

Здоровье женщины



ISSN 1992-5921

№8 (134) '2018

ЖУРНАЛ ВЫХОДИТ
С ФЕВРАЛЯ 1998 ГОДА

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

**ДИСТАНЦИОННОЕ ОБУЧЕНИЕ:
ФЕРТИЛЬНОСТЬ
И ОВАРИАЛЬНЫЙ РЕЗЕРВ
(КЛИНИЧЕСКАЯ ЛЕКЦИЯ)** 10

**ПРОЛАКТИН И ЗАБОЛЕВАНИЯ
МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ:
НОВЫЕ ДАННЫЕ** 14

**АЛГОРИТМ ПРОГНОЗИРОВАНИЯ
НЕВЫНАШИВАНИЯ
БЕРЕМЕННОСТИ
В УСЛОВИЯХ ПРИРОДНОГО
ЙОДНОГО ДЕФИЦИТА** 48

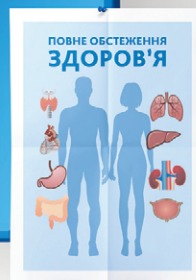
**ДИАГНОСТИКА
И ЭНДОСКОПИЧЕСКОЕ
ЛЕЧЕНИЕ АНОМАЛИЙ
РАЗВИТИЯ МАТКИ** 94

**МНЕНИЕ КОМИТЕТА ЭКСПЕРТОВ
АМЕРИКАНСКОГО КОЛЛЕДЖА
АКУШЕРОВ ГИНЕКОЛОГОВ:
ПРЕНАТАЛЬНОЕ
И ПЕРИНАТАЛЬНОЕ
ТЕСТИРОВАНИЕ НА ВИЧ** 117



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



91 медична
лабораторія
у 10 країнах Європи



Інформаційна підтримка
та зручні онлайн-сервіси
для лікарів і пацієнтів



9 771992 592002 >

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



synevo_ukraine



SYNEVOUkraine

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 дефіциті заліза в період вагітності або годування груддю. Спосіб застосування та дози. Капсули приймати натще за 30 хвилин до сніданку, заливати 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

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




ДЕРМАЗОЛ Р.П. МОЗ України № UA/16144/01/01. **Склад.** 1 супозиторій містить кетоконазолу 400 мг. **Назва і місцезнаходження виробника.** Кусум Хелтхкер Пвт Лтд, СП-289 (А), РІКОО Індустріал ареа, Чопанкі, Бхіваді, Діст. Алвар (Раджастан), Індія. **Лікарська форма.** Супозиторії вагінальні. **Фармакотерапевтична група.** Протимікробні та антисептичні засоби для застосування у гінекології. Код АТХ G01A F11. **Показання для застосування.** Лікування гострого та хронічного рецидивуючого вульвовагінального кандидозу. Профілактика грибкових інфекцій піхви при зниженій резистентності організму та на тлі лікування препаратами, що порушують нормальну мікрофлору піхви. **Протипоказання.** Індивідуальна підвищена чутливість до будь-яких компонентів препарату. **Побічні ефекти.** Місцеві реакції: подразнення слизової оболонки піхви, що супроводжується свербежем, відчуттям печіння, гіперемією. **Фармакологічні властивості.** Кетоконазол є синтетичною похідною імідазолдіоксолану. Чинить виражену фунгіцидну та фунгістатичну дію на дерматофіти, дріжджові гриби, диморфні і вищі гриби. **Категорія відпуску.** Без рецепта.

МІСТОЛ® Р.П. МОЗ України № UA/16131/01/01. **Склад.** 1 супозиторій містить метронідазолу 500 мг. **Назва і місцезнаходження виробника.** Кусум Хелтхкер Пвт Лтд, СП-289 (А), РІКОО Індустріал ареа, Чопанкі, Бхіваді, Діст. Алвар (Раджастан), Індія. **Лікарська форма.** Супозиторії вагінальні. **Фармакотерапевтична група.** Протимікробні та антисептичні засоби, що застосовуються у гінекології. Код АТХ G01A F01. **Показання для застосування.** Місцеве лікування трихомонадного та неспецифічного вагінітів. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до метронідазолу або до іншого компонента препарату. **Побічні ефекти.** З боку шкіри та її похідних: свербіж, висипи, які можуть супроводжуватися пропасницею, кропив'янка. **Фармакологічні властивості.** Метронідазол належить до нітро-5-імідазолів і має широкий спектр дії. **Категорія відпуску.** За рецептом.

ГАЙНЕКС®, **ГАЙНЕКС**® **ФОРТЕ** Р.П. МОЗ України № UA/16292/01/01, № UA/16291/01/01. **Склад:** **Гайнекс**® **Форте:** 1 супозиторій містить метронідазолу 750 мг, міконазолу нітрату 200 мг. **Гайнекс**®: 1 супозиторій містить метронідазолу 500 мг, міконазолу нітрату 100 мг. **Назва і місцезнаходження виробника.** Кусум Хелтхкер Пвт Лтд, СП-289 (А), РІКОО Індустріал ареа, Чопанкі, Бхіваді, Діст. Алвар (Раджастан), Індія. **Лікарська форма.** Супозиторії вагінальні. **Фармакотерапевтична група.** Протимікробні, протипротозойні, протигрибкові засоби. Код АТХ G01A F20. **Показання для застосування.** Для лікування кандидозних вульвовагінітів, спричинених *Candida albicans*, бактеріальних вагінозів, спричинених анаеробними бактеріями та *Gardnerella vaginalis*, трихомонадних вагінітів, спричинених *Trichomonas vaginalis*, та змішаних вагінальних інфекцій. **Протипоказання.** Гіперчутливість до будь-якої з діючих речовин препарату, перший тримістр вагітності, порфірія, епілесія, тяжкі порушення функції печінки. **Побічні ефекти.** **Метронідазол:** реакції гіперчутливості (у тому числі висипання на шкірі). **Міконазолу нітрат:** подразнення піхви (печіння, свербіж). **Фармакологічні властивості.** **Гайнекс**® – комбінований протимікробний препарат, для якого обумовлена метронідазолом та міконазолом, що входять до його складу. **Міконазолу нітрат** – місцевий протигрибковий та антибактеріальний засіб широкого спектра дії групи імідазолу. **Метронідазол**, похідна 5-нітроімідазолу, є антибактеріальним та антипротозойним засобом. **Категорія відпуску.** За рецептом.

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

 Виробник:
Кусум Хелтхкер Пвт Лтд
тел.: 0(44) 495-82-88
www.kusumhealthcare.com

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

ЗДОРОВЬЕ ЖЕНЩИНЫ 8 (134)/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 № 8 от 10.10.2018 г.

Подписано к печати 31.10.2018 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 издатели не несут ответственности
за достоверность информации, опубликованной
в рекламных материалах.
Мнение редакции может не совпадать с мнением авторов
публикации.

Перепечатка материалов только с письменного разрешения
редакции. При перепечатке ссылка на журнал
«ЗДОРОВЬЕ ЖЕНЩИНЫ» обязательна.

Фотовывод и печать

Типография «Аврора-принт»,
г. Киев, ул. Радистов, 64, тел. (044) 550-52-44

© Министерство здравоохранения Украины, 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. А. Викторова

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

НАШ ПОДПИСНОЙ ИНДЕКС: **74598**

HEALTH OF WOMAN 8 (134)/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 №8 from 10.10.2018.

Passed for printing 31.10.2018

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. Viktorova

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

ДИСТАНЦИОННОЕ ОБУЧЕНИЕ

Фертильність і оваріальний резерв (Клінічна лекція)

В.І. Пирогова, М. Ференц..... 10

АКТУАЛЬНЫЕ ТЕМЫ

Пролактин і захворювання молочної залози: нові дані

С.І. Жук..... 14

Замечательное в обыкновенном!..... 18

В ПОМОЩЬ ПРАКТИЧЕСКОМУ ВРАЧУ

Роль дефицита железа в репродуктивном здоровье женщин

Обзор главы «Анемия» из книги
«Беременность ранних сроков.
От прегравидарной подготовки
к здоровой гестации»..... 20

Віддалені результати лікування спіронолактоном дівчат-підлітків із гіпоменструальним синдромом

С.О. Левенець, Н.О. Удовікова, С.В. Новохатська,
Д.А. Кашкалда, О.Ю. Шелудько 26

Аденоміоз: діагностика, тактика лікування та відновлення репродуктивної функції

П.М. Прудніков 30

Досвід використання дієтичної добавки Індол-Ф® у жінок з наявністю вірусу папіломи людини високого канцерогенного ризику в епітелії шийки матки

М.В. Медведєв, Ю.В. Донська..... 33

Особливості гормонального гомеостазу у жінок з порушеним дозріванням шийки матки

І.А. Жабченко, І.С. Ліщенко, О.Р. Сюдмак,
О.М. Бондаренко 38

Особенности течения беременности, родов и перинатальные исходы у многожавших женщин с анемией

М.Я. Камилова, Дж.М. Хокимов,
З.Н. Салимова 43

Алгоритм прогнозування невиношування вагітності в умовах природного йодного дефіциту

С.О. Герзанич, О.Ю. Мулеса 48

АКУШЕРСТВО

Особливості терапії безсимптомної бактеріурії у вагітних, які мали в анамнезі передчасні пологи

Д.Г. Коньков, А.В. Старовер 52

Ефективність застосування препарату Магнефар В₆ в акушерській практиці

О.А. Диндар..... 58

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®

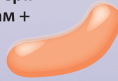
Ністатин, Неоміцин, Поліміксин В

Унікальна комбінація широкого спектра дії для ефективного лікування вагініту*

З активні речовини*

Ністатин
Неоміцин
Поліміксин В

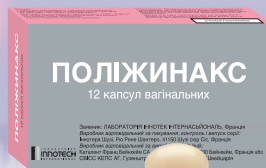
Бактерії
Грам +



Гриби роду
Candida

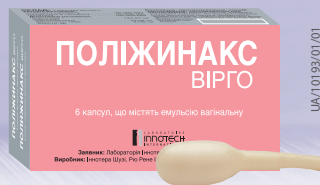


Бактерії
Грам -



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. 25

флебодія 600МГ діосмін

Дві проблеми – одне рішення!

Пролонгована дія

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

1 таблетка
На добу



Швидке зменшення симптомів геморою^{3,4,5,6}
біль • набряк • кровотеча

3 таблетки
На добу

Флеботонік та ангіопротектор³

1. R. Barbe Etude de la durée d'action du Diovenor avec contrôle par pléthysmographie, Tribune médicale, 1988, n°270, p49-50.

2. Cazaubon M. et al. Etude comparative d'acceptabilité, d'efficacité et de tolérance de deux formes galéniques de diosmine 600 mg, dans le traitement des symptômes de la maladie veineuse chronique. Angiologie, 2011, vol.63, n°2.

3. SmPC Phlebofia 600 mg (diosmin). Im-coated tablet.

4. Chauvenet M., Libeskind M. Intérêt de la diosmine d'hémisynthèse dans la poussée hémorroïdaire aiguë. Essai multicentrique randomisé en double insu versus placebo. Rev Fr Gastro-Enterol 1994; 303; 3-8.

5. Kecmanovic D. et al - The use of Phlebofia® 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 8 (134)/2018

**Порівняльна прогностична значущість
УЗ- та МРТ-методів діагностики аномально
інвазивної плаценти**

О.В. Голяновський, І.М. Іванкова..... 65

**Поширеність різних типів психологічної
домінанти під час вагітності високого
акушерського та перинатального ризику.**

**Особливості акушерських ускладнень
із урахуванням психосоматичних взаємозв'язків**
Н.В. Якимчук..... 70

**Частота дефіцита кальцитриола
и полиморфизма гена рецепторов витамина D
у беременных с плацентарной дисфункцией
на фоне перинатального инфицирования**
Г.С. Манасова, А.А. Зелинский, Н.В. Диденкул,
Н.В. Кузьмин, З.В. Чумак 75

ГИНЕКОЛОГИЯ

**Досвід застосування препарату Глутоксим
у хворих із доброякісними та пограничними
епітеліальними пухлинами яєчників після
виконання консервативного хірургічного
лікування**
А.А. Суханова, М.Ю. Єгоров 79

**Features of pain syndrome in women with different
forms of endometriosis**
V.D. Vorobii 87

**Применение влагалищной формы
Lactobacillus acidophilus и Bifidobacterium –
обоснованный выбор в лечении вагинальных
инфекций**
И.В. Лахно 90

**Діагностика та ендоскопічне лікування аномалій
розвитку матки**
А.В. Заболотін 94

**Вагінальний мікробіом у жінок з безплідністю,
яким було проведено хірургічне лікування
на придатках матки**

А.Є. Дубчак, О.В. Мілевський,
Н.М. Обейд..... 98

БЕСПЛОДИЕ И ПЛАНИРОВАНИЕ СЕМЬИ

**Оптимізація тактики використання допоміжних
репродуктивних технологій у подружніх пар
з обтяженим генетичним анамнезом**
О.С. Дарій 103

**Порівняльні аспекти допоміжних
репродуктивних технологій після різних
методів лікування патології яєчників
та маткових труб**
М.В. Німенький 107

**Донація ооцитів як метод лікування безплідності
у поганих відповідачів у клініці допоміжних
репродуктивних технологій**
Г.В. Стрелко, В.В. Уланова, О.А. Фесай..... 111

МЕЖДУНАРОДНЫЕ ПРОТОКОЛЫ

**Пренатальное и перинатальное тестирование
на ВИЧ**
Мнение комитета экспертов Американского
колледжа акушеров и гинекологов 117

**Роды и ведение родов у ВИЧ-инфицированных
женщин**
Мнение комитета экспертов Американского
колледжа акушеров и гинекологов 120

**Программа улучшенного восстановления
после операции**
Мнение комитета экспертов Американского
колледжа акушеров гинекологов..... 125



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 (нагубання 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, симпозиумах з медичної тематики. Матеріал призначений виключно для спеціалістів у галузі охорони здоров'я.

TABLE OF CONTENTS №8 (134)/2018

DISTANCE LEARNING

Fertility and ovarian reserve (Clinical lecture) V.I. Pyrohova, M.T.Ferents.....	10
--------------------------------------------------------------------------------------------	----

TOPICAL ISSUES

Prolactin and breast disease: new data S.I. Zhuk.....	14
Wonderful in ordinary!	18

FOR PRACTICING PHYSICIANS

The role of iron deficiency in the reproductive health of women O. Gopchuk.....	20
The remote results of treatment spironolactonum of teenage girls with hypomenstrual syndrome S.O. Levenets, N.O. Udovikova, S.V. Novokhatskaya, D.A. Kashkalda, O.Yu. Sheludko	26
Adenomyosis: diagnostics, tactics of treatment and rehabilitation of genesial function P.M. Prudnikov	30
Experience of using the dietary supplement Indol-F® in women with the presence of a high carcinogenic risk of human papillomavirus in cervical epithelium M.V. Medvedev, Yu.V. Donskaya	33
The features of hormonal homeostasis in women with cervix maturation I. Zhabchenko, I. Lishchenko, O. Sudmak, O. Bondarenko.....	38
The specialities of pregnancy, delivery and perinatal outcome in women with anemia and high parity M. Kamilova, D. Khokimov, Z. Salimova	43
The logistic model for prediction of miscarriage in conditions of natural iodine deficiency S.O. Gerzanych, O.Yu. Mulesa	48

OBSTETRICS

The features of therapy of asymptomatic bacteriuria in pregnant women who had previous preterm delivery D.G. Konkov, A.V. Starover.....	52
Effectiveness of the Magnefar B6 application in obstetrical practise O.A. Dyndar	58
Comparative prognostic value of ultrasound and MRI diagnostic methods for anomalously invasive placenta O.V. Golyanovsky, I.N. Ivankova.....	65
Prevalence of different types of psychological dominant during pregnancy at high obstetric and perinatal risk, obstetric complications in the context of psychosomatic relationships N.V. Yakymchuk	70

Frequency of calcitriol deficiency and polymorphism of Vitamine D receptors gene in pregnant women with placental dysfunction and perinatal infection G.S. Manasova, N.V. Didencul, N.V. Kuzmin, Z.V. Chumak	75
------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	----

GYNECOLOGY

Experience of using the drug Glutoxim in patients with benign and borderline epithelial ovarian tumors after performing conservative surgical treatment A.A. Sukhanova, M.Yu.Yegorov	79
Features of pain syndrome in women with different forms of endometriosis V.D. Vorobii	87
The application of the vaginal form of Lactobacillus acidophilus and Bifidobacterium is a reasonable choice in the treatment of vaginal infections I.V. Lakhno	90
Diagnostics and endoscopic treatment of anomalies of development of uterus A.V. Zabolotin	94
Vaginal microbiomes in women with infertility that was surgical treatment on the uterine appendages A.E. Dubchak, A.V. Milevsky, N.N. Obeid	98

INFERTILITY AND FAMILY PLANNING

Optimization of tactics of auxiliary genesial technologies at married couples with the burdened genetic anamnesis O.S. Darii	103
Comparative aspects of auxiliary genesial technologies after various methods of treatment of pathology of ovaries and uterine tubes M.V. Nimenky	107
Egg donation as a method of the treatment of infertility of poor responder`s in art clinic G.V. Strelko, V.V. Ulanova, O.A. Fesay	111

INTERNATIONAL PROTOCOLS

Prenatal and Perinatal HIV Testing ACOG Committee Opinion.....	117
Labor and Delivery Management of Women With HIV Infection ACOG Committee Opinion.....	120
Enhanced Recovery After Surgery ACOG Committee Opinion.....	125

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.**

Фертильність і оваріальний резерв (Клінічна лекція)

В.І. Пирогова, М. Ференц

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького МОЗ України

У статті розглянуті окремі аспекти фертильності жінок у сучасних умовах, взаємозв'язок оваріального резерву, стану ендометрія і спроможності реалізації репродуктивної функції.

Ключові слова: фертильність, оваріальний резерв, ендометрій, хронічний ендометрит, репродуктивна система.

Одним з найважливіших соціально-медичних завдань держави є збереження і поліпшення репродуктивного здоров'я населення, що визначає можливість відтворення і збереження нормального генофонду. У сучасних соціально-економічних умовах України при високих темпах депопуляції у країні стратегічного значення набуває стан репродуктивного здоров'я жінок, а його охорона і зміцнення є важливими аспектами національної безпеки.

За даними сучасних досліджень, у 15% жінок фертильного віку репродуктивна функція не може бути здійснена, а в 63% випадків реалізація її є вкрай утрудненою. Причини зниження фертильності сучасних жінок гетерогенні і можуть бути зумовлені різноманітними чинниками: генетичними, гормональними, аутоімунними, інфекційними, психологічними, ятрогенними або їхнім поєднаним впливом [4, 11].

Слід зазначити, що фактори, які впливають на розвиток патології репродуктивної системи жінок, відповідають загальній концепції зумовленості громадського здоров'я: зовнішнє середовище, спосіб та умови життя, медико-біологічні фактори, несприятливе медико-соціальне середовище. Якщо зупинитись на прогнозуванні спроможності репродуктивної функції, слід зазначити її багатофакторну залежність від умов перебігу ембріонального органогенезу гонад у внутрішньоутробний період, дії факторів на морфофункціональний стан яєчників у підлітковий період і факторів, що впливають на репродуктивну функцію у період її зрілості. Ранній статеви дебют, гінекологічні захворювання і соматична патологія у дівчаток підліткового віку і жінок знижують їхній репродуктивний потенціал. Водночас змінився соціальний портрет сучасної жінки: дітонародження відкладається на більш пізній вік, для якого притаманне зниження оваріального резерву. Частота передчасного зниження оваріального резерву у загальній популяції у жінок репродуктивного віку становить близько 1%, у разі вторинної аменореї – від 4 до 18% [2].

Оваріальний резерв (функціональний запас яєчників) є сукупною кількістю фолікулів, що знаходяться у яєчниках, і безпосередньо залежить від різноманітних фізіологічних факторів [3]. Одним з них є примордіальний пул – кількість примордіальних фолікулів у яєчниках.

Попри зростання кількості досліджень, присвячених вивченню стану оваріального резерву та факторів, що зумовлюють його зниження [5, 9, 10, 11, 13], досі немає повного розуміння інтенсивності впливу цих факторів, їхньої значущості у різні періоди життя жінки [12].

Для репродуктивної системи жінки характерним є функціонування відповідно до принципу редукції: до 20-го тижня внутрішньоутробного розвитку у яєчниках плода жіночої статі закладається близько 7 млн оогоніїв – незрілих статевих клітин, при цьому утворення статевих клітин de novo у яєчниках протягом життя жінки вже не відбувається. До моменту на-

родження дівчинки чисельність оогоніїв зменшується більш ніж у 3 рази – до 1,5–2 млн, а до віку менархе їх залишається не більше 350–400 тис. Після встановлення регулярного менструального циклу, кожен з яких характеризується повноцінним дозріванням декількох яйцеклітин, протягом усього репродуктивного періоду овулює близько 400 ооцитів [4].

Реалізація максимального числа яйцеклітин біологічно запрограмована саме на третє десятиліття життя. Стратегічний запас ооцитів безпосередньо відображається на здатності жінки до зачаття, а її репродуктивний потенціал багато в чому залежить саме від оваріального резерву. Згідно із загальнопопуляційною статистикою, більшість жінок 20–30 років здатні без проблем зачати дитину, до 40 років фертильність знижується на 50%, а після 43 років практично втрачається здатність до зачаття, навіть якщо менопауза ще не настала – саме у зв'язку з вичерпанням оваріального резерву.

Для розуміння динаміки витрачання оваріального резерву важливо врахувати, що фолікулогенез відбувається постійно і безперервно з пубертатного періоду: фолікули ростуть і або доходять до овуляції, або піддаються атрезії.

Фолікулогенез складається з трьох періодів.

Перший період є фазою автономного росту фолікула, який є гормонезалежним (гонадотропні гормони не впливають на ріст і диференціювання первинного ооциту) і найбільш тривалим – до декількох місяців, результатом чого є розвиток примордіального фолікула до вторинного фолікула.

Другий період триває 3–4 менструальних цикли (100–120 днів) та є гонадотропінчутливим: вторинний фолікул продовжує рости до великого антрального; особливої ролі набуває формування блискучої оболонки ооцита (zona pellucida). Цей процес можливий тільки за наявності базальних рівнів гонадотропних гормонів, перш за все фолікулостимулювального (ФСГ). За відсутності належної стимуляції вторинний фолікул піддається атрезії.

Третій період також є гормонезалежним. Під час досягнення фолікулами розміру 2 мм у діаметрі вони набувають чутливості до гормональної регуляції і надалі зростають лише під впливом високих доз ФСГ, причому фолікули приблизно однакового діаметра (2–5 мм) формують групи і всередині них ростуть синхронно. Ріст фолікулів від 2 до 10 мм у діаметрі займає близько 7 днів; ближче до середини фолікулярної фази менструального циклу відбувається селекція домінантного фолікула, який перетворюється у преовуляторний, а дозрівання ооциту завершується овуляцією [6].

Другий (після примордіального пулу) фізіологічний чинник, що визначає стан оваріального резерву, – швидкість зменшення кількості примордіальних фолікулів у яєчнику. З кожним менструальним циклом кількість фолікулів прогресивно зменшується, причому витрачання відбувається не тільки на овуляцію, але і на атрезію значного числа фолікулів. Виявлено деякі закономірності у витрачанні стратегічного запасу яйцеклітин: швидкість зникнення фолікулів подвоюється, коли примордіальний пул скорочується до 25 тис. фолікулів, що у нормі відповідає віку 37,5 року. Саме цей вік слід вважати критичним для репродукції; звідси ж впливає, що вік пацієнтки – найважливіший фізіологічний чинник, який визначає її ова-

ріальний резерв. Проте незважаючи на фізіологічну динаміку основних показників оваріального резерву, слід враховувати індивідуальні репродуктивні риси. Наприклад, час настання менархе від 10 до 16 років і менопаузи – від 45 до 55 років підтверджують значні часові відмінності, пов'язані з індивідуальними (середовищними і генетичними) особливостями функціонування яєчників. Крім того, наявність менструальної і навіть овуляторної функції не відображає повністю стан репродуктивного потенціалу жінки.

Значно знижують репродуктивний потенціал жінки хронічні запальні захворювання органів малого таза (ХЗЗОМТ), причому крім звичайної у цій ситуації трубно-перитонеального фактора безплідності формуються також порушення яєчникового кровотоку, аутоімунні пошкодження тканин, спотворення гормонорецепції тканин яєчників. Значну роль у зменшенні оваріального резерву відіграють хірургічні втручання на органах малого таза, у тому числі операції з приводу кіст, ендометріом яєчників, СПКЯ. Наведені втручання не тільки знижують фертильність, а й наближають настання менопаузи. Операції з видалення змінених маткових труб також впливають на оваріальну функцію, що, ймовірно, пов'язано з порушенням кровопостачання тазових органів. До того ж апендектомія, пластика маткових труб, сальпінгооваріолізис призводять до спайкового процесу у малому тазі.

Оцінювання оваріального резерву

Визначення оваріального резерву дозволяє більш точно оцінити репродуктивний потенціал і попередити патологічні стани і хвороби, що знижують фертильність.

У жінок, які планують вагітність, оцінювання оваріального резерву необхідне у наступних ситуаціях:

- Вік 30 років і старше.
- Операції на органах малого таза в анамнезі: резекція, оваріоектомія, видалення або перев'язка маткових труб.
- Безплідність неясного генезу.
- Обтяжений сімейний анамнез: рання менопауза у матері.
- Хіміотерапія і / або променева терапія у минулому.
- Потреба у ДРТ.
- Інтенсивне куріння.
- Вплив професійних шкідливостей.

Для визначення функціональної активності яєчників у сучасній практиці використовують дослідження концентрації ФСГ і/або лютеїнізуючого гормону (ЛГ) у сироватці крові, рівня у крові антимюллерова гормону (АМГ), сироваткового рівня естрадіолу, активності інгібіну В; ультразвукове визначення обсягу яєчників, підрахунок кількості антральних фолікулів, динамічні тести з кломіфену цитратом або агоністами ГнРГ.

Проте загально визнаний світовий стандарт оцінювання функціонального оваріального резерву передбачає визначення концентрації АМГ у крові; підрахунок кількості та оцінювання діаметра антральних фолікулів під час УЗД; визначення обсягу яєчників методом трансвагінального УЗД.

Антимюллерів гормон

АМГ продукується клітинами Сертолі у чоловіків (внутрішньоутробно і після народження) і клітинами гранульози у жінок (тільки після народження). Одна з основних функцій АМГ: забезпечення диференціювання статі в ембріона, а саме – пригнічення розвитку жіночих репродуктивних органів з мюллерової протоки. Відомо, що до 5–6 тиж розвитку плід має зачатки як жіночих (мюллерова протока), так і чоловічих (вольфова протока) репродуктивних органів. Синтез клітинами Сертолі АМГ, який починається на 6–7-у тижні, забезпечує інгібування розвитку жіночих репродуктивних органів і розвиток чоловічих. Якщо у плода є мутації гена АМГ або його рецептора, то пригнічення не відбувається, і у плода одночасно розвиваються репродуктивні органи обох статей.

При народженні дитина має первинні статеві ознаки за чоловічим типом, і запідозрити цю патологію неможливо. Однак у майбутньому це є однією з причин чоловічої безплідності. У плодів жіночої статі синтезу АМГ не відбувається, що визначає статеві відмінності у рівні АМГ при народженні – у хлопчиків це високі рівні, у дівчаток – практично не визначаються. Це дозволяє використовувати АМГ для встановлення статі дитини у сумнівних випадках і виявлення причини порушення розвитку статевих органів.

Крім того, у хлопчиків АМГ забезпечує фізіологічний процес опускання яєчок у мошонку, отже, недостатній його синтез може призводити до розвитку крипторхізму. У дитячому віці динаміка рівнів АМГ у хлопчиків і дівчаток має діаметрально протилежну спрямованість – у хлопчиків поступове зниження до пубертатного періоду, у дівчаток, навпаки, – підвищення, що дозволяє використовувати АМГ для діагностики патології статевого дозрівання (передчасного або затримки). У дорослому віці АМГ забезпечує у чоловіків синтез андрогенів і сперматогенез.

У жінок АМГ секретується гранульозними клітинами фолікулів яєчника. У жінок, починаючи з пубертатного періоду, синтез АМГ відбувається постійно у клітинах гранульози примордіальних фолікулів незалежно від дня менструального циклу. Інтенсивність синтезу АМГ найбільш точно відображає оваріальний резерв та репродуктивні можливості жінки. З віком пул фолікулів зменшується, і рівень АМГ знижується у період менопаузи. На сьогодні визначення рівня АМГ визнано найбільш оптимальним тестом оцінювання оваріального резерву і предиктором менопаузи. Фізіологічна роль АМГ у жінок полягає у регуляції дозрівання фолікулів, формуванні домінуючого фолікула за рахунок пригнічення росту інших примордіальних фолікулів, зниження чутливості до ФСГ [8].

З огляду на те, що АМГ синтезується клітинами гранульози, підвищення його рівня (нерідко – у десятки-сотні разів) буде спостерігатися при гранульозоклітинних формах раку яєчника, на які припадає до 3–5% всіх форм раку яєчника. Це дозволяє використовувати визначення рівня АМГ на етапі первинного обстеження жінок з пухлинами яєчників у комплексі з іншими онкомаркерами для діагностики, моніторингу ефективності терапії і прогнозування рецидиву.

АМГ відповідає за перехід примордіальних фолікулів у фазу активного росту і опосередковує відбір яйцеклітин, найбільш чутливих до ФСГ, на ранній антральній стадії. Важливо, що концентрація АМГ мало залежить від фази циклу і відображає число фолікулів, що знаходяться у гормонезалежній фазі росту. Саме цей факт робить даний гормон унікальним маркером оваріального резерву. Концентрація АМГ прямо корелює з числом антральних примордіальних фолікулів і знижується з віком. За активністю цього гормону можна прогнозувати «бідну» відповідь яєчників у програмах ДРТ і оцінювати вплив гормональних препаратів на стан оваріального резерву. Підвищений рівень АМГ у жінок асоціюється з СПКЯ, гранульозоклітинними пухлинами яєчників, нормогонадотропною ановуляторною безплідністю; дефектними рецепторів ЛГ. Рівень АМГ у жінок знижений у разі наявності ожиріння, при цьому навіть у репродуктивному віці, при передчасній недостатності яєчників різного генезу. АМГ виробляється у преантральних і малих антральних фолікулах, діаметр яких становить близько 4–6 мм. Вважається, що з ростом діаметра фолікула продукція АМГ знижується, і у фолікулах діаметром більше 8 мм він майже не визначається. У дорослих жінок концентрація АМГ досягає максимуму після настання статевого дозрівання. За даними фундаментальних досліджень, у яєчниках жінок репродуктивного віку АМГ бере участь у пригніченні початкового відбору фолікулів і ФСГ-опосередкованій стимуляції росту преантральних і ранніх антральних фолікулів, що дозволяє розглядати АМГ

як адекватний критерій оцінювання оваріального резерву яєчників. Нормою прийнято вважати коливання рівня АМГ у межах від 0,2 до 11 нг/мл (за іншими даними – від 0,5 до 12,6 нг/мл або від 1,0 до 10,6 нг/мл) з рекомендацією визначення на 3–5-й день менструального циклу.

Ультразвукове дослідження

Обсяг яєчників визначають на 2–5-й день менструального циклу і обчислюють на підставі трьох вимірювань, зроблених у двох площинах за формулою:

$$V = 0,5236 \times L \times W \times T,$$

де L – довжина, W – ширина, T – товщина яєчника. Обсяг яєчника менше 3 см свідчить про недостатність оваріального резерву [5]. Ультразвуковий підрахунок числа антральних фолікулів є найбільш точним методом оцінювання оваріального резерву.

Функціональний стан яєчників далеко не завжди відповідає біологічному віку жінки; нерідко репродуктивні можливості вичерпуються значно раніше. Знижений яєчниковий резерв слід трактувати як медичне «показання» для якнайшвидшої реалізації репродуктивної функції. Сучасна медицина має у своєму розпорядженні можливість тривалого збереження яйцеклітин (оптимально – за допомогою кріоконсервації), що дозволить народити генетично рідну дитину навіть у разі повного виключення функції яєчників.

Найбільш логічним способом збереження яєчникового резерву вважається гальмівний вплив на фолікулогенез: потрібно припинити дозрівання фолікулів, виключити їх атрезію і усунути непотрібні овуляції. В ідеалі, було би правильним «законсервувати» примордіальний пул, щоб у подальшому «розбудити» оцити і використати збережений репродуктивний потенціал. Проте можливості впливу на перший етап фолікулогенезу досі не знайдені, оскільки дозрівання фолікулів від примордіальних до антральних є гормонезалежним. За допомогою сучасних гормональних естроген-гестагенних препаратів (КОК) вдається заблокувати, швидше за все, лише гормонезалежні стадії – ріст вторинного фолікула до великого антрального і овуляцію. Однак думка експертів щодо впливу тривалого вживання КОК на оваріальний резерв неоднозначні. Наводяться дані, які свідчать про можливий пригнічувальний вплив КОК на функціональний резерв яєчників, однак всі дослідники визнають, що даний ефект,

найбільш імовірно, має тимчасовий характер. При цьому КОК ефективно запобігають розвитку функціональних кіст, а переважною є думка щодо відсутності супресивного впливу КОК на функціональний стан яєчників. Навіть при багаторічному використанні естроген-гестагенних препаратів не помічено стійкого, статистично значущого зниження рівня АМГ і кількості антральних фолікулів діаметром менше 6 мм. Що стосується «ефекту відміни» (rebound effect), який представляє собою швидке настання вагітності або овуляцію більше однієї яйцеклітини у першій же менструальній циклі після припинення вживання КОК, то існує припущення про його зв'язок з гормонезалежним накопиченням вторинних фолікулів під час використання препаратів, після відміни застосування яких виникають умови для одночасного дозрівання декількох фолікулів без додаткової екзогенної стимуляції. У наслідок цього деякою мірою зростає ймовірність багатоплідної вагітності. Таким чином, застосування КОК, швидше за все, не «консервує» оваріальний резерв сам по собі, проте сприяє збереженню фертильності жінки у цілому [1, 7].

У той самий час необхідно пам'ятати, що збереженню фертильності при вживанні КОК сприяє:

- попередження небажаної вагітності та виключення травмування ендометрія під час абортів, що означає збереження ендометрія і його рецептивності за рахунок попередження хронічного ендометрити;
- тимчасове блокування осі гіпоталамус–гіпофіз–яєчники, що нівелює коливання гормонального фону – отже, попереджує розвиток дисгормональних порушень репродуктивної системи, частота яких в останні роки стабільно зростає;
- адекватна профілактика ЗЗОМТ, зумовлена різноманітним впливом гормональної контрацепції на якість слизу, вагінальний біоценоз, перистальтику маткових труб, стан імунних факторів захисту тощо.

Однак фертильність жінки залежить не тільки від стану оваріального резерву. Важливим є поєднання багатьох інших чинників, які часто недооцінюють: функціональна, анатомічна і рецепторна збереженість ендометрія, адекватне функціонування гіпоталамо–гіпофізарно–яєчничкової системи, повноцінність ендокринної функції яєчничкової тканини, відсутність ендометріозу, ожиріння, патології щитоподібної залози, запальних захворювань статевих органів.

Фертильность и овариальный резерв (Клиническая лекция)

В.И. Пирогова, М.Т. Ференц

В статье рассмотрены отдельные аспекты фертильности женщин в современных условиях, взаимосвязь овариального резерва, состояния эндометрия и способности к реализации репродуктивной функции.

Ключевые слова: фертильность, овариальный резерв, эндометрий, хронический эндометрит, репродуктивная система.

Fertility and ovarian reserve (Clinical lecture)

V.I. Pyrohova, M.T. Ferents

The article considers the selected aspects of fertility of women in modern conditions, the relationship between the ovarian reserve, the state of the endometrium and the ability to realize the reproductive function.

Key words: fertility, ovarian reserve, endometrium, chronic endometritis, reproductive system.

Сведения об авторах

Пирогова Вера Ивановна – Кафедра акушерства, гинекологии и перинатологии ФПДО «Львовский национальный медицинский университет имени Данила Галицкого», 79010, г. Львов, ул. Пекарская, 69. E-mail: pyroh@mail.lviv.ua

Ференц Марта Тарасовна – Кафедра акушерства, гинекологии и перинатологии ФПДО «Львовский национальный медицинский университет имени Данила Галицкого», 79010, г. Львов, ул. Пекарская, 69

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Аганезова НВ. [и др.]. Контроль менструального цикла при использовании комбинированных контрацептивов. Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. 2014; 2: 73–80.
2. Александрова НВ, Марченко ЛА. Современные подходы к оценке овариального резерва у женщин с предвременно недостаточностью яичников. Проблемы репродукции. 2007; 2: 22–29.
3. Боярский КЮ. [и др.]. Факторы, определяющие овариальный резерв женщины (обзор литературы). Журнал акушерства и женских болезней. 2009; 58 (2): 65–71.
4. Боярский КЮ. [и др.]. Молекулярные основы фолликулогенеза: от стадии больших антральных фолликулов до овуляции. Проблемы репродукции. 2010; 5: 13–23.
5. Жорданидзе Д.О. [и др.]. Состояние овариального резерва при некоторых формах функционального бесплодия. Акушерство и гинекология. 2010; 5: 25–31.
6. Зенкина ВГ. [и др.]. Современные представления об интраорганный регуляции фолликулогенеза в яичнике. Современные проблемы науки и образования. 2012; 2: 56–60.
7. Симоновская ЮЮ, Маклецова СА.

Переосмысление показаний к назначению эстроген-гестагенных препаратов. StatusPraesens. М.: Изд-во журнала StatusPraesens, 2014; 6 (23): 49–58.

8. Согоян НС, Козаченко ИФ, Адамян ЛВ. Роль АМГ в репродуктивной системе женщин (обзор литературы). Проблемы репродукции. 2017; 23(1): 37-42. <https://doi.org/10.17116/repro201723137-42>.

9. Birch Petersen K, Hvidman HW,

Forman JL, Pinborg A, Larsen EC, Macklon KT, Sylvest R, Andersen AN. Ovarian reserve assessment in users of oral contraception seeking fertility advice on their reproductive lifespan. Hum Reprod. 2015 Oct; 30 (10): 2364-75. Epub 2015 Aug 25.

10. Cohen J, Chabbert-Buffet N, Darai E. Diminished ovarian reserve, premature ovarian failure, poor ovarian responder-

a plea for universal definitions. J Assist Reprod Genet. 2015 Dec; 32(12): 1709-12. doi: 10.1007/s10815-015-0595.

11. Gomez R, Schorsch M, Hahn T, Henke A, Hoffmann I, Seufert R, Skala C. The influence of AMH on IVF success. Arch Gynecol Obstet. 2016 Mar; 293(3): 667-673. doi:10.1007/s00404-015-3901-0.

12. Parveen N, Rehman Dur-e-Shewar, Jawed Sh. Comparison of serum anti-

mullerian hormone among fertile and infertile normal and diminished ovarian reserve groups. 2016 September; 66: 9.

13. Roustan A, Perrin J, Debals-Gonthier M, Paulmyer-Lacroix O, Agostini A, Courbiere B. Surgical diminished ovarian reserve after endometrioma cystectomy versus idiopathic DOR: comparison of in vitro fertilization outcome. Hum Reprod. 2015 Apr; 30(4):840-7. Epub 2015 Mar 3.

Статья поступила в редакцию 23.10.2018

ТЕСТОВІ ЗАПИТАННЯ (одна або декілька правильних відповідей)

1. Жіноча фертильність – це:

- Здатність до зачаття дитини
- Здатність до виношування вагітності
- Здатність до народження дитини
- Усе, перераховане вище.

2. Оваріальний резерв – це:

- Рівень естрадіолу у I фазу менструального циклу (МЦ)
- Запас яйцеклітин у яєчниках жінки
- Розміри яєчника
- Рівень ЛГ на 12–14-й день МЦ.

3. До чинників зменшення оваріального резерву належать:

- Оперативні втручання на яєчниках
- Оперативні втручання на маткових трубах
- Променева або хіміотерапія у минулому
- Вік понад 35 років.

4. Показання до визначення оваріального резерву:

- Планування вагітності
- Планове оперативне втручання (кіста яєчника, ендометріом)
- Безплідність
- Невиношування вагітності.

5. Світовий стандарт оцінювання функціонального оваріального резерву передбачає:

- Визначення рівня естрадіолу
- Визначення рівня АМГ
- Визначення обсягу яєчників, підрахунок кількості і діаметра антральних фолікулів
- Визначення рівня ФСГ і ЛГ у сироватці крові
- Активність інгібіну В.

6. Обсяг яєчників визначають при:

- Трансабдомінальному УЗД на 12-й день МЦ
- Трансабдомінальному УЗД на 2–5-й день МЦ

- Трансвагінальному УЗД на 2–5-й день МЦ
- Трансвагінальному УЗД на 12-й день МЦ
- Трансвагінальному УЗД на 22-й день МЦ.

7. Збереженню фертильності сприяє:

- Попередження небажаної вагітності
- Профілактика ЗЗОМТ
- Вживання КОК
- Усе перераховане
- Нічого з перерахованого.

8. АМГ продукується:

- Клітинами tunica albuginea яєчника
- Гранульозними клітинами яєчників
- Клітинами стромы яєчника
- Усе перераховане.

9. Підвищення рівня АМГ у жінок спостерігається при:

- СПКЯ
- Передчасному статевому розвитку
- Гранульозоклітинних пухлинах яєчника
- Ендометріомі яєчника.

10. Нормальні рівні АМГ у жінок репродуктивного віку відповідають:

- 1,0–3,5 нг/мл
- 0,2–11,0 нг/мл
- 2,6–12,4 нг/мл
- 0,4–5,1 нг/мл.

11. Зниження рівня АМГ у жінок спостерігається при:

- Затримці статевого дозрівання
- Зниженні оваріального резерву
- Пухлинах яєчника
- Вадах розвитку матки.

Фамілії докторів, получивших сертифікати

За правильні відповіді на тести к статтю: «Папіломавірусна інфекція статевих органів (Клінічна лекція)» (Т.Г. Романенко, Т.В. Довбня)
Палош А.Д.
Трач В.И.

За правильні відповіді на тести к статтю: «2011 ІГСРС – кольпоскопічна термінологія для шийки матки та інтерпретація нових термінів розділу «Аномальні кольпоскопічні картини» (Н.Ф. Лигирда)
Палош А.Д.

За правильні відповіді на тести к статтю: «Передчасні пологи (Клінічна лекція)» (І.Б. Венчиківська, В.В. Біла, О.С. Загородня)
Максимюк О.П.
Палош А.Д.

За правильні відповіді на тести к статтю: «Внутрішньоматкова рідина у жінок у постменопаузальний період: доброякісна vs злоякісна ознака» (В.О. Бенюк, А.В. Кузьміна, Т.В. Ковалюк)
Артеменко Е.И.
Буряк М.С.
Верещук І.А.

Дорожко О.М.
Палош А.Д.
Стецько О.

За правильні відповіді на тести к статтю: «Мікоплазма геніталіум – таємний руйнівник» (О.А. Бурка, Н.Ф. Лигирда)
Артеменко Е.И.
Артюх Л.П.
Верещук І.А.
Дидовская С.А.
Дорожко О.М.
Палош А.Д.
Садовая М.А.

Пролактин і захворювання молочної залози: нові дані

С.І. Жук

Кафедра акушерства, гінекології і медицини плода Національної медичної академії післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, м. Київ

Жіночий лікар. № 5 (73) / 2017

У статті йдеться про функції і роль пролактину в організмі жінки, висвітлено нові дані щодо патологічної ролі пролактину в генезі розвитку раку молочної залози. Окреслено медичні стратегії, спрямовані на зниження рівня цього гормону. **Ключові слова:** пролактин, гіперпролактинемія, рак молочної залози.

Експерти ВООЗ стверджують, що онкологічні хвороби – одна з основних причин зростання захворюваності та смертності у світі. Прогнози теж невтішні: за 20 років очікується збільшення онкологічної захворюваності ще на 70% – до 22 млн на рік [1]. Чверть усіх хворих – жінки, які страждають на рак молочної залози (РМЗ), – це тривожний сигнал для тих фахівців, що опікуються здоров'ям жінки.

В Україні ситуація теж надто серйозна. Так, за даними канцер-реєстру України за 2015 рік, серед 10 нозологічних форм злоякісних новоутворень у структурі захворюваності жінок пальму сумнівної першості посів рак молочної залози – 20,3%, так само, як і в структурі смертності жінок від злоякісних новоутворень (рис. 1, 2) [2]. Саме тому будь-яка нова інформація, що допомагає краще зрозуміти патогенез розвитку РМЗ і знизити ступінь ризику, сьогодні на вагу золота.

Зокрема, про ці гострі питання йшлося під час практичного лекторію «Жіночого лікаря» «Надійний щит репродуктивного здоров'я: сучасна стратегія менеджменту гіперпроліферативних захворювань», що працював в Києві 30 вересня цього року.

Найвищу захворюваність на доброякісні дисплазії молочної залози реєструють у жінок 30–50 років, а дві третини хворих на РМЗ старші 50 років [3].

Доброякісні епітеліальні патологічні зміни молочної залози з гістологічної точки зору можна розподілити на три категорії:

- непроліферативні;
- проліферативні без атипії;
- атипова гіперплазія.

Їх взаємозв'язок з ризиком розвитку раку наведено в таблиці 1.

Рівні пролактину:

- нормальний рівень – 240–300 мМО/л;
- пролактинемія більше 200 мкг/л (2000 мМО/л) вказує на наявність пролактиноми;
- при рівні пролактину 150 мкг/л і більше показане динамічне спостереження;
- під час вагітності в нормі рівень пролактину сягає 4500–6500 мМО/л.

У найновіших наукових публікаціях, присвячених патогенезу захворювань молочної залози, дослідники акцентують увагу на механізмах, що базуються на функціях гіпоталамо-пролактинової осі [4]. Тож розглянемо нові дані про патологічну роль пролактину в генезі РМЗ.

Функції пролактину

Лише півстоліття тому людський пролактин було виділено як окрему молекулу. Вже тоді багатоспрямованість його фізіологічних ефектів зацікавила дослідників.



Рис. 1. Питома вага основних 10 нозологічних форм злоякісних новоутворень у структурі захворюваності на злоякісні новоутворення жінок



Рис. 2. Питома вага основних 10 нозологічних форм злоякісних новоутворень у структурі смертності від злоякісних новоутворень жінок

Взаємозв'язок з ризиком розвитку раку доброякісних епітеліальних патологічних змін молочних залоз

Гістологічна категорія	Відносний ризик
Непроліферативні патологічні зміни (кісти, слабковиражена гіперплазія)	1,0
Проліферативні патологічні зміни без атипії (склерозуючий аденоз, радіальний рубець, внутрішньопротокова папілома, фіброаденома)	1,3–1,9
Атипова гіперплазія: за 5 років у 7% жінок розвинувся РМЗ за 10 років у 13% жінок розвинувся РМЗ за 25 років у 30% жінок розвинувся РМЗ	3,9–13,0

Таблиця 2

Біологічна багатофункціональність пролактину [6]

Тканина чи функція	Адаптивні зміни під час вагітності, дані експериментів
Молочна залоза, лактація	Забезпечує проліферацію та диференціювання клітин молочної залози, секрецію молока
Поведінка матері	Регулює поведінку, загострює материнський інстинкт (в експерименті на лабораторних тваринах)
Нейрогенез у дорослому віці	Підвищує нейрогенез у субвентрикулярній зоні материнського мозку під час вагітності. Відіграє роль у змінах настрою та поведінці після пологів
Обмін вуглеводів	Активує β-клітини підшлункової залози матері, спонукаючи їх синтезувати більше інсуліну, що запобігає гестаційному діабету. В материнських тканинах під впливом пролактину зростає резистентність до інсуліну, що сприяє надходженню глюкози до плода
Регуляція апетиту	Підвищує апетит, у т. ч. поза вагітністю і в досліджах на лабораторних тваринах. Під час вагітності сприяє відкладанню жиру, а під час лактації – його мобілізації. Викликає лептинорезистентність у вагітних
Кістковий й кальцієвий гомеостаз	Активізація рецепторів, розташованих на остеобластах і хондроцитах, мобілізує запаси кальцію для росту скелету плода і утворення молока. Стимулює кістковий метаболізм, покращує всмоктування кальцію в кишечнику
Репродукція	Пролонгує репродуктивний цикл, відповідає за лактаційну аменорею. Стимулює функцію жовтого тіла, необхідну для підтримання вагітності. Гіперпролактинемія викликає безпліддя, пригнічуючи овуляцію
Реакція на стрес	Знижує вираженість стресу на пізніх термінах вагітності й під час лактації (тим самим зменшує вплив глюкокортикоїдів на потомство). Діє, як анксиолітик
Секреція окситоцину	Завдяки наявності рецепторів до пролактину на клітинах, що синтезують окситоцин, стимулює пікові викиди цього гормону під час пологів і лактації

Як виявилось, в цього гормону передньої долі гіпофіза немає клітин-мішеней чи цільової рецептивної тканини, тому його було запропоновано назвати «версатиліном» (від англ. versatile – «багатосторонній»). За синтез цього гормону пептидної структури відповідають лактотрофи – клітини передньої долі гіпофіза. Як і в багатьох інших гормонів, секреція пролактину має пульсуючий характер.

Нині пролактин розглядають як плейотропний гормон із широким спектром фізіологічних ефектів, спрямованих на забезпечення благополуччя вагітної, плода, роділлі, породіллі й новонародженого (завдяки забезпеченню лактації). Цікаво, що практично всі клітини і тканини організму людини пролактинозалежні (табл. 2). Це – дуже незвична властивість гормону [5].

З підвищенням концентрації пролактину асоційовані передменструальний синдром, масталгія, дисменорея, менструальна мігрень. Навіть так звана транзиторна гіперпролактинемія часто провокує розлади менструального циклу, в тому числі ановуляцію. Крім того, у пацієнок із гіперпролактинемією порушено піковий викид пухлинного супресора кіспертину в гіпоталамусі й лютеїнізуючого гормону (ЛГ) у гіпофізі, що зумовлює гіполютеїнізм. Звідси – підвищений ризик невиношування вагітності та передчасних пологів [7, 8].

Утім, як виявилось, гіперпролактинемія приховує в собі й онкозагрозу: отримано переконливі докази того, що пролактин наділений властивостями, що частково сприяють канцерогенезу й метастазуванню, а саме – підсилює клітинну проліферацію та васкуляризацію тканин. Численні дослідження, в т. ч. з досить тривалим періодом спостереження (20 років), показують кореляцію між підвищеним рівнем пролактину та ризиком виникнення РМЗ [9], агресивністю пухлини, схильністю до утворення метастазів та низькою довготривалою виживаністю пацієнок

[10–12]. Припускають, що він може провокувати розвиток не лише РМЗ, а й раку матки, яєчників, простати, товстої та прямої кишки, язика [13]. Проте хоча гіперпролактинемію сьогодні розглядають як самостійний фактор ризику РМЗ, лише її для виникнення пухлини недостатньо, потрібен «супровід» – естрогени.

До однозначних висновків щодо впливу пролактину на ризик розвитку РМЗ дійшли дослідники, оцінивши рівень гормону в крові у 4689 жінок. Дослідження тривало протягом кількох років. Після 10-річного спостереження у 2468 пацієнок з підвищеним рівнем пролактину розвинувся РМЗ [6]. Дослідники дійшли висновку, що ризик РМЗ зростає при підвищеному рівні пролактину понад 11 нг/мл. Відповідно зниження концентрації пролактину – захід вторинної профілактики РМЗ (рис. 3).

Показаннями до визначення рівня пролактину у сироватці крові є:

- порушення менструальної функції;
- безпліддя як у жінок, так і у чоловіків;
- галакторея;
- зниження лібідо;
- затримка статевого розвитку у дівчаток;
- будь-яке утворення гіпоталамо-гіпофізарної ділянки, виявлене при магнітно-резонансній або комп'ютерній томографії;
- стан після операції з приводу будь-якого утворення гіпоталамо-гіпофізарної ділянки.

Регуляція секреції пролактину

Організм людини має низку захисних інструментів, що дозволяютьчасно зупинити надлишкове утворення пролактину. Гіпотала-

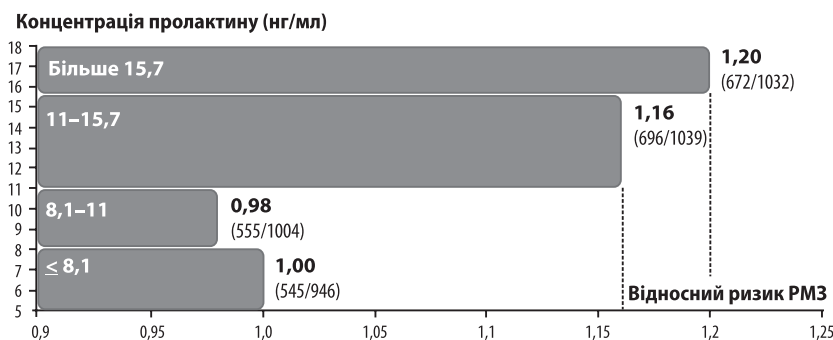


Рис. 3. Рівень пролактину і ризик розвитку РМЗ

ламчна регуляція секреції пролактину відрізняється від систем, що контролюють синтез інших гормонів. Вона не стимулююча, а інгібуюча і відбувається за механізмом зворотного зв'язку особливого типу – «короткої петлі». Тобто, підвищення концентрації пролактину посилює утворення інгібуючого фактора – не пептидних гормонів, як у решти гормонів репродукції, а нейромедіатора дофаміну.

Лактотрофні клітини передньої долі гіпофіза теж досить незвичні: навіть без гіпоталамічної стимуляції вони здатні до самостійної електричної активності, і саме цей факт пояснює високі рівні базальної секреції пролактину, а також переважно інгібуючий регуляторний механізм і взаємозв'язок між застійним збудженням ЦНС (стрес) та гіперпролактинемією.

Стимулюють утворення пролактину естрадіол, вазоінтестинальний пептид і тиреоліберин, а пригнічує, що вже також чітко доведено, лише дофамін – напряму контактуючи з рецепторами лактотрофних клітин гіпофіза та інгібуючи синтез пролактину.

Щодо позагіпофізарної продукції цього гормону, то механізм її запуску не завжди очевидний. Перелік тканин, здатних до локального синтезу пролактину, досить широкий: тимус, лімфовузли, селезінка, молочна залоза, шкіра, кістковий мозок, біометрій, плацента тощо.

Якими виявляться сигнали пролактину – фізіологічними чи проканцерогенними [14], залежить як від загального рівня гормону, так і від стану клітинного матриксу та рецепторів до цього гормону.

Відомо, що пролактин відіграє ключову роль у диференціюванні клітин молочної залози під час вагітності й експресії генів білків грудного молока. Протидіють можливому онкогенному потенціалу пролактину в період його максимальної секреції різні захисні фактори: наприклад, ядерний фактор транскрипції 1-C2 (№1-C2), ген-супресор р53 призначені не допустити озлоякнення активної проліферації та функціонування молочної залози в період лактації [15].

Однак не у всіх тканинах існує подібна система захисту, та й у самих молочних залозах, на жаль, вона далеко не завжди спрацьовує як належне – причини цієї «недосконаlostі» також надзвичайно цікавлять дослідників.

У контексті протиріч у біохімічних ефектах пролактину особливо цікавим є гормон вазоінгібін, що вивчається від початку

XXI ст. Він являє протеолітично розщеплені фрагменти пролактину, причому здатність взаємодіяти з рецепторами до пролактину він під час трансформації втрачає, зате може пригнічувати ангиогенез, звужувати просвіт і знижувати проникність периферичних судин. У травні 2016 року була встановлена захисна роль цього гормону щодо діабетичної ретинопатії [16], зате більш ранні дослідження яскраво доводять некорисність цього «деривата» пролактину, підтверджуючи онкогенний потенціал для молочної залози, простати й інших органів-мішеней.

Антипролактинова стратегія

Шкода, та поки що розробка нових напрямів патогенетичної терапії гіперпролактинемії просувається досить повільно. І нині справді ефективним методом боротьби з пухлинами, в т. ч. з РМЗ, на популяційному рівні досі можна вважати лише грамотно організований діагностичний скринінг.

Проте клініцистам варто пам'ятати, що збільшення концентрації пролактину понад 550 мОД/л (25 нг/мл) у двох послідовних пробах – підстава для медикаментозної корекції фітопрепаратами (наприклад, такими, що містять екстракт вітексу священного).

При доброякісних дисплазіях молочних залоз акушер-гінеколог має право застосовувати препарати різних груп: агоністи гонадотропін-рилізінг-гормону й дофаміну, препарати для стимуляції овуляції, прогестагени та комбіновані засоби, що регулюють цикл. Нормалізація менструальної функції знижує ризик виникнення нових випадків і прогресування вже наявної фіброзно-кістозної мастопатії. У пацієнток з доброякісними дисплазіями молочних залоз (як із гінекологічними захворюваннями, так і без них) однією з провідних стратегій лікування можуть стати фітопрепарати з доказовою базою їх ефективності.

Наприклад, Мастодинон® – препарат комбінованого складу, що містить екстракти кількох лікарських рослин, головним з яких є спеціальний екстракт вітексу священного ВНО 1095, стандартизований за вмістом циклічних дитерпенів, які обумовлюють дофамінергічну дію екстракту. Він показаний для корекції помірної гіперпролактинемії, для зниження симптоматики мастодинії, масталгії й фіброзно-

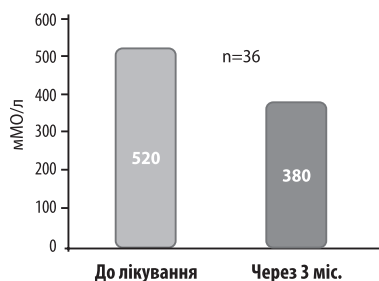


Рис. 4. Зниження рівня пролактину через три місяці прийому Мастодинону

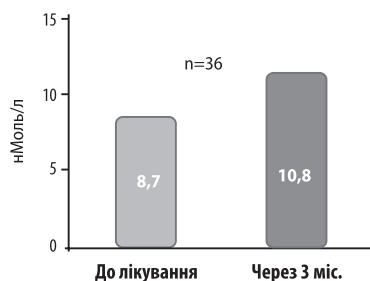


Рис. 5. Збільшення рівня прогестерону через три місяці прийому Мастодинону

кістозної мастопатії, скорочення післяопераційних рецидивів вузлових форм мастопатії [17]. Цей препарат продемонстрував свою користь і при недостатній функції жовтого тіла – нормалізує скорочену лютеїнову фазу, підвищуючи в цей період рівні прогестерону та його співвідношення з 17β-естрадіолу [18, 19]. Більше того, відмічено, що рослинні компоненти при такому лікуванні зв'язуються з ендорфіновими рецепторами, зумовлюючи досить потужний протитривожний ефект [19, 20]. На зниження інтенсивності болю в молочних залозах указали понад 70% пацієнток, які приймали Мастодінон® протягом 3 місяців, що зазначено у плацебо-контрольованих клінічних дослідженнях [21,22].

Дослідження за участю 670 жінок (520 із доброякісними дисплазіями молочних залоз, 150 – група порівняння) показало, що курсове застосування комплексного фітопрепарату до закінчення 12-го тижня терапії відновлює баланс метаболітів естрогенів за рахунок стимулювання утворення в гормонозалежних тканинах антипроліферативного 2-ОНЕ1 і нормалізації співвідношення 2-ОНЕ1/16-α-ОНЕ1 на користь першого, що забезпечує антиестрогеновий ефект [23]. У дослідженнях доведено, що Мастодінон® забезпечує гормональний гомеостаз – усуває надмірний вплив пролактину (рис. 4), підвищує рівень прогестерону, усуваючи відносно естрогенове домінування (рис. 5) [24].

Формування раціональної стратегії з будь-якого питання у сфері медицини має відбуватися на підґрунті даних доказової медицини. Лише так можна ефективно допомогти пацієнткам і забезпечити обґрунтований тил для професійних рішень. В обговорюваній темі триває дослідницький пошук, з'являтимуться нові цікаві дослідження. Тож ми продовжуємо слідкувати за новинами, аби почуватися впевнено у прийнятті клінічних рішень!

Формування раціональної стратегії з будь-якого питання у сфері медицини має відбуватися на підґрунті даних доказової медицини. Лише так можна ефективно допомогти пацієнткам і забезпечити обґрунтований тил для професійних рішень. В обговорюваній темі триває дослідницький пошук, з'являтимуться нові цікаві дослідження. Тож ми продовжуємо слідкувати за новинами, аби почуватися впевнено у прийнятті клінічних рішень!

Пролактин и заболевания молочной железы: новые данные
С.И. Жук

В статье говорится о функциях и роли пролактина в организме женщины, освещены новые данные о патологической роли пролактина в генезисе развития рака молочной железы. Определены медицинские стратегии, направленные на снижение уровня этого гормона.

Ключевые слова: пролактин, гиперпролактинемия, рак молочной железы.

Prolactin and breast disease: new data
S.I. Zhuk

Functions and role of prolactin in a woman's body, new data on the pathological role of prolactin in the genesis of breast cancer development. The medical strategies aimed at reducing the level of this hormone are outlined.

Key words: prolactin, hyperprolactinemia, breast cancer.

Сведения об авторе

Жук Светлана Ивановна – Кафедра акушерства, гинекологии и медицины плода Национальной медицинской академии последилового образования имени П.Л. Шупника, 04074, г. Киев, ул. Мостицкая, 11. E-mail: zhuksvitlana@ukr.net

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. World cancer report 2014. – Geneva: WHO, 2014. – 630 p.
2. Бюлетень Національного канцер-реєстру № 18 – «Рак в Україні, 2015-2016»
3. Беспалов В.Г., Травина М.Л. Фиброзно-кистозная болезнь и риск рака молочной железы (обзор литературы) // Опухоли женской репродуктивной системы. – 2015. – Т. 11, №4. – С. 58–70.
4. Grattan D.R. 60 years of neuroendocrinology: the hypothalamo-prolactin axis // J. Endocrinol. – 2014. – V. 226, №2. – P. 1101–1122.
5. Grattan D.R. 60 years of neuroendocrinology: the hypothalamo-prolactin axis // J. Endocrinol. – 2015. – V. 226, №2. – P. 101–122.
6. Рожкова Н.И., Подзолкова Н.М., Овсянникова Т. О роли пролактина в генезе заболеваний молочных желез // Status Praesens. – 2016. – № 4 (33).
7. Meczekalski B., Katulski K., Podfigurna-Stopa A. et al. Spontaneous endogenous pulsatile release of kisspeptin is temporally coupled with luteinizing hormone in healthy women // Fertil. Steril. – 2016. – V. 105, №5. – P. 1345–1350.
8. Кузнецова И.В., Ховрина Е.А., Кирпиков А.С. Восстановление фертильности у женщин с генитальным эндометриозом // Акушерство и гинекология. – 2012. – №2. – С. 10–15.
9. Tworoger S.S., Eliassen A.H., Zhang X. et al. A 20-year prospective study of plasma prolactin as a risk marker of breast cancer development // Cancer Res. – 2013. – V. 73, №15. – P. 4810–4819.
10. Семимиллиардный житель Земли родился в России. – URL: <http://www.ntv.ru/novosti/243552>.
11. Bernichtein S., Touraine P, Goffin V. New concepts in prolactin biology // J. Endocrinol. – 2010. V. 206, №1. – P. 1–11.
12. Tworoger S.S., Hankinson S.E. Prolactin and breast cancer etiology: An epidemiologic perspective // J. Mammary Gland Biol. Neoplasia. – 2008. – V. 13, №1. – P. 41–53.
13. Berinder K., Akre O., Granath F. et al. Cancer risk in hyperprolactinemia patients: A population-based cohort study // Eur. J. Endocrinol. – 2011. – V. 165, №2. – P. 209–215.
14. McHale K., Tomaszewski J.E., Puthiyaveetil R. et al. Altered expression of prolactin receptor-associated signaling proteins in human breast carcinoma // Mod. Pathol. – 2008. – Vol. 21, №5. – P. 565–571.
15. Nilsson J., Bjursell G., Kannius-Janson M. Nuclear Jak2 and transcription factor NF1-C2: a novel mechanism of prolactin signaling in mammary epithelial cells // Mol. Cell Biol. – 2006. – V. 26, №15. – P. 5663–5674.
16. Garcia R.M., Zamarripa D.A., Arnold E. et al. Prolactin protects retinal pigment epithelium by inhibiting sirtuin 2-dependent cell death // EBioMedicine. – 2016. – V. 7. – P. 35–49.
17. Радзинский В.Е., Ордянц И.М. Возможности терапии сочетания миомы матки и доброкачественных дисплазий молочных желез // Акушерство и гинекология. – 2013. – №4. – С. 44–47.
18. Эльмакд Е.В. и др. Состояние гормональной регуляции при фиброзно-кистозной мастопатии // Мать и дитя. – 2011. – №1. – С. 342–346.
19. van Die M.D., Burger H.G., Teede H.J. et al. Vitex agnus-castus extracts for female reproductive disorders: A systematic review of clinical trials // Planta Med. – 2013. – V. 79, №7. – P. 562–575.
20. Rapkin A.J., Lewis E.I. Treatment of premenstrual dysphoric disorder // Womens Health (Lond.). – 2013. – V. 9, №6. – P. 537–556.
21. Halaska M., Beles P, Gorkow C. et al. Treatment of cyclical mastalgia with a solution containing a Vitex agnus castus extract: Results of a placebo-controlled double-blind study // Breast. – 1999. – V. 8, №4. – P. 175–181.
22. Wuttke W., Splitt G., Gorkow C. et al. Treatment of cyclical mastalgia with a medicinal product containing agnus castus: Results of a randomized, placebo-controlled, double blind study // Geburtsh. u. Frauenheilk. – 1997. – № 57. – P. 569–574.
23. Сотникова Л.С. и др. Состояние гормональной регуляции при фиброзно-кистозной мастопатии // Мать и дитя. – 2011. – №1. – С. 342–346.
24. Радзинский В.Е. и др. Молочные железы и гинекологические заболевания: от общности патогенетических воззрений к практическим решениям // Репродуктивная эндокринология. – 2016. – № 2.

Замечательное в обыкновенном!



**Ю.В. Юдина,
в.о. заведующей
Черкасским
областным
центром
планирования
семьи
и репродукции
человека,
гинеколог-
эндокринолог**

Я – практик, как и многие другие специалисты. По долгу профессии постоянно нахожусь в курсе всех новых открытий, исследований, веяний и т.д., но потом возвращаюсь к жизни вне большой науки...

Амбулаторный прием. Кто с этим не знаком? Многие мои коллеги начинали именно с амбулаторной службы. Потом, конечно, у некоторых врачей могли быть и этапы карьерного роста, но для других профессиональная жизнь продолжалась в консультативно-диагностическом русле.

Можно плыть по течению, по старинке, а можно и на этой стадии акушерско-гинекологической службы что-то изобретать, находить и совершенствовать!

Я долгое время с завистью смотрела в сторону кардиологов и неврологов: у них столько препаратов для улучшения кровоснабжения, просто тьмущая! А у гинекологов? Остатки роскоши(((

И тут сенсация! У нас появился Далмаксин в форме свечей! Его действующее вещество – титотриазолин знакомо многим врачам. Фармакологический эффект его обусловлен противовоспалительным, мембраностабилизирующим, антиокси-

дантным и иммуномодулирующим действием, предупреждает гибель клеток печени – гепатоцитов, а также снижает уровень их жировой инфильтрации и распространение некрозов. Способствует регенерации клеток печени, нормализуя в них обмен веществ. При этом увеличивается количество выделяемой желчи, а также нормализуется ее химический состав. Действие титотриазолина направлено на активизацию антиоксидантной системы, а также подавление процесса окисления липидов ишемизированных областей миокарда. Препарат уменьшает зоны ишемии и некроза миокарда, а также активизирует фибринолитическую систему крови. Все эти достоинства Далмаксина использовали наши коллеги долгие годы! А почему женская сфера была обделена вниманием?

Но, к радости, пришел праздник и на нашу улицу! Удобная форма использования, отсутствие перорального и парентерального пути введения – как замечательно! При ректальном и вагинальном введении титотриазолин действует местно при контакте со слизистой оболочкой прямой кишки и мочеполовых органов женщин, оказывая противовоспалительное действие, ускоряет заживление ран и язв слизистой оболочки мочеполовой системы. При всасывании и проявлении резорбтивного эффекта аналогичное действие он оказывает и на слизистую оболочку пищеварительного тракта. Препарат ускоряет заживление ран кожи, слизистой оболочки мочеполовой системы и пищеварительного тракта.

И показания к использованию все очень актуальные:

- воспалительно-эрозивные поражения слизистой оболочки прямой и сигмовидной кишки,
- трещины и эрозии в области анального отверстия и прямой кишки,
- воспалительно-эрозивные поражения влагалища и шейки матки,
- вирусный и атрофический вагинит,
- ускорение эпителизации при нарушении целостности слизистой оболочки после диатермо- и криогенотерапии, хирургических вмешательств.

Все гинекологи рады! Качество, удобство и цена препарата радует всех, и, казалось бы, что тут еще скажешь, но... не сидится нам на месте.

Я – гинеколог-эндокринолог. Какая связь между мной и Далмаксином кроме стандартных показаний для использования? Оказывается, есть новые грани у этого препарата...

Эрозии, лечение шейки матки после ДЕК и РВК, трещины, атрофии, хронические цервициты, хронические сальпинго-оофориты – как много всего! Но в моей гормональной парфии нашлись и другие показания к применению Далмаксина. Очень большое количество женщин обращается с жалобами на нарушение

менструального цикла, бесплодие. Это не секрет. Мы уже научились справляться с АМК. А как быть, когда коротко, скудно, редко или вообще нет... На уровне областного центра мы имеем возможность исследовать гормональный профиль пациенток, проводить им вагинальное УЗИ, оценивать результаты гистероскопии. Зачастую у женщин с жалобами на скудные, редкие месячные при гормональном исследовании отмечается гипоэстрогения на фоне различных вариантов ФГС, иногда уровень эстрогенов нормальный, но не достаточный для пролиферации эндометрия. По данным УЗИ мы отмечаем уменьшение толщины эндометрия и несоответствие размера фолликула (доминантного) дню менструального цикла. Действия наши направлены на компенсацию недостающего уровня гормонов. Это может быть в виде использования сочетания циклической витаминотерапии с препаратами антигомотоксикологической группы и гомеопатическими препаратами, также заместительной гормонотерапии. Схем и вариантов великое множество! Каждый может поделиться своим личным. Но самое печальное в работе врача – отсутствие эффекта от лечения... Согласитесь со мной, не всегда мы получаем ожидаемый желанный эффект! И тут приходят на ум то, о чем говорят и пишут – рецепторы, рецепторная недостаточность, митохондрии... Замечательно, но как нам определить количество и качество рецепторов на уровне консультативно-диагностического приема? Со слов пациентки, из анамнеза, из факторов риска, из наших предположений, из...? Не все женщины могут и хотят обследоваться глубоко и тщательно! А помощи хотят и ждут все!

В связи с этими жизненными обстоятельствами я решила рискнуть. К схемам, традиционно используемым, я начала подключать и Далмаксин. Как с циклической витаминотерапией, так и с заместительной гормонотерапией в первой секреторной фазе менструального цикла я начала назначать свечи с тиотриазолином с 3-го по 13-й день менструального цикла в течение 3–6 мес. Нужно отдать должное моим пациенткам и поблагодарить их за терпение, но рутинное лечение привело к замечательным результатам. Проводили динамическое наблюдение за женщинами, принимающими ЗГТ в возрасте 18–30 лет, а также за женщинами, которым применяли циклическую витаминотерапию в возрасте 18–20 лет. В определение качества терапии были положены:

- жалобы,
- оценка объема, качества, длительности, периодичности менструаций,
- измерение толщины эндометрия по УЗИ (в динамике),
- определение уровня эстрогенов по фазам цикла (фолликулярная, овуляторная, лютеиновая),
- определение уровня АМГ,
- определение состояния показателей работы печени (билирубин, АЛТ, АСТ, протромбин, фибриноген).

В результате я получила следующие данные:

1. Женщины, у которых использовали циклическую витаминотерапию + св. Далмаксин. В группе наблюдения – 43 женщины, длительность использования – 6 мес.

Результаты: в конце 3-го месяца терапии улучшались исследуемые показатели в 51% случаев, а к 6-у месяцу – у 89% женщин.

2. Женщины на циклической витаминотерапии, гомеопатической, антигомотоксикологической терапии + св. Далмаксин. В группе наблюдения – 58 женщин, длительность использования – 6 мес.

Результаты: в конце 3-го месяца терапии улучшались исследуемые показатели в 72,0% случаев, а к 6-у месяцу – у 98,0% женщин.

3. Женщины с хроническими заболеваниями половой сферы в анамнезе на циклической витаминотерапии, гомеопатической, антигомотоксикологической, противовоспалительной терапии + св. Далмаксин. В группе наблюдения – 21 женщина, длительность использования – 6 мес.

