to increase efficiency of surgical treatment of hysteromyoma at women of genesial age on the basis of preoperative use medicamental correction.

Materials and methods. Clinical-laboratory and functional examination of 130 women of genesial age was conducted, at 100 from which there was diagnostic hysteromyoma. 1 (main) group was made by 50 women with a hysteromyoma at whom in addition used as preoperative preparation a preparation which contains ulipristalacetat in a dosage of 5 mg per day within 12 weeks. 2 (comparisons) group made also 50 women with a hysteromyoma who received preoperative preparation gestagens. The control group was made by 30 women of similar genesial age without gynecologic pathology.

Results. Introduction in clinical practice of preoperative preparation by preparation ulipristalacetat with the subsequent combined operative measure (hystero-laparoscopy) in one stage with applying of endoscopic seams on a wall of a uterus promotes depression of an intraoperative hemorrhage; to decrease to the volume of infusional therapy and early restoration of fertility function of patients.

Conclusion. Use of the algorithm improved by us will allow to increase efficiency of treatment of sterility at women with hysteromyoma.

Key words: hysteromyoma, sterility, surgical treatment.

Сведения об авторах

Литвак Елена Олеговна – Кафедра акушерства, гинекологии и перинатологии Национальной медицинской академии последипломного образования имени П.Л. Шупика, 01011, г. Киев, ул. Арсенальная, 5. *E-mail: prore-first@nmapo.edu.ua*

Довгань Анатолий Андреевич – Кафедра акушерства, гинекологии и перинатологии Национальной медицинской академии последипломного образования имени П.Л. Шупика, 01011, г. Киев, ул. Арсенальная, 5. *E-mail: prore-first@nmapo.edu.ua*

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Огоро Бонавентуре, 2016. Современные подходы к выбору лечебной тактики ведения больных с миомой матки // *Міжнародний медичний журнал* : 22 : 2 : 43-46.
2. Татарчук Т.Ф., 2016. Миома матки: лікування з метою довгострокового контролю // *Жіночий лікар* : 1 : 3-7.
3. Татарчук Т.Ф., 2016. Органосохраняющее лечение симптомной лейомиомы матки у пациенток репродуктивного возраста // *Репродуктивна ендокринологія*: 2(28) : 94-99.
4. Татарчук Т.Ф., 2014. Новая эра в лечении миомы матки у женщин различных возрастных групп // *Репродуктивна ендокринологія*: 6 (20) : 9-19.
5. Наказ МОЗ України № 676 від 31.12.2004 р. «Про затвердження

клінічних протоколів з акушерської та гінекологічної допомоги».

6. Наказ МОЗ України № 905 від 27.12.2006 р. «Про затвердження клінічних протоколів з акушерської та гінекологічної допомоги».
7. Бурлев В.А., 2017. Локальный и системный ангиогенез у больных с миомой матки // *Проблемы репродукции* : 13 : 1 : 26-33.
8. Давыдов А.И., 2016. Возможнос-

ти 3D трансвагинальной эхографии в диагностике доброкачественных заболеваний матки и придатков // *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии* : 1 : 47-52.

9. Каменецкий Б., 2011. Допплерометрия кровотока в сосудах матки как прогностический фактор при лечении бесплодия методами вспомогательной репродукции // *Проблемы репродукции* : 4 : 4-17.

Статья поступила в редакцию 02.09.2018

Прогестерон – новый взгляд на давно известное лекарство (Обзор литературы)

Малгожата Зыгмунт, Яцек Сапа

Ягеллонский университет, г. Краков, Польша

РЕПРОДУКТИВНА ЕНДОКРИНОЛОГИЯ №1(33)/БЕРЕЗЕНЬ 2017

На основании обзора литературы представлена роль прогестерона в современной медицине с учетом различных путей введения. Обзор доступной литературы о роли прогестерона в современной акушерско-гинекологической практике говорит о том, что после 80 лет применения этого стероида он имеет все шансы и дальше применяться в клинической практике.

Замещение экзогенного прогестерона считается признанным методом лечения гормонального дефицита, имеющего место во II фазе менструального цикла и при находящейся под угрозой беременности, а его будущее в гинекологии и акушерстве не вызывает сомнений. Наоборот, можно сказать, что он вызывает большой интерес, особенно с учетом появления новых возможностей при вагинальном или сублингвальном пути введения.

Дополнительным преимуществом являются новые направления действия, применяемые в медицине, – противосудорожное, нейрозащитное и противомигренозное. Обзор литературы подтверждает, что большей безопасностью характеризуется лечение лютеинового недомогания с помощью натурального, а не синтетического прогестерона, что говорит о хорошей переносимости такого гормонозамещения.

Перечисленные разнообразные и разнонаправленные эффекты воздействия прогестерона, а также селективных модуляторов прогестероновых рецепторов на организм женщины возможны благодаря специфическим ядерным прогестероновым рецепторам, которые расположены в целевых клетках, в том числе в слизистой оболочке матки, молочных железах, центральной нервной системе и гипофизе.

Ключевые слова: прогестерон, биодоступность, путь введения, эффективность терапии.

ВВЕДЕНИЕ

Прогестерон обязан своим названием роли, которую он выполняет в организме женщины в период беременности (лат. *pro gestationem* – «для беременности») [4, 5, 6, 8, 15, 20, 29]. Это гормон, необходимый для сохранения беременности на протяжении всего периода ее длительности: он ингибирует иммунологическую реакцию матери на антигены плода, является субстратом для производства гормонов плода (глико- и минералокортикостероидов), инициирует роды и угнетает сократительную активность матки беременной путем снижения чувствительности к действию окситоцина и уменьшения производства простагландинов [1, 4, 5, 6, 16, 29]. Прогестерон также является ключевым гормоном для правильного развития молочной железы, способствуя ее подготовке к лактации [1, 3, 9].

Несмотря на свою 80-летнюю историю, препарат, который впервые был синтезирован в 1934 году, по-прежнему выполняет важную роль в акушерско-гинекологической практике в широкой гамме показаний [5, 6, 20]. Перед этим гормоном все еще открыто неплохое клиническое будущее благодаря эффективности его применения не только в акушерстве и гинекологии, но также при противосудорожной, противомигренозной и нейрозащитной активности [22, 36, 39, 41]. Дополнительным преимуществом являются пути введения – вагинальный и сублингвальный.

В физиологических условиях прогестерон вырабатывается во время лютеиновой фазы клетками желтого тела, т. е. большой железой, имеющей огромное значение, в количестве 50 мг в сутки (преимущественно так называемыми крупными клетками и в меньшей степени – малыми лютеиновыми клетками), синцитиотрофобластом плаценты – 250 мг в сутки примерно с 14–18-й недели беременности, в пучковой и сетчатой зоне коры надпочечника – менее 1 мг в сутки, а также в центральной нервной системе [1, 21, 28, 42]. Желтое тело яичника вырабатывает прогестерон во второй фазе менструального цикла (МЦ) в количестве, которое увеличивается с примерно 5 мг до 55 мг в сутки на 20–22-й день цикла и уменьшается к 27-у дню цикла. Выделение прогестерона желтым телом происходит пульсационно. Считается, что концентрация прогестерона, измеряемая в середине лютеиновой фазы, необходимой для осуществления секреторного обмена эндометрия, должна составлять примерно 12–15 нг/мл.

Прекурсором прогестерона является холестерин [8, 9]. Во внутренней оболочке митохондрий холестерин под влиянием ЛН (лютеинизирующий гормон, лютропин) преобразовывается в прегненолон – прямой прекурсор прогестерона [9].

Существует множество метаболических путей прогестерона [28]. Прежде всего он метаболизируется в печени (где около 90% гормонов подвергается эффекту первого прохождения) в прегнандиолы и прегненололы, которые в печени преобразовываются в глюкуронаты и сульфаты, а затем выводятся, в основном, по желчным и мочевым путям. Метаболиты прогестерона, выводящиеся желчными путями, в печени могут подвергаться дальнейшим изменениям. Редукция в положении 5-β приводит к появлению основного метаболита прогестерона, которым является 5-β-двугидроксипрогестерон, далее преобразовываемый в глюкуронат прегнандиола. Еще одним путем метаболических изменений прогестерона является его редукция в положении 5-α, в результате чего появляется 5-α-двугидроксипрогестерон.

При этом гидроксильрование прогестерона в положении 20-α приводит к появлению 20-α-гидроксипрогестерона, а присоединение группы ОН в положении 21 приводит к преобразованию прогестерона в дезоксикортикостерон. Другой метаболит прогестерона, которым является 17-α-гидроксипрогестерон (подлежащий дальнейшему преобразованию в глюкуронат прегнантриола) – это результат гидроксильрования частицы прогестерона в положении 17-α, а дальнейшие изменения могут привести к появлению андростендиона, являющегося прекурсором эстрогенов или тестостерона, в зависимости от типа ферментатической реакции [9]. Прогестерон также участвует в синтезе минералокортикостероидов [9, 20]. Вследствие взаимосвязей между стероидными гормонами следует помнить о том, что под влиянием применяемого прогестерона может измениться концентрация ряда других гормонов, и иногда может быть достигнут метаболический эффект, отличный от предполагаемого. Учитывая взаимосвязи и каскадный характер синтеза отдельных стероидных гормонов, введение одного из них, особенно синтезированного, приведет к изменениям на последующих этапах стероидогенеза [9, 16].

Имеющийся в крови прогестерон присутствует в форме, которая на 95–98% связана с белками плазмы: альбуминами,

Эффекты прогестерона

Общие	Влияние на репродуктивную систему	Влияние на развитие беременности
Стимуляция дыхания	Стимуляция обмена выделений в эндометрии	Облегчение имплантации, плацентотропное воздействие
Повышение катаболизма тканей	Усиление гиперемии (миометрий)	Расслабляющее воздействие на миометрий (увеличение числа β -адренергических рецепторов)
Увеличение диуреза (блокирование действия альдостерона в дистальном канальце нефрона)	Нивелирование воздействия эстрогенов на железы шейки матки	Сократительное воздействие на область внутреннего зева матки
Повышение выведения кальция и фосфора	Индукция гипертрофии средних слоев в эпителии влагалища	Уменьшение синтеза простагландинов
Повышение температуры тела	Увеличение выделительной функции эндосальпинкса	Улучшение кровоснабжения и разрыхления матки
Улучшение зрительной памяти	Увеличение пузырьков желез и эпителия каналов в области соска (эффект синергии с эстрогенами)	Иммуноподавляющее воздействие
Уменьшение выработки SHBG	Высвобождение перистальтики яйцеводов	Иммуномодулирующее воздействие
Влияние на настроение	Облегчение овуляции (осуществление протеолиза стенки Граафова пузырька)	Снижение чувствительности миометрия на действие окситоцина
Анестетическое, анальгетическое, анксиолитическое действие		Уменьшение числа эстрогенных рецепторов в эндометрии
Стимуляция пролиферации и дифференциации остеобластов		Усиление преобразования 17- β -эстрадиола в менее активные формы эстрогенов
Иммуноподавляющее воздействие		Защита от инфекций у беременных женщин – увеличение количества лейкоцитов во влагалище и регуляция обмена слизистой пробки в шейке матки
Увеличение содержания глюкагона и снижение гипогликемирующего действия инсулина		Активизация лимфоцитов матки
Противосудорожный эффект		Обеспечение правильного производства прогестерон-индуцированного блокирующего фактора (progesterone-induced blocking factor, PIBF)

глобулином, связывающим кортикостероиды, – CBG, а также глобулином, связывающим половые гормоны, – SHBG [1, 28].

Прогестерон оказывает разнонаправленное действие – общее и местное (табл. 1) [1, 4, 9, 16, 20, 28, 29, 31]. Метаболические эффекты воздействия прогестерона следующие: повышение температуры тела, стимуляция дыхания, снижение уровня аминокислот в плазме, повышение концентрации глюкагона и снижение гипогликемирующего воздействия инсулина, увеличение выведения кальция и фосфора, антиандрогенное действие, состоящее в блокировании активности рецепторов андрогенов и 5- α -редуктазы, преобразовывающей тестостерон в дигидротестостерон, диуретический эффект путем блокирования действия альдостерона в дистальном канальце нефрона [16, 31]. Кроме того, он отвечает за дифференцирование эпителия молочных желез, а также ингибирование пролиферационного действия эстрогенов по отношению к эндометрию [4, 9, 31]. Прогестерон играет существенную роль в работе системы кровообращения, нервной, дыхательной и костной систем и даже может оказывать влияние на настроение (см. табл. 1) [8, 31].

Особого внимания заслуживает функция этого гормона в качестве нейростероида [41]. Доказано, что прогестерон и его производные (аллопрегнанолаон, дегидроэпиандростерон) могут действовать как модуляторы рецепторов для нейротрансмиттеров, таких, как GABA (γ -аминомасляная кислота) и НДМА-рецептор [2, 33, 34, 39, 40, 42]. Также до-

казано его нейротрофическое и нейрозащитное действие [39]. Прогестерон играет важную роль в регенерации центральной и периферической нервной системы, а также оказывает возбуждающее воздействие на миелинизацию и ремиелинизацию. Кроме того, доказано, что аллопрегнанолаон – нейроактивный метаболит прогестерона – отвечает за самочувствие путем влияния на рецептор GABA-A. Он оказывает противосудорожное, успокаивающее, анксиолитическое и антидепрессивное воздействие [2, 22, 33, 34, 39, 40, 41]. Этот модулятор рецепторов GABA имеет двухфазное действие. При высокой концентрации он оказывает анксиолитический и седативный эффект, однако при низкой концентрации проявляет ангиогенные свойства (вызывает беспокойство и страх) [2, 33, 40]. Клинические исследования подтверждают низкое содержание аллопрегнанолаона у женщин, страдающих синдромом предменструального напряжения (предменструальный синдром, ПМС) [2, 33, 40]. Метаболит прогестерона – аллопрегнанолаон – также играет существенную роль в послеродовой депрессии путем влияния на рецептор GABA-A [18, 34]. В течение нескольких дней после родов содержание половых гормонов, включая прогестерон, значительно снижается, что коррелирует с ухудшением настроения.

Противосудорожная активность прогестерона доказана в клинических исследованиях [22]. Прогестерон вводили сублингвально путем в дозировке 50 мг в день 36 женщинам с диагнозом эпилепсии, у которых уровень этого гормона во II

фазе цикла был значительно ниже по сравнению со здоровыми женщинами [22]. Заместительная гормональная терапия (ЗГТ) в сочетании с противоэпилептическими лекарственными средствами значительно уменьшала частоту эпилептических приступов и хорошо переносилась пациентками [22].

Однако основным направлением действия прогестерона, соответствующим названию этого стероидного гормона, является его активность, направленная на развитие беременности [1, 4, 5, 8, 9, 16, 20, 27, 29, 30, 42]. Помимо перечисленных действий (см. табл. 1), особого внимания заслуживает защитное действие прогестерона в отношении инфекций у беременных путем увеличения количества лейкоцитов во влагалище и регуляции обмена слизистой пробки в шейке матки [9].

В последнее время научным сообществом широко обсуждается иммуноподавляющий и иммуномодулирующий эффект влияния прогестерона [5, 13, 16, 19]. Этот гормон модифицирует иммунологический ответ матери, предотвращающий отторжение плода [5, 13, 43]. Оказывается, что прогестерон осуществляет двунаправленное воздействие. Он вызывает непосредственное ингибирование клеточного ответа типа Th₁, «способствующего выкидышу», путем индукции синтеза фактора PIBF в циркулирующей крови и на уровне трофобласта, супрессии «противозачаточных» цитокинов, а также путем блокирования активности и пролиферации цитотоксических клеток Т и натуральных клеток-киллеров [5, 13, 19]. Более того, прогестерон просто необходим для активации лимфоцитов матки и правильного производства фактора PIBF [13, 19]. В связи с этим наблюдается зависимость, состоящая в том, что чем выше концентрация PIBF в сыворотке крови, тем ниже уровень провоспалительных цитокинов Th₁, но выше концентрация цитокинов Th₂. Кроме прямого действия, прогестерон отвечает за косвенное ингибирование клеточного ответа типа Th₁ [5, 13, 19]. Этот эффект связан с индукцией синтеза белка PP14, который ингибирует активность клеток Т и NK, а также снижает митогенную реактивность лимфоцитов [19, 28]. Прогестерон также усиливает выработку цитокинов, способствующих правильному развитию плаценты, GM-CSF (гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор), а также TGF-β (трансформирующий фактор роста-β) [19].

Упомянутые разнообразные и разнонаправленные эффекты воздействия прогестерона, а также селективных модуляторов прогестероновых рецепторов (SPRM) на организм женщины возможны благодаря специфическим ядерным прогестероновым рецепторам (PR), которые расположены в целевых клетках, в том числе в слизистой оболочке матки, молочных железах, ЦНС и гипофизе [1, 3, 4, 8, 31, 41, 42]. В отличие от большинства прогестагенов, этот гормон не связывается с андрогенным рецептором и поэтому не оказывает андрогенного эффекта, что является его бесспорным преимуществом. После связывания с прогестероновым рецептором гормон запускает транскрипцию целевого гена в клетках [31, 42]. Вначале происходят структурные изменения, состоящие в отсоединении белков термического шока, и димеризация молекулы [1]. На следующем этапе активизируемые димеры связываются со специфическими секвенциями ДНК в промоторных участках генов (PRE – Progesterone Response Element), и происходит активация процесса транскрипции белка непосредственно или косвенно после связывания с коактиватором [1, 4]. К коактиваторам относятся, например, коактиватор стероидного рецептора (SRC – Steroid Receptor Co-activator), а также белок RIP 140 (Receptor-Interacting Protein 140) [4]. Поэтому коактиваторы играют ключевую роль в регулировании сложных функций, являющихся биологическим ответом на разнообразные эффекты прогестерона в целевых тканях [1, 8]. Прогестероновые рецепторы могут активизировать и другие сигнальные пути, в том числе вневенные [31, 42, 45].