Результаты: в конце 3-го месяца терапии улучшались исследуемые показатели в 47,0% случаев, а к 6-у месяцу – у 79,0% женщин.

4. Женщины на заместительной гормонотерапии + св. Далмаксин. В группе наблюдения – 30 женщин, длительность использования – 6 мес.

Результаты: в конце 3-го месяца терапии улучшались исследуемые показатели в 63,0% случаев, а к 6-у месяцу – у 98,0% женщин.

5. Женщины на заместительной гормонотерапии, гомеопатической, антигомотоксикологической терапии + св. Далмаксин. В группе наблюдения – 46 женщин, длительность использования – 6 мес.

Результаты: в конце 3-го месяца терапии улучшались исследуемые показатели в 72,0% случаев, а к 6-у месяцу – у 98,0% женщин.

6. Женщины с отягощенным акушерско-гинекологическим анамнезом (хронические воспалительные заболевания инфекционной и неинфекционной этиологии, выкидыши, выскабливания и т.п.) на заместительной гормонотерапии, гомеопатической, антигомотоксикологической, противовоспалительной терапии + св. Далмаксин. В группе наблюдения – 28 женщин, длительность использования – 6 мес.

Результаты: в конце 3-го месяца терапии улучшались исследуемые показатели в 52,0% случаев, а к 6-у месяцу – у 79,0% женщин.

Свечи в схемах использовали ежемесячно.

Также стоит отметить частоту наступления беременностей у пациенток в данных группах: из 37 женщин к концу 3-го месяца лечения беременность наступила у 8 женщин, к концу 6-го месяца – у 17 женщин.

Результаты меня порадовали по всем показателям. Но применение препарата, наблюдение за его действием и неожиданными положительными эффектами продолжается!

Роль дефицита железа в репродуктивном здоровье женщин

Обзор главы «Анемия» из книги *Беременность ранних сроков. От прегравидарной подготовки к здоровой гестации* / Под ред. В.Е. Радзинского, А.А. Оразмурадова. — 3-е изд., испр и доп. — М.: Редакция журнала *StatusPraesens*, 2018.

Сокращенный вариант. Адаптировано — Е.Н. Гончук

Железодефицитная анемия (ЖДА) является одним из распространенных дефицитных состояний, клинические последствия которого крайне важны, так как сопряженные с ним неблагоприятные эффекты отражаются не только на состоянии организма женщины, но и способны влиять на исходы беременности и здоровье новорожденных. В первой линии терапии железодефицита предпочтение отдается препаратам двухвалентного железа, предназначенным для перорального приема. Своевременная диагностика и адекватная терапия позволяют в кратчайшие сроки восстановить показатели обмена железа у беременной и не допустить развития осложнений.

Ключевые слова: анемия, железодефицит, беременность, гемоглобин, двухвалентное железо, Тотема.

Репродуктивное здоровье женщин — неотъемлемая составляющая здоровья нации в целом, имеющая стратегическое значение для обеспечения полноценного развития общества [1]. За последние годы в Украине осуществлен комплекс мероприятий, направленных на позитивные изменения в этой сфере [2]. Так, создана служба планирования семьи, повысился уровень информирования населения о здоровом образе жизни, безопасном половом поведении, об ответственности родителей за здоровье своих детей, о методах профилактики незапланированной беременности, а также использовании современных методов контрацепции. Наблюдается тенденция к уменьшению количества аборт, снижению уровня материнской и детской смертности, однако эти показатели еще остаются достаточно высокими и значительно превышают среднеевропейские [3, 4].

За последние десятилетия возросла интенсивность исследований особенностей течения экстрагенитальных заболеваний у беременных и влияния их на развитие беременности и состояние плода [5]. Благодаря совместным усилиям акушеров-гинекологов, терапевтов и врачей других специальностей изменилась тактика ведения беременности и родов. Шире стали разрешать беременность при различных формах заболеваний, ранее считавшихся противопоказанием для осуществления репродуктивной функции. Разработана система наблюдения за беременными в «критические сроки» для каждого патологического процесса, выделены факторы риска беременности и родов для женщины и плода. Определены наиболее адекватные способы родоразрешения, разработаны средства лекарственной и немедикаментозной терапии, не оказывающие отрицательного влияния на развитие плода и здоровье новорожденного [6].

Большинство хронических заболеваний, манифестируя еще в препубертатный период, существенно ухудшают репродуктивное здоровье девушек-подростков и молодых женщин. К моменту первой беременности до 42% пациенток страдают железодефицитной анемией, 21% — хроническим пиелонефритом, 11% — артериальной гипертензией и другими соматическими заболеваниями [7]. Существующие системные изменения усугубляются курением и потреблением алкоголя во время беременности. В сочетании с нарушениями в репродуктивной системе (часто последствия первого аборта) все перечисленные факторы создают контингент высокого акушерского и перинатального риска.

Реального улучшения этих показателей можно достичь путем оздоровления больных женщин на прегравидарном этапе и на ранних этапах беременности [8]. Решение такого рода клинической задачи требует объединения усилий специалистов разного профиля (терапевтов, кардиологов, нефрологов, гематологов), а в неосложненных случаях ведением пациенток с экстрагенитальными заболеваниями могут заниматься семейные врачи (там, где они есть). Не менее значима роль акушера, задачей которого является профилактика акушерских и перинатальных осложнений у женщин в соответствии со спецификой сопутствующих соматических болезней. И хотя акушер не должен лечить экстрагенитальные заболевания, он обязан иметь максимально полную информацию о них, а главное — о патогенезе осложнений беременности в связи с ними.

Железодефицитная анемия (ЖДА) — клинико-гематологический синдром, характеризующийся нарушением синтеза гемоглобина в результате дефицита железа, развивающегося на фоне различных патологических (физиологических) процессов. В современном мире — это одна из серьезных медицинских проблем в связи с ее широкой распространенностью и поражением многих органов и систем.

По механизму развития выделяют три основных вида анемии:

- вследствие кровопотери (постгеморрагическая);
- вследствие нарушения кроветворения;
- вследствие повышенного и ускоренного разрушения эритроцитов (гемолитическая).

Анемия, обусловленная дефицитом железа, составляет 80–95% всех анемий [9]. Несмотря на многочисленные научные исследования, посвященные проблеме ЖДА, распространенность ее продолжает расти, особенно среди лиц молодого и трудоспособного возраста, представляющих экономический, социальный, интеллектуальный, культурный резерв государства и чье состояние здоровья в целом является отражением благополучия социума [10].

В Украине, по данным Центра медицинской статистики Министерства здравоохранения, болезни кровеносной системы в структуре первичной заболеваемости населения стоят на втором месте (6,67%), среди них достаточно высокие показатели имеют анемии — 1498,4 (1%), среди которых ЖДА — 1369,3 (90,1%) на 100 000 населения [11]. Качественная, а часто и количественная неполноценность питания, экологические неблагополучия, нерациональное использование медикаментов, повышенный радиационный фон в последние годы создают фундамент для возрастания числа таких больных и приводят к увеличению количества гемолитических, гипо- и апластических анемий.

Женщины детородного возраста составляют основную группу риска развития ЖДА, у 30–50% женщин наблюдается латентный дефицит железа [10]. В структуре заболеваемости беременных ЖДА занимает ведущее место и ведет к осложнениям во время беременности, в родах, отражается на развитии и росте детей и приводит к ухудшению качества жизни в дальнейшем [5, 7]. Анемия причастна к 20% всех случаев материнской смерти [6].

По оценкам ВОЗ, железодефицитной анемией в мире страдает полмиллиарда женщин репродуктивного возраста

та [12], которые абсолютно все, по мнению экспертов этой международной организации, независимо от характеристик их ежемесячных кровотечений входят в группу риска железодефицита – и латентного, и клинически выраженного [12, 13]. Поскольку менструирующая женщина теряет больше железа вследствие физиологической кровопотери, его запасы в женском организме в 3 раза меньше, чем у мужчин. Немало женщин даже в развитых европейских странах меньше потребляют мясной пищи и бывают вегетарианками, что также снижает потребление железа (55–60% от должного) [14].

Манифестирует ЖДА у женщин чаще в период беременности и составляет 75–95% всех анемий беременных [5]. В постсоветских странах около 12% женщин детородного возраста страдают ЖДА. Этот процент более высок среди жительниц азиатских стран, где принято много и часто рожать [14].

Не так давно (2016) экспертами ВОЗ были приняты рекомендации, в соответствии с которыми для профилактики анемии, послеродового сепсиса, рождения маловесных детей и преждевременных родов беременным показан ежедневный прием внутрь препаратов железа в дозе 30–60 мг в пересчете на железо. Обоснованием такого радикального подхода можно считать простой подсчет: каждый месяц организм теряет с менструациями в среднем 16–30 мг железа, а с учетом ежедневной убыли микроэлемента в 1 мг [15, 16] общие траты могут достигать 50 мг, что в 1,5 раза превышает кишечную ферроабсорбцию за тот же период. Кроме того, любая хроническая геморрагия (даже кровоточивость десен), неполноценное питание и нарушенное всасывание вследствие болезней могут стать причиной железодефицита.

Даже у абсолютно здоровых женщин из года в год с самого менархе в условиях отрицательного ежемесячного баланса железа сокращается запас этого микроэлемента. При нарастании в организме дефицита железа его абсорбция в кишечнике увеличивается, однако этот компенсаторный механизм в детородном возрасте не позволяет покинуть группу риска ЖДА. И если женщины не придерживаются профилактических схем приема железа, то манифестация анемии для них – лишь вопрос времени. Нередко «час икс» наступает во время беременности, что по праву переводит анемию из разряда узкогематологических проблем в категорию мультидисциплинарных, вовлекая в ее решение акушеров-гинекологов. Именно они первыми сталкиваются с последствиями не решенной вовремя задачи предотвратить ЖДА у беременной. Причем основные профилактические мероприятия в идеале должны стартовать как можно раньше, и с этим требованием полностью солидарны эксперты ВОЗ [12].

Во время гестации женский организм особенно уязвим перед анемией, ведь плод небезуспешно конкурирует с матерью за железо и «присваивает» материнский запас для обеспечения собственных нужд [15, 17]. Истощение депо микроэлемента у беременной грозит серьезной опасностью и женщине, и ее ребенку [17]. Скрытый железодефицит до беременности – фактически почти гарантия анемии в период гестации.

Затраты на нужды растущего плода во время беременности обуславливают возрастание потребности в железе. Например, с I по III триместр ежедневный его расход повышается с 0,8 до 7,7 мг, в меньшей мере возрастает способность

организма абсорбировать железо со II триместра [15, 18]. Для максимального снижения риска анемии в этот период женщина должна вступить в период гестации с накопленным «неприкосновенным запасом» железа не менее 700 мг.

Для больных анемией зачатие сопровождается большим риском: на фоне заболевания над беременной и плодом неминуемо нависает угроза плацентарной недостаточности, что может служить причиной каждого пятого случая перинатальной смерти. Гипоксия плода может развиваться у 63% пациенток с диагностированной ЖДА, у 32% плод имеет задержку роста; около 40% детей рождаются с гипоксическими повреждениями головного мозга, 37% – с инфекционно-воспалительными заболеваниями [19]. При этом любые терапевтические вмешательства, направленные на коррекцию уже сформированной плацентарной недостаточности, не позволяют изменить сложившуюся ситуацию и предоставляют весьма скудные шансы на успех.

Кроме того, дефицит железа может сыграть негативную роль в 20% всех материнских потерь [12, 13], и несмотря на усилия международных медицинских организаций, направленные на профилактику железодефицита, этот показатель все еще остается достаточно высоким. Частота анемий в различных регионах мира варьирует в пределах 21–80% [4]. Железодефицитные анемии у беременных составляют не менее 75%, гораздо реже встречаются другие формы.

В целом расходы железа на гестацию, роды и лактацию составляют около 1000 мг [9]. Анемии беременных возникают вследствие недостаточного удовлетворения повышенной потребности организма матери и плода в веществах, необходимых для кровотока, а также при неполном усвоении железа из-за дефицита белка [19]. В настоящее время для диагностики анемии используются данные о концентрации гемоглобина, опубликованные одной из подведомственных служб ВОЗ – информационной системой о содержании витаминов и минералов в продуктах питания (Vitamin and mineral nutrition information system, VMNIS) (табл. 1) [7].

Согласно предложенной терминологии VMNIS, определение «легкая степень тяжести» (теперь исключенное из классификации) в отношении ЖДА не вполне уместно, поскольку анемия возникла на фоне уже имеющегося и прогрессирующего железодефицита. Недостаток этого эссенциального элемента в организме беременной всегда имеет последствия даже при отсутствии клинических проявлений заболевания, поэтому не может быть назван легким.

В настоящее время рекомендаций ВОЗ по использованию различных предельных значений гемоглобина для ЖДА по триместрам нет, однако признано, что в течение II триместра концентрация гемоглобина уменьшается на 5 г/л [20]. Согласно отечественным клиническим рекомендациям по железодефицитным состояниям у беременных и родильниц (приказ МЗ Украины № 709 от 02.11.2015), для I и III триместров нормой считается 100 г/л гемоглобина, для II – 105 г/л [21].

Для практикующего врача чрезвычайно важно дифференцировать разновидности анемии, которая может быть обусловлена дефицитом не только железа, но и фолиевой кислоты, витамина B₁₂, а также иметь смешанную этиологию. Хроническая инфекция может выступать не менее значимым этиологическим фактором. При любом воспалительном

Таблица 1

Содержание гемоглобина в норме и при разных степенях анемии, г/л¹⁰

Диагноз	Небеременные	Беременные
Норма	120 и выше	110 и выше
Умеренная степень анемии	90–119	90–109
Средняя степень анемии	70–89	70–89
Тяжелая степень анемии	Менее 70	Менее 70

процессе возрастает концентрация гепсидина (белка острой фазы воспаления), который подавляет активность ферропортина, что, в свою очередь, блокирует выход железа из макрофагов. Нельзя игнорировать и вероятность манифестации в виде анемии острого или хронического лейкоза. Хотя, безусловно, именно ЖДА – наиболее распространенная причина снижения концентрации гемоглобина в крови.

Клиническая картина ЖДА состоит из двух синдромов – общеанемического и сидеропенического (железодефицитного) [22]. Общеанемический синдром связан со снижением содержания гемоглобина в крови и закономерным нарушением ее кислородтранспортной функции. Этот синдром неспецифичен. Он характерен для любой анемии и включает следующие симптомы:

- слабость;
- дышка при физической нагрузке;
- сердцебиение при физической нагрузке и иногда в покое;
- головокружение;
- обмороки;
- головная боль в душном помещении.

Сидеропенический синдром характерен только для железодефицитной анемии и не наблюдается при других видах гипохромных анемий, что и позволяет проводить их дифференциальную диагностику. Связан сидеропенический синдром с дефицитом тканевого железа и проявляется следующими признаками [14]:

- мышечная слабость, не коррелирующая с уровнем гемоглобина (связана с нарушением функции альфа-глицерофосфатоксидазы в мышечной ткани);
- изменения кожи (сухость, трещины кожи стоп), волос (ломкость, тусклость, «сечение», раннее поседение), ногтей (уплощение, слоистость, ломкость, ложкообразная вогнутость – койлонихии);
- ангулярный стоматит (появление трещин-заед в углах рта);
- боль в языке, покраснение языка, атрофия сосочков – глоссит;
- затруднение при глотании твердой и жидкой пищи – дисфагия;
- атрофический гастрит (является следствием ЖДА у 50% больных), ахлоргидрия;
- атрофический фаринго-ларинготрахеит, проявляющийся сухим надсадным кашлем;
- императивные позывы к мочеиспусканию, ночное недержание мочи, неспособность удерживать мочу при смехе или кашле;
- отек голеней (до 30% больных);
- снижение диастолического АД;
- анемическое сердце: расширение границ сердца влево, ослабление I тона, систолический шум на верхушке сердца и на легочной артерии;
- субфебрилитет;
- *Pica chlorotica*: нарушение вкуса и обоняния – желание есть необычную пищу (мел, шпугатурку, глину, бумагу, сырые овощи, лед, сухие крупы и др.), вдыхать обычно неприятные запахи (бензин, керосин, лаки и краски, влажный пепел табака, пот и др.);
- при длительной анемии обнаруживаются дефекты иммунитета: снижается уровень секреторного иммуноглобулина А в эпителии дыхательных путей и ЖКТ, снижается фагоцитарная активность нейтрофилов и их бактерицидная функция (депрессия миелопероксидазы гранулоцитов и снижение количества катионных белков), снижается активность лизоцима слюны и функциональная активность Т-лимфоцитов, как следствие – частые простудные заболевания, гнойно-воспалительные изменения кожи, кишечные инфекции и т.д.;
- снижается активность мозга и познавательные способности.

Даже при латентном дефиците железа возможны нарушения памяти, депрессия, утомляемость, рассеянность внимания, сниженная работоспособность, раздражительность. Железо играет роль в дофаминэргической системе (при его недостатке снижается чувствительность рецепторов) и влияет на миелинизацию нервных волокон. Однако деление это достаточно условное, так как все клинические симптомы ЖДА – это сочетание и взаимное усугубление обоих синдромов [14].

При предлатентном дефиците железа клинические и биохимические признаки недостаточности железа отсутствуют. В норме он возникает у беременных к концу III триместра, когда характерно снижение запасов железа в депо. При латентном дефиците железа появляются первые клинические признаки сидеропенического синдрома. При этом концентрация гемоглобина, гематокрит и количество эритроцитов – в норме, а вот содержание ферритина несколько уменьшается. Помимо этого лабораторные показатели демонстрируют снижение сывороточного железа, насыщения трансферрина железом, повышение общей и ненасыщенной (латентной) железосвязывающей способности сыворотки крови.

При отсутствии лечения латентного железодефицита у 65% пациенток развивается манифестный дефицит: не только появляются биохимические сдвиги в метаболизме железа, но и развивается клиническая картина соответствующих стадий [22]. По данным литературы, частота манифестного дефицита железа у беременных в мире в среднем составляет от 18 до 75% [23].

В период гестации манифестная форма имеет два клинических варианта – без хронического воспаления и с хроническим воспалением. В первом случае выявляют нарушения во всех фондах метаболизма железа (функциональном, транспортном, запасном и железорегуляторном), а во втором – везде, кроме запасного. К заболеваниям с хроническим воспалением у беременных с манифестным железодефицитом относят:

- болезни почек;
- инфекционно-воспалительные заболевания органов дыхания;
- урогенитальные инфекции (хламидийная, трихомонадная, уреоплазменная с клиническими проявлениями);
- дисбиозы влагалища (бактериальный вагиноз, кандидозный вульвовагинит);
- вирусную инфекцию (герпетическую, цитомегаловирусную, ВИЧ-инфекции, гепатиты);
- аутоиммунные болезни;
- злокачественные новообразования и т.п.

Определение уровня сывороточного ферритина у рожениц имеет ограниченное значение, так как в послеродовой период его уровень даже при манифестном дефиците железа может повышаться в 2,9 раза по сравнению с родовыми показателями [22].

Рекомендации по диагностике железодефицитных состояний у беременных и рожениц следующие:

- Скрининг в 5–6 нед беременности или в более поздние сроки (при первичном визите) – гематокрит, концентрация гемоглобина, эритроцитов, сывороточного железа, коэффициент насыщения трансферрина железом.
- У рожениц на 2-е сутки после родов определяют уровень гемоглобина, эритроцитов и гематокрит.
- С учетом диагностических критериев железодефицитных состояний необходимо выявлять соответствующую стадию.
- При манифестном дефиците железа важно оценить степень тяжести и его клинический вариант. При этом анемия даже умеренной степени – признак сильно запущенного патологического состояния.

Железо, входящее в состав многих ферментов, имеет важнейшее значение для нейrogenеза, дифференциации клеток и отделов головного мозга [24]. Поскольку мозг – наиболее сложная структура, требующая значительного количества

энергии и кислорода, именно он больше всего страдает при ЖДА. В экспериментах на животных были обнаружены механизмы пагубного влияния ферродефицита на умственное и психическое развитие потомства [24]. В числе расстройств, напрямую связанных с дефицитом железа, – нарушения концентрации внимания, интеллекта и сенсорного восприятия, изменения в эмоциональной и поведенческой сферах.

Другое звено патогенетической цепи осложнений гестации при ЖДА – расстройство метаболизма в плацентарной ткани, связанное с гипоксией. На этом фоне в слизистой оболочке матки нарастает активность процессов перекисного окисления липидов с последующим изменением всех функций мембран клеток. Блостоциста вынуждена имплантироваться в неполноценный эндометрий, что чревато невынашиванием или развитием первичной плацентарной недостаточности. Кроме того, трансформация спиральных артерий также требует повышенного энергообеспечения, а на фоне ЖДА клетки недополучают кислород, необходимый для энергетического обмена.

Результаты клинических исследований подтвердили важную роль железа в нейрогенезе, дифференциации отделов головного мозга плода и в последующем формировании когнитивных способностей у ребенка. При дальнейшем прогрессировании железодефицита у беременной ухудшается оксигенация крови, нарастают гипоксические и циркуляторные расстройства в плаценте; дополнительно к этому гипоксия инициирует выброс стрессовых гормонов, что также отрицательно сказывается на росте плода. Манифестация плацентарной недостаточности весьма разнообразна – от кровоизлияний до тромбозов в сосудах плаценты. К настоящему времени известно, что ЖДА во время гестации обуславливает значительно более высокие риски [25]:

- в 1,5 раза – перинатальной смертности;
- в 1,6 раза – преждевременных родов;
- в 1,3 раза – низкой массы тела при рождении;
- в 2,7 раза – гибели ребенка в неонатальный период;
- задержки роста плода.

Для предупреждения всех перечисленных выше осложнений логично и безопасно осуществлять профилактику железодефицита еще до наступления беременности. Именно такой подход будет наиболее верной стратегией, так как речь идет о менструирующих женщинах, безоговорочно включенных в группу риска анемии. Профилактика материнских и перинатальных осложнений железодефицита и анемии – сбалансированное по количеству и качеству питание беременной [12]. Однако достичь нормализации уровня гемоглобина в крови с помощью только диеты невозможно, так как из пищи происходит всасывание лишь небольшого количества железа (из мяса – 20%, из растительных продуктов – 0,2%).

В соответствии с современными рекомендациями ВОЗ (2016), в странах с высокой распространенностью анемии всем женщинам репродуктивного возраста и девушкам-подросткам предписан дополнительный прием препаратов железа в дозе 60 мг ежедневно в течение 3 мес в году [13]. Соблюдение этих превентивных мер, начиная с менархе, позволяет молодым женщинам регулярно восполнять потери железа и в любой момент, с точки зрения баланса этого микроэлемента, быть готовыми к беременности. Если же такую рекомендацию женщина не выполняла в прошлом, крайне желателен на протяжении 3 мес до зачатия ежедневный прием железа в профилактической дозе. Эта мера позволит скорректировать железодефицит до беременности и накопить тот самый минимальный неприкосновенный запас – 700 мг для нужд плода и беременности в целом.

Для профилактики ЖДА целесообразна дотация 30–60 мг железа в сутки, а в странах с критическим уровнем ЖДА у беременных (более 40%) – и в течение 3 мес после родов. Кроме того, ВОЗ предписывает дополнительный прием

фолиевой кислоты с прегравидарного срока и на протяжении 12 нед антенатального периода. Такая мера направлена не только на предупреждение дефектов нервной трубки и других пороков, но и на улучшение метаболизма самого железа, всасывание которого может нарушиться из-за дефицита фолиевой кислоты.

Надеяться на быстрое медикаментозное излечение уже возникшей ЖДА в ранние сроки гестации, по меньшей мере, небезопасно по ряду причин. Во-первых, большая часть поступившего в кишечник микроэлемента, в том числе из лекарственных форм (60–90% в зависимости от валентности железа и индивидуальных особенностей), из-за ограничения всасывания у беременных не усваивается [25–27]. Например, для I триместра характерно физиологическое ограничение ферроабсорбции вплоть до 80% по сравнению с состоянием до беременности. Данные клинических исследований о безопасности препаратов железа в I триместре отсутствуют, однако есть свидетельства возможного тератогенного действия при их назначении в лечебных дозах на 3–8-й неделях фетального периода [15, 28].

Вторая причина – индивидуальная непереносимость антианемических средств, с которой врачам приходится часто сталкиваться.

Лечение проводится, как правило, препаратами железа для перорального применения (преимущества имеют препараты двухвалентного железа). Диетические добавки, комплексы поливитаминов и минералов не используются для лечения ЖДА [21]. Железо в составе витаминно-минеральных комплексов может быть использовано для профилактики ферродефицита.

Лекарственные препараты железа, представленные на отечественном фармацевтическом рынке, отличаются типом лекарственных форм (таблетки, драже, сиропы, растворы), содержанием вспомогательных компонентов (аскорбиновая кислота, фруктоза, витамины), а также валентностью железа в составе лекарственного средства:

- двухвалентное железо – в виде сульфата, а также фумарата, глюконата («Тотема»), глицерил сульфата;
- трехвалентные соединения – в виде железа (III) гидроксид полимальтозата, протеин сукцинилата железа, пирофосфата железа;
- элементное железо – в виде карбонила железа.

Коррекцию латентного дефицита железа выполняют с помощью пероральных железосодержащих препаратов (если нет противопоказаний и побочных явлений). Доза – 50–100 мг/сут в пересчете на элементарное железо до нормализации показателей обмена этого минерала. Для уменьшения степени проявлений побочных реакций рекомендуется принимать препараты на ночь или во время еды либо уменьшить дозу препарата, например, принимать таблетки 2–3 раза в неделю [21].

Для лечения ЖДА любой степени тяжести в I триместре также оптимально использовать пероральные препараты. Средства, содержащие двухвалентное железо, назначают по 100 мг (в пересчете на элементарное железо) 2 раза в день; суточную дозу трехвалентного железа делят на несколько приемов или принимают однократно до нормализации показателя гемоглобина (более 120 г/л у женщин вне гестации, до 110 г/л – у беременных). Далее лечение продолжают по 100 мг в сутки в пересчете на элементарное железо до нормализации показателей обмена железа [8].

Лечение ЖДА средней и тяжелой степени осуществляет гематолог или терапевт, отдавая предпочтение, как правило, препаратам для парентерального введения из расчета 15 мг/кг/нед; при тяжелой степени антианемическую терапию дополняют человеческим эритропоэтином. Аналогичную тактику применяют при медленном приросте гемоглобина (меньше 7–8 г/л за неделю) на фоне приема пероральных средств.

Важно учитывать, что железо – не единственный микроэлемент, необходимый для синтеза гемоглобина. В развитии железодефицитных состояний может принимать участие также и недостаток белка, меди и марганца. Так, медь участвует в окислении двухвалентного железа в трехвалентное, необходима для поступления железа в митохондрии, обеспечивает связывание абсорбированного железа с железосвязывающим белком трансферрином. Марганец способствует мобилизации плазменного железа, а также влияет на функцию 22 белков, вовлеченных в гомеостаз железа. Кроме того, медь и марганец в составе супероксиддисмутаза и церулоплазмина обеспечивают адекватную антиоксидантную защиту. Совместное применение железа, меди и марганца позволяет избежать перегрузки железом при лечении ЖДА с сопутствующим дефицитом меди.

На отечественном рынке хорошо зарекомендовал себя французский железосодержащий препарат «Тотема», в составе которого двухвалентное железо в виде глюконата (50 мг элементарного железа) в сочетании с медью (0,7 мг) и марганцем (1,33 мг), а также органическими солями микроэлементов и синергидных компонентов. Препарат назначают для лечения ЖДА у взрослых и детей с трехмесячного возраста, а также для профилактики дефицита железа в группах риска: во время беременности, у детей, рожденных от матерей с дефицитом железа, у доноров крови. Прием препарата начинают (первые 2–3 дня) с минимальной дозы 50 мг (1 ампула), затем постепенно увеличивают дозу до необходимой лечебной 100–200 мг и далее продолжают до нормализации концентрации гемоглобина, после чего переходят на профилактическую дозу до нормализации показателей депо железа [29]. Полный курс лечения, как правило, составляет 2–4 мес в зависимости от первоначальной тяжести анемии. Суточную дозу можно делить на несколько приемов или принимать за один раз.

Жидкая лекарственная форма препарата «Тотема» (раствор для приема внутрь в ампулах) обеспечивает максимальный контакт содержащихся в препарате синергичных компонентов с абсорбирующей поверхностью кишечных ворсинок, что способствует быстрому повышению уровня гемоглобина до целевых значений через 2 нед терапии. К тому же препарат в виде раствора равномерно распределяется по слизистой

оболочке, создавая меньшие локальные концентрации железа, значительно улучшая переносимость [29] и вызывая меньше побочных эффектов со стороны пищеварительной системы, что важно для здоровья беременной и плода.

Для беременных пациенток, склонных к запорам, предпочтительны препараты железа, в меньшей степени влияющие на моторику кишечника. На фоне приема препарата «Тотема» происходит значительное снижение частоты запоров у беременных с железодефицитом, что может быть обусловлено как собственно жидкой лекарственной формой, так и содержащимся в составе глицеролом.

Таким образом, сочетание микроэлементов в составе «Тотема» выбрано не случайно. Медь и марганец улучшают всасывание железа в кишечнике и утилизацию его в тканях, чем делают процесс лечения более эффективным. Железо в виде глюконата хорошо усваивается организмом, а жидкая форма улучшает переносимость препарата. За счет этого «Тотема» быстро поднимает уровень гемоглобина до целевых значений и хорошо переносится, что позволяет оптимизировать проведение прегравидарной подготовки, профилактировать осложнения беременности со II триместра, а также уменьшить частоту осложнений во время родов и в послеродовой период [30].

После нормализации уровня гемоглобина рекомендуется продолжить прием антианемических препаратов внутрь в профилактических дозах в течение 6 мес. Кроме того, необходимо назначение сбалансированной диеты, в которой в достаточном количестве и в оптимальных сочетаниях содержатся необходимые пищевые ингредиенты, в том числе достаточное количество железа и белка. Максимальное количество железа, которое может всасываться из пищи, составляет 2,5 мг/сут. Энергетическая ценность пищи должна быть увеличена на 10% за счет белков, фруктов, овощей. Мясо содержит железа больше, чем печень. Потребление жиров следует ограничить, так как они снижают желудочную секрецию и процессы всасывания железа в кишечнике.

Своевременная диагностика и адекватная терапия позволяют в кратчайшие сроки не только восстановить показатели обмена железа у беременной женщины, но и улучшить качество ее жизни и существенно снизить, а иногда и не допустить, развитие акушерских и перинатальных осложнений.

Роль дефіциту заліза в репродуктивному здоров'ї жінок

О.М. Гопчук

Залізодефіцитна анемія (ЗДА) є одним з поширених дефіцитних станів, клінічні наслідки якого вкрай важливі, тому що пов'язані з ним несприятливі ефекти відображаються не тільки на стані організму жінки, а й здатні впливати на результати вагітності і здоров'я новонароджених. У першій лінії терапії залізодефіциту перевага надається препаратам двовалентного заліза, призначеним для перорального вживання. Своєчасна діагностика й адекватна терапія дозволяють у найкоротші терміни відновити показники обміну заліза у вагітної і не допустити розвитку ускладнень.

Ключові слова: анемія, залізодефіцит, вагітність, гемоглобін, двовалентне залізо, Тотема.

The role of iron deficiency in the reproductive health of women

O. Gopchuk

Iron deficiency anemia (IDA) is one of the common deficient conditions, the clinical consequences of which are extremely important, because the adverse effects associated with it affect not only the woman's body, but can also affect pregnancy outcomes and the health of the newborn. In the first line of treatment of iron deficiency, preference is given to bivalent iron preparations intended for oral administration. Timely diagnosis and adequate therapy allow in the shortest time to restore the indicators of iron metabolism in a pregnant woman and prevent the development of complications.

Key words: anemia, iron deficiency, pregnancy, hemoglobin, bivalent iron, Totema.

Сведения об авторе

Гопчук Елена Николаевна – E-mail: gopchuk@gmail.com

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Яковенко ТВ. Особливості сучасної демографічної кризи в Україні. Вісник Харківського національного університету. 2014;1122:77-84.
2. Заглада НВ, Габорець ЮЮ. Державна програма «Репродуктивне здоров'я нації» на період до 2015 року – пріоритетне питання уряду України у 2011 році. Україна. Здоров'я нації. 2012;2(22):51-59.
3. Akachia Y, Kruk ME. Quality of care: measuring a neglected driver of improved health. Bull World Health Organ. 2017;95(6):465-472.

4. Tracking Universal Health Coverage: 2017 Global Monitoring Report. WHO and the International Bank for Reconstruction and Development, 2017. 88 p.
5. Радзинский ВЕ, редактор. Беременность и роды при экстрагенитальной патологии. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2013. – 567 с.
6. Медведь ВИ. Экстрагенитальная патология беременных: материнские и перинатальные проблемы. Жіночий лікар. 2010;4:5-10.
7. Радзинский ВЕ, Оразмурадова АА, редакторы. Беременность ранних

- сроков. От прегравидарной подготовки к здоровой гестации. 3-е изд., испр и доп. – М.: Редакция журнала StatusPraesens, 2018. – 786 с.
8. Радзинский ВЕ, авт.-разраб. Прегравидарная подготовка: клинический протокол. – М.: Редакция журнала Status Praesens, 2016. – 80 с.
9. Вороненко ЮВ, Шекера ОГ, Вдовиченко ЮП, редактори. Актуальні питання акушерства у практиці сімейного лікаря: навч. посіб. для лікарів-інтернів і лікарів-слухачів закладів (факультетів) післядипломної освіти. – К.: Видавель Заславський О.Ю., 2016. – 348 с.
10. Яценко ЮБ, Кондратюк НЮ. Динаміка захворюваності та смертності внаслідок хвороб системи кровообігу в Україні: регіональний аспект. Україна. Здоров'я нації. 2013;1(25):20-27.
11. Щорічна доповідь про стан здоров'я населення, санітарно-епідемічну ситуацію та результати діяльності системи охорони здоров'я України. 2016 рік // МОЗ України, ДУ УІСД МОЗ України. – 2017. – 516 с.
12. Guideline: Daily iron supplementation in adult women and adolescent girls. [Интернет] Geneva: WHO, 2016. [Доступно]: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/204761/1/9789241510196_eng.pdf?ua=1
13. Guideline: Intermittent iron and folic acid supplementation in menstruating women. [Интернет] Geneva: WHO, 2011. [Доступно]: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/44649/1/9789241502023_eng.pdf?ua=1&ua=1
14. Приходько ВЮ. Железодефицитная анемия – синдром, требующий осторожности врача. Дистанционное обучение. Мистецтво лікування. 2011;5-6 (81-82):4-14.
15. Miller EM. The reproductive ecology of iron in women Am. J. Phys. Anthropol. 2016;159(61):172-195. [PMID: 26808104]
16. Hurrell R., Egli I. Iron bioavailability and dietary reference values Am. J. Clin. Nutr. 2010; 91:1461-1467. [PMID: 20200263]
17. Cao C, O'Brien KO. Pregnancy and iron homeostasis: An update Nutr. Rev. 2013; 71: 35-51. [PMID: 23282250]
18. Milman N. Iron and pregnancy: A delicate balance Ann Hematol. 2006;85:559-565. [PMID: 16691399]
19. Железодефицитные состояния в акушерско-гинекологической практике: Информационный бюллетень / Под ред. Т.В. Галиной. – М.: Редакция журнала StatusPraesens, 2016. – 24 с.
20. Candio F, Hofmeyr GJ. Treatments for iron-deficiency anemia in pregnancy: RHL commentary. WHO, 2007.
21. Наказ МОЗ України від 02.11.2015р. №709 Про затвердження та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги при залізодефіцитній анемії (Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги «Залізодефіцитна анемія»).
22. Диагностика, профилактика и лечение железодефицитных состояний у беременных и родильниц: Федеральные клинические рекомендации. – М.: РОАГ: ФГБУ НЦАГиП им. В.И. Кулакова, 2013. – 26 с.
23. Малоч АВ, Анастасевич ЛА, Филатова НН. Железодефицитные состояния и железодефицитная анемия у женщин детородного возраста. Лечащий врач. 2013;4:37.
24. Haemoglobin concentrations for the diagnosis of anaemia and assessment of severity and Mineral nutrition information system. Geneva: WHO, 2011. 6 p.
25. Rahman MM, Abe SK, Rahman MS et al. Maternal anemia and risk of adverse birth and health outcomes in low- and middle-income countries: Systematic review and meta-analysis Am. J. Clin. Nutr. 2016;103(2):495-504. [PMID: 26739036]
26. Frazer DM, Anderson GJ. The regulation of iron transport Biofactors. 2014;40:206-214. [PMID: 24132807]
27. Sharp P, Srai SK. Molecular mechanisms involved in intestinal iron absorption World J. Gastroenterol. 2007;13:4716. [PMID: 17729393]
28. Радзинский ВЕ. Акушерская агрессия. – М.: Медиабюро Статус презенс, 2017. – 872 с.
29. Стулков НИ. Мета-анализ данных переносимости питьевой формы глюконата железа (II), меди и марганца (препарат Тотема) при лечении железодефицитной анемии у детей и взрослых. Земский врач. 2012;15(4):18-27.
30. Керимкулова НВ. и др. Беременность и роды у женщин с дисплазией соединительной ткани и железодефицитной анемией. Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. 2014;13(5):11-13.

Статья поступила в редакцию 23.10.2018

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 вагітиту, 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 діб, профілактичний курс – 6 діб. Не слід переривати курс лікування під час менструації.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник. Іннотера Шузі, Франція/Innothera Chouzy, France.

Віддалені результати лікування спіронолактоном дівчат-підлітків із гіпоменструальним синдромом

С.О. Левенець, Н.О. Удовікова, С.В. Новохатська, Д.А. Кашкалда, О.Ю. Шелудько

ДУ «Інститут охорони здоров'я дітей та підлітків НАМН України», м. Харків

Мета дослідження: визначення клініко-анамнестичних та гормонально-метаболических показників, які впливають на віддалені результати лікування спіронолактоном.

Матеріали та методи. Обстежено 78 дівчат віком 13–17,5 року із гіпоменструальним синдромом (ГМС: олігоменорея – ОМ, вторинна аменорея – ВА) через 2 роки і більше після початку лікування спіронолактоном (3 десятиденних курси). Вивчали хронологічний, менструальний вік (МВ), перинатальний анамнез, тривалість ГМС до початку лікування, індекс маси тіла (ІМТ), об'єм матки за даними ультразвукового дослідження (УЗД) органів малого таза, ступінь вираженості гірсутизму, вміст у крові гонадотропних, статевих гормонів, пролактину, інсуліну імуноферментним методом. Визначали прогностичний коефіцієнт (ПК) та його інформативність (І).

Критерієм ефективності лікування слугувала наявність самостійного регулярного менструального циклу.

Результати. Віддалена ефективність лікування при ОМ досягала 62,9%, при ВА – лише 20,1% ($P < 0,001$). Найбільш прогностично значущими щодо позитивних результатів лікування є МВ до 2 років (ПК = +5,13; І = 0,542), щодо негативних результатів – ВА (ПК = -3,54; І = 0,545), гірсутизм II–III ст. за шкалою Феррімана–Галвея, підвищений рівень лютеїнізуючого гормону (ПК = -3,52; І = 0,59) та знижений вміст у крові естрадіолу (ПК = -3,68; І = 0,36).

Заключення. Віддалена ефективність лікування спіронолактоном протягом трьох місяців у 3 рази краща при ОМ, ніж при ВА. Дівчата із ГМС потребують обстеження і лікування вже у перші 1–1,5 року після менархе. Особливу увагу слід приділяти дівчатам із вираженим гірсутизмом і таким, в яких розлади менструальної функції зберігаються протягом 2 років і більше, із високим вихідним рівнем лютеїнізуючого гормону та зниженим вмістом у крові естрадіолу.

Ключові слова: дівчата-підлітки, гіпоменструальний синдром, спіронолактон, віддалена ефективність, гірсутизм, естрадіол.

Проблема збереження репродуктивного потенціалу дівчат-підлітків у сучасних умовах набуває особливого значення. До чинників погіршення репродуктивних можливостей у жінок фертильного віку належать розлади менструальної функції (РМФ), що виникають ще у дитячому та підлітковому віці [4, 8, 12]. Найбільш поширеним варіантом РМФ серед підлітків є гіпоменструальний синдром (ГМС: олігоменорея – ОМ та вторинна аменорея – ВА), який досить часто передують виникненню синдрому полікістозних яєчників (СПКЯ) [13, 15]. Добре відомо, що при виникненні будь-якого захворювання чим раніше починається лікування, тим кращі результати. Тому у разі виявлення стійких відхилень у ритмічності менструацій (Ме) дівчата повинні бути оглянуті дитячим гінекологом незалежно від часу, що пройшов після менархе (Ме₁.)

У підлітковому віці найбільш фізіологічно виправданими є негормональні методи лікування, досить ефективним серед них є застосування спіронолактону, методика вживання якого у підлітків була розроблена у відділенні Інституту ще у

середині 80-х років минулого сторіччя [5, 14]. Але досі невідомі чинники, що впливають на результати такого лікування у віддаленому катамнезі.

Мета дослідження: визначення клініко-анамнестичних та гормонально-метаболических показників, які впливають на віддалені результати лікування спіронолактоном.

Основним завданням був аналіз клініко-анамнестичних та гормонально-метаболических показників під час першого звернення по спеціалізовану медичну допомогу та визначення їхнього впливу на віддалені результати лікування.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Обстежено 78 дівчат-підлітків віком 13–17,5 року із ГМС через 2 роки і більше після початку лікування. Пацієнтки разом із базисною терапією (відповідно до Наказу МОЗ України від 15.07.2011 № 417 «Про організацію амбулаторної акушерсько-гінекологічної допомоги в Україні») отримували додатково лікування спіронолактоном (Spironolactonum) у дозі по 25 мг 2 рази на добу протягом 10 діб із двома повторними курсами з 16-го дня менструального циклу. Хворим визначали паспортний вік (ПВ), менструальний вік (МВ), тривалість РМФ до початку лікування, величину індексу маси тіла (ІМТ), наявність гірсутизму II–III ступенів (ст.) за шкалою Феррімана–Галвея, особливості перинатального анамнезу та спадкові чинники, об'єм матки за результатами ультразвукового дослідження (УЗД) органів малого таза.

Були проведені динамічні УЗД органів малого таза. Об'єм матки розраховували за формулою Е. М. Віхляєва (2004) [1]:

$$V = (A \times B \times C) \times 0,5236,$$

де А – довжина тіла матки, В – передньозадній розмір, С – ширина матки.

Визначали показники гормонально-метаболического статусу у сироватці крові: базальний рівень лютеїнізуючого (ЛГ) і фолікулостимулювального (ФСГ) гормонів, пролактину (ПРЛ), тестостерону (Т), естрадіолу (Е₂) імуноферментним методом (набори фірми «Гранум», Україна), інсуліну (Ін) – радіоізотопним методом на гамма-лічильнику «Наркотест» (реактиви «IMMUNOTEST», Чехія), глюкози – ферментативним методом. Величину індексу НОМА розраховували за загальноприйнятою методикою. Інсулінорезистентність (ІР) реєстрували у разі значення індексу НОМА > 3,5 умовних одиниць (у.о.).

До групи контролю (ГК) увійшли 50 дівчат-підлітків із регулярним менструальним циклом.

Критерієм віддаленої ефективності лікування слугувала наявність самостійних регулярних менструацій.

Статистичне оброблення результатів дослідження проводили за допомогою пакета програм «Statgraphics Plus 5.0». Для оцінювання достовірності відмінностей у порівнюваних групах застосовували методи кутового перетворення Фішера (φ) і Вілкоксона–Манна–Уїтні (u), визначення прогностичних коефіцієнтів (ПК) – метод Вальда, величину інформативності (І) ознаки визначали за допомогою інформативної міри Кульбака [2].

Особенности выхидного гормонального статусу хворих із гіпоменструальним синдромом з різним ефектом лікування (із застосуванням спіронолактону через 2 та більше років після його початку)

Показник	Хворі із позитивним ефектом лікування		Хворі із негативним ефектом лікування		ГК	
	n	M ± m Me	n	M ± m Me	n	M ± m Me
ЛГ, мМО/мл	30	9,78±1,57 7,98 ¹⁾	32	10,34±0,98 9,32 ¹⁾	47	5,25±0,33 4,91
ФСГ, мМО/мл	30	6,32±0,45 6,34	32	7,35±1,22 6,42	47	7,14±0,45 7,05
Прл, мМО/л	29	255,52±24,59 218,4	28	258,22±24,57 218,45	41	307,34±19,75 299,80
E ₂ , нмоль/л	31	0,42±0,05 0,37	32	0,33±0,05 0,27	43	0,34±0,03 0,28
T, нмоль/л	28	2,56±0,26 2,64 ¹⁾	31	3,21±0,25 2,8 ¹⁾	39	1,40±0,18 0,99
Ін, мкМО/л	18	15,68±2,58 11,7	25	16,55±1,55 13,9 ¹⁾	46	11,86±0,78 11,50
НОМА, у.о.	18	3,34±0,62 2,4	24	3,48±0,34 3,3 ¹⁾	45	2,65±0,16 2,50

Примітка. ¹⁾ – P<0,05 порівняно із дівчатами з ГК.

У всіх законних представників хворих і підлітків із ГК, а також у дівчат, які досягли 14-річного віку, отримано інформовану згоду на проведення дослідження. Проведення дослідження схвалено Комітетом з біоетики Інституту.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Ефективність лікування у віддаленому катамнезі у середньому становила 46,8%, але при ВА вона виявилась у 3 рази нижчою, ніж при ОМ (20,1% та 62,9% відповідно; P<0,001).

Під час зіставлення позитивних і негативних результатів у віддаленому катамнезі всіх перелічених показників встановлено, що ПВ в обох групах був однаковий, а МВ до 2 років на початок лікування у 3,5 рази частіше визначали при позитивному ефекті, ніж за його відсутності (54,2% та 15,6% відповідно; P<0,001). У разі негативних результатів лікування обтяжену спадковість за РМФ виявляли в 1,5 рази та дефіцит маси тіла у 2,5 рази частіше, ніж у разі позитивних віддалених результатів. Перинатальний період перебігав без ускладнень в обох групах з однаковою частотою (44,8%). Гіпоплазію матки фіксували в 1,7 рази рідше у разі позитивного ефекту, ніж при негативних його значеннях (28,6% та 48,4% відповідно), але ця різниця має лише тенденцію до статистичної значущості (P<0,06). Гірсутизм ІІ–ІІІ ст. у 2,5 рази частіше реєстрували за відсутності ефекту, ніж при позитивних результатах лікування (42,9% та 16,7% відповідно; P<0,03). Порушення менструальної функції терміном до 2 років і більше до початку лікування майже в 1,6 рази частіше спостерігались при позитивних результатах, ніж за відсутності ефекту (58,3% та 36,4% відповідно), але ця різниця не була статистично достовірною.

Результати гормонального дослідження хворих на ГМС свідчили про підвищення рівнів ЛГ та Т в обох групах пацієнтів порівняно із дівчатами з ГК. Рівні Ін та величини індексу НОМА перевищували такі у дівчат ГК, однак слід зазначити, що середня величина індексу НОМА була менше тієї, що вважають маркером ІР (3,5 у.о.) (таблиця).

Однак під час подальшого аналізу було встановлено, що у хворих із позитивним ефектом лікування підвищений рівень ЛГ (вищий за 9,3 мМО/мл) реєстрували у 26,9% хворих, за відсутності ефекту – у 2,2 рази частіше (60,5%; P<0,01), а гіпоестрогенію (рівень E₂ нижчий за 0,21 нмоль/л) – у 2 рази рідше, ніж у разі негативних результатів (14,8% та 34,5% відповідно; P<0,03).

Визначення І та ПК засвідчило, що найбільш прогностично значущими щодо позитивних результатів є МВ до 2 років (ПК = + 5,13; I = 1,54). Стосовно негативних віддалених результатів прогностично важливими були наявність ВА (ПК = - 3,54; I = 0,55), гірсутизм ІІ–ІІІ ст. (ПК = - 4,10; I = 0,53), висока концентрація у крові ЛГ (ПК = - 3,52; I = 0,59) та гіпоестрогенія (ПК = - 3,68; I = 0,36).

Зіставлення клінічних і гормональних показників продемонструвало, що у 15,4% хворих при середньому ПВ (16,0 року ± 3 міс) можна було діагностувати синдром СПКЯ, що формується, – гірсутизм ІІ–ІІІ ст., збільшення площі яєчників із чарунковатою їхньою структурою, високий рівень ЛГ та Т у крові [6].

Слід зазначити, що практично під час усіх досліджень, присвячених вивченню чинників, що впливають на найближчу ефективність лікування хворих із затримками менструації, були виділені гормонально-метаболічні показники, для нормалізації яких сьогодні застосовують широкий спектр лікарських препаратів [6, 9–11]. У той самий час для прогнозування віддаленої ефективності лікування можуть додатково враховуватися і клінічні ознаки (гірсутизм, гіпоплазія матки, тривалість захворювання), для формування яких був потрібний тривалий період гормональних порушень.

Як було встановлено, гірсутизм ІІ–ІІІ ст. є інформативною ознакою щодо ефективності лікування. Добре відомо, що андрогени визначають характер поширення волосяного та його інтенсивність [16]. Це пояснює велику поширеність виражених проявів гірсутизму у хворих із підвищенням рівня Т і узгоджується з виявленим позитивним кореляційним зв'язком між числом балів гірсутизму за шкалою Феррімана–Галвея та індексом вільного Т [3]. Тому, враховуючи частоту підвищених рівнів Т та ЛГ, таких дівчат слід розглядати як групу дуже високого ризику формування СПКЯ.

Хоча обтяжену спадковість при негативних результатах виявляли в 1,5 рази частіше, ніж при позитивних віддалених результатах, для прогнозування віддаленої ефективності лікування нами не було виявлено генетичних маркерів. У той самий час під час вивчення найближчої ефективності терапії дівчат-підлітків з ВА серед прогностично значущих показників фіксували наявність ВА або ОМ у матері (для хворих з ВА, що почалася відразу після менархе) і у родичок ІІ ступеня споріднення за материнською лінією РМФ, ожиріння та захворювання щитоподібної залози, а також низки морфогенетичних (дерматогліфічних) показників [7].

ВИСНОВКИ

Отже, щодо віддаленої ефективності лікування у разі застосування 10-денних курсів спіронолактону протягом трьох місяців значно кращі результати було отримано при олігоменорей, ніж при вторинній аменорей, та гірші – при підвищеному рівні у крові лютеїнізуючого гормону (ЛГ) і гіпоестрогенії.

Отдаленные результаты лечения спиронолактоном девочек-подростков с гипоменструальным синдромом

С.А. Левенец, Н.А. Удовикова, С.В. Новохатская, Д.А. Кашкалда, О.Ю. Шелудько

Цель исследования: определение клинико-anamnestic и гормонально-метаболических показателей, влияющих на отдаленные результаты лечения спиронолактоном.

Материалы и методы. Обследовано 78 девочек в возрасте 13–17,5 года с гипоменструальным синдромом (ГМС: олигоменорея – ОМ, вторичная аменорея – ВА) через 2 года и более после начала лечения спиронолактоном (3 десятидневных курса). Изучали хронологический, менструальный возраст (МВ), перинатальный анамнез, длительность ГМС до начала лечения, индекс массы тела (ИМТ), объем матки по данным ультразвукового исследования (УЗИ) органов малого таза, степень выраженности гирсутизма, содержание в крови гонадотропных, половых гормонов, пролактина, инсулина иммуноферментным методом. Определяли прогностический коэффициент (ПК) и его информативность (И).

Критерием эффективности лечения служило наличие самостоятельного регулярного менструального цикла.

Результаты. Отдаленная эффективность лечения при ОМ достигала 62,9%, при ВА – лишь 20,1% ($P < 0,001$). Наиболее прогностически значимыми относительно положительных результатов лечения является МВ до 2 лет (ПК = +5,13; И = 0,542), относительно негативных результатов – ВА (ПК = -3,54; И = 0,545), гирсутизм II–III ст. по шкале Ферримана–Галвея, повышенный уровень лютеинизирующего гормона (ЛГ) (ПК = -3,52; И = 0,59) и сниженное содержание в крови эстрадиола (ПК = -3,68; И = 0,36).

Заключение. Отдаленная эффективность лечения спиронолактоном в течение трех месяцев в 3 раза лучше при ОМ, чем при ВА. Девочки с ГМС требуют обследования и лечения уже в первые 1–1,5 года после менархе. Особое внимание следует уделять девочкам с выраженным гирсутизмом и тем, у которых расстройства менструальной функции сохраняются в течение 2 лет и более, с высоким исходным уровнем ЛГ и сниженным содержанием в крови эстрадиола.

Ключевые слова: девочки-подростки, гипоменструальный синдром, спиронолактон, отдаленная эффективность, гирсутизм, эстрадиол.

Дівчата із гіпоменструальним синдромом потребують обстеження і лікування вже у перші 1–1,5 року після менархе.

Особливу увагу слід приділяти дівчатам із вираженим гирсутизмом, підвищеними рівнями ЛГ і тестостерону в крові та таким, у кого розлади менструальної функції зберігаються протягом двох років і більше.

The remote results of treatment spironolactonom of teenage girls with hypomenstrual syndrome

S.O. Levenets, N.O. Udovikova, S.V. Novokhatskaya, D.A. Kashkalda, O.Yu. Sheludko

The objective: to allocate the clinico-anamnestic and hormonal and metabolic indicators influencing the remote results of treatment Spironolactonom.

Materials and methods. 78 girls at the age of 13–17,5 years with a hypomenstrual syndrome are surveyed (HMS: an oligomenorrhea – OHM, a secondary amenorrhea – VA) in 2 years and more after an initiation of treatment Spironolactonom (3 ten-day courses). The menstrual age (MA), the perinatal anamnesis, HMS duration prior to treatment, the index of body weight (IBW), uterus volume according to ultrasonic examination (US) of organs of a small pelvis, degree of expression of a hirsutism, contents in a cow of gonadotrophic, sex hormones, prolactin (PRL), insulin were studied by an immunoenzymatic method. The prognostic coefficient (PC) and its informational content were defined (I). The criterion of efficiency of treatment is an independent regular menstrual cycle.

Results. The remote efficiency of treatment at OHM reached 62,9%, at VA – only 20,1% ($P < 0,001$). The most prognostically significant relatively positive takes of treatment is the MV up to 2 years (PC = +5,13; I = 0,542), rather negative results – VA (PC = -3,54; I = 0,545), a hirsutism of the II–III Art. on Ferrimana-Galvey's scale, the increased LG level (PC = -3,52; I = 0,59) and the lowered contents in blood estradiolum (PC = -3,68; I = 0,36).

Conclusions. The separated efficiency of treatment Spironolactonom within three months is 3 times better at OHM, than at VA. Girls with HMS demand inspection and treatment in the first 1–1,5 years after a menarche. Special attention should be paid to girls with the expressed hirsutism, to at what disorders of menstrual function remain within 2 years and more, with the LG high initial level and the lowered content in blood estradiolum.

Key words: teenage girls, hypomanstrual syndrome, spironolactone, long-term effectiveness, gupcytuzm, estradiol.

Сведения об авторах

Левенец София Александровна – отделение детской гинекологии ГУ «Институт охраны здоровья детей и подростков НАМН Украины», 61153, г. Харьков, просп. Юбилейный, 52-А; тел.: (0572) 62-41-27. E-mail: sa_levenets@ukr.net

Удовикова Наталья Александровна – отделение детской гинекологии ГУ «Институт охраны здоровья детей и подростков НАМН Украины», 61153, г. Харьков, просп. Юбилейный, 52-А; тел.: (067) 663-08-87. E-mail: nata.alex78@gmail.com

Новохатская Светлана Владимировна – отделение детской гинекологии ГУ «Институт охраны здоровья детей и подростков НАМН Украины», 61153, г. Харьков, просп. Юбилейный, 52-А; тел.: (0572) 62-41-27. E-mail: novohatskaya1980@gmail.com

Кашкалда Дина Андреевна – лаборатория возрастной эндокринологии и обмена веществ ГУ «Институт охраны здоровья детей и подростков НАМН Украины», 61153, г. Харьков, просп. Юбилейный, 52-А; тел.: (0572) 62-40-21. E-mail: da.kashkalda@gmail.com

Шелудько Ольга Юрьевна – отделение детской гинекологии ГУ «Институт охраны здоровья детей и подростков НАМН Украины», 61153, г. Харьков, просп. Юбилейный, 52-А; тел.: (0572) 62-41-27. E-mail: sa_levenets@ukr.net

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Вихляева Е.М. Руководство по диагностике и лечению лейомиомы матки. – М.: МЕДпресс-информ, 2004. – 399 с.
2. Вычислительные методики анализа и распознавания патологических процессов / Е.В. Гублер. – Л.: Медицина, 1978. – 294 с.
3. Гродницкая Е.Э. Гирсутизм: патогенез, клиника, диагностика, лечение / Е.Э. Гродницкая, М.А. Курцер // Акушерство и гинекология. – 2012. – № 4/1. – С. 87–90.
4. Зобина Л.Ю. Патология пубертата как неблагоприятный фон для осложненного течения беременности в будущем / Л.Ю. Зобина // Репродуктивное здоровье молодежи – здоровье следующих поколений: тез. докл. XI Европейского конгресса детских и подростковых гинекологов. – СПб., 2008. – С. 21.
5. Куликова Л.Ф. Лечение расстройств менструальной функции у девочек-подростков спиронолактоном / Л.Ф. Куликова, Н.С. Корень // Медико-психологические аспекты брака и семьи: материалы науч.-практ. конф. с междунар. участием. – К., 1985. – С. 123.
6. Левенец С.О. Гормонально-метаболические показатели у девочек-

підлітків із гіпоменструальним синдромом із різною ефективністю негормонального лікування / С.О. Левенець, Т.А. Начыотова, Н.О. Удовікова, Д.А. Кашкалда // Український журнал дитячої ендокринології. – 2017. – № 1. – С. 24/

7. А.с. № 65984, UA. Метод прогнозування ефективності негормонального лікування дівчат-підлітків із вторинною аменореєю / Т.А. Начыотова (UA). – № 66479; заявл. 07.04.16; опубл. 10.06.16, Бюл. № 28.

8. Парашук Ю.С. Реалізація репродуктивного потенціалу в жінок із порушенням менструальної функції в анамнезі / Ю.С. Парашук, М.А. Лісова, Л.Ю. Зобіна // Здоровье женщины. – 2009. – № 8. – С. 152–154.

9. Пат. 2442170, RU, МПК G01N33/53 G01N33/49. Способ прогнозирования восстановления менструальной функ-

ции у пациенток с нервной анорексией / В.О. Андреева [и др]; заявитель и патентообладатель Федеральное Государственное Учреждение Ростовский научно-исследовательский институт акушерства и педиатрии Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации. – № 2016132277; заяв. 04.08.2016; опубл. 08.08.2017, Бюл. № 12.

10. Пат. 2363002, RU, МПК G01N33/74. Способ прогнозирования восстановления менструальной функции у пациенток с нервной анорексией / В.О. Андреева [и др]; заявитель и патентообладатель Федеральное Государственное Учреждение Ростовский научно-исследовательский институт акушерства и педиатрии Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации. – № 2008121776/15; заяв. 30.05.2008; опубл. 27.07.2009.

11. Пат. 2427842, RU, МПК G01N33/74 A61P3/10. Способ прогнозирования эффективности лечения больных с синдромом поликистозных яичников метформином и/или снижением веса / П.В. Попова [и др]; заявитель и патентообладатель Государственное образовательное учреждение высшего профессионального образования Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию. – заяв. 30.03.10; опубл. 27.08.11.

12. Трушкевич О.О. Особливості менструальної функції в репродуктивному періоді у жінок з патологічним перебігом пубертату / О.О. Трушкевич // Педіатрія, акушерство та гінекологія. – 2004. – № 5. – С. 81–85.

13. Чеботарёва Ю.Ю. Механизмы формирования синдрома поликистозных

яичников в периоде полового созревания, клиническое течение, профилактика и лечение / Ю.Ю. Чеботарёва // Эндокринная гинекология. – 2011. – № 6. – С. 105–114.

14. Шелудько О.Ю. Применение верошпирона при лечении нарушений менструальной функции у девочек-подростков / О.Ю. Шелудько // Бук. мед. вісник. – 2000. – Т. 4, № 2–3. – С. 135–137.

15. Шилова О.Ю. Дифференциально-диагностические и лечебные подходы к ведению подростков с олигоменореей / О.Ю. Шилова, Т.Н. Круликовская // Репродуктивное здоровье детей и подростков. – 2007. – № 6. – С. 22–29.

16. Lanzo E. Diagnosis and Management of Polycystic Ovary Syndrome in Adolescent Girls / E. Lanzo, M. Monge, M. Trent // Pediatr Ann. – 2015. – N 44 (9). – P. 223–230.

Статья поступила в редакцию 10.09.2018

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

Аденоміоз: діагностика, тактика лікування та відновлення репродуктивної функції

П.М. Прудніков

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

Мета дослідження: зниження частоти порушень репродуктивної функції та гестаційних ускладнень у жінок із різними формами аденоміозу на підставі вивчення нових аспектів патогенезу вузлової та дифузних форм, а також розроблення алгоритму діагностичних, лікувально-профілактичних та реабілітаційних заходів залежно від форми аденоміозу.

Матеріали та методи. Дослідження проведено у три етапи. На I етапі було обстежено 200 жінок репродуктивного віку з аденоміозом, які звернулися для хірургічного лікування до відділення оперативної гінекології. На II етапі обстежені 100 жінок репродуктивного віку, які були прооперовані з приводу безплідності, спричиненої наявністю вузлової або дифузної форм аденоміозу 1-го та 2-го ступеня. Усім пацієнткам було проведено лікування безплідності із застосуванням допоміжних репродуктивних технологій: екстракорпоральне запліднення або ICSI. На III етапі було вивчено особливості перебігу вагітності та пологів у 33 зі 100 жінок (з II етапу), які проходили різні програми допоміжних репродуктивних технологій. У комплекс проведених досліджень були включені клінічні, ехографічні, доплерометричні, ендокринологічні, імуногістохімічні, морфологічні, психологічні та статистичні методи.

Результати. Результати проведених досліджень свідчать, що проблема збереження репродуктивного здоров'я у жінок з різними формами аденоміозу є достатньо актуальною і відповідає усім сучасним вимогам. Розроблений нами алгоритм ведення жінок з різними формами аденоміозу, починаючи зі своєчасної діагностики, оперативного лікування, відновлення репродуктивної функції і завершуючи перебігом вагітності та пологів, дозволяє знизити частоту порушень репродуктивного здоров'я у жінок репродуктивного віку з аденоміозом.

Заключення. Отримані результати дозволяють рекомендувати даний алгоритм для широкого використання у практичній охороні здоров'я.

Ключові слова: аденоміоз, дифузна форма, вузлова форма, безплідність, діагностика, лікування, вагітність, пологи.

Серед основної патології репродуктивної системи сьогодні одне з провідних місць посідає генітальний ендометріоз [1–3]. Основними причинами розвитку даної патології є високий рівень дисгормональних порушень у репродуктивний період, значна частота запальних змін органів малого таза, несприятливий вплив екологічних чинників, високий рівень супутньої соматичної захворюваності тощо [4–6].

У структурі різних форм генітального ендометріозу одне з перших місць посідає аденоміоз, частота якого постійно зростає, особливо у поєднанні з лейоміомою матки і гіперпластичними процесами ендометрія [7].

Виникнення і розвиток аденоміозу супроводжується, окрім порушень менструальної і генеративної функцій, складними реакціями регуляторних систем, що зумовлює зміни діяльності всього жіночого організму і характеризує процес його дезадаптації в нових умовах, різко погіршуючи загальний стан і якість життя. Це нерідко призводить до інвалідизації жінок у репродуктивному віці [4, 8].

Незважаючи на значне число наукових публікацій з проблем генітального ендометріозу, не можна вважати всі наукові питання даної проблеми повністю вирішеними. Наукові і практичні дослідження щодо підвищення ефективності ендоскопічної діагностики і лікування аденоміозу, відновлення репродуктивної функції з використанням допоміжних репродуктивних технологій, а також особливості перебігу вагітності і пологів у цих пацієнток є перспективними і мають важливе соціальне значення для збережен-

ня репродуктивного здоров'я жінок і зниження частоти гестаційних ускладнень.

Мета дослідження: зниження частоти порушень репродуктивної функції та гестаційних ускладнень у жінок із різними формами аденоміозу на підставі вивчення нових аспектів патогенезу вузлової та дифузних форм, а також розроблення алгоритму діагностичних, лікувально-профілактичних та реабілітаційних заходів залежно від форми аденоміозу.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Для вирішення поставленої мети дослідження були проведені у три етапи.

На I етапі було обстежено 200 жінок репродуктивного віку з аденоміозом (Ад), які звернулися для хірургічного лікування до відділення оперативної гінекології. У даному дослідженні була використана загальноприйнята класифікація [1, 9], у якій приведено два терміни, що описують формування ендометріодних гетеротопій у товщі міометрія – «внутрішній ендометріоз» і «аденоміоз». Дослідження мало ретроспективно-проспективний характер. Для порівняльного аналізу різних форм захворювання пацієнток було розподілено на дві групи:

- 1-а група – 100 жінок з вузловою формою Ад;
- 2-а група – 100 пацієнток з дифузною формою Ад.

До контрольної групи увійшли 25 жінок репродуктивного віку без гінекологічної патології.

Критерії включення до дослідження на I етапі:

- вік пацієнток від 18 до 55 років;
- наявність симптоматичного Ад (гіперменструальний синдром, больовий синдром);
- відсутність ефекту або неповний ефект від консервативної терапії;
- оперативне лікування з гістологічним підтвердженням діагнозу.

Критерії виключення на I етапі:

- онкологічні захворювання будь-якої локалізації.

На II етапі дослідження обстежені 100 жінок репродуктивного віку, які були прооперовані з приводу безплідності, спричиненої наявністю вузлової або дифузної форм Ад 1-го та 2-го ступеня. Усім пацієнткам було проведено лікування безплідності із застосуванням допоміжних репродуктивних технологій (ДРТ) – екстракорпоральне запліднення (ЕКЗ) або ЕКЗ/ICSI.

Критеріями включення пацієнток до дослідження були:

- фолікулостимулювальний гормон (ФСГ) ≤ 12 МО/л;
- антимюллерів гормон (АМГ) $\geq 0,5$ нг/мл;
- операція з приводу аденоміозу в анамнезі;
- стимуляція яєчників у протоколі ЕКЗ з використанням антагоністів ГнРГ (ант-ГнРГ).

Критеріями виключення були:

- ІМТ ≥ 30 кг/м²;
- міома матки діаметром більше 2 см і деформуюча порожнину матки;
- Ад 3–4-го ступеня;
- загальні протипоказання для протоколу ЕКЗ і настання вагітності.

Залежно від варіанта ад'ювантної гормональної терапії перед вступом до протоколу ЕКЗ (ЕКЗ/ICSI) всіх обстежуваних пацієнток (n=100) було розподілено на три групи:

- до 3-ї групи увійшли 30 пацієнток, які отримували дієногест протягом 3–6 міс,
- до 4-ї групи – 40 пацієнток, які отримували препарати а-ГнРГ протягом 3–6 міс,

• до 5-ї групи включено 30 жінок, які не отримували гормональної терапії Ад перед застосуванням протоколу ЕКЗ.

Пацієнтки 3-ї та 4-ї груп, які отримували гормональну терапію перед застосуванням ДРТ, були з вузловою формою Ад (1-а група), а жінки 5-ї групи, які не отримували гормональної терапії, були з дифузною формою Ад (2-а група). Таке розподілення зроблено із урахуванням впливу різних варіантів гормональної терапії на віддалені наслідки оперативного лікування різних форм Ад.

На III етапі дослідження було вивчено особливості перебігу вагітності та пологів у 28 зі 100 жінок (з II етапу), які проходили різні програми ДРТ, з них:

- 13 пацієнток з 3-ї групи (вузлова форма Ад та отримання дієногесту), які сформували 3.1 підгрупу;
- 11 пацієнток з 4-ї групи (вузлова форма Ад, які отримували агоністи ГнРГ – а-ГнРГ) увійшли до 4.1 підгрупи;
- 4 жінки після оперативного лікування дифузної форми Ад, які не отримували гормональної корекції.

Отже, протягом усього дослідження був використаний єдиний методологічний підхід – вивчення різних форм Ад (вузлової та дифузної) на всіх трьох етапах – оперативне лікування, відновлення репродуктивної функції та перебіг вагітності, пологів і стан новонароджених.

У комплекс проведених досліджень були включені клінічні, ехографічні, доплерометричні, ендокринологічні, імуногістохімічні, морфологічні, психологічні та статичні методи.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Результати проведених досліджень свідчать, що основними клініко-діагностичними та лікувальними відмінностями у жінок з різними формами Ад є:

- вік пацієнток з дифузною формою порівняно з вузловою більше на $4,2 \pm 0,3$ року;
- частота основних форм соматичної захворюваності (нейроциркуляторна дистонія та тиреоїдна дисфункція) у жінок з дифузною формою вище на $3,9 \pm 0,3\%$;
- середня тривалість перебігу дифузної форми більше, ніж вузлової, на $2,8 \pm 0,3$ року;
- частота диспареунії вище у жінок з вузловою формою на $19,1 \pm 1,9\%$;
- гістероскопію с подальшим морфологічним дослідженням виконують частіше жінкам з дифузною формою – на $25,0 \pm 2,0\%$;
- консервативну міомектомію частіше виконували пацієнткам з вузловою формою – на $13,0 \pm 1,3\%$.

Ефективність ехографічної діагностики вузлової форми Ад становить 70,0%, а дифузної – 91,0%; магнітно-резонансної томографії відповідно 92,0% та 100,0%. Найбільш характерними ехографічними ознаками дифузної Ад є:

- збільшення передньозаднього розміру матки (85,0%);
- ехо-негативні трубчасті утворення, що виходять з ендометрія і направлені у товщу м'язового шару (80,0%);
- наявність у зоні базального шару ендометрія гіпо- і анехогенних утворень округлої або овоїдної форми (76,0%);
- неоднакова товщина базального шару ендометрія на різних ділянках (77,0%);
- забуленисть або посіченість базального шару ендометрія (72,0%);
- одна зі стінок матки перевищує за товщиною іншу (61,0%).

Ендокринологічні порушення у жінок з Ад не залежать від форми та характеризуються: достовірним зниженням рівня тиреоїдного гормону – ТТГ ($p < 0,05$) та тригліцеридів – ТГ ($p < 0,05$) на тлі збільшення вмісту fT4 ($p < 0,05$) та антитіл до тиреопероксидази – АТ-ТПО ($p < 0,05$); достовірним підвищенням вмісту ФСГ ($p < 0,05$), лютеїнізуючого гормону – ЛГ ($p < 0,05$) та естрадіолу ($p < 0,05$); достовірним підвищенням рівнів 17-гідроксипрогестерону – 17-ОП ($p < 0,05$), вільного тестостерону ($p < 0,05$), дегідроепіандростерону сульфату – ДГЕА-С ($p < 0,05$) та кортизолу ($p < 0,05$).

Сумарна частота органозберігальних операцій у жінок з Ад становить 37,7% та залежить від форми: при вузловій формі – 59,0% та при дифузній – 15,0%. Основним доступом оперативного лікування є лапароскопічний – 95,0%, лапаротомічний становить лише 5,0%.

Найбільш інформативними кореляційними зв'язками різних імуногістохімічних показників є наступні:

– у пацієнток з дифузною Ад експресія естрогенових рецепторів в епітелії гетеротопії має прямий кореляційний зв'язок з експресією естрогенових рецепторів у стромі (коефіцієнт кореляції $0,81$; $p < 0,05$);

– при дифузній формі встановлена пряма сильна кореляція між експресією естрогенових рецепторів в епітелії з експресією там же рецепторів прогестерону (коефіцієнт кореляції $0,89$; $p < 0,05$), а також рецепторів прогестерону у стромі гетеротопії (коефіцієнт кореляції $0,93$; $p < 0,05$) і прилеглому міометрії (коефіцієнт кореляції $0,91$; $p < 0,05$);

– при вузловій формі Ад експресія естрогенових рецепторів в епітелії гетеротопії прямо корелює з експресією естрогенових рецепторів у стромі (коефіцієнт кореляції $0,86$; $p < 0,05$);

– при вузловій формі Ад спостерігається пряма сильна кореляція між експресією естрогенових рецепторів в епітелії з експресією там же рецепторів прогестерону (коефіцієнт кореляції $0,90$; $p < 0,05$), а також рецепторів прогестерону у стромі гетеротопії (коефіцієнт кореляції $0,87$; $p < 0,05$) і прилеглому міометрії (коефіцієнт кореляції $0,86$; $p < 0,05$);

– тільки при вузловій формі Ад експресія антионкогена РТЕН у стромі гетеротопії корелює з експресією цього самого гена в епітелії (коефіцієнт кореляції $0,87$; $p < 0,05$);

– експресія маркера клітинної проліферації Ki-67 як у пацієнток з дифузною, так і у жінок з вузловим Ад має прямий корелятивний зв'язок з експресіями прогестеронових (коефіцієнт кореляції $0,82$; $p < 0,05$) та естрогенових рецепторів (коефіцієнт кореляції $0,84$; $p < 0,05$);

– експресія антионкогена РТЕН у пацієнток з вузловим Ад має пряму достовірну кореляцію з експресією Ki-67 як у стромі гетеротопії (коефіцієнт кореляції $0,43$; $p < 0,05$), так і в епітелії (коефіцієнт кореляції $0,83$; $p < 0,05$).

Отже, вузлову і дифузну форми необхідно розглядати як форми-фази Ад, при цьому за гістологічними характеристиками і за зміною імуногістохімічних маркерів вузлова форма може передувати дифузній формі, що підтверджується виявленням подання вузлової і дифузної форм. Необхідне виділення форм Ад на етапі підготовки до оперативного лікування, позаяк своєчасна діагностика саме вузлової форми дозволить підвищити частоту органозберігальних операцій у жінок з порушеннями репродуктивної функції під час ефективного відновлювального лікування та подальшого використання ДРТ.

Тактика ДРТ у жінок після оперативного лікування залежить від своєчасно діагностованої форми Ад, результатів імуногістохімічного обстеження та повинна включати на етапі підготовки до програм препаратів дієногесту або а-ГнРГ з індивідуальним підбором дози. У жінок з дифузною формою Ад в анамнезі можливо відмовитись від гормональної терапії на етапі підготовки до програм ДРТ.

Ефективність ДРТ залежить від форми Ад і становить при вузловій формі 43,3% (за використання дієногесту) та 37,5% (за використання а-ГнРГ), а при дифузній формі – 16,7%.

Результати кореляційного аналізу клініко-анамнестичних даних і особливостей протоколу стимуляції яєчників з частотою настання біохімічної і клінічної вагітності свідчать про значущу кореляційну залежність між показниками оваріального резерву і кількістю фолікулів більше 17 мм у день введення тригера, а отже, і отриманих ооцитів під час ТВП.

Для прогнозування настання вагітності після перенесення ембріонів важливим параметром є якість переносимих ембріонів, при цьому найбільша кількість вагітностей (90%) настає у разі перенесення ембріонів класу А. Відзначено сильну кореляцію ($R=0,509$) рівня АМГ сироватки крові з кількістю ембріонів класу А. Вплив загальної дози гонадотропінів, використаної у протоколі стимуляції яєчників, також достовірно взаємопов'язаний з кількістю ембріонів класу А ($R=-0,269$).

Під час оцінювання впливу клініко-анамнестичних даних на частоту настання вагітності спостерігалась негативна кореляція між віком пацієнток ($r_{bs}=-0,209$) і загальною дозою гонадотропінів при стимуляції овуляції ($r_{bs}=-0,197$). Позитивна кореляція виявлена між частотою настання вагітності та кількістю антральних фолікулів ($r_{bs}=0,234$) і, більшою мірою, кількістю ембріонів класу А ($r_{bs}=0,364$).

Вагітність та пологи у жінок з Ад в анамнезі після використання програм ДРТ характеризуються значною частотою:

- невиношування – 15,2% (9,1% – мимовільне переривання та 6,1% – завмерла вагітність);
- плацентарної дисфункції (44,4%);
- затримки розвитку плода (30,4%);
- передчасних пологів (6,1%);
- абдомінального розродження (74,1%).

Функціональний стан фетоплацентарного комплексу у жінок з Ад в анамнезі характеризується високим рівнем порушень з боку функціонального стану плода (30,4%), плаценти (44,4%) та об'єму навколоплідних вод (21,1%) на тлі виражених гемодинамічних і ендокринологічних порушень, в основному субкомпенсованого характеру, але у низці випадків – і декомпенсованими змінами, що призводить до високої частоти оперативного розродження (74,1%). Залежно від форм Ад та методів гормональної корекції найменш сприятливу ситуацію відзначено у жінок з вузловою формою, які отримували а-ГнРГ на етапі відновлення репродуктивної функції.

Аденомиоз: диагностика, тактика лечения и восстановления репродуктивной функции П.М. Прудников

Цель исследования: снижение частоты нарушений репродуктивной функции и гестационных осложнений у женщин с различными формами аденомиоза на основе изучения новых аспектов патогенеза узловой и диффузных форм, а также разработка алгоритма диагностических, лечебно-профилактических и реабилитационных мероприятий в зависимости от формы аденомиоза.

Материалы и методы. Исследование проведено в три этапа. На I этапе было обследовано 200 женщин репродуктивного возраста с аденомиозом, которые обратились для хирургического лечения в отделение оперативной гинекологии. На II этапе исследования обследованы 100 женщин репродуктивного возраста, которые были прооперированы по поводу бесплодия, вызванного наличием узловой или диффузной форм аденомиоза I-й и 2-й степени. Всем пациенткам было проведено лечение бесплодия с использованием вспомогательных репродуктивных технологий – экстракорпоральное оплодотворение или ICSI. На III этапе были изучены особенности течения беременности и родов у 33 из 100 женщин (из II этапа), которые проходили различные программы вспомогательных репродуктивных технологий. В комплекс проведенных исследований были включены клинические, эхографические, доплерометрические, эндокринологические, иммуногистохимические, морфологические, психологические и статические методы.

Результаты. Результаты проведенных исследований свидетельствуют, что проблема сохранения репродуктивного здоровья у женщин с различными формами аденомиоза является достаточно актуальной и соответствует всем современным требованиям. Разработанный нами алгоритм ведения женщин с различными формами аденомиоза, начиная со своевременной диагностики, оперативного лечения, восстановления репродуктивной функции и заканчивая течением беременности и родов, позволяет снизить частоту нарушений репродуктивного здоровья у женщин репродуктивного возраста с аденомиозом.

Заключение. Полученные результаты позволяют рекомендовать данный алгоритм для широкого использования в практическом здравоохранении.

Ключевые слова: аденомиоз, диффузная форма, узловая форма, бесплодие, диагностика, лечение, беременность, роды.

Сведения об авторе

Прудников Павел Михайлович – Кафедра акушерства, гинекологии и перинатологии Национальной медицинской академии последипломного образования имени П.Л. Шупика, 01011, г. Киев, ул. Арсенальная, 5, E-mail: prore-first@nmapo.edu.ua

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Адамьян Л.В., Бобкова М.В., 2015. Современные подходы к лечению эндометриоза // Акушерство и гинекология: 3: 10-14.
2. Адамьян Л.В., Кулаков В.И., 2010. Эндометриозы. – М.: Медицина : 317.
3. Баскаков В.П., 2009. Клиника и лечение эндометриоза. Л.: Медицина : 240.
4. Баскаков П.М., Литвінов В.В., Хомиленко І.А., 2009. Використання декапептилу-3,75 у комплексі реабілітаційних заходів після лапароскопічного лікування ендометріозу // Педіатрія, акушерство та гінекологія: 5: 120-121.
5. Давыдов А.И., Пашков В.М., 2010. Генитальный эндометриоз / Клиничес-

Тактика ведення вагітності у жінок з Ад в анамнезі залежить від функціонального стану фетоплацентарного комплексу з використанням гормональної та метаболічної терапії, а також переважним розродженням абдомінальним шляхом.

ВИСНОВКИ

Отже, результати проведених досліджень свідчать, що проблема збереження репродуктивного здоров'я у жінок з різними формами аденоміозу (Ад) є достатньо актуальною і відповідає усім сучасним вимогам. Розроблений нами алгоритм ведення жінок з різними формами Ад, починаючи зі своєчасної діагностики, оперативного лікування, відновлення репродуктивної функції і завершуючи перебігом вагітності та пологів, дозволяє знизити частоту порушень репродуктивного здоров'я у жінок репродуктивного віку з Ад.

Отримані результати дозволяють рекомендувати даний алгоритм для широкого використання у практичній охороні здоров'я.

Adenomyosis: diagnostics, tactics of treatment and rehabilitation of genesial function P.M. Prudnikov

The objective: depression | frequencies | disturbances | genesial function and gestational complications at | women with various forms of an adenomyosis on the basis of studying of new aspects of pathogenesis nodal and diffuse forms, and also development of algorithm of diagnostic, treatment-and-prophylactic and rehabilitational actions depending on an adenomyosis form.

Materials and methods. Researches were conducted in three stages. At 1 stage 200 women of genesial age with an adenomyosis who addressed for surgical treatment in unit of operational gynecology were surveyed. At the 2nd stage of researches 100 women of genesial age who were operative concerning the sterility caused by existence of nodal or diffuse forms of an adenomyosis I and II to degree were surveyed. To all patients sterility treatment with use of auxiliary genesial technologies – an extracorporal fertilization or ICSI was carried out. At the 3rd stage we studied features of a course of pregnancy and labors at 33 of 100 women (the 2nd stage) who had various programs of auxiliary genesial technologies. The complex of the conducted researches included clinical, ekhografical, dopplerometrical, endocrinologic, immunohistochemical, morphological, psychological and static methods.

Results. Results of the conducted researches testify that the problem of conservation of genesial health at women with various forms of an adenomyosis is rather actual and conforms to all modern requirements. The algorithm of maintaining women developed by us with various forms of an adenomyosis, since well-timed diagnostics, expeditious treatment, rehabilitation of genesial function and finishing the course of pregnancy and labors allows to reduce the frequency of disturbances of genesial health at women of genesial age with an adenomyosis.

Conclusion. The received results allow to recommend them for wide use in practical health care.

Key words: adenomyosis, various forms, sterility, diagnostics, treatment, pregnancy, labors.

- кие лекции по акушерству и гинекологии. М.: Медицина : 241-261.
6. Коханевич Е.В., Дудка С.В., Судома И.О., 2001. Современные методы диагностики и лечения генитального эндометриоза // Сборник научных работ ассоциации акушеров-гинекологов Украины. К.: 340-342.
7. Antoni J. Duleba, 2008. Diagnosis of endometriosis // Obstet. Gynecol. Clin. : 24 : 331-332.
8. Audebert A.J.M., 2010. Formes occultes et minimes de l'endometriose: strategie therapeutique // Rev. Franc. Gynecol. Obstet. : 85 : 2 : 79-84.
9. Barbieri R.L., 2012. Etiology and epidemiology of endometriosis // Am. J. Obstet. Gynecol. : 162 : 2 : 565-567.

Статья поступила в редакцию 22.10.2018

Досвід використання дієтичної добавки Індол-Ф® у жінок з наявністю вірусу папіломи людини високого канцерогенного ризику в епітелії шийки матки

М.В. Медведєв, Ю.В. Донська

Дніпропетровська медична академія, м. Дніпро

Мета дослідження: вивчення ефективності та безпеки застосування дієтичної добавки Індол-Ф® у жінок, інфікованих вірусом папіломи людини (ВПЛ) високого канцерогенного ризику (ВКР) з наявністю або відсутністю дисплазії 1-го ступеня.

Матеріали та методи. У клініці КЗ «Дніпропетровська обласна клінічна лікарня ім. І.І. Мечникова» було проведено клінічне обстеження 50 пацієнок, інфікованих ВПЛ ВКР, з наявністю або відсутністю дисплазії. Після того як була перевірена відповідність критеріям включення та відсутність критеріїв виключення проводили рандомізацію на дві групи по 25 жінок та призначення препарату Індол-Ф® по 2 капсули 0,4 г 2 рази на день або плацебо, курс – 6 міс (I підгрупа – плацебо; II підгрупа – Індол-Ф®).

Результати. Найбільш вражаючий результат було отримано щодо випадків вірусного навантаження більше 3 Lg/10⁵. У I групі майже не відбулося змін, і у 8 жінок з 9 спостерігався той самий високий рівень навантаження, що і на початку дослідження. У II групі відбулося зменшення кількості жінок з високим вірусним навантаженням у 4 рази, що було вірогідно нижче як порівняно з даними до лікування, так і порівняно з даними після лікування у I групі (p<0,05).

Заключення. Дієтична добавка Індол-Ф® може бути рекомендована для застосування у клінічній практиці у жінок з ВПЛ ВКР в епітелії шийки матки з наявністю або відсутністю легкої дисплазії, а також дисплазії середнього та тяжкого ступеня, у складі комплексної терапії.

Дієтична добавка Індол-Ф® може бути рекомендована для застосування у клінічній практиці у жінок з наявністю ВПЛ ВКР в епітелії шийки матки з дисплазією до та після петльової ексцизії шийки матки з метою запобігання рецидиву уражень, асоційованих із ВПЛ ВКР.

Ключові слова: вірус папіломи людини, високий канцерогенний ризик, Індол-Ф®, дисплазія шийки матки.

Папіломавірусна інфекція (ПВІ) є найбільш поширеною вірусною інфекцією, що передається статевим шляхом, причому чималу її частину займають захворювання, зумовлені онкогенними штамами вірусу папіломи людини (ВПЛ) [1, 2]. Персистує у клітинах епітелію шийки матки, ВПЛ призводить до мутацій, які, у свою чергу, є підґрунтям для розвитку дисплазії епітелію і його ракового переродження. Дисплазія шийки матки є частиною спектра прогресування захворювання до інвазивного раку. На сьогодні встановлено, що розвиток цервікальної інтраепітеліальної неоплазії часто має аномально стрімкий перебіг [3]. Постійна персистенція вірусу призводить до прогресування цервікальної інтраепітеліальної дисплазії легкого ступеня (CIN I) у дисплазію тяжкого ступеня (CIN III), яка закінчується розвитком інвазивного раку. У той самий час, лікування ПВІ залишається важким завданням, оскільки через відсутність впливу на етіопатогенез досягти повної ерадикації ВПЛ вдається не завжди. Сформована в останні роки тенденція до необґрунтованого і

часом агресивного лікування жінок, інфікованих ВПЛ, без урахування етіології і патогенезу нерідко призводить до різноманітних ускладнень [4].

У зв'язку з появою вірусної концепції цервікального канцерогенезу принципово змінилися підходи до діагностики та лікування диспластичних процесів шийки матки з урахуванням ефективності та обґрунтованості тих чи інших методів лікування, перш за все на ранніх етапах.

Так, актуальною є етіопатогенетична терапія, яка має два основні напрямки: вплив на етіологічний фактор (ВПЛ) та на основні механізми канцерогенезу [1, 3, 5]. ВПЛ характеризується незвичайним і складним циклом розвитку і вражає виключно епітеліальні клітини. Експресія білків та зборка вірусів відбувається у процесі циклу розвитку ВПЛ і залежить від часу і ступеня диференціювання клітин шипуватого та зернистого шарів епідермісу. Відомо, що за наявності у тканинах високоонкогенних типів ВПЛ онкогени E6 і E7 вірусу інактивують у клітинах епітелію білки-супресори пухлинного росту p53 і pRb [3, 6].

Сьогодні не існує лікарських засобів, що безпосередньо впливають на ВПЛ. У той самий час вплив на основні механізми канцерогенезу полягає в інгібуванні експресії онкогенів ВПЛ E6, E7 та синтезу 16α-ОНЕ1, інгібуванні ДНК-метилтрансферази та стимулюванні пухлиносупресорного білка фосфатази PTEN [6].

Широко обговорюється гормональний фактор у генезі передракових захворювань шийки матки [7, 8]. Порівняльне вивчення метаболізму естрогенів і його метаболітів встановило, що його активність значно вища у тих тканинах, які уражені ВПЛ, коли різко збільшується кількість активно проліферуючих клітин. Активність 16α-ОНЕ1 – метаболіту, що має проліферативну активність, відзначалася у тих тканинах, які або були уражені вірусом або мали пухлинні трансформації.

В останні роки з'явилися дані, які свідчать про те, що індол-3-карбінол, що входить до складу препарату Індол-Ф®, може чинити патогенетично обґрунтовану профілактичну дію на розвиток передракових і ракових станів шийки матки, здатний підвищити шанс елімінації вірусу і регресії дисплазії, знизивши, таким чином, ризик розвитку раку шийки матки і необхідність таких процедур, як ексцизія шийки матки, що виконують при дисплазії помірного та тяжкого ступеня [5–7]. Доведено, що in vitro та in vivo індол-3-карбінол нівелює естрадіолзалежну індукцію онкогенів E6, E7, нормалізує метаболізм естрадіолу у клітинах, інфікованих ВПЛ, індуктує апоптотичні процеси ВПЛ-інфікованих клітин.

Мета дослідження: вивчення ефективності та безпеки застосування дієтичної добавки Індол-Ф® у жінок, інфікованих ВПЛ високого канцерогенного ризику (ВКР), з наявністю або відсутністю дисплазії 1-го ступеня.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

У клініці КЗ «Дніпропетровська обласна клінічна лікарня ім. І.І. Мечникова» було проведено клінічне дослідження 50 пацієнок, інфікованих ВПЛ ВКР, з наявністю або відсутністю дисплазії 1 ступеня.

Характеристика пацієнток, включених у дослідження

Показник	Група I, n=25	Група II, n=25
Середній вік, роки (M±m)	27,2±2,3	26,3±3,3
ІМТ, кг/м ²	22,3±5,3	23,7±4,2
Кількість вагітностей, абс. число (%)	14 (56)	12 (48)
Кількість пологів, абс. число (%)	7 (28)	7 (28)
Гінекологічні операції в анамнезі, абс. число (%)	5 (20)	3 (12)
Запальні захворювання статевих органів в анамнезі, абс. число (%)	12 (48)	14 (56)
Наявність дисплазії шийки матки в анамнезі, абс. число (%)	4 (16)	5 (20)
Вакцинація від ВПЛ, абс. число (%)	-	-

Примітка. Вірогідної різниці отримано не було.

Таблиця 2

Результати обстеження пацієнток, включених у дослідження, абс. число (%)

Показник	I група до лікування, n=25	II група до лікування, n=25	I група після лікування, n=25	II група після лікування, n=25
Наявність дисплазії	7 (28)	8 (32)	5 (20)	4 (16)
Наявність ВПЛ ВКР менше 3 Lg/10 ⁵	16 (64)	17 (68)	9 (36)*	4 (16)*
Наявність ВПЛ ВКР більше 3 Lg/10 ⁵	9 (36)	8 (32)	8 (32)	2 (8)**

Примітки: * – різниця достовірна порівняно з даними у цій групі до лікування при $p < 0,05$; ** – різниця достовірна порівняно з даними I групи при $p < 0,05$.

Критерії включення пацієнток у дослідження:

- бажання брати участь у дослідженні та виконувати його вимоги;
- підписана інформована згода;
- інфікування ВПЛ високого канцерогенного ризику (підтвердженого за допомогою ПЛР) з наявністю (або без) дисплазії легкого ступеня;
- згода на використання ефективної контрацепції (презерватив) під час дослідження.

Критерії виключення пацієнток із дослідження:

- відмова брати участь у дослідженні;
- дисплазія помірного та важкого ступеня;
- вагітність;
- наявність важкої соматичної патології та патології, що впливає на функцію імунної системи;
- використання лікарських засобів, які можуть впливати на перебіг ВПЛ-інфекції, дисплазії та/або фармакокінетику та фармакодинаміку препарату, що вивчається;
- використання КОК.

Після того як була перевірена відповідність критеріям включення та відсутність критеріїв виключення проводили підписання інформованої згоди та рандомізацію на дві групи по 25 жінок та призначення препарату Індол-Ф® по 2 капсули 0,4 г 2 рази на день або плацебо, курс – 6 міс (I підгрупа – плацебо; II підгрупа – Індол-Ф®).

Візит 2 відбувався через 6 міс після початку лікування Індол-Ф®. Аналіз на ВПЛ, цитологію, за наявності дисплазії під час цитології – кольпоскопію з біопсією виконували згідно з діючим Наказом Міністерства охорони здоров'я України від 02.04.2014 р. № 236 «Дисплазія шийки матки. Рак шийки матки».

Після візиту 2 усіх пацієнток проводили збір, аналіз та узагальнення отриманих результатів.

Статистичне оброблення даних виконане на персональному комп'ютері за допомогою електронних таблиць пакета прикладних програм «Statistica» v. 6.0, StatSoft Inc. (США). Для порівняння числових даних (після перевірки нормальності розподілення) використовували параметричні критерії (критерій Стьюдента), а у разі не нормального розподілення

даних – непараметричні критерії (критерій Хі-квадрат, точний критерій Фішера). У дослідженні було прийнято рівень статистичної значущості $p < 0,05$.

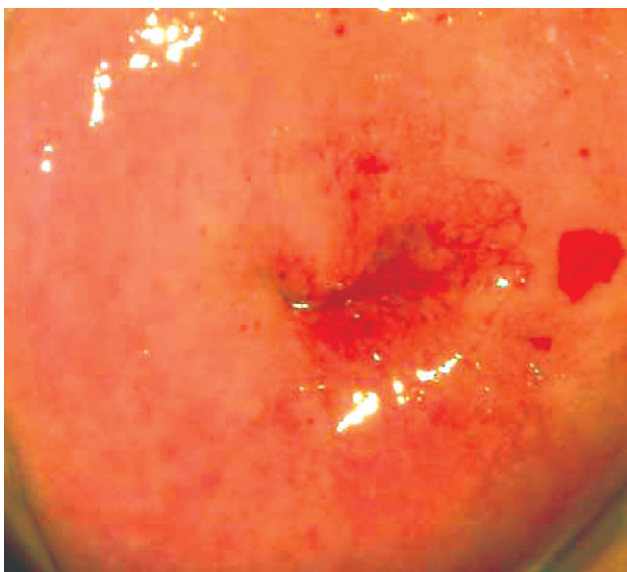
Як видно з табл. 1, обстежені жінки були переважно молодого віку. Максимальний вік по групах становив 40 років, мінімальний – 19 років. Пацієнтки були переважно достатнього харчування, про що свідчать нормальні показники ІМТ.

На момент дослідження лише приблизно половина жінок мали вагітності в анамнезі. На жаль, у більшості жінок зафіксовано медичні аборти. Лише у третини пацієнток відзначено пологи в анамнезі. Досліджувані групи не відрізнялися за цими параметрами ($p > 0,05$).

Під час вивчення гінекологічного анамнезу було з'ясовано, що 18% жінок обох груп мали гінекологічні операції в анамнезі. У більшості випадків це були операції з приводу апоплексії яєчника, гістероскопії – поліпів ендометрія. Лише у 2 жінок I групи відзначено операції на шийці матки (електроексцизія) з приводу дисплазії помірного ступеня. В обох випадках вони вже були зняті з обліку на момент початку даного дослідження. Тобто це були випадки інфікування *de novo*. Дисплазії шийки матки виявлено в анамнезі у 18% жінок, і тільки у 22,2% із них зафіксовано помірну дисплазію, що потребувала оперативного лікування. У решті реєстрували дисплазію легкого ступеня, яка зникла самостійно або за допомогою різних методів медикаментозного лікування. Групи не відрізнялися вірогідно за даними гінекологічного анамнезу ($p > 0,05$).

Дуже сумним, на наш погляд, спостереженням було те, що у жодної жінки не було проведено вакцинацію від ВПЛ протягом життя. За спроби аналізу причин виявилось, що менше 20% жінок взагалі не знали про існування такої вакцини. Ті, що знали, відмовились через економічні причини або через «побоювання» вакцинації.

Дані соматичного анамнезу не наведені, оскільки серйозні соматичні захворювання, що потенційно могли б вплинути на імунну відповідь пацієнток та на перебіг ВПЛ-інфекції, були критерієм виключення та не спостерігалися у жінок, які увійшли до дослідження.



Кольпоскопічна картина шийки матки пацієнтки II групи до лікування – ділянка мозаїки (ліворуч) та після лікування – відсутність атипових змін (праворуч)

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Оскільки наявність ВПЛ ВКР була критерієм включення до дослідження, її діагностували у 100% жінок, що увійшли до груп I та II. Аналіз на ВПЛ ВКР (16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59-й типи) проводили за допомогою методу ПЛР. У всіх жінок виконували напівкількісне оцінювання з визначенням вірусного навантаження. Вірусне навантаження менше $3 \text{ Lg}/10^5$ вважали клінічно малозначущим через відомі дані про високий відсоток спонтанної елімінації вірусу, а вірусне навантаження більше $3 \text{ Lg}/10^5$ вважали клінічно значущим через більш високий ризик онкотрансформації.

Результати обстеження на початку та наприкінці дослідження наведено у табл. 2.

Як видно із представленої табл. 2, дисплазія шийки матки спостерігалася лише у третини жінок, інфікованих ВПЛ ВКР. У більшості жінок була наявність ВПЛ ВКР з невеликим вірусним навантаженням, однак приблизно третина пацієнток у кожній підгрупі мала досить великі показники вірусного навантаження. Обидві підгрупи не відрізнялися вірогідно до лікування.

Після лікування спостерігалася тенденція до зниження частоти дисплазії в обох групах, яке було більш виражене у II підгрупі (активне лікування Індол-Ф®) і досягло 50%, але через невелику кількість спостережень статистично значущої відмінності досягнуто не було.

Досить вражаючі результати були отримані щодо вірусного навантаження менше $3 \text{ Lg}/10^5$ – у I групі відбулося зниження майже вдвічі, а у II групі – майже втричі порівняно з даними до початку лікування. Але як у I групі, так і у II групі спостерігалось статистично значуще зниження, що свідчить як про ефективність Індол-Ф® у разі невеликого вірусного навантаження, так і про суттєву здатність до самоелімінації вірусу у даній клінічній ситуації.

Найбільш вражаючий результат було отримано щодо випадків вірусного навантаження більше $3 \text{ Lg}/10^5$. У I групі майже не відбулося змін, і у 8 жінок з 9 спостерігався той самий високий рівень навантаження, що і на початку дослідження. У II групі відбулося зменшення кількості жінок з високим вірусним навантаженням у 4 рази, що було

вірогідно нижче як порівняно з даними до лікування, так і порівняно з даними після лікування у I групі ($p < 0,05$).

Кольпоскопічно у жінок з типовими ознаками ВПЛ-інфекції після курсу терапії Індол-Ф® переважно спостерігалася позитивна динаміка (малюнок). Опосередковано це свідчить про пригнічення вірусної активності на тлі лікування.

Усе наведене свідчить про роль Індол-Ф® в елімінації вірусу, що, найбільш імовірно, пов'язано з механізмами супресії протеїнів E6 та E7 комбінацією індол-3-карбінолу з іншими компонентами препарату.

Аналіз переносимості препарату засвідчив, що у 100% випадків вона була задовільною.

ВИСНОВКИ

1. Дієтична добавка Індол-Ф®, що застосовувалася по 2 капсули 2 рази на день протягом 6 міс, проявляє імуномодульовальну та антипроліферативну активність щодо інфікування вірусом папіломи людини високого канцерогенного ризику (ВПЛ ВКР) епітелію шийки матки у клінічно значущих титрах.
2. Індол-Ф® здатний до прискорення спонтанного лікування дисплазій легкого ступеня, оскільки саме у жінок з дисплазіями найчастіше спостерігається підвищене вірусне навантаження, яке активно знижується на тлі застосування даного препарату.
3. Дієтична добавка Індол-Ф® добре переноситься пацієнтками і не спричинює побічних ефектів у разі тривалого застосування, що забезпечує високий комплаєнс у дотриманні рекомендацій.
4. Дієтична добавка Індол-Ф® може бути рекомендована для застосування у клінічній практиці у жінок з ВПЛ ВКР в епітелії шийки матки з наявністю або відсутністю легкої дисплазії, а також дисплазії середнього та важкого ступеня, у складі комплексної терапії.
5. Дієтична добавка Індол-Ф® може бути рекомендована для застосування у клінічній практиці у жінок з наявністю ВПЛ ВКР в епітелії шийки матки з дисплазією до та після петльової ексцизії шийки матки з метою запобігання рецидиву уражень, асоційованих із ВПЛ ВКР.

Опыт использования диетической добавки Индол-Ф® у женщин с наличием вируса папилломы человека высокого канцерогенного риска в эпителии шейки матки
М.В. Медведев, Ю.В. Донская

Цель исследования: изучение эффективности и безопасности применения диетической добавки Индол-Ф® у женщин, инфицированных вирусом папилломы человека (ВПЧ) высокого канцерогенного риска (ВКР), с наличием или отсутствием дисплазии 1-й степени.

Материалы и методы. В клинике КУ «Днепропетровская областная клиническая больница им. И.И. Мечникова» было проведено клиническое обследование 50 пациенток, инфицированных ВПЧ ВКР, с наличием или отсутствием дисплазии. После того как было проверено соответствие критериям включения и отсутствия критериев исключения проводили рандомизацию на две группы по 25 женщин и назначение препарата Индол-Ф® по 2 капсулы 0,4 г 2 раза в день или плацебо, курс – 6 мес (I подгруппа – плацебо, II подгруппа – Индол-Ф®).

Результаты. Наиболее впечатляющий результат был получен касательно вирусной нагрузки более 3 Lg/10⁵. В I группе почти не произошло изменений, и у 8 женщин из 9 наблюдался тот же высокий уровень нагрузки, что и в начале исследования. Во II группе произошло уменьшение количества женщин с высокой вирусной нагрузкой в 4 раза, что было достоверно ниже как по сравнению с данными до лечения, так и по сравнению с данными после лечения в I группе (p<0,05).

Заключение. Диетическая добавка Индол-Ф® может быть рекомендована для применения в клинической практике у женщин с ВПЧ ВКР в эпителии шейки матки с наличием или отсутствием легкой дисплазии, а также дисплазии средней и тяжелой степени, в составе комплексной терапии.

Диетическая добавка Индол-Ф® может быть рекомендована для применения в клинической практике у женщин с наличием ВПЧ ВКР в эпителии шейки матки с дисплазией до и после петлевой эксцизии шейки матки с целью предотвращения рецидива поражений, ассоциированных с ВПЧ ВКР.

Ключевые слова: вирус папилломы человека, высокий канцерогенный риск, Индол-Ф®, дисплазия шейки матки.

Experience of using the dietary supplement Indol-F® in women with the presence of a high carcinogenic risk of human papillomavirus in cervical epithelium
M.V. Medvedev, Yu.V. Donskaya

The objective: to study the efficacy and safety of the use of the Indol-F® dietary supplement in women infected with the human papillomavirus (HPV) of a high carcinogenic risk (HCR) with the presence or absence of grade 1 dysplasia.

Materials and methods. In the clinic KU «Dnipropetrovsk Regional Clinical Hospital. I.I. Mechnikov» was conducted clinical examination of 50 patients infected with HPV HCR, with the presence or absence of dysplasia. After compliance with the inclusion criteria was checked and the absence of exclusion criteria was randomized to two groups of 25 women and Indol-F® was prescribed 2 capsules of 0.4 g 2 times a day or placebo, the course was 6 months (I subgroup - placebo, II subgroup – Indol-F®).

Results. The most impressive result was obtained for viral load of more than 3 Lg / 10⁵. In the I group, there was almost no change, and 8 out of 9 women had the same high level of load as at the beginning of the study. In group II, there was a decrease in the number of women with high viral load by 4 times, which was significantly lower both in comparison with the data before treatment and in comparison with the data after treatment in group I (p < 0.05).

Conclusion. Indol-F® dietary supplement can be recommended for use in clinical practice in women with HPV VRC in the epithelium of the cervix with or without mild dysplasia, as well as moderate and severe dysplasia, as part of complex therapy.

Indol-F® dietary supplement can be recommended for use in clinical practice in women with the presence of HPV VCR in the epithelium of the cervix with dysplasia before and after loop excision of the cervix to prevent recurrence of lesions associated with HPV VRC.

Key words: human papillomavirus, high carcinogenic risk, Indol-F®, cervical dysplasia.

Сведения об авторах

Медведев Михаил Владимирович – Днепропетровская медицинская академия, 49044, г. Днепропетровск, ул. В. Вернадского, 9. E-mail: medvedev.mv@gmail.com

Донская Юлия Витальевна – Днепропетровская медицинская академия, 49044, г. Днепропетровск, ул. В. Вернадского, 9

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Воробйова Л.І. Папіломавірусна інфекція: актуальна проблема сучасної гінекології // Здоров'я жінчини. – 2015. – № 3 (99).
2. Борис О.М. Сучасні підходи до комплексного лікування та профілактики рецидивів папіломавірусної інфекції у жінок репродуктивного віку // Репродуктивна ендокринологія. – 2015. – № 1 (21).
3. Волошина Н.Н. и соавт. Профілактика рака репродуктивних органів // Н.Н. Волошина, С.Н. Пашченко, Н.А. Волошин, Н.Ф. Шуров, О.Ю. Петрова // Здоров'я жінчини. – 2014. – № 9 (95).
4. Роговская С.И. Папилломавирусная инфекция у женщин и патология шейки матки: В помощь практикующему врачу. – М., 2008. – 188 с.
5. Spitzer M. Screening and management of women and girls with human papillomavirus infection // Gynecologic Oncology. – Vol. 107, № 2, suppl 1, nov. 2007. – P. 14–19.
6. Thangapazham R.L., Singh A.K., Sharma A. et al. Green tea polyphenols and its constituent epigallocatechin gallate inhibits proliferation of human breast cancer cells in vitro and in vivo // Cancer Lett. – 2007. – Vol. 8. – P. 832–841.
7. Sartipour M.R., Pietras R., Marquezgarban D.C. et al. The combination of green tea and tamoxifen is effective against breast cancer // Carcinogenesis, 2006. – Dec; 27 (12): 2424–33.
8. Down regulation of estrogen receptor expression is an early event in human papillomavirus infected cervical dysplasia / R.L. Bekkers, I.A. van der Avoort, W.J. Melchers et al. // Eur. J. Gynaecol. Oncol. – 2005. – Vol. 26, № 4. – P. 376–382.
9. Salehi-Vaziri M. The Prevalence and Genotype Distribution of Human Papillomavirus in the Genital Tract of Males in Iran. /Salehi-Vaziri M., Sadeghi F., Bokharaei-Salim F. et al. // Jundishapur J Microbiol. – 2015. – 18; 8 (12). – P. 1–5.
10. Гизингер О., Кононова И., Летяева О. Цервикальные неоплазии, ассоциированные с папилломавирусной инфекцией: комплексная терапия // Врач. – 2014. – № 12. – С. 70–73.
11. De Lima Rocha M.G., Faria F.L., Gonçalves L., et al. Prevalence of DNA-HPV in male sexual partners of HPV-infected women and concordance of viral types in infected couples // PLoS One. – 2012. – 7 (7). – P. 40988.
12. Edison N. Clinical Manifestations of Genital HPV Infection, Human Papillomavirus and Related Diseases – From Bench to Bedside – A Clinical Perspective, Dr. Davy Vanden Broeck (Ed.). – 2012. – P. 83–98.
13. Сухарева Е.А., Пономарева Л.А., Козлов С.В. Опыт применения Индол-карбинола в лечении доброкачественных дисплазий молочной железы // Лечащий врач. Мед. научно-практический журнал. – 2012. – № 7.
14. Воробйова Л.І., Лигирда Н.Ф. Роль протівірусної терапії в комплексному лікуванні цервікальної інтраепітеліальної неоплазії легкого ступеня // Здоров'я жінчини. – 2009. – № 7 (43). – С. 125–128.
15. Карташов С.М., Белодед О.А. Анализ эффективности действия иммуномодуляторов, используемых в лечении папилломавирусной инфекции // Здоров'я жінчини. – 2009. – № 7 (43). – С. 161–164.
16. Мазорчук Б.Ф., Болюх Б.А., Дністрянська А.П. и др. Безпечність вакцинації з метою профілактики раку шийки матки // Здоров'я жінчини. – 2009. – № 4 (40). – С. 37–38.
17. Цервікальні інтраепітеліальні неоплазії (діагностика, лікування і профілактика): Метод. рекомендації / Волошина Н.Н. – Запоріжжя, 2007. – 36 с.

Статья поступила в редакцию 04.10.2018



ІНДОЛ-Ф®

Для рішення проблем патологічної клітинної проліферації

немає причини - немає наслідку



НОВА
упаковка



Негормональна корекція гормональних порушень у жінок

- антипроліферативна дія
- вибірковий ефект
- доведена ефективність (1,2,3,4,5,6,7,8)
- безпека при тривалому застосуванні

Склад: індол-3-карбінол – 90,0 мг, екстракт броколі – 10,0 мг, аскорбінова кислота – 50,0 мг, суміш овочів хрестоцвітих – 238,0 мг. **Форма випуску:** капсули 400 мг №30, 60 і 120. **Рекомендації щодо застосування:** дієтична добавка до раціону харчування, яка може бути рекомендована як додаткове джерело індолних сполук та аскорбінової кислоти, сприяє запобіганню проліферативних процесів жіночої репродуктивної сфери. Показання для застосування: з метою нормалізації метаболічних процесів в організмі жінки у репродуктивних органах і в молочних залозах; при захворюваннях жіночої репродуктивної системи, в основі яких лежать процеси патологічної клітинної проліферації; з метою нормалізації метаболізму естрогенів і при естрогензалежних захворюваннях (гіперплазія ендометрія, мастопатія, ендометріоз, фіброміома матки, порушення менструального циклу); з метою зниження частоти і вираженості психоемоційних і нейровегетативних порушень у жінок у перименопаузальному і ранньому менопаузальному періодах; при аногенітальних кондиломах, що асоціюються з ВПЛ 6/11 типу. **Рекомендовано вживати:** жінкам по 1-2 капсули двічі на день під час приймання їжі, запивати водою. Курс прийому 3-6 місяців. За необхідності курс повторюється. Перед застосуванням рекомендовано порадитися з лікарем. Застереження при застосуванні: діти до 12 років, вагітні жінки, годувальниці, індивідуальна чутливість до окремих компонентів. Дієтична добавка. Не є лікарським засобом. Висновок державної санітарно-епідеміологічної експертизи №05.03.02-04/96306 від 02.10.2012 р. **Виробник:** ТОВ ВТФ «Фармаком», Україна, м. Харків. Інформація призначена для медичних фахівців. Більш повна інформація представлена в інструкції до застосування.

1. Астахов В.М. «Отчет о проведении научных исследований (клинической оценки эффективности диетической добавки Индол-Ф®) на базе кафедры акушерства и гинекологии №2 Донецкого национального медицинского университета им. М.Горького», 2011, май.
2. Астахов В.М. «Негормональная патогенетически обоснованная терапия миомы матки». Здоровье женщины, 2011, №3
3. Волощина Н.Н., Пашенко С.Н., Щуров Н.Ф., Макарова Ж.Н., Паук А.П. «Негормональная терапия пролиферативных процессов грудной железы и эндометрия». Здоровье женщины, 2013, №1
4. Гирман Л.Л., Козуб М.І. «Оптимізація методики лікування пацієнток з ендометріодними кистами яєчників». Збірник наукових праць асоціації акушерів-гінекологів України, 2012 р.
5. Кузьміна І.Ю. «Этиопатогенетические подходы к терапии гиперплазии эндометрия». Международный медицинский журнал, 2012, №1
6. Кузьміна І.Ю. «Современные подходы к терапии гиперплазии эндометрия у женщин в перименопаузальном периоде», 2012, Таврический медико-биологический вестник, т.15, №2, ч.1
7. Кузьміна І.Ю., Калиновская О.И., Кузьміна О.А., Федорченко В.А. «Современные аспекты комплексной терапии рецидивирующей папилломавирусной инфекции». Международный медицинский журнал, 2014, №1
8. Тучкина И.А., Гиленко Ж.О., Калашник Н.В., Виговская Л.А. «Клинико-гормональная характеристика и терапия девушек с гиперплазией эндометрия на фоне анемии». Международный медицинский журнал, 2014, №3

Особливості гормонального гомеостазу у жінок з порушенням дозріванням шийки матки

I.A. Жабченко, I.C. Ліщенко, O.P. Сюдмак, O.M. Бондаренко

ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка О.М. Лук'янової НАМН України», м. Київ

Проблема несвоєчасного дозрівання шийки матки (запізнє при перенесеній вагітності або передчасне – при порушенні обтураційної функції шийки матки) у сучасному акушерстві розглядається як біологічний процес, тісно пов'язаний з такими факторами, як хронологічна тривалість вагітності, механізми початку та тривалості пологів, стан фетоплацентарного комплексу та шийки матки.

Мета дослідження: визначення особливостей гормонального гомеостазу у жінок з порушенням дозріванням шийки матки.

Матеріали та методи. У динаміці вагітності було обстежено 28 жінок, які знаходились на лікуванні та розродженні у відділенні патології вагітності та пологів ДУ «ІПАГ імені академіка О.М. Лук'янової НАМН України». Розподілення пацієнток з порушенням дозріванням шийки матки проведено наступним чином: 1-а група – 13 жінок з ризиком переносування, переважну кількість яких становили першовагітні; 2-а група – 15 першовагітних з істміко-цервікальною недостатністю.

Результати. Напередодні пологів у 39–40 тиж концентрація естрадіолу у сироватці крові жінок 1-ї групи досягла максимальних значень і становила $68,2 \pm 1,3$ нмоль/л. У жінок з істміко-цервікальною недостатністю концентрація естрадіолу у сироватці крові була у межах гестаційної норми. Як свідчать дослідження, концентрація прогестерону у сироватці крові у 1-й групі становила $759,9 \pm 23,2$ нмоль/л, коефіцієнт П/Е₂ – $10,9 \pm 0,78$. Слід зазначити, що у 2-й групі дослідження відзначено зсув естроген-прогестеронової рівноваги у бік естрогенів, що свідчить про підвищення активності α_2 -адренорецепторів та зниження представництва і активності β -адренорецепторів. У переважній кількості обстежених жінок 2-ї групи за даними кольпоцитології був естрогенний тип мазка (68,4%), що відповідає їхнім гормональним змінам у концентрації естрадіолу та прогестерону у сироватці крові. Підвищення концентрації кортизолу у крові вагітних 1-ї групи свідчить про високий рівень психоемоційного стресу та напруження нейроендокринних механізмів адаптації, що може бути однією з причин переносування вагітності. У той самий час секреція пролактину достовірно зменшувалась у вагітних 2-ї групи щодо показників жінок 1-ї групи.

Заключення. Наведені дані свідчать про характерну для вагітних з функціональним порушенням обтураційної функції шийки матки відносно прогестеронової недостатності, яка проявляється зсувом естроген-прогестеронової співвідношення і є ознакою нестійкості гормонопродукувальної функції плаценти та однією з головних патогенетичних ланок її дисфункції і неспроможності шийки матки під час вагітності. Перебіг вагітності у жінок з ризиком переносування супроводжується порушенням функції фетоплацентарного комплексу, репрезентованим абсолютною та відносною гіпоестрогенією за наявності незмінної щодо норми концентрації прогестерону у сироватці крові.

Ключові слова: вагітність, переносування, фетоплацентарний комплекс, кортизол, тиреоїдні гормони, кольпоцитологія, істміко-цервікальна недостатність.

Актуальність проблеми несвоєчасного дозрівання шийки матки зумовлена значними змінами у фізіології складної біологічної системи мати–плацента–плід, які призводять до численних ускладнень у перебігу запізнілих та передчасних пологів, а також до високої неонатальної захворюваності та смертності, значних ускладнень у перенесених та недоношених дітей. Саме ці новонароджені формують показники перинатальної захворюваності та смертності, інвалідності з дитинства [2, 4, 7]. Приблизно 75% випадків перинатальної смерті пов'язані саме з передчасними пологами, а ризик мертвородження у 8–13 разів перевищує такий під час термінових пологів [1, 5, 16, 17].

Фоном для виникнення порушень обтураційної функції можуть бути:

- порушення менструальної функції,
- пізнє статеве дозрівання,
- перенесені гострі дитячі інфекційні захворювання (скарлатина, кір, краснуха, грип тощо),
- супутні екстрагенітальні захворювання,
- ендокринопатії,
- перенесені гінекологічні захворювання,
- пізній репродуктивний вік жінок-першороділей,
- переносування в анамнезі тощо.

Одним з основних напрямків у пошуку шляхів зниження репродуктивних втрат та покращання здоров'я матері і дитини є профілактика мимовільного дострокового переривання вагітності, що має не лише медичне, але й соціальне значення. Передчасні пологи були і залишаються суттєвою проблемою сучасного акушерства, урахувавши низьку спроможність до виживання та високу перинатальну захворюваність та інвалідизацію з дитинства у таких новонароджених. Передчасні пологи є однією з найважливіших медико-соціальних проблем сучасного практичного акушерства та перинатології. Насамперед причинами невиношування вагітності виступають анатомічні порушення шийки матки, гормональні дисфункції, інфекції.

Важливе значення у виникненні переносування вагітності та порушенні обтураційної функції шийки матки мають зміни співвідношення таких біологічно активних речовин, як естрогени, прогестерон, катехоламіни, гормони щитоподібної залози, пролактину.

Паритет має великий вплив на перебіг вагітності та пологів. Згідно з ВООЗ, «синдром виснаження материнського організму» виникає після 7 пологів або частих пологів з інтервалом менше 2 років, що призводить до збільшення кількості ускладнень вагітності та пологів, і, як наслідок, – до зростання материнської та перинатальної захворюваності і смертності [11]. З метою ранньої діагностики та профілактики перинатальних ускладнень важливим є виділення групи вагітних з високим ризиком щодо переносування [8, 11, 14].

Багатьма авторами відзначається наявність прямої корелятивної залежності між показниками перинатальної смертності та тривалістю переносування. Пролонгованою (хронологічно) слід вважати вагітність, яка триває понад 294 доби та закінчується народженням доношеної дитини без ознак

Концентрація естрадіолу та прогестерону у сироватці крові вагітних з ризиком переносування та істміко-цервікальною недостатністю, нмоль/л

Показник	1-а група, n=13	2-а група, n=15
E ₂	68,2±1,3	62,3±5,4
П	759,9±23,2*	274,7±21,4
П/Е ₂	10,9±0,78*	4,2±0,35

Примітка. * – Різниця достовірна щодо показників жінок 2-ї групи (p<0,05).

перезрілості. Таке розподілення, на думку дослідників, є доцільним, оскільки тактика ведення вагітності та пологів у цих випадках є різною [6].

У зв'язку з підвищеною частотою аномалій пологової діяльності, клінічно вузького таза та дистресу плода число оперативних втручань при запізнілих пологах зростає приблизно у 3–8 разів. Так, за даними деяких авторів, розродження шляхом кесарева розтину проведено у 28–33% жінок з переносуванням вагітності, причому переважну частину оперативних втручань (84%) проведено ургентно. Привертає на себе увагу і структура показань до оперативного розродження: кожну другу жінку з переносуванням вагітності прооперовано з приводу дистресу плода [11, 12, 14, 15].

Тому на сучасному етапі особливого значення набуває антенатальна диференціальна діагностика переносимої та пролонгованої вагітності, за яких і тактика повинна бути різною: у першому випадку – активна тактика підготовки та ведення пологів, а у другому – вичікувальна (консервативне ведення таких жінок) [11, 12].

Отже, переносима вагітність та запізнілі пологи, ураховуючи їхній негативний вплив на стан плода та новонародженого, заслуговують на особливу увагу та потребують подальшого вивчення з метою удосконалення акушерської тактики при збільшенні терміну вагітності понад 41 тиж. Треба відзначити, що вагомою причиною невиношування є порушення гормонального гомеостазу вагітної, діагностика якого поза вагітністю не завжди інформативна, що значно погіршує можливості прегравідарної концептуальної підготовки пацієнтки з групи ризику.

Мета дослідження: зниження частоти акушерських та перинатальних ускладнень у вагітних з порушенням обтураційної функції шийки матки та ризиком переносування вагітності шляхом визначення порушень гормонального гомеостазу (естриол, естрадіол, прогестерон, пролактин, гормони щитоподібної залози, простагландин, кортизол, серотонін) та його корекції.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Для досягнення поставленої мети у динаміці вагітності було обстежено 28 жінок, які знаходились на лікуванні та розродженні у відділенні патології вагітності та пологів ДУ «ПАГ імені академіка О.М. Лук'янової НАМН України».

Розподілення пацієнток з порушенням дозріванням шийки матки проведено наступним чином:

- 1-а група – 13 жінок з ризиком переносування вагітності, переважну кількість становили першовагітні;
- 2-га група – 15 першовагітних з істміко-цервікальною недостатністю.

Усім вагітним проводили клініко-лабораторне та інструментальне обстеження, вивчали особливості соматичного, гінекологічного і репродуктивного анамнезу. Особливу увагу приділяли визначенню у сироватці крові концентрації статевих гормонів (прогестерон, естрадіол), гормонів гіпофізу (пролактин), гормонів щитоподібної залози (ТТГ, Т4) та надниркових залоз (кортизол), які найбільше впливають на перебіг вагітності та стан плода. Концентрацію гормонів визначали імуноферментним методом на апараті Рідер-MSR-1000

з використанням тест-систем виробництва ТОВ «Хема-Медіка» (Росія).

Кольпоцитологічне дослідження проведено із використанням фарбування піхвових мазків за поліхромним методом Шорра. Ураховували наступні числові індекси:

- індекс дозрівання (ІД), який є співвідношенням трьох видів клітин піхвового епітелію: парабазальних – ПБ, проміжних – ПР та поверхневих – ПВ, вираженим у відсотках;
- індекс каріопікнозу (ІК), який відповідає відсотку поверхневих клітин у кольпоцитогамі;
- індекс еозинофілії (ІЕ), який є відсотком поверхневих клітин із еозинофільнозбарвленою цитоплазмою.

З II триместра у разі фізіологічної вагітності вагінальні епітеліальні клітини становлять досить специфічну цитологічну картину, яка істотно не змінюється до 38–39 тиж гестації. У разі ускладненого перебігу вагітності вагінальний епітелій зазвичай реагує цитологічним типом мазка, не характерним для даного терміну вагітності або не відповідним жодному типу мазка.

Метод гормональної кольпоцитології є інформативним тестом у діагностиці переносування вагітності та передчасного дозрівання шийки матки, оскільки у 95% цих жінок фіксують патологічні кольпоцитогамі атрофічного та регресивного типів, які свідчать про порушення внутрішньоутробного стану плода.

Статистичне оброблення результатів проводили за допомогою методів описової та варіаційної статистики з використанням критерію Стьюдента та методу कुтового перетворення Фішера. Обчислення отриманих результатів здійснювали комп'ютерним методом з рекомендаціями О.П. Мінцера [12].

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Напередодні пологів у 39–40 тиж концентрація естрадіолу у сироватці крові жінок 1-ї групи досягла максимальних значень і становила 68,2±1,3 нмоль/л. У жінок з істміко-цервікальною недостатністю концентрація естрадіолу у сироватці крові була у межах гестаційних норм, що співпадає із сучасними публікаціями про відсутність провідної ролі естрогенів у вагітних із загрозою переривання вагітності [3, 9]. Цифрові дані наведено у табл. 1.

Як свідчать дослідження, концентрація прогестерону у сироватці крові у 1-й групі становила 759,9±23,2 нмоль/л, коефіцієнт П/Е₂ – 10,9±0,78. У вагітних 2-ї групи з істміко-цервікальною недостатністю середня концентрація прогестерону була на рівні гестаційної норми – 274,7±21,4 нмоль/л.

Слід зазначити, що у 2-й групі дослідження відзначено зсув естроген-прогестеронової рівноваги у бік естрогенів, який свідчить про підвищення активності α₂-адренорецепторів та зниження представництва і активності β-адренорецепторів. Це відіграє одну з провідних ролей у порушенні нормального тону матки та клінічно проявляється розвитком її передчасної скоротливої діяльності. На особливу увагу заслуговує роль прогестерону у забезпеченні функціональної повноцінності обтураційних здібностей внутрішнього вічка і шийки матки в цілому під час вагітності, адже саме прогестерон забезпечує замкнений стан внутрішнього і зовнішнього вічка шийки матки, тісне прилягання одна до одної стінок каналу

Концентрація кортизолу, пролактину та гормонів гіпофізарно-тиреоїдної системи у сироватці крові у жінок із ризиком переносування вагітності та з істміко-цервікальною недостатністю, М± m

Показник	1-а група, n=13	2-а група, n=15
Кортизол, нмоль/л	765,9±29,7*	237,5±21,4
ПРЛ, нг/мл	492,0±16,1*	308,2±29,8
ТТГ, мМО/л	2,1±0,25	2,1±0,25
T ₄ , нмоль/л	178,3±5,7	168,2±9,7

Примітка. * – Різниця достовірна щодо показників жінок 2-ї групи (p<0,05).

шийки матки і бактеріцидні властивості його слизової пробки. Зниження процесів біосинтезу або підвищення процесів метаболізму прогестерону під час вагітності зазвичай реалізується збільшенням діастазу внутрішнього вічка, що у подальшому призводить до клиноподібної трансформації каналу шийки матки і розкриття шийки матки.

Кольпоцитологічне дослідження дозволило визначити, що у жінок 1-ї групи спостерігалась своєчасна передпологова гормональна перебудова, яка свідчила про перевагу естрогенових впливів на епітелій піхви та зниження гальмівного впливу прогестерону щодо органів та тканин-мішеней. Кольпоцитограми у жінок контрольної групи були представлені мазками таких типів, як «близько термін пологів» та «безумовний термін пологів». Відсоток поверхневих клітин у піщових мазках останнього типу коливався у межах 25–40%, ІК – 18–38%, ІЕ – 21–38%.

Мазки типу «близько термін пологів» визначали за 8–4 дні до терміну пологів, число поверхневих клітин досягало 15%, ІК – 10%, ІЕ – 8%. В усіх кольпоцитограмах спостерігалась якісні зміни: розпушення та розпад шарів епітелію, поява слизу та лейкоцитів. Парабазальні клітини були відсутні або поодинокі у препараті і становили 0,2%.

У жінок з істміко-цервікальною недостатністю (2-а група) теж вивчали кольпоцитологічні особливості вагінального епітелію, який входить до складу органів-мішеней плацентарних гормонів стероїдної групи. З II триместра при фізіологічній вагітності вагінальні епітеліальні клітини становлять досить специфічну цитологічну картину, яка істотно не змінюється до 38–39 тиж гестації. У разі набуття вагітності ускладненого перебігу вагінальний епітелій зазвичай реагує цитологічним типом мазка, не характерним для даного терміну вагітності або невідповідним жодному типу мазка. У переважній кількості обстежуваних жінок був естрогеновий тип мазка (68,4%), що відповідає їхнім гормональним змінам у концентрації естрадіолу та прогестерону у сироватці крові. Нормальний кольпоцитологічний тип мазка мали 33,3% жінок 2-ї групи. Запальний тип мазка мали 23,5% вагітних. Кольпоцитологічні індекси не відрізнялись.

У жінок 1-ї групи концентрація тестостерону в крові становила 1,98±0,27 нмоль/л, при межах коливань 0,57–3,2 нмоль/л. Це свідчить про незначну роль гіперандрогенії у несвоєчасному дозріванні шийки матки.

Ретроспективний аналіз концентрацій стрес-асоційованих гормонів та гормонів гіпофізарно-тиреоїдної системи наведено у табл. 2.

Підвищення концентрації кортизолу в крові вагітних 1-ї групи свідчить про високий рівень психоемоційного стресу та напруження нейроендокринних механізмів адаптації, що може бути однією з причин переносування вагітності. У вагітних 2-ї групи концентрація кортизолу була майже втричі нижчою.

У той самий час секреція пролактину достовірно зменшувалась у вагітних 2-ї групи щодо показників жінок 1-ї групи. Ураховуючи утеротонічний ефект пролактину, безпосередню участь гормону у забезпеченні лактації та адаптаційних реакцій, збільшення концентрації гормону у динаміці лікування має позитивний характер і є необхідним для фізіологічного

розвитку пологової діяльності, а також забезпечення адаптаційних процесів, запуску та формування лактаційного періоду.

Концентрація пролактину перевищувала гестаційні норми у вагітних 2-ї групи. Не викликає сумнівів взаємозумовленість підвищеної концентрації пролактину і передчасної скоротливої діяльності матки. Його підвищення виявляють при стресових ситуаціях, отже, існує зворотний корелятивний зв'язок між рівнями стрес-реалізуючих, гонадотропних і статевих стероїдів, зокрема у співвідношенні пролактин/прогестерон. Тому стає очевидною роль у патогенезі раннього переривання вагітності, що розвивається на тлі підвищеного біосинтезу пролактину, прогресуючої недостатності жовтого тіла з низькою секреторною активністю. У II і III триместрах вагітності гіперпролактинемія призводить до прогресування плацентарної дисфункції, яка супроводжується дисбалансом основних плацентарних гормонів, порушеннями кровотоку у матково-плацентарному і плацентарно-фетальному руслі, патологічними змінами у плаценті.

У жінок 1-ї та 2-ї груп показники функціонального стану гіпофізарно-тиреоїдної системи залишались у межах референтної загальноприйнятої норми.

Тому у майбутньому необхідно розробити спеціальний лікувально-профілактичний комплекс, що сприятиме нормалізації продукції пролактину у жінок із ризиком переносування вагітності та кортизолу і гормонів гіпофізарно-тиреоїдної системи. Зниження функціонального стану гіпофізарно-тиреоїдної системи у жінок 1-ї групи свідчить про доцільність проведення спеціальної корекції цього стану.

ВИСНОВКИ

1. Перебіг вагітності у жінок з ризиком переносування супроводжується порушенням функції фетоплацентарного комплексу, репрезентованим абсолютною та відносною гіпоестрогенією за наявності незмінної концентрації прогестерону у сироватці крові.
2. Перебіг вагітності у жінок з ризиком переносування у 95% спостережень супроводжується патологічними типами кольпоцитограм атрофічного та регресивного типу.
3. У вагітних з ризиком переносування суттєво змінюється концентрація кортизолу, пролактину та гормонів гіпофізарно-тиреоїдної системи: спостерігається зниження концентрації кортизолу та тенденція до зниження рівнів пролактину і тироксину зі збільшенням концентрації тиреотропного гормону у сироватці крові щодо показників жінок зі своєчасним початком пологової діяльності.
4. Підвищення концентрації кортизолу в крові вагітних із ризиком переносування свідчить про високий рівень психоемоційного стресу та напруження нейроендокринних механізмів адаптації, що може бути однією з причин переносування вагітності.
5. Наведені дані свідчать про характерну для вагітних з функціональним порушенням обтураторної функції шийки матки відносно прогестеронову недостатність, яка проявляється зсувом естроген-прогестеронового співвідношення і є ознакою нестійкості гормонопродукувальної функції плаценти та однією з головних патогенетичних ланок її дисфункції і неспроможності шийки матки під час вагітності.

Особенности гормонального гомеостаза у женщин с нарушением созревания шейки матки
И.А. Жабченко, И.С. Лищенко, О.Р. Судмак, Е.Н. Бондаренко

The features of hormonal homeostasis in women with cervix maturation
I. Zhabchenko, I. Lishchenko, O. Sudmak, O. Bondarenko

Проблема несвоевременного созревания шейки матки (запоздавшее при перенесенной беременности или преждевременное при нарушении обтурационной функции шейки матки) в современном акушерстве рассматривается как биологический процесс, тесно связанный с такими факторами, как хронологическая продолжительность беременности, механизмы начала и продолжительности родов, состояние фетоплацентарного комплекса и шейки матки.

Цель исследования: определение особенностей гормонального гомеостаза у женщин с нарушением созревания шейки матки.

Материалы и методы. В динамике беременности было обследовано 28 женщин, которые находились на лечении и родоразрешении в отделении патологии беременности и родов ГУ «ИПАГ имени академика А.М. Лукьяновой НАМН Украины». Распределение женщин с нарушенным созреванием шейки матки проведено следующим образом: 1-я группа – 13 женщин с риском перенашивания, подавляющее количество которых составляли первобеременные, 2-я группа – 15 первобеременных с истмико-цервикальной недостаточностью.

Результаты. Накануне родов в 39–40 нед концентрация эстрадиола в сыворотке крови женщин 1-й группы достигла максимальных значений и составила $68,2 \pm 1,3$ нмоль/л. У женщин с истмико-цервикальной недостаточностью концентрация эстрадиола в сыворотке крови была в пределах гестационной нормы. Как показывают исследования, концентрация прогестерона в сыворотке крови в 1-й группе составила $759,9 \pm 23,2$ нмоль/л, коэффициент $P/E_2 - 10,9 \pm 0,78$. Следует отметить, что во 2-й группе исследования отмечается смещение эстроген-прогестеронового равновесия в сторону эстрогенов, что свидетельствует о повышении активности α_2 -адренорецепторов и снижении представительства и активности β -адренорецепторов. У подавляющего количества обследуемых женщин 2-й группы по данным кольпоцитологии был эстрогенный тип мазка (68,4%), что соответствует их гормональным изменениям в концентрации эстрадиола и прогестерона в сыворотке крови. Повышение концентрации кортизола в крови беременных 1-й группы свидетельствует о высоком уровне психоэмоционального стресса и напряжения нейроэндокринных механизмов адаптации, что может быть одной из причин перенашивания беременности. В то же время секреция пролактина достоверно уменьшалась у беременных 2-й группы относительно показателей женщин 1-й группы.

Заключение. Приведенные данные свидетельствуют о характерной для беременных с функциональным нарушением обтурационной функции шейки матки относительной прогестероновой недостаточности, которая проявляется смещением эстроген-прогестеронового соотношения и является признаком неустойчивости гормонопродуцирующей функции плаценты и одним из главных патогенетических звеньев ее дисфункции и несостоятельности шейки матки при беременности. Течение беременности у женщин с риском перенашивания сопровождается нарушением функции фетоплацентарного комплекса, представленным абсолютной и относительной гипоестрогенией при наличии неизменной относительно нормы концентрации прогестерона в сыворотке крови.

Ключевые слова: беременность, перенашивание, фетоплацентарный комплекс, кортизол, тиреоидные гормоны, кольпоцитология, истмико-цервикальная недостаточность.

The problem of untimely maturation of the cervix (belated in pregnancy or premature in the case of obstructive function of the cervix) in modern obstetrics is considered as a biological process closely related to such factors as chronological duration of pregnancy, mechanisms of start and duration of labor, the state of the fetoplacental complex and neck uterus.

The objective: the determination of the features of hormonal homeostasis in women with cervix maturation.

Materials and methods. In the dynamics of pregnancy, 28 pregnant women who were on treatment and birth in the department of the Pathology of Pregnancy and Childbirth were examined by the MI «IPOG them. Acad. O.M. Lukyanova NAMS of Ukraine». The distribution of women with cervix ripening is as follows: group 1 – pre-pregnant women at risk of post-term pregnancy – 13, 2-group – 15 pre-term women with ischemic-cervical insufficiency.

Results. On the eve of labor in 39–40 weeks, the concentration of estradiol in the blood serum of women in group 1 reached the maximum values and amounted to $68,2 \pm 1,3$ nmol/l. In women with isthmio-cervical insufficiency, the concentration of estradiol in the blood serum was within the limits of gestational norm. As the study shows, the concentration of progesterone in serum in group 1 – $759,9 \pm 23,2$ nmol/l, the coefficient $P/E_2 - 10,9 \pm 0,78$. It should be noted that in the 2nd study group, there is a shift in the estrogen / progesterone balance towards the estrogen, indicating an increase in the activity of α_2 -adrenergic receptors and a decrease in the representation and activity of β -adrenergic receptors. In the overwhelming number of women under study, 2 groups according to colpocytology had an estrogen type of smear (68,4%), corresponding to their hormonal changes in the concentration of estradiol and progesterone in serum. An increase in the concentration of cortisol in the blood of pregnant women in group 1 indicates a high level of psychoemotional stress and strain of neuroendocrine mechanisms of adaptation, which may be one of the causes of pregnancy. At the same time, the secretion of prolactin was significantly reduced in pregnant women in groups 2 with respect to women in group 1.

Conclusions. The given data testify to the specific progesterone deficiency characteristic for pregnant women with functional impairment of obstructive function of cervix, which manifests itself by displacement of estrogen-progesterone ratio and is a sign of instability of hormonal production function of the placenta and one of the main pathogenetic parts of its dysfunction and failure of the cervix during pregnancy. The course of pregnancy in women at risk of post-term pregnancy is accompanied by a violation of the function of the fetoplacental complex represented by absolute and relative hypoestrogeny in the presence of unchanged relative to the norm of concentration of progesterone in serum.

Key words: pregnancy, post-term pregnancy, fetoplacental complex, cortisol, thyroid hormones, colpocytology, isthmio-cervical insufficiency.

Сведения об авторах

Жабченко Ирина Анатольевна – ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии имени академика Е.М. Лукьяновой НАМН Украины», 04050, г. Киев, ул. П. Майбороды, 8; тел.: (044) 483-90-81, (067) 504-35-18

Лищенко Инесса Сергеевна – ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии имени академика Е.М. Лукьяновой НАМН Украины», 04050, г. Киев, ул. П. Майбороды, 8; тел.: (067) 500-09-45

Судмак Ольга Романовна – ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии имени академика Е.М. Лукьяновой НАМН Украины», 04050, г. Киев, ул. П. Майбороды, 8; тел.: (093) 698-72-88

Бондаренко Елена Николаевна – ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии имени академика Е.М. Лукьяновой НАМН Украины», 04050, г. Киев, ул. П. Майбороды, 8; тел.: (093) 585-40-52

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Аналіз смертності та наслідків передчасних пологів: від новонародженої дитини до дорослої людини. Частина 2 серії «Передчасні пологи». З турботою про жінку. 2011; 3 (24): 26–31.
2. Антипкин Ю.Г. Основные направления развития перинатальной медицины / Ю.Г. Антипкин, Ю.В. Давидова // Репродуктивная эндокринология. 2012; 2 (4): 5–7.
3. Венцівська І.Б. Клініко-лабораторні прояви імунологічних механізмів передчасних пологів / І.Б. Венцівська, О.С. Загородня // Актуал. питання педіатрії, акушерства та гінекології. – 2013. – № 1. – С. 100–102.
4. Веропотвелян П.Н. Современные клинические подходы к лечению угрожающих преждевременных родов / П.Н. Веропотвелян, В.В. Белая, Н.П. Веропотвелян // Здоровье женщины. 2014; 3: 78–83.
5. Жук С.І. Порівняльна характеристика різних методів лабораторної діагностики передчасних пологів / С.І. Жук, І.В. Ус, О.Г. Бикова, Н.В. Пехньо // Здоровье женщины. 2015; 5 (101): 38–40.
6. Заманова Л.Э. Прогнозирование перинатальных осложнений при переносимости беременности: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. – Республика Казахстан. – 2009. – 2 с.
7. Круть Ю.Я. Аналіз перинатальних результатів у разі недоношеної вагітності, яка ускладнилась передчасним розривом плодкових оболонок / Ю.Я. Круть, В.А. Пучков // Здоровье женщины. 2011; 77 (63): 167–169.
8. Лаврінченко В.П. Профілактика переносимости вагітності у жінок з хронічним пієлонефритом: Автореф. ... канд. мед. наук. – К., 2004. – 15 с.
9. Маланина Е.Н. Современные методы прогнозирования и профилактики преждевременных родов. / Е.Н. Маланина // Пренат. диагностика. – М., 2011. – Т. 10, № 4. – С. 111–112.
10. Минцер О.П. Использование корреляционного и регрессивного анализов в медицинских исследованиях (первое сообщение). Біль, знеболювання й інтесивна терапія / Минцер О.П. 2000; 3: 75–78.
11. Резниченко Г.И. Дифференцированная диагностика, тактика ведения и прогнозирование исхода родов при переносимости и пролонгированной беременности: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – К., 1991. – 21 с.
12. Стаселович Л.Ю. Роль деяких імунологічних факторів у прогнозуванні переносимости вагітності та їх профілактика: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Харків, 2009. – 15 с.
13. Стрижаков А.Н. Переносимая беременность / А.Н. Стрижаков, И.В. Игнатко. – М.: Издательский дом «Династия», 2006. – 145 с.
14. Чернуха Е.А. Переносимая и пролонгированная беременность / Е.А. Чернуха. – М., 2007. – С. 17–19.
15. Campbell M.K. Post-term birth: risks factors and outcomes in a 10-year cohort of Norwegian births / M.K. Campbell // J. Obstet. Gynecol. – 1997. – Vol. 89. – P. 543–548.
16. Campbell S. «Мы более не можем не делать ничего для предотвращения реждевременных родов» / S. Campbell // Здоровье женщины. – К., 2014. – № 2. – С. 17–20.
17. Menon R. Preterm birth a global burden on maternal and child health / Menon R. // Pathog. Glob. Health. 2012; 106 (3): 139–140.

Статья поступила в редакцию 22.10.2018

НОВОСТИ МЕДИЦИНЫ

МИНЗДРАВ: ПРЕДУПРЕДИТЬ ДИАБЕТ МОЖНО В 80% СЛУЧАЕВ

В кризисном медиа центре, вчера, 12 ноября, прошла пресс-конференция «От Всемирного Дня диабета – до года активных вмешательств и изменений». Представители Международной диабетической федерации (IDF), ОО «Украинская диабетическая федерация» (УДФ), ГУ «Центр общественного здоровья МОЗ Украины», Национальной медицинской академии последипломного образования имени П. Л. Шупика представили информационную кампанию «Диабет касается каждой семьи».

Эта кампания инициирована украинской диабетической федерацией и ассоциацией эндокринологов Украины при поддержке Центра общественного здоровья МОЗ Украины. Кампания стартовала в ноябре и продлится в течение года, концентрируясь на просвещении в сфере диабета. В мире сейчас более 425 000 000 людей живут с диабетом. По официальным данным Центра медицинской статистики МОЗ, в 2017 году в Украине зарегистрировано 1270929 больных диабетом, в том числе пациентов с впервые установленным диагнозом – 103 927 человек, под диспансерным наблюдением на конец года находятся 1183 047 человек.

Количество впервые диагностированных из года в год увеличивается: так, в 2017 году зарегистрировано на 2% больше случаев заболевания диабетом, чем в 2016 году. Большинство из больных страдают диабетом II типа, который в 80% можно предотвратить. Профилактика диабета и проведение исследований, направленных на диагностирование диабета II типа, являются элементами национального плана мероприятий по неинфекционным заболеваниям для достижения глобальных целей устойчивого развития, принятого в июле этого года правительством.

Для профилактики заболевания пациентам важно вести здоровый образ жизни: достичь нормального веса тела и поддерживать его, придерживаться здорового питания и уделять не менее 150 минут в неделю регулярной физической активности, также стоит отказаться от вредных привычек, рекомендуют специалисты. Также 50% случаев диабета II типа – остаются недиагностированными и, чем позже диагностирован диабет, тем труднее и дороже лечение, страшнее последствия неосмотрительного отношения к своему здоровью.

Автор: Светлана Евсеева

Источник: Медицинский портал Здоров-Инфо

Особенности течения беременности, родов и перинатальные исходы у многорожавших женщин с анемией

М.Я. Камилова, Дж.М. Хокимов, З.Н. Салимова

ГУ «Научно-исследовательский институт акушерства, гинекологии и перинатологии МЗ и СЗН РТ», г. Душанбе, Таджикистан

В статье представлены результаты ретроспективного анализа историй родов женщин с анемией. Изучены особенности течения беременности, родов и перинатальные исходы в зависимости от паритета и степени тяжести железодефицитной анемии. Полученные результаты подтверждают кумулятивный эффект негативного воздействия на течение беременности, родов и перинатальные исходы при сочетании двух неблагоприятных факторов – большого количества родов и анемии и обосновывают необходимость лечения анемии в прегравидарный период, профилактики преэклампсии и первичной плацентарной недостаточности донатором оксида азота в I триместре беременности.

Ключевые слова: беременность, анемия, многорождение в анамнезе, осложнения беременности и родов, перинатальные исходы.

В развивающихся странах алиментарный фактор является основным этиологическим моментом в развитии железодефицитных анемий [1]. Традиционное большое количество родов в сочетании с распространенным дефицитом микронутриентов в Таджикистане объясняют эпидемиологию железодефицитной анемии среди беременных, частота которой превышает 50% [2]. Среди беременных, страдающих анемией, каждая третья имеет большое количество родов в анамнезе [2]. В большинстве случаев железодефицитная анемия является продолжением дефицита железа, который существовал до беременности. Большое количество родов, низкий интергенетический интервал, длительное грудное вскармливание являются факторами риска развития железодефицитных анемий [3]. Течение пренатального периода в существенной степени определяется состоянием здоровья беременной и характером течения беременности и родов [4]. В патогенезе развития плацентарной недостаточности у многорожавших женщин с анемией существенную роль играют гипоксия и окислительный стресс, влияющие на активность супероксиддисмутазы, нейтрализующей отрицательные эффекты перекисных радикалов на фетоплацентарный комплекс [5, 6].

Имплантиция и инвазия трофобласта, а также нормальное функционирование плаценты в течение всей беременности обеспечиваются адекватным функционированием эндотелия при нормальных гемостазиологических взаимодействиях [7,8]. Прогрессирование беременности сопровождается возрастанием эндотелийзависимой вазодилатации. Этот процесс происходит с участием многих факторов, одним из которых является оксид азота, продуцируемый эндотелием. При дисфункции эндотелия, имеющей место при анемии, нарушается соотношение выработки веществ, обеспечивающих необходимую сосудистую адаптацию при беременности, в том числе снижается синтез оксида азота, что обуславливает повышение частоты осложнений беременности, таких, как ранняя преэклампсия и плацентарная недостаточность

[9, 10]. Частота плацентарной недостаточности у беременных с анемией составляет 70,1%, с многорождением в анамнезе – 39,5% [3]. Плацентарная недостаточность приводит к развитию синдрома задержки развития плода, занимающего в структуре причин перинатальной заболеваемости и смертности значимые позиции.