Рецепторы прогестерона человека существуют в виде двух изоформ: PR-A и PR-B, кодируемых одним и тем же геном с двумя разными местами начала транскрипции [1, 4, 31, 41, 43]. Изоформа PR-A короче, чем PR-B, на 164 аминокислоты. Разница между этими изоформами касается не только строения, но и биологической активности [4, 31, 45]. Эстрогены индуцируют синтез PR, а прогестерон ее ингибирует. PR-A действует как репрессор, а PR-B – как активатор транскрипции генов, зависимых от прогестерона. Основной функцией PR-A в эндометрии является предотвращение активизации эстрогенных рецепторов ERα, в то время как PR-B участвует в регулировании роста и дифференцировании эпителия молочных желез, поскольку действует как антагонист эстрогенов. На основании этого считается, что PR-A является важным ингибитором клеточной пролиферации, индуцируемой эстрогенами. Это проявляется в ингибировании эффектов воздействия PR-B [1, 3, 4, 11, 31].

Прогестерон участвует в регулировании многих жизненно важных процессов в организме. Начиная с зачатия, внутриутробного развития, на протяжении созревания и периода половой зрелости и заканчивая старением организма, он относится к одному из основных факторов, регулирующих главные физиологические функции как на уровне тканей, так и на уровне отдельных клеток.

Ввиду столь разнообразной и сложной функции прогестерона неадекватный ответ рецептора (или нарушенное выделение) может привести к многочисленным заболеваниям, в том числе аномальному менструальному кровотечению, эндометриозу, миоме матки, аденомиозу, новообразованиям эндометрия и соска, выкидышам и преждевременным родам [8, 31].

Поскольку прогестерон регулирует работу репродуктивной системы, поддерживает течение беременности, выполняет существенную роль в гормональной терапии в менопаузальном возрасте, он повсеместно назначается гинекологами и акушерами при таких заболеваниях, как:

- нарушения МЦ, вызванные нехваткой эндогенного прогестерона;
- вторичная аменорея;
- предменструальный синдром;
- функциональное кровотечение из родовых путей;
- недостаточность желтого тела;
- безовуляционные циклы;
- способствует лечению бесплодия, например, при *in vitro* и других способах вспомогательного оплодотворения;
- показан при привычных выкидышах из-за дефицита эндогенного прогестерона;
- способствует лечению некоторых типов менструальной мигрени;
- предотвращает гиперплазию эндометрия у женщин, принимающих эстрогены (например при ЗГТ) [5, 6, 8, 15, 16, 28, 30, 36, 41, 43].

Эффективность действия прогестерона зависит от путей введения и дозировки гормона. Пути введения прогестерона:

- **Чрескожное введение** – в форме кремов, содержащих прогестерон, популяризовалось некоторыми научными сотрудниками, которые оценивали эффективность лечения на уровне 63%. Однако другие исследования не подтвердили предварительные и столь многообещающие эффекты лечения. Причиной могла быть липофильность прогестерона, усложняющая проникновение через кожу, и присутствие в коже 5α-редуктазы, которая приводит к быстрому метаболизму гормона. В связи с этим для получения клинического эффекта (достижения концентрации прогестерона до уровня лютеиновой фазы МЦ) необходимо, чтобы абсорбция происходила на большой поверхности тела, соответствующей размеру грудной клетки [16, 20, 28, 37].

• **Внутримышечное введение** (ягодичная инъекция) – связано со значительным дискомфортом из-за болезненности инъекций масляной формы этого лекарственного средства, тем более что для поддержания соответствующей концентрации гормона в крови инъекции следует осуществлять ежедневно. Более того, существует опасность появления местных реакций, посинения, покраснения, боли, нагноения ягодичы [8, 9, 16]. Прогестерон абсорбируется практически сразу после внутримышечного введения, а высокая концентрация его в сыворотке достигается уже спустя 2 часа (максимально – по истечении 8 часов) [8, 37].

• **Ректальное введение** – характеризуется переменными условиями абсорбции и зависит от глубины введения свечи. Прогестерон, абсорбируемый в нижней части прямой кишки, через нижние анальные вены попадает непосредственно в кровообращение в обход печени, однако при абсорбции из нижней части ректальной ампулы, через верхние ректальные вены, он попадает во вторичное кровообращение. Пик уровня прогестерона после ректального введения наблюдается спустя 8 часов и постепенно снижается (может колебаться от 15 до 52 нг/мл после введения 100 мг гормона) [7, 8, 16, 37].

• **Нозальное введение** – слизистая оболочка носа пронизывается большим количеством сосудов, в ней имеются микроворсинки, увеличивающие площадь абсорбции. Однако таким путем не удалось достигнуть терапевтического уровня прогестерона, необходимого в акушерстве и гинекологии [8, 16, 37].

• **Вагинальное введение** – приводит к тому, что в эндометрии наблюдается высокая концентрация прогестерона, однако в сыворотке она низкая, что является результатом действия такого механизма, как вагинально-маточная вторичная система (селективная дистрибуция непосредственно из влагалища в матку) [8]. Вагинальное введение прогестерона в форме таблетки приводит к более чем 10-кратному возрастанию содержания гормона в эндометрии при более низком содержании в сыворотке, которое в 7 раз уступает уровню содержания гормона по сравнению с внутримышечным введением. Баклер с сотрудниками вводили пациенткам прогестерон вагинальным путем по 100 мг 2 раза в день, в среднем достигая его концентрации в сыворотке в 16 нг/мл по истечении 4 дней [16]. Другие исследования фармакокинетических свойств показали, что при вагинальном пути введения 100 мг прогестерона гормон достигает максимальной концентрации в сыворотке спустя 6–7 часов, при среднем значении такого уровня в $10,1 \pm 4,7$ нг/мл. AUC – area under the curve (фармакокинетический параметр, характеризующий суммарную концентрацию лекарственного препарата в плазме крови в течение всего времени наблюдения – прим. ред.) – для прогестерона, вводимого этим же путем при той же дозировке, составляет $77,16 \pm 49,02$ нгч/мл. Период полудействия этого гормона в сыворотке крови составляет около 13 часов. Абсорбция через слизистую оболочку влагалища может измениться в зависимости от степени эстрогенизации и зависит от формы лекарственного средства (таблетки, суппозитории, гель, крем) [8, 9, 17, 44]. Такой путь введения связан с меньшей нагрузкой прогестерона и его метаболитов на общее состояние организма по сравнению с другими путями введения и лишь иногда (в 6% случаев) может вызывать местное раздражение и дискомфорт у некоторых пациенток [9, 13, 28].

• **Прогестерон, вводимый пероральным путем**, характеризуется более низкой биологической доступностью [8, 16, 20]. Он абсорбируется в тонкой кишке, поступает в печень через вторичное кровообращение и очень быстро метаболизируется. Проявляет сильный эффект первого прохождения. Метаболизм прогестерона происходит, в основном, в печени (где примерно 90% гормона подлежит эффекту первого прохождения), а также в почках и в остаточном количестве в других органах, например в мышцах. При введении пероральным путем кристаллический прогестерон характеризуется очень

низкой биодоступностью (<10%) в связи с немедленным метаболизмом. Также существует большая переменчивость абсорбции из пищеварительного тракта после перорального введения прогестерона. На фармакокинетические параметры прогестерона, вводимого пероральным путем, влияет рацион питания и принимаемая пища [8].

Недавно были разработаны микронизированные пероральные препараты прогестерона, которые немного лучше абсорбируются из желудочно-кишечного тракта [16, 20, 30]. Для производства микронизированной формы требуется трансформация субстанции в очень измельченный порошок и суспензирование в маслянистой среде, что способствует повышению биодоступности лекарственного средства [16]. Однако несмотря на микронизацию, всасывание из желудочно-кишечного тракта все равно остается ограниченным, поскольку и далее составляет только около 10% и требует применения больших суточных доз [9]. Более того, по-прежнему имеются индивидуальные расхождения в абсорбировании гормона [16]. Клинические исследования говорят о хорошей переносимости длительного лечения микронизированным прогестероном по сравнению с синтетическими прогестагенами [28].

После перорального введения прогестерон метаболизируется в активные производные, отвечающие за побочные эффекты его применения. Психохватные метаболиты, такие, как 5- α -прегненолон и 5- β -прегненолон, могут вызывать побочные эффекты со стороны ЦНС, такие, как головокружение, сонливость [30]. В результате быстрого метаболизма наблюдается низкий уровень прогестерона в сыворотке крови, вследствие чего необходимо часто применять высокие дозы [16], что приводит к повышению концентрации метаболитов. Более того, абсорбция пероральных препаратов приводит к росту уровня таких метаболитов, как дезоксикортикостерон, эстрон (фолликулин) и эстрадиол.

Падвик с сотрудниками оценивали абсорбцию и метаболизм прогестерона, вводимого пероральным путем в дозировке 100 мг с утра и 200 мг вечером [26]. Фармакокинетические исследования доказали существенный рост концентрации прогестерона в сыворотке крови у пациенток с пиком спустя примерно 2 часа и постепенным снижением содержания прогестерона на 4–5-м часу введения, при этом период полудействия составлял 6–7 часов [6, 9]. Уровень гормона был пропорционален применяемой дозировке. В течение первых 4 часов после введения 100 мг средний уровень гормона находился в диапазоне 3,15–6,30 нг/мл, а после введения 200 мг составлял от 6,30 нг/мл до 11,95 нг/мл [16]. В других фармакокинетических исследованиях максимальная концентрация прогестерона в сыворотке наблюдалась в течение 4 часов после введения [26]. После введения 200 мг микронизированного прогестерона среднее содержание в сыворотке достигалось по истечении 2–4 часов и оставалось на значительно повышенном уровне на протяжении 6–7 часов [24].

Подводя итоги, можно утверждать, что низкий уровень прогестеронемии после перорального введения прогестерона в кристаллической форме одновременно связан с относительно высоким содержанием в сыворотке продуктов редукции этого стероида в положении 5- α и 5- β , которые отвечают за нейropsychологические неблагоприятные эффекты прогестеронотерапии (ощущение усталости и утомленности, ухудшение настроения, головная боль и депрессия), т. е. связан с нагрузкой этого гормона и его метаболитов на весь организм в целом. Более того, фармакокинетические исследования, в которых оценивалась абсорбция прогестерона после перорального введения, однозначно свидетельствовали о значительной разнице в абсорбции у пациентов [9, 26, 41]. На фармакокинетические параметры этого гормона, вводимого пероральным путем, оказывают влияние различные факторы, в том числе рацион питания и принимаемая пища [8]. Проблемы,

Пути введения прогестерона: пероральный и сублингвальный – сравнение

Путь введения	Недостатки	Преимущества
Сублингвальный	3–4-кратное введение в течение суток	Отсутствие эффекта первого прохождения Более высокая биодоступность
Пероральный	Низкая биодоступность кристаллического прогестерона (<10%) Немедленный метаболизм – эффект I прохождения Большая переменчивость абсорбции из пищеварительного тракта, зависящая от многих факторов (например пищи) Быстрый метаболизм в активные производные, отвечающие за неблагоприятные действия (головокружение, сонливость, тошнота) Частое введение больших доз	Удобная для пациенток форма приема лекарственного средства

связанные с пероральным применением прогестерона, состоят в быстром метаболизме (90% гормона подвергается эффекту первого прохождения) и, следовательно, низкой биодоступности [39, 41]. Пероральный путь введения стероида является, по сути, более удобной формой его приема, однако связан с низкой клинической эффективностью, при которой имеются неблагоприятные эффекты [41].

С целью повышения биодоступности прогестерона рекомендуется вводить лекарственный препарат сублингвальным путем [9, 28]. Слизистая оболочка ротовой полости является альтернативным путем введения гормона. В пользу этого свидетельствует тот факт, что она сильно пронизана сосудами, и хорошее течение крови не ограничивает абсорбцию лекарства таким образом. Дополнительным преимуществом является то, что прогестерон попадает из эпителия ротовой полости в сонную артерию в обход печени, благодаря чему он не подвергается метаболизму первого прохождения. Сублингвальное введение гарантирует, что большая часть лекарственного средства быстрее попадет в кровь [9].

Прогестерон хорошо абсорбируется после введения под язык, и это удобная форма приема лекарства для пациенток. После подачи 50–100 мг прогестерона в 1 мл суспензии под язык содержание прогестерона в сыворотке крови спустя 30–60 мин составляло в среднем $17,61 \pm 3,78$ нг/мл [16, 37]. В других фармакокинетических исследованиях доказано, что после введения под язык 100 мг прогестерона гормон достигал максимальной концентрации в плазме уже спустя 1–4 часа, что в среднем составляло 13,5 нг/мл. После введения гормона этим же путем в дозировке 200 мг t_{max} составляло 2–6 ч, а $t_{1/2}$ – 6–7 ч. Дозировка прогестерона в форме таблеток под язык должна всегда определяться индивидуально, в зависимости от показаний и реакции на лечение, однако для удержания соответствующей концентрации в сыворотке требуется 3–4-кратное введение в течение дня. Предварительные данные исследований в рамках Iowa Assisted Reproduction Program говорят о необходимости введения 400 мг прогестерона под язык каждые 8 часов, чтобы достичь такой же концентрации, как и при внутримышечном введении 100 мг этого гормона [16].

Сопоставление пероральной и сублингвальной форм свидетельствует о более высокой эффективности сублингвального пути введения (табл. 2).

КЛИНИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРОГЕСТЕРОНОТЕРАПИИ

Недостаточность лютеиновой фазы после экстракорпорального оплодотворения (ЭКО)

Гормоны, применяемые при стимулировании овуляции, т. е. аналоги и антагонисты гонадолиберина, в рамках процедур ЭКО ингибируют выделение лютеотропина и приводят ко вторичной недостаточности лютеиновой фазы (НЛФ), в связи с чем необходимо применение прогестерона.

Он используется очень часто в случае проведения вспомогательных методов оплодотворения [5, 6, 8]. Во многих клинических исследованиях доказана эффективность применения прогестерона (большой процент беременностей, рождения живых детей, низкий процент выкидышей) в качестве поддержки лютеиновой фазы цикла и ранней беременности, наступившей в результате вспомогательных методов оплодотворения [5, 6, 8]. В случае лечения НЛФ при ЭКО этот гормон имеет сопоставимую эффективность с хорионическим гонадотропином, однако характеризуется большей безопасностью ввиду более низкого риска синдрома гиперстимуляции [5]. После ЭКО используются различные пути применения прогестерона. Одним из них является сублингвальный путь, где дозировка лекарства составляет от 100 до 150 мг 3–4 раза в сутки, другой путь – вагинальный, при котором вводится от 50 до 150 мг прогестерона 2 раза в сутки. Клинические данные говорят о том, что многократное введение стероидного гормона является эффективной альтернативой внутримышечному введению при подготовке эндометрия к имплантации зародышей [37]. В этих исследованиях коэффициент имплантаций в группе женщин, получающих гормон под язык, составлял 9,5%, при этом 10% пациенток вводили препарат внутримышечно [37].

Привычные выкидыши

НЛФ и недостаточность желтого тела встречается у многих женщин с привычными потерями беременности [5, 8]. В связи с тем что материнские причины имеют наибольшее значение в появлении привычных выкидышей, Польское гинекологическое общество рекомендует, чтобы при следующей беременности у пациенток с НЛФ в качестве вероятной причины потери предыдущей беременности применялось замещение прогестероном сразу же после того, как они забеременеют в следующий раз [5]. При привычных выкидышах применяется 100 мг прогестерона под язык 3–4 раза в сутки или 50–150 мг интравагинально 2 раза в сутки.

Угроза потери беременности

Без сомнения, недостаточность желтого тела яичника и низкая выработка прогестерона может помешать имплантации или привести к расстройствам на раннем сроке беременности [8, 29]. При угрозе потери беременности применяется 100 мг прогестерона под язык 3–4 раза в сутки или 50–150 мг интравагинально 2 раза в сутки.

Профилактика и лечение преждевременных родов

Преждевременные роды по-прежнему являются серьезной проблемой, затрагивающей до 10% беременных. Прогестерон применяется при профилактике и в качестве вспомогательного препарата в ходе лечения преждевременной сократительной деятельности матки при одноплодной беременности [5, 9, 29]. При многоплодной беременности положительное влияние прогестерона на профилактику преждевременных родов не выявлено [5, 13]. Возможны различные механизмы, с помощью которых этот гормон способствует сохранению беременности. Одним из них может быть изменение в экспрессии

прогестероновых рецепторов, модуляция экспрессии генов, отвечающих за преждевременное созревание шейки матки, снижение содержания провоспалительных цитокинов, а также замедление деятельности ингибиторов оксида азота [29]. Ранее проводившиеся клинические исследования свидетельствовали о клинической пользе прогестерона в профилактике преждевременных родов, а также в снижении показателей родовой смертности и смертности новорожденных [5, 6, 9].