Несмотря на повышенный интерес специалистов к проблеме плацентарной недостаточности, до сих пор не существует единой точки зрения на терапию данной патологии [11]. Лечение плацентарной недостаточности, как правило, патогенетическое и включает препараты, поддерживающие окислительные процессы и сосудистую адаптацию, антиоксиданты, протекторы клеток плаценты, вазодилататоры [4]. Терапия плацентарной недостаточности направлена на поддержание метаболических процессов, что замедляет дальнейшее усугубление осложнения. В случаях выраженной плацентарной недостаточности эффект от терапии минимальный и требуется преждевременное родоразрешение, определяющее неблагоприятные перинатальные исходы также и за счет недоношенности. В связи с этим профилактика развития плацентарной недостаточности у женщин с анемией и большим количеством родов в анамнезе представляется весьма актуальным направлением исследований в Таджикистане.

Цель исследования: оценка особенности течения беременности, родов и перинатальных исходов у женщин с анемией и большим количеством родов в анамнезе для обоснования целесообразности профилактики плацентарной недостаточности при воздействии этих факторов.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Был проведен ретроспективный анализ 830 историй родов женщин в сроки от 34 до 37 нед беременности с анемией различной степени, среди которых 626 имели в анамнезе менее 4 родов (1-я группа) и 204 – 4 родов и более (2-я группа).

Критериями включения в группы обследованных женщин явились беременность в сроки 34–37 нед, наличие железодефицитной анемии. Критерием исключения являлась любая другая соматическая патология.

Всем обследованным женщинам определяли концентрацию гемоглобина, количество эритроцитов и уровень ферритина. Беременных с показателями гемоглобина ниже 110 г/л и уровнем ферритина ниже 15 мкг/л относили в группу с железодефицитной анемией. Степень тяжести анемии устанавливали по уровню гемоглобина (рекомендации ВОЗ): уровень гемоглобина 110–90 г/л – легкая степень, 90–70 г/л – средняя степень, меньше 70 г/л – тяжелая степень анемии.

Диагноз многоводия и маловодия устанавливали ультразвуковым методом. Дородовый разрыв плодных оболочек зафиксирован у женщин с излитием околоплодных вод до начала родовой деятельности. Критериями диагностики преэклампсии явились показатели АД и наличия белка в

Особенности течения беременности, родов и послеродового периода в обследованных группах женщин, абс. число (%)

Осложнения	Группа	Многорожавшие, n=204	С нормальным паритетом, n=626	Критерий Хи-квадрат	P
Многоводие		49(24,0±2,9)	139(22,2±1,7)	0,289	>0,05
Маловодие		45(22,1±2,9)	180(28,8±1,8)	3,490	>0,05
Преэклампсия		27(13,2±2,4)	53(8,4±0,8)	4,018	<0,05
ДРПО		27(13,2±2,4)	12(1,9±0,5)	44,016*	<0,05
Нарушения кровотока в системе мать–плацента–плод		141(69,1±3,2)	233(±)	63,234	<0,05
СЗРП		45(22,1±2,9)	96(±%)	4,932	<0,05
Преждевременные роды		12(5,9±1,6)	20(3,2±0,7)	2,998*	>0,05
Дистресс плода		7(3,4±1,3)	22(3,5±0,7)	0,027*	>0,05
Кесарево сечение		39(19,1±2,8)	84(13,4±1,4)	3,959	>0,05
Преждевременная отслоение плаценты		3(1,5±0,8)	14(2,2±0,6)	0,149*	>0,05

Примечание. * – Хи-квадрат с поправкой Йейтса.

суточной порции мочи согласно национальным стандартам. Преждевременными считали роды, произошедшие до 38 нед беременности. Дистресс плода в родах диагностирован в случаях аускультативной регистрации тахикардии (более 160 уд. в 1 мин) или брадикардии (менее 120 уд. в 1 мин) и подтвержденный кардиотокографически. Послеродовыми гипотоническими кровотечениями считали кровопотерю (500 мл и более), обусловленную недостаточным тонусом матки.

УЗИ включало антропометрию плода с измерением бипариетального, лобно-затылочного размеров плода, диаметров груди и живота, длины бедренной кости, окружности живота, на основании которых рассчитывали предполагаемую массу тела плода. Допплерометрию проводили в обеих маточных артериях (маточно-плацентарный кровоток), артерии пуповины (плодно-плацентарный кровоток), в нисходящем отделе аорты плода (плодный кровоток). Определяли показатели сосудистой резистентности артериальных сосудов: пульсационный индекс (ПИ), индекс резистентности (ИР), систоло-диастолическое отношение (СДО). Использовали классификацию степени тяжести нарушений маточно-плацентарно-плодного кровотока по Демидову:

1-я степень (А и Б) – нарушение маточно-плацентарного при сохраненном плодно-плацентарном кровотоке и нарушение плодно-плацентарного кровотока при сохраненном маточно-плацентарном кровотоке;

2-я степень – одновременное нарушение маточно-плацентарного и плодно-плацентарного кровотока, не достигающее критических нарушений;

3-я степень – критические нарушения плодно-плацентарного кровотока при неизменном или измененном маточно-плацентарном кровотоке.

Статистический анализ результатов исследования проведен с использованием пакета статистических программ «STATISTICA v. 6.0» на персональном компьютере с использованием методов описательной статистики, сравнения совокупностей по количественным признакам с использованием параметрического и непараметрического анализа (критерий Манна–Уитни). Взаимосвязь признаков определяли с помощью подсчета коэффициента линейной корреляции Пирсона (r). Оценка факторов риска проведена с помощью вычисления относительного риска (RR) и доверительных интервалов (DI), показывающих, с какой вероятностью величина RR лежит в пределах рассчитанного интервала. Статистически достоверными считали различия при P<0,05.

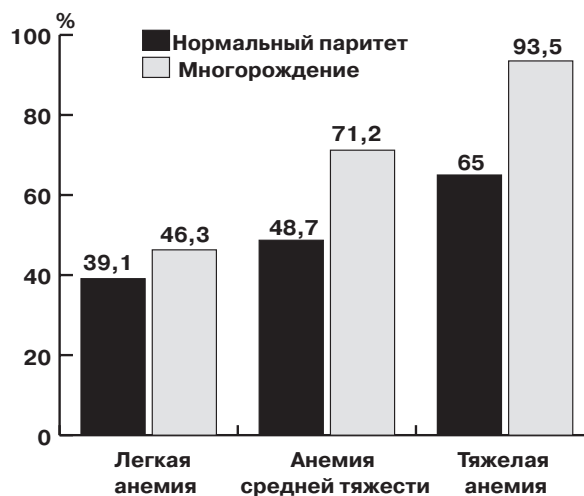


Рис.1 Распределение обследованных групп женщин по степени тяжести анемии

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Средний возраст обследованных женщин 1-й группы составил 33,5±0,9 года, 2-й группы – 35,7±0,7 года. Среди женщин с большим количеством родов в анамнезе 4 родов имели 52,9%, 5 родов –39,7%, 6 родов – 7,4% женщин.

Анемия легкой степени диагностирована у 371 женщины 1-й группы и у 137 женщин 2-й группы, анемия средней степени тяжести – у 240 женщин и 59 женщин соответственно, тяжелой степени – у 15 женщин 1-й группы и 15 женщин 2-й группы (рис.1).

Особенности течения беременности, родов и послеродового периода у обследованных женщин представлены в табл. 1.

Как видно из представленных в табл. 1 данных, у многорожавших женщин с анемией отмечалось достоверное повышение частоты таких осложнений беременности, как преэклампсия, дородовый разрыв плодных оболочек, нарушения кровотока в системе мать–плацента–плод, СЗРП, по сравнению с соответствующими показателями у пациенток с анемией и нормальным паритетом. Полученные результаты определяют большое количество родов как фактор риска развития преэклампсии.

Среди женщин с большим количеством родов в анамнезе ранняя преэклампсия диагностирована в 16 (7,8%), среди женщин с нормальным паритетом – в 11 (1,8%) случаях. Ран-

Частота осложнений беременности, родов и послеродового периода у многорожавших женщин в зависимости от степени тяжести анемии, абс. число (%)

Осложнения	II, n=59	III, n=8	Хи-квадрат с поправкой Йейтса	P
Многоводие	14(23,7±5,5)	1(12,5±11,7)	0,069	>0,05
Маловодие	19(32,2±6,1)	6(75,0±15,3)	3,838	>0,05
Преэклампсия	7(11,9±4,2)	5(62,5±17,1)	0,083	<0,01
ДРПО	10(16,9±4,9)	5(62,5±17,1)	5,995	<0,05
Нарушения кровотока в системе мать–плацента–плод	42(71,2±5,9)	7(87,5±11,7)	8,992	<0,01
СЗРП	30(50,8±6,5)	3(37,5±18,1)	0,110	>0,05
Преждевременные роды	4(6,8±3,3)	3(37,5±17,1)	4,202	<0,05
Кесарево сечение	11(18,6±5,1)	1(12,5±11,7)	0,004	>0,05
Дистресс плода	2(3,4±2,4)	1(12,5±11,7)	0,067	>0,05
Преждевременное отслоение плаценты	1(1,7±1,7)	1(12,5±11,7)	0,334	>0,05

няя преэклампсия определена как более неблагоприятный вариант течения преэклампсии, когда первично нарушаются процессы инвазии трофобласта, ангиогенеза и развивается плацентарная недостаточность, которая в дальнейшем усугубляет течение преэклампсии [12]. Таким образом, воздействие одновременно двух факторов – анемии и большого количества родов способствует возникновению первичной плацентарной недостаточности, на фоне которой развивается более тяжелая форма преэклампсии.

При сравнении частоты осложнений беременности у многорожавших женщин с анемией средней степени и тяжелой степени установлено, что по мере усугубления анемии повышается частота осложнений беременности и преждевременных родов (табл. 2). Сравнение показателей проводили в подгруппах женщин с тяжелой анемией и анемией средней степени тяжести, так как в некоторых случаях анемия легкой степени тяжести может быть расценена как физиологические изменения во время беременности.

Согласно результатам наших предыдущих исследований, риск развития плацентарной недостаточности (RR) при воздействии фактора риска анемии составляет 4,41 (DI: от 3,92 до 4,96) и при воздействии фактора большого количества родов – 2,78 (DI: от 2,17 до 3,56) [3]. В настоящем исследовании нами проанализирована частота нарушений кровотока в системе мать–плацента–плод в зависимости от паритета и степени тяжести анемии.

Как видно из рис. 2, частота нарушений кровотока в системе мать–плацента–плод возрастала по мере усугубления анемии как у женщин с нормальным паритетом, так и с большим количеством родов в анамнезе. При этом у многорожавших в анамнезе женщин при наличии анемии средней и тяжелой степени данные показатели достоверно превышали соответствующие показатели в группе женщин с нормальным

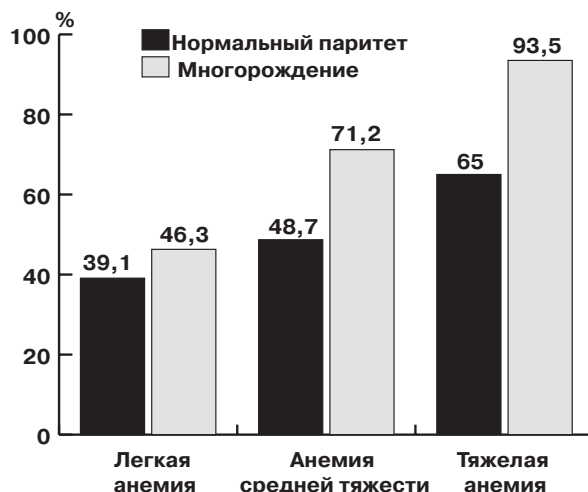


Рис. 2. Частота нарушений кровотока в системе мать–плацента–плод в зависимости от паритета и степени тяжести анемии

паритетом, что подтверждает кумулятивный эффект воздействия анемии в сочетании с большим количеством родов на риск развития плацентарной недостаточности.

Анализ распределения новорожденных у многорожавших женщин по массе тела при рождении в зависимости от степени тяжести анемии выявил следующую закономерность – частота новорожденных с массой тела от 1500,0 г до 1999,0 г. при тяжелой анемии достоверно превышала соответствующий показатель у женщин с анемией средней степени тяжести (табл. 3).

Более высокая частота ранних тяжелых преэклампсий, выраженных нарушений маточно-плодно-плацентарного

Распределение новорожденных многорожавших женщин с низкой массой тела в зависимости от степени анемии, абс. число (%)

Масса тела новорожденных	Группа	Тяжелая анемия, n=8	Анемия средней степени, n=59	Точный критерий Фишера	P
Меньше 1000 г		-	-		
1000–1499 г		-	-		
1500–1999 г		5 (60)	6 (10,1)	0,00208	<0,01
2000–2499 г		3 (40)	29 (49,2)	0,71132	>0,05

кровотока, приводящих к развитию СЗРП и необходимости досрочного родоразрешения у женщин с тяжелой анемией и большим количеством родов в анамнезе, объясняют полученные различия при анализе перинатальных исходов.

ВЫВОДЫ

Таким образом, беременным с анемией и большим количеством родов в анамнезе целесообразно проводить лечение

Особливості перебігу вагітності, пологів і перинатальні наслідки у жінок з анемією, які багато народжують М.Я. Камілова, Дж.М. Хокімов, З.М. Салімова

У статті представлені результати ретроспективного аналізу історій пологів жінок з анемією. Вивчено особливості перебігу вагітності, пологів і перинатальні наслідки залежно від паритету і ступеня тяжкості залізодефіцитної анемії. Отримані результати підтверджують кумулятивний ефект негативного впливу на перебіг вагітності, пологів і перинатальні наслідки у разі поєднання двох несприятливих чинників – великої кількості пологів та анемії і обґрунтовують необхідність лікування анемії у прегравідарний період, профілактики преєклампсії і первинної плацентарної недостатності донатором оксиду азоту у I триместрі вагітності.

Ключові слова: вагітність, анемія, велика кількість пологів в анамнезі, ускладнення вагітності і пологів, перинатальні наслідки.

анемии в прегравидарный период и профилактику плацентарной недостаточности донаторами оксида азота в сроки формирования сосудистой сети плаценты во время беременности. Дальнейшие исследования по оптимизации прегравидарной подготовки и ведения беременности женщин с анемией и большим количеством родов в анамнезе будут способствовать снижению частоты осложнений беременности, родов и перинатальных исходов у таких пациенток.

The specialities of pregnancy, delivery and perinatal outcome in women with anemia and high parity M. Kamilova, D. Khokimov, Z. Salimova

The results of retrospective analysis of medical documentation of woman with anemia were presented. The specialities pregnancy, delivery and perinatal outcomes dependence on parity and degree anemia were studied. The obtained results confirm cumulative effect of negative action in combination of unfavorable factors - high parity and anemia on pregnancy, delivery and perinatal outcomes and motivate necessity the treatment of anemia in time period before pregnancy, prophylaxis preeclampsia and primary placental insufficiency in first 3 month of pregnancy with donors of oxide azote.

Key words: pregnancy, anemia, high parity, complications of pregnancy and delivery, perinatal outcomes.

Сведения об авторах

Камилова Мархабо – Таджикский научно-исследовательский институт акушерства, гинекологии и перинатологии МЗ и СЗН, 734002, Таджикистан, г. Душанбе, ул. Мирзо Турсунзаде, д. 31; тел.: +992935009425. E-mail: marhabo 1958@mail.ru

Хокимов Джамшед М – Таджикский научно-исследовательский институт акушерства, гинекологии и перинатологии МЗ и СЗН, 734002, Таджикистан, г. Душанбе, ул. Мирзо Турсунзаде, д. 31

Салимова Зарина Нурхоновна – Таджикский научно-исследовательский институт акушерства, гинекологии и перинатологии МЗ и СЗН, ТНИИАГиП МЗ и СЗН, 734002, Таджикистан, г. Душанбе, ул. Мирзо Турсунзаде, д. 31; тел.: +992935351042

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Анемия во время беременности и в послеродовом периоде. [Текст] / под ред. Рената Хух, Кристиан Брейман. – Тверь: – «Издательство «Триада», 2007. – 74 с.
2. Пулатова А.П., Курбанова М.Х Эффективность медикаментозной терапии ферриномом и диетической коррекцией железодефицитной анемии у родильниц [Текст] / А.П. Пулатова, М.Х. Курбанова // Достижения и перспективы в области репродуктивного здоровья: Материалы научных трудов республиканской научно-практической конференции. – Душанбе, 2014. – С. 59–62.
3. Камілова М.Я., Рахматуллаева Д.М., Ишан-Ходжаева Ф.Р. Медицинские и социальные факторы развития плацентарной недостаточности у беременных женщин в современных условиях Таджикистана [Текст] / М.Я. Камілова, Д.М. Рахматуллаева, Ф.Р. Ишан-Ходжаева // Журнал акушерства и женских болезней. – 2015. – Т. LXIV. – Вып. 6. – С. 26–30.
4. Пренатальное развитие плода при беременности высокого риска [Текст] / под ред. Ф.М. Абдурахманова, Г.Т. Расуловой, М.Я. Каміловой. – Душанбе, 2010. – 159 с.
5. Association between maternal micronutrient status, oxidative stress, and common genetic variants in antioxidant enzymes at 15 weeks gestation in nulliparous women who subsequently develop preeclampsia. / H.D. Mistry, C.A. Gill, L.O. Kurlak [et al.] // Free Radic. Biol. Med. – 2015. – Vol. 78. – P. 147–155.
6. Окислительный стресс в защите при физиологической и патологически протекающей беременности [Текст]: / Ю.Э. Доброхотова, Т.А. Иванова, Н.В. Гуляева [и др.] // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2008. – № 6. – С. 33–35.
7. Pollheimer J. The role of the invasive placental trophoblast in human pregnancy / J. Pollheimer, M. Knofler // Wein. Med. Wochenschr. – 2012. – Vol. 162 (9–10). – P. 187–190.
8. Газиева И.А. Особенности функционального состояния эндотелия в первом триместре беременности в зависимости от ее исхода / И.А. Газиева // Вестник Уральской медицинской академической науки. – 2014. – № 3. – С. 113–115.
9. Burton G.I. Regulation of vascular growth and function in the human placenta / G.I. Burton, D.S. Chanoc-Jones, E. Jauniaux // Reproduction. – 2009. – Vol. 138. – P. 895–902.
10. Oxidative stress and apoptosis in preeclampsia / M. Can, B. Guven, S. Bektas [et al.] // Tissue Cell. – 2014. – Vol. 46 (6). – P. 477–481.
11. Плацентарная недостаточность. Современная терапия. Особенности течения плацентарной недостаточности при варикозной болезни [Текст]: Учебно-методическое пособие / Ю.Э. Доброхотова, Э.М. Джобава. – М.: «АдамантЪ», 2011. – 32 с.
12. Maternal morbidity associated with early-onset and late-onset preeclampsia / S. Lisoncova, Y. Sabr, C. Mayer [et al.] // Obstet. Gynec. – 2014. – Vol. 124 (4). – P. 771–781.

Статья поступила в редакцию 09.10.2018



10 РОКІВ
СУДИННОЇ ТЕРАПІЇ В УКРАЇНІ



ТІВОРТІН®

СТВОРЕНИЙ ДЛЯ ФІЗІОЛОГІЧНОГО ПЕРЕБІГУ ВАГІТНОСТІ

- ПОСИЛЕННЯ КРОВОТОКУ В СИСТЕМІ «МАТІР-ПЛАЦЕНТА-ПЛІД» НА 37,7%,
- ЗНИЖЕННЯ ЧАСТОТИ РОЗВИТКУ ЗВУР В 4 РАЗИ,
- ЗНИЖЕННЯ ЗАГРОЗИ ПЕРЕДЧАСНИХ ПОЛОГІВ В 2,3 РАЗИ,
- ЗНИЖЕННЯ ЗАГРОЗИ ПЕРЕРИВАННЯ ВАГІТНОСТІ В ПЕРШІЙ ПОЛОВИНІ ВАГІТНОСТІ НА 11,5%¹



Курс лікування: Тівортін 4,2% р-н 100 мл в/в крапельно 1 р/добу. Курс — 10 днів. Далі Тівортін аспарат р-н для перорального застосування по 1 мірній ложці 3 рази на добу, курс — 14 днів. За необхідності курс лікування повторюють

Тівортін® р-н для інфузій. Лікарська форма: р-н для інфузій у флаконах по 100 мл. Склад: 100 мл розчину містять 4,2 г аргініну гідрохлориду (в 100 мл міститься 20 ммоль аргініну гідрохлориду). Тівортін® аспарат. Лікарська форма: р-н для перорального застосування флаконах 100/1200 мл. Склад: 5 мл розчину містять L-аргініну аспартату 1 г (L-аргініну — 0,43 г, кислоти аспаргінової — 0,43 г). Фізико-хімічні властивості: прозора, ледь жовтуватого кольору рідина з характерним карамельним запахом, солодка на смак. **ПОКАЗАННЯ ДЛЯ ЗАСТОСУВАННЯ.** Захворювання серцево-судинної системи: у комплексній терапії ішемічної хвороби серця і хронічної серцевої недостатності, атеросклероз судин серця та периферичних судин, гіперхолестеринемія, артеріальна гіпертензія, стани після перенесеного гострого інфаркту міокарда, міокардіопатії, діабетична ангіопатія. Захворювання нервової системи: атеросклероз судин мозку, стани після перенесеного гострого порушення мозкового кровообігу. Захворювання дихальної системи: хронічні обструктивні захворювання легень, інтерстиціальна пневмонія, ідіопатична легенева гіпертензія, хронічна постемболічна легенева гіпертензія. Захворювання травної системи: гострі і хронічні гепатити різної етіології, печінкова недостатність, печінкова енцефалопатія, спричинена гіперамоніємією. **ПОБІЧНІ РЕАКЦІЇ.** Рідко — відчуття легкого дискомфорту в шлунку і кишечнику, нудота безпосередньо після застосування препарату, яка зникає самостійно. Головний біль, відчуття жару, флебіт у місці введення розчину. Рідко — алергічні реакції. **ПРОТИПОКАЗАННЯ.** Гіперчуйливість до препарату, гіперхлоремічний ацидоз, діти до 18 років. **ВЗАЄМОДІЯ З ІНШИМИ ЛІКАРСЬКИМИ ПРЕПАРАТАМИ.** Спільне застосування амінофіліну з аргініном може супроводжуватися підвищенням вмісту інсуліну в крові; спіронолактону з аргініном — підвищенням рівня калію в крові. Аргінін несумісний із тіопенталом. **СПОСІБ ЗАСТОСУВАННЯ І ДОЗИ.** Тівортін® р-н для інфузій. Препарат вводиться внутрішньовенно крапельно зі швидкістю 10 крапл./хв за перші 10–15 хв, потім швидкість введення можна збільшити до 30 крапл./хв. Добова доза препарату становить 100 мл розчину. При тяжких порушеннях кровообігу в центральних і периферичних судинах, гіпоксії, астеничних станах доза препарату може бути збільшена до 200 мл/добу (по 100 мл двічі на добу). Максимальна швидкість введення не має перевищувати 20 ммоль/год. Курс терапії: 7–10 днів. Тівортін® аспарат. Вживають всередину, під час їжі. При ішемічній хворобі серця, атеросклерозі судин серця та головного мозку, атеросклерозі периферичних судин, діабетичній ангіопатії, гіперхолестеринемії, станах після перенесеного гострого інфаркту міокарда й гострого порушення мозкового кровообігу, артеріальній гіпертензії по 5 мл (1 мірна ложка — 1 г препарату) 3–8 разів/добу. При хронічних обструктивних захворюваннях легень, інтерстиціальній пневмонії, ідіопатичній легеневій гіпертензії, хронічній постемболічній легеневій гіпертензії, гострих і хронічних гепатитах різної етіології, печінковій недостатності, печінковій енцефалопатії — 5 мл 3–6 разів/добу. При гіпоксичних та астеничних станах — 5 мл 4–8 разів/добу. Максимальна добова доза — 8 г. Тривалість курсу терапії — 8–15 днів, за необхідності курс лікування повторюють. РП МОЗ України №UA/9941/01/01, №UA/8954/01/01.

¹Інформація наведена у скороченому вигляді. За повною інформацією звертайтеся до інструкції з медичного застосування препарату. Інформація для професійної діяльності медичних і фармацевтичних працівників. Для розміщення у спеціалізованих виданнях, розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики. Т. Новий підхід к терапії плацентарної дисфункції з використанням L- аргініна . СС. Лубяная, І.В. Стрижакова. Здоровье женщины, №8 (54), 2010.



www.uf.ua

ТОВ «Юрія-Фарм»
03038, м. Київ, вул. М. Амосова, 10.
Тел.: 044-275-01-08

www.tivortin.com



Алгоритм прогнозування невиношування вагітності в умовах природного йодного дефіциту

С.О. Герзанич, О.Ю. Мулеса

ДВНЗ «Ужгородський Національний університет»

У статті представлено алгоритм прогнозування невиношування вагітності у II триместрі в умовах йодної недостатності, в основу роботи якого закладене врахування клініко-лабораторних факторів впливу, зокрема змінених параметрів йодно-тиреоїдного гомеостазу.

Мета дослідження: розроблення та апробація можливості практичного застосування алгоритму, який на основі аналізу кількісних і якісних параметрів з високою достовірністю дає змогу робити клінічні висновки та на їхній підставі прогнозувати ризик невиношування у II триместрі вагітності.

Матеріали та методи. Обстежено 80 вагітних, що проживають в умовах природного йодного дефіциту (50 жінок, у яких було діагностовано мимовільний аборт у II триместрі вагітності, і 30 жінок, у яких дана вагітність закінчилась строковими пологами). Параметри йодно-тиреоїдного гомеостазу оцінювали за показниками йодурії, вільного тироксину та титру антитіл до тиреопероксидази. В основі алгоритму застосовано патометричну процедуру розпізнавання із розрахунком інформативності параметрів та прогностичних коефіцієнтів та побудовою диференційно-прогностичної таблиці.

Результати. Результатом правильної роботи алгоритму став обґрунтований висновок про необхідність комплексного врахування параметрів йодно-тиреоїдного гомеостазу під час оцінювання ризику невиношування вагітності. Також встановлено, що самостійне прогностичне значення даних показників щодо високого ризику невиношування реалізується лише із врахуванням сукупності їхніх відхилень та за рівня йодурії <math>< 49</math> мкг/л. Відповідно за рівня йодурії >50 мкг/л, що відповідає легкому ступеню йодного дефіциту, або відсутності такого (>100 мкг/л) самостійне прогностичне значення гіпотироксинемії та високого титру антитіл до тиреопероксидази не є статистично значущим.

Заключення. Представлений алгоритм з високим рівнем чутливості і специфічності дозволяє прогнозувати ризик невиношування вагітності у II триместрі. Показано високу прогностичну значущість відхилень параметрів, що характеризують йодно-тиреоїдний гомеостаз, яка реалізується повною мірою в умовах йодного дефіциту середнього–тяжкого ступеня.

Ключові слова: невиношування вагітності, йодний дефіцит, алгоритм прогнозування.

Висока частота невиношування вагітності (НВ) у структурі акушерських ускладнень та її зв'язок із параметрами йодно-тиреоїдного гомеостазу (ЙТГ), зумовлюють доцільність їхнього використання у розробленні сучасних методів прогнозування із перспективою практичного застосування у комплексі лікувально-профілактичних заходів.

НВ зумовлено мультифакторним впливом патогенних чинників, серед яких важливу роль відіграють порушення ЙТГ [3]. Необхідність дослідження функції щитоподібної залози (ЩЗ) у рамках системної діагностики причин НВ, зокрема у випадку звичного невиношування, вичерпно обґрунтовано з позицій доказової медицини та знайшло своє втілення у практичних рекомендаціях провідних професійних спільнот світу, а саме: RCOG – Королівського коледжу акушерства та гінекології, ASRM – Американського товари-

ства репродуктивної медицини та ESHRE – Європейського товариства репродукції людини та ембріології [4].

На сьогодні для діагностики і прогнозування у медицині застосовують математичні моделі різних модифікацій на підставі ймовірнісних методів оцінювання певних симптомів при досліджуваних станах. Найбільш поширеними є методи, що базуються на теоремі Байєса [1, 5]. Для диференційованого прогнозування двох можливих станів застосовують метод Вальда – послідовний статистичний аналіз та його модифікації, за якого аналізують лише однорідну інформацію. Патометричний алгоритм розпізнавання за Вальдом відрізняється від алгоритму за Байєсом застосуванням «зупинки за Вальдом», яка полягає у тому, що послідовне перемноження співвідношень вірогідностей симптомів при станах A_1 і A_2 припиняється після досягнення одного із двох діагностичних порогів, визначених, виходячи із заздалегідь обраного припустимого рівня діагностичних помилок ($\leq 5\%$). Ураховуючи, що у клінічній практиці здебільшого доводиться приймати рішення, виходячи із неоднорідної інформації, більш обґрунтованим є використання модифікації класичного послідовного аналізу (метод неоднорідного послідовного аналізу) [2].

Мета дослідження: розроблення та апробація можливості практичного застосування алгоритму, який на основі аналізу кількісних і якісних параметрів з високою достовірністю дає змогу робити клінічні висновки та на їхній підставі прогнозувати ризик невиношування у II триместрі вагітності.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

На етапі формалізації медичних знань відібрані показники, що можуть бути використані для прогнозування, створена база даних клінічного матеріалу у формі, придатній для подальшого оброблення. У базу даних занесена інформація про 80 жінок, які проживають в умовах природного йодного дефіциту (ЙД).

Відповідно до двох прогнозованих станів на підставі бази даних було сформовано дві клінічні групи:

- 50 жінок, у яких було зафіксовано мимовільний аборт у II триместрі вагітності (основна група),
- 30 породіль (група контролю), у яких дана вагітність закінчилась строковими пологами у терміні $40 \pm 0,7$ тижня.

Параметри ЙТГ оцінювали за наступними показниками. Рівень йодної забезпеченості вагітних характеризувався показником йодурії (мкг/л). Функціональний стан ЩЗ досліджували за одним із базових параметрів – рівнем вільного тироксину у сироватці крові (fT4). Ступінь аутоімунного ураження ЩЗ – за титром антитіл до тиреопероксидази (АТ-ТПО). Інші параметри, що характеризували ендокринну функцію плаценти, – за рівнем у сироватці крові прогестерону, хоріонічного гонадотропіну (ХГ) та естріолу. Дані показники оцінювали відповідно до їхніх фізіологічних параметрів для відповідного терміну вагітності, вони представлені в одиницях вимірювання МОМ (multiple of the median).

У розробленні даного алгоритму застосовано патометричну процедуру розпізнавання, суттєвою із переваг котрої, як і у випадку непараметричних критеріїв оцінювання відмінностей, є можливість їхнього застосування при будь-якому характері розподілення ознак у групах спостереження. Це є важливим

Відносна частота і оцінка значущості відмінностей діагностичних ознак (за оцінюванням відношення шансів – OR (95%CI) та за точним методом Фішера – $p_{\text{ТМФ}}$), абс. число

Показник	Значення показника	Група обстежених		OR (95%CI)	$P_{\text{ТМФ}}$
		Основна, n=50	Контрольна, n=30		
1. Рецидиви загрози мимовільного абортів за даної вагітності	Так	0,34	0,03	14,9 (1,9–119,3)	0,0017
	Ні	0,66	0,97		
2. Прогестерон, МОМ	<1	0,46	0,07	11,9 (2,6–55,6)	0,0002
	>1	0,54	0,93		
3. Гіпотироксинемія (fT4 < 0,93 нг/дл)	Так	0,26	0,03	10,2 (1,3–82,5)	0,0130
	Ні	0,74	0,97		
4. АТ-ТПО, Од/мл	>50	0,38	0,07	8,6 (1,8–40,2)	0,0017
	<50	0,62	0,93		
5. Естріол, МОМ	<1	0,2	0,03	7,3 (0,9–59,8)	0,0457
	>1	0,8	0,97		
6. Урогенітальна інфекція	Так	0,4	0,1	6,0 (1,6–22,5)	0,0047
	Ні	0,6	0,9		
7. ХГ, МОМ	<0,5	0,74	0,33	5,7 (2,1–15,3)	0,0005
	0,51-1,5	0,26	0,67		
8. Йодурія, мкг/л	<49	0,28	0,07	3,8 (1,4–10,2)	0,0104
	50-99	0,3	0,2		
	>100	0,42	0,73		
9. Анемія (Hb < 110 г/л)	Так	0,62	0,33	3,3 (1,3–8,4)	0,0204
	Ні	0,38	0,67		
10. НВ при попередній вагітності	Так	0,16	0,07	2,7 (0,5–13,5)	0,0762
	Ні	0,84	0,93		

під час проведення саме медико-біологічних досліджень і дозволяє уникати обмежень у разі дотримання умов нормально-го (гаусівського) розподілення ознак у вибірках [2].

Завдання алгоритму прогнозування – для конкретної жінки на підставі даних аналізу факторів ризику із певною заздалегідь встановленою вірогідністю вибирати одне з двох прогностичних рішень:

- перше – у жінки високий ризик НВ (стан A_1),
- друге – низький ризик НВ (стан A_2).

Співвідношення вірогідностей, достатнє для прийняття гіпотез (стан A_1 і стан A_2), називають «порогами». Тобто збір діагностичної інформації і перемноження відношень вірогідностей виявлених симптомів продовжують до досягнення одного із порогів. Величини порогів визначають за формулою, яка враховує ймовірність помилок, пов'язаних із хибнопозитивним і хибнонегативним результатом аналізу [5]. У медичних дослідженнях зазвичай допустимою вважається ймовірність помилки 0,05. У даній роботі застосовано порогові із урахуванням ймовірності помилки 0,05, також 0,025 та 0,01. При цьому значення порогів відповідно становили для $A_1=6,4; 8; 10$, для $A_2=-6,5; -8; -10$ [2].

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Для розроблення алгоритму прогнозування на підставі аналізу всієї сукупності проведених комплексних досліджень виділено 10 показників, які клініко-лабораторно визначено як фактори ризику НВ (табл. 1).

Оскільки алгоритм розробляється для прогнозування НВ у II триместрі, то значення відповідних показників брали саме у даному терміні. На першому етапі дослідження для всіх діагностичних показників була розрахована відносна частота їхньої появи в обох групах дослідження. За отриманими даними проведено точне обчислення статистичної значущості різниці долей показників за точним методом Фішера ($p_{\text{ТМФ}}$).

Аналіз даних виявив статистично значущі відмінності між клінічними групами по 9 із 10 досліджених показників, які представлені у табл. 1 у міру їхнього зменшення. Про це свідчить достовірний ($p<0,025$) зворотна кореляція ($r=-0,502$) між наведеними статистичними параметрами $p_{\text{ТМФ}}$ і OR. Як правило, ознаки, відмінності між якими у групах не є статистично значущою ($p>0,05$), прийнято виключати із подальшого аналізу. Однак автори методу вважають за доцільне кінцевий висновок щодо інформативності усього спектра ознак робити вже після підсумкового складання діагностичної таблиці. З цієї причини у ході дослідження із подальшого аналізу не вилучали ознаку №10 «НВ при попередній вагітності» ($p_{\text{ТМФ}}=0,0762$).

Під час застосування послідовної діагностичної процедури оцінкою інформативності ознак є критерій Кульбака, який, на відміну від показників $p_{\text{ТМФ}}$ або, наприклад, χ^2 , дозволяє оцінити не достовірність відмінностей між розподіленнями, а ступінь цих відмінностей. Для всіх показників розраховані прогностичні коефіцієнти (ПК) із подальшим оцінюванням їхньої інформативності (I). Мінімальним значенням для включення ознаки у діагностичну таблицю є $I=0,5$ [2].

Аналіз отриманих результатів засвідчив, що найсуттєвішими прогностичними факторами НВ, які мають найбільшу I ($I>0,5$), як і у випадку табл. 1, є перші 9 показників, представлені у порядку зниження їхньої I. Розраховані ПК представлені у формі диференційно-прогностичної таблиці (табл. 2), яка є інформаційною основою роботи алгоритму, що базується на патометричній процедурі розпізнавання.

Для ілюстрації роботи алгоритму прогнозування розглянемо клінічний приклад. Застосуємо пробне прогнозування за даними показників жінки у 16 тиж вагітності, у якій пізніше у терміні 21–22 тиж відбувся пізній мимовільний аборт.

Приклад. Вагітна П., 16 тиж, проживає в умовах ЙД легкого ступеня. Застосуємо алгоритм прогнозування, для чого розглянемо фактори ризику, виявлені у пацієнтки, у порядку зменшення показника I. Наприклад, показник № 1 «Прогрес-

Таблиця 2

Диференційно-прогностична таблиця із використанням інформативності прогностичних коефіцієнтів окремих показників, абс. число

Показник	Значення показника	ПК	I
1. Прогестерон, МОМ	<1	4,09	2,05
	>1	-1,18	
2. Рецидиви загрози мимовільного абортів за даної вагітності	Так	5,27	1,89
	Ні	-0,84	
3. ХГ, МОМ	<0,5	1,76	1,56
	0,51-1,5	-2,06	
4. АТ-ТПО, Од/мл	>50	3,68	1,41
	<50	-0,88	
5. Гіпотироксинемія (fT4 < 0,93 нг/дл)	Так	4,69	1,21
	Ні	-0,59	
6. Урогенітальна інфекція	Так	3,01	1,17
	Ні	-0,88	
7. Йодурія, мкг/л	<49	3,12	1,12
	50-99	0,88	
	>100	-1,20	
8. Естріол, МОМ	<1	4,12	0,77
	>1	-0,42	
9. Анемія (Hb < 110 г/л)	Так	1,37	0,73
	Ні	-1,23	
10. НВ при попередній вагітності	Так	1,80	0,18
	Ні	-0,22	

терон» (див. табл. 2) – значення «>1 МОМ», відповідний ПК (-1,18) вносимо до початкової суми: $S=0-1,18=-1,18$. Порівнюємо отриману суму з прогностичними порогоми $-6,5 < -1,18 < 6,4$, тобто жодного з порогів не досягнуто. Показник № 2 «Повторні епізоди загрози мимовільного абортів за даної вагітності» – значення «Так» (ПК=5,27) і додаємо його до суми прогностичних коефіцієнтів: $S=-1,18+5,27=4,09$. Порівнюємо суму з прогностичними порогоми: $-6,5 < 4,09 < 6,4$, тобто жодного з порогів не досягнуто. Продовжуємо розрахунки. Наступний показник: «ХГ» – значення «<0,5» (ПК=1,76); $S=4,09+1,76=5,85$, порогів не досягнуто. Наступний показник – «АТ-ТПО»: значення «>50» (ПК=3,68); $S=5,85+3,68=9,53$; перевищено поріг $A_1=6,4$ ($p<0,05$), а також поріг 8 ($p<0,025$), тобто роботу алгоритму прогнозування закінчено, виносять рішення «Високий ризик НВ» ($p<0,025$).

Наведений вище приклад відображає ситуацію, коли прогнозування НВ проводиться із урахуванням усіх виявлених у ході статистичного оброблення статистично значущих факторів у міру зменшення їхньої І. Ураховуючи, що метою даного дослідження є вивчення конкретно ролі параметрів ЙТГ у формуванні ризику НВ, змодельовано ситуацію, коли декілька значущих «нетиреоїдних» параметрів у пацієнтки не діагностовано, наприклад параметри № 1, 2 і 3, відповідно сума їхнього ПК становить $S=-1,18+(-0,84)+(-2,06)=-4,08$ (порогів не досягнуто). У такому разі в обчислення включають наступні за ієрархією (див. табл. 2) показники (№ 3, 4 ... 10) до досягнення за сумою прогностичних коефіцієнтів (S) величини порога, який відповідає ймовірності 95%. Так, наступний показник – «АТ-ТПО»: значення «> 50» (ПК=3,68); $S=-4,08+3,68=-0,4$; порогів не досягнуто. Наступний показник – «Гіпотироксинемія»: значення «Так» (ПК=4,69); $S=-0,4+4,69=4,29$; порогів не досягнуто. Наступний показник – «Урогенітальна інфекція»: значення «Ні»

(ПК= -0,88); $S=-0,88+4,29=3,41$; порогів не досягнуто. Наступний показник – «Йодурія», який із трьох можливих, представлених у табл. 2, дає, наприклад, значення «50-99» (ПК=0,88). У такому разі сума прогностичних критеріїв: $S=3,41+0,88=4,29$ (порогів не досягнуто). У разі ж, якщо параметр «Йодурія» дає значення «<49» (ПК=3,12), то сума становить $S=3,41+3,12=6,53$ (перевищено поріг $A_1=6,4$), роботу алгоритму прогнозування закінчено, і виносять рішення «Високий ризик НВ» ($p<0,05$).

Для кращого розуміння даний приклад потребує адаптації із дещо абстрактної мови алгоритму та його представлення у формі клінічного висновку, який може виглядати наступним чином. Із представлених 9 статистично значущих прогностичних факторів НВ 3 показники характеризують стан ЙТГ. Їхнє прогностичне значення реалізується лише у сукупності, тобто коли сума (S) ПК показників № 4, 5 і 7 забезпечує перевищення емпіричного порогу $A_1=6,4$. Це, по-перше, вимагає необхідності включення у комплексне обстеження вагітних групи ризику з невиношування принаймні наведених трьох базових параметрів, що характеризують ЙТГ, а саме: рівня йодного забезпечення (йодурія), функціонального стану ЩЗ (fT4) та маркера її аутоімунного ураження (АТ-ТПО). По-друге, слід підкреслити, що перевищення емпіричного порогу можливе тільки у разі значення параметра «Йодурія» на рівні <49 мкг/л (ПК=6,23), що відповідає середньому-тяжкому ступеню ЙД за класифікацією ВООЗ [8]. У разі ж, коли значення «Йодурія» становить «50-99» (ПК=1,76), що відповідає легкому ступеню ЙД, або ж «>100» (ПК= -1,2), що свідчить про відсутність ЙД, сума ПК даних показників не перевищує порогу $A_1=6,4$, і тоді виносять рішення «Низький ризик НВ».

Перевірку точності роботи алгоритму прогнозування проводили шляхом комплексного обстеження 20 жінок із діагностованим пізнім мимовільним абортів (12-21 тиж), які постійно проживають у регіоні із ЙД. За прогнозом високий ризик невиношування було виявлено у 16 пацієнток, помилкових прогнозів було 4 (чутливість прогнозування становила 80,0%; 95%СІ: 63,2-88,1). Серед 20 породіль контрольної групи, які народжували у терміні $39\pm 0,8$ тижня, результат алгоритму у формі «Низький ризик НВ» було визначено у 18 жінок (специфічність прогнозування становила 90,0%; 95%СІ: 73,2-98,1). Відносний ризик НВ становив 4,89 (2,1-9,0). Випадків, коли після розгляду всіх показників сума не досягла жодного із основних порогів, тобто прогноз вважається невизначеним за недостатністю інформації, виявлено не було.

Отже, самостійне значення патогенного впливу змінених параметрів ЙТГ на реалізацію високого ризику НВ, за умов відсутності дії інших чинників, є можливим лише в умовах середнього-тяжкого ступеня ЙД у вагітній. Іншими словами, високий ризик НВ у ІІ триместрі виявлено у жінок із ознаками гіпофункції ЩЗ внаслідок її аутоімунного ураження та/або ЙД, причому не легкого ступеня (йодурія 50-99 мкг/л), а середнього-тяжкого.

Слід зазначити, що наявність маркерів АТ-ТПО розглядається низкою авторів у ролі фактора, який, з одного боку, впливає опосередковано на підвищення ризику НВ через розвиток гіпотироксинемії [6], а з іншого – як один із так званих екстратиреоїдних факторів і є лише маркером недостатньої імунної толерантності організму вагітної, а відтак розглядається як самостійна ланка у каскаді подій, що призводять до переривання вагітності [7].

Щодо переважання тиреоїдних чи екстратиреоїдних компонентів у механізмі розвитку патологічних реакцій, які призводять до переривання вагітності, то практика застосування прогностичних алгоритмів дає додаткову можливість індивідуалізованого підходу в об'єктивному оцінюванні та інтерпретації параметрів ЙТГ у групах ризику стосовно НВ.

ВИСНОВКИ

Отже, розроблений алгоритм із використанням статистично значущих факторів ризику у групі жінок, що мешкають в умовах природного йодного дефіциту (ЙД), дозволяє прогно-

зувати ризик не виношування вагітності (НВ) у II триместрі. Застосування алгоритму дозволить зарахувати жінку до групи високого ризику з НВ і вчасно застосувати патогенетично обґрунтовані комплексні лікувально-профілактичні заходи відповідно до домінування тієї чи іншої прогностичної ознаки. Відхилення лабораторних параметрів, що характеризують стан йодно-тиреоїдного гомеостазу (ЙТГ) у вагітних, є самостійним фактором високого ризику НВ, що вимагає комплексного обстеження жінок, які постійно проживають в умовах

ЙД, із визначенням рівнів йодуриї, вільного тироксину та титру АТ-ТПО.

Перспективи подальших досліджень у даному напрямку.

Представлений алгоритм прогнозування НВ у II триместрі аналогічним способом може бути застосований як для прогнозування НВ у I триместрі, так і на етапі планування вагітності, що дозволить підвищити ефективність профілактичних заходів за рахунок своєчасного їх застосування вже на етапі прекоцепційної підготовки у жінок високого ризику щодо невиношування.

Алгоритм прогнозування невынашивания беременности в условиях природного йодного дефицита

С.О. Герзанич, О.Ю. Мулеса

В статье представлен алгоритм прогнозирования невынашивания беременности во II триместре в условиях йодной недостаточности, в основу работы которого заложен учет клинико-лабораторных факторов воздействия, в частности, измененных параметров йодно-тиреоидного гомеостаза.

Цель исследования: разработка и апробация возможности практического применения алгоритма, который на основе анализа количественных и качественных параметров с высокой достоверностью позволяет делать клинические выводы и на их основании прогнозировать риск невынашивания во II триместре беременности.

Материалы и методы. Обследовано 80 беременных, проживающих в условиях природного йодного дефицита (50 женщин, у которых был диагностирован самопроизвольный аборт во II триместре беременности, и 30 женщин, у которых данная беременность закончилась срочными родами). Параметры йодно-тиреоидного гомеостаза оценивали по показателям йодурии, свободного тироксина и титра антител к тиреопероксидазе. В основе алгоритма применено патометрическую процедуру распознавания с расчетом информативности параметров, прогностических коэффициентов и построением дифференциально-прогностической таблицы.

Результаты. Результатом правильной работы алгоритма стал обоснованный вывод о необходимости комплексного учета параметров йодно-тиреоидного гомеостаза при оценке риска невынашивания беременности. Также установлено, что самостоятельное прогностическое значение данных показателей относительно высокого риска невынашивания реализуется только с учетом совокупности их отклонений и при уровне экскреции йода <49 мкг/л. Соответственно при уровне экскреции йода >50 мкг/л, что соответствует легкой степени йодного дефицита, или отсутствия такового (>100 мкг/л) самостоятельное прогностическое значение гипотироксинемии и высокого титра антител к тиреопероксидазе не является статистически значимым.

Заключение. Представленный алгоритм с высоким уровнем чувствительности и специфичности позволяет прогнозировать риск невынашивания беременности во II триместре. Показано высокую прогностическую значимость отклонений параметров, характеризующих йодно-тиреоидный гомеостаз, которая реализуется в полной мере в условиях йодного дефицита средней-тяжелой степени.

Ключевые слова: невынашивание беременности, йодный дефицит, алгоритм прогнозирования.

The logistic model for prediction of miscarriage in conditions of natural iodine deficiency

S.O. Gerzanych, O.Yu. Mulesa

The article presents a logistic model for prediction of miscarriage in the second trimester in conditions of iodine deficiency, which is based on the accounting of clinical and laboratory evidence, in particular, the altered parameters of iodine-thyroid homeostasis.

The objective: development and practical application of the algorithm, which, based on the analysis of quantitative and qualitative parameters with high reliability, makes it possible to draw clinical conclusions and on their basis predict the risk of miscarriage in the second trimester of pregnancy.

Materials and methods. We examined 80 pregnant women living in conditions of natural iodine deficiency (50 women with spontaneous abortion in the second trimester of pregnancy and 30 women with in-time deliveries). The parameters of iodine-thyroid homeostasis were assessed by iodine, free thyroxine and antibodies to thyreperoxidase levels. The algorithm is based on a pathometric recognition procedure with subsequent calculation of informative parameters, prognostic coefficients.

Results. The result of the correct operation of the algorithm was a substantiated conclusion about the necessity for integrated accounting of the iodine-thyroid parameters in assessing the risk of miscarriage. It has also been established that the independent prognostic value of these indicators for a relatively high risk of miscarriage is realized only in conditions of the totality of their deviations and the level of iodine excretion < 49 µg/l. Accordingly, at an iodine excretion level >50 µg/l, corresponding to mild iodine deficiency, or lack of such (>100 µg/l), the independent prognostic value of hypothyroxinemia and high thyroid peroxidase antibodies level is not statistically significant.

Conclusion. The presented logistic model allows to predict the risk of miscarriage in the second trimester with a high level of sensitivity and specificity. The high prognostic significance of the deviations of iodine-thyroid parameters, which is realized fully in the conditions of middle-severe iodine deficiency, is shown.

Key words: logistic model for prediction of miscarriage, iodine deficiency.

Сведения об авторах

Герзанич Святослав Омелянович – Кафедра акушерства и гинекологии ГВУЗ «Ужгородский национальный университет», 88000, г. Ужгород, пл. Народная, 3; тел.: (050) 532-21-33. E-mail: Gerzanych@ua.fm

Мулеса Оксана Юрьевна – Кафедра кибернетики и прикладной математики ГВУЗ «Ужгородский национальный университет», 88000, г. Ужгород, пл. Народная, 3; тел.: (050) 504-53-38. E-mail: mulesa.oksana@gmail.com

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Генкин А.А. (1998). О последовательной стратегии Байеса и механизме принятия решений в интеллектуальной системе ОМИС. Клиническая лабораторная диагностика. 4:42-49.
2. Гублер Е.В. (1990). Информатика в патологии, клинической медицине и педиатрии. Л.: Медицина:176.
3. Дашкевич В.Є., Герзанич С.О., Булик Л.М. (2007). Функціональний стан щитовидної залози при невиношуванні вагітності в умовах різної йодної забезпеченості. Репродуктивное здоровье женщины. 2:84-87.
4. Жабченко І.А. (2018). Звичне невиношування: що необхідно робити і чого робити не слід. Здоровье женщины. 1(127):9-14.
5. Файнзильберг Л.С. (2010). Математические методы оценки полезности диагностических признаков. К.: Освіта України:152.
6. Negro R., Formoso G., Mangieri T., Pezzarossa A., Dazzi D., Hassan H. (2006). Levothyroxine treatment in euthyroid pregnant women with autoimmune thyroid disease: effects on obstetrical complications. J Clin Endocrinol Metab. 91(7):2587-91.
7. Prummel M.F., Wiersinga W.M. (2004). Thyroid autoimmunity and miscarriage. Eur J Endocrinol. 150(6):751-5.
8. WHO. (2004). Global Database on Iodine Deficiency «Iodine status worldwide». Geneva:1-48.

Статья поступила в редакцию 03.10.2018

Особливості терапії безсимптомної бактеріурії у вагітних, які мали в анамнезі передчасні пологи

Д.Г. Коньков, А.В. Старовер

Вінницький національний медичний університет імені М.І. Пирогова

Мета дослідження: вивчення клінічної ефективності препарату рослинного походження Афлазин як додаткового до антибактеріальної терапії засобу при безсимптомній бактеріурії (ББУ) у вагітних з попередніми передчасними пологами.

Матеріали та методи. Було обстежено 48 вагітних пацієнок із передчасними пологами в анамнезі та ББУ. Двадцять шість вагітних увійшли до основної групи, їм додатково до антибактеріальної терапії (7 діб) призначали фітопрепарат Афлазин (14 діб). До групи порівняння увійшли 22 вагітні, які отримували лише антибактеріальну терапію (7 діб). За віком, анамнестичними захворюваннями сечовидільних органів, перебігом вагітності пацієнтки були зрівняні. Посіви сечі виконували за допомогою наборів стандартних поживних середовищ для виявлення факультативно-анаеробних та аеробних мікроорганізмів. Основними критеріями порівняльного оцінювання клінічної ефективності терапії були: частота маніфестації патології сечових шляхів, передчасних пологів й народження дітей з низькою масою тіла, частота рецидивів бактеріурії.

Результати. У вагітних із попередніми передчасними пологами збудником ББУ у 75,0% була *E. coli*. Найбільшу чутливість *E. coli* проявляла до амоксициліну/клавуланату, найменше виділені культури були чутливі до ампіциліну та цефтріаксону. При додаванні до основної антибактеріальної терапії фітопрепарату Афлазин відзначали достовірне зниження частоти рецидивів ББУ через 14 тиж після лікування ($p=0,01$), зменшення кількості випадків пієлонефриту під час вагітності ($p=0,047$) та малого для гестаційного віку плода ($p=0,047$).

Заключення. Використання препарату рослинного походження Афлазин на додаток до антибактеріальної терапії для лікування безсимптомної бактеріурії мало виражену клінічну ефективність (зниження частоти рецидивів безсимптомної бактеріурії протягом вагітності, зменшення випадків пієлонефриту та народження дитини із низькою масою тіла). Не було відзначено жодних побічних ефектів та алергійних реакцій на фітопрепарат Афлазин.

Ключові слова: безсимптомна бактеріурія, вагітність, передчасні пологи, пієлонефрит, антибіотикотерапія, Афлазин.

Передчасні пологи (ПП) є основною причиною дитячої захворюваності та смертності у світі. Частота ПП становить від 4 до 15%, простежується певна тенденція до підвищення даного показника щороку. Частка недоношених новонароджених у структурі перинатальних втрат знаходиться у межах 48–58%. Серед мертвонароджених недоношені новонароджені становлять понад 50%, а серед померлих у ранній неонатальний період – 70–80%. Показник перинатальної смертності при невиношуванні вагітності у 30–40 разів вищий, ніж під час термінових пологів. Неонатальна захворюваність, що пов'язана з ПП, включає респіраторний дистрес-синдром, некротичний ентероколіт та внутрішньошлункові крововиливи; довгострокові наслідки включають затримку розвитку та порушення когнітивної функції [4].

Одним з етіологічних факторів, що асоціюються із ризиком виникнення ПП, є безсимптомна бактеріурія (ББУ).

Наявність у середній порції сечі більше 100 000 бактерій/мл з менш ніж 20 лейкоцитами у полі зору, що були визначені двічі з інтервалом більше 24 год (один той самий вид мікроорганізмів), як правило, свідчать про ББУ [10]. ББУ діагностують приблизно у 6% всіх вагітних (від 2,5 до 13% залежно від низки факторів, таких, як вік, сексуальна активність і соціально-економічні умови). ББУ характеризується стійким рецидивним перебігом із низьким відсотком самовилікування, високою ймовірністю маніфестації у симптоматичну форму інфекції. ББУ слід вирізняти як патологічний стан сечових шляхів, що пов'язаний не лише із підвищеним ризиком інфекцій сечових шляхів (цистит та пієлонефрит) у вагітних, але й також тим, що підвищує ризик розвитку прееклампсії, гіпертензії, анемії та післяпологового ендометриту, а з боку плода – затримкою внутрішньоутробного розвитку, розвитком вроджених аномалій і, як наслідок, збільшенням ризику перинатальної смертності [1, 7, 8, 9].

Скринінгові тести, що часто використовують в установах первинної медичної допомоги (дипстек та пряма мікроскопія), мають погану позитивну та негативну прогностичну цінність для виявлення бактеріурії у безсимптомних вагітних. Культуральний метод дослідження сечі є «золотим стандартом» для виявлення ББУ й використовується для рутинного скринінгу у популяції з низькою поширеністю ББУ.

За даними більшості авторів, етіологія збудників ББУ у вагітних не відрізняється від такої для загальної популяції [7, 10]. Найбільш частими збудниками є грамнегативні умовно-патогенні мікроорганізми, що належать до сімейства Enterobacteriaceae: *E. coli* – 60–85%, *S. saprophyticus* – 5–20%, *P. mirabilis* – 4% [10]. Набагато рідше виявляють: *Candida spp.*, *Chlamydia trachomatis*, мікоплазми [10]. Загальновизнано, що основний шлях інфікування – висхідний.

Запропоновані клінічними рекомендаціями Європейської асоціації урології схеми антибактеріальної терапії безсимптомної бактеріурії у вагітних у першу чергу передбачають високу безпеку обраних препаратів при достатній їхній ефективності [6]:

- нітрофурантоїн – 100 мг двічі на добу протягом 3–5 діб (уникати при недостатності глюкозо-6-фосфатдегідрогенази);
- амоксицилін – 500 мг тричі на добу протягом 5–7 діб (висока/зростаюча резистентність уропатогенів);
- коамоксицилін /клавуланат – 500 мг двічі на добу протягом 5–7 діб;
- цефалексин – 500 мг тричі на добу протягом 5–7 діб (висока/зростаюча резистентність уропатогенів);
- триметоприм – двічі на добу протягом 3–5 діб (уникати у I та III триместрах);
- фосфоміцин – 3 г одноразово.

Стійкість сучасних збудників неускладнених сечових інфекцій до амоксициліну висока й становить від 30 до 70%. Рівень резистентності уропатогенів до препаратів триметоприму та цефалексину, у свою чергу, вище допустимого для емпіричної антибіотикотерапії (10–20%). Фактично для лікування ББУ вагітних у нашому арсеналі наявні інгібітори захищені амінопеніциліни (амоксицилін/клавуланат), цефалоспорины третьої генерації та фосфоміцин. Оцінювання

ефективності терапії також є недостатньо адекватним і, як правило, орієнтоване на стан органів сечовидільної системи, що включає персистенція та/або рецидив ББУ, розвиток циститу й пієлонефриту [6].

Незважаючи на те що сьогодні інтенсивно проводять дослідження впливу інфекційного чинника сечовивідних шляхів організму матері на виникнення патологічного процесу у фетоплацентарному комплексі, ще остаточно не вироблені терапевтично-діагностичні алгоритми, підходи до терапії та тактика ведення вагітних в амбулаторних та стаціонарних умовах. Це пов'язано також з тим, що призначення деяких антибактеріальних препаратів призводить до збільшення кількості патологічних станів новонароджених (застосування клавуланової кислоти підвищує частоту некротичного ентероколіту, а нітрофурантоїну – гемолітичної анемії). Ураховуючи це, безперечно виникає необхідність у розробленні додаткових методів, які б покращили ефективність та забезпечили безпеку призначеного лікування.

У цьому напрямку заслуговує на увагу призначення фітопрепаратів у комплексі терапевтичних заходів у лікуванні вагітних, адже фітотерапевтичні препарати мають виражену лікувальну активність та менший спектр побічних ефектів, менш токсичні, а їхня фармакодинаміка дозволяє впливати одночасно на декілька патогенетичних ланок. Широкий діапазон терапевтичної дії дозволяє їхнє тривале застосування, оптимізує базисну терапію патологій; лікування фітопрепаратами можливо в амбулаторних умовах, у тому числі і як продовження основної терапії.

Фітотерапія у формі монолікування або додаткової терапії продемонструвала свою ефективність у веденні вагітних з гострими та хронічними захворюваннями сечовидільних шляхів, нефролітіазу та гіперкристалурії [13, 14]. Однак думки щодо використання їх при ББУ на додаток до антибактеріальної терапії доволі суперечливі [2, 5]. При цьому всі дослідники єдині у тому, що серед фітопрепаратів для терапії ББУ перевагу потрібно віддавати стандартизованим екстрактам, що мають більш високу концентрацію активних речовин, можуть зберігатися протягом тривалого періоду, мають високий рівень біоактивності та легко засвоюються організмом.

Щодо цього достатньо вирізняється препарат рослинного походження Афлазин, до складу якого входить патентований екстракт гібіскусу, який зумовлює фармакологічні властивості препарату – протизапальний, бактериостатичний, антиадгезивний та протинабряковий ефекти [2,3].

Мета дослідження: вивчення клінічної ефективності препарату рослинного походження Афлазин як додаткового до антибактеріальної терапії засобу при ББУ у вагітних з попередніми передчасними пологами.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

У дослідженні взяли участь 26 вагітних основної групи із передчасними пологами в анамнезі та ББУ, яким додатково до антибактеріальної терапії (7 діб) був призначений препарат рослинного походження Афлазин по 1 капсулі двічі на добу (14 діб). До групи порівняння увійшли 22 вагітні із передчасними пологами в анамнезі та ББУ, які отримували лише антибактеріальну терапію (7 діб). Усі жінки на момент лікування перебували на клінічній базі кафедри акушерства та гінекології № 1 ВНМУ імені М.І. Пирогова.

Критерії включення пацієнток у дослідження:

- вагітні із діагностованою ББУ;
 - наявність в анамнезі передчасних пологів без істміко-цервікальної недостатності;
 - бажання та можливість жінок брати участь у дослідженні.
- ББУ була верифікована наявністю у середній порції сечі більше 100 000 бактерій/мл з менш ніж 20 лейкоцитами у

полі зору, що були визначені двічі з інтервалом більше 24 год (один той самий вид мікроорганізмів).

Посіви сечі виконували за допомогою наборів стандартних поживних середовищ для виявлення факультативно-анаеробних та аеробних мікроорганізмів. Посіви інкубували при температурі 37°С протягом 18 год. У разі появи росту підраховували загальну кількість колоній й кожного виду окремо, ступінь колонізації в КУО/мл. Видову ідентифікацію виділених бактеріальних культур проводили за загальноприйнятими методиками. У разі позитивного результату бактеріологічного посіву визначали чутливість мікроорганізму до наступних антибактеріальних препаратів: ампіцилін, цефалексин, цефтріаксон, амоксицилін/клавуланат, еритроміцин, кліндаміцин.

Основними критеріями порівняльного оцінювання клінічної ефективності терапії досліджуваних груп були: частота маніфестації патології сечових шляхів (цистити або пієлонефриту), передчасних пологів й народження дітей з низькою масою тіла, частота рецидивів бактеріурії.

Дослідження відповідало принципам, викладеним у Гельсінській декларації (1989), Сеул (2008). Усі жінки, які були задіяні у дослідженні, були ознайомлені з його умовами, дією препаратів та давали письмову згоду на участь.

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

$$ВР = \frac{a/(a + b)}{c/(c + d)},$$

- де ВР – відносний ризик,
- a – кількість жінок із позитивним (поганим) результатом в основній групі,
- b – кількість жінок із негативним (добрим) результатом в основній групі,
- c – кількість жінок із позитивним (поганим) результатом в групі порівняння,
- d – кількість жінок із негативним (добрим) результатом в групі порівняння.

Стандартна похибка щодо ризику визначалася як:

$$СП\{\ln(ВР)\} = \sqrt{\frac{1}{a} + \frac{1}{c} - \frac{1}{a + b} - \frac{1}{c + d}},$$

- де СП – стандартна похибка,
- ВР – відносний ризик,
- a – кількість вагітних жінок із позитивним (поганим) результатом в основній групі,
- b – кількість вагітних з негативним (добрим) результатом в основній групі,
- c – кількість вагітних із позитивним (поганим) результатом в групі порівняння,
- d – кількість жінок із негативним (добрим) результатом в групі порівняння.

Та 95% довірчий інтервал:

$$95\% ДІ = \text{від } \exp(\ln(ВР) - 1,96 \times СП\{\ln(ВР)\}) \text{ до } \exp(\ln(ВР) + 1,96 \times СП\{\ln(ВР)\}),$$

- де ДІ – довірчий інтервал,
- ВР – відносний ризик,
- СП – стандартна похибка,
- a – кількість вагітних із позитивним (поганим) результатом в основній групі,

Таблиця 1

Результати бактеріологічного дослідження сечі у жінок із ББУ та анамнестичними передчасними пологамі, абс. число (%)

Збудник	Основна клінічна група, n=26	Група порівняння, n=22
<i>Escherichia coli</i>	20 (76,9)	16 (72,7)
<i>Enterococcus faecalis</i>	2 (7,7)	-
<i>Staph. epidermidis</i>	2 (7,7)	1 (4,5)
<i>Str. faecalis</i>	-	3 (13,6)
<i>Str. saprophyticus</i>	2 (7,7)	-
<i>Cytrobacter spp.</i>	-	2 (9,1)

Таблиця 2

Визначення чутливості до антибіотиків збудників ББУ у вагітних із попередніми передчасними пологамі, абс. число (%)

Препарат	Чутливі	Слабкочутливі	Резистентні
Ампіцилін	16 (33,3)	18 (37,5)	14 (29,2)
Амоксацилін/ клавуланат	36 (75,0)	10 (20,8)	2 (4,2)
Цефолексин	25 (52,1)	15 (31,2)	8 (16,7)
Цефтріаксон	16 (33,3)	32 (66,7)	-
Еритроміцин	14 (29,2)	18 (37,5)	6 (12,5)
Кліндаміцин	8 (16,7)	30 (62,5)	10 (20,8)

Таблиця 3

Результати бактеріологічного дослідження сечі у жінок із ББУ після лікування, абс. число (%)

Збудник	Основна клінічна група, n=26	Група порівняння, n=22
Після лікування		
<i>Escherichia coli</i>	1 (3,8)	2 (9,1)
<i>Enterococcus faecalis</i>	-	-
<i>Staph. epidermidis</i>	-	-
<i>Str. faecalis</i>	-	1 (4,5)
<i>Str. saprophyticus</i>	-	-
<i>Cytrobacter spp.</i>	-	-
Через 14 тиж після лікування		
<i>Escherichia coli</i>	3 (11,5)	7 (31,8)
<i>Enterococcus faecalis</i>	-	-
<i>Staph. epidermidis</i>	-	-
<i>Str. faecalis</i>	-	2 (9,1)
<i>Str. saprophyticus</i>	-	-
<i>Cytrobacter spp.</i>	-	1 (4,5)

b – кількість вагітних з негативним (добрим) результатом в основній групі,

c – кількість вагітних із позитивним (поганим) результатом в групі порівняння,

d – кількість жінок із негативним (добрим) результатом в групі порівняння.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Вік вагітних із попередніми передчасними пологамі з основної клінічної групи у середньому становив $26,7 \pm 2,9$ року, у групі порівняння аналогічний показник був $26,05 \pm 3,3$ року. Відповідно до даних анамнезу нами було виявлено, що у вагітних нашого проспективного клінічного дослідження відзначалась патологія сечовидільної системи (СВС) запального генезу у 18 (37,5%) випадках, а саме – хронічний цистит зазначили 4 (15,4%) жінки з основної групи та 3 (13,6%) – з групи порівняння; про хронічний пієлонефрит повідомили 8 (30,8%) вагітних основної групи та 6 (27,3%) пацієнток із групи порівняння, при

тому, що у більшості випадків нами відзначена поєднана запальна патологія СВС.

Слід зазначити, що усі жінки, які були задіяні нами у клінічному дослідженні, не висловлювали жодних специфічних скарг щодо СВС. ББУ була виявлена у ході проведення скринінгу у термінах вагітності між 13 та 16 тижнями гестації. Достатньо цікавими виявилися результати перебігу вагітності у I триместрі у жінок із ББУ. У 10 (20,8%) вагітних пацієнток були кров'яні виділення, у 14 (29,2%) жінок виявляли ознаки раннього гестозу, в 11 (22,9%) пацієнток була діагностована анемія та у 17 (35,4%) був верифікований бактеріальний вагіноз. На момент включення у дослідження 12 (25,0%) пацієнток отримували прогестагени (оральні та вагінальні форми), 42 (87,5%) вагітні – препарати фолієвої кислоти та 18 (37,5%) – полівітаміни.

Під час проведення бактеріологічного дослідження сечі спектр виділеної флори був представлений коменсалами сімейств Enterobacteriaceae, Staphylococcus та Streptococcus (табл. 1).

Найбільш часто висівали представників Enterobacteriaceae, серед яких переважним видом були *E. coli* (75,0%) в основній

Аналіз перинатальної та екстрагенітальної патології у жінок із ББУ залежно від способу лікування, абс. число (%)

Перинатальні наслідки	Основна клінічна група, n=26	Група порівняння, n=22	ВР; 95% ДІ; p
Загроза передчасних пологів	1 (3,8)	5 (22,7)	0,14; 0,015–1,27; 0,08
Прееклампсія	-	2 (9,1)	-
МГВП/ЗВУР	1 (3,8)/-	6/2 (9,1)	0,11; 0,012–0,97; 0,047
ПРПО	3 (11,5)	7 (31,8)	0,28; 0,06–1,25; 0,096
Цистит	1 (3,8)	5 (22,7)	0,14; 0,015–1,27; 0,08
Пієлонефрит	2 (7,7)	7 (31,8)	0,18; 0,033–0,98; 0,047
Стан новонародженого за шкалою Апгар менше 7 балів	1 (3,8)	4 (18,2)	0,18; 0,018–1,75; 0,14

Примітки: МГВП/ЗВУР – малий для гестаційного віку плід/затримка внутрішньоутробного росту плода; ПРПО – передчасний розрив плідних оболонок.

групі – 20 (76,9%) та у групі порівняння – 16 (72,7%). Поодинокі ізоляти *Cytrobacter* spp. були представлені тільки у групі порівняння – 2 (9,1%).

Грампозитивна флора була представлена *Staphylococcus* spp., штами *Staph. epidermidis* – загалом у 3 (6,25%), а саме: в основній групі – 2 (7,7%) та у групі порівняння – 1 (4,5%); *Streptococcus* spp. – у 5 (10,4%): в основній групі штами *Str. saprophyticus* – 2 (7,7%) та у групі порівняння штами *Str. faecalis* – 3 (13,6%); штами *Enterococcus faecalis* лише в основній групі – 2 (7,7%).

Найбільшу чутливість *E. coli* проявляла до амоксициліну/клавуланату, найменше виділені культури були чутливі до ампіциліну та цефтріаксону (табл. 2).

На підставі отриманих результатів можна припустити, що основним механізмом стійкості кишкової палички до β -лактамних антибіотиків є продукція β -лактамази широкого спектра. Ураховуючи високий рівень стійкості грамнегативних бактерій до ампіциліну, ми не використовували зазначений препарат для лікування ББУ у даному клінічному дослідженні. Хоча у багатьох керівництвах з лікування ББУ у вагітних β -лактамні антибіотики відносять до засобів першого вибору. Також слід відзначити низьку чутливість до еритроміцину та кліндаміцину виділених культур *Streptococcus* spp. та *Staphylococcus* spp.

Усі вагітні із анамнестичними передчасними пологами та верифікованою ББУ отримували персоналізовану антибактеріальну терапію згідно з результатами антибіотикограми протягом 7 діб (табл. 2). На додаток до антибактеріальної терапії всі вагітні основної клінічної групи отримували препарат рослинного походження Афлазин по 1 капсулі два рази на добу, загальна тривалість терапії становила 14 діб.

Через 10 діб після закінчення лікування було проведено бактеріологічне дослідження (табл. 3).

Нами був виявлений 1 (3,8%) випадок ББУ у вагітних з основної клінічної групи проти 3 (13,6%) – у пацієнток з групи порівняння (ВР 0,25; 95% ДІ: 0,02–2,63; $p=0,25$). Тоді як через 14 тиж після лікування відносний ризик становив 0,16, 95% ДІ: 0,04–0,68; $p=0,01$, із достатньо високим рецидивом ББУ щодо штамів *Escherichia coli* у вагітних з групи порівняння – 7 (31,8%).

Окрім частоти рецидивів бактеріурії, для оцінювання клінічної ефективності терапії досліджуваних груп нами були проаналізовані кількість випадків маніфестації патології сечовивідних шляхів, випадки перинатальної патології та стан новонароджених залежно від обраного методу лікування ББУ (табл. 4). Відповідно до результатів нашого дослідження було доведено, що використання фітопрепарату Афлазин

протягом 14 діб на додаток до антибактеріальної терапії при ББУ у вагітних із попередніми передчасними пологами достовірно зменшувало кількість випадків МГВП (ВР 0,11; 95% ДІ: 0,012–0,97; $p=0,047$) та пієлонефриту (ВР 0,18; 95% ДІ: 0,033–0,98; $p=0,047$).

Також у вагітних, які отримували препарат рослинного походження Афлазин, не було відзначено жодного випадку прееклампсії та ЗВУР, на відміну від пацієнток, які отримували лише антибактеріальну терапію (9,1% та 9,1% відповідно). Стосовно випадків ПП (ВР 0,14; 95% ДІ: 0,015–1,27; $p=0,08$), ПРПО (ВР 0,28; 95% ДІ: 0,06–1,25; $p=0,096$) та циститу (ВР 0,14; 95% ДІ: 0,015–1,27; $p=0,08$) достовірної відмінності не відзначали.

Також хотілося б зазначити добру переносимість препарату Афлазин, відсутність побічних ефектів та алергічних реакцій

Отже, проведене проспективне дослідження встановило, що додавання до антибактеріальної терапії фітопрепарату Афлазин вагітним із ББУ та попередніми передчасними пологами приводило до достовірного зменшення рецидивів безсимптомної бактеріурії протягом вагітності, зменшення випадків пієлонефриту та народження дитини із низькою масою тіла.

ВИСНОВКИ

1. Використання препарату рослинного походження Афлазин додатково до антибактеріальної терапії для лікування безсимптомної бактеріурії має виражену клінічну ефективність.
2. Додаткове призначення фітопрепарату Афлазин сприяло зниженню частоти рецидивів безсимптомної бактеріурії протягом вагітності (ВР 0,16; 95% ДІ: 0,04–0,68; $p=0,01$).
3. Застосування препарату Афлазин дозволило достовірно зменшити кількість випадків пієлонефриту під час вагітності (ВР 0,18; 95% ДІ: 0,033–0,98; $p=0,047$) та МГВП (ВР 0,11; 95% ДІ: 0,012–0,97; $p=0,047$).
4. Під час проведення дослідження клінічної ефективності фітопрепарату Афлазин не було відзначено жодних побічних ефектів та алергічних реакцій, що підтверджує безпеку препарату.

Перспективи подальших досліджень. Результати, що були отримані під час проведення дослідження клінічної ефективності препарату рослинного походження Афлазин при безсимптомній бактеріурії у вагітних із анамнестичними передчасними пологами, дадуть можливість надалі розробити оптимальний терапевтичний алгоритм зазначеної патології.

Конфлікт інтересів: відсутній.

Особенности терапии бессимптомной бактериурии у беременных, имевших в анамнезе преждевременные роды

Д.Г. Коньков, А.В. Старовер

Цель исследования: изучение клинической эффективности препарата растительного происхождения Афлазин в качестве дополнительного к антибактериальной терапии средства при бессимптомной бактериурии (ББУ) у беременных с предыдущими преждевременными родами.

Материалы и методы. Были обследованы 48 беременных с преждевременными родами в анамнезе и ББУ. Двадцать шесть беременных вошли в основную группу, им дополнительно к антибактериальной терапии (7 сут) назначали фитопрепарат Афлазин (14 сут). В группу сравнения вошли 22 беременные, получавшие только антибактериальную терапию (7 сут). По возрасту, анамнестическим заболеваниям органов мочевого выделения, течению беременности пациентки были сопоставимы. Посевы мочи выполняли при помощи наборов стандартных питательных сред для выявления факультативно-анаэробных и аэробных микроорганизмов. Основными критериями сравнительной оценки клинической эффективности терапии были: частота манифестации патологии мочевых путей, преждевременных родов и рождения детей с низкой массой тела, частота рецидивов бактериурии.

Результаты. У беременных с предыдущими преждевременными родами возбудителем ББУ в 75,0% была *E. coli*. Наибольшую чувствительность *E. coli* проявляла к амоксицилину/клавуланату, наименее выделенные культуры были чувствительны к ампициллину и цефтриаксону. При добавлении к основной терапии фитопрепарата Афлазин отмечали достоверное снижение частоты рецидивов ББУ через 14 нед после лечения ($p=0,01$), уменьшение количества случаев пиелонефрита во время беременности ($p=0,047$) и малого для гестационного возраста плода ($p=0,047$).

Заключение. Использование препарата растительного происхождения Афлазин дополнительно к антибактериальной терапии для лечения бессимптомной бактериурии имело выраженный клинический эффект (снижение частоты рецидивов бессимптомной бактериурии в течение беременности, уменьшение случаев пиелонефрита и рождения ребенка с низкой массой тела). Побочных эффектов и аллергических реакций на фитопрепарат Афлазин отмечено не было.

Ключевые слова: бессимптомная бактериурия, беременность, преждевременные роды, пиелонефрит, антибиотикотерапия, Афлазин.

The features of therapy of asymptomatic bacteriuria in pregnant women who had previous preterm delivery

D.G. Konkov, A.V. Starover

The objective: investigation of the clinical efficacy of the phytodrug Aflazin, as an additive to antibacterial therapy in the treatment of asymptomatic bacteriuria (ABU) in pregnant women who had previous preterm labor.

Materials and methods. The study was conducted in 48 pregnant patients who had previous preterm labor and ABU. 26 pregnant women were in the main group, they were prescribed antibiotic Aflazin (14 days) in addition to antibacterial therapy (7 days). The comparison group consisted of 22 pregnant women receiving antibiotic therapy only (7 days). By age, anamnestic diseases of the urinary tract, the patient's pregnancy were comparable. Bacteriological investigation of urine specimens were performed using sets of standard nutrient media to identify facultative anaerobic microorganisms. The main criteria's for a comparative assessment of the clinical effectiveness of therapy were: the frequency of manifestation of pathology of the urinary tract, preterm delivery and the birth of children with low body weight, the frequency of recurrences of bacteriuria.

Results. In pregnant women with previous preterm delivery, 75% of the causative agent of asymptomatic bacteriuria was *E. coli*. The highest sensitivity of *E. coli* was to amoxicillin clavulanate, less isolated cultures were susceptible to ampicillin and ceftriaxone. With the addition of phytodrug Aflazin, a significant decrease in recurrence rate of ABU was noted after 14 weeks of treatment ($p=0,01$), a decrease in the incidence of pyelonephritis during pregnancy ($p=0,047$) and IUGR ($p=0,047$).

Conclusions. The treatment by the herbal drug Aflazin, in addition to antibacterial therapy, had a pronounced clinical effect for the treatment of asymptomatic bacteriuria (reduction of recurrences of asymptomatic bacteriuria during pregnancy, reduction of cases of pyelonephritis and birth of a child with low body weight). Side effects and allergic reactions to the herbal drug Aflazin were not noted.

Key words: asymptomatic bacteriuria, pregnancy, preterm delivery, pyelonephritis, antibiotic therapy, Aflazin.

Сведения об авторах

Коньков Дмитрий Геннадиевич – Кафедра акушерства и гинекологии № 1 Винницкого национального медицинского университета имени Н. И. Пирогова, 21018, г. Винница, ул. Пирогова, 56. E-mail: drdiokonkov@gmail.com

Старовер Анжелика Викторовна – Кафедра акушерства и гинекологии № 1 Винницкого национального медицинского университета имени Н. И. Пирогова, 21018, г. Винница, ул. Пирогова, 56. E-mail: starovier.lika@gmail.com

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Белокриницкая ТЕ, Фролова НИ, Колмакова КА, Плетнева ВА. Инфекционные заболевания при беременности как фактор риска развития тяжелой преэклампсии. Сибирское медицинское обозрение. 2018;(2): 45–51.
2. Исследование клинической эффективности применения селективных фитомолекул «Aflazin™» в комплексном лечении пациентов с хроническими неспецифическими инфекциями нижних отделов мочевыводящих путей / И.И. Горпинченко, Ю.Н. Гурженко, В.С. Дзюрак, А.Ю. Щербак // Здоровье мужчины. – 2009. – № 3. – С. 97–102.
3. Исследование эффективности фитомолекул «Афлазин™» в комплексном лечении больных с острым циститом / Ю.П. Вдовиченко, К.В. Заричанская, Е.Ю. Гурченко, А.И. Бойко // Здоровье мужчины. – 2012. – № 2. – С. 176–179.
4. Профілактика передчасних пологів: метод. рекомендації / уклад.: Д.Г. Коньков, О.В. Булаченко, С.Р. Галич [та ін.]; Укр.центр наук. мед. інформації та патентно-ліценз. роботи. – К., 2017. – 56 с.
5. Сучасний підхід до лікування неускладнених інфекцій сечовивідної системи у вагітних / О.М. Борис, В.В. Суменко, Л.М. Онищик та ін. // Здоровье женщины. – 2011. – № 1 (57). – С. 147–151.
6. EAU Guidelines on Urological Infections. European Association of Urology. – 2017. – 64 p.
7. Glaser AP, Schaeffer AJ. Urinary Tract Infection and Bacteriuria in Pregnancy. The Urologic clinics of North America. 2015;42(4):547–60.
8. Interconceptional antibiotics to prevent spontaneous preterm birth: a randomized

- clinical trial // W.W. Andrews [et al.] // Am. J. Obstet. Gynecol. – 2006. – Vol. 194, N 3. – P. 617–623.
9. Kazemier BM, Koningstein FN, Schneeberger C, Ott A, Bossuyt PM, de Miranda E, et al. Maternal and neonatal consequences of treated and untreated asymptomatic bacteriuria in pregnancy: a prospective cohort study with an embedded randomised controlled trial. The Lancet Infectious diseases. 2015;15(11):1324–33.
10. Perinatal Practice Guideline. Urinary Tract Infections in Pregnancy. South Australian Maternal, Neonatal & Gynaecology Community of Practice. 2017. 10 p.
11. Teodor Markov Garnizov. Asymptomatic bacteriuria in pregnancy from the perspective of public health and maternal health care: review and case

- report, Biotechnology & Biotechnological Equipment. 2016;30(3):443–447.
12. Wingert A, Pillay J, Featherstone R, Vandermeer B, and Hartling L. Screening for asymptomatic bacteriuria in pregnancy: protocol for evidence review. Edmonton, AB; Evidence Review Synthesis Centre. – 2016. – 33 p.
13. Хилькевич Е.Г. Возможности фитотерапии при инфекции мочевых путей в акушерской практике / Е.Г. Хилькевич // Акушерство и гинекология. – 2011. – № 5. – С. 115–119.
14. Старовер А.В., Коньков Д.Г., Очеретна О.Л. Оптимізація терапії загрозливого викидня у жінок з хронічними захворюваннями сечовидільних шляхів // Газета «Новости медицины и фармации»: Репродуктология. Акушерство. Гинекология. Урология. – 2018. – № 641 (тематический номер). – С. 31–36.

Статья поступила в редакцию 04.10.2018

Aflazin®

ОПТИМАЛЬНЕ РІШЕННЯ ПРИ ІНФЕКЦІЯХ СЕЧОВИВІДНИХ ШЛЯХІВ

4 ЕФЕКТИ ТЕРАПІЇ ПРЕПАРАТОМ АФЛАЗИН

- БАКТЕРИЦИДНА ДІЯ (флавоноїди утворюють комплекси з клітинними мембранами мікроорганізмів)
- АНТИАДГЕЗИВНИЙ ЕФЕКТ (антоціани і проантоціанідини за рахунок блокади рецепторів ниркового епітелію попереджають адгезію мікроорганізмів до епітелію сечових шляхів)
- ПРОТИЗАПАЛЬНИЙ ЕФЕКТ (флавоноїди блокують активність ліпооксигенази)
- ПРОТИНАБРЯКОВИЙ ЕФЕКТ (пригнічує підвищену проникність капілярів)



СКОРОЧЕНА ІНСТРУКЦІЯ ДЛЯ МЕДИЧНОГО ЗАСТОСУВАННЯ ЛІКАРСЬКОГО ЗАСОБУ АФЛАЗИН®

Склад: діюча речовина: 1 капсула містить 200 мг гібіскусу екстракту сухого (hibisci extractum siccum); допоміжні речовини: лактози моногідрат, повідон; склад твердої желатинової капсули: желатин, титану діоксид (Е 171), тартразин (Е 102), амарант (Е 123), еритрозин (Е 127), патентований синій V (Е 131). **Фармакотерапевтична група.** Засоби, що застосовуються в урології. Код АТХ G04В Х. **Показання.** У складі комплексної терапії при гострих та хронічних інфекціях сечового міхура (цистит) і нирок (пієлонефрит), при асимптоматичній бактеріурії, у тому числі у вагітних жінок. Хронічні неінфекційні захворювання нирок (гломерулонефрит, інтерстиціальний нефрит), профілактика інфекцій сечовивідних шляхів, у тому числі після інструментальних втручань (ендоскопічні, рентгенологічні та гінекологічні дослідження). Профілактика утворення сечових каменів, у тому числі після їх видалення. **Протипоказання.** Індивідуальна чутливість до будь-якого з компонентів препарату. **Спосіб застосування та дози.** Дорослим і дітям віком від 12 років застосовувати по 1 капсулі 2 рази на добу незалежно від прийому їжі. Дітям віком від 6 до 12 років – по 1 капсулі 1 раз на добу. Тривалість застосування встановлюється лікарем індивідуально залежно від тяжкості захворювання. Рекомендована тривалість застосування при гострих запаленнях сечовивідних шляхів та загостренні хронічних захворювань становить 4–6 тижнів. З профілактичною метою рекомендований курс застосування становить 2–4 тижнів. **Діти.** Препарат можна застосовувати дітям віком від 6 років. **Побічні реакції.** Можливі алергічні реакції на складові компоненти препарату. **Термін придатності.** 3 роки. **Умови зберігання.** Зберігати в оригінальній упаковці при температурі не вище 25 °С. Зберігати в недоступному для дітей місці. **Упаковка.** По 10 капсул у блістері, 3 блістери в упаковці. **Категорія відпуску.** Без рецепта. **Виробник.** ТОВ «ВАЛАРТИН ФАРМА». **Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності.** Україна, 08135, Київська обл., Києво-Святошинський р-н, с. Чайки, вул. Грушевського, буд. 60.

NATUREX
Ultimate Botanical Benefits

Valartin
pharma

Ефективність застосування препарату Магнефар В₆ в акушерській практиці

О.А. Диндар

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

Мета дослідження: проведення порівняльного оцінювання ефективності та безпечності застосування у вагітних препарату Магнефар В₆ з іншими солями магнію щодо зниження частоти акушерських і перинатальних ускладнень.

Матеріали та методи. Проведено комплексне обстеження 60 вагітних, з яких 30 вживали фармпрепарат Магнефар В₆ у добовій дозі 1500 мг магнію аспарагіату та 15 мг піридоксину гідрохлориду (основна група) і 30 – препарати інших солей магнію (група порівняння). Симптоми магнієвого дефіциту визначено шляхом анкетного опитування. Проведено аналіз клінічного перебігу першої половини вагітності з визначенням частоти і структури ускладнень, рівня артеріального тиску, показників ультразвукових досліджень, загальних та біохімічних аналізів крові, сечі, стану ліпідного і вуглеводного обмінів, системи гемостазу, системного імунітету залежно від препарату, що застосовувався для відновлення балансу магнію.

Результати. Анкетування виявило стан магнієвого дефіциту в усіх вагітних. Основними ускладненнями перебігу першої половини вагітності визнані: загроза переривання вагітності; аборт, що розпочався; вагітність, що не розвивається; ранній гестоз; анемія; респіраторна вірусна інфекція; загострення екстрагенітальної патології; артеріальна гіпертензія. Під час аналізу показників вуглеводного та ліпідного обмінів, системи гемостазу, Т- і В-клітинних ланок імунітету у вагітних із гіпомagneмією виявлено стан інсулінорезистентності, підвищення атерогенного потенціалу, початкові прояви гіперкоагуляції, дисбаланс імункомпетентних клітин на системному рівні.

Заключення. Корекція хронічного дефіциту магнію, проведена фармпрепаратом Магнефар В₆, забезпечила зниження частоти і тяжкості ускладнень перебігу вагітності, нормалізацію показників артеріального тиску, вуглеводного та ліпідного обмінів, системи гемостазу, Т- і В-клітинних ланок імунітету.

Ключові слова: дефіцит магнію, ускладнення вагітності, Магнефар В₆.

Проблема збереження репродуктивного здоров'я, зменшення акушерських та перинатальних ускладнень із урахуванням складної демографічної ситуації, що склалася в Україні протягом останніх 10–15 років, виходить за межі медичної галузі і набуває загальнодержавного значення [2, 4, 5]. Серед численних факторів, що забезпечують життєдіяльність організму вагітної та плода, велике значення мають мікронутрієнти, які є необхідними для нормального росту і функціонування клітин, тканин, органів і систем, попередження інфекцій, метаболізму основних класів поживних речовин, гормонів, медіаторів та інших біологічно активних сполук [6, 12]. У структурі патології елементарного статусу жінок недостатність магнію займає провідну позицію, зокрема поширеність дефіциту магнію серед жіночого населення є вищою в 1,3 разу, ніж серед чоловічого. Магній функціонує як кофактор більш ніж у 300 відомих ферментативних реакціях, чим можна пояснити його вплив на вуглеводний і ліпідний обмін, функціонування міометрія та нервової тканини. Добова потреба у магнії для жінок становить 280–300 мг, а у період вагітності і лактації збільшується на 20–30% – до 340–355 мг. Незважаючи на те що магній доволі поширений у природі, його дефіцит спо-

стерігається у популяції у 16–42%, а клінічні прояви виявляють значно частіше. На сьогодні недостатність магнію пов'язують із сучасними технологіями оброблення їжі, застосуванням мінеральних добрив, надлишком кальцію, патологічними станами тонкого кишечника, ендокринними захворюваннями, фізичним та психологічним виснаженням, вагітністю і лактацією [3, 9, 15].

Особливе значення недостатність магнію набуває в акушерсько-гінекологічній практиці. Гіпомagneмія під час вагітності зумовлена значною потребою у цьому елементі, а також підвищеним виділенням його нирками. Важлива роль належить стану дефіциту магнію у генезі невиношування вагітності: патологічна активація кальційзалежних контрактильних реакцій в міометрії зумовлює виникнення загрози переривання вагітності, а також розвиток підвищеної збудливості центральної нервової системи з подальшою провокацією центральних механізмів спастичної реакції матки. Недостатність магнію призводить до збільшення секреції альдостерону, затримці рідини в організмі і розвитку набряків. При гіпомagneмії виникає відносна гіперестрогенія, що призводить до гіперпродукції ангіотензину печінкою, який, у свою чергу, підвищує рівень альдостерону в крові і артеріальний тиск. Дефіцит магнію у вагітних проявляється, в основному, підвищенням нервово-психічної і м'язової збудливості [1, 4, 11, 13].

Висока активність мікронутрієнтів визначається їхнім взаємним впливом на метаболізм один одного, а також синергізмом і потенціюванням біологічних ефектів. Прикладом такої взаємодії є тандем магнію і вітаміну В₆. Піридоксин належить до важливих водорозчинних вітамінів, оскільки також бере участь у синтезі нейромедіаторів і багатьох ферментів, чинить нейро-, кардіо-, гепатотропну, а також гемопоетичну дію, сприяє відновленню енергетичних запасів, підтримці здоров'я шкіри, травного тракту, імунної системи. Вітамін В₆ покращує всмоктування магнію у травному тракті, слугує провідником для нього всередині клітини, підвищує проникність клітинної мембрани і фіксує іони магнію всередині клітини, попереджає їхнє виділення з організму. Аспарагінова кислота підвищує проникність клітинних мембран для іонів магнію та калію, переносить їх як ендогенну речовину, має виражений афінитет до клітин на відміну від інших амінокислот. Солі аспарагінової кислоти дисоціюються лише у незначному ступені, внаслідок чого іони проникають у внутрішньоклітинний простір у формі комплексних сполук. Установлено, що аспарагінова кислота, яка включається у цикл Кребса, нормалізує порушені співвідношення трикарбонових кислот, бере активну участь у синтезі АТФ, сприяє надходженню іонів К⁺ та Mg²⁺ всередину клітин і відновлює адекватну роботу іонних насосів в умовах гіпоксії. Шляхом зниження вмісту аміаку, аспарагінат нормалізує процеси збудження і гальмування у нервових клітинах, стимулює імунну систему. Аспарагінова кислота сприяє перетворенню вуглеводів у глюкозу, що є важливим для нутритивної підтримки білково-енергетичного гомеостазу. Солі її мають адаптогенний ефект, підвищують витривалість і опірність організму до різноманітних стресових впливів, у тому числі таких, як вагітність і пологи.

Запропоновано окремо вирізняти акушерські причини гіпомagneмії і показання до магнезіальної терапії, а саме:

- ранні гестози,
- загроза мимовільного викидні та передчасних пологів,

- плацентарна недостатність,
- затримка росту плода,
- гіповітаміноз D,
- юні першороділлі,
- часті (з інтервалом менше двох років) пологи,
- стреси,
- антифосфоліпідний синдром,
- проведення діуретичної терапії,
- прееклампсія,
- еклампсія,
- біль у спині та попереку,
- біль та відчуття важкості у ділянках кістково-м'язових апоневрозів.

Терапія препаратами магнію відіграє суттєву роль під час вагітності, пологів, післяпологової реабілітації, а також для профілактики гестаційного діабету та ожиріння. Широке використання сульфату магнію пов'язано з високим ризиком розвитку побічних ефектів при швидкому введенні парентерально, справляє незначний ефект щодо профілактики передчасних пологів, обмежене вузьким переліком нозологій [8, 10, 14].

Мета дослідження: проведення порівняльного оцінювання ефективності та безпечності застосування у вагітних препарату Магнефар В₆ з іншими солями магнію щодо зниження частоти акушерських і перинатальних ускладнень.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

У рамках дослідження проведено комплексне обстеження 60 жінок репродуктивного віку від 18 до 40 років (середній вік – 26,3±1,5 року) з підтвердженою матковою вагітністю, терміном від встановлення діагнозу до 21-го тижня+6 днів.

До основної групи спостереження увійшли 30 вагітних, які з метою профілактики акушерських і перинатальних ускладнень вживали фармпрепарат Магнефар В₆, що є органічною комбінацією магнію аспарагінату (500 мг) і піридоксину гідрохлориду (5 мг) європейського виробництва – заводу «Біофарм» (Польща). Препарат застосовували у добовій дозі 1500 мг магнію аспарагінату та 15 мг піридоксину гідрохлориду. Добову дозу розподіляли на 3 вживання. Термін застосування – протягом першої половини вагітності. Тридцять вагітних, які вживали препарати інших солей магнію, увійшли до групи порівняння.

Розподілення вагітних на групи проведено з дотриманням принципу рандомізації. Перед формуванням груп спостереження усім вагітним запропоновано підписання поінформованої згоди щодо участі у клінічному дослідженні.

Діагностику дефіциту магнію проводили за клінічними симптомами. Функціональні проби, що розроблені для оцінювання вмісту магнію у біологічних середовищах організму, мають низьку чутливість щодо відображення стану гіпомагніємії у зв'язку з відсутністю кореляції між сироватковим і внутрішньотканинним вмістом магнію. У плазмі крові концентрація іонів магнію є незначною, також відома динамічність його вимивання з депо у випадках зниження внутрішньоклітинної концентрації. Сьогодні не існує доступних швидких і точних тестів для оцінювання магнієвого гомеостазу [3, 9, 14].

З метою визначення симптомів магнієвого дефіциту, психоемоційного стану та оцінювання клінічної ефективності лікування у всіх вагітних тричі протягом першої половини вагітності (під час першого відвідування жіночої консультації з приводу підтвердження вагітності, встановлення її терміну і надання рекомендацій, через 10 та 30 днів від початку корекції магнієвого дефіциту) проведено анкетне опитування. Під час проведення анкетування реєстрували симптоми дефіциту магнію:

- загальну втомлюваність,
- сонливість/порушення сну,
- пришвидшене серцебиття,
- відчуття тривожності/страху,
- дратівливість,

- парестезії,
- судоми м'язів,
- біль у попереку,
- підвищення тонуусу матки,
- біль та відчуття важкості у ділянках кістково-м'язових апоневрозів,
- закрепи.

Під час аналізу анамнестичних даних систематизовано вікові категорії вагітних, екстрагенітальну і генітальну патологію, репродуктивну функцію, клінічний перебіг першої половини вагітності з визначенням частоти і структури ускладнень залежно від препарату, що застосовувався для лікування порушень магнієвого балансу. Проведено визначення рівня артеріального тиску (АТ), ультразвукові дослідження, загальні аналізи крові та сечі, дослідження показників ліпідного (загальний холестерин, В-ліпопротеїди, тригліцериди, ліпопротеїди низької щільності – ЛПНЩ, ліпопротеїди високої щільності – ЛПВЩ) та вуглеводного обміну (глюкоза, імунореактивний інсулін, індекс Саго), системи гемостазу (гематокрит (ГТ), активований частковий тромбіновий час (АЧТЧ), протромбіновий індекс (ПІ), тромбіновий час (ТЧ), антитромбін ІІІ (АТ ІІІ), фібриноген (ФБ), етаноловий тест (ЕТ), кількість тромбоцитів (Тр), спонтанна агрегація тромбоцитів (САТр), D-димер), основних показників системного імунітету (CD3⁺, CD4⁺, CD8⁺, CD16⁺, CD20⁺, CD23⁺, лізоцим). Дослідження проводили за стандартними методиками [6, 8].

Статистичне оброблення отриманих даних проведено з використанням програми Statistica for WINDOWS v.8.0.550 (StatSoft, USA). Достовірність різниці середніх значень визначали з обчисленням t-критерію Стьюдента. Різницю між величинами, які порівнювали, вважали достовірною при p<0,05 [7].

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

У структурі соматичної патології обстежених вагітних основне місце посідали захворювання серцево-судинної системи (18,3%), травного тракту (16,7%), органів дихальної системи (13,3%), нирок (11,7%), ендокринопатії (10,0%) та варикозна хвороба вен нижніх кінцівок (8,3%).

Аналіз гінекологічного анамнезу обстежених вагітних виявив:

- порушення менструального циклу – у 23,3%,
- запальні процеси внутрішніх статевих органів – у 21,7%,
- оперативні втручання на матці, маткових трубах та яєчниках – у 16,7%,
- безплідність – у 8,3% випадків.

За результатами оцінювання репродуктивної функції даного контингенту жінок встановлено, що акушерський анамнез був обтяжений:

- «1–2 мимовільними викиднями» – у 16,7%;
- звичним невиношуванням вагітності – у 6,7%;
- аборт, що не відбувся, – у 8,3%;
- пізніми мимовільними викиднями – у 3,3%,
- передчасними пологами – у 6,7%.

Це свідчить про значний рівень репродуктивних втрат в анамнезі вагітних на сучасному етапі.

Проведене анкетування виявило стан магнієвого дефіциту:

- серцебиття відзначено у 28,3%,
- загальна втомлюваність – у 35,0%,
- сонливість/порушення сну – у 30,0%,
- відчуття тривожності/страху – у 38,3%,
- дратівливість – у 45,0%,
- парестезії – у 48,3%,
- судоми м'язів – у 20,0%,
- біль та відчуття важкості у ділянках кістково-м'язових апоневрозів – у 23,3%,
- біль у попереку – у 20,0%,
- закрепи – у 21,6% вагітних.

Ускладнення перебігу першої половини вагітності в обстежених жінок, абс. число (%)

Ускладнення	Група порівняння, n=30	Основна група, n=30
Загроза переривання вагітності	8 (26,7)	5 (16,7)*
Аборт, що розпочався	2 (6,7)	1 (3,3)*
Аборт, що не відбувся	1 (3,3)	-
Мимовільне переривання вагітності	1 (3,3)	-
Ранній гестоз	4 (13,3)	2 (6,7)*
Анемія вагітних	3 (10,0)	1 (3,3)*
Респіраторна вірусна інфекція	3 (10,0)	2 (6,7)*
Загострення екстрагенітальної патології	2 (6,7)	2 (6,7)

Примітка. * – Різниця достовірна щодо групи порівняння (p<0,05).

Показники артеріального тиску в обстежених вагітних, М±m

Показник	Група порівняння, n=30		Основна група, n=30	
	До лікування	Після лікування	До лікування	Після лікування
Систолічний АТ, мм рт.ст.	149,2±1,7	140,4±0,6*	148,4±1,9	125,9±0,8*. **
Діастолічний АТ, мм рт.ст.	92,3±0,5	83,6±0,8*	91,2±0,6	79,2±0,9*. **

Примітки: * – різниця достовірна до лікування/після лікування (p<0,05); ** – різниця достовірна щодо групи порівняння після лікування (p<0,05).

Після проведеної корекції магнієвого дефіциту фармпрепаратом Магнефар В₆, що вживали вагітні основної групи, та іншими солями магнію, які застосовували у вагітних групи порівняння, відзначено суттєве покращання самопочуття в усіх жінок, кількість скарг зменшилась. Зокрема, вагітні основної і порівняльної груп через 10 днів від початку лікування препаратами магнію скаржились:

- на пришвидшене серцебиття – 6,7% і 13,3%;
- загальну втомлюваність – 10,0% і 16,7%;
- сонливість/порушення сну – 6,7% і 10,0%;
- відчуття тривожності/страху – 6,7% і 16,7%;
- дратівливість – 10,0% і 23,3%;
- парестезії – 10,0% і 16,7%;
- судоми м'язів – 3,3% і 10,0%;
- біль у попереку – 10,0% і 16,7%;
- біль та відчуття важкості у ділянках кістково-м'язових апоневрозів – 6,7% і 13,3%;
- закрепи – 10,0% і 13,3% жінок відповідно.

Через місяць від початку терапії дві (6,7%) вагітні основної групи спостереження скаржились на залишкові явища парестезії, у той час як у групі порівняння фіксували скарги на загальну втомлюваність у трьох (10,0%), порушення сну – у двох (6,7%), дратівливість – у чотирьох (13,3%), парестезії – у трьох (10,0%), закрепи – у двох (6,7%) вагітних. Досягнення швидкого результату покращання самопочуття і зменшення проявів магнієвого дефіциту у вагітних, які використовували Магнефар В₆, пояснюється наявністю комбінованого впливу магнію аспарагіату з піридоксином, що покращують фармакодинаміку і фармакокінетику один одного, а за рахунок хелатної форми мають більш високу біодоступність порівняно з іншими сполуками магнію.

Клінічний перебіг першої половини вагітності у 8 (26,7%) жінок групи порівняння ускладнився за рахунок загрози мимовільного переривання вагітності; аборт, що розпочався, – у 2 (6,7%); аборт, що не відбувся, – в 1 (3,3%) випадку; репродуктивні втрати становили 10,0%. Критеріями встановлення діагнозу загрози переривання вагітності слугували: скарги на тягучий характер болю внизу живота; ультразвукові ознаки локального гіпертонусу матки, а у разі аборт, що розпочався, – наявність ретрохоріальної гематоми, іноді – приєднання незначних кров'янистих виділень зі статевих шляхів. У разі розвитку

клінічних проявів загрози переривання вагітності та аборт, що розпочався, вагітних госпіталізували у відділення гінекології. Середня тривалість стаціонарного лікування для жінок групи порівняння становила 14,5±1,5 доби. Гіпомагніємія є незалежним і доведеним чинником ризику розвитку раннього гестозу. За нашими даними, ранній гестоз розвивався у 4 (13,3%) жінок групи порівняння. У разі розвитку середньотяжких і тяжких форм захворювання тривалість перебування вагітних у стаціонарі становила 11,9±1,1 доби. Аналогічна закономірність була характерною і для інших ускладнень першої половини вагітності. Так, значно частіше, ніж в основній групі, у вагітних групи порівняння розвивалась анемія (10,0%), приєднувалась респіраторна вірусна інфекція (10,0%), діагностували загострення екстрагенітальної патології (6,7%).

Установлені нами закономірності свідчать про негативний вплив гіпомагніємії на клінічний перебіг першої половини гестації, особливо щодо високої частоти невиношування вагітності та репродуктивних втрат (табл. 1).

Під час оцінювання перебігу першої половини вагітності у жінок основної групи відзначено тенденцію до зниження частоти ускладнень стосовно вагітних групи порівняння. Так, меншою в 1,6 разу була кількість випадків загрози переривання вагітності; аборт, що розпочався, та симптомів раннього гестозу – у 2 рази; анемії вагітних – у 3 рази; приєднання симптомів респіраторної вірусної інфекції – в 1,5 разу. Важливим є той факт, що репродуктивних втрат у даного контингенту жінок протягом першої половини вагітності не спостерігалось. Застосування лікувально-профілактичних заходів із залученням препарату Магнефар В₆ дозволило скоротити кількість ліжко-днів у вагітних під час госпіталізації з загрозою переривання вагітності до 9,4±1,1 доби, а при проявах раннього гестозу – до 7,8±1,2 доби. Отже, на нашу думку, зниження частоти ускладнень протягом першої половини вагітності буде сприяти фізіологічному її перебігу у подальшому та позитивно позначиться на стані вагітної, плода і новонародженого.

Аналіз рівня АТ засвідчив, що в 11 (18,3%) вагітних із гіпомагніємією виявлено 1-й ступінь артеріальної гіпертензії. Оцінювання рівня АТ на тлі проведеної терапії препаратом Магнефар В₆ виявило нормалізацію показників, у той час як у вагітних, що застосовували препарати інших солей магнію, дані показники залишались достовірно вищими (табл. 2).

Показники вуглеводного і ліпідного обмінів в обстежених вагітних, М±m

Показник	Група порівняння, n=30		Основна група, n=30	
	До лікування	Після лікування	До лікування	Після лікування
Глюкоза, ммоль/л	4,21±0,25	4,18±0,23	4,19±0,07	4,16±0,15
Імунореактивний інсулін, мкОД/мл	11,68±0,44	9,92±0,52*	11,65±0,42	9,49±0,74*
Індекс Саго	0,36±0,03	0,42±0,03*	0,35±0,02	0,44±0,02*
Загальний холестерин, ммоль/л	6,02±0,15	5,96±0,16	6,10±0,15	5,07±0,16*
β-ліпопротеїди, ОД/л	64,15±2,54	56,22±2,53*	64,13±2,52	51,35±5,09*
Тригліцериди, ммоль/л	2,79±0,02	2,61±0,03	2,78±0,03	2,26±0,22*
ЛПНЩ, ммоль/л	64,82±1,56	61,33±1,72	64,73±1,53	59,29±1,61*
ЛПВЩ, ммоль/л	1,27±0,07	1,32±0,08	1,26±0,09	1,33±0,06

Примітка. * – Різниця достовірна до лікування/після лікування (p<0,05).

Таблиця 4

Стан системи гемостазу обстежених вагітних, М±m

Показник	Група порівняння, n=30		Основна група, n=30	
	До лікування	Після лікування	До лікування	Після лікування
ГТ, %	43,3±1,9	40,9±1,1*	43,1±1,7	40,3±1,1*
АЧТЧ, с	47,1±1,8	44,3±1,3	47,3±1,7	45,2±1,2
ПІ, %	97,2±1,0	90,9±1,5*	98,5±1,4	91,7±1,6*
ТЧ, с	15,1±1,1	18,3±1,5*	15,3±1,4	18,1±1,2*
АТ III, г/л	0,15±0,01	0,16±0,01	0,15±0,01	0,15±0,01
ФБ, г/л	3,9±0,2	3,8±0,3	3,8±0,1	3,7±0,2
ЕТ	4,1±0,4	3,9±0,2	3,9±0,4	3,8±0,3
Тр (×10 ⁹ /л)	264,6±6,7	268,3±6,1	264,2±4,6	264,8±5,6
САТр, %	26,2±1,5	21,3±1,5*	25,5±1,4	20,1±1,8*
D-димер, нг/мл	486,3±11,2	464,6±13,2	476,4±11,6	442,8±11,6

Примітка. * – Різниця достовірна до лікування/після лікування (p<0,05).

Під час аналізу показників вуглеводного і ліпідного обмінів у вагітних до початку терапії виявлено стан інсулінорезистентності, про що свідчить підвищений рівень імунореактивного інсуліну при одночасному зниженні індексу Саго. Рівень загального холестерину, β-ліпопротеїдів, тригліцеридів і ЛПНЩ був на верхній межі референтних значень. Зміна показників ліпідного спектра крові у бік збільшення концентрації загального холестерину у складі ЛПНЩ та тригліцеридів є фізіологічною для вагітності. Дані коливання зворотні і мають компенсаторно-приспосувальний характер, спрямовані на створення додаткового, а іноді – альтернативного джерела енергії для організму. Проте у разі вираженого збільшення рівня ліпідів у крові прискорюються процеси атерогенезу, а ліпотоксична дія на інсулінові рецептори посилює інсулінорезистентність, що вже існує при дефіциті магнію [9, 15]. Унаслідок проведеної терапії препаратами магнію стан вуглеводного обміну достовірно покращився в обох групах спостереження і не виходив за межі референтних значень. Також фіксували позитивні зміни ліпідного спектра крові у вагітних основної групи, про що свідчить зниження рівня загального холестерину, β-ліпопротеїдів, тригліцеридів – в 1,2 разу, ЛПНЩ – в 1,1 разу (p<0,05) (табл. 3).

Аналіз даних гемостазіограм до початку терапії виявив низку особливостей, що є характерними для вагітних із гіпомagneмією – достовірне пригнічення фібринолізу з активацією внутрішньої ланки гемостазу і наявність маркерів хронічного синдрому дисемінованого внутрішньосудинного згортання без змін у тромбоцитарній ланці – та свідчать про початкові прояви гіперкоагуляції. Після проведення терапії препаратами магнію у жінок основної групи та групи порівняння відбулась нормалізація показників системи гемостазу (табл. 4).

Під час вивчення показників системного імунітету у першій половині вагітності до проведення терапії препаратами магнію встановлено, що достовірні зміни вмісту показника CD3+ (рецептора всіх Т-лімфоцитів) в усіх групах спостереження відсутні. Проте наявне зниження відносного числа CD4+ (p<0,05), що є ідентифікаційним маркером Т-хелперів/індукторів, CD16+ (ідентифікаційного маркера Т-кілерів) і CD20+ (ідентифікаційного маркера В-лімфоцитів) при одночасному збільшенні числа CD8+ (p<0,05), який визначають як поверхневий маркер субпопуляцій Т-супресорів/кілерів, і CD23+ (p<0,05), що є ідентифікаційним маркером В-«активних» лімфоцитів. Результати дослідження свідчать про негативний вплив гіпомagneмії на стан системного імунітету вагітних, хоча не виключено, що певні зміни відбувалися ще до вагітності. Під час використання вагітними солей магнію відзначено нормалізацію всіх показників, що досліджували (табл. 5).

Отже, застосування фармпрепарату Магнефар В₆ у першій половині вагітності сприяло зниженню частоти проявів гіпомagneмії, що притаманна вагітним, зменшенню кількості ускладнень перебігу вагітності, нормалізації показників вуглеводного і ліпідного обмінів, системи гемостазу, Т-і В-клітинних ланок імунітету. Протягом дослідження жодна з вагітних не мала скарг щодо дискомфорту на тлі вживання препарату. Проведені клінічні дослідження не виявили органних та системних порушень у жінок.

ВИСНОВКИ

1. Корекція хронічного дефіциту магнію, проведена фармпрепаратом Магнефар В₆, дозволила зменшити в 1,6 разу кількість випадків загрози переривання вагітності, у 2 рази

Показники системного імунітету обстежених вагітних, М±m

Показник	Група порівняння, n=30		Основна група, n=30	
	До лікування	Після лікування	До лікування	Після лікування
CD3 ⁺ , %	65,87±4,62	65,82±4,62	64,93±6,34	66,42±5,21
CD4 ⁺ , %	39,81±2,61	46,22±2,14*	38,87±2,65	45,32±2,13*
CD8 ⁺ , %	35,73±2,21	24,07±2,14*	36,71±2,29	26,23±2,01*
CD16 ⁺ , %	13,98±1,17	15,92±1,42*	13,81±1,09	16,14±1,04*
CD20 ⁺ , %	14,77±1,01	16,21±1,32	14,53±1,21	15,96±1,43
CD23 ⁺ , %	11,27±1,13	8,24±0,81*	11,22±0,87	8,19±0,76*
Лізоцим, мкг/л	9,74±0,83	9,49±0,68	9,51±0,86	10,12±0,86

Примітка. * – Різниця достовірна до лікування/після лікування (p<0,05).

– аборт, що розпочався, та симптомів раннього гестозу, у 3 рази – анемії вагітних, в 1,5 разу – симптомів респіраторної вірусної інфекції, в 1,2 разу скоротити кількість ліжко-днів у разі госпіталізації (p<0,05).

2. Застосування препарату Магнефар В₆ сприяло нормалізації показників артеріального тиску, вуглеводного і ліпідного обміну, системи гемостазу, Т- і В-клітинних ланок імунітету.

3. Хронічний дефіцит магнію, який призводить до тяжких ускладнень вагітності, має бути завчасно, не очікуючи розвитку ургентних станів, з ранніх термінів гестації компенсований спеціальними препаратами органічної комбінації магнію аспарагіату і вітаміну В₆, що має значну доказову базу.

4. Ефективну корекцію магнієвого дефіциту у період вагітності забезпечує сучасний пероральний препарат Магнефар В₆, що поєднує хелатну комбінацію магнію аспарагіату з піридоксином, має високу біодоступність, максимальну абсорбцію у кишечнику та проходження у клітини магнію, до-

статню ефективність, низьку реактогенність та є цілком безпечним для застосування в акушерській практиці.

Практичні рекомендації. Менеджмент першої половини вагітності доцільно доповнити застосуванням пероральної форми фармпрепарату Магнефар В₆ у добовій дозі 1500 мг магнію аспарагіату та 15 мг піридоксину гідрохлориду. Доцільним є розділення добової дози на 3 вживання. Термін застосування – протягом першої половини вагітності, без визначення концентрації магнію у плазмі крові.

Перспективи подальших досліджень. Визначення частоти і структури ускладнень другої половини вагітності та пологів, таких, як прееклампсія, еклампсія, плацентарна дисфункція, затримка росту плода, гіпертензивні розлади, тромбоемболія, передчасні пологи, розриви тканин промежини під час пологів через природні статеві шляхи. Дослідження стану лактації у породіль в сучасних умовах.

Ефективність применения препарата Магнефар В₆ в акушерской практике Е.А. Дындарь

Цель исследования: проведение сравнительной оценки эффективности и безопасности применения у беременных препарата Магнефар В₆ с другими солями магния в аспекте снижения частоты акушерских и перинатальных осложнений.

Материалы и методы. Проведено комплексное обследование 60 беременных, из которых 30 принимали фармпрепарат Магнефар В₆ в суточной дозе 1500 мг магния аспарагіату и 15 мг піридоксина гідрохлориду (основная группа) и 30 – препараты других солей магния (группа сравнения). Симптомы магниевого дефицита определяли путем анкетного опроса. Проведен анализ клинического течения первой половины беременности с определением частоты и структуры осложнений, уровня артериального давления, показателей ультразвуковых исследований, общих и биохимических анализов крови, мочи, состояния липидного и углеводного обменов, системы гемостаза, системного иммунитета в зависимости от препарата, который применялся для восстановления магниевого баланса.

Результаты. Анкетирование выявило состояние магниевого дефицита у всех беременных. Основными осложнениями течения первой половины беременности признаны: угроза прерывания беременности; начавшийся аборт; неразвивающаяся беременность; ранний гестоз; анемия; респираторная вирусная инфекция; обострение экстрагенитальной патологии; артериальная гипертензия. При анализе показателей углеводного и липидного обменов, системы гемостаза, Т- и В-клеточных звеньев иммунитета у беременных с гипомagneмией выявлено состояние инсулинорезистентности, повышение атерогенного потенциала, начальные проявления гиперкоагуляции, дисбаланс иммунокомпетентных клеток на системном уровне.

Заключение. Коррекция хронического дефицита магния, проведенная фармпрепаратом Магнефар В₆, обеспечила снижение частоты и тяжести осложнений течения беременности, нормализацию показателей артериального давления, углеводного и липидного обменов, системы гемостаза, Т- и В-клеточных звеньев иммунитета.

Ключевые слова: дефицит магния, осложнения беременности, Магнефар В₆.

Effectiveness of the Magnefar В₆ application in obstetrical practise O.A. Dyndar

The objective: to conduct a comparative assessment of the Magnefar В₆ application effectiveness and safety in pregnant women with other magnesium salts drugs in the aspect of obstetric and perinatal complications frequency reduction.

Materials and methods. A comprehensive examination of 60 pregnant women was carried out. 30 pregnant women took medication Magnefar В₆ in a daily dose of 1500 mg of magnesium asparaginate and 15 mg of pyridoxine hydrochloride (main group) and 30 who took medications of other magnesium salts group (comparison group). Symptoms of magnesium deficiency were determined by questionnaire. The analysis of the clinical course of the first half of the pregnancy with the determination the frequency and structure of complications, blood pressure levels, indicators of ultrasound, general and biochemical blood tests, urinalysis, lipid status and carbohydrate metabolism, hemostasis, immune system, depending on the drug that was used to restore the balance of magnesium was conducted.

Results. Conducted survey revealed the state of magnesium deficiency in all pregnant women at the present stage. The main complications of the first half of pregnancy were: threatening miscarriage; abortion in progress; missed pregnancy; early gestosis; anemia; respiratory viral infection; exacerbation of extragenital pathology; hypertension. During the analysis of carbohydrate and lipid metabolism as well as hemostatic system, T- and B-cell component of immunity in pregnant women with hypomagnesemia insulin resistance condition, increased atherogenic potential, the initial manifestation of hypercoagulation condition, an imbalance of immune cells at the system level were detected.

Conclusion. Correction of chronic magnesium deficiency using medication Magnefar В₆ provided a reduction in the frequency and severity of complications of pregnancy, led to the normalization of blood pressure, carbohydrate and lipid metabolism, hemostasis system, T- and B-cell immunity.

Key words: magnesium deficiency, pregnancy complication, Magnefar В₆.

Магнефар®

B6

Магнію гідроаспарагінат+
Піридоксину гідрохлорид



Магнефар B6 – хелатна комбінація магнію аспарагінату і вітаміну B6 для нормального перебігу вагітності та правильного розвитку плоду

Інформація призначена для професійної діяльності медичних і фармацевтичних працівників.
Реєстраційне посвідчення № UA/2789/01/01 від 21.04.2015 року.



Дындарь Елена Анатольевна – Кафедра акушерства и гинекологии № 3 Национального медицинского университета имени А.А. Богомольца, 01601, г. Киев, бульвар Шевченко, 13; тел.: (050) 444-95-09. E-mail: dyndar@ukr.net

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Бенюк В.А. Алгоритмы в акушерстве и гинекологии / В.А. Бенюк, М.В. Макаренко, Е.А. Дындарь, И.А. Усевич, Д.А. Говсеев, В.Н. Гончаренко, Н.М. Гичка, Т.В. Ковалюк, В.Л. Колесник // Справочник врача. – К.: ТОВ «Доктор-Медиа», 2016. – 510 с.
2. Гойда Н.Г. Роль законодательного органа Украины относительно мониторинга государственных программ в области здравоохранения / Н.Г. Гойда, Ю.П. Вдовиченко, Р.А. Моисеенко // Здоровье женщины. – 2017. – № 2 (118). – С. 33–35.
3. Громова О.А. Мета-анализ эффективности и безопасности применения органических солей магния в акушерской практике / О.А. Громова, И.Ю. Торшин, А.В. Пронин и др. // Акушерство и гинекология. – 2014. – № 10. – С. 33–40.
4. Диндар О.А. Прогнозування перинатальних ускладнень у жінок із ожирінням і метаболічним синдромом / Диндар О.А., Бенюк В.О., Никонюк Т.Р. // Здоровье женщины. – 2016. – № 4 (110). – С. 163–167.
5. Жабченко І.А. Результати наукових досліджень найбільш істотних факторів ускладненого перебігу періоду гестації у жінок України / І.А. Жабченко, С.П. Писарева, О.В. Шамаєва // Здоров'я суспільства. – 2013. – № 1. – С. 43–48.
6. Ингерлейб М. Б. Полный справочник анализов и исследований в медицине / М.Б. Ингерлейб. – М.: Омега-Л, 2014. – 500 с.
7. Кочетов А.Г., Лянг О.В., Масенко В.П. [и др.]. Методы статистической обработки медицинских данных. – М.: РКНПК, 2012. – 42 с.
8. Маршалл В. Дж. Клиническая биохимия, 6-е издание, перераб. и доп. / В.Дж. Маршалл; пер. с англ. – М. – СПб.: «Издательство БИНОМ»-«Диалект», 2011. – 408 с.
9. Мороз Г.З. Магній в сучасній медицині: від теорії до клінічної практики / Г.З. Мороз / Therapia. Укр. мед. вісник. – 2015. – № 1. – С. 7–12.
10. Профилактика невынашивания и преждевременных родов в современном мире. Резолюция Экспертного совета в рамках 16-го Всемирного конгресса по вопросам репродукции человека (Берлин, 18–21 марта 2015 года). Информационное письмо. – М.: Редакция журнала Status Praesens, 2015. – 4 с.
11. Радзинский В.Е. Неразвивающаяся беременность. Методические рекомендации МАРС (Междисциплинарной ассоциации специалистов репродуктивной медицины) / [В.Е. Радзинский и др.]. – М.: Редакция журнала Status Praesens, 2015. – 48 с.
12. Bourre JM. Effects of nutrients (in food) on the structure and function of the nervous system: update on dietary requirements for brain. Part 1: micronutrients. J Nutr Health Aging. 2016 Sep-Oct; 10(5): 377-85.
13. Bruno V. Antidegenerative effects of Mg²⁺-valproate in cultured cerebellar neurons. Funct. Neurol., 2015, 10 (3), P. 121-130.
14. Gonzalez W., Altieri P.I., Alvarado S. et al. Magnesium: the forgotten electrolyte // Bol. Asoc. Med. PR. – 2013. – 105, # 3. – P. 17-20.
15. Takaya J, Higashino H, Kobayashi Y. Intracellular magnesium and insulin resistance. Magnes Res. 2014 Jun; 17(2): 126-36.

Статья поступила в редакцию 23.10.2018

Порівняльна прогностична значущість УЗ- та МРТ-методів діагностики анормально інвазивної плаценти

О.В. Голяновський, І.М. Іванкова

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

²Київський обласний центр охорони здоров'я матері та дитини

Акушерські кровотечі (АК) є однією з основних причин материнської смертності. Кожна п'ята АК зумовлена саме передлежанням плаценти (Саконбат Е., 2008), що супроводжується високим рівнем перинатальної (22%) та материнської смертності (2–10%). У цьому контексті патологія плацентації є основною причиною профузних кровотеч, що призводять до розвитку геморагічного шоку з фатальними наслідками. У структурі причин материнської смертності протягом багатьох років посідала провідне місце екстрагенітальна патологія, проте з 2012 року, на жаль, на перше місце вийшли масивні АК, що виникають на тлі анормально інвазивної плаценти (АІП). Останні дослідження як вітчизняних, так і закордонних авторів присвячені пошуку сучасних методик терапії акушерських кровотеч, зменшенню крововтрати, можливості збереження фертильності та менструальної функції жінки.

Мета дослідження: визначення чутливості, специфічності та прогностичної цінності методів УЗ- та МРТ-дослідження під час проведення антенатальної діагностики АІП у вагітних з рубцем на матці та передлежанням плаценти.

Матеріали та методи. Проведено УЗ- та МРТ-діагностику у 107 вагітних з кесаревим розтиним в анамнезі та передлежанням плаценти (основна група). У подальшому основна група вагітних була розподілена на дві підгрупи: до Іа підгрупи увійшли 57 вагітних, у яких на тлі передлежання плаценти спостерігалися ознаки АІП (після розродження діагноз підтверджений методами УЗД і МРТ), і до Іб підгрупи – 50 вагітних з рубцем на матці, передлежанням плаценти без ознак істинного прирощення плаценти (АІП, або pl. accreta/increta/percreta).

Результати. Проведеним дослідженням встановлено, що чутливість методу УЗ-діагностики щодо визначення наявності АІП становила 94,7%, специфічність – 90,3%, прогностична значущість позитивного результату – 94,0%. Ці результати цілком відповідають даним світової наукової літератури, що переконливо свідчить про високу прогностичну цінність ультразвукового методу діагностики АІП. У 32 (56,14%) вагітних з 57 була діагностована за даними УЗД і МРТ парціальна placenta accreta; у 15 – pl. increta і у 10 жінок – pl. percreta, які проростали у міометрії не по всій площі плаценти.

Відповідність діагнозів АІП за даними МРТ зафіксовано у 52 (91,2%) із 57 вагітних, попередній діагноз відрізнявся у 5 (8,8%) із 57 жінок. Наявність АІП за допомогою обох методів правильно діагностовано у 54 (94,7%) жінок.

Заключення. Пренатальну діагностику анормально інвазивної плаценти (АІП) у вагітних з рубцем на матці та передлежанням плаценти можна вважати цілком задовільною із використанням двох основних методів – УЗД і МРТ. Вони дають можливість точно діагностувати істинне прирощення плаценти і встановити глибину інвазії плацентарної тканини та мають високу чутливість і специфічність. За підозри на АІП, у разі технічних можливостей, краще застосовувати обидва методи, особливо при неоднозначному заключенні УЗД чи МРТ.

Ключові слова: акушерські кровотечі, анормально інвазивна плацента, ультразвукове дослідження, магнітно-резонансна томографія.

У структурі причин материнської смертності масивні акушерські кровотечі у більшості країн світу посідають друге місце після випадків тяжкої екстрагенітальної патології. У цьому контексті патологія плацентації є основною причиною профузних кровотеч, що призводять до розвитку геморагічного шоку з фатальними наслідками [6, 7, 14].

Безпосередніми факторами, що зумовлюють розвиток патології плацентації, є дистрофічні та атрофічні процеси в ендометрії, які виникають у результаті перенесених запальних процесів матки, внутрішньоматкових втручань з приводу мимовільних або штучних абортів. Так, із загальної кількості жінок з низькою плацентацією у 26,4% відзначено перенесені запальні процеси, у 32,3% – патологію шийки матки і у 16,4% – поєднання запального процесу з патологією шийки матки [2, 8]. Серед генітальних факторів заслуговують на увагу генітальний інфантилізм, ендокринопатії, рубець на матці, міома матки.

Частота анормального прикріплення плаценти становить 1–2% від загальної кількості кровотеч. Вростання плаценти означає порушення плацентації, пов'язане зі стоншенням або відсутністю децидуальної оболонки, недостатнім розвитком фібриноїдного шару (Nitabuchlayer) і, як наслідок, з надмірним зв'язком ворсин хоріона з м'язовою стінкою матки.

Якими не були б дані щодо частоти вростання плаценти, всі дослідники справедливо вказують на підвищення частоти цього ускладнення за останні 50 років у зв'язку з частим розродження шляхом кесарева розтину (КР) у нижньому сегменті матки. Паралельно зростанню частоти КР, що виконані у нижньому сегменті матки, підвищується і частота плацентації в нижньому сегменті матки – placenta praevia. У разі передлежання плаценти і наявності одного рубця на матці після КР імовірність вростання плаценти становить 24%; зі збільшенням числа операцій в анамнезі ризик зростає і сягає 67% за наявності 3 і більше рубців [1, 16].

Клініко-діагностичні методи виявлення анормального розташування плаценти, що застосовували до недавнього часу, представляють певні труднощі і мають обмежене застосування. Такі методи, як скінтиграфія, рентгенографія, ангіографія, є шкідливими для організму матері і плода, і можуть бути застосовані тільки за наявності відповідних показань [3, 4]. Останні дослідження як вітчизняних, так і закордонних авторів присвячені пошуку сучасних методик терапії акушерських кровотеч, зменшенню крововтрати, можливості збереження фертильності та менструальної функції жінки. З огляду на профілактичний напрямок медицини виникла необхідність пошуку достовірних та безпечних методів діагностики з метою профілактики можливих ускладнень за різних патологічних станів.

Ультразвуковий метод є одним з провідних методів дослідження (УЗД) в акушерсько-гінекологічній практиці завдяки

високої ефективності, нешкідливості, доступності та відносній простоті проведення [5, 13]. На сьогодні встановлені чіткі ультразвукові ознаки передлежання плаценти і терміни встановлення діагнозу за допомогою трансвагінального УЗД. Згідно з наказом МОЗ України, виділяють основні ультразвукові й доплерометричні ознаки аномально інвазивної плаценти (АІП).

Лікар з УЗД повинен зафіксувати відстань від краю плаценти до внутрішнього вічка шийки матки у міліметрах (у разі, коли край плаценти знаходиться на рівні внутрішнього вічка, відстань дорівнює 0). У разі, коли край плаценти досягає або перебиває внутрішнє вічко у 18–20 тиж вагітності (частота 2–4%), призначають трансвагінальне УЗД у 26–28 тиж вагітності, яке є безпечним та точним методом встановлення діагнозу. При підтвердженні діагнозу передлежання плаценти, навіть за відсутності кровотечі, – госпіталізація у стаціонар до розродження. Якщо край плаценти знаходиться менш ніж на 20 мм від внутрішнього вічка або перебиває його на 20 мм у термін після 26 тиж вагітності – це може свідчити про можливість клінічних проявів, пов'язаних з передлежанням плаценти. У разі відсутності клінічних проявів, пов'язаних з передлежанням плаценти, показано повторне трансвагінальне УЗД. У випадку, коли після 35–36 тиж вагітності край плаценти знаходиться більше ніж на 20 мм від внутрішнього вічка, – з високою вірогідністю можна прогнозувати успішні вагінальні пологи [12, 10].

Будь-яке перекриття внутрішнього вічка плацентою після 35–36 тиж вагітності (>0–20 мм) є показанням до КР. Жінки з передлежанням плаценти та КР в анамнезі мають високий ризик виникнення патології прикріплення плаценти (істинне прирощення плаценти – placcreta/increta/percreta).

Магнітно-резонансна томографія (МРТ) як метод діагностики істинного прирощення плаценти в Україні, та й у світі, не набула значного поширення, зважаючи на технічні складнощі, тривалість й необхідну підготовку спеціалістів, які володіють методикою проведення МРТ у вагітних. Тому ми вважали за доцільне визначити чутливість і специфічність цих методів діагностики АІП для надання подальших практичних рекомендацій залежно від глибини інвазії плацентарної тканини в міометрій, адже від цього залежить методика абдомінального розродження вагітної: за органозберігальною або радикальною методикою (гістеректомія без придатків матки) [9, 11].

Мета дослідження: визначення чутливості, специфічності і прогностичної цінності методів УЗ- та МРТ-дослідження під час проведення антенатальної діагностики АІП у вагітних з рубцем на матці та передлежанням плаценти.

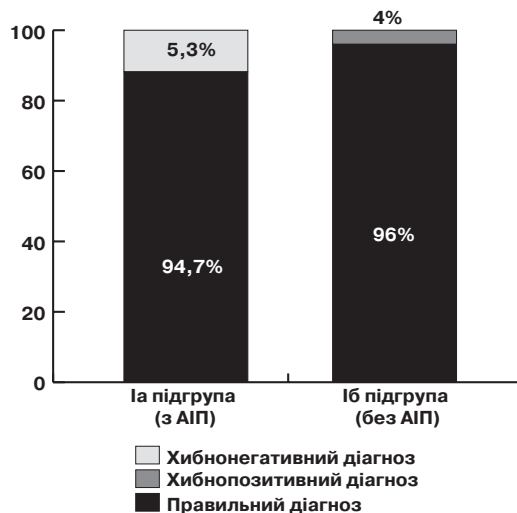
МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Дослідження проводили на клінічних базах кафедри акушерства та гінекології № 1 НМАПО імені П.Л. Шупика протягом 2011–2016 рр. у родопомічних стаціонарах Києва і Київської області.

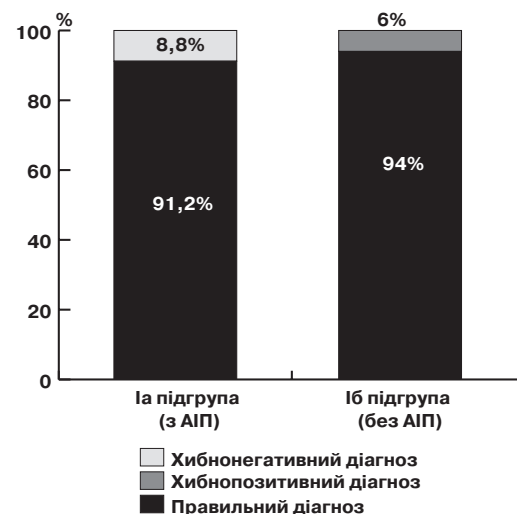
Об'єктом дослідження були жінки репродуктивного віку (20–40 років) з КР в анамнезі та передлежанням плаценти. Завданням дослідження було – встановлення найбільш патогномонічних ультразвукових, доплерометричних та МРТ-ознак АІП і проведення порівняльного оцінювання даних методів обстеження.

Для дослідження було відібрано 107 вагітних з КР в анамнезі та передлежанням плаценти (основна група). У подальшому основна група вагітних була розподілена на дві підгрупи: до Іа підгрупи увійшли 57 вагітних, у яких на тлі передлежання плаценти були ознаки АІП (після розродження діагноз підтверджений за результатами УЗД і МРТ) і до Іб підгрупи – 50 вагітних з рубцем на матці, передлежанням плаценти без ознак істинного прирощення плаценти (АІП, або pl. accreta/increta/percreta).

УЗД проводили на апаратах «Toshiba Xario» (2008) у режимі двовимірної візуалізації: трансабдомінальне скануван-



Мал. 1. Діагностична значущість УЗД для визначення АІП у вагітних



Мал. 2. Діагностична значущість МРТ для визначення АІП у вагітних

ня з частотою датчика 5 МГц і трансвагінальне дослідження з частотою датчика 4–9 МГц.

У комплекс обстежень було включено МРТ без контрастування. Обстеження проводили з використанням апарата МРТ «Toshiba Vantage Titan 3T» з напругою магнітного поля 3 Тесла та градієнтними котушками амплітудою 30 мТ/м.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

УЗД та колірна доплерометрія є основними методами визначення типу передлежання плаценти і глибини інвазії плаценти у разі АІП. Загальноприйняті ехо-ознаки врошення плаценти – це:

- відсутність гіпоехогенності ретроплацентарної зони;
- наявність плацентарних судинних лакун;
- відсутність гіперехогенної межі між маткою та сечовим міхуром;
- гіперваскуляризація нижнього сегмента матки.

Вважали за важливе встановити найбільш патогномонічні ультразвукові ознаки АІП. Установлено, що найчастіше спостерігалася ознака «відсутність гіпоехогенності ретроплацентарного простору» – у 47 (82,5%) пацієнток. Наявність судин-

Діагностична значущість УЗД і МРТ залежно від ступеня інвазії плаценти, %

Ступінь інвазії плаценти	УЗД			МРТ		
	Чутливість	ПЗПР	ПЗНР	Чутливість	ПЗПР	ПЗНР
Placenta accreta	94,5	93,5	95,0	94,5	91,2	94,0
Placenta increta+percreta	96,4	94,7	96,0	93,0	90,0	92,0

Таблиця 2

Значення тестових показників УЗД у діагностиці АІП (власні дослідження і дані інших авторів), %

Дослідження	Чутливість	Специфічність	ПЗПР	ПЗНР
Дане дослідження, n=107	96,4	94,1	94,7	96,0
C.R. Warshak et al., n=453	77,0	96,0	65,0	98,0
B.K. Dwyer et al., n=32	93,0	71,0	74,0	92,0

Таблиця 3

Тестові показники УЗД і МРТ для діагностики АІП, %

Метод	Чутливість	Специфічність	ПЗПР	ПЗНР
УЗД	96,4	94,1	94,7	96,0
МРТ	94,5	90,4	91,2	94,0

них лакун і гіперваскуляризація нижнього сегмента матки виявлені у 21 (36,8%) та 36 (63,2%) жінок відповідно, що було характерно більше для глибокої інвазії плаценти в міометрій (pl. increta/percreta). Слід зазначити, що у всіх пацієнток визначали поєднання одразу двох або трьох ехографічних ознак АІП.

Чутливість методу УЗ-діагностики щодо визначення АІП становила 94,7%, специфічність – 90,3%, прогностична значущість позитивного результату – 94,0% (мал. 1). Ці результати цілком відповідають даним світової наукової літератури, що переконливо свідчить про високу прогностичну цінність ультразвукового методу діагностики АІП.

У комплекс обстежень було включено МРТ без контрастування з використанням апарата МРТ «Toshiba Vantage Titan 3T». У разі проведення МРТ ознаками АІП вважали:

- опуклість стінки матки у місці прикріплення плаценти;
- великі судинні лакуни у плацентарній тканині;
- гетерогенну інтенсивність сигналу у місці прикріплення плаценти;
- темні внутрішньоплацентарні смуги (T2-зважених зображень).

За даними МРТ виявлено опуклість стінки матки, темні внутрішньоплацентарні смужки (T2-зважених зображень), що також підтверджувало діагноз АІП.

Важливо зазначити, що у більшості вагітних з АІП не було прирощення плаценти по всій площі материнської поверхні. У 32 (56,14%) вагітних з 57 було діагностовано за даними УЗД і МРТ парціальну placenta accreta; у 15 – pl. increta і у 10 жінок – pl. percreta, які проростали в міометрій не по всій площі плаценти.

У разі проведення МРТ-дослідження правильний діагноз було встановлено у 52 (91,2%) з 57 вагітних, у 5 (8,8%) діагноз був хибнопозитивний. У групі порівняння (50 вагітних) хибнонегативний результат було встановлено у 3 вагітних, що становило 6,0%. Отже, за даними МРТ-діагностики АІП встановлено більше значення хибнонегативного результату порівняно з даними УЗД.

Менша інформативність МРТ стосувалася, насамперед, випадків з I ступенем інвазії плаценти в міометрій, тобто pl. accreta. Чутливість МРТ дещо нижча (94,5%) порівняно з даними, отриманими під час УЗД; так само, як і специфічність (90,4%) (мал. 2).

Відповідність діагнозів АІП за даними МРТ виявлено у 52 (91,2%) із 57 вагітних, попередній діагноз відрізнявся у 5 (8,8%)

із 57 жінок. Наявність АІП за допомогою обох методів правильно діагностовано у 54 (94,7%) пацієнток. При порівняльному оцінюванні обох методів можна зазначити, що можливості МРТ та УЗД цілком зіставні. Обидва методи високочутливі, специфічні, мають високу прогностичну значущість. МРТ-зображення більш точно виявляють глибину інвазії плацентарної тканини в міометрій, але для МРТ більш характерна гіпердіагностика.

Діагностичну значущість даних УЗД і МРТ залежно від ступеня інвазії плацентарної тканини в міометрій наведено у табл. 1

Отримані результати щодо високої інформативності ультразвукового, в тому числі й доплерометричного, дослідження, його високої діагностичної чутливості та специфічності узгоджуються з даними світової наукової літератури з цієї проблематики. Ці результати представлені у табл. 2.

Порівняння тестових показників УЗД і МРТ для діагностики АІП наведено у табл. 3.

Як видно з табл. 3, чутливість, специфічність, прогностична значущість позитивного результату (ПЗПР) і прогностична значущість негативного результату (ПЗНР) щодо діагностики АІП дещо краща для УЗД, але загалом треба відзначити високу прогностичну цінність обох методів. Слід зазначити, що у випадках проведення диференціальної діагностики між pl. accreta і pl. increta для встановлення точного діагнозу треба застосовувати МРТ з метою визначення глибини інвазії плацентарної тканини в міометрій та обрання методу і терміну розродження вагітної з цією патологією.

ВИСНОВКИ

Отже, у цілому пренатальну діагностику щодо наявності аномально інвазивної плаценти (АІП) у вагітних з рубцем на матці та передлежанням плаценти можна вважати цілком задовільною із використанням двох основних методів – УЗД і МРТ. Вони дають можливість точно діагностувати істинне прирощення плаценти і глибину інвазії плацентарної тканини і мають високу чутливість і специфічність.

Діагностична значущість УЗД та МРТ у даній категорії пацієнток зіставна; з економічної точки зору, для пацієнтів УЗД є більш прийнятним методом.

У разі підозри на АІП, за наявності технічних можливостей, краще застосовувати обидва методи, особливо при неоднозначному заключенні УЗД чи МРТ.

Сравнительная прогностическая значимость УЗ- и МРТ-методов диагностики anomalously инвазивной плаценты

О.В. Голяновский, И.Н. Иванкова

Акушерские кровотечения (АК) являются одной из ведущих причин материнской смертности. Каждая пятая АК обусловлена именно предлежанием плаценты (Саконбат Э., 2008), что сопровождается высоким уровнем перинатальной (22%) и материнской смертности (2–10%). В этом контексте патология плацентации является основной причиной профузных кровотечений, приводящих к развитию геморрагического шока с фатальными последствиями. В структуре причин материнской смертности в течение многих лет занимала ведущее место экстрагенитальная патология, однако с 2012 года, к сожалению, на первое место вышли массивные АК, возникающие на фоне anomalously инвазивной плаценты (АИП). Последние исследования как отечественных, так и зарубежных авторов посвящены поиску современных методик терапии акушерских кровотечений, уменьшению кровопотери, возможности сохранения фертильной и менструальной функций женщины. Учитывая профилактическое направление медицины, возникла необходимость поиска достоверных и безопасных методов диагностики с целью профилактики возможных осложнений при различных патологических состояниях.

Цель исследования: определение чувствительности, специфичности и прогностической ценности методов УЗ- и МРТ-исследования при проведении антенатальной диагностики АИП у беременных с рубцом на матке и предлежанием плаценты.

Материалы и методы. Проведено УЗ- и МРТ-диагностику у 107 беременных с кесаревым сечением в анамнезе и предлежанием плаценты (основная группа). В дальнейшем основная группа беременных была разделена на две подгруппы: в Ia подгруппу вошли 57 беременных, у которых на фоне предлежания плаценты наблюдались признаки АИП (после родоразрешения диагноз подтвержден методами УЗИ и МРТ), и в Ib подгруппу – 50 беременных с рубцом на матке, предлежанием плаценты без признаков истинного приращения плаценты (АИП, или pl. accreta / increta / percreta).

Результаты. Чувствительность метода УЗ-диагностики в определении наличия АИП, составила 94,7% специфичность – 90,3%, прогностическая значимость положительного результата – 94,0%. Эти результаты полностью соответствуют данным мировой научной литературы, что убедительно свидетельствует о высокой прогностической ценности ультразвукового метода диагностики АИП. У 32 (56,14%) беременных из 57 были диагностированы по данным УЗИ и МРТ парциальная placenta accreta; у 15 – pl. increta и у 10 женщин – pl. percreta, которые прорастали в миометрий не по всей площади плаценты.

Соответствие диагнозов АИП по данным МРТ выявлено у 52 (91,2%) из 57 беременных, предварительный диагноз отличался у 5 (8,8%) из 57 женщин. Наличие АИП с помощью обоих методов правильно диагностировано у 54 (94,7%) пациенток.

Заключение. Пренатальную диагностику anomalously инвазивной плаценты (АИП) у беременных с рубцом на матке и предлежанием плаценты можно считать вполне удовлетворительной с использованием двух основных методов – УЗИ и МРТ. Они дают возможность точно диагностировать истинное приращение плаценты и глубину инвазии плацентарной ткани и имеют высокую чувствительность и специфичность. При подозрении на АИП, в случае технических возможностей, лучше применять оба метода, особенно при неоднозначном заключении УЗИ или МРТ.

Ключевые слова: акушерские кровотечения, anomalously инвазивная плацента, ультразвуковое исследование, магнитно-резонансная томография.

Comparative prognostic value of ultrasound and MRI diagnostic methods for anomalously invasive placenta

O.V. Golyanovsky, I.N. Ivankova

Obstetric hemorrhage (OH) is one of the leading causes of maternal mortality. Every fifth OH is caused by placenta previa (Sakonbat E., 2008), which is accompanied by a high level of perinatal (22%) and maternal mortality (2–10%). In this context, placental pathology is the main cause of profuse bleeding, leading to the development of hemorrhagic shock with fatal consequences. For many years, extragenital pathology occupied the leading position in the structure of the causes of maternal mortality, but since 2012, unfortunately, massive OH has come to the first place, occurring against the background of anomalously invasive placenta.

Recent studies of both domestic and foreign authors are devoted to the search for modern methods of treatment of obstetric hemorrhage, reducing blood loss, and the possibility of preserving the fertile and menstrual functions of a woman. Considering the prophylactic direction of medicine, it became necessary to search for reliable and safe diagnostic methods in order to prevent possible complications in various pathological conditions.

The objective: to determine the sensitivity, specificity and prognostic value of ultrasound and MRI studies for conducting antenatal diagnosis of AIP in pregnant women with a scar on the uterus and placenta previa.

Materials and methods. Ultrasound and MRI diagnostics of 107 pregnant women with a caesarean section in history and placenta previa. Later, the main group of pregnant women was divided into two subgroups: 57 pregnant women entered the Ia group, who showed signs of abnormally invasive placenta against the background of placenta prevalence (after delivery, the diagnosis was confirmed by ultrasound and MRI) and in group Ib pregnant women with a scar on the uterus, prelying placenta with no signs of true placenta increment (AIP or pl. accreta / increta / percreta).

Results. The sensitivity of the ultrasound diagnostics method for establishing AIP was 94.7%; specificity – 90.3%; the prognostic significance of a positive result – 94.0%. These results are fully consistent with the data of the world scientific literature, convincingly demonstrates the high prognostic value of the ultrasonic diagnostic method of AIP. In 32 pregnant women (56.14%) of 57, partial placenta accreta was diagnosed by ultrasound and MRI; at 15 – pl. increta and in 10 women – pl. percreta, which myometrium germinated not all over the placenta.

The conformity of the diagnoses of AIP according to MRI data was detected in 52 (91.2%) of 57 pregnant women, the preliminary diagnosis differed in 5 (8.8%) of 57 women. The presence of AIP using both methods was correctly diagnosed in 54 (94.7%).