Роль прогестерона в профилактике преждевременных родов была описана в кокрановских обзорах [9, 10, 43]. Результаты свыше десяти рандомизированных плацебо-контролируемых исследований с двойной слепой пробой показали, что применение 100 мг прогестерона интравагинально между 24-й и 34-й неделями беременности снижало риск преждевременных родов [9]. Также были проанализированы результаты пяти рандомизированных исследований, сравнивающих применение внутримышечной формы прогестерона и плацебо у пациенток, входящих в группу риска преждевременных родов [9]. Мета-анализ показал, что у женщин, которым часто вводили прогестерон, статистически значимо снижался риск преждевременных родов. Кроме того, зафиксировано меньшее количество новорожденных с массой тела при рождении менее 2500 г по сравнению с группой, принимающей плацебо. Однако ввиду того, что в исследованиях принимали участие немногочисленные группы женщин, эти результаты должны быть подтверждены рандомизированными исследованиями [23].

Гиперплазия эндометрия

Длительная и чрезмерная подверженность влиянию эстрогенов без антипролиферационного противодействия прогестерона может привести к развитию новообразования эндометрия [3, 25, 38]. Во многих клинических исследованиях доказана клиническая эффективность прогестерона в профилактике гиперплазии эндометрия у женщин, принимающих эстрогены [5, 15, 41]. У свыше 90% пациенток, принимающих этот стероидный гормон, наблюдается регрессия гиперпластических изменений эндометрия [5, 15, 38]. Фармакотерапия обычно проводится путем введения в сутки 200–300 мг прогестерона интравагинально или 150–200 мг сублингвально [6].

Прогестерон, оказывая влияние на клетки эндометрия, ингибирует их деление, тем самым предотвращая чрезмерную гипертрофию слизистой оболочки тела матки [3, 27, 38]. Таким образом, он проявляет функциональный антагонизм по отношению к эстрогенам. Эффектом антиэстрогенного действия прогестерона является уменьшение количества эстрогенных рецепторов: ER α и ER β . Прогестерон нивелирует действие эстрогенов, уменьшает синтез ДНК, модифицирует активность факторов роста, индуцирует активность энзимов (17- β -гидростероиддегидрогеназы и сульфотрансфераз) и пути инактивации эстрогенов по направлению к формам с низкой пролиферационной активностью, что в результате снижает онкогенный потенциал эстрогенов по отношению к эндометрию, который является высокоэстрогенозависимой тканью [3, 15, 27, 35, 41]. Кроме того, прогестерон повышает синтез и активизирует белок, связывающий фактор роста (IGF-1), с помощью которого эстрогены оказывают митогенное влияние на эндометрий [15].

Заместительная гормональная терапия

Данные литературы последних лет свидетельствуют о преимуществах введения прогестерона в рамках ЗГТ [5, 30, 41]. Это относится как к эффективности, так и к хорошей переносимости гормонозамещения такого рода, поскольку появились сообщения о более благотворном влиянии натурального прогестерона на молочную железу по сравнению с синтетическими прогестагенами [30]. В ЗГТ применяется прогестерон в сублингвальной или пероральной форме с дозировкой 50 мг 3–4 раза в день, а также его вагинальная форма [6].

Нарушения менструального цикла

Предменструальный синдром (ПМС) – это группа нарушений, характеризующихся физическими и эмоциональными

симптомами, которые появляются в лютеиновой фазе МЦ и прекращаются после менструации [14]. Одна из гипотез, объясняющих этиологию этого состояния, говорит о сниженном уровне прогестерона и его метаболитов [14]. Гипофункция лютеиновой фазы МЦ особенно часто наблюдается в период ПМС у женщин с синдромом поликистозных яичников (СПКЯ), который характеризуется хроническим отсутствием овуляции и олигоовуляции [14, 16]. В рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании с двойной слепой пробой, проведенном у 60 женщин с СПКЯ в период ПМС, доказана эффективность ЗГТ [12, 14]. В группе пациенток, которые получали прогестерон в дозировке 100 мг три раза в день с 15-го по 25-й день цикла, выявлено статистически существенное уменьшение таких симптомов ПМС, как депрессия, раздраженность, беспокойство, перепады настроения, вздутие живота, бессонница, чувствительность груди [14].

В фармакотерапии при введении прогестерона во II фазе МЦ с целью лечения ПМС, регулирования МЦ или стимуляции менструальных выделений основное значение имеет общее воздействие на организм и достижение высокой концентрации гормона в сыворотке крови [9]. Среди многих способов введения прогестерона в течение МЦ клиническим ожиданиям соответствует сублингвальный путь из-за его более высокой биодоступности по сравнению с пероральным. Обычно при таком состоянии вводится сублингвально 50 мг прогестерона 3–4 раза в сутки, однако в циклах без овуляции и при индуцированных циклах применяется 100 мг прогестерона под язык 3–4 раза в сутки.

Подводя итоги, можно сказать следующее: наличие доступной литературы о роли прогестерона в современной акушерско-гинекологической практике говорит о том, что после 80 лет применения этого стероида он имеет все шансы и дальше использоваться в клинической практике. Замещение экзогенного прогестерона считается признанным методом лечения гормонального дефицита, наблюдающегося во II фазе МЦ и при находящейся под угрозой беременности, а его будущее в гинекологии и акушерстве не вызывает сомнений. Наоборот, можно сказать, что он пользуется вниманием, особенно с учетом появления новых возможностей при вагинальном или сублингвальном пути введения. Дополнительным преимуществом являются новые направления воздействия этого гормона, применяемые в медицине, – противосудорожный, нейрозащитный и противомигренозный эффекты.

Обзор литературы подтверждает, что лечение НЛФ с помощью натурального, а не синтетического прогестерона характеризуется более высокой безопасностью, говоря о хорошей переносимости такого гормонозамещения.

ВЫВОДЫ

1. Применение прогестерона в современной медицине включает многочисленные показания.
2. Наиболее безопасным способом лечения НЛФ является введение натурального прогестерона.
3. При выборе пути введения следует руководствоваться целью лечения:
 - при беременности – это увеличение концентрации прогестерона и его метаболитов в матке;
 - при низкой концентрации гормона в периферической крови – бесспорно лучший эффект достигается при введении лекарственного средства во влагалище;
 - при лечении других заболеваний, например, при нарушениях МЦ, где важно общее воздействие на организм и достижение соответствующего уровня прогестерона в сыворотке крови, рекомендуется применять лекарственное средство сублингвальным путем ввиду его более высокой биодоступности по сравнению с пероральным путем введения.

Прогестерон – новый взгляд на давно известные препараты (Обзор литературы)
Малгожата Зигмунт, Яцек Сапа

На підставі огляду літератури представлена роль прогестерону в сучасній медицині з урахуванням різних шляхів введення. Огляд доступної літератури про роль прогестерону в сучасній акушерсько-гінекологічній практиці говорить про те, що після 80 років застосування цього стероїду він має всі шанси і надалі застосовуватися в клінічній практиці.

Заміщення екзогенного прогестерону вважається визнаним методом лікування гормонального дефіциту, що має місце в II фазі менструального циклу і при вагітності, що знаходиться під загрозою, а його майбутнє в гінекології і акушерстві не викликає сумнівів. Навпаки, можна сказати, що він викликає великий інтерес, особливо з урахуванням появи нових можливостей за вагінального або сублінгвального шляху введення.

Додатковою перевагою є нові напрямки дії, що застосовуються в медицині, – протисудомна, нейрозахисна і протимігренозна. Огляд літератури підтверджує, що більшою безпекою характеризується лікування лютеїнового нездування за допомогою натурального, а не синтетичного прогестерону, що говорить про хорошу переносимість такого гормонозаміщення.

Перераховані різноманітні і різноспрямовані ефекти впливу прогестерону, а також селективних модуляторів прогестеронових рецепторів на організм жінки можливі завдяки специфічним ядерним прогестероновим рецепторам, які розташовані в цільових клітинах, в тому числі в слизовій оболонці матки, молочних залозах, центральній нервовій системі і гіпофізі.

Ключові слова: прогестерон, біодоступність, шлях введення, ефективність терапії.

Progesterone – a new look at an old drug (Literature review)
Matgorzata Zygmunt, Jacek Sapa

On the basis of the literature the role of progesterone in contemporary medicine was described, having regard to different routes of administration. Review of the available literature on the role of progesterone in modern obstetric practice says that after 80 years of application of this steroid, it has the potential to continue to be used in clinical practice.

The replacement of exogenous progesterone is a recognized treatment for a hormonal deficiency, which occurs in the II phase of the menstrual cycle and during pregnancy endangered, and his future in gynecology and obstetrics is not under threat. Conversely, it can be said that it is of great interest, particularly in view of new possibilities for vaginal or sublingual administration route.

An additional advantage is the new direction of action, used in medicine – an anticonvulsant and neuroprotective, antimigraine. Review of the literature confirms that more safety is characterized by the treatment of lutein ailments using natural rather than synthetic progesterone, which indicates good tolerability of the hormone replacement.

These diverse and divergent effects of progesterone as well as selective modulators of the progesterone receptor on the body of a woman possible through specific nuclear progesterone receptor, which are located in the target cell, including a mucous membrane of the uterus, breast, central nervous system and pituitary gland

Key words: progesterone, bioavailability, route of administration, treatment efficacy.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

- Al-Asmakh, M. «Reproductive functions of progesterone.» Middle East Fertility Society Journal 12 (2007): 147-52.
- Andréen, L., Nyberg, S., Turkmen, S., et al. «Sex steroid induced negative mood may be explained by the paradoxical effect mediated by GABA_A modulators.» Psychoneuroendocrinol 34 (2009): 1121-32.»
- Biela, A., Pacholska-Bogalska, J. «Nowotwory hormonozależne u kobiet.» Nowa Medycyna 4 (2012) 76-81.
- Brazier, M., Korman, M.P., Pawelczyk, L.A. «Zastosowanie selektywnych modulatorów receptora progesteronowego w leczeniu mięśniaków macicy oraz ich przyszłość w ginekologii.» Ginekol Pol 84 (2013): 794-800.
- Bomba-Opon, D. «Rekomendacje Polskiego Towarzystwa Ginekologicznego dotyczące stosowania progesteronu w ginekologii i położnictwie» Ginekol Pol (2012).
- Bomba-Opon D. «Rekomendacje Polskiego Towarzystwa Ginekologicznego dotyczące stosowania progesteronu w ginekologii i położnictwie.» Ginekol Pol 86 (2015): 234-8.
- Chakmakjian, Z.H., Zachariah, N.Y. «Bioavailability of progesterone with different modes of administration.» J Reprod Med 32 (1987): 443-8.
- Chetnicki, A., Skrzypulec-Plinta, V., Chetnicki, Z. «Dopochwowe stosowanie progesteronów.» Przegląd Menopauz 5 (2010): 344-8.
- Czajkowski, K. «Współczesne poglądy na stosowanie gestagenoterapii w ciąży zagrożonej poronieniem.» Ginekol Prakt 2 (2003): 54-64.
- Dodd, J.M., Flenady, V., Cincotta, R., Crowther, C.A. «Prenatal administration of progesterone for preventing preterm birth.» Cochrane Database Sys Rev 1 (2006): CD004947.
- Doll, A., Abal, M., Rigau, M., et al. «Novel molecular profiles of endometrial cancer – new light through old windows.» J Steroid Biochem Mol Biol 3-5 (2008): 221-9.
- Ford, O., Lethaby, A., Roberts, H., et al. «Progesterone for premenstrual syndrome (Review).» The Cochrane Collaboration 11 (2010): 1-35.
- Kalinka, J. «Progesteron w profilaktyce porodu przedwczesnego.» Perinatologia, Neonatologia i Ginekologia 4 (2011): 6-10.
- Karaca, I., Kurt, S., Toz, E., et al. «Treatment of premenstrual syndrome with progesterone in women with polycystic ovary syndrome.» Gynecol Obstet 3: 1-6.
- Kazmierczak, W. «Rak endometrium – aspekty hormonalne.» Ginekol Prakt 2 (2004): 13-6.
- Krzysiek, J., Krzyczkowska-Sendrakowska, M., Milewicz, T. «Podstawy stosowania i drogi podażi progesteronu w zespole policystycznych jajników.» Endokrynol Pol 6 (2005): 1002-7.
- Levy, T., Gurevitch, S., Bar-Hava, I., et al. «Pharmacokinetics of natural progesterone administered in the form of a vaginal tablet.» Hum Reprod 14 (1999): 606-10.

- Maguire, J., Mody, I. «GABA(A)R plasticity during pregnancy: relevance to postpartum depression.» Neuron 59 (2008): 207-13.
- Malinowski, A., Wilczynski, J.R. «Immunologiczne mechanizmy utrzymania ciąży» Ginekol Prakt 11 (2003): 47-56.
- Mazurek, A., Paweł Kuc, P., Laudanski, T. «Progestageny w hormonalnej terapii zastępczej i antykoncepcji.» Przegląd Menopauz 4 (2003): 40-5.
- Mitan, A., Grzesiak, M. «Ciątko zótte – maty gruczoł o wielkim znaczeniu.» Prob Nauk Biol 2 (2015): 247-59.
- Motta, E., Gola, A., Ostrowska, Z., et al. «Progesterone therapy in women with epilepsy.» Pharmacol Rep 65 (2013): 89-98.
- Norman, J.E., Marlow, N., Messow, C.M., et al. OPPTIMUM study group. «Vaginal progesterone prophylaxis for preterm birth (the OPPTIMUM study): a multicentre, randomised, double-blind trial.» Lancet 387 (2016): 2106-16.
- Norman, T.R., Morse, C.A., Dennerstein, L. «Comparative bioavailability of orally and vaginally administered progesterone.» Fertil Steril 56 (1991): 1034-9.
- Opala, T., Rabięga, D. «Hormonalna terapia zastępcza a nowotwory trzonu macicy.» Przegląd Menopauz 1 (2003): 23-6.
- Padwick, M.L., Endacott, J., Matson, Ch., et al. «Absorption and metabolism of oral progesterone administered twice daily.» Fertil Steril 46 (1986): 402-9.
- Paszowski, T. «Krwawienia z macicy podczas złozonej ciąży hormonalnej terapii zastępczej – próba oceny klinicznej problemu i propozycja algorytmu postępowania.» Przegląd Menopauz 3 (2002): 26-32.
- Paszowski, T., Kozłowska, J. «Progesteron – druga młodość.» Ginekol Prakt 11 (2003): 52-7.
- Paszowski, T., Czajkowski, K., Dębski, R. «Rekomendacje Zespołu Ekspertów Polskiego Towarzystwa Ginekologicznego dotyczące zastosowania progesteronu w profilaktyce porodu przedwczesnego.» Ginekol Pol 80 (2009): 147-9.
- Paszowski, T., Wozniakowska, E., Wrona, W., et al. «Zastosowanie mikronizowanego progesteronu w terapii hormonalnej okresu menopauzy w świetle najnowszych wyników badań.» Przegląd Menopauz 4 (2011): 267-70.
- Piasecka, D., Składanowski, A.C., Kordek, R., et al. «Aspekty regulacji aktywności receptora progesteronu (PR) – znaczenie w progresji raka gruczołu piersiowego.» Post Biochem 61 (2015): 198-206.
- Posacil, C., Smits, J., Camus, M., et al. «Progesterone for the luteal support of assisted reproductive technologies: clinical options.» Hum Reprod 15 (2000): 129-48.
- Rapkin, A.J., Akopians, A.L. «Pathophysiology of premenstrual syndrome and premenstrual dysphoric disorder.» Menopause Int 18 (2012): 52-9.
- Schiller, C.E., Meitzer-Brody, S., Rubinow, D.R. «The role of reproductive hormones in postpartum depression.» CNS Spectr 20 (2015): 48-59.

35. Schindler, A.E. «Progestogen deficiency and endometrial cancer risk.» *Maturitas* 4 (2009): 334-7.
36. Somerville, B.W. «The role of progesterone in menstrual migraine.» *Neurology* 21 (1971): 853-8.
37. Stovall, D.W., van Voorhis, B.J., Mattingly, K.L., et al. «The effectiveness of sublingual progesterone administration during cryopreserved embryo transfer cycles: results of a matched follow-up study.» *Fertil Steril* 65 (1996): 986-91.
38. Szymanska, B., Gardyszewska, A., Pabich, J., et al. «Rozrosty endometrium: skuteczność leczenia naturalnym mikronizowanym progesteronem podawanym dopochwowo.» *Przeg Menopauz* 2 (2006): 75-9.
39. Stopinska-Gtuszak, U., Wasilewska-Dziubinska, E., Stowinska-Szednicka, J. «Progesteron – neurosteroid syntetyzowany w układzie nerwowym.» *Post Nauk Med* 3 (2008): 154-8.
40. Tkaczuk-Wtach, J., Sobstyl, M., Syty, K., et al. «Zespół napięcia przedmiesiączkowego.» *Przeg Menopauz* 6 (2009): 339-43.
41. Tomaszewski, J., Baranowski, W. «Progestageny w hormonalnej terapii zastępczej.» *Przeg Menopauz* 1 (2003): 6-13.
42. Warenik-Szymankiewicz, A., Mączekalski, B. «Progesteron mikronizowany. Jego właściwości oraz zastosowanie w ginekologii i położnictwie.» *Przeg Menopauz* 1 (2005): 15-9.
43. Wahabi, H.A., Abed Althagafi, N.F., Elawad, M. «Progestogen for treating threatened miscarriage (Review).» *The Cochrane Collaboration* 4 (2008): 1-16.
44. Zabel, M., Chuchracki, M. Ocena biodostępności jednorazowej dawki (100 mg progesterone preparatu luteina niepowlekane tabletki dopochwowe 50 mg Adamed Sp. z o.o.) u zdrowych ochotniczek. Wyniki udostępnione przez firmę Adamed.
45. Zieliński, K., Gajewska, K., Motyl, T. «Molecular actions of 17β-estradiol and progesterone and their relationship with cellular signaling pathways.» *Postępy Hig Med Dosw* 68 (2014): 777-92.