Conclusion. Prenatal diagnosis of AIP in pregnant women with a scar on the uterus and placenta prevalence can be considered quite satisfactory using two main methods – ultrasound and MRI, which allow accurate diagnosis of true placental increment and depth of invasion of placental tissue and have high sensitivity and specificity. If you suspect AIP, in the case of technical capabilities, it is better to use both methods, especially with ambiguous conclusion of an ultrasound or MRI.

Key words: obstetric hemorrhages, abnormally invasive placenta, ultrasound, MRI.

Сведения об авторах

Голяновский Олег Владимирович – Кафедра акушерства и гинекологии № 1 Национальной медицинской академии последипломного образования имени П.Л. Шупика, 04107, г. Киев, ул. Баггоутовская, 1; тел.: (067) 741-77-68. E-mail: golyanovskiyoleg@yahoo.com

Иванкова Ирина Николаевна – Кафедра акушерства и гинекологии № 1 Национальной медицинской академии последипломного образования имени П.Л. Шупика, 04107, г. Киев, ул. Баггоутовская, 1. E-mail: irina_ivankova@ukr.net

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Голяновський О.В. Масивні акушерські кровотечі / О.В. Голяновський, В.В. Камінський. – К.: «Тріумф», 2010. – 232 с.
2. Савельева Г.М. Гинекология: национальное руководство. Кратк. изд. / Г.М. Савельева, Г.Т. Сухих, И.Б. Манукина. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2013. – 704 с.
3. Айламазян Э.К. Неотложная помощь при экстремальных состояниях в акушерской практике: руководство / Э.К. Айламазян. – СПб.: СпецЛит, 2007. – 400 с.
4. Радзинский В.Е. Акушерская агрессия / В.Е. Радзинский. – М.: Status Praesens, 2011. – 688 с.
5. Урсаки Н.О. Особенности эхографической диагностики anomalously расположенной плаценты / Н.О. Урсаки // Зб. наук. праць співроб. НМАПО імені П.Л. Шуплика. – К., 2011. – Вип. 20. – Кн. 4, ч. 1. – С. 32–36.
6. Kayem G. Management of placenta accrete / G. Kayem, G. Grange, F. Goffinet // Gynecol. Obstet. Fert. – 2015. – Vol. 35, N 3. – P. 186–192.
7. Wallenburg H.C. Placenta lins efficiency: pathophysiology and therapeutic approaches / H.C. Wallenburg // Triangle. – 2015. – Vol. 29, No 4. – P. 171–180.
8. Quinlan R.W. Ultrasonic placental grading and fetal pulmonary maturity / R.W. Quinlan, A.C. Cruz // Am. J. Obstet. Gynecol. – 2014. – Vol. 142. – P. 110–111.
9. Cesarean pregnancy and early placenta accrete share common histology / I.E. Timor-Tritsch [etal.] // Ultrasound in Obstetrics & Gynecology. – 2014. – Vol. 43, № 4. – P. 383–395.
10. Епифанов А.Г. Интенсивная терапия акушерских кровотечений / А.Г. Епифанов, Г.Л. Драндров, А.В. Курилова // Здоровоохранение Чувашии. – 2012. – № 2. – С. 70–76.
11. Comprehensive gynecology / G.M. Lentz [etal.]. // – Mosby/Elsevier, 2012. – P. 1128.
12. Чайка В.К. Невынашивание беременности: проблемы и тактика лечения / В.К. Чайка, Т.Н. Демина. – Севастополь: «Вебер», 2011. – 268 с.
13. Протопопова Т.А. Тактика ведения беременных и принципы родоразрешения при предлежании и миграции плаценты / Т.А. Протопопова // Росс. мед. журн. – 2003. – № 5. – С. 48–50.
14. Жаркин Н.А. Эффективность баллонной тампонады при акушерских кровотечениях. Многоцентровое исследование / Н.А. Жаркин, Т.А. Воровская, Т.М. Воробьева // Медицинский алфавит. Больница. – 2010. – № 3. – С. 37–38.
15. Eshkoli T. Placenta accreta: risk factors, perinatal outcomes, and consequences for subsequent births / T. Eshkoli, A.Y. Weintraub, R. Sergienko // Am. J. Obstet. Gynecol. – 2013. – Vol. 208, № 219. – P. 1–7.
16. Голяновський О.В. Кровотечі в практиці акушера-гінеколога. Навчальний посібник / за редакцією проф. Голяновського О.В. – К., 2013. – 240 с.

Статья поступила в редакцию 04.10.2018

НОВОСТИ МЕДИЦИНЫ

МЕДИКИ УКРАИНЫ МОГУТ РУКОВОДСТВОВАТЬСЯ
СОВРЕМЕННЫМИ ПРОТОКОЛАМИ ВООЗ И EUCAST

Украинские врачи теперь могут руководствоваться клиническими рекомендациями ВООЗ в ежедневной практике. Соответствующий приказ МОЗ Украины № 1752 прошел регистрацию в Минюсте Украины. В перечне источников клинических руководств – теперь сайты ВООЗ (WHO) и Еврокомитета, определяющего антимикробную резистентность (EUCAST).

Какие возможности для украинских медиков появляются в связи с данными изменениями? Согласно данным Центра общественного здоровья МОЗ Украины, современная медпрактика давно требовала дополнительных источников клинических руководств. Это важно для введения в сферу социально опасных болезней принципов, основанных на доказательной медицине.

ВООЗ располагает рекомендациями для разных стран, основание для которых – мониторинг и анализ эпидситуации по ВИЧ-инфекции и СПИДу, туберкулезу, уровням дохода населения и т.д. Использование клинических руководств ВООЗ поможет ввести в отечественное здравоохране-

ние методики современной диагностики, терапии и профилактики ВИЧ-инфекции и резистентных форм туберкулеза. Ведь назначить противомикробное средство без определения чувствительности микроорганизмов к нему надлежащим образом невозможно.

Организация EUCAST, протоколы которой теперь могут использовать украинские медики, является на данный момент ведущим ресурсом в вопросах мониторинга противомикробной резистентности: ассоциация непрерывно обновляет показатели чувствительности микроорганизмов, гармонизирует критерии оценивания чувствительности микроорганизмов в европейских странах. Теперь украинскими лабораториями также могут использоваться новые рекомендации, основанные на современных исследованиях, вместо устаревших инструкций. Это является большим шагом в решении проблемы антибиотикорезистентности.

Автор: Светлана Евсеева

Источник: Медицинский портал Здоров-Инфо

Поширеність різних типів психологічної домінанти під час вагітності високого акушерського та перинатального ризику. Особливості акушерських ускладнень із урахуванням психосоматичних взаємозв'язків

Н.В. Якимчук

Івано-Франківський національний медичний університет

Як відомо, з моменту розвитку вагітності багато жінок відзначають зміни самопочуття, які формують клінічні прояви астеничного симптомокомплексу, що дозволяє оцінити зазначені розлади як «психосоматичну реакцію на вагітність». Частота їх коливається, за даними різних авторів, від 13,7 до 33,3%. Виявлено і доведено їхній вплив на розвиток гестаційних ускладнень, а проведений аналіз тестування демонструє донозологічні психічні зміни і у здорових вагітних у 73,0% спостережень. Особливу цінність мають дослідження, які дозволяють прогнозувати успіх материнства, що і обґрунтувало мету даного наукового пошуку.

Мета дослідження: встановлення структури та частоти типів психологічного компонента гестаційної домінанти, що впливають на показники репродуктивних втрат та ускладнений перебіг вагітності у жінок групи високого ступеня акушерського та перинатального ризику.

Матеріали та методи. Експериментально-психодіагностичне дослідження проводили на базі Центру свідомого батьківства «Дівія» суцільним методом на добровільній основі за участю жінок, які очікують народження дитини і перебувають на різних термінах вагітності. Проаналізовано дані 840 пацієнток, які спостерігалися та проходили допологову підготовку у Центрі, та проведено визначення типів психологічного компонента гестаційної домінанти (ПКГД) з використанням клініко-психологічного методу І.В. Добрякова «Тест ставлення вагітної» із встановленням типів ПКГД: оптимальний, гіпогестогнозичний, ейфоричний, тривожний, депресивний. Паралельно з метою уточнення та отримання більш достовірних даних була використана психодіагностична «Анкета знайомства» та проективна малюноква методика «Я і моя дитина» за Філіповою Г.Г. Інтерпретацію отриманих результатів проводили за ознаками малюнка, які дозволяли віднести самосприймання вагітності та майбутньої дитини до того чи іншого стилю. За відсутності провідних стверджень, що характеризують ті чи інші ознаки типу ПКГД, визначали комбіновані варіанти (оптимально-тривожний, оптимально-гіпогестогнозичний) та змішані типи. Було прийнято вважати сприятливими щодо перебігу вагітності оптимальний (у тому числі оптимально-тривожний, оптимально-гіпогестогнозичний) та змішані типи, а чисті тривожні, депресивні, ейфоричні і гіпогестогнозичні типи – несприятливими. Статистичний аналіз проведено з використанням ліцензійного пакета Stata 12 із розрахунком показника відношення шансів (OR – odds ratio) та 95% довірчого інтервалу для оцінювання впливу факторних ознак на патологічний перебіг вагітності.

Результати. Згідно з отриманими результатами, найбільш часто відзначали оптимальний тип ПКГД (60,47%), який корелював із найбільш сприятливим перебігом вагітності та пологів. Несприятливий чисті типи ПКГД становили 352 (41,90%) спостереження.

Найвагомішу частку серед несприятливих типів гестаційної домінанти становив тривожний тип (58,81%), гіпогестогнозичний тип відзначено у 21,87% випадків. Для пацієнток, у яких в ході моніторингу вагітності діагностовано плацентарну дисфункцію та її ускладнення, характерним було переважання несприятливих типів ПКГД, які супроводжували весь гестаційний період. Зокрема, слід відзначити переважання тривожного типу у формі чистого (52,65%) та комбінованого (47,34%) варіантів. Депресивний та ейфоричний тип у вибірці відзначено в основному тільки у складі комбінованого варіанта приблизно в однакових частках – 9,09% та 10,23% спостережень відповідно. Оцінка характеру перебігу вагітності та пологів в обстежених жінок із врахуванням сприятливого чи несприятливого типу гестаційної домінанти дозволила встановити відмінності у частоті передчасних пологів, резистентності до лікування преєклампсії та частці аномалій пологової діяльності і медикаментозної її корекції. Патологічний перебіг періоду вагітності та пологів у жінок групи з несприятливим типом ПКГД фіксували у 2,8 разу частіше, відсоток оперативного розродження у 3,5 разу перевищував дані у групі зі сприятливим типом ПКГД, гестози різного ступеня тяжкості у 2,6 разу частіше діагностовані у пацієнток з несприятливими типами ПКГД. У 2,0 разу частіше відзначали плацентарну дисфункцію з об'єктивізованими критеріями порушення матково-плацентарного кровотоку, причому у третині випадків вона супроводжувалася негативними наслідками для плода, зокрема ЗРП та дистресом плода під час вагітності.

Заключення. Оцінка структури типів психологічного компонента гестаційної домінанти продемонструвала високий відсоток несприятливих типів ПКГД (41,90%), а також статистично значущу залежність між особливостями перебігу вагітності та пологів, що мають тісний зв'язок із порушенням плацентарної гестаційними ускладненнями, що його супроводжують (преєклампсія та дистрес плода), і прогресуванням дизадаптації матково-плацентарного кровообігу. У разі діагностованого тривожного типу ПКГД ризик та прогресування плацентарної дисфункції підвищується у 7,27 разу (OR – 7,27; 95% CI: 4,66–11,35), і жінка потребує психологічної допомоги вже на прекоцепційному етапі.

Отримані результати свідчать про достатність резервів для зменшення числа випадків негативних перинатальних наслідків, серед яких не тільки ретельне оцінювання акушерського та соматичного анамнезу, а й комплексне клініко-лабораторне обстеження, що дозволяє сформувати групи підвищеного ризику, диференціювати надання психологічної допомоги жінкам та вибудовувати профілактичні заходи і терапевтичну допомогу уже на етапі планування вагітності.

Ключові слова: психологічний компонент гестаційної домінанти, вагітність, преєклампсія, плацентарна дисфункція, прогноз.

Вагітність можна назвати критичним перехідним періодом, що суттєво впливає на життя жінки, коли істотно перебудовується її свідомість та взаємовідносини з оточуючим світом. А сам перебіг вагітності та відношення до нього прямо пов'язані з особистісним становленням, внутрішнім розвитком жінки, що здійснює значущий внесок у розвиток батьківства, дозволяє цілісно формувати жіночу ідентичність та якість відношень, які виникають між нею та ненародженим дітям і, в подальшому, впливають на поведінку матері [1, 4].

Багато дослідників вважають, що вагітність та пологи можуть стати провокуючим фактором у розвитку уже існуючих прихованих порушень психоемоційного статусу жінки, і саме під час вагітності можуть вперше з'явитися тривожні розлади або може проходити зміна їхнього перебігу. Існує думка, що стан вагітності знаходиться на межі норми та психічної патології [4, 8]. Як демонструють існуючі літературні джерела, підвищення нервово-психічного напруження пов'язане з віком вагітних, рівнем отриманої освіти. Найбільш високі показники нервово-психічного напруження відзначають у першороділець з пізнім для вагітності віком [4]. Істотну роль у розвитку психічних розладів у вагітних відіграють соціально-середовищні фактори. І саме соціально-економічна нестабільність зумовлює високу частоту виникнення загрози переривання вагітності та ускладнень пологової діяльності у жінок зі змішаними тривожними і депресивними розладами [10, 11]. Жінки з незапланованою вагітністю мають більш низьку соціальну підтримку (менша кількість друзів), високу поширеність депресивних симптомів (67% проти 49%), більш високі середні рівні сприйнятливості до стресу [8].

Стрижневою детермінантою материнської поведінки є рівень психологічної готовності до материнства, який визначається як особливий системний стан психіки жінки, здатний забезпечувати адекватні умови для розвитку дитини та підтримку інтересу до зовнішнього світу й любові, задовольнити найважливіші психологічні потреби немовляти щодо безпеки [5].

Слід зазначити, що з моменту розвитку вагітності багато жінок відзначають зміни самопочуття, які формують клінічні прояви астеничного симптомокомплексу, що дозволяє оцінити наведені розлади як «психосоматичну реакцію на вагітність». Частота їх коливається, за даними різних авторів, від 13,7 до 33,3%. Виявлено і доведено їхній вплив на розвиток гестаційних ускладнень, а проведений аналіз тестування демонструє донозологічні психічні зміни і у здорових вагітних у 73% спостережень. За даними літератури, ускладнений перебіг вагітності та пологів у пацієнток з психосоматичними розладами спостерігається у 2,0 разу частіше, ніж у жінок без зазначених порушень, а патологічні стани у перинатальний період виявляють у 3,0 разу частіше [1, 4, 8].

Отже, особливу цінність мають дослідження, які дозволяють прогнозувати успіх материнства, що і обґрунтувало мету даного наукового пошуку.

Мета дослідження: встановлення структури та частоти типів психологічного компонента гестаційної домінанти, що впливають на показники репродуктивних втрат та ускладнений перебіг вагітності у жінок групи високого ступеня акушерського та перинатального ризику.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Експериментально-психодіагностичне дослідження проводили на базі Центру свідомого батьківства «Дівія» суцільним методом на добровільній основі за участю жінок, які очікують народження дитини і перебувають на різних термінах вагітності. Проаналізовано дані 840 пацієнток, які спостерігалися та проходили допологову підготовку у Центрі, та проведено визначення типів психологічного компонента гестаційної домінанти (ПКГД) з використанням клініко-психологічного методу І.В. Добрякова «Тест відношення вагітної»

із встановленням типів ПКГД: оптимальний, гіпогестогнозичний, ейфоричний, тривожний, депресивний.

Як відомо, до «материнської домінанти» послідовно входять: домінанта зачаття, гестаційна домінанта, пологова домінанта та лактаційна домінанта [3, 4, 6]. Поняття «гестаційна домінанта» відображає особливості перебігу фізіологічних і нервово-психічних процесів в організмі вагітної, спрямованих на створення оптимальних умов для розвитку плода [5, 6]. Гестаційна домінанта має два взаємовпливові компоненти: фізіологічний та психологічний. Глибоким вивченням ПКГД займався І.В. Добряков, і саме ним була запропонована методика «Тест ставлення вагітної» як одна із скринінгових тестів для визначення та корекції психоемоційного стану вагітної жінки [7, 8]. Тест допомагає визначити тип ПКГД у майбутньої матері та розподілити вагітних відповідно на групи (оптимальний, гіпогестогнозичний, ейфоричний, тривожний та депресивний).

Паралельно з метою уточнення та отримання більш достовірних даних була використана психодіагностична «Анкета знайомства» та проєктивна малюнкова методика «Я і моя дитина» за Філіповою Г.Г. Інтерпретацію отриманих результатів проводили за ознаками малюнка, які дозволяли віднести самосприймання вагітності та майбутньої дитини до того чи іншого стилю [9]. При цьому було виділено:

- групу пацієнток з адекватним стилем, що відповідав оптимальному типу ПКГД,
- групу жінок із амбівалентним та тривожним стилем сприйняття вагітності та майбутньої дитини (відповідав тривожному типу ПКГД),
- групу пацієнток із відкидаючим та ігноруючим стилем (за Філіповою Г. Г.), що характеризував конфлікт з вагітністю.

Статистичний аналіз проведено з використанням ліцензійного пакета Stata 12 із розрахунком показника відношення шансів (OR – odds ratio) та 95% довірчого інтервалу для оцінювання впливу факторних ознак на патологічний перебіг вагітності.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Під час аналізу вікових особливостей обстежених жінок виявлено, що їхній вік коливався від 18 до 45 років, найбільший відсоток становила вікова категорія від 18 до 29 років (598 осіб – 71,19%). Отримані дані щодо віку пацієнток досліджуваної групи дозволили припустити, що поінформованість та обізнаність жінок молодого віку щодо психопрофілактичної підготовки до вагітності та пологів, стурбованість стосовно її наслідків, бажання залучити до процесу антенатального супроводу вагітності чоловіка або членів сім'ї домінує у віковій категорії раннього репродуктивного віку.

Під час аналізу соціального статусу встановлено, що частіше ранні репродуктивні втрати та патологія хоріона спостерігалися у працюючих жінок, які займали керівні та відповідальні службові посади, що не виключає стресіндукованого чинника зайнятості. Переважна кількість жінок займалася нефізичною працею, значущим був рівень освіти: 656 (78,09%) пацієнток мали вищу освіту та проживали у місті ($p < 0,05$). Щодо кількості вагітностей, то першу вагітність діагностували у 36,66% жінок, повторну – у 35,48%, третю та більше вагітностей діагностували тільки у 5,71% пацієнток. Для підготовки до вагітності у Центр звернулися 186 (22,14%) пацієнток.

Аналізуючи структуру екстрагенітальної патології, слід відзначити відсутність в обстежених жінок тяжкої соматичної патології. Зафіксовано достовірно більшу частку вегетосудинної дистонії за гіпертонічним типом, захворювань щитоподібної залози – в 1,6 разу, частіше – у 2,0 разу – виявляли дефіцит маси тіла порівняно зі здоровими пацієнтками, хоча частка як дефіциту, так і надмірної маси тіла в основній групі була однаковою.

Проте у 38,33% спостереженнях виявлено серцево-судинні захворювання, захворювання сечовидільної системи – у 27,8%, значно менший був відсоток жінок із захворюваннями органів дихання.

У структурі гінекологічних захворювань та особливостей акушерсько-гінекологічного статусу встановлено високу частоту:

- порушення менструального циклу (41,9%),
- урогенітального та хламідійного інфікування,
- повторних епізодів штучного переривання вагітності,
- звичного невиношування (21,9%),
- безплідності (37,14%),
- запальних процесів статевих органів (43,8%).

Такі порушення переважно поєднуються із високим рівнем тривожності та депресії. Це свідчить про потребу більш глибокого вивчення особливостей перебігу перинатального періоду та індивідуального підходу із застосуванням психологічних впливів

З метою більш глибокого аналізу особливостей перебігу вагітності було проведено психометричну діагностику жінок, які звернулися до Центру. З цією метою використано опитувальники та клінічну бесіду, а саме – оцінювання ПКГД та його типів. У даному дослідженні під час оцінювання формування ПКГД виявлено, що чисті типи ПКГД спостерігалися дуже рідко, що, очевидно, пов'язано з визначенням даного показника на ранніх термінах вагітності. За відсутності провідних стверджень, що характеризують ті чи інші ознаки типу ПКГД, визначали комбіновані варіанти (оптимально-тривожний, оптимально-гіпогестогнозичний) та змішані типи. Було прийнято вважати сприятливими щодо перебігу вагітності оптимальний (у тому числі оптимально-тривожний, оптимально-гіпогестогнозичний) та змішані типи, а чисті тривожні, депресивні, ейфоричні і гіпогестогнозичні типи – несприятливими.

Згідно з отриманими результатами, найбільш часто відзначали оптимальний тип ПКГД (508 осіб – 60,47%), який корелював із найбільш сприятливим перебігом вагітності та пологів. Несприятливі чисті типи ПКГД становили 352 (41,90%) спостереження. Найвагомішу частку серед несприятливих типів гестаційної домінанти становив тривожний тип – у 207 спостереженнях (58,81%), гіпогестогнозичний тип відзначено у 77 (21,87%) випадках. Для пацієнток, у яких в ході моніторингу вагітності виявлено плацентарну дисфункцію та її ускладнення, характерним було переважання несприятливих типів ПКГД, що супроводжували весь гестаційний період. Зокрема, слід відзначити переважання тривожного типу у формі чистого (109 осіб – 52,65%) та комбінованого (98 осіб – 47,34%) варіантів. Депресивний та ейфоричний тип у вибірці відзначено в основному тільки у складі комбінованого варіанта приблизно в однакових частках – 32 (9,09%) та 36 (10,23%) спостережень відповідно.

Наступний етап передбачав оцінювання характеру перебігу вагітності та пологів в обстежених жінок із врахуванням сприятливого чи несприятливого типу гестаційної домінанти. Найбільшу увагу заслужують відмінності у частоті передчасних пологів, резистентності до лікування прееклампсії та часті аномалії пологової діяльності і медикаментозної її корекції.

Установлено, що перебіг першої половини вагітності був обтяжений у 253 (71,86%) пацієнток із несприятливими типами ПКГД. Зокрема, найбільш поширеним ускладненням вагітності у I триместрі у пацієнток з несприятливим типом ПКГД було локальне відшарування хоріона (69 осіб – 27,27%) та загроза раннього мимовільного викидня, яка спостерігалась у 98 (38,73%) жінок проти 97 (19,09%) пацієнток групи зі сприятливим типом ПКГД. Ранній гестоз ускладнював вагітність у 78 (30,83%) проти 65 (12,79%) випадків у групі зі сприятливим типом ПКГД. Достовірно частіше визначали анемію вагітних – 95 (37,54%) проти 44 (8,66%) випадків відповідно.

У другій половині вагітності серед ускладнень переважали: загроза передчасних пологів (у 63 – 24,90% проти 42 – 8,28% у групі зі сприятливим типом ПКГД) та прееклампсія (80 – 31,62% проти 61 – 12,00% відповідно; $p < 0,05$). Діагноз плацентарної дисфункції був встановлений майже у 2 рази частіше (114 – 45,05%) ($p < 0,05$). Дистрес плода під час вагітності, що вимагав активної акушерської тактики, зафіксований у 47 (18,57%) випадках, а затримка внутрішньоутробного розвитку плода – у 66 (26,09%) спостереженнях при незначній частці зазначених перинатальних наслідків у групі зі сприятливим типом ПКГД ($p < 0,05$).

Отже, патологічний перебіг періоду вагітності та пологів у жінок групи з несприятливим типом ПКГД спостерігався у 2,8 рази частіше, ніж у жінок групи порівняння. Далеко не всі пологи відбулися через природні пологові шляхи, і відсоток оперативного розродження у 3,5 рази перевищував дані у групі зі сприятливим типом ПКГД (в основному за рахунок показань, зумовлених плацентарною дисфункцією та дистресом плода). Слабкість пологової діяльності, дистопія шийки матки та невдалі спроби корекції пологової діяльності не мають достовірних відмінностей по групах, у той час як гестози різного ступеня тяжкості у 2,6 рази частіше діагностували у пацієнток з несприятливими типами ПКГД. У 2,0 рази частіше відзначена плацентарна дисфункція з об'єктивізованими критеріями порушення матково-плацентарного кровотоку, причому у третині випадків вона супроводжувалася негативними наслідками для плода, зокрема СЗРП та дистресом плода під час вагітності з різним ступенем прояву.

ВИСНОВКИ

Базуючись на отриманих результатах ретроспективного дослідження, було проведено прогностичне оцінювання можливих факторів ризику ускладненого перебігу вагітності у жінок із об'єктивізованими проявами плацентарної дисфункції. Оцінка структури типів психологічної компоненти гестаційної домінанти продемонструвала високий відсоток несприятливих типів ПКГД (практично половина спостережень), а також статистично значущу залежність між особливостями перебігу вагітності та пологів, що мають тісний зв'язок із порушенням плацентарної гестаційними ускладненнями, що його супроводжують (прееклампсія та дистрес плода) та прогресуванням дизадаптації матково-плацентарного кровообігу. Усе це є несприятливим психоемоційним фактором, перш за все у разі діагностування тривожного типу ПКГД, і підвищує ризик та прогресування плацентарної дисфункції у 7,27 рази (OR – 7,27; 95% CI: 4,66–11,35) та вимагає психологічної допомоги вже на преекспланційному етапі.

Отримані дані клініко-анамнестичних особливостей дозволили провести оцінювання значущості основних факторів і прогнозувати ризик плацентарної дисфункції та ускладненого перебігу гестації у жінок з групи високого перинатального ризику. Усе, зазначене вище, дозволяє припустити, що домінування несприятливих типів ПКГД є наслідком дії великої кількості патологічних причин із реалізацією різноманітних, часто перехресних, патофізіологічних шляхів. У більшості випадків це комбінація декількох причин, які можуть діяти одночасно або послідовно.

Отримані результати свідчать про достатність резервів для зменшення кількості випадків негативних перинатальних наслідків, серед яких не тільки ретельне оцінювання акушерського та соматичного анамнезу, але й комплексне клініко-лабораторне обстеження, що дозволяє сформувати групи підвищеного ризику, диференціювати надання психологічної допомоги жінкам та вибудовувати профілактичні заходи та терапевтичну допомогу уже на етапі планування вагітності.

Перспективним є розроблення індивідуальної медико-психологічної програми відповідно до типу психологічного компонента гестаційної домінанти.

Распространенность разных типов психологической доминанты при беременности высокого акушерского и перинатального риска. Особенности акушерских осложнений с учетом психосоматических взаимосвязей
Н.В. Якимчук

Как известно, с момента развития беременности многие женщины отмечают изменения самочувствия, которые формируют клинические проявления астенического симптомокомплекса, что позволяет оценить указанные расстройства как «психосоматическую реакцию на беременность». Частота их колеблется, по данным разных авторов, от 13,7 до 33,3%. Выявлено и доказано их влияние на развитие гестационных осложнений, а проведенный анализ тестирования демонстрирует донозологические психические изменения и у здоровых беременных в 73% наблюдений. Особую ценность имеют исследования, позволяющие прогнозировать успех материнства, что и обосновало цель данного научного поиска.

Цель исследования: установление структуры и частоты типов психологического компонента гестационной доминанты, влияющих на показатели репродуктивных потерь и осложненное течение беременности у женщин группы высокого акушерского и перинатального риска.

Материалы и методы. Экспериментально психодиагностическое исследование проводили на базе Центра сознательного отцовства «Дивия» сплошным методом на добровольной основе с участием женщин, ожидающих рождения ребенка, на разных сроках беременности. Проанализированы данные 840 пациенток, которые наблюдались и проходили родовую подготовку в Центре, и проведено определение типов психологического компонента гестационной доминанты (ПКГД) с использованием клинико-психологического метода И.В. Добрякова «Тест отношения беременной» с установлением типов ПКГД: оптимальный, гипогестогнозический, эйфорический, тревожный, депрессивный. Параллельно с целью уточнения и получения более достоверных данных была использована психодиагностическая «Анкета знакомства» и проективная рисуночная методика «Я и мой ребенок» по Филипповой Г.Г. Интерпретацию полученных результатов проводили по признакам рисунка, которые позволяли отнести самовосприятие беременности и будущего ребенка к тому или иному стилю. При отсутствии ведущих утверждений, характеризующих те или другие признаки типа ПКГД, определяли комбинированные варианты (оптимально-тревожный, оптимально-гипогестогнозический) и смешанные типы. Было принято считать благоприятными для развития беременности оптимальный (в том числе оптимально-тревожный, оптимально-гипогестогнозический) и смешанные типы, а чистые тревожные, депрессивные, эйфорические и гипогестогнозические типы – неблагоприятными. Статистический анализ проведен с использованием лицензионного пакета Stata 12 с расчетом показателя отношения шансов (OR – odds ratio) и 95% доверительного интервала для оценки влияния факторных признаков на патологическое течение беременности.

Результаты. Согласно полученным результатам, наиболее часто

отмечали оптимальный тип ПКГД (60,47%), который коррелирует с наиболее благоприятным течением беременности и родов. Неблагоприятные чистые типы ПКГД составили 352 (41,90%) наблюдения. Весомую долю среди неблагоприятных типов гестационной доминанты составил тревожный тип (58,81%), гипогестогнозический тип отмечено в 21,87% случаев. Для пациенток, у которых в ходе мониторинга беременности диагностирована плацентарная дисфункция и ее осложнения, характерно преобладание неблагоприятных типов ПКГД, которые сопровождали весь гестационный период. В частности, следует отметить преобладание тревожного типа в виде чистого (52,65%) и комбинированного (47,34%) вариантов. Депрессивный и эйфорический типы в выборке отмечено в основном только в составе комбинированного варианта примерно в одинаковых долях – 9,09% и 10,23% наблюдений соответственно. Оценка течения беременности и родов у обследованных женщин с учетом благоприятного и неблагоприятного типов гестационной доминанты позволила установить различия в частоте преждевременных родов, резистентности к лечению преэклампсии и частые аномалии родовой деятельности и медикаментозной ее коррекции. Патологическое течение периода беременности и родов у женщин группы с неблагоприятным типом ПКГД фиксировали в 2,8 раза чаще, процент оперативного родоразрешения в 3,5 раза превышал данные в группе с благоприятным типом ПКГД, гестоз различной степени тяжести в 2,6 раза чаще диагностирован у пациенток с неблагоприятными типами ПКГД. В 2,0 раза чаще отмечена плацентарная дисфункция с объективизированными критериями нарушения маточно-плацентарного кровотока, причем в трети случаев она сопровождалась негативными последствиями для плода, в частности, ЗРП и дистрессом плода во время беременности.

Заключение. Оценка структуры типов психологической компоненты гестационной доминанты продемонстрировала высокий процент неблагоприятных типов ПКГД (41,90%), а также статистически значимую зависимость между особенностями течения беременности и родов, где существует тесная связь с нарушением плацентации, гестационными осложнениями, его сопровождающими (преэклампсия и дистресс плода) и прогрессирование ди-затипации маточно-плацентарного кровообращения. В случае диагностики тревожного типа ПКГД риск и прогрессирование плацентарной дисфункции повышается в 7,27 раза (OR = 7,27; 95% CI: 4,66–11,35), и женщина требует психологической помощи уже на пренатальном этапе.

Полученные результаты говорят о достаточности резервов для уменьшения числа случаев негативных перинатальных исходов, среди которых не только тщательная оценка акушерского и соматического анамнеза, но и комплексное клинико-лабораторное обследование, позволяющее сформировать группы повышенного риска, дифференцировать оказание психологической помощи женщинам и выстраивать профилактические мероприятия и терапевтическую помощь уже на этапе планирования беременности.

Ключевые слова: психологический компонент гестационной доминанты, беременность, преэклампсия, плацентарная дисфункция, прогноз.

Prevalence of different types of psychological dominant during pregnancy at high obstetric and perinatal risk, obstetric complications in the context of psychosomatic relationships
N. V. Yakymchuk

It is known that from the very beginning of pregnancy, many women notice changes in general health state which form the clinical manifestations of asthenic symptom-complex, that allows to assess these disorders as a «psychosomatic reaction to pregnancy». According to different authors, their frequency varies from 13.7 to 33.3%, their influence on the development of gestational complications has been revealed and proved, and the conducted test analysis demonstrates donozological changes in mental health in 73% of healthy pregnant women. The investigations that allow predicting the success of motherhood are very important, and it justifies the purpose of this scientific research.

The objective: was to determine the structure and frequency of the types of psychological component of gestation dominant, affecting reproductive loss and complicated pregnancy rates in women at high obstetric and perinatal risk.

Materials and methods. Experimental psycho-diagnostic research was conducted on the basis of the Centre of Conscious Parenthood «Diviia» on a voluntary basis with women at different stages of pregnancy. The data of 840 patients, who had prenatal training in the Centre, were analysed and the types of psychological component of gestational dominant (PCGD) were determined using the clinical and psychological method of I.V. Dobriakov «Pregnant woman attitude test» with the following type definition of PCGD: optimal, hypogestognostic, euphoric, anxious, depressive. In parallel, with the aim of clarifying and obtaining more reliable data, psychodiagnostic «Dating Questionnaire» and projective drawing method «Me and My Child» by Philippova G.G. were carried out. Interpretation of the results was based on the features of the drawing, which allowed including self-perception of pregnancy and the unborn baby to a particular type. In the absence of the exact statements characterizing certain features of the PCGD, the combined variants (optimally anxious, optimally hypogestognostic) and mixed types were determined. Optimal type was generally considered a favourable one for the course of pregnancy (including optimally anxious, optimally hypogestognostic) and mixed types, while pure anxious, depressive, euphoric and hypogestognostic types were unfavourable. The statistical analysis was performed using

the Stata 12 license pack with the odds ratio (OR) and 95% confidence interval for assessing the influence of factor features on the pathological course of pregnancy.

Results. According to the results, the most popular type of PCGD was the optimal type (60.47%), it correlated with the most favourable course of pregnancy and childbirth. 352 patients (41.90%) belonged to unfavourable pure types of PCGD. The most substantial proportion among the unfavourable types of gestation dominant was the anxious type (58.81%), the hypogestognostic type was noted in 21.87%. In patients who had placental dysfunction and its complications during pregnancy, the prevalence of unfavourable types of PCGD that accompanied the entire gestational period was characteristic. The preponderance of pure anxious type (52.65%) and mixed types (47.34%) was noted. The depressive and euphoric type was mostly noted only in the mixed variant in approximately the same proportions – 9.09% and 10.23% of the observations, respectively. The evaluation of the nature of the course of pregnancy and childbirth in patients, considering the favourable or unfavourable type of gestation dominant, allowed to establish differences in the preterm birth frequency, resistance to treatment of preeclampsia and the proportion of abnormalities in labour and its drug correction. The pathological course of pregnancy and childbirth in women with unfavourable type of PCGD was 2.8 times more frequent, the percentage of operational delivery was 3.5 times higher than in patients with a favourable type of PCGD; gestoses of different severity – 2.6 times more often were diagnosed

in patients with unfavourable types of PCGD. Placental dysfunction with objectified criteria for utero-placental blood flow disorders was 2.0 times more frequent, and in one third of cases, it was accompanied by negative effects on the fetus, in particular FFS and fetal distress during pregnancy.

Conclusions. The evaluation of the structure of the types of the psychological component of the gestation dominant showed a high percentage of unfavourable types of PCGD (41.90%), as well as a statistically significant relationship between the peculiarities of the course of pregnancy and the births that have a close connection with the placental disorder, the gestational complications that accompany it (preeclampsia and fetal distress) and the progression of the disadaptation of utero-placental circulation. In the case of anxious type of PCGD diagnosis, the risk and progression of placental dysfunction increases by 7.27 times (OR – 7.27; 4.66–11.35) and requires psychological help at the preconception stage.

The obtained results indicate the adequacy of the reserves to reduce the number of negative perinatal outcomes, including not only a precise assessment of obstetric and somatic anamnesis, and a comprehensive clinical and laboratory examination that allows to form high-risk groups, differentiate the psychological assistance to women and perform preventive measures and therapeutic care even at the stage of pregnancy planning.

Key words: *psychological component of gestation dominant, pregnancy, preeclampsia, placental dysfunction, prognosis.*

Сведения об авторе

Якимчук Наталья Викторовна – Кафедра акушерства и гинекологии им. И.Д. Ланового Ивано-Франковского национального медицинского университета, 76018, г. Ивано-Франковск, ул. Галицкая, 2

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Блох МЕ. Личностные и социально-психологические характеристики женщин репродуктивного возраста с гинекологической патологией на этапе планирования беременности [диссертация]. – СПб, 2012. – 162 с.
2. Воробей ЛЛ. Сучасні аспекти діагностики та профілактики ускладнень вагітності у жінок з перинатальними втратами в анамнезі. *Сімейна медицина*. 2016;3(65):148–152.
3. Добряков ІВ. Перинатальна психологія. – Питер, 2010. – С. 43 с.
4. Кудінова ВВ. Прогнозування плацентарної недостатності з ранніх термінів

- вагітності із застосуванням систем штучного інтелекту. *Репродуктивне здоров'я жінки*. 2007;4(33):92-94.
5. Ларюшева ТМ, Лебедева ТБ, Баранов АН. Особенности течения беременности и родов у юных женщин. *Журнал акушерства и женских болезней*. 2012;1:106-112.
6. Пенжоян МА, Покровский ВМ, Пенжоян ГА. Оценка эффективности психопрофилактической подготовки беременных к родам. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2010;8(122):155-159.
7. Хазова СА, Золотова ИА. Особенности гестационной доминанты женщин,

- не встающих на учет по беременности. Научно-исследовательская лаборатория психологии совладающего поведения: электронный научный журнал. 2015. Доступно на: <http://www.coping-kostroma.com/index.php/content/articles/63-osobennosti>
8. Шмілик М. Особливості взаємозв'язку рівня сформованості готовності до материнства з типом переживання вагітності. *Педагогіка і психологія професійної освіти*. 2016;1:139-148.
9. Aasheim V, Walderstrom U, Rasmussen S, Schytt E. Experience of childbirth in first-time mothers of advanced age – a

- Norwegian population-based study. *BMC Pregnancy and Childbirth*. 2013;13:53 doi:10.1186/1471-2393-13-53.
10. Kwon MK, Bang KS. Relationship of prenatal stress and depression to maternal-fetal attachment and fetal growth. *J Korean Acad Nurs*. 2011;41(2):276–83. doi: 10.4040/jkan.2011.41.2.276.
11. Nelsen ABV, Waldenström U, Rasmussen S, Hjelmstedt A and Schytt E. Characteristics of first-time fathers of advanced age: a Norwegian population-based study. *BMC Pregnancy and Childbirth*. 2013;3:29 doi:10.1186/1471-2393-13-29.

Статья поступила в редакцию 08.10.2018

Частота дефицита кальцитриола и полиморфизма гена рецепторов витамина D у беременных с плацентарной дисфункцией на фоне перинатального инфицирования

Г.С. Манасова¹, А.А. Зелинский¹, Н.В. Диденкул¹, Н.В. Кузьмин², З.В. Чумак¹

¹Одесский национальный медицинский университет

²КУ «Родильный дом № 5», г. Одесса

Плейотропным внескелетным эффектам кальцитриола, его влиянию на репродуктивную функцию женщины и развитие различных осложнений беременности сегодня посвящается много работ.

Цель исследования: оценка статуса витамина D (VD) и частоты полиморфизма гена, кодирующего его рецепторы, у беременных с плацентарной дисфункцией (ПД) на фоне верифицированного перинатального инфицирования (ВПИ). **Материалы и методы.** Обследовано 40 пациенток с физиологическим течением беременности и 56 беременных с ПД на фоне ВПИ. Методом ИФА в крови определяли уровень общего VD (25(OH)D); для оценки частоты BsmI-полиморфизма гена рецепторов VD использовали ПЦР-диагностику.

Результаты. При ПД достоверно в 1,9 раза чаще диагностируют VD-дефицитный статус – 28,5% против 15,30% (RR=1,42; 95%CI: 1,08–1,87; p<0,05). Средний уровень VD в крови беременных с ПД был достоверно меньшим, чем у женщин с физиологическим течением беременности (31,73 нг/мл против 43,38 нг/мл соответственно; p<0,01).

У беременных с ПД гетерозиготное сочетание аллелей по типу A/G встречается достоверно чаще (71,43%), чем у здоровых беременных (35%) (OR=3,61; 95%CI: 2,01–6,47; критерий χ^2 19,24; p<0,01); у носителей данного типа BsmI-полиморфизма гена VD-рецепторов риск развития ПД увеличивается в 3,6 раза.

Заключение. Плейотропные эффекты VD могут некоторым образом объяснить формирование плацентарной дисфункции, однако необходимо проводить дальнейшие исследования, в том числе в молекулярно-генетическом направлении, что, вероятно, может позволить прогнозировать и предупреждать развитие дисфункции плаценты у определенного контингента женщин.

Ключевые слова: витамин D, кальцитриол, рецепторы, беременность, плацентарная дисфункция, полиморфизм генов.

В структуре заболеваемости и смертности новорожденных инфекционная патология обуславливает от 11 до 55% потерь в мире [1, 10, 11].

В Украине доля внутриутробных инфекций в структуре перинатальной смертности составляет 25–35%. Причиной 80% врожденных пороков развития считается трансплацентарное инфицирование плода [4].

О плейотропных внескелетных эффектах эндокринной системы витамин D / рецепторы витамина D (VD/VDR) и влиянии ее на функциональное состояние репродуктивной системы женщины в последние годы получены важные данные. Наличие VDR в органах и тканях репродуктивной системы (клетках эндометрия, миометрия, в грудной железе, в ткани яичников, в эндотелии сосудов, в клетках трофобласта, в плаценте) обуславливает значимость системы VD/VDR для организма женщины в целом [2, 7, 8, 9, 14].

Выявлено, что неактивная форма VD – 25(OH)D – способна проходить через гематоплацентарный барьер; непосредственно в плаценте вырабатывается фермент CYP27B1, который переводит неактивную форму VD в активную – 25(OH)2D₃ [13].

Другой функциональной особенностью системы VD/VDR являются ее иммуотропные эффекты. Так, кальцитриол участвует в формировании адаптивного иммунитета путем снижения продукции иммуноглобулина G (IgG), оказывает подавляющее действие на пролиферацию и дифференцировку В-лимфоцитов, подавляет активацию ряда провоспалительных цитокинов, в частности, продукцию интерферона- γ (IFN- γ), интерлейкина-2 (IL-2) и фактора некроза опухоли- α (TNF- α). Продукция противовоспалительных цитокинов, таких, как интерлейкины-1, 5, 6 и 10 (IL-4, IL-5, IL-6, IL-10), и пролиферация Т-регуляторных клеток в присутствии VD повышается [7]. Установлено и участие системы VD/VDR в регуляции врожденного иммунитета путем стимуляции хемотаксиса, фагоцитоза; путем активации генов, кодирующих синтез пептидов (дефензина и кателицидина) с антибактериальным действием. Непосредственно в очаге воспаления отмечается повышение уровня активного метаболита VD, что обеспечивает протективный эффект и модулирует локальный иммунитет [3, 5].

Известно, что имеются ассоциации между гиповитаминозом D и неблагоприятными исходами беременности, но нет достаточного количества рандомизированных исследований, подтверждающих необходимость проведения универсальной программы скрининга пациенток во время беременности [12].

Цель исследования: оценка VD-статуса и полиморфизма гена, кодирующего его рецепторы, у беременных с плацентарной дисфункцией на фоне верифицированного перинатального инфицирования (ВПИ).

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Было обследовано 96 беременных, из них 56 пациенток с дисфункцией плаценты (ДП) на фоне ВПИ вошли в основную (I) группу, а 40 пациенток с физиологическим течением беременности – в контрольную (II) группу. Всеми пациентками было предоставлено информированное согласие на проведение обследований.

По возрасту и антропометрическим данным группы были однородными. Средний возраст в группе контроля составил 30,35±3,12 года, пациенток в основной группе – 29,21±4,3 года (p>0,05). Индекс массы тела (ИМТ) у пациенток основной группы соответствовал 22,2±1,7 условных единиц (у.е.), а в группе контроля – 22,8±1,93 у.е. (p>0,05).

В основной группе первородящими были 71,43%, в контрольной – 55,00% (p<0,05), повторнородящими (2-е и 3-и роды) – 28,57% и 45,00% соответственно по группам (p<0,05).

Акушерско-гинекологический анамнез у пациенток основной группы характеризовался рядом особенностей и достовер-

но большей частотой гинекологических заболеваний. Так, на наличие бесплодия длительностью 2–4 года указали 21,43% пациенток из основной группы и 10% женщин из группы контроля, что меньше в 2,1 раза ($F=0,049$; $p<0,05$; $\chi^2=2,19$).

По 3,57% беременных из основной группы указали на наличие синдрома склерополикистозных яичников, догравидарной гипоплазии матки, синдрома Ашермана, тогда как в контрольной группе таких пациенток не отмечено ($p<0,001$). Воспалительные заболевания придатков матки (ВЗПМ) фиксировали у 10,71% женщин из основной группы и у 2,5% – из группы контроля ($p<0,001$).

У 26,79% и у 5,00% беременных основной и контрольной групп были диагностированы фоновые заболевания шейки матки ($F=0,0003$; $\chi^2=7,6$; $p<0,01$); у 10,71% пациенток основной группы диагностирована миома матки, в группе контроля таких пациенток не отмечено ($F=0,002$; $p<0,05$; $\chi^2=4,57$).

Кроме того, у 14,29% и у 12,5% женщин соответственно I и II групп имелся рубец на матке после предыдущего кесарева сечения ($p>0,05$); 28,57% женщин из основной и 2,50% из контрольной группы указали на невынашивание ($F=0,0008$; $\chi^2=10,88$; $p<0,01$).

Общеклиническое обследование и специальные обследования по оценке состояния фетоплацентарного кровообращения и внутриутробного плода проводили в соответствии с требованиями нормативных документов.

Верификацию перинатального инфицирования осуществляли, как минимум, двумя видами исследований: использовали методы бактериоскопического, бактериологического, иммуноферментного анализа (ИФА) и генетического исследования – полимеразной цепной реакции (ПЦР). При выявлении специфических иммуноглобулинов в крови беременных в диагностически значимом титре в динамике проводили повторное исследование «парных сывороток» с определением avidности и аффинности антител с последующей консультацией у врача-инфекциониста.

Ультразвуковое обследование с проведением фето- и плацентометрии, Doppler-оценка кровотока в предусмотренные клиническими протоколами сроки беременности и/или по показаниям позволяли оценить функциональное состояние фетоплацентарного комплекса; также применяли актографический тест, кардиотокографию и оценку биофизического профиля плода.

Определение VD-статуса проводили при установлении диагноза «плацентарная дисфункция» (ПД) во II и III триместрах беременности, что явилось основанием для выделения групп I-А и I-Б. У 22 (39,29%) беременных ПД была диагностирована во II триместре беременности (группа I-А), у 34 (60,71%) пациенток – в III триместре (группа I-Б).

Методом иммуноферментного анализа (ИФА) в сыворотке крови по уровню основного циркулирующего метаболита VD – 25(OH)D определяли статус витамина D. Методом ПЦР с детекцией результатов в режиме реального времени и анализом кривых плавления оценивали частоту BsmI-полиморфизма гена VDR (rs1544410). ДНК выделяли с помощью комплекта реагентов «проба-рапид-генетика», «ДНК-технология» (Россия). Для ПЦР-диагностики использовали детектирующий амплификатор ДТ-96 (ООО «НПО ДНК-Технология», Россия).

Статистическую обработку полученных данных осуществляли с помощью программы Biostat 6.0.: в основу расчета достоверности полученных результатов легло определение непараметрического критерия Манна–Уитни.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Диагностика перинатального инфицирования основывалась на ряде прямых и косвенных признаков. Во-первых, у ряда пациенток из основной группы в анамнезе отмечены

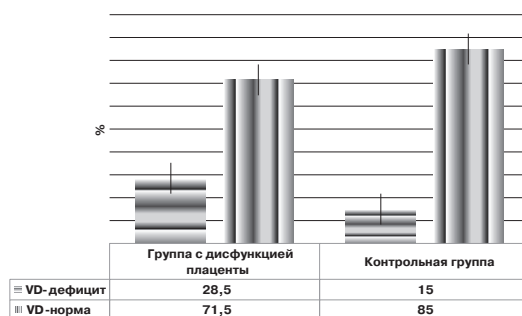


Рис. 1. Удельный вес пациенток с VD-дефицитным статусом среди беременных с дисфункцией плаценты и с физиологическим течением беременности, %



Рис. 2. Уровень общего метаболита витамина D в крови беременных с дисфункцией плаценты и у женщин с физиологическим течением беременности, нг/мл

хронические воспалительные заболевания, которые могли оказывать определенное влияние на течение беременности.

Так, на наличие хронических заболеваний пищеварительного тракта (гастрит, холецисто-панкреатит) указали 5,36% беременных из основной группы и 2,5% – из группы контроля ($F=0,44$; $p<0,05$). У 37,5% и у 15% женщин из I и II групп соответственно (в 2,5 раза чаще, $F=0,0006$; $p<0,05$) выявлен хронический пиелонефрит; у 14,29% из них во время беременности отмечено обострение заболевания. В основной группе 30,36% женщин переболели ОРВИ во время беременности, в группе контроля – 7,5% ($F=0,00004$; $p<0,05$), что достоверно меньше. Инфицирование урогенитального тракта (бактериальный вагиноз, вагиниты смешанной этиологии) диагностировали в 5 раз чаще (64,29% против 12,5%; $F=0,0001$; $p<0,05$) у пациенток I группы. Инфицирование группой TORCH-инфекций (HSV, CMV, Toxoplasma gondii) было диагностировано только в основной группе и составило 5,36%, из них у 1,78% были выявлены IgM, что характерно для первичного инфицирования, у 3,57% определяли IgG низкой avidности.

По данным УЗИ были выделены косвенные признаки наличия воспалительного процесса в маточно-плацентарно-плодовой системе. Низкая плацентация достоверно чаще была диагностирована у беременных с ПД – 26,79%, чем в группе контроля – 7,5% ($F=0,0006$; $p<0,05$); гипертрофию плаценты отмечали соответственно у 10,71% и 2,5% пациенток ($F=0,0245$; $p<0,05$). О воспалительных изменениях в амниотической оболочке свидетельствовали многоводие (21,43% и 7,5% соответственно; $F=0,015$; $p<0,05$) и маловодие (39,29% и 5,00% соответственно; $F=0,00001$; $p<0,05$), частота которых была достоверно – соответственно в 3 и 7 раз больше у бере-

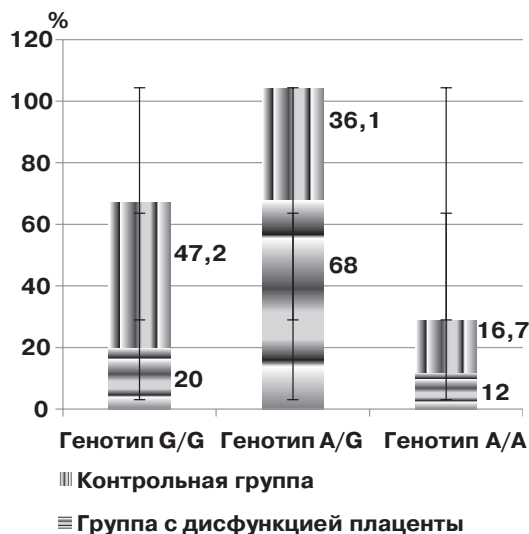


Рис. 3. Частота аллельных вариантов (генотипов) BsmI-полиморфизма гена, кодирующего рецепторы VD, при физиологическом течении беременности и при плацентарной дисфункции, %

менных с ПД. Вентрикуломегалия, которая является одним из косвенных признаков инфицирования ФПК, была выявлена у 10,71% внутриутробных плодов женщин из основной группы. У 10,71% беременных основной группы ПД реализовалась в синдром задержки развития внутриутробного плода (СЗРП).

Определение уровня кальцидиола в крови беременных позволило выделить в обследуемых группах пациенток с VD-дефицитным статусом (VDDS), которых в группе с ПД было достоверно в 1,9 раза больше – 28,5% против 15,30% (RR=1,42; 95%CI: 1,08–1,87; p<0,05; рис. 1).

Средний показатель витамина D в крови беременных с ПД равнялся 31,73 нг/мл и был достоверно меньшим, чем у женщин с физиологическим течением беременности – 43,38 нг/мл (p<0,01) (рис. 2). В контрольной группе пациенток с VDDS выявлено не было, тогда как в основной группе у 50% беременных уровень 25(OH)D был ниже 20 нг/мл (RR=3,0; 95%CI: 2,39–3,76).

Анализ распределения генотипов BsmI-полиморфизма гена, кодирующего рецепторы VD, показал, что у беременных с ПД гетерозиготное сочетание аллелей по типу A/G встречается достоверно чаще (71,43%), чем у здоровых беременных (35%) (OR=4,56; 95%CI: 2,51–8,25; критерий $\chi^2=20,88$; p<0,01). Это увеличивает риск развития ПД у носителей данной аллели в 3,7 раза (рис. 3). Достоверных различий в полиморфизме генов VD-рецепторов в сочетании аллельного варианта A/A в сравниваемых группах выявлено не было (10,71% и 20% соответственно в основной и контрольной группах; p>0,05). Гомозиготное носительство аллели типа G/G выявлено у 45% здоровых беременных, тогда как при ПД данный генотип выявлен только в 17,86% случаев (p<0,01).

Необходимо отметить, что среди 28,5% пациенток с VDDS из основной группы частота гетерозиготного аллельного варианта A/G составила 87,5%, но ни у одной из этих пациенток не выявлено гомозиготной аллели A/A (рис. 4). Напротив, у пациенток из группы женщин с физиологическим течением беременности и VDDS в 83,3% случаев выявлен вариант аллельного сочетания G/G. Наличие у этих беременных VDDS не привело к развитию ПД (RR=9,0; 95%CI: 5,34–15,18; $\chi^2=157,14$; p<0,01), что позволяет предполагать, что аллельное гомозиготное сочетание генов VDR типа G/G может иметь протективный характер.

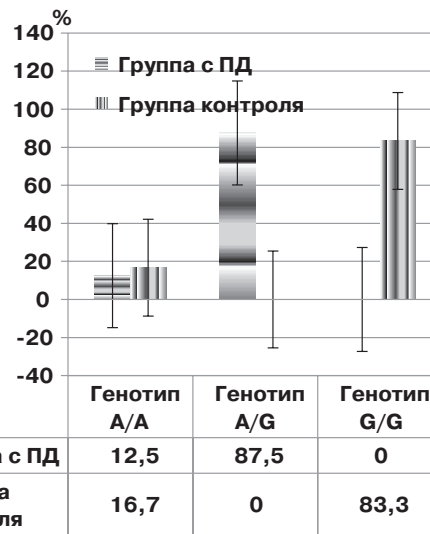


Рис. 4. Частота аллельных вариантов генов, кодирующих VDR, у беременных с дефицитом VD в обследуемых группах, %

ВЫВОДЫ

Результаты проведенного исследования VD-статуса и частоты аллельных вариантов BsmI-полиморфизма гена, кодирующего рецепторы кальцитриола, у беременных с дисфункцией плаценты на фоне верифицированного перинатального инфицирования и у беременных с физиологическим течением беременности позволяют сделать следующие выводы.

У женщин с недостаточным уровнем витамина D в крови достоверно чаще наблюдается осложнение беременности плацентарной дисфункцией (ПД). При формировании дисфункции плаценты на фоне верифицированного перинатального инфицирования удельный вес пациенток с дефицитом VD в 1,86 раз больше, чем при физиологическом течении беременности (28,5% против 15,3% соответственно; RR=1,42; 95%CI: 1,08–1,87).

Средний уровень витамина D в крови беременных с дисфункцией плаценты на фоне перинатального инфицирования достоверно ниже, чем при физиологическом течении беременности (31,73 нг/мл и 43,38 нг/мл соответственно; p<0,05).

В условиях недостаточности или дефицита кальцитриола у женщин с полиморфизмом гена VD-рецепторов по типу аллельного варианта A/G риск реализации перинатального инфицирования и формирования ПД возрастает в 3,61 раза (OR=3,61; 95%CI: 2,01–6,47; $\chi^2=19,24$; p<0,01).

У женщин – носителей гомозиготного аллельного варианта G/G гена, кодирующего VDR, риск осложнения гестационного процесса ПД, несмотря на недостаточность или дефицит кальцитриола, незначителен (RR = 9,0; 95%CI: 5,34–15,18; $\chi^2=157,14$; p<0,01).

Показатель критерия Пирсона при различных аллельных вариантах (A/G – $\chi^2 = 20,88$ и G/G – $\chi^2 = 16,71$) дает возможность говорить о наличии достоверных различий между генотипами у пациенток с дефицитом кальцитриола и ПД; вероятно, это может быть использовано для прогнозирования развития ПД при гетерозиготном A/G -аллельном варианте гена VDR.

Таким образом, плейотропные эффекты витамина D могут некоторым образом объяснить формирование ПД, однако необходимо проводить дальнейшие исследования, в том числе в молекулярно-генетическом направлении, что, вероятно, может позволить прогнозировать и предупреждать развитие ПД у определенного контингента женщин.

Частота дефіциту кальцитріолу і поліморфізму гена рецепторів вітаміну D у вагітних з плацентарною дисфункцією на тлі перинатального інфікування
Г.С. Манасова, О.О. Зелінський, Н.В. Диденкул, Н.В. Кузьмін, З.В. Чумак

Frequency of calcitriol deficiency and polymorphism of Vitamine D receptors gene in pregnant women with placental dysfunction and perinatal infection
G.S. Manasova, N.V. Didencul, N.V. Kuzmin, Z.V. Chumak

Плейотропним позаскелетним ефектам кальцитріолу та його впливу на функціональний стан репродуктивної системи жінки і розвиток різних ускладнень гестаційного процесу сьогодні присвячуються багато робіт.

Мета дослідження: оцінювання статусу вітаміну D (VD) і поліморфізму гена, що кодує його рецептори, у вагітних з плацентарною дисфункцією (ПД) на тлі верифікованого перинатального інфікування (ВІІ).

Матеріали та методи. Обстежено 40 пацієнок з фізіологічним перебігом вагітності (група контролю) та 56 вагітних з ПД на тлі ВІІ (основна група). Методом ІФА у крові визначали рівень загального вітаміну D (25 (ОН) D); для оцінювання частоти BsmI-поліморфізму гена рецепторів VD (VDR) використовували ПЛІР-діагностику.

Результати. При ПД достовірно частіше, в 1,9 разу, діагностують VD-дефіцитний статус – 28,5% проти 15,30% (RR=1,42; 95% CI: 1,08–1,87; p<0,05). Середній рівень VD у крові вагітних з ПД був достовірно менший, ніж у жінок з фізіологічним перебігом вагітності (31,73 нг/мл проти 43,38 нг/мл відповідно; p<0,01).

У вагітних з ПД гетерозиготне поєднання алелів за типом A/G діагностують достовірно частіше (71,43%), ніж у здорових вагітних (35%) (OR=3,61; 95%CI: 2,01–6,47; критерій χ^2 19,24; p<0,01); у носіїв даного типу BsmI-поліморфізму гена VD-рецепторів ризик розвитку ПД збільшується у 3,6 разу.

Заключення. Плейотропні ефекти вітаміну D можуть деяким чином пояснити формування плацентарної дисфункції, проте необхідно проводити подальші дослідження, у тому числі у молекулярно-генетичному напрямку, що, ймовірно, може дозволити прогнозувати розвиток дисфункції плаценти у певного контингенту жінок.

Ключові слова: вітамін D, кальцитріол, рецептори, взаємність, плацентарна дисфункція, поліморфізм генів.

The pleiotropic extra-skeletal effects of calcitriol and its effect on the development of pregnancies various complications are now devoted to many researches.

The objective: to evaluate the vitamin D status and frequency of polymorphism of the VD receptor's (VDR) gene in pregnant women with placental dysfunction (PD) and verified perinatal infection (VPI).

Materials and methods. There were 40 patients with a physiological pregnancy and 56 pregnant women with PD on the VPI background examined.

The level of total VD in serum was determined by immunoassay; by polymerase chain reaction were assessed the frequency of the BsmI-polymorphism (A>G, rs1544410) of the VDR gene.

Results. In patients with PD, a vitamin D-deficiency status is diagnosed more frequently – 28.5% VS 15.30% (RR=1.42; 95%CI: 1.08–1.87; p<0.05). The level of VD in serum of women with PD is lower than in women with a physiological pregnancy (31.40±8.6 ng/ml VS 43.54±11.20 ng/ml, p<0.01).

In women with PD (71.43%), the heterozygous combination of A / G-type alleles was identified more often than in healthy pregnant women (35%) (OR=3.61; 95%CI: 2.01–6.47; χ^2 19.24; p<0.01); in carriers of this type of BsmI-polymorphism of the VDR gene, the risk of PD increases 3.6-fold.

Conclusions. The formation of PD of the pleiotropic effects of vitamin D can be explained particularly, but further research is necessary, including in the molecular genetic direction, which are likely to help in preventing the development of placental dysfunction in a some group of women.

Key words: vitamin D, calcitriol, receptors, pregnancy, placental dysfunction, gene polymorphism.

Сведения об авторах

Манасова Гульсым Серикбаевна – Кафедра акушерства и гинекологии № 2 Одесского национального медицинского университета, 65009, г. Одесса, ул. Маршала Говорова, 28; тел.: (050) 502-70-58. E-mail: gulsymmanasova@gmail.com

Зелинский Александр Алексеевич – Кафедра акушерства и гинекологии № 2 Одесского национального медицинского университета, 65009, г. Одесса, ул. Маршала Говорова, 28; тел.: (066) 220-20-59

Диденкул Наталья Васильевна – Кафедра акушерства и гинекологии № 2 Одесского национального медицинского университета, 65009, г. Одесса, ул. Маршала Говорова, 28; тел.: (093) 844-67-66. E-mail: didenkunatalya@gmail.com

Кузьмин Наталья Васильевна – КУ «Родильный дом № 5», 65009, г. Одесса, ул. Маршала Говорова, 28; тел.: (097) 686-82-36. E-mail: tata.od.us@ukr.net

Чумак Зинаида Васильевна – Кафедра акушерства и гинекологии № 2 Одесского национального медицинского университета, 65009, г. Одесса, ул. Маршала Говорова, 28; тел.: (067) 116-73-59. E-mail: chumakdoc@gmail.com

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Внутритрубная инфекция: современное состояние проблемы / Н.М. Подзолкова, М.Ю. Скворцова, Н.И. Мельникова, И.Ф. Острейков // Акушерство и гинекология. – 2009. – № 3. – С. 27–32
2. Калиниченко С.Ю. Витамин D и репродуктивное здоровье женщин / С.Ю. Калиниченко и др. // Проблемы репродукции. – 2016. – № 4. – С. 28–36.
3. Мальцев С.В. Роль Витамина D в регуляции иммунной системы / С.В. Мальцев, Н.В. Рылова, А.В. Жолнинский // Практическая медицина. – 2017. – № 5 (106). – С. 11–14.
4. Профилактика перинатальных инфекций и их последствий у беременных / Ю.В. Давыдова // Репродуктивная эндокринология. – 2013. – № 3 (11). – С. 17–35.
5. Agier J. Cathelicidin impact on inflammatory cells. / J. Agier, M. Efenberger, E. Brzezińska-Błaszczuk // Central-European Journal of Immunology. – 2015. – Vol. 40, № 2. – P. 225–235.
6. Barrera D. Calcitriol affects hCG gene transcription in cultured human syncytiotrophoblasts. / D. Barrera // Reprod. Biol. Endocrinol. – 2008. – Vol. 6, № 3. – P. 1–8.
7. Cantoria M.T. Vitamin D and 1,25(OH)2D Regulation of T cells. / M.T. Cantoria, L. Snyder, Y.D. Lin, L. Yang. // Nutrients. – 2015. – Vol. 7, № 4. – P. 3011–3021.
8. DeLuca H.F. Overview of general physiologic features and functions of vitamin D / H.F. DeLuca // Am. J. Clin. Nutr. – 2004. – Vol. 80. – P. 1689–1696.
9. Javorskia I.N. Vitamin D receptor (VDR) polymorphisms are associated to spontaneous preterm birth and maternal aspects / I.N. Javorskiabetal. // Gene Volume. – 2017. – Vol. 642. – P. 58–63.
10. Management of Perinatal Infections // Australasian society for infectious diseases. – 2014; ACOG Guidelines at a Glance: Key points about 4 perinatal infections. – 2015.
11. Perinatal infections transmitted by them other to her infant // Pan American Health Organization / World Health Organization (PAHO/WHO). – 2008.
12. Rostami M. Effectiveness of prenatal vitamin D deficiency screening and treatment program: a stratified randomized field trial / M. Rostami et al. // The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, jc.2018 00109, Режим доступа : https://doi.org/10.1210/jc.2018-00109
13. Torne-Lyman A. Vitamin D during pregnancy and maternal, neonatal and infant health outcomes: a systematic review and meta-analysis. / A. Torne-Lyman, W.W. Fawz. // Paediatr. Perinat. Epidemiol. – 2012. – Vol. 26. – P. 23.
14. Wacker M. Vitamin D – Effects on Skeletal and Extraskeletal Health and the Need for Supplementation / M. Wacker, M.F. Holick // Nutrients. – 2013. – Vol. 5, № 1. – P. 111–148.

Статья поступила в редакцию 06.10.2018

Досвід застосування препарату Глутоксим у хворих із доброякісними та пограничними епітеліальними пухлинами яєчників після виконання консервативного хірургічного лікування

А.А. Суханова, М.Ю. Єгоров

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

Мета дослідження: підвищення ефективності лікування хворих з доброякісними і пограничними епітеліальними пухлинами яєчників (ЕПЯ) після виконаних консервативних операцій на підставі визначення групи високого ризику рецидиву і малігнізації за даними молекулярного профілю експресії маркерів p53, Ki-67, рецепторів естрогенів (ER), CD34 та E-кадгерину і включення до комплексної протирецидивної терапії імуномодульовального препарату Глутоксим.

Матеріали та методи. Було проведено клінічне обстеження 60 пацієток репродуктивного віку з ЕПЯ, яким виконували органозберігальне хірургічне лікування (основна група). З цих 60 пацієток у 30 жінок (підгрупа I) діагностували доброякісні ЕПЯ (ДЕПЯ), в інших 30 жінок (підгрупа II) – пограничні ЕПЯ (ПЕПЯ) Ia та Ib стадій за FIGO. У видалених пухлинах після рутинного патогістологічного дослідження визначали молекулярний профіль за допомогою імуногістохімічного визначення білка-регулятора апоптозу p53, індексу проліферації (PI) за експресією Ki-67, рецепторів до естрогенів – ER, щільності мікросудин за експресією CD34 та білка міжклітинної адгезії E-кадгерину. На підставі даних визначення молекулярного профілю видалену пухлину відносили до групи високого або низького ризику рецидиву і малігнізації. Пацієткам з групи високого ризику рецидиву і малігнізації за даними молекулярного профілю до складу комплексної протирецидивної терапії включали імуномодульовальний препарат Глутоксим – внутрішньом'язово щодня по 10 мг протягом 2 тиж з повторенням курсу через кожні півроку протягом 3 років.

До групи контролю увійшли 64 пацієтки з ДЕПЯ і ПЕПЯ, яким виконували консервативне хірургічне лікування без призначення протирецидивного лікування у подальшому.

Результати. Під час дослідження молекулярного профілю було встановлено, що високий ризик рецидиву та малігнізації мають ЕПЯ з показниками експресії p53 ($IM \geq 15\%$), високою проліферативною активністю клітин за експресією Ki-67 ($PI \geq 10\%$), низькою рецесією естрогенів ($IM ER < 49,5\%$), високою щільністю мікросудин за експресією CD34 ($IM \geq 40$ мс/мм²), низьким рівнем міжклітинної адгезії за експресією E-кадгерину ($IM < 59\%$). Молекулярний профіль, що характеризує високий ризик рецидиву і малігнізації, в абсолютній переважній більшості випадків був власний ПЕПЯ.

Призначення комплексного протирецидивного лікування з включенням імуномодульовального препарату Глутоксим (внутрішньом'язово щодня по 10 мг протягом 2 тиж) після виконання щадного консервативного хірургічного лікування з повторенням курсу через кожних півроку у хворих групи високого ризику рецидиву і малігнізації за даними молекулярного профілю дозволило знизити рецидиви ЕПЯ до 6,7% у хворих основної групи порівняно з 20,3% – у групі контролю протягом трьох років катаместичного спостере-

ження пацієток. Різниця статистично вірогідна ($p < 0,05$).

Заключення. З метою запобігання випадкам рецидиву і малігнізації у пацієток з ЕПЯ групи високого ризику рецидиву і малігнізації за даними молекулярного профілю після проведення органозберігального щадного хірургічного лікування з метою збереження їхньої репродуктивної функції рекомендовано включення до комплексної протирецидивної терапії імуномодульовального препарату Глутоксим – внутрішньом'язово щодня по 10 мг протягом 2 тиж з повторенням курсу через кожних півроку протягом 3 років.

Ключові слова: доброякісні епітеліальні пухлини яєчників, пограничні епітеліальні пухлини яєчників, високий ризик рецидиву і малігнізації, протирецидивна терапія, репродуктивна функція, Глутоксим.

Епітеліальні пухлини яєчників (ЕПЯ) є найбільш поширеною групою пухлин яєчників, що гістогенетично походять з поверхневого епітелію яєчників, інклюдують кіст та, за даними деяких авторів, епітелію маткових труб. Питома вага ЕПЯ становить близько 70% новоутворень даної локалізації [13, 17, 24]. Більшість новоутворень яєчників є доброякісними (ДЕПЯ), вони становлять не менше 75% від усіх істинних ПЯ [2, 13]. Пограничні ЕПЯ (ПЕПЯ) займають проміжне положення між доброякісними цистаденомами і раком яєчників; ці пухлини можуть поширюватися серозними оболонками, рецидивувати та метастазувати, але позбавлені інвазивного росту; не менше 1/3 ПЕПЯ діагностують у хворих до 40 років [12, 19, 20, 25].

Сучасні рекомендації передбачають широке застосування органозберігальних щадних операцій для таких пацієток, незважаючи на те що ризик рецидиву пограничної пухлини підвищується у 2–4 рази порівняно з операціями традиційних об'ємів. До рецидивів схильні також і доброякісні пухлини яєчників. У середньому протягом двох років імовірність рецидиву ДЕПЯ може сягати від 9 до 25% після консервативного видалення новоутворення [6, 26]. Застосування щадних хірургічних методик в об'ємі лапароскопічної цистектомії, резекції сальника при стадії Ia або двобічної лапароскопічної цистектомії, резекції сальника, множинній біопсії очеревини при стадії Ib ПЕПЯ дозволяє ефективно зберегти остаточний фолікулярний резерв та відновити репродуктивну функцію пацієтки у майбутньому. Відомостей щодо медикаментозного протирецидивного лікування після консервативного хірургічного лікування хворих з ДЕПЯ та початковими стадіями ПЕПЯ майже немає.

Відомо, що підґрунтям для будь-якого новоутворення яєчника є імунні порушення [16]. Імунна система завжди реагує на появу пухлинної тканини та розвиває нормальну імунну відповідь, формуючи антибластомні імунні фактори, до яких належать клітинні Т-лімфоцити-кілери, ЕК та К-клітини, ак-

тивовані макрофаги, гуморальні фактори – специфічні антигена IL-1, IL-2, фактор некрозу пухлини, інтерферони [7]. Однак пухлина, що розвивається, постійно вислизає з-під імунологічного нагляду завдяки факторам її імунорезистентності, до яких належать експресія на поверхні клітин рецепторів до різноманітних ростових чинників, набуття резистентності до апоптозу, втрата рецептора до фактора некрозу пухлини тощо [1, 7, 8].

Пригнічення Т-клітинної ланки імунітету може призвести до накопичення пухлинних клітин та перешкоджати їхній своєчасній елімінації, а високий рівень циркулюючих імунних комплексів зумовлений недостатністю гуморальних факторів імунітету, що свідчить про вираженість імунологічних перебудов [16].

Вивчення функціонального стану клітин при доброякісних пухлинах та пухлиноподібних утвореннях яєчника виявило дисфункцію імунної системи, що проявляється достовірними функціональними змінами як на системному, так і на локальному рівні [3, 5, 14], у зв'язку з чим актуально постає питання необхідності та доцільності застосування у комплексній терапії даних захворювань імуноотропних препаратів [4, 11, 16, 18].

Фундаментальною новою стратегією під час лікування новоутворень яєчника є спроба модуляції природного захисту організму для посилення дії антибластомних факторів імунної системи, що відіграють роль у поділі та диференціюванні клітин.

Глутоксим – лікарський препарат нового класу тіопоетинів, що регулює процеси тіолового обміну, синтетичний аналог природного антиоксиданту – глутатіону.