Статья поступила в редакцию 24.09.2018

Гіперпластичні процеси ендометрія у жінок із безплідністю: зіставлення результатів ультрасонографічних та патоморфологічних досліджень ендометрія

Ю.І. Кузик¹, Г.М. Чорненька²

¹Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького

²Тернопільський державний медичний університет імені І.Я. Горбачевського

Мета дослідження: визначення рівня верифікації гіперпластичних процесів ендометрія (ГПЕ) у жінок із матковою безплідністю на підставі порівняння даних ультразвукового та патоморфологічного досліджень ендометрія.

Матеріали та методи. 64 пацієнткам репродуктивного віку проводили ультрасонографічне дослідження та біопсію або лікувально-діагностичне вишкрібання ендометрія.

Результати. Виділено три групи ГПЕ: поліпи – 33 випадки; гіперплазія – 15, поєднання залозистої гіперплазії із поліпом ендометрія – 16. Поліпи ендометрія включали залозисті – 7 випадків, залозисто-фіброзні із перевагою залозистого компонента – 13 та залозисто-фіброзні із перевагою стромального компонента – 13. Точність верифікації залозистих поліпів – 82%. Залозисто-фіброзні поліпи ендометрія із перевагою залозистого компонента діагностовано у 82% випадків. Залозисто-фіброзні поліпи ендометрія із перевагою стромального компонента були найважчими для ультразвукової верифікації. Точність їхньої діагностики становила 50%. Такі характеристики, як вузлоподібна форма, інтрамуральне розташування, підвищення ехогенності та відсутність включень були підставою для помилкової діагностики фібриоміоми матки. Гіперплазію ендометрія вдалося верифікувати у 97% випадків. Решту 3% становили гістологічно діагностовані поліпи ендометрія, які не були розпізнані під час ультразвукового дослідження (УЗД), а розцінювались як гіперплазія ендометрія. Точність ультразвукової діагностики групи поєднання гіперплазії ендометрія і поліпів сягала 77%. Поліпи на тлі гіперплазії ендометрія мали форму фібриоматозних вузлів. Визначальну роль у правильній діагностиці відіграла гістероскопія.

Заключення. Зіставлення даних УЗД і морфологічного дослідження свідчить про високу точність виявлення ГПЕ і їхньої морфологічної верифікації. Однак у низці випадків ГПЕ УЗД не дозволяє точно визначити характер патологічних змін. Тому питання вивчення патоморфологічних особливостей ремоделювання ендометрія при ГПЕ залишається відкритим і потребує нових перспективних підходів. Одним із них, виходячи із визначених патоморфологічних змін при ГПЕ, є застосування методів дослідження кровотоку, зокрема трансвагінальної кольірної доплерографії, що може дозволити підвищити точність діагностики ГПЕ.

Ключові слова: гіперпластичні процеси ендометрія, поліп ендометрія, гіперплазія ендометрія, ультразвукова діагностика, патоморфологія, репродуктивний вік.

Патологія функціонального шару матки належить до одного із найбільш поширених гінекологічних захворювань сьогодення, а гіперпластичні процеси ендометрія (ГПЕ) є причиною мено/метрорагій у понад 40% жінок репродук-

тивного віку [8]. Тому важливою ланкою у вирішенні даної проблеми є своєчасна та точна діагностика внутрішньоматкових патологій.

Основними клінічними методами діагностики ГПЕ на сьогодні вважають трансвагінальну ультрасонографію, гідросонографію та гістероскопію [9, 13]. Проте остаточний діагноз із визначенням виду патологічної модифікації функціонального шару вдається встановити лише завдяки гістологічному дослідженню тканини ендометрія [7].

Ультразвукове дослідження (УЗД) залишається найпоширенішим методом обстеження для виявлення внутрішньоматкової патології. Цей вид дослідження – неінвазивний, доступний, нескладний та високоінформативний метод обстеження пацієнтів для виявлення кількісних та якісних особливостей ендометрія у всіх його структурах і дає можливість провести оцінювання їхнього кровопостачання. Проте дані про діагностичну цінність ультрасонографії, дуплексного сканування та кольорного доплерівського картування у пацієнток із ГПЕ досить різні. Зокрема, більшість авторів свідчать про низьку достовірність результатів УЗД ендометрія, розбіжність його коливається у межах від 20 до 24% [10].

Результати численних наукових досліджень свідчать про залежність точності даних ультрасонографії від багатьох факторів, одними з яких є власне характер внутрішньоматкової патології. Найбільшу складність фіксують під час діагностики маткових поліпів. Аналіз наукової літератури свідчить, що поліпи ендометрія у жінок репродуктивного віку діагностують у 75% обстежуваних під час УЗД, тоді як гістологічно ця патологія верифікується майже у 100% [3, 15, 19].

Тому важливим завданням у гінекології є підвищення ефективності та точності діагностики ГПЕ за допомогою ультрасонографії, можливості прогнозування розвитку патології функціонального шару матки та ускладнень, пов'язаних із ними, з метою своєчасного попередження захворювання. Також підвищення достовірності результатів УЗД матки дозволить покращити лікування жінок із безплідністю. Адже відомо, що у 78% причиною безплідності є ГПЕ [1,9]. Тому порівняння даних ультразвукової та патоморфологічної діагностики ГПЕ дозволить виявити причини їхньої невідповідності.

Мета дослідження: визначення рівня верифікації ГПЕ у жінок із матковою безплідністю на підставі порівняння даних ультразвукового та патоморфологічного досліджень ендометрія.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Проведено аналіз 64 медичних карт пацієнток репродуктивного віку, яким проводили ультрасонографічне дослідження стану порожнини матки та біопсію чи лікувально-діагностичне вишкрібання ендометрія. Вік пацієнток коливався від 23 до 43 років. Середній вік пацієнток становив 31±5 року.

Патоморфологічні зміни ендометрія у жінок із безплідністю

Вид гіперпластичних процесів ендометрія					
Поліпозна трансформація		Залозиста гіперплазія		Поєднана патологія ендометрія (залозиста гіперплазія + поліп)	
Абс. число	%	Абс. число	%	Абс. число	%
33	51,6%	15	23,4	16	25

Таблиця 2

Ультрасонографічні ознаки різних видів поліпів ендометрія

Ознака	Залозистий поліп	Залозисто-фіброзний поліп	
		із перевагою залозистого компонента	із перевагою стромального компонента
Структура	Однорідна	Неоднорідна	Неоднорідна
Форма	Округла, овоїдна	Переважно овоїдна, рідко аморфні	Вузлоподібна, інтрамуральна
Ехогенність	Підвищена	Знижена, зустрічаються вогнища підвищеної	Різного ступеня, переважно підвищена
Розміри, мм	2,0–3,7	3,0–3,9	3,2–4,2
Наявність включень	Відсутні	Різної ехогенності, багато	Відсутні
Точність верифікації, %	82	89	50

Переважали жінки середнього репродуктивного віку – 35 випадків, жінок пізнього репродуктивного віку було 17, жінок раннього репродуктивного віку – 12 випадків.

Усі 64 жінки звернулися з приводу безплідності маткового генезу тривалістю від одного до дев'яти років. Згідно з аналізом анамнестичних даних, у 19 жінок раніше виявляли дисфункціональні маткові кровотечі, у чотирьох – поліпи ендометрія, у двох – поліпи шийки матки, з приводу яких виконано діагностичні вишкрібання та поліпектомії відповідно.

УЗД органів малого таза проводили за стандартним методом з використанням трансабдомінального та трансвагінального доступів. Під час трансабдомінального дослідження проводили анатомо-топографічне оцінювання матки та яєчників, під час трансвагінального – оцінювання ендометрія (товщина, структура, М-ехо) та міометрія, яєчників. Трансвагінальну ультрасонографію виконували у плановому порядку на 5–7-й день менструального циклу апаратом Voluson E8 Expert з мультичастотним датчиком RIC 5-9D/179x120°.

Досліджували 64 зскрібка та біоптату ендометрія, отримані на 21–24-й день менструального циклу. Препарати обробляли стандартним гістологічним методом, зафарбовували гематоксиліном та еозини. Результати гістоморфологічних досліджень опрацьовували та реєстрували за допомогою цифрового фотоапарата мікроскопа Meiji 4300 LED, об'єктива ×40, фотоапарата Canon 550D з перехідником MA150/50 та адаптером MA986 зі збільшенням 1.9.

Математичне оброблення даних проводили з використанням методів варіаційної статистики, точного критерію Фішера і критерію Манна–Уїтні.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

На підставі даних патоморфологічного дослідження діагностовано наступні види ГПЕ:

- поліпи – 33 клінічних випадки;
- гіперплазія – 15 випадків;
- поєднання залозистої гіперплазії із поліпом ендометрія – 16 випадків.

Відповідно до цього пацієнток було розподілено на три групи: I група – жінки з поліпами ендометрія, II група – жінки із залозистою гіперплазією ендометрія, III група – жін-

ки з поєднаною патологією: гіперплазія + поліп ендометрія (табл. 1).

I клінічна група включала 33 пацієнток із поліпами ендометрія. Загальні показники М-ехо ендометрія у проліферативну фазу циклу коливались у межах від 5–6 мм до 16 мм ($9,7 \pm 4,5$ мм); у секреторну фазу – від 11 до 19 мм ($13,9 \pm 3,2$ мм). За ультразвуковими характеристиками поліпи ендометрія були розділені на три види: залозистий поліп ендометрія – 7 випадків, залозисто-фіброзний із перевагою залозистого компонента – 13 випадків та залозисто-фіброзний із перевагою стромального компонента – 13 випадків. УЗ-характеристики поліпів відрізнялися за змінами структури, формою та розмірами, ехогенністю і наявністю включень (табл. 2).

Залозисті поліпи (сім випадків) мали вигляд утворень овоїдної форми підвищеної ехогенності розмірами 2,0–3,7 мм із однорідною структурою. Товщина М-ехо матки становила від 0,9 мм до 2,0 мм, ендометрій відповідав фазі менструального циклу у всіх випадках. Точність їхньої верифікації сягала 82%. Патоморфологічно у таких поліпах спостерігалось нерівномірне розташування залоз, фіксували кістозно-розширені залози, строма незначно виражена, виявляли склероз стінок дрібних артерій із периваскулярним фіброзом – фіброваскулярне ядро поліпа. Спостерігалась вогнищева лімфоцитарна інфільтрація (92%), що свідчить про їхній зв'язок із хронічним ендометритом [21]. Патоморфологічна діагностика залозистих поліпів має певну складність, фрагменти поліпів іноді верифікуються як залозиста гіперплазія ендометрія.

Залозисто-фіброзні поліпи (26 випадків) характеризувалися потовщенням М-ехо матки до 12–16 мм. Згідно з даними УЗД виділено два варіанти таких поліпів: із перевагою стромального компонента над залозистим та із перевагою залозистого компонента над стромальним. Так, у разі рівноцінного співвідношення тканин та переважанні стромального компонента поліпи мали знижену ехогенність, їхня внутрішня структура була неоднорідною та поділеною на шари. Отже, у першу фазу менструального циклу можна стикнутися з проблемою точності діагностики, адже утворення зливається із оточуючими тканинами – і саме тому його важко виявити.

Залозисто-фіброзні поліпи ендометрія із перевагою залозистого компонента сягали 3,0–3,9 см, були неоднорідної

структури, переважно овоїдної форми, неоднорідної ехогенності за рахунок множинних анехогенних включень. Загальні показники М-еха ендометрія коливались у межах від 5–6 мм до 16 мм. Точність їхньої верифікації сягала 89%. Патоморфологічно у таких поліпах спостерігалася значна перевага кістозно-розширених залоз зі сплющеним епітелієм, строма – маловиражена, фіброваскулярне ядро – у формі клубків склерозованих артерій. Спостерігалися вогнищеві лімфоцитарні інфільтрати.

Залозисто-фіброзні поліпи ендометрія із перевагою стромального компонента були найважчими для ультразвукової верифікації. Точність їхньої діагностики становила 50%. Такі характеристики, як вузлоподібна форма, інтрамуральне розташування, підвищена ехогенність та відсутність включень були підставою для помилкової верифікації фіброміоми матки. Патоморфологічно у таких поліпах спостерігалася значна перевага строми у формі фіброзу та вираженого фіброваскулярного ядра, залози – атрофовані, розташовані у формі вогнищевих скупчень. Ознак запалення не виявлено. Привертає увагу вираженість фіброваскулярного ядра – значний периваскулярний склероз та грубий склероз судинних стінок.

Ультразвуковими характеристиками гіперплазії ендометрія (II клінічна група – 15 випадків) були:

- збільшення маткового М-еха до 15 мм і більше,
- підвищення акустичної щільності,
- неоднорідність структури ендометрія із множинними анехогенними включеннями.

Гіперплазія ендометрія розподілялася на два види: просту залозисту гіперплазію та просту залозисто-кістозну гіперплазію [18]. Дану патологію ендометрія вдалося діагностувати у 97%. Решту 3% становили гістологічно верифіковані поліпозні трансформації ендометрія, які не були виявлені під час УЗД, їх розцінювали як гіперплазію ендометрія.

Патоморфологічна картина гіперплазії ендометрія характеризувалася збільшенням кількості поперечних зрізів залоз із неправильним їхнім розподілом. При залозисто-кістозній гіперплазії частина залоз кістозно трансформована за рахунок різної інтенсивності проліферації на окремих ділянках залози. Це пояснює візуальне збільшення кількості залоз на зрізі. Посилена проліферація епітелію зумовлює те, що кожна залозиста трубочка стає видовженою та набуває звивистої форми, і на різних рівнях зрізу одну і ту саму залозу можна патоморфологічно трактувати як декілька. Епітеліальний поліморфізм виражений не лише у різних відділах ендометрія, а й у різних відділах однієї ендометріальної залози. Клітини маткового епітелію були індивідуального, проліферативного типу – поодинокі, світлі, штифтикові. Відзначалося багатоядерність ядер. Виявляли залози із суттєвими відмінностями у межах одного зрізу – вони відповідали ранній або пізній стадії маткового циклу. Строма добре розвинена, цитогенна.

УЗД III клінічної групи з ГПЕ (16 випадків) становила певні труднощі. Це пов'язано із тим, що поліпи на тлі гіперплазії ендометрія мали форму фіброміоматозних вузлів. Рівень ультразвукової верифікації – 77%. Визначальну роль у правильній клінічній діагностиці відіграла гістоскопія, під час якої були виявлені поліпоподібні розростання по стінках матки. Це стало показанням до біопсії ендометрія. Поєднання залозистої гіперплазії ендометрія із залозистими поліпами підтверджено під час патоморфологічного дослідження.

За даними різних авторів, чутливість і специфічність ультразвукового виявлення ГПЕ коливається у широких межах. Наприклад, за даними В.Н. Демидова, чутливість ультразвукового виявлення патології ендометрія становить 92,2%, а специфічність – 97,3% [5]. За даними А.Н. Стрижакова та А.И. Давыдова, точність ультразвукової діагностики гіперпластичних процесів ендометрія становить 68,5%, поліпів ендометрія – 67,7%, раку – 58,3% [10]. Причому у репродук-

тивному віці чутливість методу становить 25%, у постменопаузальному – більше 90% [7, 8]. Як відомо, до основних переваг УЗД належать його безпека, неінвазивність і широка доступність; але за останнє десятиліття саме цей метод дослідження спонукає акушерів-гінекологів до проведення травматичної інвазивної діагностичної процедури – роздільного діагностичного вишкрібання. Слід зазначити, що за результатами даного патоморфологічного дослідження біопсійного матеріалу всім пацієнтками вишкрібання було зроблено за показаннями. Це свідчить про високу точність передопераційної діагностики ГПЕ.

Незважаючи на те що точність трансвагінальної ехографії значно вище трансабдомінального УЗД, залишається багато невирішених питань щодо діагностики та диференціальної діагностики ГПЕ. Необхідно відзначити, що ультразвукова диференціальна діагностика гіперплазії ендометрія без атипії і атипової гіперплазії ендометрія практично неможлива [13, 18]. Ризик малігнізації атипової гіперплазії ендометрія становить 50–100%, тоді як складна гіперплазія ендометрія без атипії малігнізується у 0,3–45,1%, проста гіперплазія ендометрія без атипії – в 1%. Тому скринінг, як правило, не ефективний серед жінок без клінічної симптоматики хвороби, що підтверджується низкою досліджень. Так, під час трансвагінальної сонографії з наступною біопсією ендометрія у 1926 пацієнток, що отримували замісну гормональну терапію, лише в 1 випадку виявлено рак ендометрія [6].

Згідно з результатами ультрасонографії порожнини матки, переважали поліпозні трансформації ендометрія, вони також домінували за результатами патоморфологічного дослідження. Згідно з дослідженнями І.А. Озерської, фіброзні поліпи найчастіше діагностували у жінок після настання менопаузи [12]. Для всіх поліпів ендометрія характерне фіброваскулярне ядро – товстостінний судинний пучок, що забезпечує кровопостачання. Виходячи із цього, важливим методом діагностики поліпів є дослідження кровотоку власне ніжки поліпа, яким є трансвагінальна кольорна доплерографія, посилена внутрішньовенним контрастом. Основною її перевагою є візуалізація й оцінювання кровотоку новоутворених судин пухлини, які мають свої характерні особливості. Система васкуляризації пухлини – це множинні дрібні, тонкі, аномальні за формою і розташуванням судини, хаотично розкидані у межах пухлинної тканини. Кровотік у цих судинах має вкрай низький судинний опір, високу швидкість і різноспрямованість [13, 19]. Це дозволяє диференціювати поліпи та рак ендометрія [4, 15, 18].

Під час ультразвукового дослідження обох типів залозистої гіперплазії (залозистої і залозисто-кістозної) виявлено погіршення функціонального шару ендометрія, зміна його поверхні, проліферація та метаморфізм залозистих компонентів, визначено тип росту основи. Ці ознаки вважають спільними патогномічними рисами як для залозистої, так і для поліпозної трансформації внутрішнього шару матки [1, 4, 14, 20, 23]. Дані особливості необхідно враховувати під час діагностики внутрішньоматкової патології. Підтверджуються ці результати і даними наукових досліджень. Так, зокрема Н.И. Кондріков [6, 7] свідчить про те, що абсолютно всі типи гіперплазії ендометрія мають деякі спільні особливості, можуть мати вогнищевий характер, їх фіксують як при патології, так і в малозмінній слизовій оболонці матки (на стадії проліферації або неповноцінної секреторної трансформації). В.Н. Демидов [5] вважає, що саме структура ендометрія має найважливіше значення для ультразвукової діагностики гіперплазії ендометрія. Тип гіперплазії, на його думку, може бути встановлений лише під час гістологічного дослідження ендометрія.

«Золотим стандартом» у діагностиці внутрішньоматкової патології на сучасному етапі залишається діагностичне вишкрібання під контролем гістоскопії з подальшим гістоло-

гічним дослідженням з скрібка. Чутливість методу становить 93,8%, специфічність – 91,3% [11, 14, 16, 18].

Отже, зіставлення даних УЗД і морфологічного дослідження свідчить про високу точність виявлення ГПЕ і їхньої морфологічної верифікації. Однак у низці випадків з ГПЕ ультразвукове дослідження не дозволяє точно визначити характер патологічних змін. Тому питання вивчення патоморфологічних особливостей ремоделювання ендометрія при ГПЕ залишається відкритим і потребує нових перспективних підходів. Одним із них, виходячи із патоморфологічних змін при ГПЕ, є застосування методів дослідження кровотоку, зокрема трансвагінальної колірної доплерографії, що може значно підвищити точність діагностики та диференціальної діагностики гіперпластичних і пухлинних процесів ендометрія.

ВИСНОВКИ

1. Серед ГПЕ у жінок із безплідністю, за даними ультразвукового та патоморфологічного досліджень, найчастіше

Гиперпластические процессы эндометрия у женщин с бесплодием: сопоставление результатов ультразвукографических и патоморфологических исследований эндометрия

Ю.И. Кузык, А.Н. Чорненко

Цель исследования: определение уровня верификации гиперпластических процессов эндометрия (ГПЭ) у женщин с маточным бесплодием на основании сравнения данных ультразвукового и патоморфологического его исследований.

Материалы и методы. 64 пациенткам репродуктивного возраста проводили ультразвукографическое исследование и биопсию или лечебно-диагностическое выскабливание эндометрия.

Результаты. Выделены три группы ГПЭ: полипы – 33 случая; гиперплазия – 15, сочетание железистой гиперплазии с полипом эндометрия – 16. Полипы эндометрия включали: железистые – 7 случаев, железисто-фиброзные с преобладанием железистого компонента – 13 и железисто-фиброзные с преимуществом стромального компонента – 13. Точность верификации железистых полипов – 82% случаев. Железисто-фиброзные полипы эндометрия с преобладанием железистого компонента диагностированы в 82%. Железисто-фиброзные полипы эндометрия с преимуществом стромального компонента были сложными для ультразвуковой верификации. Точность их диагностики составила 50%. Такие характеристики, как узловая форма, интрамуральное расположение, повышенная эхогенность и отсутствие включений были основанием для ошибочной диагностики фибромиомы матки. Гиперплазию эндометрия удалось верифицировать в 97% случаев. Остальные 3% составляли гистологически диагностированные полипы эндометрия, которые не были распознаны при ультразвуковом исследовании (УЗИ), а расценивались как гиперплазия эндометрия. Точность ультразвуковой диагностики группы сочетания гиперплазии эндометрия и полипов достигала 77%. Полипы на фоне гиперплазии эндометрия имели форму фибромиоматозных узлов. Определяющую роль в правильной диагностике сыграла гистероскопия.

Заключение. Сопоставление данных УЗИ и морфологического исследования свидетельствует о высокой точности обнаружения ГПЭ и их морфологической верификации. Однако в ряде случаев ГПЭ УЗИ не позволяет точно определить характер патологических изменений. Поэтому вопросы изучения патоморфологических особенностей ремоделирования эндометрия при ГПЭ остаются открытым и требует новых перспективных подходов. Одним из них, исходя из выявленных патоморфологических изменений при ГПЭ, является применение методов исследования кровотока, в частности трансвагинальной цветовой доплерографии, что может позволить повысить точность диагностики ГПЭ.

Ключевые слова: гиперпластические процессы эндометрия, полип эндометрия, гиперплазия эндометрия, ультразвуковая диагностика, патоморфология, репродуктивный возраст.

діагностували поліпи ендометрія (51,6%), з менш низькою частотою – поєднання залозистої гіперплазії та поліпів ендометрія (25%) та залозисту гіперплазію ендометрія (23,4%).

2. Найскладнішими для ультразвукової діагностики є залозисто-фіброзні поліпи із перевагою стромального компонента та поєднання гіперплазії із поліпами ендометрія, рівень верифікації яких – 50% та 77% відповідно.

3. Найвищий рівень ультразвукової діагностики – 97% відзначено у разі гіперплазії ендометрія.

4. У жінок з безплідністю характерне більш часте виявлення залозистих та залозисто-фіброзних поліпів із перевагою фіброзного компонента, спільною рисою яких є виражене фіброваскулярне ядро, представлене великою кількістю товстостінних судин із вираженим периваскулярним фіброзом.

Перспективи подальших досліджень. Подальші ультрасонографічні та патоморфологічні дослідження особливостей поліпів ендометрія дозволять підвищити якість їхньої діагностики.

Hyperplastic processes of endometrium in women with infertility: comparing the results of ultrasonographic and pathomorphological changes of the endometrium

Yu.I. Kuzyk, G.M. Chornenka

The objective: to find out the level of verification of endometrial hyperplastic processes (GPE) in women with uterine infertility based on the comparison of ultrasound and pathomorphological studies.

Materials and methods. 64 patients of reproductive age was performed ultrasonographic study and diagnostic endometrial biopsy.

Results. Three groups of GPE have been identified: polyps – 33 cases, hyperplasia – 15, combination of glandular hyperplasia with endometrial polyp – 16. The endometrial polyps included: glandular – seven cases, glandular-fibrous with an advantage of the glandular component – 13, and glandular-fibrous with the advantage of the stromal component – 13. The accuracy of the verification of glandular polyps was 82%. Glandular-fibrotic polyps with an advantage of the glandular component were diagnosed in 82%. Glandular-fibrous endometrial polyps with the advantage of the stromal component were the most difficult for ultrasonic verification. The accuracy of their diagnosis was 50%. Such characteristics as nodular form, intramural position, increased echogenicity and absence of inclusions were the basis for erroneous diagnosis of uterine fibromyomas. Endometrial hyperplasia was verified at 97%. The remaining 3% were histologically diagnosed with endometrial polyposis, which were not established by ultrasound, and were considered as hyperplasia of the endometrium. Ultrasound diagnosis of the combination of endometrial hyperplasia and polyps reached 77%. The polyps on the background of endometrial hyperplasia appeared as fibromyomatous nodes. The determining role in correct diagnosis was played by hysteroscopy.

Conclusion. The comparison of ultrasound data and morphological evidence suggests high accuracy of GPE detection and morphological verification. However, in some cases GPE ultrasound does not precisely determine the nature of pathological changes. Therefore, the study of the pathomorphological features of remodeling of the endometrium in the GPE remains open and requires new promising approaches. One of them, based on certain pathomorphological changes in GPE, is the use of blood flow research, in particular transvaginal color doppler, which may allow to improve the accuracy of the diagnosis of GPE.

Key words: endometrial hyperplasia, endometrial polyp, endometrial hyperplasia, ultrasound diagnosis, pathomorphology, reproductive age.

Сведения об авторах

Кузик Юлия Ивановна – Кафедра патологической анатомии и судебной медицины Львовского национального медицинского университета имени Данила Галицкого, 79010, г. Львов, ул. Пекарская, 52; тел.: (067) 671-20-28. E-mail: juliakuzyk21@gmail.com

Чорненко Анна Николаевна – Кафедра патологической анатомии с секционным курсом и судебной медициной Тернопольского государственного медицинского университета имени И.Я. Горбачевского, КУ ЛОР «Львовское областное патологоанатомическое бюро», 46008, г. Тернополь, ул. Русская, 12; тел.: (067) 902-90-43. E-mail: dyduchganna@ukr.net

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Вдовиченко Ю.П. Патология эндометрия как причина женского бесплодия / Ю.П. Вдовиченко, А.В. Колесник // *Здоровье женщины*. – 2011. – № 7. – С. 206–207.
2. Герман Д.Г. Полипы эндометрия в репродуктивном возрасте: штрихи к клиническому портрету / Д.Г. Герман // *Репродуктивная эндокринология*. – 2016. – № 3. – С. 39–43.
3. Гнатко О.П. Поліпи ендометрія і непліддя в жінок пізнього репродуктивного віку / О.П. Гнатко, Н.Г. Скурятіна // *Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології*. – 2015. – № 2. – С. 84–87.
4. Давыдов А.И. Атипичная гиперплазия эндометрия: вопросы морфогенеза, классификация, диагностика и лечение / А.И. Давыдов // *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии*. – 2009. – № 3. – С. 93–96.
5. Демидов В.Н. Ультразвуковая диагностика в гинекологии / В.Н. Демидов, Б.И. Зыкин. – М.: Медицина, 1990. – 224 с.
6. Кондриков Н.И. Структурно-функциональные основы гиперпластических изменений эндометрия женщин: Автореф. дисс. ... д-ра мед. наук: спец. 14.01.01 «Акушерство и гинекология» / Н.И. Кондриков. – М., 1991. – 51 с.
7. Кондриков Н.И. Патология матки / Н.И. Кондриков. – М.: Практическая медицина, 2008. – 176 с.
8. Красильников Р.Г., Абдуллаев Р.Я. Трансвагинальное ультразвуковое исследование и магниторезонансная томография в диагностике гиперпластических процессов эндометрия / Р.Г. Красильников, Р.Я. Абдуллаев // *Международный медицинский журнал*. – 2013. – № 1. – С. 113–117.
9. Павловская М.А. Современные представления об этиопатогенезе гиперпластических процессов эндометрия в репродуктивном возрасте / М.А. Павловская, Л. В. Гузикова // *Медицинские аспекты здоровья женщины*. – 2013. – № 3 (67). – С. 28–34.
10. Стрижаков А.Н. Доброкачественные заболевания матки / А.Н. Стрижаков, А.И. Давыдов, В.М. Пашков – М.: Медицина, 2011. – 243 с.
11. Цветовая доплерометрия в диагностике гиперпластических процессов и рака эндометрия / Сидорова И.С., Гуриев Т.Д., Капустина И.Н. [и др.] // *Медицинская визуализация*. – 2001. – № 2. – С. 88–93.
12. Эхографические и морфологические корреляции гиперпластических процессов эндометрия / Озерская И.А., Белоусов М.А., Щеглова Е.А., Агеева М.И. // *Ультразвуковая и функциональная диагностика*. – 2002. – № 1. – С. 45–50.
13. Comparison of transvaginal ultrasonography and hysteroscopy in the diagnosis of uterine pathologies / Babacan A., Gun I., Kizilaslan C. [et al.] // *Int J Clin Exp Med*. – 2014. – Vol. 7, № 3. – P. 764–769.
14. Accuracy of Transvaginal Ultrasonography, Hysteroscopy and Uterine Curettage in Evaluating Endometrial Pathologies / Wanderley M.D., Alvares M.M., Vogt M.F., Sazaki L.M. // *Rev Bras Gynecol Obstet*. – 2016. – Vol. 38, № 10. – P. 506–511.
15. A diagnostically useful histopathologic feature of endometrial polyp: the long axis of endometrial glands arranged parallel to surface epithelium / Kim K.R., Peng R., Ro J.Y., Robboy S.J. // *Am J Surg Pathol*. – 2004. – Vol. 28. – P. 1057–1062.
16. Kumari M., Gupta A.S. A prospective comparative study to evaluate the efficacy of ultrasonography and hysteroscopy and their correlation with the histopathology of endometrium in a case of abnormal uterine bleeding / Kumari M., Gupta A.S. // *Int J Reprod Contracept Obstet Gynecol*. – 2015. – Vol. 4, № 6. – P. 1926–1935.
17. Mamedaliev N., Isenova S. Comprehensive study of the endometrium of women with reproductive disorders and chronic endometritis / N. Mamedaliev, S. Isenova // *Medical and Health Science Journal*. – 2012. – Vol. 12. – P. 31–33.
18. New concepts for an old problem: the diagnosis of endometrial hyperplasia / Sanderson P.A., Critchley H.O.D., Williams A.R.W. [et al.] // *Reproduction Update*. – 2017. – Vol. 23, № 2. – P. 232–254.
19. Treatment of endometrial polyps: a systematic review / Lieng M., Istre O., Qvigstad E. // *Acta Obstet Gynecol Scand*. – 2010. – Vol. 89. – P. 992–1002.

Статья поступила в редакцию 02.08.2018

Применение низких доз аспирина во время беременности

ACOG COMMITTEE OPINION

Мнение комитета экспертов Американского колледжа акушеров и гинекологов

Номер 743 • Июль 2018 г.

Сокращенный вариант

Рекомендации и выводы

Американский колледж акушеров и гинекологов делает следующие рекомендации и выводы:

- Профилактический прием низких доз аспирина (81 мг/день) рекомендуется женщинам с высоким риском развития преэклампсии и должен начинаться между 12-й неделей и 28-й неделей беременности (оптимально – до 16 недель) и продолжаться ежедневно до родов.
- Профилактический прием низких доз аспирина следует рассматривать для женщин с более чем одним из нескольких умеренных факторов риска развития преэклампсии.
- Профилактический прием низких доз аспирина не рекомендуется при имевшем место ранее необъяснимом мертворождении, при отсутствии факторов риска развития преэклампсии.
- Профилактический прием низких доз аспирина не рекомендуется для предотвращения ограничения роста плода при отсутствии факторов риска развития преэклампсии.
- Профилактический прием низких доз аспирина не рекомендуется для профилактики спонтанных преждевременных родов, при отсутствии факторов риска преэклампсии.
- Профилактический прием низких доз аспирина не рекомендуется для профилактики ранней потери беременности.

Введение

Аспирин является ингибитором циклооксигеназы с противовоспалительными и антиагрегантными свойствами. Низкие дозы аспирина использовались во время беременности чаще всего для предотвращения или задержки начала развития преэклампсии. Другие рекомендуемые показания для низких доз аспирина включают профилактику мертворождения, ограничение роста плода, преждевременные роды и раннюю потерю беременности. Недавние систематические обзоры использования низких доз аспирина во время беременности улучшили наше понимание роли низких доз аспирина в каждой из этих клинических ситуаций. Несмотря на это использование низких доз аспирина в практике клинического акушерства остается разнообразным. Цель этого документа – обобщить данные и дать текущие рекомендации относительно использования низких доз аспирина при беременности. Следует отметить, что, хотя систематические обзоры и консенсусные заявления рассматривали различные низкие дозы аспирина, в этом документе будет рассмотрена только доза аспирина, доступная в Соединенных Штатах (81 мг).

Предпосылки

В ноябре 2013 года ACOG опубликовала доклад «Гипертензия при беременности», в котором рекомендуется ежедневный прием низких доз аспирина, начинающийся в конце первого триместра для женщин со случаями преэклампсии на ранней стадии и преждевременных родов при сроке беременности менее 34 недель или для женщин с более чем одной предшествующей беременностью, осложненной преэклампсией [1]. В следующем году Целевая группа по профилактическим службам США (USPSTF) опубликовала аналогичные рекомендации, хотя список показаний к приме-

нению низких доз аспирина был более расширенным (таблица 1) [2]. В руководстве USPSTF также было высказано предположение о том, что аспирин с низкой дозой следует рассматривать для женщин с «несколькими» умеренными факторами риска преэклампсии (таблица 1).

Другие организации здравоохранения также опубликовали рекомендации по профилактике преэклампсии с использованием низких доз аспирина на основе факторов риска. Опубликовано в 2011 году руководство Всемирной организации здравоохранения рекомендовало, чтобы прием препарата с низкой дозой аспирина (75 мг/день) начинался до 20 недель беременности у женщин с высоким риском развития преэклампсии; например, женщины со случаями преэклампсии, сахарным диабетом, хронической гипертензией, почечной недостаточностью, аутоиммунным заболеванием и многоплодной беременностью [3]. Национальный институт здравоохранения и медикаментов опубликовал в июле 2013 года заявление о качестве антенатальной оценки риска преэклампсии, которое рекомендовало поставщикам медицинских услуг назначать низкие дозы аспирина (75 мг/сут) беременным женщинам с повышенным риском развития преэклампсии при первом визите, с ежедневным приемом с 12-й недели беременности до рождения ребенка [4]. Оценка степени риска развития преэклампсии была основана на наличии одного или нескольких факторов высокого риска (гипертензивная болезнь при предыдущей беременности, аутоиммунное заболевание, хроническая почечная недостаточность, сахарный диабет 1-го или 2-го типа и хроническая гипертензия) или более одного фактора умеренного риска (первая беременность, возраст матери 40 лет и старше, индекс массы тела больше чем 35, наследственные случаи преэклампсии и многоплодная беременность) [4].