Серед численних клінічних ефектів Глутоксиму слід виділити його протипухлинну активність. Препарат діє на клітину диференційовано: з одного боку, здійснює захисний вплив на нормальні клітини (імунної системи, кровотворних органів), з другого боку – ініціює процес елімінації з організму генетично дефектних клітин (пухлинних, заражених вірусами) [10]. Очевидно, всі ці ефекти мають істотне значення в реалізації протипухлинної дії препарату. Елімінація пухлинних клітин здійснюється за рахунок відновлення їхньої порушеної здатності до програмованої клітинної загибелі – апоптозу. Це відбувається завдяки посиленню синтезу індуктора апоптозу – білка р53, а також за допомогою впливу на каскад фосфопротеїнази Ras-сигнального шляху (ключової системи регуляції імунітету, клітинного ділення і апоптозу, яка залежить від стану окисно-відновних процесів у клітині) [23].

Що стосується протипухлинної дії даного препарату, то велике значення мають стимуляція імунітету, а також захисна дія на клітини печінки, нирок і кісткового мозку. Ці ефекти зумовлені стимуляцією синтезу низки цитокінів та еритропоєтину, відтворенням дії інтерлейкіну-2 (IL-2). Препарат не токсичний, практично не справляє побічних ефектів (описані випадки виникнення гіпертермії). Глутоксим індуктує вироблення природних захисних пептидів організму, наших природних антибіотиків (дефенсин, кателіцидини). Катіонні пептиди володіють також цитотоксичною активністю щодо пухлинних клітин [9].

Мета дослідження: підвищення ефективності лікування хворих з ДЕПЯ і ПЕПЯ після виконаних консервативних операцій на підставі визначення групи високого ризику рецидиву і малігнізації за даними молекулярного профілю експресії маркерів р53, Ki-67, рецепторів естрогенів (ER), CD34 та E-кадгерину та включення до комплексної протирецидивної терапії імуномодулювального препарату Глутоксим.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Було проведено клінічне обстеження 60 пацієнток репродуктивного віку з ЕПЯ, яким виконували органо-

зберігальне хірургічне лікування. З цих 60 пацієнток у 30 жінок (підгрупа I) діагностували ДЕПЯ, в інших 30 жінок (підгрупа II) – ПЕПЯ Ia та Ib стадій за FIGO. У видалених пухлинах після рутинного патогістологічного дослідження визначали молекулярний профіль за допомогою імуногістохімічного визначення білка-регулятора апоптозу р53, індексу проліферації за експресією Ki-67, рецепторів до естрогенів – ER, щільності мікросудин (ЩМС) за експресією CD34 та білка міжклітинної адгезії E-кадгерину. На підставі даних визначення молекулярного профілю видалену пухлину відносили до групи високого або низького ризику рецидиву і малігнізації.

Імуногістохімічне визначення експресії маркерів проліферації, регуляторів клітинного циклу (р53, Ki-67), ER, маркерів ангиогенезу (CD34/ ЩМС), білка міжклітинної адгезії (E-кадгерину) проводили з використанням стандартного стрептавідин-біотин-пероксидазного методу на гістологічних зрізах, виготовлених з парафінових блоків пухлин після їхньої фіксації у 10% розчині нейтрального формаліну. Зрізи товщиною 4–5 мікрон були монтовані на скельця Super Frost Plus (Німеччина). Реакцію проводили з дотриманням загальноприйнятих умов та алгоритму дослідження. Як первинні антигена використовували МКАТ, специфічні до зазначених вище протеїнів.

Для перевірки специфічності взаємодії антитіл і, таким чином, отримання достовірних результатів, кожного разу під час проведення імуногістохімічних досліджень ставили контрольні реакції. Як позитивний контроль використовували препарати зі зрізами тканин, у яких було встановлено гіперекспресію певного маркера. За негативний контроль брали паралельні зрізи пухлин яєчника, на які не наносили МКАТ. У кожному гістологічному препараті аналізували експресію маркера у 1000 пухлинних клітин, визначаючи кількість імунопозитивних та імунонегативних клітин у відсотках та враховуючи ступінь експресії маркера (сильний, помірний, слабкий). Оцінювання експресії досліджених маркерів проводили за наступними критеріями:

- 1) пухлини вважали р53-позитивними та ER-позитивними, якщо кількість клітин, у ядрах яких виявляли зазначені білки, була більшою за 5%;
- 2) пухлини вважали E-кадгеринпозитивними, якщо мембранна та цитоплазматична реакції були наявні у більше ніж 20% клітин;
- 3) індекс проліферації (ІП), який характеризує проліферативний потенціал пухлинних клітин, визначали за кількістю Ki-67 позитивно забарвлених ядер, виражених у відсотках: ІП < 10,0% – низька проліферативна активність, ІП ≥ 10,0% – високий рівень проліферації, згідно з даними літератури [15, 21, 22].

Оцінювання ЩМС у пухлинах яєчника проводили шляхом підрахунку кількості судин у 10 полях зору світлового мікроскопа на загальній площі 6,25 мм² при збільшенні ×160 (розмір одного поля зору обмежувався вимірювальною квадратною сіткою з площею 0,625 мм²). Кількість мікросудин на 1 мм² площі пухлини вираховували за формулою:

$$\text{ЩМС} = n / 6,25 \text{ мм}^2$$

де n – загальна кількість судин на 10 полів зору мікроскопа; 6,25 – площа десяти полів зору (мм²).

Крім загальної кількості судин для коректної інтерпретації результатів, ми визначали середні дані і медіану (МЕ) ЩМС. Остання дорівнювала 40 судинам на 1 мм². Спираючись на ці дані, ми вважали ЩМС, меншою за МЕ, – низькою, а ЩМС ≥ 40 судин на 1 мм² – високою.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

У результаті проведеного нами імуногістохімічного дослідження експресії білка р53 було визначено, що цей білок

Розподіл ЕПЯ за експресією білка р53

Експресія р53 (ME=15%)	Група хворих			
	ДЕПЯ, n=30		ПЕПЯ, n=30	
	Абс. число	%	Абс. число	%
Висока	3	10	29**	96,7
Низька	16	53,3	1**	3,3
Відсутня	11	36,7	-	-

Примітки: 1) n – кількість пацієнтів; 2) ** – показник у групі ПЕПЯ вірогідно відрізняється від показників у групі ДЕПЯ (p<0,01).

Таблиця 2

Розподіл ЕПЯ за експресією Ki-67

Експресія Ki-67	Група хворих			
	ДЕПЯ, n=30		ПЕПЯ, n=30	
	Абс. число	%	Абс. число	%
Висока (IP≥10%)	1	3,3	6	20
Низька (IP<10%)	29*	96,7	24	80

Примітки: 1) n – кількість пацієнтів; 2) * – показник у групі ДЕПЯ вірогідно відрізняється від показників групи ПЕПЯ (p<0,05).

Таблиця 3

Розподіл ЕПЯ за експресією ER

Експресія ER	Група хворих			
	ДЕПЯ, n=30		ПЕПЯ, n=30	
	Абс. число	%	Абс. число	%
Висока (ER ≥49,5%)	20**	66,7	10	33,3
Низька (ER <49,5%)	8	26,7	16*	53,3
Відсутня	2	6,7	4	13,3

Примітки: 1. n – кількість пацієнтів; 2. * – показник у групі ПЕПЯ вірогідно відрізняється від показників групи ДЕПЯ (p<0,05); 3. ** – показник у групі ДЕПЯ вірогідно відрізняється від показників групи ПЕПЯ (p<0,01).

локалізувався у клітинах виключно інтрануклеарно. Позитивну імуногістохімічну реакцію з цим білком виявляли у формі гранул коричневого забарвлення у ядрах клітин різного ступеня інтенсивності (від світло- до темно-коричневого) (мал. 1).

У клітинах ЕПЯ експресія р53 була неоднорідною, з індивідуальними коливаннями від 0 до 70%. Індекс мітки (ІМ) у середньому становив 15,11±2,35%, ME = 15%. У групі ДЕПЯ експресія р53 характеризувалась коливаннями індивідуальних значень від 0 до 20%, ІМ у середньому становив 6,08±1,01%, тоді як у групі ПЕПЯ виявилась більша варіабельність у коливанні індивідуальних значень – останні були від 7 до 70%, ІМ у середньому становив 23,43±1,93%. Різниця між групами статистично вірогідна (p<0,01). Отже, експресія р53 достовірно вища у групі ПЕПЯ порівняно з групою ДЕПЯ.

Результати щодо особливостей експресії р53 у досліджуваних групах хворих наведені у табл. 1.

У групі ДЕПЯ високу експресію р53 відзначали у 3 (10%) випадках проти 29 (96,7%) випадків у групі ПЕПЯ (p<0,01). Низьку експресію р53 виявили у 16 (53,3%) випадках у групі ДЕПЯ та у 1 (3,3%) – у групі ПЕПЯ (p<0,01). В 11 (36,7%) випадках у групі ДЕПЯ експресія р53 була відсутня. Отже, у групі ДЕПЯ переважають випадки з низькою та від'ємною експресією р53, а для пухлин групи ПЕПЯ характерна висока (ME) експресія р53.

Експресію білка Ki-67 різної інтенсивності відзначали у клітинах всіх досліджених доброякісних та пограничних новоутворень, і вона мала слабо-коричневе і темно-коричневе забарвлення ядер (мал. 2).

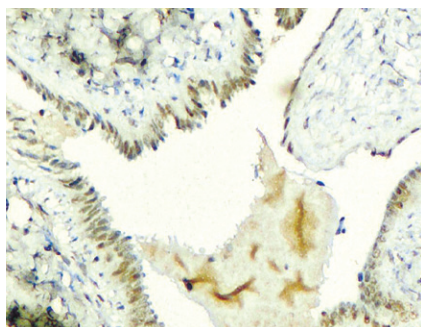
У досліджених зразках ДЕПЯ та ПЕПЯ експресія Ki-67 була неоднорідною, зі значними індивідуальними коливаннями від 0 до 15%. ІП у середньому становив 5,07±0,47%, ME – 4%. У групі ДЕПЯ ІП у середньому становив 2,83±0,49%, а в групі ПЕПЯ – 7,31±0,57% (p<0,01). Отже, експресія Ki-67 у клітинах ПЕПЯ достовірно вище, ніж у ДЕПЯ.

За даними літератури, ІП за експресією Ki-67 вважається низьким, якщо він не перевищує 10%. Згідно з отриманими нами даними, ІП<10% був виявлений у більшості випадків досліджених пухлин хворих з групи ДЕПЯ – 96,7% та ПЕПЯ – 80% (p<0,05) (табл. 2). Отже, кількість ДЕПЯ з низьким ІП (ІП<10%) була достовірно більше, ніж кількість ПЕПЯ. Високий ІП (ІП≥10%) був виявлений лише у пухлині 1 (3,3%) хворої групи ДЕПЯ та у зразках 6 (20%) хворих групи ПЕПЯ, що статично не відрізнялось (p>0,05).

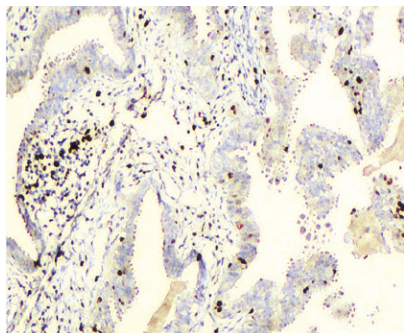
Позитивну імуногістохімічну реакцію з ER у клітинах ЕПЯ виявили у вигляді коричневого забарвлення ядер різного ступеня інтенсивності (мал. 3).

У досліджених зразках ЕПЯ експресія ER була неоднорідною зі значним коливанням індивідуальних значень від 0 до 90%; ІМ у середньому становив 45,08±3,2%, ME=49,5%. У хворих групи ДЕПЯ ІМ у середньому становив 51,5±4,85%, а у пацієнок групи ПЕПЯ – 38,66±3,92%, (p<0,05). Отже, експресія ER у клітинах ДЕПЯ була достовірно вища, ніж у ПЕПЯ.

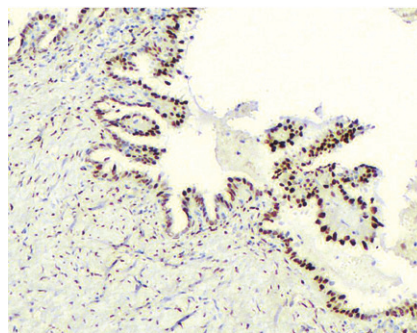
За рівнем експресії ER (ME=49,5%) групи ДЕПЯ і ПЕПЯ розподілили наступним чином. Так, високу експресію ER виявляли у 20 (66,7%) випадках у групі ДЕПЯ та у 10 (33,3%) випадках у групі ПЕПЯ (p<0,01). Низьку експресію ER фіксували у 8 (26,7%) та 16 (53,3%) пацієнтів з ДЕПЯ та ПЕПЯ



Мал. 1 Експресія білка p53 у пухлинних клітинах пограничної серозної цистаденоми яєчника. Імуногістохімічний метод, дофарбовано гематоксилином Майєра. $\times 200$



Мал. 2 Експресія маркера проліферації Ki-67 у клітинах пограничної серозної цистаденоми яєчника. Імуногістохімічний метод, дофарбовано гематоксилином Майєра. $\times 200$



Мал. 3. Експресія ER у клітинах ПЕПЯ. Імуногістохімічний метод, дофарбовано гематоксилином Майєра. $\times 100$

відповідно ($p < 0,05$). Експресія ER була відсутня у 2 (6,7%) випадках у групі ДЕПЯ і 4 (13,3%) випадках у групі ПЕПЯ (табл. 3).

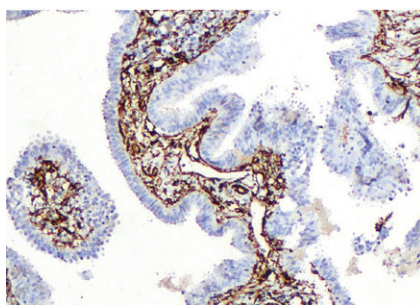
Аналіз результатів імуногістохімічної реакції в даному дослідженні засвідчив, що білок CD34 експресувався у цитоплазмі ендотеліальних клітин судин капілярного типу, що проявилось у формі коричневого забарвлення мікросудин строми ЕПЯ (мал. 4).

CD34-позитивні судини були виявлені в усіх досліджених ЕПЯ, але у різній кількості. Про це свідчать індивідуальні значення ЩМС, які коливались від 8 до 65 на 1 мм^2 площі пухлинної тканини, що у середньому становило $35,9 \pm 2,17$ мікросудин (мс), МЕ = 40 судин на 1 мм^2 площі пухлини.

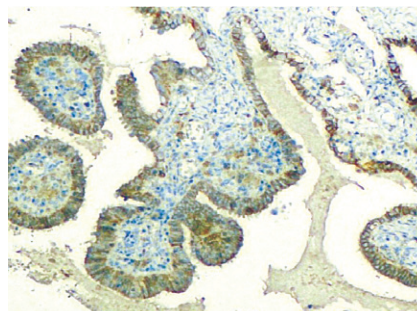
У пацієток з групи ДЕПЯ середня ЩМС пухлин становила $22,56 \pm 2,14$ мс/ мм^2 , тоді як у хворих з групи ПЕПЯ – $49,23 \pm 1,55$ мс/ мм^2 ($p < 0,01$). Отже, ЩМС ПЕПЯ є достовірно вищою, ніж ДЕПЯ.

Як видно з даних, наведених у табл. 4, переважна більшість пухлин пацієток з групи ПЕПЯ – 29 (96,7%) випадків – характеризувалася високою ЩМС за експресією білка CD34 (≥ 40 мс/ мм^2), тоді як лише 3 (10%) випадки з групи ДЕПЯ належали до цієї самої категорії ($p < 0,01$). І навпаки, для переважної більшості пухлин пацієток з групи ДЕПЯ, що становила 27 (90%) випадків, була властива низька ЩМС (< 40 мс/ мм^2), а у хворих з групи ПЕПЯ лише в 1 (3,3%) пухлині виявлено низьку ЩМС ($p < 0,01$). Отже, для переважної більшості ДЕПЯ характерною є низька ЩМС (< 40 мс/ мм^2), а для ПЕПЯ – висока (≥ 40 мс/ мм^2).

У нашому дослідженні аналіз результатів імуногістохі-



Мал. 4. Експресія білка CD34 у клітинах ЕПЯ. Імуногістохімічний метод, дофарбовано гематоксилином Майєра. $\times 200$



Мал. 5. Позитивна експресія Е-кадгерину у клітинах ЕПЯ. Імуногістохімічний метод, дофарбовано гематоксилином Майєра. $\times 200$

мічної реакції засвідчив, що Е-кадгерин експресувався переважно на мембранах клітин ЕПЯ у вигляді коричневого забарвлення (мал. 5).

У пацієток групи ДЕПЯ середня кількість імунозабарвлених клітин у пухлинах становила $73,86 \pm 3\%$, коливання індивідуальних показників від 30 до 98%, МЕ = 59%. У хворих групи ПЕПЯ кількість пухлинних клітин з позитивною експресією Е-кадгерину була значно меншою і становила $46,73 \pm 2,32\%$, коливання індивідуальних значень – від 25 до 80% ($p < 0,01$). Отже експресія Е-кадгерину достовірно вища у ДЕПЯ порівнянно з ПЕПЯ.

Стосовно медіани експресії Е-кадгерину (МЕ = 59%) ЕПЯ були поділені на групи з високою та низькою експресією цього маркера (табл. 5). Було виявлено, що переважна більшість пухлин пацієток з групи ДЕПЯ – 25 (83,3%) характеризувалася високою експресією Е-кадгерину, тоді як лише 6 (20%) випадків з групи ПЕПЯ відносилися до цієї ж категорії ($p < 0,01$). А для переважної більшості пухлин паці-

Показники ЩМС ЕПЯ пацієток досліджуваних груп

Таблиця 4

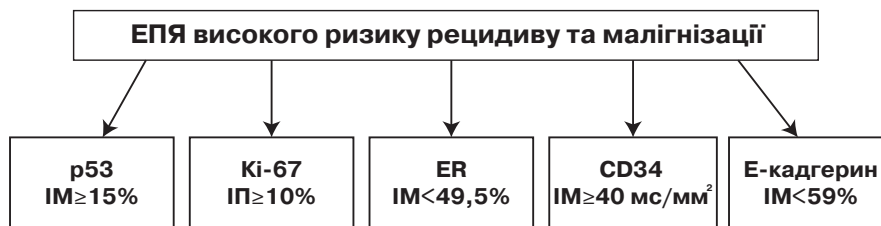
ЩМС ЕПЯ	Група хворих			
	ДЕПЯ, n=30		ПЕПЯ, n=30	
	Абс. число	%	Абс. число	%
Висока (≥ 40 мс/ мм^2)	3	10	29**	96,7
Низька (< 40 мс/ мм^2)	27	90	1**	3,3

Примітки: 1) n – кількість пацієток; 2) ** – показник у групі ПЕПЯ вірогідно відрізняється від показників групи ДЕПЯ ($p < 0,01$).

Розподіл ЕПЯ за експресією Е-кадгерину

Експресія Е-кадгерину (ME=59%)	Група хворих			
	ДЕПЯ, n=30		ПЕПЯ, n=30	
	Абс. число	%	Абс. число	%
Висока (≥59%)	25*	83,3	6	20
Низька (<59%)	5	16,7	24**	80

Примітки: 1) n – кількість пацієнток; 2) * – показник у групі ДЕПЯ вірогідно відрізняється від показників групи ПЕПЯ (p<0,01); 3) ** – показник у групі ПЕПЯ вірогідно відрізняється від показників групи ДЕПЯ (p<0,01).



Мал. 6. Молекулярний профіль ЕПЯ високого ризику рецидиву та малігнізації процесу

енток з групи ПЕПЯ, що становили 24 (80%) випадки, була характерна низька експресія Е-кадгерину, порівняно з пухлинами пацієнток групи ДЕПЯ – 5 (16,7%) випадків. Різниця статистично вірогідна (p<0,01).

Отже, ми виявили імуногістохімічні (ІГХ) риси ЕПЯ, що має найбільшу схильність до пухлинної прогресії і рецидиву у разі застосування консервативних хірургічних методик (мал. 6).

До таких ІГХ-характеристик належать:

- 1) високі показники експресії білка p53 (IM≥15%);
- 2) висока проліферативна активність клітин (IP≥10%) за експресією Ki-67;
- 3) низька рецепція естрогенів (IM ER<49,5%);
- 4) висока ЩМС за експресією CD34 (IM≥40 мс/мм²);
- 5) низький рівень міжклітинної адгезії за експресією Е-кадгерину (IM<59%).

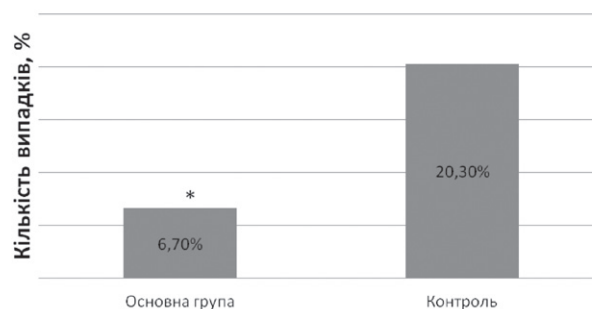
Зазначимо, що всі п'ять ІГХ характеристик ЕПЯ мають ступінь достовірності (p<0,01 або p<0,05), тому виявлення у пухлині щонайменше однієї з них може бути критерієм віднесення останньої до групи новоутворень з високим ризиком рецидиву та малігнізації.

У даному дослідженні ми виявили 37 (61,7%) ЕПЯ високого ризику рецидиву і малігнізації згідно з даними молекулярного профілю експресії біомаркерів, з них 29 (96,7%) – у групі ПЕПЯ і 8 (26,7%) – у групі ДЕПЯ. Саме цим пацієнткам призначали комплексну протирецидивну терапію, до складу якої входив імуномодулювальний препарат Глутоксим – внутрішньом'язово щодня по 10 мг протягом 2 тиж з повторенням курсу через кожні півроку протягом 3 років.

Через 3 роки подальшого спостереження ми виявили 4 (6,7%) випадки рецидиву ЕПЯ у хворих основної групи та 13 (20,3%) випадків рецидиву – у хворих групи контролю, різниця статистично вірогідна (p<0,05) (мал. 7).

Отже, включення до комплексної протирецидивної терапії ЕПЯ групи високого ризику рецидиву і малігнізації за даними молекулярного профілю імуномодулювального препарату Глутоксим (10 мг внутрішньом'язово щодня 2 тиж з повторенням курсу через кожні півроку достовірно; p<0,05) знижує кількість рецидивів у хворих з ДЕПЯ та ПЕПЯ після виконання консервативного хірургічного лікування з метою збереження репродуктивної функції протягом 3 років подальшого спостереження.

Рецидиви ЕПЯ через 3 роки



Мал. 7. Рецидиви ЕПЯ у хворих основної та контрольної груп у кінці катamnестичного спостереження (* – показник в основній групі достовірно (p<0,05) відрізняється від такого у групі контролю)

ВИСНОВКИ

1. Застосування щадних хірургічних методик під час видалення доброякісних і пограничних пухлин яєчника з метою збереження фолікулярного резерву у молодих пацієнток підвищує ризик рецидиву і малігнізації цих пухлин.

2. До групи високого ризику рецидиву і малігнізації за даними молекулярного профілю належать ЕПЯ з показниками експресії p53 (IM≥15%), високою проліферативною активністю клітин за експресією Ki-67 (IP≥10%), низькою рецепцією естрогенів (IM ER<49,5%), високою щільністю мікросудин за експресією CD34 (IM≥40 мс/мм²), низьким рівнем міжклітинної адгезії за експресією Е-кадгерину (IM<59%).

3. Включення до комплексної протирецидивної терапії імуномодулювального препарату Глутоксим (10 мг внутрішньом'язово щодня 2 тиж з повторенням курсу через кожні півроку) після консервативного хірургічного лікування у хворих з ДЕПЯ і ПЕПЯ групи високого ризику рецидиву і малігнізації за визначеним комплексним молекулярним профілем достовірно (p<0,05) знижує вірогідність рецидивів цих пухлин протягом 3 років подальшого спостереження.

Опыт применения препарата Глутоксим у больных с доброкачественными и пограничными эпителиальными опухолями яичников после выполнения консервативного хирургического лечения
А.А. Суханова, М.Ю. Егоров

Цель исследования: повышение эффективности лечения больных с доброкачественными и пограничными эпителиальными опухолями яичников (ЭОЯ) после выполненных консервативных операций на основании определения группы высокого риска рецидива и малигнизации по данным молекулярного профиля экспрессии маркеров p53, Ki-67, рецепторов эстрогенов (ER), CD34 и E-кадгерина и включения в комплексную противорецидивную терапию иммуномодулирующего препарата Глутоксим.

Материалы и методы. Было проведено клиническое обследование 60 пациенток репродуктивного возраста с ЭОЯ, которым выполняли органосохраняющее хирургическое лечение (основная группа). Из этих 60 пациенток у 30 женщин (подгруппа I) диагностировали доброкачественные ЭОЯ (ДЭОЯ), у остальных 30 женщин (подгруппа II) – пограничные ЭОЯ (ПЭОЯ) Ia и Ib стадий по FIGO. В удаленных опухолях после рутинного патогистологического исследования определяли молекулярный профиль с помощью иммуногистохимического определения белка-регулятора апоптоза p53, индекса пролиферации (ИП) по экспрессии Ki-67, рецепторов к эстрогенам – ER, плотности микрососудов по экспрессии CD34 и белка межклеточной адгезии E-кадгерина. На основании данных определения молекулярного профиля удаленную опухоль причисляли к группе высокого или низкого риска рецидива и малигнизации. Пациенткам из группы высокого риска рецидива и малигнизации по данным молекулярного профиля в состав комплексной противорецидивной терапии включали иммуномодулирующий препарат Глутоксим – внутримышечно ежедневно по 10 мг в течение 2 нед с повторением курса через каждые полгода в течение 3 лет.

В группу контроля вошли 64 пациентки с ДЭОЯ и ПЭОЯ, которым выполняли консервативное хирургическое лечение без назначения противорецидивного лечения в дальнейшем.

Результаты. Во время исследования молекулярного профиля было установлено, что высокий риск рецидива и малигнизации имеют ЭОЯ с показателями экспрессии p53 (ИМ \geq 15%), высокой пролиферативной активностью клеток с экспрессией Ki-67 (ИП \geq 10%), низкой рецепцией эстрогенов (ИМ ER <49,5%), высокой плотностью микрососудов по экспрессии CD34 (ИМ \geq 40 мс/мм²), низким уровнем межклеточной адгезии по экспрессии E-кадгерина (ИМ <59%). Молекулярный профиль, характеризующий высокий риск рецидива и малигнизации, в абсолютном большинстве случаев был присущ ПЭОЯ.

Назначение комплексного противорецидивного лечения с включением иммуномодулирующего препарата Глутоксим (внутримышечно ежедневно по 10 мг в течение 2 нед) после выполнения щадящего консервативного хирургического лечения с повторением курса через каждые полгода у больных группы высокого риска рецидива и малигнизации по данным молекулярного профиля позволило снизить рецидивы ЭОЯ до 6,7% у больных основной группы по сравнению с 20,3% – в группе контроля в течение трех лет катамнестического наблюдения пациенток. Разница статистически достоверна (p<0,05).

Заключение. С целью предотвращения случаев рецидива и малигнизации у пациенток с ЭОЯ группы высокого риска рецидива и малигнизации по данным молекулярного профиля после проведения органосохраняющего щадящего хирургического лечения с целью сохранения их репродуктивной функции рекомендуется включение в комплексную противорецидивную терапию иммуномодулирующего препарата Глутоксим – внутримышечно ежедневно по 10 мг в течение 2 нед с повторением курса через каждые полгода в течение 3 лет.

Ключевые слова: доброкачественные эпителиальные опухоли яичников, пограничные эпителиальные опухоли яичников, высокий риск рецидива и малигнизации, противорецидивная терапия, репродуктивная функция, Глутоксим.

Experience of using the drug Glutoxim in patients with benign and borderline epithelial ovarian tumors after performing conservative surgical treatment

A.A. Sukhanova, M.Yu.Yegorov

The objective: to increase the effectiveness of treatment of patients with benign and borderline epithelial ovarian tumors (EOT) after conservative operations performed based on the definition of a high risk group for recurrence and malignancy according to the molecular expression profile of the markers p53, Ki-67, estrogen receptors (ER), CD34 and E-cadherin and inclusion in the complex anti-relapse therapy of the immunomodulating drug Glutoxim.

Materials and methods. A clinical examination of 60 patients of reproductive age with EOT was performed, which were treated with organ-sparing surgical treatment (main group). Of these 60 patients, 30 women (subgroup I) were diagnosed with benign EOT (BEOT), the remaining 30 women (subgroup II) were diagnosed with borderline EOT (BoEOT) Ia and Ib stages in FIGO. In removed tumors after routine histopathological examination, the molecular profile was determined by immunohistochemically determining the protein regulator of apoptosis p53, proliferation index (PI) by Ki-67 expression, estrogen receptors – ER, microvessel density by CD34 expression and E-cadherin intercellular adhesion protein. Based on the molecular profile determination data, the removed tumor was ranked as high or low risk of recurrence and malignancy. Patients from the high-risk group for relapse and malignancy according to the molecular profile data included the immunomodulating drug Glutoxim in the complex anti-relapse therapy - intramuscularly 10 mg daily for 2 weeks with a course repeated every six months for 3 years.

The control group consisted of 64 patients with BEOT and BoEOT, who underwent conservative surgical treatment without further anti-relapse treatment.

Results. During the molecular profile study, it was found that high risk of recurrence and malignancy had EOT with p53 expression (LI \geq 15%), high proliferative activity of cells with Ki-67 expression (PI \geq 10%), low estrogen reception (LI ER < 49.5%), high density of microvessels on the expression of CD34 (IM \geq 40 mv /mm²), low level of intercellular adhesion on the expression of E-cadherin (LI <59%). Molecular profile characterizing a high risk of recurrence and malignancy, in most cases was inherent in BoEOT.

The purpose of a comprehensive anti-relapse treatment with the inclusion of the immunomodulatory drug Glutoxim (intramuscularly daily at 10 mg for 2 weeks) after performing of sparing conservative surgical treatment with a repetition of the course every six months in patients at high risk of relapse and malignancy according to molecular profile data has reduced the relapse of EOT to 6.7% in patients of the main group compared with 20.3% in the control group during three years of follow-up observation of patients. The difference is statistically significant (p <0.05).

Conclusion. In order to prevent cases of recurrence and malignancy in patients with EOT at high risk of relapse and malignancy according to molecular profile data after a sparing surgical treatment that preserves their reproductive function, it is recommended that Glutoxim is administered in complex anti-relapse therapy at 10 mg intramuscularly per every day for 2 weeks with a repetition of the course every six months for 3 years.

Key words: benign epithelial ovarian tumors, borderline epithelial ovarian tumors, high risks of recurrence and malignancy, anti-relapse therapy, reproductive function, Glutoxim.

Сведения об авторах

Суханова Аурика Альбертовна – Национальная медицинская академия последипломного образования имени П.Л. Шупица, 04112, г. Киев, ул. Дорогожицкая, 9. E-mail: a.sukhanova@gmail.com

Егоров Михаил Юрьевич – Национальный институт рака, 03022, г. Киев, ул. Ломоносова, 33/43. E-mail:yegorovmichael@gmail.com

ГЛУТОКСИМ

каталізатор детоксикації



zdravo
КОМПАНІЯ ФАРМАКЕТИНГУ

професійні рішення для здоров'я

ГЛУТОКСИМ (GLUTOKSIM) – основна інформація. Форми. Розчин для ін'єкцій 1 % по 1 мл або по 2 мл в ампулах; по 5 ампул у блістері у паціє з картону. **Регістраційне посвідчення UA/5228/01/01.** Розчин для ін'єкцій 3 % по 1 мл в ампулі; по 5 ампул у блістері, по 1 блістеру у паціє з картону, по 2 мл в ампулі; по 5 ампул у блістері, по 1 або 2 блістери у паціє з картону. **Регістраційне посвідчення UA/5228/01/02.** **Склад:** діюча речовина: 1 мл розчину містить глютоксиму (глутаміл-цистеїніл-глїцин динатрію) 10 мг або 30 мг; допоміжні речовини: натрію ацетат, кислота оцтова розведена, вода для ін'єкцій. **Фармакотерапевтична група.** Код АТХ L03AX. **Показання:** Як засіб профілактики та лікування у дорослих вторинних імунодефіцитних станів, що асоціюються з радіаційними, хімічними та інфекційними факторами; для відновлення пригнічених імунних реакцій і пригніченого стану кістково-мозкового кровообігу; для підвищення стійкості організму до різних патологічних впливів – інфекційних агентів, хімічних та/або фізичних факторів (інтоксикація, радіація); як гепатопротекторний засіб при хронічних вірусних гепатитах В і С; для потенціювання лікувальних ефектів антибактеріальної терапії хронічних обструктивних захворювань легень; для профілактики післяопераційних гнійних ускладнень; у складі комплексної протитуберкульозної терапії тяжких поширених форм туберкульозу всіх локалізацій; у разі наявності лікарської резистентності мікобактерій туберкульозу до ліків для профілактики загострень хронічного гепатиту у хворих туберкульозом на тлі протитуберкульозної терапії; для лікування токсичних ускладнень протитуберкульозної терапії складі комплексної терапії псоріазу, зокрема середньотяжких і тяжких форм з наявністю еритродермії, артропатії; у складі комплексної



Щоб отримати детальну інформацію, зателефонуйте:
0 800 500 1320 (пн.-пт. 9:00-18:00)

терапії злоякісних новоутворень в онкології для профілактики і лікування токсичних проявів хіміо- та променевої терапії, а саме: сприяє зниженню гемо- і гепатотоксичної дії, сприяє ефективному відновленню функцій кістково-мозкового кровообігу при проведенні протипухлинної терапії. Для усунення проявів неспецифічного синдрому хвороби (анемії, втоми, зниження апетиту, підвищеної болювої чутливості). **Протипоказання.** Застосування препарату протипоказане у випадках виникнення індивідуальної гіперчутливості до компонентів препарату. **Побічні реакції.** В окремих хворих може спостерігатися незначне підвищення температури (до 37,1-37,5 оС), болочність у місці ін'єкції препарату. При поганій суб'єктивній переносимості болу Глутоксим вводиться разом з 1-2 мл 0,5 % розчину новокаїну. У таких випадках враховуючи інформацію з безпеки застосування новокаїну, перед застосуванням препарату необхідно ретельно зібрати алергологічний анамнез, зробити шкірні проби на сумісність. Можливі алергічні реакції у схильних пацієнтів. **Категорія відпуску.** За рецептом. **Виробник.** АТ «Лексін-Харків». **Заявник.** ТОВ «ЗДРАВО». **Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.** Україна, 61115, Харківська обл., м. Харків, вул. сімнадцятого Партіздоду, буд. 36. **Місцезнаходження заявника.** Україна, 04071, м. Київ, вул. Хорива, 39-41, оф. 82. **Для розміщення на конференціях, симпозіумах з медичної тематики. Матеріал призначений виключно для спеціалістів у галузі охорони здоров'я.**

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Абачева М.Ф. Клиническое значение интерлейкина-6 у больных доброкачественными и злокачественными новообразованиями яичников: Дисс. ... канд. Мед. наук. – М., 2005. – 97 с.
2. Абдулаева Л.М. Клінічне значення визначення цитокінів у хворих з пухлинами яєчників / Л.М. Абдулаева // Лікарська справа. – К., 2010. – № 3/4. – С. 56–59.
3. Адамьян Л.В., Кулаков В.И., Андреева В.Н. Эндометриозы. Руководство для врачей. – М.: Медицина, 2006. – 416 с.
4. Вихляева Е.М., Железнов Б.И., Запорожан В.Н. Руководство по эндокринной гинекологии / Под ред. Е.М. Вихляевой. – М.: МИА, 2000. – 776 с.
5. Гатаулина Р.Г. Состояние репродуктивной системы у женщин с доброкачественными опухолями и опухолевидными образованиями яичников: Автореф. дис. ... д-ра мед наук 14.01.01 / Р.Г. Гатаулина. – М., 2003. – 51 с.
6. 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.
7. Драник Г.Н. Клиническая иммунология и аллергология: пособие для студентов, врачей-интернов, иммунологов, аллергологов, врачей лечебно-го профиля всех специальностей. – К.: ООО «Полиграф плюс», 2006. – 482 с.
8. Дубровина С.О. Этиология, патогенез, профилактика и лечение кист яичников: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. – Ростов н/Д, 2007. – 48 с.
9. Еженедельник «АПТЕКА» № 35 (356) 09.09.2002.
10. Кожемякин Л.А. Механизм действия препарата Глутосим. Оппортунистические инфекции: проблемы и перспективы / Под общ. ред. проф. Ю.В. Редькина, канд. мед. наук О.А. Мирошника и докт. мед. наук В.В. Лобова. – Омск: Омская медицинская академия, 2002. – 100 с. (с. 51–54).
11. Марченко Л.А. Современные тенденции в течении эндометриоза: клиническая лекция // Гинекология. – 2009. – Т. 10, № 6 (режим доступа: <http://consilium-medicum.com/magazines/special/gynaecology/article>).
12. Новикова Е.Г. Пограничные опухоли яичников / Е.Г. Новикова, Г.Ю. Батталова. – М.: ООО «Медицинское информационное агентство», 2007. – 152 с.
13. Носенко Е.Н. Некоторые вопросы современной классификации, эпидемиологии и патогенеза доброкачественных кистозных образований яичников у девочек-подростков и женщин активного репродуктивного возраста / Е.Н. Носенко // Новости медицины и фармации. Гинекология. – 2008. Электронный ресурс. Режим доступа: <http://www.mif-ua.com/archive/article/5992>
14. Радецкая Е.П. Эндометриоз: патогенез и принципы лечения: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. – Минск, 2001. – 36 с.
15. Репина Н.Б. Клинико-морфологическая и иммуногистохимическая характеристика серозных опухолей яичника: Автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.00.14 – Онкология / Н.Б. Репина. – Рязань, 2005. – 20 с.
16. Серебренникова К.Г., Кузнецова Е.П. Современные представления об этиологии и патогенезе опухолевидных образований и доброкачественных опухолей яичников // Саратовский научно-медицинский журнал. – 2010. – Т. 6, № 3. – С. 552–558.
17. Урманчеева А.Ф. Опухоли яичника (клиника, диагностика и лечение) / А.Ф. Урманчеева, Г.Ф. Кутушева, Е.А. Ульрих. – СПб.: Изд-во Н-Л, 2012. – 68 с.
18. Ярмолинская М.И. Цитокиновый профиль перитонеальной жидкости и периферической крови больных с наружным генитальным эндометриозом // Журнал акушерства и женских болезней. – 2008. – Т. LVII, № 3. – С. 30–34.
19. Borderline tumors of the ovary / Damaк T., Ben Hassouna J., Chargui R. [et al.] // Tunis Med. – 2014, Jun. – N92(6). – P. 411–416.
20. Borderline tumours of the ovary: A cohort study of the Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie (AGO) Study Group / du Bois A., Ewald-Riegler N., de Gregorio N. [et al.] // Eur. J. Cancer. – 2013, May. – N 49(8). – P. 1905–1914.
21. Epithelial ovarian tumors. Clinicopathological correlation and immunohistochemical study / Naik P.S., Deshmukh S., Khandeparkar S.G. [et al.] // J. Midlife. Health. – 2015. – Vol. 6, N 4. – P. 178–183.
22. Giurgea L.N. The immuno-histochemical expression of p53 and Ki67 in ovarian epithelial borderline tumors. Correlation with clinicopathological factors / L.N. Giurgea, C. Ungureanu, M.S. Mihailovici // Rom. J. Morphol. Embryol. – 2012. – Vol. 53, N 4. – P. 967–973.
23. Kozhemyakin L., Ketlinskaya O., Romanova S. et al. New Generation Drugs at Treatment of Viral Hepatitis: Differentiated Effect on Normal and Virus-Infected Cells. // ExConsilio. – 1999. – № 1, 59–65.
24. Longacre T.A. Surface epithelial stromal tumours of ovary / T.A. Longacre, C.B. Gilks // In: Nucci MR, Olivia E (eds), Gynecologic pathology, Elsevier Churchill Livingstone. – 2009. – P. 390–450.
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. 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.

Статья поступила в редакцию 23.10.2018

Features of pain syndrome in women with different forms of endometriosis

V.D. Vorobii

SHEE «Ivano-Frankivsk National Medical University», Ivano-Frankivsk, Ukraine

The objective: to assess the type and intensity of pain in women with different endometriosis forms.

Materials and methods. The research included 65 women with diagnosis of external genital endometriosis who formed I group. 38 patients with internal genital endometriosis consisted II group. Control group involved 30 persons of reproductive age without diagnosis of genital endometriosis. Visual Analogue Scale (VAS) was used to determine intensity of pain.

Results. Chronic pelvic pain was more typical for patients in II group than in I ($\chi^2=12.11$; $p<0.001$). Also 69.23% women in I group and 86.84% in II suffered from dysmenorrhea, 43.08% and 42.11% respectively – from dyspareunia, 10.77% and 15.79% – from dyschezia. 57.89% women in II group complained of pain which was not connected with menstrual cycle that was more often, than in I group ($\chi^2=4.73$; $p=0.03$). 10.77% patients with external genital endometriosis had no complaints against none women with internal endometriosis. According to VAS results mild (43.08%) and moderate (46.15%) pain was more often by external endometriosis. Only 10.77% of persons in I group indicated on severe pain. While, by internal endometriosis quantity of women with mild and moderate pain was less than by external one (28.95% and 36.84% respectively) and one third of individuals in this groups suffered from severe pain (34.21%; $\chi^2=6.98$; $p=0.008$).

Conclusion. Pain syndrome is the typical clinical manifestation in women with endometriosis. Type of pain, its intensity is more severe by internal genital endometriosis than by external one.

Key words: endometriosis, pain, assessment.

In recent years the problem of endometriosis began to occupy the first places in gynecological practice. The spread of the disease among women of reproductive age is 5-10% [1], but some scientists indicate more prevalence of this pathology among females of reproductive age – up to 45% [5]. Endometriosis significantly affects the quality of life of patients, leading to impairment of relations in the family and with other people, reducing professional and daily activities [3].

Clinical manifestations of this disease are very different – pain, abnormal blood discharges, infertility and so on. Usually physical component of symptoms predominate and is expressed too severe. Pain syndrome is one of most common clinical manifestation by endometriosis [4, 6]. But very often patients visit gynecologist after some years of appearance of pain syndrome and usually they use self-treatment. Nowadays the main reason of doctor's consultation of these women is the other gynecological problem – infertility. It is worth to mention that the correct assessment of pain syndrome is very helpful for true diagnosis and management of the diseases [7, 8]. Pain intensity, duration, type, combination with other clinical manifestations, effective or not effective relief by using medicines and other parameters depend on many factors.

The objective: to assess the type and intensity of pain in women with different endometriosis forms.

MATERIALS AND METHODS

The research included 65 persons with diagnosis of external genital endometriosis who formed I group. 38 patients with internal genital endometriosis consisted II group. This group also included

persons with adenomyosis in combination with small myoma nodes (diameter less than 1.5–2.0 cm). Control group involved 30 women of reproductive age without diagnosis of genital endometriosis and other hormonal or acute gynecological and extragenital pathologies. Verification of diagnosis was performed in accordance with Order № 319 of Ministry of Health of Ukraine [1]. Diagnosis was based under combination of clinical manifestations and specific methods of examinations (ultrasound, laparoscopy, hysteroscopy, morphology). Stages of external genital endometriosis were performed according to American Fertility Society classification, based on calculation of the total area and depth of endometrioid heterotopy, expressed in points (I stage – minimal endometriosis, 1–5 points; II – mild endometriosis, 6–15 points; III – moderate endometriosis, 16–40 points; IV – severe endometriosis, more than 40 points). Internal endometriosis was also classified according to stages: I – pathological process is limited by submucous membrane of uterine body; II – pathological process involves myometrium; III – pathological process is located in whole myometrium till serous membrane of uterus; IV – involvement in pathological process, except uterus, parietal peritoneum of pelvis and nearby organs [2]. Inclusion criteria: reproductive age (18–44 years), the presence of endometriosis, written consent of the patient. Exclusion criteria: pregnancy, lactation, focal lesions of breast, abnormal uterine bleeding of unknown etiology, acute, subacute inflammatory processes in pelvic organs, tumors of uterus and ovaries of unknown etiology, severe somatic pathology in the history, organic pathology of central nervous system, mental illness, extragenital hormonal tumors, malignant tumors in the present or in anamnesis, women who took antiinflammatory therapy within the last three months.

Visual Analogue Scale (VAS) was used to determine intensity of pain (mild pain – 1–4 points, moderate – 5–6 points, severe – 7–10 points).

For statistical analysis we used program Statistica 6.0. We calculated arithmetic mean value, standard error of the mean, criterion χ^2 , probability of differences results of research (p). To compare two independent groups on one feature we used non-parametric Mann-Whitney test. The difference between the values comparing considered reliable at $p<0.05$.

RESULTS AND THEIR DISCUSSION

Average age in control group was 28.57 ± 0.76 years, I group – 27.88 ± 0.48 , II – 35.21 ± 0.62 years. Duration of diseases depended on location of pathology. 23 patients (35.39%) with external endometriosis suffered from endometriosis for 1–3 years, 30 (46.15%) – 4-6 years, 12 (18.46%) – 7-10 years. Such indices in women with internal endometriosis were 4 (10.53%), 6 (15.79%) and 28 (73.68%) persons respectively. Using clinical and instrumental examinations external genital endometriosis of I and II stages was diagnosed in 25 persons each (38.46%), III stage – in 15 (23.08%). Among patients in II group 9 (23.68%) women had I stage of disease, 10 (26.32%) – II and 19 (50.00%) – III.

Disorders of menstrual cycle like spot dark blood discharges before or after menses, hyperpolymenorrhae were more frequent in women with internal endometriosis (30 persons – 78.9%) compares to external one (32 patients (49.23%); $\chi^2=7.64$; $p<0.01$). In both groups among general complaints the most spread were un-

motivated weakness (78.46% in I group and 92.11% – in II), malaise (64.61% and 84.21% respectively), increased fatigue (47.69% and 63.16%). Most patients suffered from irritability, emotional lability, sleep disturbances, increased anxiety. It was established that common symptoms are often in various combinations and met with equal frequency in all stages of genital endometriosis.

Infertility was diagnosed in 24 (36.92%) women with external genital endometriosis and 16 (42.11%) – with internal one. In I group quantity of patients with primary infertility (20 (83.33%) individuals) was more than with secondary one (4 (16.67%) persons). And in the contrary, in II group secondary infertility (12 (75.00%) women; $\chi^2=11.29$; $p<0.001$ compared to I group) was more often than primary (4 (25.00%) patients; $\chi^2=11.29$; $p<0.001$ compared to I group). We did not find differences between spreading of type of infertility according to stage of the disease.

The leading complaints of patients with external and internal genital endometriosis were connected with pain syndrome. Pain sensations in the observed women were characterized by significant variability in manifestations and varying intensity. Persistent pelvic pain was associated with dominant pain symptoms, as well as episodic pain symptoms – dyspareunia and dysmenorrhea. Thus, chronic pelvic pain was more typical for persons in II group (30 (78.95%) women) than in I (27 (41.54%) patients; $\chi^2=12.11$; $p<0.001$). 45 (69.23%) women in I group and 33 (86.84%) in II suffered from dysmenorrhea, 28 (43.08%) and 16 (42.11%) respectively – from dyspareunia, 7 (10.77%) and 6 (15.79%) – from dyschezia. The rate of dysmenorrhea in two third of cases also varied from one menstruation to another. Obviously, not all patients had painful menstruation only as a manifestation of the underlying disease. Thus, in some women pain was also associated with the “birth” of the unfragmented endometrium and blood clots through the rigid of cervical canal and was stronger with more severe menstrual bleeding. In these cases a good effect of spasmolytic therapy was noted.

All persons with dyspareunia had endometriosis lesions in sacro-uterine ligaments, endocervical space, the pronounced adhesive process in the area of the rectum-uterine cavity. Also most of them had reduced sexual activity due to dyspareunia. One patient with external endometriosis of the pelvic peritoneum which

spreads on the peritoneum and the bladder had dysuria symptoms accompanying each menstruation. The patient noted painful urination, as well as mandatory urge to urinate.

22 (57.89%) persons in II group complained of pain which was not connected with menstrual cycle that was more often, than in I group (22 patients (33.85%); $\chi^2=4.73$; $p=0.03$). Such type of pain occurred mainly in the second phase of the menstrual cycle and lasted from the 3rd till the 21st day of the cycle. Irradiation in the perineum, rectum and lower limbs were typical manifestations. In one patient with endometriosis heterotopia on the pelvic peritoneum and endometriosis of the ovaries, the pain was localized near umbilicus.

7 (10.77%) women with external genital endometriosis had no complaints against none patients with internal endometriosis.

According to VAS results mild and moderate pain was more often by external endometriosis (28 (43.08%) and 30 (46.15%) individuals respectively). Only 7 (10.77%) persons in I group indicated on severe pain. While, by internal endometriosis quantity of women with mild and moderate pain was less than by external one (11 (28.95%) and 14 (36.84%) persons respectively) and one third of individuals (13 (34.21%)) in this group suffered from severe pain ($\chi^2=6.98$; $p=0.008$). Obviously, level of pain index in persons with external endometriosis does not indicate the extent of the disease, whereas in women with internal endometriosis it reflects the severity of the disease and is most pronounced in diffuse myometrium injury.

With the duration of the disease up to 1.5 years in two third of cases, pain was associated with the phases of the menstrual cycle and was rarely provoked by any exogenous factors. In half of the cases with prolonged existence of the disease pain syndrome was not only connected with the phases of the menstrual cycle (perioviatory period, the luteal phase), but also with hypothermia, excessive physical load, fatigue and nervous stress.

CONCLUSION

Pain syndrome is the typical clinical manifestation in women with endometriosis. Type of pain, its intensity is more severe by internal genital endometriosis than by external one. Differentiation of pain not only by its type, localization but also by intensity will be helpful for choosing management of disease.

Особенности болевого синдрома у женщин с различными формами эндометриоза В.Д. Воробий

Цель исследования: оценка типа и интенсивности боли у женщин с различными формами эндометриоза.

Материалы и методы. Исследование включало 65 женщин с диагнозом наружного генитального эндометриоза, которые вошли в I группу; 38 больных с внутренним генитальным эндометриозом составили II группу. Контрольная группа включала 30 женщин репродуктивного возраста без диагноза генитального эндометриоза. Визуальная аналоговая шкала (VAS) использовалась для определения интенсивности боли.

Результаты. Хроническая тазовая боль была более типичной для лиц во II группе, чем в I ($\chi^2=12,11$; $p<0,001$). Также у 69,23% женщин в I группе и 86,84% во II группе констатировано дисменорею, у 43,08% и 42,11% соответственно – диспареунию, у 10,77% и 15,79% – дисchezию; 57,89% больных во II группе жаловались на боль, которая не была связана с менструальным циклом, что было чаще, чем в I группе ($\chi^2=4,73$; $p=0,03$). У 10,77% женщин с наружным генитальным эндометриозом не было жалоб против отсутствия таковых в группе с внутренним эндометриозом. При оценке результатов по шкале VAS слабая (43,08%) и умеренная (46,15%) интенсивность болевого синдрома чаще была связана с наружным эндометриозом. Только 10,77% лиц в I группе отмечали сильную боль. В то время как при внутреннем эндометриозе количество женщин с легкой и умеренной выраженностью боли было меньше, чем при наружном (28,95% и 36,84% соответственно), а треть пациенток в этой группе страдали от сильной боли (34,21%; $\chi^2=6,98$; $p=0,008$).

Заключение. Болевой синдром является типичным клиническим проявлением у женщин с эндометриозом. Тип боли, ее интенсивность более выражены при внутреннем генитальном эндометриозе, чем при наружном.

Ключевые слова: эндометриоз, боль, оценка.

Особливості болювого синдрому у жінок з різними формами ендометріозу В.Д. Воробій

Мета дослідження: оцінювання типу та інтенсивності болю у жінок з різними формами ендометріозу.

Матеріали та методи. Дослідження включало 65 жінок з діагнозом зовнішнього генітального ендометріозу, які увійшли до I групи; 38 хворих на внутрішній генітальний ендометріоз увійшли до II групи. У контрольну групу увійшли 30 жінок репродуктивного віку без діагнозу генітального ендометріозу. Візуальну аналогову шкалу (VAS) використовували для визначення інтенсивності болю.

Результати. Хронічний тазовий біль був більш характерним для осіб II групи, ніж I ($\chi^2=12,11$; $p<0,001$). Також у 69,23% у I групі та 86,84% у II групі констатовано дисменорею, у 43,08% і 42,11% відповідно – диспареунію, у 10,77% і 15,79% – дисchezію; 57,89% хворих в II групі скаржились на біль, який не був пов'язаний з менструальним циклом, що було більш часто, ніж у I групі ($\chi^2=4,73$; $p=0,03$). У 10,77% жінок із зовнішнім генітальним ендометріозом не було скарг проти відсутності таких у групі з внутрішнім ендометріозом. Під час оцінювання результатів за шкалою VAS слабка (43,08%) та помірна (46,15%) інтенсивність болювого синдрому частіше була пов'язана із зовнішнім ендометріозом. Тільки 10,77% осіб у I групі відзначили сильний біль. Тоді як при внутрішньому ендометріозі кількість жінок з легкою та помірною вираженістю болю була меншою, ніж при зовнішньому (28,95% і 36,84% відповідно), а третина пацієнток у цій групі страждали від сильної болю (34,21%; $\chi^2=6,98$; $p=0,008$).

Заключення. Болювий синдром є типовим клінічним проявом у жінок з ендометріозом. Тип болю, його інтенсивність більш виражені при внутрішньому генітальному ендометріозі, ніж при зовнішньому.

Ключові слова: ендометріоз, біль, оцінювання.

Воробий Владимир Дмитриевич – Кафедра акушерства и гинекологии Ивано-Франковского национального медицинского университета, 76018, г. Ивано-Франковск, ул. Галицкая, 2; тел.: (050) 373-04-45. E-mail: v.vorobiy@ukr.net

LITERATURE

1. Тактика ведення пацієнок з генітальним ендометріозом [Електронний ресурс]: наказ М-ва охорони здоров'я України № 319 від 06.04.2016 р. – Режим доступу: URL: http://moz.gov.ua/ua/portal/dn_20160406_0319.html. – Назва з екрана.
2. Эндометриоз: диагностика, лечение и реабилитация: федеральные клинические рекомендации по ведению больных. – М., 2013. – 65 с.
3. Age-Related Differences in Quality of Life in Swedish Women with Endometriosis / L. Lökvist, P. Boström, M. Edlund, M. Olovsson // J. Womens Health (Larchmt). – 2016. – Vol. 25, N 6. – P. 646–653. doi: 10.1089/jwh.2015.5403.
4. Bylinka J. Temperament, Beliefs About Pain Control, and Pain Intensity in Endometriosis Patients / J. Bylinka, W. Oniszczenko // J. Clin. Psychol. Med. Settings. – 2016. – Vol. 23, N 4. – P. 410–419.
5. Exacoustos C. Imaging for the evaluation of endometriosis and adenomyosis / C. Exacoustos, L. Manganaro, E. Zupi // Best Pract. Res. Clin. Obstet. Gynaecol. – 2014. – Vol. 28, N 5. – P. 655–681. doi: 10.1016/j.bpobgyn.2014.04.010.
6. Study of dienogest for dysmenorrhea and pelvic pain associated with endometriosis / S.A. Kim, M.J. Um, H.K. Kim [et al.] // Obstet. Gynecol. Sci. – 2016. – Vol. 59, N 6. – P. 506–511.
7. Systematic review of endometriosis pain assessment: how to choose a scale? / N. Bourdel, J. Alves, G. Pickering [et al.] // Hum. Reprod. Update. – 2015. – Vol. 21, N 1 – P. 136–152. doi: 10.1093/humupd/dmu046.
8. Wickström K. Minimal clinically important difference for pain on the VAS scale and the relation to quality of life in women with endometriosis / K. Wickström, G. Edelman // Sex Reprod. Healthc. – 2017. – Vol. 13. – P. 35–40. doi: 10.1016/j.srhc.2017.05.004.

Статья поступила в редакцию 11.07.2018

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-xxxxxxxx>.

Наприклад: <http://orcid.org/0000-0001-7855-1679>.

Інформацію про ідентифікатор ORCID необхідно додавати при подачі публікацій, документів на гранти і в інших науково-дослідницьких процесах, вносити його в різні пошукові системи, наукометричні бази даних та соціальні мережі.

Подальша робота в ORCID полягає у заповненні персонального профілю згідно із інформацією, яку необхідно надавати.

Применение влагалищной формы *Lactobacillus acidophilus* и *Bifidobacterium* – обоснованный выбор в лечении вагинальных инфекций

И.В. Лахно

Харьковская медицинская академия последипломного образования

Состояние экологии влагалища во многом определяется наличием резидентных штаммов лактобацилл. Уменьшение количества или гибель лактобациллярного биотопа способствует возникновению дисбиоза влагалища. В статье рассмотрены защитные свойства вагинальных пробиотиков, содержащих *Lactobacillus acidophilus* и *Bifidobacterium*. Показаны возможности применения в качестве пробиотика [14, 15, 16]. Известно, что пробиотические свойства лактобацилл обеспечивают защиту человека или животного от инфекций, поражающих слизистые оболочки, благодаря гуморальным и негуморальным механизмам [14]. Вагинальный дисбиоз характеризуется преобладанием резидентных штаммов лактобацилл, которые подавляют рост патогенных микроорганизмов путем продукции молочной кислоты [15]. Лактобациллы также вырабатывают другие антимикробные вещества – бактериоцины [5]. Нормальная влагалищная микрофлора интенсивно размножается под влиянием достаточного количества питательного материала – гликогена в эпителиоцитах слизистой оболочки. Последнее зависит от уровня эстрогенов и их рецепторов. Поэтому снижающееся колютрофическое действие эстриола и эстрадиола может приводить к развитию бактериального вагиноза в период менопаузы [10, 11]. Наличие биопленки из отрицательно заряженных лактобацилл на поверхности клеток слизистой оболочки с положительным зарядом является важным условием существования влагалищной экосистемы.

Ключевые слова: бактериальный вагиноз, пробиотики, Флорика.

Бактерии, продуцирующие молочную кислоту, относятся к резидентным штаммам млекопитающих, колонизирующих кожные покровы и слизистые оболочки дыхательных путей, влагалища и кишечника. Эти микробы способствуют поддержанию нормального биоценоза организма хозяина, что оказывает положительное влияние на здоровье и нашло клиническое применение в качестве пробиотика [14, 15, 16]. Известно, что пробиотические свойства лактобацилл обеспечивают защиту человека или животного от инфекций, поражающих слизистые оболочки, благодаря гуморальным и негуморальным механизмам [14]. Вагинальный дисбиоз характеризуется преобладанием резидентных штаммов лактобацилл, которые подавляют рост патогенных микроорганизмов путем продукции молочной кислоты [15]. Лактобациллы также вырабатывают другие антимикробные вещества – бактериоцины [5]. Нормальная влагалищная микрофлора интенсивно размножается под влиянием достаточного количества питательного материала – гликогена в эпителиоцитах слизистой оболочки. Последнее зависит от уровня эстрогенов и их рецепторов. Поэтому снижающееся колютрофическое действие эстриола и эстрадиола может приводить к развитию бактериального вагиноза в период менопаузы [10, 11]. Наличие биопленки из отрицательно заряженных лактобацилл на поверхности клеток слизистой оболочки с положительным зарядом является важным условием существования влагалищной экосистемы.

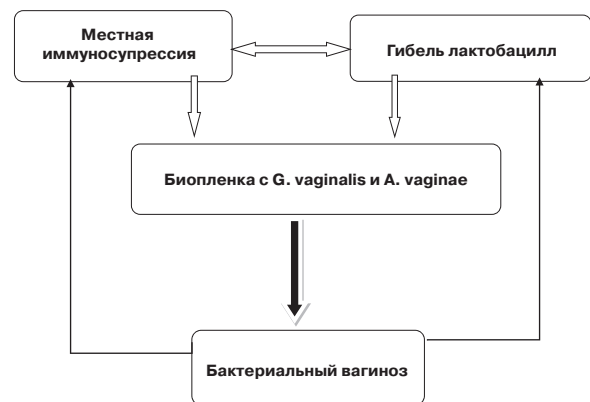
Ранее большинство пробиотиков содержали только перекись-продуцирующие штаммы палочек Додерлейна. Однако в последнее время было доказано, что именно молочная кислота является основным антимикробным фактором [14, 15]. Установлено, что уровень оксигенизации влагалища недостаточен для продукции H_2O_2 [2]. Также известно, что инактивации перекиси водорода способствуют антиоксидантные свойства цервикальной слизи и спермы [14]. Лактобациллы в норме ферментируют глюкозу в молочную кислоту, что обеспечивает кислую среду во влагалище. Молочная кислота обладает также противовирусными и иммуномодулирующими свойствами [16].

Влагалищный дисбиоз или бактериальный вагиноз (БВ) характеризуется уменьшением количества или полным исчезновением лактобацилл и отсутствием молочной кислоты. Это повышает восприимчивость к патогенным микроорганизмам [2]. БВ – эпителиальная инфекция с четко выраженным синергизмом *Gardnerella vaginalis* и *Atopobium vaginae* в биопленке, сопровождающаяся гибелью лактобациллярных резидентных

штаммов и преобладанием анаэробных микроорганизмов. В основе заболевания лежит дефицит лейкоцитарной реакции, не позволяющий запустить эволюционно выработанные механизмы элиминации патогенной микрофлоры со слизистой оболочки влагалища [3]. Известно, что продукты метаболизма анаэробов блокируют местный иммунный ответ и запуск воспаления. При этом ощелачивание среды во влагалище сопровождается также исчезновением катионных внеклеточных ловушек – важного фактора гуморальной защиты. Эти вещества в норме высвобождаются при дегрануляции нейтрофильных гранулоцитов [11].

БВ традиционно сравнивают с локальной экологической катастрофой во влагалище (рисунок). В ее развитии большую роль отводят иммунодефициту. Поэтому БВ является облигатным спутником папилломавирусной инфекции и СПИДа [2, 17]. Многочисленные исследования подтвердили взаимосвязь БВ с воспалительными заболеваниями органов малого таза (ВЗОМТ) [5]. При этом наличие БВ характерно для хронического ВЗОМТ. Поэтому можно считать, что наличие БВ является «locus minoris resistenciae», создающей предпосылки для рецидивирования. Помимо иммунного компонента, установлено значение метаболических нарушений в патогенезе БВ. Согласно одной из гипотез, в развитии БВ принимают участие расовые и конституциональные особенности [2]. Ряд авторов связывают БВ с наличием заболеваний, передающихся половым путем, что требует проведения бактериального скрининга [3, 17].

Физиологическая концентрация H_2O_2 во влагалище не способна противодействовать микробам, которые интенсивно размножаются при БВ [3]. В противоположность этому молочная кислота обеспечивает защиту от 17 видов комменсалов вагинального биотопа, характерных для БВ, уменьшая их содержание в 10^6 раз [16]. При этом отсутствует повреждающий эффект в отношении лактобацилл. Также существуют данные, что молочная кислота обладает достаточными для поддержания лактобациллярного биотопа бактерицидными свойствами даже без содружественного влияния бактериоцинов [10]. Молочная кислота, а не перекись водорода, обеспечивает за-



Патогенез бактериального вагиноза

щиту против заболеваний, передающихся половым путем. Доказано, что молочная кислота *in vitro* инактивирует *Chlamidia trachomatis*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Gardnerella vaginalis* и *Esherichia coli* [4, 6]. Это особенно важно в условиях появления полихимиорезистентных свойств у гонококков. Лактобациллы также обладают способностью к коагрегации с гонококками, проявляя биосурфактантные свойства [2, 13]. Таким образом, молочная кислота, вырабатываемая пробиотическими штаммами лактобацилл, поддерживает эубиоз влагалища.

Стрептококк группы В известен как возбудитель внутриутробных инфекционных заболеваний новорожденного и гнойно-септических заболеваний в послеродовой период. Этот микроорганизм обладает устойчивостью к действию и принимает участие в выработке молочной кислоты, которая во многом определяет его вирулентность [12]. Однако концентрация молочной кислоты, продуцируемой лактобациллами во влагалище, значительно выше. Это определяет ингибирующее влияние лактобацилл на рост стрептококка группы В под влиянием кислой среды влагалища и протонированной формы молочной кислоты [5]. Молочная кислота, синтезированная комменсалами влагалища или живыми лактобациллами из пробиотиков, способствует уменьшению урогенитальной колонизации стрептококка группы В [7].

Хорошо изучена роль лактобацилл в качестве барьера, препятствующего развитию вульвовагинального кандидоза благодаря продукции фунгицидов, а также конкуренции с *Candida albicans* и *Candida non-albicans* за места связывания со слизистой оболочкой влагалища [8]. Рост *Candida albicans* угнетается под влиянием молочной кислоты и низкого pH [18]. Грибы рода *Candida* обладают определенной толерантностью к повышенной кислотности благодаря нескольким механизмам, включающим в себя высокую активность протонного насоса плазменной мембраны [14]. Известен опыт адьювантного использования пробиотиков с лактобациллами совместно с антимикотическими препаратами [15]. В систематических обзорах указано, что пробиотики повышают эффективность лечения вульвовагинального кандидоза, что подтверждено повышением частоты клинического выздоровления на 14,0%, восстановлением нормального микробного пейзажа на 6,0%, снижают частоту рецидивов в течение 1 мес на 66,0% [18]. Имеющиеся данные указывают на два возможных пути влияния лактобацилл на рост *Candida albicans* и *Candida non-albicans*. Это подтверждено ингибирующим влиянием лактобациллярного экспополисахарида на рост гифов гриба и противоадгезивным действием [8]. Поэтому совершенно очевидно, что пробиотики с лактобациллами являются перспективным противокандидозным средством.

Установлено, что у женщин с лактобациллярной микрофлорой влагалища реже диагностируют ВИЧ-инфекцию. Это обусловлено вирулицидными свойствами молочной кислоты. Другие органические кислоты, присутствующие во влагалище пациенток с БВ, не способны инактивировать вирус СПИДа [2]. При этом имеется четкая взаимосвязь между pH влагалища и передачей ВИЧ-инфекции. Наименьший риск отмечен на фоне pH менее 3,8. А лимфоциты, моноциты и макрофаги, восприимчивые к вирусу СПИДа, утрачивают активность и погибают уже при снижении pH менее 5,5 [16].

У пациенток с БВ достаточно часто выявляют вирус генитального герпеса. В противоположность этому лактобациллы проявляют инактивирующие свойства в отношении ВПГ 2-го типа благодаря вирулицидным и невирулицидным механизмам. Это связано как с подавлением инвазии и репликации вируса благодаря конкурентной адгезии лактобацилл к клеткам вагинального эпителия, так и с прямым, повреждающим вирус, действием молочной кислоты [9].

Лактобациллы являются физиологическим барьером для воспалительных процессов. Протеомный анализ цервикальной слизи и влагалищного секрета показал взаимосвязь между

повышенным уровнем провоспалительных цитокинов, дисбиозом влагалища и измененным белковым спектром муцина, угнетением активности протеаз и барьерными белками слизистой оболочки [14]. Продукция этих белков, которые в норме отвечают за процессы репарации, угнетена под влиянием *Gardnerella vaginalis* на фоне БВ [7]. Было установлено, что использование протонированной формы молочной кислоты у пациенток с БВ снижает продукцию провоспалительных цитокинов [3]. Это позволяет считать влияние молочной кислоты на эпителий влагалища и шейки матки модулирующим иммунный ответ. Поэтому использование пробиотиков, содержащих штаммы живых лактобацилл, можно считать вариантом иммуномодулирующей терапии.

Поскольку БВ является проявлением дисбиоза и иммунодефицита, то назначение пробиотиков с лактобациллами является обусловленным патогенетически. Согласно имеющимся данным, пробиотики практически не вызывают побочных эффектов, обладают доказанной эффективностью при лечении БВ и препятствуют рецидивированию дисбиоза [13, 15, 17]. Лактобациллярные пробиотики могут рассматриваться как «фабрика молочной кислоты». Однако требуется широкое общественное признание биотерапевтического эффекта пробиотиков для дальнейшего повсеместного внедрения их в клиническую практику. Также достаточно сложно добиться стабильной колонизации влагалища при наличии вариабельной микрофлоры на фоне вагинальных инфекций. Последнее требует индивидуализации подходов в лечении пациенток с инфекциями нижнего отдела генитального тракта. Цитолитический вагиноз, который характеризуется избыточным ростом лактобацилл и резким снижением pH влагалища, является актуальной проблемой гинекологии. Необходимо учитывать отличительные особенности рецидивирующего вульвовагинального кандидоза и цитолитического вагиноза. При наличии последнего назначение пробиотиков с лактобациллами является неоправданным и вредным вмешательством. Многогранные противовирусный, антибактериальный и иммуномодулирующий эффекты молочной кислоты позволяют считать применение пробиотических средств с живыми лактобациллами перспективным направлением фармакотерапии вагинальных инфекций.

Помимо этого, лактобациллы могут быть назначены пациенткам с рецидивирующими, осложненными инфекционными заболеваниями мочевых путей, особенно в случае длительного использования антибиотиков [7]. Назначение пробиотиков не приводит к формированию антибиотикорезистентности и обладает прочими явными преимуществами благодаря обеспечению реколонизации влагалища лактобациллами.

Важным вопросом является путь введения пробиотиков. При пероральном приеме миллиарды бактерий из пробиотического препарата сталкиваются с триллионами комменсалов пищеварительного тракта. При этом определенную «барьерную» роль, уменьшающую биодоступность, играет кислотное содержимое желудка [9, 12]. Поэтому далеко не все лактобациллы достигнут влагалища через кишечник, несмотря на анатомическую близость его к ампуле прямой кишки. Также, хоть и очень редко, существует опасность всасывания в кровь из кишечника микроорганизмов, что может повлечь за собой развитие бактериемии и эндокардита [12]. Поэтому вагинальное применение пробиотиков является предпочтительным.

За последние годы была доказана способность лактобацилл из пробиотических вагинальных препаратов заселять влагалище, противодействовать размножению патогенов благодаря продукции антимикробных метаболитов [13]. Известно, что культура *Lactobacillus acidophilus* продуцирует бактериоцин с молекулярной массой около 7,5 кДа. Было установлено, что белковый экстракт с бактериоцином подавляет рост *Gardnerella vaginalis*, *Streptococcus agalactiae*, *Pseudomonas aeruginosa* [5]. Также *Lactobacillus acidophilus* снижает адгезивные свойства *Gardnerella vaginalis* [16].

Бифидобактерии являются одним из важных симбионтов влагалищной биоценозы у здоровых женщин. Учитывая их высокие адгезивные свойства, колонии этих микроорганизмов широко используют в создании пробиотических лекарственных [6].

В Украине все большую популярность завоевывают вагинальные формы пробиотиков. Среди них свечи Флорика (АО «Лекхим-Харьков»). Один суппозиторий содержит не менее 5×10^7 молочнокислых бактерий (*Lactobacillus acidophilus*) и бифидобактерий (*Bifidobacterium*), лактозу, аскорбиновую и фолиевую кислоты, твердый жир. Флорика содержит специально обработанную массу живых молочнокислых бактерий в оптимальном количестве для поддержания здорового баланса микрофлоры женской половой сферы. Молочнокислые бактерии обладают высокой антагонистической активностью в отношении патогенных и условно-патогенных микробов, включая шигеллы, энтеропатогенную кишечную палочку, стафилококк, протей. Это определяет возможность использования суппозитивов Флорика в качестве дополнительного средства в комплексе лечения вагинитов, БВ, с целью профилактики вагинального дисбиоза при проведении антибиотикотерапии. Лактоза является питательной средой, необходимой для поддержания жизнедеятель-

ности *Lactobacillus acidophilus*, которые имеют пробиотические свойства, отличаются высокой антагонистической активностью к вагинальным патогенам и высокой адгезивной способностью к клеткам слизистой оболочки влагалища. Благодаря натуральным компонентам в составе суппозитивов (лактоза, аскорбиновая и фолиевая кислоты), их применение выгодно отличается отсутствием аллергических и других нежелательных реакций. Под руководством проф. В.И. Пироговой было проведено исследование эффективности использования препарата Флорика [1]. Было установлено, что применение вагинальных суппозитивов Флорика, содержащих специально обработанную массу живых молочнокислых бактерий в оптимальном количестве для поддержания здорового баланса микрофлоры женской половой сферы (5×10^7 *Lactobacillus acidophilus* и *Bifidobacterium*), для поддержания нормального баланса микробиоты влагалища и предупреждения развития дисбиотических процессов после завершения основного курса лечения позволяет снизить частоту рецидивирования БВ в 2,9 раза.

Полученные результаты и имеющиеся экспериментальные данные позволяют рекомендовать использование вагинальных свечей Флорика у широкого контингента гинекологических больных.