Патофизиология

Аспирин (ацетилсалициловая кислота) представляет собой нестероидный противовоспалительный препарат (NSAID), который работает главным образом за счет ингибирования им двух изоферментов циклооксигеназы (COX-1 и COX-2), которые необходимы для биосинтеза простагландинов. Изоформа COX-1 присутствует в сосудистой эндотелии и регулирует продукцию простаглицлина и тромбоксана A₂, простагландинов с противодействующими регуляторными эффектами на сосудистый гомеостаз и функцию тромбоцитов. Простаглицлин является мощным вазодилататором и ингибитором агрегации тромбоцитов, тогда как тромбоксан A₂ (TXA₂) является мощным сосудосуживающим средством и способствует агрегации тромбоцитов. Изоформа COX-2 является индуцибельной и экспрессируется почти исключительно после контакта с цитокинами или другими воспалительными медиаторами. Влияние аспирина на COX-зависимый синтез простагландина зависит от дозы. При более низких дозах (60–150 мг/сут) аспирин необратимо ацетирует COX-1, что приводит к уменьшению синтеза тромбоцитов TXA₂, не влияя на производство сосудистой стенкой простаглицлина [5, 6]. В более высоких дозах аспирин ингибирует как COX-1, так и COX-2, эффективно блокируя все производство простагландинов.

Данные, свидетельствующие о том, что дисбаланс в метаболизме простаглицина и ТХА2 вовлечен в развитие преэклампсии, послужили толчком к начальным исследованиям аспирина для профилактики преэклампсии из-за его предпочтительного ингибирования ТХА2 в более низких дозах [7, 8]. Однако вполне вероятно, что преэклампсия является результатом плохой плацентации по ряду причин, включая ишемию, реперфузию или дисфункциональный воспалительный ответ матери на трофобласт [1, 9]. Неизвестно, улучшают ли низкие дозы аспирина раннюю перфузию плаценты, а также не ясен точный механизм, посредством которого низкодозовый аспирин предотвращает развитие преэклампсии у некоторых женщин [10, 11].

Риски использования аспирина во время беременности

Материнские риски

Большинство систематических обзоров рандомизированных контролируемых исследований (РКИ) не обнаружили увеличения геморрагических осложнений, связанных с приемом низких доз аспирина во время беременности [12–14]. В отчете USPSTF о приеме низких доз аспирина для профилактики преэклампсии не выявлены повышенные риски возникновения отслойки плаценты (11 исследований [23,332 женщины]), относительный риск [RR] 1,17; ДИ: 0,93–1,48), послеродового кровотечения (девять исследований [22 760 участников], RR 1,02, CI: 0,96–1,09) или увеличения средней кровопотери (пять исследований [2478 женщин], RR не сообщается) [14]. Долгосрочное ежедневное употребление аспирина у небеременных взрослых (менее 300 мг/сут более 5 лет) связано с повышенным риском крупных эпизодов желудочно-кишечного и церебрального кровотечений [15]. В одном РКИ приема малых доз аспирина во время беременности для профилактики развития преэклампсии риск относительно переливания крови был немного выше у пациентов, получавших лечение (4,0% против 3,2%) [16].

Фетальные риски

Несколько систематических обзоров исследований с использованием низких доз аспирина для профилактики развития преэклампсии не показали повышенного риска возникновения врожденных аномалий [12–14]. Более того, недавний РКИ с участием 1228 женщин, 615 из которых получали низкие дозы аспирина до беременности и продолжали его прием на протяжении всей беременности, не обнаружило повышенного риска неблагоприятных эффектов у эмбриона или новорожденных, связанных с воздействием низких доз аспирина [17]. Также количество врожденных пороков развития не было увеличено для когорты из почти 15 000 женщин, сообщивших об использовании аспирина в течение первого триместра [18]. Тем не менее, была высказана озабоченность по поводу возможной связи между употреблением аспирина во время беременности и гастрошизисом [19–21]. Мета-анализ, который включал пять исследований с использованием метода случай-контроль, показал, что в случаях гастрошизиса доля женщин, принимавших аспирин, была в два раза выше по сравнению с контролем без гастрошизиса [22]. Однако эти данные следует интерпретировать с особой осторожностью. В этом мета-анализе не была указана доза аспирина (поэтому неясно, относится ли это к применению низких доз аспирина), исследование оценивало женщин, использующих аспирин только в первом триместре, также в этих исследованиях не контролировалось несколько переменных, включая использование других разрешенных и запрещенных препаратов.

Использование низких доз аспирина (60–150 мг) в третьем триместре не связывается с закрытием протоков [23, 24]. Предыдущие исследования на животных предполагали

связь между внутриутробным воздействием НПВП в целом и преждевременным закрытием артериального протока, что приводило к стойкой легочной гипертензии у новорожденных [25]. Однако в отличие от этого и других исследований, которые не различали дозы и тип воздействия НПВП, среди более чем 30 000 женщин, получавших лечение в РКИ с назначением низких доз аспирина против плацебо с различными целями, не было отмечено увеличения перинатальной смертности от стойкой легочной гипертензии у новорожденных [12, 14, 26].

Последний мета-анализ Cochrane не обнаружил повышенного риска возникновения неонатального внутричерепного кровоизлияния (10 исследований [26 184 ребенка]) или других неонатальных геморрагических осложнений (восемь исследований [27 032 ребенка]), связанных с материнским приемом аспирина с низкой дозой в течение третьего триместра [12]. Анализ объединенных данных в систематическом обзоре USPSTF был также обнадеживающим и не показал увеличения числа случаев внутримозгового кровоизлияния, связанного с использованием низких доз аспирина во время беременности (10 РКИ [22 158 женщин], RR 0,84; ДИ: 0,61–1,16) [14].

Противопоказания к применению аспирина во время беременности

Существует несколько абсолютных противопоказаний к терапии аспирином [27]. Пациенты с аллергией на аспирин (например крапивницей) или гиперчувствительностью к другим салицилатам подвергаются риску развития анафилаксии и не должны получать низкие дозы аспирина. Из-за значительной перекрестной чувствительности между аспирином и другими нестероидными препаратами аспирин в низкой дозе также противопоказан пациентам с известной гиперчувствительностью к НПВП. Воздействие аспирина в низкой дозе у пациентов с полипами носа может привести к опасной для жизни бронхоконстрикции, и его назначения следует избегать. То же самое относится к пациентам с астмой, у которых в анамнезе есть острый бронхоспазм, вызванный аспирином [27]. Относительные противопоказания к аспирину в низкой дозе включают случаи желудочно-кишечного кровотечения, активное язвенное заболевание, другие источники желудочно-кишечного или мочеполового кровотечения и тяжелую печеночную дисфункцию. Синдром Рейе редко диагностируют (менее 1%) у детей моложе 18 лет, которым назначают аспирин при выздоровлении от вирусных заболеваний, особенно гриппа при ветряной оспе. Решение о продолжении приема аспирина в низкой дозе при наличии акушерского кровотечения или факторов риска для акушерского кровотечения следует отдельно рассматривать в каждом конкретном случае.

Сроки использования аспирина во время беременности

За исключением исследований применения аспирина в низкой дозе для предотвращения ранней потери беременности, в большинстве исследований с использованием низких доз аспирина во время беременности начинали лечение между 12-й и 28-й неделями беременности. Некоторые исследователи сообщают об оптимальных результатах только тогда, когда лечение начинается до 16 недель [28–31]. Недавний мета-анализ данных из 45 рандомизированных исследований показал небольшое снижение частоты преэклампсии при назначении аспирина в низкой дозе после 16 недель (ОР 0,81; ДИ: 0,66–0,99), но были продемонстрированы значительное снижение частоты тяжелой преэклампсии (ОР 0,47; CI: 0,26–0,83) и ограничение роста плода (RR 0,56; CI: 0,44–0,70), когда аспирин в низкой дозе назначался до 16 недель [31]. Другой мета-анализ, который включал данные недавнего комбинированного мультимаркерного скрининга и рандомизированного лечения пациентов с аспирином

для доказательного исследования профилактики преэклампсии, авторы сообщили о снижении частоты развития преэклампсии только в подгруппе пациентов, в которой прием аспирина был начат до 16-й недели беременности при ежедневной дозе 100 мг или более (RR 0,33; 95% ДИ: 0,19–0,57) [30]. Напротив, в другом исследовании были собраны отдельные данные из 31 высококачественного рандомизированного исследования и установлено, что положительные эффекты аспирина в низкой дозе были последовательными независимо от того, было ли лечение начато до или после 16-й недели беременности [32].

Не очевидны выгоды от прекращения приема аспирина в низкой дозе перед родами. Протоколы исследований, специфичные для беременности, варьировались: некоторые прекращали прием аспирина в низких дозах на 36-й неделе беременности, а другие продолжали принимать аспирин в низкой дозе до родов [14, 33–35].

Время прекращения приема аспирина не было связано с чрезмерным кровотечением у матери или плода. Точно так же применение низких доз аспирина в отсутствие других антикоагулянтов не является противопоказанием к нейроксальной блокаде [36]. Некоторые пациенты принимали аспирин в низких дозах в первом триместре. Неизвестно, связан ли его прием в первом триместре с неблагоприятными эффектами для плода.

Показания к применению низких доз аспирина во время беременности

Предотвращение развития преэклампсии

Гипотеза о том, что преэклампсия может быть связана с сосудистыми нарушениями и дефектами коагуляции, вызванными дисбалансом в простагландине и ТХА2, привела к первоначальным исследованиям аспирина как средства для профилактики преэклампсии. Результаты нескольких небольших исследований показали, что аспирин в низкой дозе может быть полезен для женщин с высоким риском развития преэклампсии [8, 37]. Однако до недавнего времени этот вывод не был подтвержден в более крупных РКИ [16, 33, 38], включая многоцентровое исследование, организованное Национальным институтом детского здоровья и развития человека Юнис Кеннеди-Шрайвер, в которое вошли более 5000 женщин [33]. В исследовании 2017 года по профилактике преэклампсии аспирином на основе доказательной медицины было рандомизировано 1776 женщин с высоким риском развития преэклампсии на основании алгоритма скрининга первого триместра с назначением 150 мг аспирина или плацебо [39]. Авторы обнаружили значительное снижение частоты преэклампсии (4,3% против 1,6%, отношение шансов 0,38; 95% ДИ: 0,20–0,74). Хотя в этом исследовании использовалась доза 150 мг, нет доступных исследований, сравнивающих дозы в 60–80 мг и 150 мг. Кроме того, используемый алгоритм скрининга включал фактор роста плаценты и связанный с беременностью белок плазмы-А, а также доплер маточной артерии, что ограничивает обобщаемость для популяции в США. Поэтому сегодня нельзя рекомендовать более высокие дозы или удвоение доступной дозы (81 мг).

Мета-анализ, объединяющий данные отдельных пациентов из 31 РКИ, показал умеренный эффект низкой дозы аспирина на профилактику преэклампсии в группах женщин с различными профилями риска (ОР 0,90; 95% ДИ: 0,84–0,97) [13]. В последующем Кокрановском обзоре, который объединил совокупные данные из 59 исследований, сообщалось об относительном сокращении случаев преэклампсии – на 17% при использовании низких доз аспирина [12]. Тем не менее, это значительное снижение риска может отражать девиацию из-за небольших исследований или случайные выводы, поскольку самые крупные исследования в анализе не показали значительного защитного эффекта.

Руководство USPSTF 2014 года по применению низких доз аспирина для профилактики заболеваемости и смертности от преэклампсии основывается на результатах проведенного систематического обзора, в котором собраны данные 15 высококачественных РКИ. В 13 из них сообщалось о распространенности преэклампсии у женщин, которые подвергаются наибольшему риску (таблица 1) [2]. Было продемонстрировано снижение частоты преэклампсии на 24% (ОР 0,76; ДИ: 0,62–0,95) при применении аспирина в профилактической низкой дозе (60–150 мг/сут) [14]. Однако авторы предположили, что значительное снижение относительного риска может быть ближе к 10% из-за «эффектов небольших исследований» большинства включенных исследований. В зависимости от базового риска возникновения преэклампсии относительное снижение риска при применении низких доз аспирина было связано с небольшим снижением абсолютного риска на 2–5%.

Основываясь на результатах USPSTF и других, профилактика низкими дозами аспирина (81 мг/сут) после 12 недель беременности незначительно снижает риск преэклампсии у женщин с повышенным риском, не приводя к неблагоприятным эффектам для плода, увеличению кровотечения у матери или отслойке плаценты. Рекомендации по профилактике низкими дозами аспирина для женщин с высоким риском основана на количестве, необходимом для лечения в отдельных группах риска, которое, в свою очередь, основано на распространенности заболевания и эффекте лечения. В группах с низким уровнем риска (распространенность заболевания 2%) количество пациенток, которым необходимо лечение, составляет примерно 500 по сравнению с 50 пациентками, которым необходимо лечение, в группе высокого риска с распространенностью заболевания 20%. В руководстве USPSTF рекомендуется назначать аспирин в низкой дозе после 12 недель беременности женщинам с абсолютным риском развития преэклампсии не менее 8% – это самая низкая частота преэклампсии в контрольных группах исследований, включенных в их обзор [2]. Основываясь на исторических и демографических факторах риска, в руководстве USPSTF рекомендуется женщинам с любым из факторов высокого риска развития преэклампсии проводить профилактику низкими дозами аспирина. Профилактика низкими дозами аспирина должна рассматриваться для женщин с более чем одним из нескольких умеренных факторов риска развития преэклампсии (см. таблицу 1).

Американский колледж акушеров и гинекологов и Общество материнско-фетальной медицины поддерживают критерии USPSTF для профилактики преэклампсии. Препараты с низкой дозой аспирина (81 мг/день) рекомендуются женщинам с высоким риском развития преэклампсии и должны назначаться между 12-й неделей и 28-й неделей беременности (оптимально до 16 недель) и приниматься ежедневно до родов. Женщины, которые получали аспирин в низкой дозе по другим установленным медицинским показаниям до 12–28-й недели, могут продолжать лечение низкими дозами аспирина.

Данные с недостаточным количеством доказательств о применении низких доз аспирина

Мертворождение

Профилактика низкими дозами аспирина не рекомендуется женщинам с мертворождением в анамнезе при отсутствии факторов риска развития преэклампсии. Мертворождение и преэклампсия имеют многие схожие факторы риска возникновения, и когда мертворождение связано с плацентарной дисфункцией, основные механизмы также, вероятно, схожи. В немногих исследованиях основной внимание было уделено влиянию профилактики низкой дозой аспирина мертворож-

дения. В одном раннем нерандомизированном исследовании исследователи сообщили о почти двукратном росте живорождения, когда аспирин в низких дозах назначался женщинам по минимуму предшествующей потерей беременности после 13 недель беременности и отрицательным результатом при тестировании на наличие антифосфолипидных антител [40]. Результаты были сходными в ретроспективном когортном исследовании с участием 230 женщин с предшествующей потерей плода после 10 недель беременности [41]. Однако результаты проспективно собранных данных о мертворождении из РКИ и мета-анализов по изучению использования аспирина в низкой дозе для профилактики преэклампсии неубедительны [12–14]. До тех пор, пока не появятся дополнительные вспомогательные доказательства, профилактика низкими дозами аспирина не рекомендуется при наличии необъяснимого мертворождения в анамнезе и отсутствия факторов риска развития преэклампсии.

Задержка роста плода

Профилактика низкими дозами аспирина повторной задержки роста плода аналогичным образом на сегодня не рекомендуется женщинам без других факторов риска развития преэклампсии из-за недостаточных доказательств у женщин с изолированной историей задержки роста плода. Однако у женщин с риском развития преэклампсии профилактика с применением аспирина в низкой дозе (особенно при начале до 16-й недели беременности) может снизить риск возникновений задержки роста плода. Аномальная плацентация, приводящая к плохой плацентарной перфузии (то есть плацентарной недостаточности), является наиболее распространенной патологией, связанной с задержкой роста плода [42]. Некоторые исследователи предположили, что начало приема аспирина в низкой дозе в начале первого триместра может предотвратить задержки роста плода посредством его ингибирующего действия на агрегацию тромбоцитов и улучшение развития плаценты [43, 44]. В одном из исследований впервые сообщалось, что аспирин в низкой дозе в сочетании с дигпиридамом значительно снижает частоту рецидивирующей задержки роста плода [45]. Хотя этот результат был подтвержден в последующем мета-анализе, исследование не выявило, какие женщины чаще всего получают выгоду от аспирина в низкой дозе [46]. На сегодня не существует хорошо зарекомендовавших себя РКИ, оценивающих роль аспирина в низкой дозе в предотвращении повторной задержки роста плода у женщин с низким уровнем риска. В систематических обзорах применения аспирина в низкой дозе при использовании для профилактики развития преэклампсии последовательно сообщалось о снижении частоты задержки роста плода на 10–20% или новорожденных, которые были малы для гестационного возраста [12–14, 29–32]. Доказательства того, что начало приема аспирина в низкой дозе до 16-й недели беременности влияет на то, насколько аспирин в низкой дозе полезен в снижении частоты задержки роста плода, неубедительны, хотя некоторые мета-анализы показали улучшенный результат для более раннего начала [29–32]. Сегодня, поскольку большинство доказательств, подтверждающих снижение частоты задержки роста плода вследствие профилактики низкими дозами аспирина, исходят из исследований с участием женщин, которые также подвергались риску развития преэклампсии, а не только имели задержки роста плода в анамнезе, недостаточно доказательств для рекомендаций использования аспирина в низкой дозе для профилактики задержки роста плода при отсутствии других факторов риска развития преэклампсии.

Преждевременные роды

Влияние аспирина в низкой дозе на предотвращение преждевременных родов в качестве первичного результата остав-

ся недооцененным. Однако до тех пор, пока не станут доступными доказательства из качественных исследований, направленных на предотвращение спонтанных преждевременных родов, не рекомендуется использование низких доз аспирина для профилактики спонтанных преждевременных родов при отсутствии факторов риска развития преэклампсии.

Показано, что аспирин снижает сократительную способность матки за счет ингибирования ЦОГ-зависимого синтеза простагландина [47]. Высокие дозы аспирина изучались для предотвращения преждевременных родов, но необратимое связывание с ЦОГ-2 и неблагоприятные материнские и эмбриональные эффекты при использовании аспирина в высоких дозах заставляют отказаться от его применения в клинических условиях. Сообщалось, что аспирин в низкой дозе снижает риск преждевременных родов (менее чем 37 недель беременности) у 8–14% женщин с риском развития преэклампсии [12–14, 32]. Однако в большинстве исследований неясно, отражает ли это уменьшение количества случаев преждевременных родов по медицинским показаниям или спонтанных преждевременных родов. В недавнем систематическом обзоре и мета-анализе [48] были изучены данные отдельных пациенток из 17 исследований профилактики развития преэклампсии (28 797 участников), которые предоставили достаточно подробные сведения о том, были ли роды спонтанными или индуцированными по медицинским показаниям. В этом исследовании лечение аспирином в низкой дозе приводило к 7% снижению риска спонтанных преждевременных родов до 37-й недели (ОР 0,93; 95% ДИ: 0,86–0,996) и 14% снижению риска спонтанных преждевременных родов до 34-й недели (ОР 0,86; 95% ДИ: 0,76–0,99) по сравнению с контрольной группой. Количество спонтанных преждевременных родов до 28-й недели уменьшилось на 19%, но разница не была статистически значимой (ОР 0,81; 95% ДИ: 0,59–1,1) [48]. В другом исследовании, использующем данные рандомизированного контролируемого исследования эффективности аспирина в низкой дозе по сравнению с плацебо у женщин с историей потери беременности, сообщалось, что прием аспирина в низкой дозе, начатый до начала беременности и продолжающийся в процессе беременности, не был связан со снижением общей частоты преждевременных родов (ОР 0,72; 95% ДИ: 0,42–1,23), спонтанных преждевременных родов (ОР 0,51; 95% ДИ: 0,19–1,34) или преждевременных родов по медицинским показаниям (ОР 0,89; 95% ДИ: 0,44–1,80) [49].

Ранняя потеря беременности

Было установлено, что сочетание аспирина в низкой дозе и нефракционированного или низкомолекулярного гепарина снижает риск ранней потери беременности у женщин с антифосфолипидным синдромом [50]. Тем не менее, нет указаний в пользу применения аспирина в низкой дозе для предотвращения необъяснимой ранней потери беременности у женщин, у которых нет антифосфолипидного синдрома. Объединяя данные из двух исследований (256 участников), в одном из исследований не сообщалось о росте частоты живорождения среди женщин, получавших аспирин в низкой дозе, по сравнению с плацебо (ОР 0,94; ДИ: 0,80–1,11) [51]. В исследовании, проведенном в 2014 году, также не сообщалось о различиях в рождаемости, когда 1078 женщинам с одной или двумя предшествующими потерями беременности были назначены аспирин в низкой дозе или плацебо (58% против 53%, P5.0984). Потеря беременности произошла у 13% из 535 женщин, принимавших аспирин в низкой дозе, по сравнению с 12% из 543 женщин в группе плацебо (P5.7812) [35]. Исходя из имеющихся доказательств, использование профилактики низкими дозами аспирина не рекомендуется для предотвращения ранней потери беременности.

Клиническая оценка риска развития преэклампсии

Уровень риска	Фактор риска	Рекомендации
Высокий	Преэклампсия в анамнезе, особенно когда она сопровождается неблагоприятным исходом Многоплодная беременность Хроническая гипертензия Сахарный диабет 1-го или 2-го типа Болезни почек Аутоиммунное заболевание (системная красная волчанка, антифосфолипидный синдром)	Рекомендовать аспирин в низкой дозе, если у пациентки имеются один или несколько из данных факторов высокого риска
Средний	Первые роды Ожирение (индекс массы тела больше 30) Случаи преэклампсии в семье (мать или сестра) Социально-демографические характеристики (афро-американская раса, низкий социально-экономический статус) Возраст 35 лет и старше Факторы в личной истории (например, низкая масса тела при рождении или малый гестационный возраст при рождении, неблагоприятный исход предыдущей беременности, интервал более 10 лет между беременностями)	Рассматривать назначение аспирина в низкой дозе, если у пациентки имеется более одного из данных факторов умеренного риска
Низкий	Неосложненные роды	Назначение аспирина не рекомендуется

Примечания. В таблицу включены только факторы риска, которые могут быть получены из истории болезни пациентки. Клинические показатели, такие, как УЗД маточной артерии, не включены.

Отдельные факторы риска, которые последовательно связаны с наибольшим риском развития преэклампсии. Уровень заболеваемости преэклампсией будет приблизительно 8% или более среди беременных с одним или несколькими из этих факторов риска.

Врачи могут использовать комбинацию нескольких факторов умеренного риска для выявления женщин с высоким риском развития преэклампсии. Эти факторы риска независимо связаны с умеренным риском развития преэклампсии, некоторые более последовательны, чем другие.

Факторы умеренного риска различаются в связи с повышенным риском развития преэклампсии.

Модифицировано из LeFevre, ML. Целевая группа превентивных служб США. Использование низких доз аспирина для профилактики заболеваемости и смертности от преэклампсии: Заявление о рекомендации Целевой группы по профилактическим услугам в США. *Ann Intern Med* 2014, 161: 819-26.

ВЫВОДЫ

Ежедневное использование низких доз аспирина во время беременности считается безопасным и связано с низкой вероятностью серьезных материнских и/или фетальных осложнений, связанных с его приемом. Американский колледж акушеров и гинекологов и Общество материнско-фетальной медицины поддерживают критерии USPSTF для профилактики преэклампсии. Препарат с низкой дозой ацетилсалициловой кислоты (81 мг/сут) рекомендуется назначать женщинам с высоким риском развития преэклампсии, начиная прием между 12-й и 28-й неделями беременности (оптимально – до 16 недель) и продолжая ежедневно до родов. Для женщин с более чем одним из нескольких умеренных факторов риска развития преэклампсии следует рассматривать профилактику аспири-

ном в низких дозах. Женщины, подверженные риску развития преэклампсии, определяются на основании наличия одного или нескольких факторов высокого риска (преэклампсия в анамнезе, многоплодная беременность, почечная недостаточность, аутоиммунные заболевания, сахарный диабет 1-го или 2-го типа и хроническая гипертензия) или более одного умеренного фактора риска (первая беременность, возраст матери 35 лет и более, индекс массы тела больше 30, преэклампсия в семье, социально-демографические характеристики) (см. таблица 1).

При отсутствии факторов высокого риска развития преэклампсии существующие данные не подтверждают пользу профилактического использования аспирина в низкой дозе для предотвращения ранней потери беременности, задержки роста плода, мертворождения или преждевременных родов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- American College of Obstetricians and Gynecologists. Hypertension in pregnancy. Washington, DC: American College of Obstetricians and Gynecologists; 2013. Available at: <http://www.acog.org/Resources-And-Publications/Task-Force-and-Work-Group-Reports/Hypertension-in-Pregnancy>. Retrieved January 24, 2018.
- LeFevre ML. Low-dose aspirin use for the prevention of morbidity and mortality from preeclampsia: U.S. Preventive Services Task Force recommendation statement. *U.S. Preventive Services Task Force. Ann Intern Med* 2014;161: 819–26.
- World Health Organization. WHO recommendations for prevention and treatment of pre-eclampsia and eclampsia. Geneva (Switzerland): WHO; 2011. Available at: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/44703/1/9789241548335_eng.pdf. Retrieved January 24, 2018.
- National Institute for Health and Care Excellence. Hypertension in pregnancy: quality standard. Manchester (United Kingdom): NICE; 2013. Available at: <https://www.nice.org.uk/guidance/qs35/resources/hypertension-in-pregnancy-2098607923141>. Retrieved January 26, 2018.
- Clarke RJ, Mayo G, Price P, FitzGerald GA. Suppression of thromboxane A2 but not of systemic prostacyclin by controlled-release aspirin. *N Engl J Med* 1991;325:1137–41.
- Patrono C. Aspirin as an antiplatelet drug. *N Engl J Med* 1994;330:1287–94.
- Benigni A, Gregorini G, Frusca T, Chiabrando C, Ballerini S, Valcamonica A, et al. Effect of low-dose aspirin on fetal and maternal generation of thromboxane by platelets in women at risk for pregnancy-induced hypertension. *N Engl J Med* 1989;321:357–62.
- Schiff E, Peleg E, Goldenberg M, Rosenthal T, Ruppin E, Tamarkin M, et al. The use of aspirin to prevent pregnancy-induced hypertension and lower the ratio of thromboxane A2 to prostacyclin in relatively high risk pregnancies. *N Engl J Med* 1989;321:351–6.
- Sibai B, Dekker G, Kupferminc M. Preeclampsia. *Lancet* 2005;365:785–99.
- Coomarasamy A, Papaioannou S, Gee H, Khan KS. Aspirin for the prevention of preeclampsia in women with abnormal uterine artery Doppler: a meta-analysis. *Obstet Gynecol* 2001;98:861–6.
- Scazzocchio E, Oros D, Diaz D, Ramirez JC, Ricart M, Meler E, et al. Impact of aspirin on trophoblastic invasion in women with abnormal uterine artery Doppler at 11–14 weeks: a randomized controlled study. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2017;49:435–41.
- Duley L, Henderson-Smith DJ, Meher S, King JF. Antiplatelet agents for preventing pre-eclampsia and its complications. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2007, Issue 2. Art. No.: CD004659.

13. Askie LM, Duley L, Henderson-Smart DJ, Stewart LA. Antiplatelet agents for prevention of pre-eclampsia: a meta-analysis of individual patient data. *PARIS Collaborative Group. Lancet* 2007;369:1791–8.
14. Henderson JT, Whitlock EP, O'Connor E, Senger CA, Thompson JH, Rowland MG. Low-dose aspirin for prevention of morbidity and mortality from preeclampsia: a systematic evidence review for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med* 2014;160:695–703.
15. De Berardis G, Lucisano G, D'Ettore A, Pellegrini F, Lepore V, Tognoni G, et al. Association of aspirin use with major bleeding in patients with and without diabetes. *JA-MA* 2012;307:2286–94.
16. CLASP: a randomised trial of low-dose aspirin for the prevention and treatment of pre-eclampsia among 9364 pregnant women. *CLASP (Collaborative Low-dose Aspirin Study in Pregnancy) Collaborative Group. Lancet* 1994;343:619–29.
17. Ahrens KA, Silver RM, Mumford SL, Sjaarda LA, Perkins NJ, Wactawski-Wende J, et al. Complications and safety of preconception low-dose aspirin among women with prior pregnancy losses. *Obstet Gynecol* 2016;127:689–98.
18. Slone D, Siskind V, Heinonen OP, Monson RR, Kaufman DW, Shapiro S. Aspirin and congenital malformations. *Lancet* 1976;1:1373–5.
19. Werler MM, Mitchell AA, Shapiro S. First trimester maternal medication use in relation to gastroschisis. *Teratology* 1992;45:361–7.
20. Werler MM, Sheehan JE, Mitchell AA. Maternal medication use and risks of gastroschisis and small intestinal atresia. *Am J Epidemiol* 2002;155:26–31.
21. Martinez-Frias ML, Rodriguez-Pinilla E, Prieto L. Prenatal exposure to salicylates and gastroschisis: a case-control study. *Teratology* 1997;56:241–3.
22. Kozar E, Nikfar S, Costei A, Boskovic R, Nulman I, Koren G. Aspirin consumption during the first trimester of pregnancy and congenital anomalies: a meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol* 2002;187:1623–30.
23. Sibai BM, Mirro R, Chesney CM, Lefler C. Low-dose aspirin in pregnancy. *Obstet Gynecol* 1989;74:551–7.
24. Wyatt-Ashmead J. Antenatal closure of the ductus arteriosus and hydrops fetalis. *Pediatr Dev Pathol* 2011;14:469–74.
25. Levin DL, Mills LJ, Parkey M, Garriott J, Campbell W. Constriction of the fetal ductus arteriosus after administration of indomethacin to the pregnant Ewe. *J Pediatr* 1979;94:647–50.
26. Coomarasamy A, Honest H, Papaioannou S, Gee H, Khan KS. Aspirin for prevention of preeclampsia in women with historical risk factors: a systematic review. *Obstet Gynecol* 2003;101:1319–32.
27. Elsevier. *Clinical pharmacology*. Available at: <http://www.clinicalpharmacology.com/>. Retrieved March 20, 2018.
28. Roberge S, Nicolaidis KH, Demers S, Villa P, Bujold E. Prevention of perinatal death and adverse perinatal outcome using low-dose aspirin: a meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2013;41:491–9.
29. Bujold E, Roberge S, Lacasse Y, Bureau M, Audibert F, Marcoux S, et al. Prevention of preeclampsia and intrauterine growth restriction with aspirin started in early pregnancy: a meta-analysis. *Obstet Gynecol* 2010;116:402–14.
30. Roberge S, Bujold E, Nicolaidis KH. Aspirin for the prevention of preterm and term preeclampsia: systematic review and metaanalysis. *Am J Obstet Gynecol* 2017;218:287–93.e1.
31. Roberge S, Nicolaidis K, Demers S, Hyett J, Chaillet N, Bujold E. The role of aspirin dose on the prevention of preeclampsia and fetal growth restriction: systematic review and meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol* 2017;216:110–20.e6.
32. Meher S, Duley L, Hunter K, Askie L. Antiplatelet therapy before or after 16 weeks' gestation for preventing preeclampsia: an individual participant data meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol* 2017;216:121–8.e2.
33. Caritis S, Sibai B, Hauth J, Lindheimer MD, Klebanoff M, Thom E, et al. Low-dose aspirin to prevent preeclampsia in women at high risk. National Institute of Child Health and Human Development Network of Maternal–Fetal Medicine Units. *N Engl J Med* 1998;338:701–5.
34. Sibai BM, Caritis SN, Thom E, Klebanoff M, McNellis D, Rocco L, et al. Prevention of preeclampsia with low-dose aspirin in healthy, nulliparous pregnant women. The National Institute of Child Health and Human Development Network of Maternal–Fetal Medicine Units. *N Engl J Med* 1993;329:1213–8.
35. Schisterman EF, Silver RM, Leshner LL, Faraggi D, Wactawski-Wende J, Townsend JM, et al. Preconception low-dose aspirin and pregnancy outcomes: results from the EAGeR randomised trial. *Lancet* 2014;384:29–36.
36. Narouze S, Benzon HT, Provenzano DA, Buvanendran A, De Andres J, Deer TR, et al. Interventional spine and pain procedures in patients on antiplatelet and anticoagulant medications: guidelines from the American Society of Regional Anesthesia and Pain Medicine, the European Society of Regional Anaesthesia and Pain Therapy, the American Academy of Pain Medicine, the International Neuromodulation Society, the North American Neuromodulation Society, and the World Institute of Pain. *Reg Anesth Pain Med* 2015;40:182–212.
37. Wallenburg HC, Dekker GA, Makovitz JW, Rotmans P. Low-dose aspirin prevents pregnancy-induced hypertension and pre-eclampsia in angiotensin-sensitive primigravidae. *Lancet* 1986;1:1–3.
38. Low-dose aspirin in prevention and treatment of intrauterine growth retardation and pregnancy-induced hypertension. Italian study of aspirin in pregnancy. *Lancet* 1993;341:396–400.
39. Rolnik DL, Wright D, Poon LC, O'Gorman N, Syngelaki A, de Paco Matallana C, et al. Aspirin versus placebo in pregnancies at high risk for preterm preeclampsia. *N Engl J Med* 2017;377:613–22.
40. Rai R, Backos M, Baxter N, Chilcott I, Regan L. Recurrent miscarriage—an aspirin a day? *Hum Reprod* 2000;15:2220–3.
41. Frias AE Jr, Luikenaar RA, Sullivan AE, Lee RM, Porter TF, Branch DW, et al. Poor obstetric outcome in subsequent pregnancies in women with prior fetal death. *Obstet Gynecol* 2004;104:521–6.
42. Salafia CM, Minior VK, Pezzullo JC, Popek EJ, Rosenkrantz TS, Vintzileos AM. Intrauterine growth restriction in infants of less than thirty-two weeks' gestation: associated placental pathologic features. *Am J Obstet Gynecol* 1995;173:1049–57.
43. Roberge S, Giguere Y, Villa P, Nicolaidis K, Vainio M, Forest JC, et al. Early administration of low-dose aspirin for the prevention of severe and mild preeclampsia: a systematic review and meta-analysis [published erratum appears in *Am J Perinatol* 2014;31:e3]. *Am J Perinatol* 2012;29:551–6.
44. Roberge S, Villa P, Nicolaidis K, Giguere Y, Vainio M, Bakthi A, et al. Early administration of low-dose aspirin for the prevention of preterm and term preeclampsia: a systematic review and meta-analysis. *Fetal Diagn Ther* 2012;31:141–6.
45. Wallenburg HC, Rotmans N. Prevention of recurrent idiopathic fetal growth retardation by low-dose aspirin and dipyridamole. *Am J Obstet Gynecol* 1987;157:1230–5.
46. Leitch H, Egarter C, Husslein P, Kaidler A, Schemper M. A meta-analysis of low dose aspirin for the prevention of intrauterine growth retardation. *Br J Obstet Gynaecol* 1997;104:450–9.
47. Abramovici A, Cantu J, Jenkins SM. Tocolytic therapy for acute preterm labor. *Obstet Gynecol Clin North Am* 2012;39:77–87.
48. van Vliet EO, Askie LA, Mol BW, Oudijk MA. Antiplatelet agents and the prevention of spontaneous preterm birth: a systematic review and meta-analysis. *Obstet Gynecol* 2017;129:327–36.
49. Silver RM, Ahrens K, Wong LF, Perkins NJ, Galai N, Leshner LL, et al. Low-dose aspirin and preterm birth: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol* 2015;125:876–84.
50. Empson M, Lassere M, Craig JC, Scott JR. Recurrent pregnancy loss with antiphospholipid antibody: a systematic review of therapeutic trials. *Obstet Gynecol* 2002;99:135–44.
51. de Jong PG, Kaandorp S, Di Nisio M, Goddijn M, Middeldorp S. Aspirin and/or heparin for women with unexplained recurrent miscarriage with or without inherited thrombophilia. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2014, Issue 7. Art. No.: CD004734.

К СВЕДЕНИЮ АВТОРОВ ЖУРНАЛА «ЗДОРОВЬЕ ЖЕНЩИНЫ»

Материалы исследования должны сопровождаться официальным направлением от учреждения, в котором оно было выполнено, с визой руководства (научного руководителя), заверенной круглой печатью учреждения, и экспертным заключением о возможности публикации в открытой печати.

На последней странице статьи должны быть собственноручные подписи всех авторов, фамилия, имя и отчество (полностью), почтовый адрес предприятия, номера телефонов (служебный), степень, звание, должность. Обязательно наличие контактного телефона автора/ов, с которым/и редакция может общаться по возникшим вопросам.

1. Статья подается на украинском или русском и английском языках в 2 экземплярах, которые подписаны всеми авторами.

2. Каждый автор должен указать свои данные на украинском или русском и английском языках (фамилию, имя, отчество, научное звание (должность), научную степень, отрасль специализации, место работы, служебный адрес, почтовый индекс, служебный телефон или адрес электронной почты).

3. УДК и фамилию автора необходимо указать на первой странице, далее должны следовать название статьи и название

организации, на базе которой были проведены исследования, наблюдения и т.д.

4. Текст статьи и материалы к ней должны быть отредактированы и проверены автором. Содержание статьи должно иметь практическую направленность. К статье должны быть приложены все используемые в работе таблицы, иллюстрации, список литературы и акт экспертизы.

- заглавия научных статей должны быть информативными.
- в заглавиях статей можно использовать только общепринятые сокращения.
- в переводе заглавий статей на английский язык не должно быть никаких транслитераций, кроме непереводаемых названий собственных имен, приборов и других объектов, имеющих собственные названия; также не используется непереводаемый сленг.
- в списке литературы должно быть не менее 7 ссылок. Авторы несут ответственность за точность ссылок. Список цитированной литературы подается в соответствии с общепринятыми правилами оформления.

Для регистрации статьи в наукометрических базах необходимо подготовить дополнительный список литературы на английском языке в виде отдельного файла в таком формате:

ФИО авторов. год. Название статьи. Источник. Том (если есть); номер: страницы.

Пример указан ниже.

Пример цитированной литературы в соответствии с общепринятыми правилами оформления	Пример цитированной литературы для регистрации в наукометрических базах
Astley S.J. Measuring the facial phenotype of individuals with prenatal alcohol exposure: correlations with brain dysfunction / S.J. Astley, S.K. Clarren // Alcohol Alcohol. – 2001. – V. 36. – P. 147–159.	Astley SJ, Clarren SK. 2001. Measuring the facial phenotype of individuals with prenatal alcohol exposure: correlations with brain dysfunction. Alcohol Alcohol. 36:147–159.
Maternal First-Trimester Enterovirus Infection and Future Risk of Type 1 Diabetes in the Exposed Fetus / H.R. Viskari, M. Roivainen, A. Reunanen [et al.] // Diabetes Care. 2012 Jun;35(6):1328–32.	Viskari HR, Roivainen M, Reunanen A et al. 2012, Jun. Maternal First-Trimester Enterovirus Infection and Future Risk of Type 1 Diabetes in the Exposed Fetus. Diabetes Care. 35(6):1328–32.

5. К статье следует приложить рефераты на украинском, русском и английском языках с обязательным указанием фамилий и инициалов авторов на этих языках. Объем резюме не должен превышать 200–250 слов. Обязательно указываются «ключевые слова» (от 3 до 8 слов) в порядке значимости, способствующие индексированию статьи в информационно-поисковых системах. Резюме является независимым от статьи источником информации. **Резюме к оригинальной статье должно быть структурированным: а) цель исследования; б) материалы и методы; в) результаты; г) заключение.** Все разделы в резюме должны быть выделены в тексте жирным шрифтом.

Для остальных статей (обзор, лекции, обмен опытом и др.) резюме должно включать краткое изложение основной концепции статьи и ключевые слова.

6. Требования к иллюстративному материалу:

- Иллюстрация может быть подана в виде: фотографии, слайда, рентгенограммы, электронного файла.
- Иллюстрация должна быть подготовлена на высоком качественном уровне.
- Поданные иллюстрации должны соответствовать основному смыслу статьи.
- Иллюстрация должна быть максимально свободна от надписей, которые следует перенести в подпись к ней.

• Подписи к иллюстрациям подаются на листе бумаги в конце статьи.

- Каждая иллюстрация должна иметь общее название.
- Иллюстрации следует передавать в отдельном конверте с указанием названия статьи и Ф.И.О. автора.
- В статье следует указать место, где, по мнению автора, желательно было бы поместить иллюстрацию.
- Иллюстрация, поданная в электронном виде, должна иметь разрешение не менее 300 dpi (масштаб 1:1).

7. Таблицы должны быть компактными. Название столбцов и строк должны соответствовать их содержанию, текст подается без сокращений.

8. В статье не допускается сокращения слов, кроме общепринятых в научной литературе. Все измерения подаются в системе единиц СИ.

9. Статья должна содержать практические выводы и рекомендации для клиницистов.

10. Редакция оставляет за собой право редактировать статьи.

11. При несоблюдении указанных требований оформления статьи, редакция возвращает ее авторам без рассмотрения.

12. Статья должна быть записана в формате WORD-97, 98, 2000–2003; размер шрифта — 12 пунктов.

13. Материалы статей, принятых к печати (рукописи, иллюстрации, дискеты), не возвращаются.

Статьи просим присылать по адресу:

03039, Киев, а/я 36, Редакция журнала «Здоровье женщины»;
e-mail: office@zdr.kiev.ua. Тел./факс: (044) 220-15-41, 220-15-43.



МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
НАЦІОНАЛЬНА МЕДИЧНА АКАДЕМІЯ ПІСЛЯДИПЛОМНОЇ ОСВІТИ імені П.Л.ШУПИКА
ІНСТИТУТ ПЕДІАТРІЇ, АКУШЕРСТВА ТА ГІНЕКОЛОГІЇ НАМН УКРАЇНИ
НАУКОВО-ПРАКТИЧНИЙ ЖУРНАЛ «ЗДОРОВ'Я ЖІНКИ»



НАУКОВО-ПРАКТИЧНІ СЕМІНАРИ

«МІЖНАРОДНІ ТА ВІТЧИЗНЯНІ СТАНДАРТИ НАДАННЯ ГІНЕКОЛОГІЧНОЇ ДОПОМОГИ»

**План-графік проведення навчальних семінарів
у дистанційному режимі у форматі телемосту**

30.10.2018

Київ + Ужгород + Чернівці +
Івано-Франківськ

15.11.2018

Київ + Львів + Луцьк + Рівне

29.11.2018

Київ + Харків + Полтава + Суми



«ЗДОРОВ'Я ЖІНКИ У 21 СТОЛІТТІ»

**План-графік проведення майстер-класів
у виїзному форматі:**

23.10.2018 – Київ

20.11.2018 – 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 №276 від 16.02.2018.

Всі учасники, що прослухають курс лекцій отримають сертифікат МОЗ України

Диклоберл®

diclofenac sodium

93,9%* „Золотий” стандарт
проти запальної терапії!¹



- Збалансований інгібітор ЦОГ^{2**}
- Більша ефективність, ніж у селективного інгібітора ЦОГ-2 мелоксикама³
- Показує однакову переносимість в порівнянні з селективним інгібітором ЦОГ-2 мелоксикамом⁴
- Не впливає на метаболізм хряща^{5***}
- Можливість індивідуального підбору дози⁶
- Наявність ін'єкційної форми, ретардних капсул та ректальних свічок⁶
- В комбінації з кардіопротекторними дозами АСК диклофенак показує менший ризик гастроінтестинальних ускладнень у порівнянні з іншими НПЗП (в тому числі селективними інгібіторами ЦОГ-2)⁷

*** інгібування простагландину E₂⁸**

Інформація про рецептурний лікарський засіб для професійної діяльності спеціалістів в галузі охорони здоров'я, Фармакотерапевтична група. Нестероїдні протизапальні та протиревматичні засоби. Код АТХ M01A B05.

Склад:
Сулопоріт: 1 сулопоріт містить диклофенаку натрію 100 мг або 50 мг;
Ампули: 1 мл розчину для ін'єкції містить 25 мг (1 ампула містить 3 мл розчину для ін'єкції, що дорівнює 75 мг диклофенаку натрію);
Капсули: 1 капсула тверда пролонгованої дії містить диклофенаку натрію 100 мг.

Показання. Запальні і дегенеративні форми ревматизму: ревматоїдний артрит, анкілозуючий спонділіт, остеоартрит, включаючи спонділоартрит; болісні синдроми з боку хребта; Ревматичні захворювання позасулобових м'язів і тканин Посттравматичні і післяопераційні болісні синдроми, що супроводжуються запаленням і набряком, зокрема після стоматологічних та ортопедичних операцій, пневмогочні захворювання, які супроводжуються болісним синдромом і запаленням, наприклад, первинна дисменорея та аднексит (сулопоріт 100, 50 мг). Гострі напади подагри. Як допоміжний засіб при тяжких запальних захворюваннях ЛОР-органів, які супроводжуються болісним відчуттям, наприклад, при фарингиті, отиті (крім Диклоберлу ретард та Диклоберлу N75), Ниркова та біліарна колики, біль та набряк після травми і операції (Диклоберл® N 75).

Протипоказання. Кровотеча або перфорація шлунково-кишкового тракту в анамнезі, пов'язана з попереднім лікуванням нестероїдними протизапальними засобами (НПЗП). Активна форма виразкової хвороби/кровоотечі або рецидивна виразкова хвороба/кровоотеча в анамнезі (два або більше окремих епізодів встановленої виразки або кровоотечі). Гостра печінкова виразка, а також загострення виразкової хвороби або шлунково-кишкової кровоотечі в анамнезі. Підчутливість до діючої речовини або до будь-якого іншого компонента препарату. Високий ризик розвитку післяопераційних кровоотеч, незгорання крові, порушення гемостазу, гемопоезітичних порушень чи цереброваскулярних кровоотеч. Печінкова недостатність, Ниркова недостатність, Застійна серцева недостатність (NYHA II-IV), Ішемічна хвороба серця у пацієнтів, які мають стенокардію, перенесений інфаркт міокарда.

Прокрит (для форми Диклоберл® сулопоріт 50 та 100 мг).

Спосіб застосування та дози. Початкова доза зазвичай становить 100-150 мг на добу. При невиражених симптомах, а також при тривалій терапії достатню дозу 75-100 мг/добу (Диклоберл® пігулки, сулопоріт та ретард). Добову дозу розподілити на 2-3 прийоми (таблетки, сулопоріт). Препарат Диклоберл® N 75, розчин для ін'єкцій, не застосовують більше ніж 2 дні. У разі необхідності лікування можна продовжити таблетками або сулопорітами Диклоберл®. У тяжких випадках (наприклад коліки) дозову дозу можна збільшити до двох ін'єкцій по 75 мг між якими дотримуються інтервалу у кілька годин (по одній ін'єкції в кожну сторону). Як альтернативу 75 мг розчину для ін'єкції можна комбінувати з іншими лікарськими формами препарату Диклоберл® (наприклад сулопорітами) до максимальної сумарної добової дози 150 мг диклофенаку натрію. В умовах напалу мігрені загальна добова доза диклофенаку не має перевищувати 175 мг для Диклоберлу N75 та 200 мг для Диклоберлу сулопоріт. Для лікування первинної дисменореї сумарна добова доза для Диклоберлу сулопоріт не має перевищувати 200 мг/добу.

Побічні реакції. Біль у грудях, набряки, інфаркт міокарда, інсульт, порушення кровотворення (анемія, лейкопенія, тромбоцитопенія, панцитопенія, агранулоцитоз), головний біль, сонливість, нечіткість зору та диплопія, шум у вухах, нудота, блювання, діарея, незначні кровоотечі, диспепсія, метеоризм, спазми шлунку, утворення виразок, гастрит, стоматит, запор, панкреатит, екзантема, екзема, еритема, реакції гіперчутливості, такі як шкірний висип та свербіж, алергичний васкуліт, астма, підвищення рівня трансаміназ у крові, психотичні реакції, депресія, тривожність, нічні жахіття сновидіння, безсоння.

За повною деталізованою інформацією звертайтеся до інструкції для медичного застосування, затвердженою наказом МОЗ (Диклоберл® N75 від 10.07.2014 № 483, Диклоберл® сулопоріт 100 мг від 18.02.2015 № 76 та 50 мг від 18.02.2015 № 76, Диклоберл® ретард 100 мг від 03.03.2015 № 105). Перед призначенням обов'язково уважно прочитайте цю інструкцію.

Виробник Диклоберл® сулопоріт 50 мг та 100 мг, Диклоберл® ретард 100 мг: Берлін-Хемі АГ, Глінкер Вер 125, 12489 Берлін, Німеччина.

Виробник Диклоберл® N 75: А.Менаріні Мануфактурінг Логістік енд Сервісес С.р.л, Віа Сете Санті 3, 50131 Флоренція (ФІ), Італія.

¹ Pavelka K. A comparison of the therapeutic efficacy of diclofenac in osteoarthritis: a systematic review of randomised controlled trials. Current Medical Research and Opinion. 2012 Jan; 28(1): 163-76.
² Warner TD, Giuliano F, Vojnovic I, Bulessa A, Mitchell JA and Vana JA. Nonsteroid drug selectivities for cyclo-oxygenase-1 rather than cyclo-oxygenase-2 are associated with human gastrointestinal toxicity: A full in vitro analysis. Proc. Natl. Acad. Sci. USA Vol. 96, pp. 7563-7568, June 1999, Pharmacology.
³ Hawkey C, Kahan A, Steinbrück K, Alegre C, Baumeidou E, Begaud B, Dequeker J, Isomaki H, Littlejohn G, Mau J, Papazoglou S. Gastrointestinal tolerability of meloxicam compared to diclofenac in osteoarthritis patients. International MELISSA Study Group. Meloxicam Large-scale International Study Safety Assessment. Br J Rheumatol 1998 Oct; 37(10): 1142.
⁴ Dreiser RL, Le Parc JM, Vellacot P and Liu PK. Oral meloxicam is effective in acute sciatica: two randomised, double-blind trials versus placebo or diclofenac. Inflamm Res. 50, Supplement 1 (2001), S177-S223.
⁵ Biot L, Maroñas A, Devoeeter J-P, Manoury D-H. Effects of diclofenac, aceclofenac and meloxicam on the metabolism of proteoglycans and hyaluronan in osteoarthritic human cartilage. British Journal of Pharmacology (2000) 131, 1413 - 1421.

⁶ Інструкції для медичного застосування препарату Диклоберл® N75 від 10.07.2014 № 483, Диклоберл® сулопоріт 100 мг від 18.02.2015 № 76 та 50 мг від 18.02.2015 № 76, Диклоберл® 50 таблетки від 18.02.2015 № 76, Диклоберл® ретард 100 мг від 03.03.2015 № 105.
⁷ Lanas A, Garcia-Rodriguez LA, Arroyo MT, Gomollon F, Feu F, Gonzalez-Perez A, Zapata E, Bastida G, Rodrigo L, Santolaria S, Guillen M, de Arriba CM, Quintero E, Borda F, Pique JM and on behalf of the Investigators of the Asociacion Española de Gastroenterología (AEG). Risk of upper gastrointestinal ulcer bleeding associated with selective cyclo-oxygenase-2 inhibitors, traditional non-aspirin non-steroidal anti-inflammatory drugs, aspirin and combinations. Gut 2006; 55: 1731-1738.
⁸ A Van Hecken, J Schwartz, M Depre, I De Peleleire, A Dallo, W Tanaka, K Wynants, A Buntinx, J Amout, PH Wong, DL Ebel, BJ Geertz and PJ De Scherper J. Comparative inhibitory activity of rofecoxib, meloxicam, diclofenac, ibuprofen, and naproxen on COX-2 versus COX-1 in healthy volunteers. Clin. Pharmacol. 2000, 40, 1109.
^{**} Дослідження "in vitro".

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**