Застосування вагінальної форми *Lactobacillus acidophilus* і *Bifidobacterium* – обґрунтований вибір у лікуванні вагінальних інфекцій
I.V. Lakhno

Стан екології піхви багато в чому визначається наявністю резидентних штамів лактобацил. Зменшення кількості або загибель лактобацилярного біотопу зумовлює виникнення дисбіозу піхви. У статті розглянуті захисні властивості вагінальних пробиотиків, що містять *Lactobacillus acidophilus* і *Bifidobacterium*. Наведені можливості використання свічок у комплексі лікування вагінітів, бактеріального вагінозу та з метою профілактики вагінального дисбіозу під час проведення антибиотикотерапії.

Ключові слова: бактеріальний вагіноз, пробіотики, Флорика.

The application of the vaginal form of *Lactobacillus acidophilus* and *Bifidobacterium* is a reasonable choice in the treatment of vaginal infections
I.V. Lakhno

The condition of vaginal ecology is largely determined by the presence of resident strains of lactobacilli. The reducing amount or loss of lactobacillar biotope contributes to the appearance of vaginal dysbiosis. The protective properties of vaginal probiotics containing *Lactobacillus acidophilus* and *Bifidobacterium* were considered in the article. The possibilities of suppository usage in the treatment of vaginitis, bacterial vaginosis and for the prevention of the vaginal dysbiosis during antibiotic therapy were shown.

Key words: bacterial vaginosis, probiotics, Florica.

Сведения об авторе

Лакно Игорь Викторович – Кафедра перинатологии, акушерства и гинекологии Харьковской медицинской академии последипломного образования, 61176, г. Харьков, ул. Корчагинцев, 58. E-mail: igorlakhno71@gmail.com

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Пирогова В. І., Фейта Ю. Р., Шурыля С. О. Клінічна ефективність корекції стану мікробіоти піхви у жінок з порушеннями репродуктивного здоров'я і післяпологовими ускладненнями в анамнезі // Здоров'я жінки. –2018.– № 5. – С. 40-43.
2. Allsworth J. E. Bacterial vaginosis—race and sexual transmission: issues of causation // Sex Transm Dis. – 2010. – Vol. 37. – P. 137–139.
3. Bradshaw C. S., Tabrizi S. N., Fairley C. K., et al. The association of *Atopobium vaginae* and *Gardnerella vaginalis* with bacterial vaginosis and recurrence after oral metronidazole therapy // The Journal of infectious diseases. – 2006.– Vol. 194, No 6. – P. 828-836.
4. Foschi C., Salvo M., Cevenini R., et al. Vaginal Lactobacilli Reduce *Neisseria gonorrhoeae* Viability through Multiple Strategies: An in Vitro Study // Front Cell Infect Microbiol. – 2017. – Vol. 6, No 7. – P. 502.
5. Gaspar C., Donders G. G., Palmeira-de-Oliveira R., et al. Bacteriocin production of the probiotic *Lactobacillus acidophilus* KS400 // AMB Express. – 2018. –Vol. 8, No 1. – P. 153.
6. Giordani B., Melgoza L. M., Parolin C. et al. Vaginal *Bifidobacterium breve* for preventing urogenital infections: Development of delayed release mucoadhesive oral tablets // Int J Pharm. – 2018. – Vol. 550, No 1-2. – P. 455-462.
7. Gupta V., Nag D., Garg P. Recurrent urinary tract infections in women: How promising is the use of probiotics? // Indian J Med Microbiol. – 2017. – Vol. 35, No 3. – P. 347-354.
8. Kang C. H., Kim Y., Han S. H., et al. In vitro probiotic properties of vaginal *Lactobacillus fermentum* MG901 and *Lactobacillus plantarum* MG989 against *Candida albicans* // Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. – 2018. – Is. 228. – P. 232-237.
9. Mc Millan A., Rulisa S., Gloor G. B. et al. Pilot assessment of probiotics for pregnant women in Rwanda // PLoS One. – 2018. – Vol. 13, No 6. – e0195081.
10. Muzny C. A., Schwebke J. R. Biofilms: an underappreciated mechanism of treatment failure and recurrence in vaginal infections // Clin Infect Dis. – 2015. – Vol. 61. – P. 601–606.
11. Muzny C. A., Schwebke J. R. Pathogenesis of Bacterial Vaginosis: Discussion of Current Hypotheses // J Infect Dis. –2016. – Vol. 214, Suppl. 1. – S.1-5.
12. Olsen P., Williamson M., Traynor V., Georgiou C. The impact of oral probiotics on vaginal Group B Streptococcal colonisation rates in pregnant women: A pilot randomised control study // Women Birth. – 2018. – Vol. 31, No 1. – P. 31-37.
13. Perez M. A. M., Segura M. Z., Dominguez R.N., Condon V. P. [Use of probiotics in bacterial vaginosis] // Semergen. – 2017. – Vol. 43, No 5. – P. 394-398.
14. Reid G. Has knowledge of the vaginal microbiome altered approaches to health and disease? // F1000Res. – 2018. – Vol. 13, No 7. – P. 460.
15. Reid G., Hammond J. A., Bruce A. W. Effect of lactobacilli oral supplement on the vaginal microflora of antibiotic treated patients: randomized placebo controlled study // Nutraceut Food. – 2003. – No 8. – P. 1458.
16. Tachedjian G., Aldunate M., Bradshaw C. S., Cone R. A. The role of lactic acid production by probiotic *Lactobacillus* species in vaginal health // Res Microbiol. – 2017. – Vol. 168, No 9-10. – P. 782-792.
17. Tan H., Fu Y., Yang C., Ma J. Effects of metronidazole combined probiotics over metronidazole alone for the treatment of bacterial vaginosis: a meta-analysis of randomized clinical trials // Arch Gynecol Obstet. – 2017. – Vol. 295, No 6. – P. 1331-1339.
18. Xie H. Y., Feng D., Wei D. M., et al. Probiotics for vulvovaginal candidiasis in non-pregnant women // Cochrane Database Syst Rev. – 2017. – Vol. 23, No 11. –CD010496.

Статья поступила в редакцию 12.10.2018

STADA

ФЛОРИКА

**Флорика – інтимна чистота,
свіжість, бажаність...**

**Унікальна вагінальна пробіотична
система, для лікування вагінітів
та бактеріального вагінозу**



Інформація у цьому матеріалі призначена для фахівців охорони здоров'я.

Флорика, вагінальні супозиторії. Один супозиторій містить не менше 5x10⁷ молочнокислих бактерій (Lactobacillus acidophilus та Bifidobacterium), лактозу, аскорбінову кислоту, фолієву кислоту, твердий жир. Профілактично-гігієнічний засіб для застосування у гінекології.

При застосуванні можливі алергічні реакції.

ТУ У 21.2-22676945-005:2017. Виробник: ПАТ «Лекхім-Харків».

Більш повна інформація міститься у Інструкції для застосування. Зберігати у місцях, що недоступні дітям.

Діагностика та ендоскопічне лікування аномалій розвитку матки

А.В. Заболотін

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

Мета дослідження: підвищення ефективності оперативного лікування жінок з аномаліями розвитку матки (АРМ) на підставі наукового обґрунтування та впровадження удосконаленого алгоритму діагностичних та лікувально-профілактичних заходів.

Матеріали та методи. Було обстежено 50 жінок репродуктивного віку з АРМ (основна група) та 30 жінок репродуктивного віку без АРМ (контрольна група). У комплексі проведених досліджень були включені клінічні, ехографічні, ендоскопічні, лабораторні та статистичні методи.

Результати. Результати проведених досліджень свідчать, що використання вдосконаленого нами алгоритму дозволяє нормалізувати стан всіх ланок системного гемостазу. Це, зрештою, сприяє зниженню частоти тромбоембологічних ускладнень і поліпшенню відновного лікування жінок з АРМ після лапароскопічних гінекологічних операцій.

Заключення. Використання диференційованого підходу до оперативного лікування аномалій розвитку матки у поєднанні з удосконаленим алгоритмом лікувально-профілактичних заходів дозволяє знизити тривалість операції на 7,5% та операційну крововтрату на 10,0%, а також попередити розвиток тромбоембологічних ускладнень.

Ключові слова: аномалії розвитку матки, діагностика, ендоскопічне лікування.

У сучасній літературі приведена безліч визначень поняття аномалії розвитку матки (АРМ), але найчастіше цим терміном позначають різні анатомічні і функціональні дефекти з боку матки [1, 2]. АРМ є однією з причин розвитку порушень менструальної та репродуктивної функцій жінок [3, 4].

Діагностика та лікування АРМ, з одного боку, є дуже простою [5, 6], а з іншого – має певні труднощі, до яких належать поліетіологічність, гетерогенність і поліморфізм, що призводить до суттєвих відмінностей діагностичних підходів, трактування результатів обстеження, інтерпретації клінічних проявів, особливостей перебігу захворювання і визначення лікувальної тактики.

В останні роки у світі широко використовують ендоскопічні методи діагностики та лікування основних варіантів гінекологічної захворюваності [1–7], але у жінок з АРМ алгоритм застосування лапаро- та гістероскопічних втручань визначено не повністю, а поодинокі публікації мають несистематизований характер. Зазначене вище підтверджує актуальність проблеми, переконує в необхідності вдосконалення методів обстеження жінок з АРМ, пошуку оптимальних діагностичних критеріїв, які дозволяють точно виділити форму АРМ, що, безумовно, важливо для призначення ефективної тактики лікування.

Усе це є підставою для проведення наукового дослідження, що дозволяє вирішити важливе наукове завдання сучасної гінекології.

Мета дослідження: підвищення ефективності оперативного лікування жінок з АРМ на підставі наукового обґрунтування та впровадження удосконаленого алгоритму діагностичних та лікувально-профілактичних заходів.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Для вирішення встановленої мети було обстежено 50 жінок репродуктивного віку з АРМ (основна група) та 30 жінок репродуктивного віку без АРМ (контрольна група).

Критерії включення до дослідження:

- репродуктивний вік;
- наявність АРМ:
- різні внутрішньоматкові перегородки,
- одно- або двоорога матка,
- подвоєна матка.

Критерії виключення з дослідження:

- порушення формування дна матки;
- аплазія піхви та матки;
- аноректальні вади розвитку;
- екстрофія сечового міхура;
- наявність новоутворень генітальної та соматичної локалізації.

З метою зниження частоти виникнення тромбоембологічних ускладнень 50 жінок основної групи було розподілено на дві підгрупи залежно від використаного алгоритму профілактичних заходів. Так, до підгрупи 1.1 увійшли 25 жінок, у яких застосовували загальноприйняті профілактичні заходи, а до підгрупи 1.2 – 25 жінок, у яких використовували удосконалений нами алгоритм:

- зменшення кута положення Тренделенбурга до 15 градусів;
- зменшення часу перебування хворої у положенні Тренделенбурга під карбоперетонеумом (до 2 год);
- зменшення інсуфляційного тиску до 7–10 мм рт.ст.;
- літотомічне положення з розігнутими кульшовими суглобами (стегно паралельно до живота);
- використання медикаментозної корекції препаратами рослинного походження.

У комплексі проведених досліджень були включені клінічні, ехографічні, ендоскопічні, лабораторні та статистичні методи.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Результати проведених досліджень свідчать, що у структурі АРМ у жінок, яким необхідне оперативне лікування, переважають внутрішньоматкові перегородки (32,0%) порівняно з одно- (28,0%), двоорогою (26,0%), поєднаною (22,0%) та сідлоподібною маткою (20,0%). Комбіновані варіанти діагностовано у 28,0% випадків.

АРМ є основною причиною порушень репродуктивної функції в 84,0% випадків (первинна безплідність – 44,0% та вторинна – 40,0%), а також невиношування вагітності – 32,0%.

Частота супутньої генітальної патології у жінок з АРМ становить 100,0%, причому у структурі переважають порушення менструальної функції (50,0%) порівняно з новоутвореннями яєчників (18,0%); патологічних змін шийки матки (18,0%) та запальних захворювань органів малого таза (14,0%). Частота супутніх аномалій розвитку нирок (аплазії та дистопії) у жінок з АРМ становить 50,0%, причому у 46,0% вони виявлені у жінок з подвоєною маткою і тільки у 4,0% – при однорогій матці.

У жінок, що отримували вдосконалений нами алгоритм, спостерігалось статистично значуще ($p < 0,01$) скорочення

Перебіг операцій і раннього післяопераційного періоду

Показник	Підгрупа 1.1, n=25	Підгрупа 1.2, n=25
Тривалість операції, М±m, хв	46,5±0,8	43,3±0,7*
Об'єм крововтрати, М±m, мл	59,6±1,1	54,7±0,9*
Загальна тривалість перебування у стаціонарі, М±m, діб	8,25±0,23	8,03±0,17
Тромбогеморагічні ускладнення, n (%):		
– тромбофлебіт м'язових вен правої гомілки	3 (3,79)	0 (0)*
– тромбоемболія легеневої артерії	1 (1,26)	0 (0)
Загальна кількість ускладнень, n (%)	4 (5,06)	0 (0)*

Примітка. * – Достовірні показники, що відрізняються (p<0,05) від показників підгрупи 1.1.

Таблиця 2

Стан коагуляційного гемостазу при використанні удосконаленого нами алгоритму

Показник	До операції, n=25	1-а доба після операції, n=25	3–4-а доба після операції, n=25	5–7-а доба після операції, n=25
АЧР, с	65,4±3,2	75,1±3,5*	82,3±6,2*	71,5±3,4
АЧТЧ, с	41,2±1,8	43,4±1,7	43,6±1,6	44,3±1,8
ТЧ, с	20,7±1,1	27,0±2,4*	26,6±0,4*	22,7±1,7
ПВ	1,3±0,1	1,7±0,2*	2,2±0,2*	1,6±0,2
МНВ	1,3±0,1	1,8±0,2*	2,4±0,3*	1,7±0,2
ФГ, г/л	2,9±0,2	3,3±0,3	3,3±0,2	3,4±0,2
РФМК, мг/100 мл	3,4±0,2	4,3±0,2*	3,7±0,2	3,6±0,1
ПДФ, мг %	0,557±0,01	0,608±0,02*	0,578±0,01	0,566±0,01
АТ III, %	100,1±5,1	85,5±4,1*	83,3±4,4*	93,2±4,5
ІРП, %	102,7±4,7	76,6±4,1*	80,1±6,0*	96,5±5,3

Примітка. * – Достовірні значущі відмінності (p>0,05) з показниками до операції.

Таблиця 3

Тромбоцитарний гемостаз у жінок, які отримували лікування за вдосконалим алгоритмом

Показник	До операції, n=25	1-а доба після операції, n=25	3–4-а доба після операції, n=25	5–7-а доба після операції, n=25
Тромбоцити, ×10 ⁹	258,9±10,7	317,4±17,2*	258,5±19,7	275,6±17,3
ДК, %	51,6±2,1	45,6±1,7*	49,0±1,2	52,6±1,3#
ДЕ, %	22,0±1,1	23,5±1,0	24,3±1,5	24,0±0,7
С, %	18,9±1,1	17,9±1,2	20,5±1,0	16,9±0,7
СЕ, %	8,2±0,7	10,3±0,5*	9,2±0,6	9,1±0,5
ЧАУ (на 500 кл.)	48,4±2,2	54,6±1,8*	52,0±1,7	47,6±1,3#
ЧМА (на 100 кл.)	9,2±1,5	9,8±0,7	13,4±1,6	6,6±0,6#
ЧБА (на 100 кл.)	0,5±0,2	0,9±0,3	1,1±0,3	1,0±0,3
ЧА (на 100 кл.)	9,7±1,7	10,7±1,0	14,5±2,1	7,6±0,2#
РЗ, %	34,4±3,8	50,3±3,5*	39,6±3,2	35,1±3,4#

Примітки: * – достовірні значущі відмінності (p<0,05) порівняно зі здоровими жінками; # – порівняно з першою добою після операції.

тривалості операції і об'єму інтраопераційної крововтрати порівняно з жінками, яким проводили традиційну терапію (табл. 1). Середня тривалість операції у групах, що вивчаються, становила 43,3±0,7 і 46,5±0,8 хв відповідно, об'єм крововтрати – 54,7±0,9 і 59,6±1,1 мл відповідно.

Тривалість перебування пацієнток у стаціонарі в обох підгрупах достовірно не відрізнялася.

У підгрупі жінок з АРМ, що отримували традиційне лікування, післяопераційний період ускладнився у 3 (12,0%) спостереженнях розвитком тромбофлебіту м'язових вен правої гомілки. У всіх спостереженнях після проведення консервативного лікування післяопераційні ускладнення були купіровані.

У підгрупі жінок, які отримували вдосконалий нами алгоритм, тромбогеморагічних ускладнень відзначено не було. Післяопераційної летальності в обох підгрупах не зафіксовано.

Отже, у жінок, які отримували лікування за вдосконалим нами алгоритмом, спостерігалось статистично значуще (p<0,05) скорочення тривалості втручання і зменшення об'єму інтраопераційної крововтрати.

Частота післяопераційних тромбоемболічних ускладнень на тлі вдосконалий нами алгоритму виявилася достовірно нижче (p<0,05), ніж у підгрупі 1.1. Загальна тривалість перебування пацієнток у стаціонарі і післяопераційної летальності в підгрупах достовірно не відрізнялися.

До оперативного лікування АРМ показники коагуляційного гемостазу жінок, які отримували традиційне лікування, достовірно не відрізнялися від показників здорових жінок дітородного віку і пацієнток, що отримували вдосконалий нами алгоритм.

У жінок, які отримували традиційне лікування, у першу добу після операції спостерігалось достовірно значуще (p<0,05) збільшення показників активованого часу рекальцифікації (АЧР) – на 18,4%, активованого частково тромбопластинового часу (АЧТЧ) – на 19,1%, протромбінового відношення (ПВ) – на 46,6%, міжнародного нормалізованого відношення (МНВ) – на 43,75%, фібрिनотену (ФГ) – на 25,9%, розчинних фібрин-мономерних комплексів (РФМК) – на 39,4%, продуктів деградації фібрину (ПДФ) – на 11,9% і достовірно зна-

Стан ПОЛ і антиоксидантної активності (АОА) при використанні удосконаленого алгоритму

Показник	До операції, n=25	1-а доба після операції, n=25	3–4-а доба після операції, n=25	5–7-а доба після операції, n=25
ДК, нмоль/л	112,8±3,6	122,9±3,4*	118,3±3,7	115,1±3,9
МДА, нмоль/л	10,9±0,4	12,1±0,3*	11,5±0,4	11,1±0,2
Вітамін Е, нмоль/л	4,4±0,2	4,1±0,3	4,3±0,2	4,6±0,4

Примітка. * – Достовірно значущі відмінності (p<0,05) з показниками до операції.

Коефіцієнти кореляції (rs) показників ПОЛ, АОА, коагуляційного і тромбоцитарного гемостазу (p<0,05)

Показник	Підгрупа 1.1, n=25			Підгрупа 1.2, n=25		
	ДК	МДА	Вітамін Е	ДК	МДА	Вітамін Е
АЧР, с	0,4	0,4	-0,4	0,2	0,4	-0,4
АЧТЧ, с	0,8	0,8	-0,8	1	0,8	-0,8
ТЧ, с	0,63	0,63	-0,63	0,8	0,4	-0,6
ПВ	0,8	0,8	-0,8	1	0,6	-0,8
МНВ	-1	-1	1	-0,8	-0,4	0,6
ФГ, г/л	-1	-1	1	-1	-0,8	0,8
РФМК, мг/100 мл	0,8	0,8	-0,8	0,6	0,2	-0,8
ПДФ, мг %	0,8	0,8	-0,8	0,6	0,2	-0,8
АТ III, %	0,8	0,8	-0,8	0,4	0,8	-0,2
ІРП, %	1	1	-1	1	0,8	-0,8

щупе зниження значень антитромбіну III (АТ III) – на 17,9%, індексу резерву плазміногену (ІРП) – на 29,7%. Достовірно значущі відмінності показників АЧР, ПВ, МНВ, ПДФ зберігалися до третьої доби після операції, АЧТЧ, РФМК, АТ III та ІРП – до сьомої доби післяопераційного періоду.

У жінок, які отримували лікування за вдосконаленим нами алгоритмом, зміни показників коагуляційного гемостазу були менш вираженими (табл. 2). У першу добу після операції спостерігалося достовірно значуще (p<0,05) збільшення показників АЧР – на 14,8%, тромбластинового часу (ТЧ) – на 30,4%, ПВ – на 30,8%, МНВ – на 38,4%, РФМК – на 26,5%, ПДФ – на 9,12% і зниження значень АТ III – на 14,6%, ІРП – на 25,4%. Статистично значущі зміни показників АЧР, ТЧ, ПВ, МНВ, АТ III та ІРП зберігалися до 3–4-ї доби після операції. На 5–7-у добу достовірних відмінностей порівняно з доопераційними показниками не відзначено.

У передопераційний період у пацієнок, які отримували традиційне лікування, кількість тромбоцитів була на 47,8% більшою (p<0,05) порівняно зі здоровими жінками.

Достовірно вищими виявилися показники числа малих агрегатів (ЧМА) – у 2,2 разу, числа великих агрегатів (ЧВА) – у 2,9 разу, числа агрегатів (ЧА) – у 2,3 разу. Інші показники тромбоцитарного гемостазу достовірно не відрізнялися від показників контрольної групи.

У жінок, які отримували вдосконалений нами алгоритм, достовірно значущих відмінностей порівняно зі здоровими жінками дітородного віку не відзначено. У той самий час достовірно нижчими порівняно з пацієнтками, які отримували традиційну профілактику, були показники кількості тромбоцитів – на 29,4%, дискоєхіноцитів (ДЕ) – на 18,8%, сфероехіноцитів (СЕ) – на 19,6%, ЧМА – на 47,5%, ЧВА – на 82,7%, ЧА – на 52,4%.

У жінок, що отримували традиційну профілактику, у першу добу після операції відбувалося статистично значуще зниження числа дієнових кон'югатів (ДК) – на 16,6% і підвищення числа СЕ – на 11,7%, агрегатоутворюючих тромбоцитів (ЧАУ) – на 19,7%, ЧМА – на 29,7%, ЧВА – на 51,7%, ЧА – на 32,8%, чинника 3 тромбоцитів (РЗ) – на 50,3%.

Достовірно значущі зміни показників ДК, сфероцитів (С), ЧВА, РЗ порівняно з доопераційними показниками зберігалися до 3–4-ї доби після операції, а СЕ і ЧАУ – до 5–7-ї доби післяопераційного періоду. Число тромбоцитів на 1–7-у

добу після операції достовірно не відрізнялося від передопераційних показників і у всі терміни спостереження було вищим (p<0,05) порівняно з показниками здорових жінок дітородного віку. З 1-ї до 7-ї доби після операції відбувалося статистично значуще зменшення ЧМА, ЧВА, ЧА, але у той самий час навіть на 5–7-у добу після операції ці показники залишалися достовірно вищими порівняно зі здоровими жінками.

Дещо інша картина спостерігалася у підгрупі жінок, які отримували лікування за вдосконаленим нами алгоритмом (табл. 3). У першу добу після операції відбувалося статистично значуще збільшення кількості тромбоцитів – на 22,6%, СЕ – на 25,6%, ЧАУ – на 12,8%, РЗ – на 46,2% і зменшення кількості ДК – на 11,7% (p<0,05). Починаючи з 3–4-ї доби після операції, достовірних відмінностей у показниках тромбоцитарного гемостазу порівняно з доопераційними даними не відзначено.

У передопераційний період показники перекисного окиснення ліпідів (ПОЛ) жінок з АРМ, які отримували традиційне лікування і які отримували лікування за вдосконаленим нами алгоритмом, достовірно не відрізнялися між собою і від показників здорових жінок.

У пацієнок, що отримували традиційне лікування, у першу добу після операції спостерігалося статистично значуще підвищення показників ДК – на 9,7%, малонового діальдегіду (МДА) – на 15,6% і зниження рівня вітаміну Е – на 12,1%. Достовірні відмінності показників ДК і МДА зберігалися до 3–4-ї доби після операції. На 5–7-у добу отримані результати достовірно не відрізнялися від передопераційних даних і показників здорових жінок.

У жінок, які отримували лікування за вдосконаленим нами алгоритмом, достовірно підвищувалися показники ДК – на 8,9% і МДА – на 11,0% (табл. 4). Рівень вітаміну Е достовірно не змінювався порівняно з передопераційними даними.

Починаючи з 3–4-ї доби після операції, статистично значущих відмінностей порівняно з результатами, отриманими до операції, не відзначено.

Показники ПОЛ і АОА знаходилися у тісному кореляційному зв'язку зі значеннями коагуляційного і тромбоцитарного гемостазу, що ілюструють дані табл. 5.

В обох групах обстежених жінок показники АЧТЧ, ТЧ, МНВ,

ПДФ, кількість тромбоцитів, ЧАУ, ЧА і рівень РЗ знаходилися у прямій кореляційній залежності від рівня первинних і вторинних продуктів ПОЛ і у зворотній – з рівнем вітаміну Е. Разом з цим визначали прямий корелятивний зв'язок показників АТ III та ІРП з рівнем вітаміну Е і зворотній – зі значеннями ДК і МДА.

У підгрупі жінок, які отримували традиційне лікування, був встановлений високий рівень кореляційної залежності продуктів ПОЛ з ТЧ, ПДФ, АТ III, ІРП, ЧАУ, ЧА, РЗ і кількістю тромбоцитів.

Взаємозв'язок МДА, ДК з МНВ оцінювали як середнього ступеня, з АЧТЧ – як слабого. Між рівнем вітаміну Е і ТЧ, ПДФ, АТ III, ІРП, ЧАУ, ЧА, РЗ і кількістю тромбоцитів визначений сильний кореляційний зв'язок, МНВ – середнього ступеня, АЧТЧ – слабого.

У підгрупі жінок, які отримували лікування за вдосконаленим нами алгоритмом, визначено високий ступінь кореляційного зв'язку первинних продуктів ПОЛ з ТЧ, МНВ, ПДФ, АТ III, ІРП, РЗ, середнього ступеня – з кількістю тромбоцитів, ЧАУ і слабого – з АЧТЧ і ЧА. Зв'язок МДА з ТЧ, ІРП, ЧА, тромбоцитарним чинником 3 оцінювали як сильний, з ПДФ – як середнього ступеня, з АЧТЧ, МНВ, кількістю тромбоцитів і ЧАУ – як дуже слабкий. Між рівнем вітаміну Е і значеннями ТЧ, ПДФ, ЧАУ, кількістю тромбоцитів, РЗ відзначено сильний кореляційний зв'язок, МНВ, АТ III – середнього ступеня, АЧТЧ – слабого ступеня, ЧА – як дуже слабого ступеня.

Диагностика и эндоскопическое лечение аномалий развития матки

А.В. Заболотин

Цель исследования: повышение эффективности оперативного лечения женщин с аномалиями развития матки (АРМ) на основе научного обоснования и внедрения усовершенствованного алгоритма диагностических и лечебно-профилактических мероприятий.

Материалы и методы. Было обследовано 50 женщин репродуктивного возраста с АРМ (основная группа) и 30 женщин репродуктивного возраста без АРМ (контрольная группа). В комплекс проведенных исследований были включены клинические, эхографические, эндоскопические, лабораторные и статистические методы.

Результаты. Результаты проведенных исследований свидетельствуют, что использование усовершенствованного нами алгоритма позволяет нормализовать состояние всех звеньев системного гемостаза. Это способствует снижению частоты тромбгеморрагических осложнений и улучшению восстановительного лечения женщин с АРМ после лапароскопических гинекологических операций.

Заключение. Использование дифференцированного подхода к оперативному лечению аномалий развития матки в сочетании с усовершенствованным алгоритмом лечебно-профилактических мероприятий позволяет снизить длительность операции на 7,5% и операционную кровопотерю на 10,0%, а также предупредить развитие тромбгеморрагических осложнений.

Ключевые слова: аномалии развития матки, диагностика, эндоскопическое лечение.

Отримані результати свідчили про те, що у підгрупі жінок, які отримували лікування за вдосконаленим нами алгоритмом, на показники коагуляційного і тромбоцитарного гемостазу більшою мірою впливали первинні продукти ПОЛ, ніж вторинні.

Зіставлення коефіцієнта рангової кореляції Спірмена у досліджуваних підгрупах встановило, що значення його у підгрупі жінок, які отримували лікування за вдосконаленим нами алгоритмом, були нижчі, ніж у пацієнок, які отримували традиційне лікування. Отримані результати могли свідчити про те, що застосування вдосконаленого нами алгоритму обмежує вплив первинних і вторинних продуктів ПОЛ на стан тромбоцитарного і коагуляційного гемостазу.

Отже, результати проведених досліджень свідчать, що використання вдосконаленого нами алгоритму дозволяє нормалізувати стан всіх ланок системного гемостазу. Це, зрештою, сприяє зниженню частоти тромбгеморрагічних ускладнень і поліпшенню відновного лікування пацієнок з АРМ після лапароскопічних гінекологічних операцій.

ВИСНОВКИ

Використання диференційованого підходу до оперативного лікування аномалій розвитку матки у поєднанні з удосконаленим алгоритмом лікувально-профілактичних заходів дозволяє знизити тривалість операції на 7,5% та операційну крововтрату на 10,0%, а також попередити розвиток тромбгеморрагічних ускладнень.

Diagnostics and endoscopic treatment of anomalies of development of uterus

A. V. Zabolotin

The objective: rising of efficiency of expeditious treatment of women with anomalies of development of uterus on the basis of scientific justification and introduction of advanced algorithm of diagnostic and treatment-and-prophylactic actions.

Materials and research methods. We surveyed 50 women of genesial age with anomalies of development of uterus (the main group) and 30 women of genesial age without anomalies of development of a uterus (control group). The complex of the conducted researches included clinical, ehografical, endoscopic, laboratory and statistical methods.

Results. Results of the conducted researches testify that use of the algorithm improved by us allows to normalize condition of all links of systemic hemostasis that frequency depression is promoted by the trombogemorragical of complications and to improvement of recovery treatment after laparoscopic gynecologic operations of women with anomalies of development of uterus.

Conclusion. Use of the differentiated approach to expeditious treatment of anomalies of development of uterus in combination with advanced algorithm of treatment-and-prophylactic actions allows to reduce duration of operation by 7,5% and an operational hemorrhage for 10,0%, and also to prevent development the trombogemorragical of complications.

Key words: anomalies of development of uterus, diagnostics, endoscopic treatment.

Сведения об авторе

Заболотин Андрей Валерьевич – Кафедра акушерства, гинекологии и перинатологии Национальной медицинской академии последипломного образования имени П.Л. Шупика, 01011, г. Киев, ул. Арсенальная, 5. E-mail: pror-first@nmapo.edu.ua

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Адамян Л.В., 2014. Клиническое наблюдение аномалии тазовых органов / Л.В. Адамян, С.П. Даренков, Ю.А. Шельгин // Акушерство и гинекология : 7 : 15-17.
2. Демидов В.Н., 2016. Ультразвуковая диагностика пороков развития матки и влагалища / В.Н. Демидов // Клиническая визуальная диагностика: М.: Триада-X : 120.
3. Fatum M., 2017. Septate uterus with cervical duplication: rethinking the development of mullerian anomalies / M. Fatum, N. Rojansky, A. Shushan // Gynecol. Obstet. Inv. : 55 : 3 : 186-188.
4. Engmann L., 2016. An unusual

- variation of a unicornuate uterus with normal eternal uterine morphology / L. Engmann, N.J. Schmidt, C. Benadiva // Fertil Steril. : 82 : 4 : 950-953.
5. Gell J.S., 2015. Mullerian anomalies / J.S. Gell // Semin. Reprod. Med. : 21 : 4 : 375-388.
6. Giraldo J. L., 2017. Septate uterus associated with cervical duplication and vaginal septum / J.L. Giraldo, A. Habana, A.J. Duleba, A. Dokras // J. Am. Ass. Gynecol. Lapar. : 7 : 2 : 277-279.
7. Muragaki Y., 2017. Altered growth and branching patterns in synpolydactyly caused by mutations in HOXD13 / Y. Muragaki, S. Mundlos, J. Upton // Science : 272 : 548-551.

Статья поступила в редакцию 08.10.2018

Вагінальний мікробіом у жінок з безплідністю, яким було проведено хірургічне лікування на придатках матки

А.Є. Дубчак^{1,2}, О.В. Мілевський¹, Н.М. Обейд³

¹ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка О.М. Лук'янової НАМН України», м. Київ

²Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, м. Київ

³КУ ЦМЛ № 1, м. Житомир

Мета дослідження: вивчення мікробіому вагінальних шляхів у жінок з безплідністю, яким було проведено хірургічне лікування на придатках матки.

Матеріали та методи. Було проведено обстеження вагінальних виділень на флору та інфекції, що передаються статевим шляхом (ПСПШ), у 120 жінок репродуктивного віку з безплідністю та доброякісними утвореннями яєчників, позаматковою вагітністю, яким виконано органозберігальне оперативне втручання на придатках матки. З них 76 пацієнткам (1-а група) хірургічне лікування було проведено у плановому порядку, 44 (2-а група) – в ургентному.

Результати. Запальні захворювання статевих органів частіше діагностували у жінок з безплідністю, яким хірургічне лікування було проведено в ургентному порядку, ніж у жінок 1-ї групи ($p < 0,05$). Особливо запальні захворювання шийки матки – майже вдвічі частіше, ніж у 1-й групі. Вагінальний мікробіом обстежених жінок з безплідністю, які були госпіталізовані на хірургічне лікування в ургентному порядку, свідчить про суттєвий дисбаланс між показниками контамінації статевих шляхів умовно-патогенною та нормальною мікрофлорою. Це, насамперед, проявлялось високою частотою визначення у жінок 2-ї групи представників факультативних аеробів та анаеробів ($p < 0,05$). Концентрація факультативно-аеробних та анаеробних мікроорганізмів була у пацієнток 2-ї групи в основному високого ступеня мікробного обсіменіння, у жінок 1-ї групи – середнього та низького. ПСПШ виявляли в основному в асоціації з анаеробними та аеробними мікроорганізмами у пацієнток, яких оперували в ургентному порядку.

Заключення. Необхідно проводити корекцію вагінального біотопу у жінок з безплідністю до хірургічного лікування – своєчасно впливати на патогенні мікроорганізми протимікробними засобами та відновлювати фізіологічний вагінальний мікробіом піхви.

Ключові слова: жінки, безплідність, вагінальний мікробіом, придатки матки, хірургічне лікування.

Інфекції органів жіночої репродуктивної системи посідають провідне місце серед захворювань гінекологічного профілю – до половини всіх гінекологічних діагнозів [1, 2]. Перебіг запальних захворювань органів малого таза (ЗЗОМТ) має типові особливості, без урахування яких неможлива своєчасна діагностика і успішне лікування даної групи станів: гострий початок запального процесу спостерігають рідко [1, 2]. Як правило, захворювання розвивається поступово, без виражених клінічних проявів; часто формується первинно хронічний перебіг. Частіше інфекція поширюється висхідним шляхом з ендоцервіксу з розвитком ендометриту, сальпінгіту, оофориту, параметриту, тубооваріальних абсцесів і пельвіоперитоніту [1, 2]. Характерні неспецифічність і різноманіття клінічної картини, полімікробний характер ураження: із залученням облигат-

них збудників інфекцій, що передаються статевим шляхом, – ПСПШ (втім, гонококи і хламідії вдається виділити не більше ніж у чверті пацієнток із ЗЗОМТ [3], у розвинених країнах ще у 15–20% обстежуваних мікробний етіологічний фактор не виявляють зовсім) [4]; з виділенням умовно-патогенної мікрофлори (анаероби, *Gardnerella vaginalis*, ентеробактерії), що підтримує перебіг запального процесу навіть у тих випадках, коли імунна система елімінує причинно значущий патоген [5].

Інфекційно-запальні захворювання у 92,2% є етіологічним фактором багатьох доброякісних хвороб шийки матки [6–8] – фонова патологія для виникнення дисплазії та раку шийки матки, число яких в останні роки збільшується. ЗЗОМТ є причинами 60–65% звернень до жіночої консультації і майже 30% госпіталізації до гінекологічного стаціонару [9]. Узагалі, цей збірний термін об'єднує різні запальні процеси у верхніх відділах жіночої репродуктивної системи: ендометрит, сальпінгіт (сальпінгоофорит), пельвіоперитоніт і тубооваріальний абсцес як у вигляді окремих нозологічних форм, так і в будь-якій комбінації [10].

Діагностична особливість легких або середньотяжких форм ЗЗОМТ полягає у тому, що на тлі симптомів інфікування нижніх статевих шляхів і больових відчуттів під час бімануального обстеження органів малого таза лікар не виявляє запального інфільтрату. У більшості пацієнток захворювання перебігає саме так; у цьому випадку можливо амбулаторне лікування (за тієї умови, що навіть при негативних результатах інфекційного скринінгу на *N. gonorrhoeae* і *S. trachomatis* в ендоцервіксі необхідно призначення антибіотикотерапії!) [11, 12].

При порушеннях вагінального мікробіоценозу діагностичний пошук утрудняє те, що у половини пацієнток запалення й інші ознаки, індуковані діяльністю полімікробних асоціацій у статевих шляхах, не супроводжуються клінічною симптоматикою, а перебігають латентно. Проблема також представляє схильність багатьох пацієнток до самодіагностики і самолікування – це ще більше затримує верифікацію діагнозу і нерідко закінчується ускладненнями [12].

Незважаючи на відсутність загальноприйнятих терапевтичних схем, принцип лікування змішаних інфекцій очевидний: виявити і усунути всі етіологічно значущі мікроорганізми, а потім «закріпити» результат відновленням нормального мікробіоценозу піхви [11, 12, 13].

Мета дослідження: вивчення мікробіому вагінальних шляхів у жінок з безплідністю, яким було проведено хірургічне лікування на придатках матки.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

На базі відділення реабілітації репродуктивної функції жінок ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології НАМН України» м. Києва, відділення термінової гінекологічної допомоги КУ ЦМЛ № 1 та відділення малоінвазивної

хірургії ЖОКЛ м. Житомир з 2013 до 2016 р. обстежено 120 жінок репродуктивного віку з безплідністю та доброякісними утвореннями яєчників, позаматковою вагітністю, яким проведено органозберігальне оперативне втручання на придатках матки (основна група):

– 76 (63,7%) обстеженими основної групи (1-а група) хірургічне лікування було проведено у плановому порядку,
– 44 (36,7%) пацієнткам основної групи (2-а група) хірургічне лікування було проведено в ургентному порядку.

До контрольної групи увійшли 20 пацієнок з реалізованою репродуктивною функцією без наявності безплідності (3-я група).

Двадцять жінок репродуктивного віку з безплідністю без оперативного втручання увійшли до групи порівняння (4-а група).

Усім жінкам проводили обстеження вагінальних виділень на флору та ПЛРШ методом ПЛР-діагностики, бактеріологічним та бактеріоскопічним методом. Вивчали видовий та кількісний склад мікроорганізмів – збудників запального процесу у жінок з безплідністю. Бактеріологічний аналіз вмісту піхви включав дослідження аеробної (стафілококів, стрептококів, кишкової палички, ентеробактерій, грибів роду *Candida* та ін.) та анаеробної флори (лактобацил, бактероїдів та ін.). Бактеріологічні дослідження проводили якісним методом з використанням набору селективних диференціально-діагностичних поживних середовищ.

Для опрацювання статистичного матеріалу використовували персональний комп'ютер PENTIUM-IV. Як основне програмне забезпечення вибрано пакет модулів для статистичного оброблення даних STATISTICA for Windows, Release 6,0 компанії StatSoft Inc., США (2001). Для встановлення достовірності різниці у розподіленні якісних показників, після створення таблиць спряженості, вираховували критерій згоди χ^2 (хі-квадрат) та величини довірчих інтервалів (р). Для кількісних ознак вираховували середнє арифметичне (М), помилку середнього арифметичного (m), середньоквадратичне відхилення. Достовірність групових відмінностей показників оцінювали на підставі t-критерію Стьюдента <0,05.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Обстежені жінки були репродуктивного віку, середній вік – 29,5±1,3 року, статистичної різниці між віковими групами не відзначено. Серед обстежених жінок переважали службовці – 73 (60,8%) особи. Середній вік менархе у пацієнок становив 13,7±0,4 року. З порушень менструальної функції майже у 2 рази частіше виявляли АМК у жінок 2-ї групи (25,0% та 11,4% відповідно), а альгодисменорею відзначено у 13 (17,1%) жінок 1-ї групи та 12 (27,3%) хворих 2-ї групи (р<0,05).

Майже половина жінок 1, 2-ї та 4-ї груп не вагітніли протягом 6–10 років. Хворі з тривалістю безплідності від 2 до 5 років становили дещо менший відсоток. Частота первинної та вторинної безплідності суттєво не відрізнялась в обстежених жінок (р>0,05). Пацієнтки основної групи мали обтяжений гінекологічний анамнез – раніше перенесли ЗЗОМТ майже всі обстежені жінки з безплідністю (малюнок).

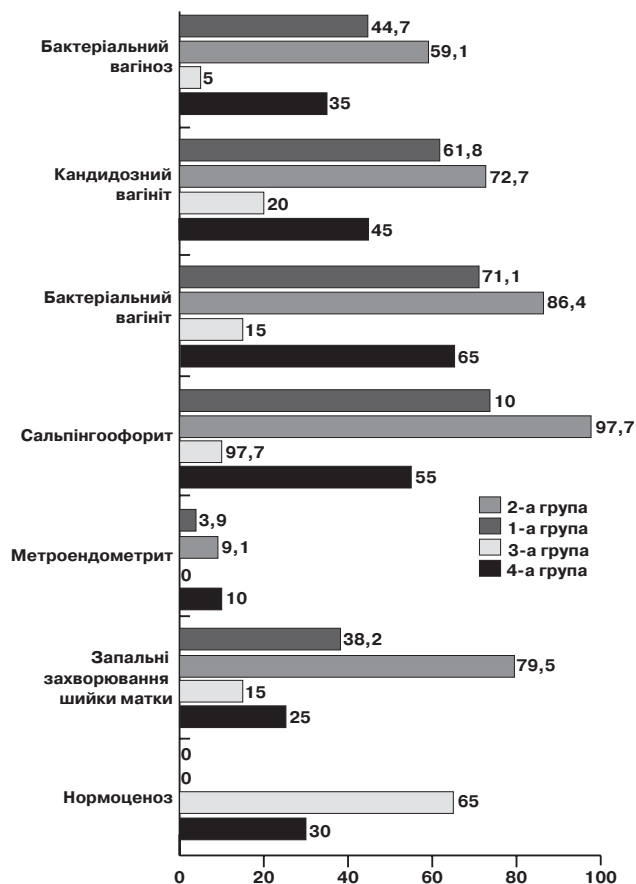
Запальні захворювання статевих органів частіше виявляли у жінок з безплідністю, яким хірургічне лікування було проведено в ургентному порядку, ніж у жінок 1-ї групи (р<0,05), особливо запальні захворювання шийки матки – майже вдвічі частіше, ніж у 1-ї групі, та втричі, ніж у 4-ї групі порівняння (див. малюнок).

Згідно з даними анамнезу, причиною запальних процесів статевих органів в обстежених жінок були:

Ureaplasma urealyticum (28 (36,8%) – у 1-ї групі та 23 (52,3%) – у 2-ї групі, 5 (25,0%) – у 4-ї групі; (р<0,05);

Mycoplasma genitalium (15 (19,7%) – у 1-ї групі, 14 (31,8%) – у 2-ї групі, 4 (20,0%) – у 4-ї групі);

Chlamydia trachomatis (13 (17,1%) – у 1-ї групі, 11 (25,0%) – у 2-ї групі, 3 (15,0%) – у 4-ї групі).



Перенесені запальні захворювання в обстежених жінок, %

З приводу гонореї лікувались 4 (5,3%) обстежених 1-ї групи, 6 (13,6%) жінок 2-ї групи, 1 (5,0%) пацієнтка 4-ї групи; трихомоніазу – 8 (10,5%) пацієнок 1-ї групи, 5 (11,4%) – 2-ї групи, 2 (10,0%) – 4-ї групи.

За 1–2 міс до госпіталізації на хірургічне лікування проти-запальну терапію статевих органів проводили 67 (88,2%) пацієнткам 1-ї групи, 6 (13,6%) – 2-ї групи, 1 (5,0%) – 3-ї групи та 6 (30,0%) обстеженими 4-ї групи. Пацієнткам, які були госпіталізовані на хірургічне лікування, у день операції проводили бактеріологічне, бактеріоскопічне дослідження вмісту каналу шийки матки, ПЛР-діагностику на хламідії, уреомікоплазми.

Вагінальний мікробіом обстежених жінок з безплідністю, які були госпіталізовані на хірургічне лікування в ургентному порядку, свідчить про суттєвий дисбаланс між показниками контамінації статевих шляхів умовно-патогенною та нормальною мікрофлорою. Це, насамперед, проявлялось високою частотою визначення у жінок 2-ї групи представників факультативних аеробів (табл. 1). Так, частота висіву *Enterococcus faecalis*, *Streptococcus faecalis*, *Klebsiella pneumoniae* та *Streptococcus viridans* була майже у 20 разів, а *E.coli*, *Streptococcus agalactiae* та *Staphylococcus aureus* – більш ніж у 10 разів вищою, ніж у жінок 1-ї групи (р<0,05) (див. табл. 1).

Концентрація факультативно-аеробних мікроорганізмів була різною в обстежених жінок. Так, у пацієнок 2-ї та 4-ї груп виявлено в основному високий ступінь мікробного обсіменіння (>5,0 lg КУО/мл), у жінок 1-ї групи – середній та низький (4–5 lg КУО/мл та до 4,0 lg КУО/мл).

Анаеробний дисбаланс, спричинений переважно анаеробними мікроорганізмами: *Gardnerella vaginalis*, *Atopobium vaginae*, *Mobiluncus spp.*, *Corynebacterium spp.*, *Peptostreptococcus spp.*,

Таблиця 1

Частота виділення факультативно-аеробних бактерій з каналу шийки матки в обстежених жінок, абс. число (%)

Спектр виділеної мікрофлори	Група обстежених жінок			
	1-а, n=76	2-а, n=44	3-я, n=20	4-а, n=20
Staphylococcus epidermidis	27 (35,5)**^	29 (65,9)^	2 (10,0)	8 (40,0)
Staphylococcus saprophytis	31 (40,8)**^	24 (54,5)^	3 (15,0)	7 (35,0)
E.coli	2 (2,6)*#	19 (43,2)^	1 (5,0)	6 (30,0)
Proteus mirabilis	-	3 (6,8)	-	-
Enterobacter aerogenosa	-	7 (15,9)	-	1 (5,0)
Klebsiella pneumoniae	-	10 (22,7)	-	1 (5,0)
Streptococcus viridans	1 (1,3)*#	11 (25,0)	-	1 (5,0)
Streptococcus pyogenes	-	4 (9,1)	-	-
Streptococcus agalactiae	2 (2,6)*	13 (29,5)	-	1 (5,0)
Staphylococcus aureus	-	6 (13,6)	-	2 (10,0)
Streptococcus faecalis	1 (1,3)*#	12 (27,2)	-	1 (5,0)
Klebsiella oxytoca	-	7 (15,9)	-	1 (5,0)
Enterococcus faecalis	1 (1,3)**^#	14 (31,8)^	1 (5,0)	2 (10,0)
Enterococcus cloacae	-	5 (11,4)	-	-

Примітки: * – різниця достовірна щодо даних 2-ї групи (p<0,05);

^ – різниця достовірна щодо даних 3-ї групи (p<0,05);

– різниця достовірна щодо даних 4-ї групи (p<0,05).

Таблиця 2

Спектр виділення облигатно-анаеробних бактерій та мікоаерофілів, грибів роду Candida з каналу шийки матки в обстежених жінок, абс. число (%)

Спектр виділеної мікрофлори	Група обстежених жінок			
	1-а, n=76	2-а, n=44	3-я, n=20	4-а, n=20
Gardnerella vaginalis	2 (2,6) **^#	12 (27,2) ^#	2 (10,0) *	3 (15,0) *
Atopobium vaginae	1 (1,3) **^	11 (25,0) ^	1 (5,0) *	2 (10,0) *
Cl. Perfringens	1 (1,3) *	3 (6,8)	-	-
Mobiluncus spp	2 (2,6) *	5 (11,4) #	-	1 (5,0) *
Corynebacterium spp.	3 (3,9) *	6 (13,6) #	-	1 (5,0)
B.fragilis	-	1 (2,3)	-	-
St.anaerobius	2 (2,6) *	4 (9,1)	-	1 (5,0) *
Candida	7 (9,2) *	15 (34,1)	2 (10,0) *	4 (20,0) *

Примітки: * – різниця достовірна щодо даних 2-ї групи (p<0,05);

^ – різниця достовірна щодо даних 3-ї групи (p<0,05);

– різниця достовірна щодо даних 4-ї групи (p<0,05).

Таблиця 3

Спектр виділення збудників інфекцій, що передаються статевим шляхом, в обстежених жінок, абс. число (%)

Мікроорганізм	Група обстежених жінок			
	1-а, n=76	2-а, n=44	3-я, n=20	4-а, n=20
Mycoplasma genitalium	-	10 (22,7) #	-	3 (15,0)
Ureaplasma urealyticum	-	17 (38,6) #	-	5 (25,0)*
Chlamydia trachomatis	-	8 (18,2) ^	1 (5,0) #	3 (15,0) ^
ВПГ _{1,2}	45 (59,2) **^	36 (81,8) ^#	9 (45,0) **#	12 (60,0)* ^
ЦМВ	24 (31,6)**^#	21 (47,7) ^#	4 (20,0) *	5 (25,0)*

Примітки: * – різниця достовірна щодо даних 2-ї групи (p<0,05);

^ – різниця достовірна щодо даних 3-ї групи (p<0,05);

– різниця достовірна щодо даних 4-ї групи (p<0,05).

діагностували у 26 (59,1%) обстежених 2-ї групи, у 16 (21,1%) пацієнток 1-ї групи, а у групі порівняння – у 3 (15,0%) жінок (p<0,05) (табл. 2). Змішаний дисбаланс, спричинений поєднанням аеробної та анаеробної бактеріальної біоти, майже вдвічі частіше виявляли у жінок 2-ї групи – у 7 (15,9%) пацієнток та у 5 (6,6%) жінок 1-ї групи (p<0,05) (див. табл. 2). Поєднання аеробної та анаеробної бактеріальної біоти з дріжджовими грибами роду Candida фіксували у 5 (11,4%) жінок 2-ї групи.

ПСПШ посідають особливе місце у розвитку запальних захворювань статевих органів [14]. Частіше у пацієнток, які були госпіталізовані на хірургічне лікування в ургентному порядку, виявляли Ureaplasma urealyticum – 38,6%, Chlamydia trachomatis – 18,2%, Mycoplasma genitalium – 22,7% (табл. 3). Оскільки пацієнткам, які були госпіталізовані у плановому порядку на хірургічне лікування, перед госпіталізацією була проведена протизапальна терапія,

Варіанти асоціацій збудників мікроорганізмів в обстежених жінок, абс. число (%)

Асоціації мікроорганізмів	Група обстежених жінок			
	1-а, n=76	2-а, n=44	3-я, n=20	4-а, n=20
Монокультура бактерій	21 (27,6)	-	1 (5,0)	5 (25,0)
Аеробні асоціації	1 (1,3)	4 (9,1)	-	2 (10,0)
Анаеробні асоціації	2 (2,6)	5 (11,4)	2 (10,0)	5 (25,0)
Аеробно-анаеробні асоціації	6 (6,6)	7 (15,9)	2 (10,0)	4 (20,0)
ІПСШ	-	2 (4,5)	1 (5,0)	1 (5,0)
Аеробні асоціації + ІПСШ	-	1 (2,3)	-	1 (5,0)
Анаеробні асоціації + ІПСШ	-	4 (9,1)	-	3 (15,0)
Аеробно-анаеробні асоціації + ІПСШ	-	2 (4,5)	-	-
Аеробні асоціації + ІПСШ + Candida	-	1 (2,3)	-	2 (10,0)
Анаеробні асоціації + ІПСШ + Candida	-	3 (6,8)	-	-
Аеробно-анаеробні асоціації + ІПСШ + Candida	-	5 (11,4)	-	-
Аеробні асоціації + Candida	1 (1,3)	1 (2,3)	1 (5,0)	-
Анаеробні асоціації + Candida	1 (1,3)	1 (2,3)	1 (5,0)	-
Аеробно-анаеробні асоціації + Candida	1 (1,3)	3 (6,8)	-	-
ІПСШ + Candida	-	1 (2,3)	-	-
Немає росту	44 (52,2)	4 (9,1)	14 (70,0)	4 (20,0)

вони не мали захворювань, зумовлених ІПСШ (крім хронічної форми ВПГ та ЦМВ).

Необхідно відзначити, що зазначені ІПСШ діагностували в основному в асоціації з анаеробними та аеробними мікроорганізмами. В обстежених пацієнток не було виявлено гонореї, трихомоніаз діагностували у 2 (4,5%) пацієнток 2-ї групи.

Серед збудників вірусної етіології в обстежених жінок частіше виявляли представників вірусу простого герпесу I та II типів, цитомегаловірусної інфекції. Причому дані віруси були виявлені тільки в асоціації з іншими збудниками урогенітальної інфекції. Клінічним варіантом перебігу вірусної інфекції в усіх жінок було вірусоносійство.

ІПСШ у монокультурі виявляли тільки у 4,5% жінок 2-ї групи, у 45,5% – у бактеріально-протозойно-дріжджових асоціаціях. Причому у чотиривидових асоціаціях – в 11,4%, тривидових – у 20,5%, двовидових – у 13,6% (табл. 4).

Поєднання ІПСШ із герпетичною інфекцією (вірусом простого герпесу I та II типів, цитомегаловірусом) відзначено у 41 (53,9%) обстеженої 1-ї групи, у 37 (84,1%) пацієнток 2-ї групи та у 9 (45,0%) жінок 4-ї групи (p<0,05).

У 41 (53,9%) пацієнтки 1-ї групи, у 41 (93,2%) – 2-ї групи та у 19 (95,0%) – 3-ї групи клінічним варіантом перебігу ві-

русної інфекції було вірусоносійство. Активна форма виявлена у 3 (6,8%) пацієнток 2-ї групи та в 1 (5,0%) – 4-ї групи.

ВИСНОВКИ

Проведені дослідження свідчать про те, що в обстежених жінок з безплідністю, асоційованою з хронічними запальними захворюваннями органів малого таза, спостерігається інфікування нижнього відділу репродуктивної системи. Бактеріальна мікрофлора переважала у каналі шийки матки. Вагінальний мікробіом обстежених жінок з безплідністю, які були госпіталізовані на хірургічне лікування в ургентному порядку, свідчить про суттєвий дисбаланс між показниками контамінації статевих шляхів умовно-патогенною та нормальною мікрофлорою, яку виявляли в основному в асоціаціях мікроорганізмів. У жінок, які неодноразово санували статеві шляхи протимікробними препаратами, проводили протизапальну терапію – переважно виділяли монокультури мікроорганізмів. Інфекції, що передаються статевим шляхом, діагностували в основному в асоціації з анаеробними та аеробними мікроорганізмами.

Отже, необхідно проводити корекцію вагінального біотопу у жінок із безплідністю до хірургічного лікування – своєчасно впливати на патогенні мікроорганізми протимікробними засобами та відновлювати фізіологічний вагінальний мікробіом піхви.

матки – почти вдвое чаще, чем в 1-й группе. Вагинальный микробиом обследованных женщин с бесплодием, которые были госпитализированы для хирургического лечения в ургентном порядке, свидетельствует о существенном дисбалансе между показателями контаминации половых путей условно-патогенной и нормальной микрофлорой. Это, прежде всего, проявлялось высокой частотой определения у женщин 2-й группы представителей факультативных аэробов и анаэробов (p<0,05). Концентрация факультативно-аэробных и анаэробных микроорганизмов была у пациенток 2-й группы в основном высокой степени микробной обсемененности, у женщин 1-й группы – средней и низкой. ИППП выявляли в основном в ассоциации с анаэробными и аэробными микроорганизмами у пациенток, которых оперировали в ургентном порядке.

Заключення. Необхідно проводити корекцію вагінального біотопу у жінок із безплідністю до хірургічного лікування – своєчасно впливати на патогенні мікроорганізми протимікробними засобами і відновлювати фізіологічний вагінальний мікробіом влагалища.

Ключевые слова: женщины, бесплодие, вагинальный микробиом, придатки матки, хирургическое лечение.

Вагінальний мікробіом у жінчин с бесплодием, котрым было проведено хирургическое лечение на придатках матки А.Е. Дубчак, А.В. Милевский, Н.Н. Обейд

Цель исследования: изучение микробиома вагинальных путей у женщин с бесплодием, котрым было проведено хирургическое лечение на придатках матки.

Материалы и методы. Было проведено обследование вагинальных выделений на флору и инфекции, передающиеся половым путем (ИППП), у 120 женщин репродуктивного возраста с бесплодием и доброкачественными образованиями яичников, внематочной беременностью, котрым проведено органосохраняющее оперативное вмешательство на придатках матки. Из них 76 пациенткам (1-я группа) хирургическое лечение было выполнено в плановом порядке, 44 (2-я группа) – в ургентном.

Результаты. Воспалительные заболевания половых органов чаще диагностировали у женщин с бесплодием, котрым хирургическое лечение было проведено в ургентном порядке, чем у женщин 1-й группы (p<0,05). Особенно воспалительные заболевания шейки

Vaginal microbiomes in women with infertility that was surgical treatment on the uterine appendages
A.E. Dubchak, A.V. Milevsky, N.N. Obeid

The objective: of the study was to study the microbial vaginal tract in women with infertility, who had undergone surgical treatment on the uterine appendages.

Materials and methods. An examination of vaginal discharge on flora and STIs was conducted in 120 women of reproductive age with infertility and benign ovarian formations, ectopic pregnancy, which was organ-retained surgical intervention on the appendages of the uterus. Of these, 76 (1 group) patients were surgically treated in a planned manner, 44 (in 2 groups) – in urgent cases.

Results. Inflammatory diseases of the genital area were more common in women with infertility, who had surgical treatment in an urgent manner than in women of group 1 ($p < 0,05$), especially inflammatory diseases of the cervix – almost twice as likely as in group 1. The vaginal

microbial examination of women with infertility who were hospitalized for surgical treatment in an urgent manner indicates a significant imbalance between the parameters of contamination of the genital tract by conditionally pathogenic and normal microflora. This, above all, was manifested by the high frequency of determination in women of the 2nd group of representatives of optional aerobes and anaerobes ($p < 0,05$). The concentration of facultative-aerobic and anaerobic microorganisms was in patients of the 2nd group, mostly of high degree of microbial dissemination, and in women of the 1 group, medium and low. STIs were found mainly in association with anaerobic and aerobic microorganisms in patients who were operated in an urgent manner.

Conclusion. It is necessary to correct the vaginal biotope in women with infertility before surgical treatment – to promptly influence pathogenic microorganisms with antimicrobial agents and restore physiological vaginal microbial vagina.

Key words: women, infertility, vaginal microbial, appendages of the uterus, surgical treatment.

Сведения об авторах

Дубчак Алла Ефремовна – Кафедра акушерства, гинекологии и перинатологии ГУ «Институт ПАГ НАМН Украины», 04050, г. Киев, ул. Платона Майбороды, 8; тел: (044) 383-40-33. E-mail: besplodiepag@gmail.com

Милевский Александр Валерьевич – ГУ «Институт ПАГ НАМН Украины», 04050, г. Киев, ул. Платона Майбороды, 8

Обейд Наталия Николаевна – КУ ЦГБ № 1, 10000, г. Житомир, ул. Большая Бердичевская, 32

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Taylor-Robinson D. et al. Difficulties experienced in defining the microbial cause of pelvic inflammatory disease // Int. J. STD AIDS. – 2012. – Vol. 23, № 1. – P. 18–24.
2. Антибактериальная терапия воспалительных заболеваний органов малого таза без ошибок и экспериментов: методическое руководство для врачей / Под. ред. Радзинского В.Е., Козлова Р.С., Душина А.О. – М.: Редакция журнала Status Praesens, 2013. – 16 с. ISBN 978-5-905796-21-0).
3. RCOG Green Top Guidelines-Management of Pelvic Inflammatory Disease (2003, 2009) (www.rcog.org.uk). – URL: http://www.bashh.org/documents/3572.pdf.)
4. CDC. Sexually Transmitted Disease Treatment Guidelines. Pelvic Inflammatory Disease. MMWR.2010;59:RR-12.
5. Workowski K.A., Berman S. Sexually transmitted diseases treatment guidelines// Morbidity and Mortality Weekly Report. 2010. Vol. 59. №12 RR. – P. 63–67.
6. Бебнева Т.Н., Добрецова Т.А. Смешанные вагинальные инфекции: новая идеология Неспецифические вагинальные инфекции в практике акушера-гинеколога // Информационный бюллетень/ 2016 Под редакцией Радзинского В.Е., Савичевой А.М.
7. Дубчак А.Е. Неспецифические воспалительные заболевания органов малого таза у женщин / А.Е. Дубчак, А.В. Милевский, Е.Н. Довгань // Здоровье женщины. – 2013. – № 2 (78). – С. 51–55.
8. Дубчак А.Е. Современные методы лечения воспалительных заболеваний шейки матки у женщин репродуктивного возраста (обзор литературы) /А.Е. Дубчак, А.В. Милевский//Репродуктивная эндокринология. – № 1 (39) / березень 2018. – С. 2–6.
9. Сметник В.П. Современная антибактериальная терапия воспалительных заболеваний органов малого таза у женщин / Сметник В.П., Марченко Л.А. // Лечащий врач. – 2005. – № 2. – С. 32–37.
10. Dewitt J. et al. Tubo-ovarian abscesses: is size associated with duration of hospitalization & complications? // Vol. 2010. Article ID 847041. 5 p.
11. Diagnosis and Treatment of Pelvic Inflammatory Disease: A Quality Assessment Study Crittle Kristen N.; Peipert, Jeffrey F. MD, MPH, MHA; Obstetrics & Gynecology: May 2014 doi: 10.1097/01.AOG.0000447288.15647.20 Monday, April 28, 2014: PDF Only.
12. Antibiotic therapy for pelvic inflammatory disease /Ricardo F Savaris, Daniele G Fuhrich, Rui V Duarte, Sebastian Franik, Jonathan Ross// Cochrane Systematic Review - Intervention Version published: 24 April 2017.
13. Дубоссарская З.М. Современный взгляд на проблему воспалительных заболеваний органов малого таза у женщин / З.М. Дубоссарская, Ю.А. Дубоссарская, Л.П. Грек, Т.Б. Ушакова // Здоровье женщины. – 2017. – № 6 (122). – С. 57–64.
14. Шешукова Н.А., Макаров И.О., Овсянникова Т.В. Гиперпластические процессы эндометрия: особенности пролиферативной активности при сочетании с хроническим эндометритом // Акушерство, гинекология и репродукция. 2011; 3: 10–15.

Статья поступила в редакцию 11.10.2018

Оптимізація тактики використання допоміжних репродуктивних технологій у подружніх пар з обтяженим генетичним анамнезом

О.С. Дарій

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

Мета дослідження: підвищення ефективності лікування безплідності у подружніх пар з обтяженим генетичним анамнезом на підставі наукового обґрунтування та впровадження удосконаленого алгоритму прогностичних та лікувально-профілактичних заходів.

Матеріали та методи. З метою виявлення чинників ризику формування безплідності і проведення кореляційного аналізу були відібрані основна група – 100 подружніх пар з безплідністю в анамнезі та контрольна група пацієнок, що мали в анамнезі полози (n=100). До комплексу проведених досліджень були включені клінічні, лабораторні, інструментальні та статистичні методи. **Результати.** Для підвищення ефективності лікування безплідності у подружніх пар з обтяженим генетичним анамнезом необхідно проведення медико-генетичного консультування з одночасним плановим передімплантаційним генетичним дослідженням у програмах допоміжних репродуктивних технологій. Під час вибору того або іншого методу допоміжних репродуктивних технологій у жінок з обтяженим генетичним анамнезом слід використовувати методіку, за якої у цитоплазму ооциту за допомогою техніки мікрomanipуляції вводиться один сперматозоїд. У програму підготовки акушерів-гінекологів та урологів амбулаторної ланки необхідно вводити цикли тематичного удосконалення щодо питань лікування безплідності у подружніх пар з використанням програм допоміжних репродуктивних технологій.

Заключення. Результати проведених досліджень свідчать про необхідність підвищення ефективності програм допоміжних репродуктивних технологій у подружніх пар з обтяженим генетичним анамнезом. Використання удосконаленого нами алгоритму прогностичних та лікувально-профілактичних заходів дозволяє підвищити ефективність програм допоміжних репродуктивних технологій у подружніх пар з обтяженим генетичним анамнезом на 26,7%.

Ключові слова: безплідність у подружніх парах, допоміжні репродуктивні технології, обтяжений генетичний анамнез.

На сучасному етапі у лікуванні безплідності все частіше використовуються допоміжні репродуктивні технології (ДРТ), особливо у подружніх пар з різними факторами ризику [1–7]. Серед причин жіночої та чоловічої безплідності збільшився рівень різних варіантів обтяженого генетичного анамнезу [3]. При цьому тактика ведення цих пацієнток остаточно не відпрацьована, що є однією з причин недостатньої ефективності ДРТ та високого рівня репродуктивних втрат у ранні терміни вагітності.

В умовах сьогодення існують різні методи прогнозування ефективності ДРТ, у тому числі і з використанням передімплантаційного генетичного дослідження (ПГД) [3]. Особливо це стосується подружніх пар з обтяженим генетичним анамнезом та невдалими спробами ДРТ [4,5].

Незважаючи на велику кількість наукових публікацій з проблем ДРТ, не можна вважати їх повністю вирішеними, особливо щодо підвищення ефективності ДРТ у подружніх пар із обтяженим генетичним анамнезом.

Все викладене вище стало підставою до проведення даного наукового дослідження, яке б дозволило вирішити важливе наукове завдання сучасної репродуктології.

Мета дослідження: підвищення ефективності лікування безплідності у подружніх пар із обтяженим генетичним анамнезом на підставі наукового обґрунтування та впровадження удосконаленого алгоритму прогностичних та лікувально-профілактичних заходів.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Відповідно до поставленої мети дослідження було проведено в декілька етапів.

Так, на 1-у етапі з метою вивчення медико-соціальної характеристики безплідної пари було проведено анкетування 100 пацієнток з безплідністю (основна група). Була застосована загальноприйнята анкета [7, 8], яку ми модифікували відповідно до особливостей нашої наукової роботи. До неї увійшли 45 запитань, які стосуються різних аспектів життя пацієнта. Для вивчення медико-соціальної характеристики пацієнтів до анкети увійшли запитання про вік, характер професійної діяльності, сімейний стан пацієнтів, тип безплідності, шкідливі звички, запитання про захворювання репродуктивної сфери, професійні шкідливості, лікування за допомогою програм ДРТ в анамнезі і блок запитань, які стосуються соціальної адаптації пацієнтів з безплідністю і вартості лікування. Відповіді на запитання анкети дозволили визначити етапи організації медичної допомоги: від моменту первинного звернення до медичної організації з приводу безплідності та часу встановлення діагнозу до моменту застосування технології екстракорпорального запліднення (ЕКЗ). З метою виявлення чинників ризику формування безплідності і проведення кореляційного аналізу були відібрані:

- основна група – 100 подружніх пар з безплідністю в анамнезі;
- контрольна група – 100 пацієнок, які мали в анамнезі полози.

Таблиця 1

Необхідний об'єм вибірки

Вид дослідження	Бажана точність дослідження	t=2,0	t=2,5	t=3,0
		p=0,95	p=0,98	p=0,99
Орієнтовне знайомство	0,5	16	25	36
	0,4	25	39	56
	0,3	44	69	100
Дослідження середньої точності	0,2	100	156	225
Дослідження підвищеної точності	0,1	400	625	900

Таблиця обстеження подружньої пари для підготовки до програм ДРТ

Показник	Жінка	Чоловік
1-й етап	Збір анамнестичних даних	Збір анамнестичних даних
2-й етап	Проведення лабораторних та інструментальних досліджень: <ul style="list-style-type: none"> – клінічний аналіз крові – загальний аналіз сечі – біохімічний аналіз крові – гемостазіограма – група крові і резус-фактор – ЕКГ – рентгенографія органів грудної клітки – консультація терапевта – аналіз на інфекції (TORCH-комплекс, аналіз крові на ВІЛ, RW, гепатити В і С, ПЦР-мазок на уреоплазму, мікоплазму, ВПЛ 16-го і 18-го типів, ЦМВ, ВПГ 1-го і 2-го типів, мазок на онкоцитологію, бактеріоскопічне та бактеріологічне дослідження мікрофлори статевих шляхів) – УЗД органів малого таза – УЗД грудних залоз/мамографія – кольпоскопія – гормональне обстеження (статеві гормони, гормони щитоподібної залози) – виявлення аутоантитіл вовчакового антикоагулянта, антитіл до ХГ, антитіл до фосфоліпідів, – цитогенетичний аналіз – пошук мутації генів системи гемостазу: FII, FV (фактор Лейдена), MTHFR, MTRR, PAI-I – дослідження прохідності маткових труб 	Проведення лабораторних та інструментальних досліджень: <ul style="list-style-type: none"> – група крові і резус-фактор – аналіз на інфекції ВІЛ, RW, гепатити В і С, ПЦР-мазок на уреоплазму, мікоплазму, ВПЛ 16-го і 18-го типів, ВПГ 1-го і 2-го типів, хламідіоз – спермограма – фрагментація ДНК сперматозоїдів – цитогенетичний аналіз
3-й етап	Стимуляція овуляції за певним протоколом	Корекція порушень спермограми і підготовка сперми до процедури ПС, ЕКЗ або ІКСІ
4-й етап	Запліднення	
5-й етап	Перенесення ембріона, гормональна підтримка	
6-й етап	Діагностика вагітності	

На даному етапі об'єктом дослідження стали безплідні пари, одиницею спостереження – кожна безплідна пара. Об'єм вибірки визначали відповідно до загальноприйнятих рекомендацій [6]. Додатково були виділені підгрупи з урахуванням віку жінок та чоловіків. Формувалася репрезентативна вибірка за якістю і кількістю з використанням методу систематичної випадкової вибірки (табл. 1).

Для вивчення медико-соціальної характеристики пацієнтів, виявлення фактів ризику, визначення рівня знань з питання збереження і відновлення репродуктивного здоров'я застосовували статистичний метод, метод викопювання з амбулаторних карт, анкетування пацієнтів. Крім того, на даному етапі дослідження були сформульовані соціальні, економічні і родинні чинники, які визначають репродуктивне здоров'я.

На 2-у етапі дослідження з метою оцінювання інформованості лікарів амбулаторної ланки про проблему безплідного шлюбу і сучасні методи діагностики та лікування даної патології нами були розроблені анкети для акушерів-гінекологів і лікарів-урологів. В анкеті включали запитання, відповіді на які допомогли оцінити інформованість про поширеність безплідного шлюбу, про критерії діагностики безплідності, основні показання і протипоказання і обмеження до застосування програм ДРТ, можливі ускладнення, а також оцінити знання наказів МОЗ України. Анкета для акушерів-гінекологів включає 16 запитань, анкета для урологів – 10 запитань. У ході анкетування лікарів було опитано по 100 акушерів-гінекологів і 100 урологів, які проходили навчання на курсах ПАЦ та ТУ у НМАПО імені П.Л. Шупика протягом 2016–2017 рр. На даному етапі дослідження застосовували аналітичний, статистичний метод дослідження, метод системного узагальнення. Об'єктом дослідження стали акушери-гінекологи і лікарі-урологи амбулаторної ланки, одиницею спостереження – кожен лікар кожної зі спеціальностей.

У багатьох випадках безплідність визначається генетичними особливостями пацієнтів, і для вивчення можливостей медико-генетичного консультування у лікуванні безплідності на 3-у етапі дослідження проведений аналіз 100 амбулаторних карт пацієнтів, які звернулися до клініки.

Був проведений ретроспективний аналіз амбулаторних карт даних безплідних пар. Серед цих пар були ті, у яких безплідність була пов'язана з чоловічим чинником або поєднанням чоловічого і жіночого чинників. Проте найбільш повна інформація була отримана щодо 80 подружніх пар, які відповідали критеріям відбору пацієнтів. Вони і були включені у наукове дослідження. З них у 35 подружніх пар виявлені хромосомні транслокації, в інших 45 подружніх парах хромосомної патології виявлено не було. Саме пари з наявністю генетичних особливостей і були об'єктом дослідження.

Дані пари були включені до програми ЕКЗ/ІКСІ, пацієнткам проводили обстеження відповідно до наказу МОЗ України, стимуляцію супероуляції, пункцію фолікулів, потім виконували культивування ембріонів. У той самий час цим пацієнтам проводили цитогенетичне дослідження лімфоцитів периферійної крові з метою виявлення генетичних порушень. Далі оцінювали вплив генетичних особливостей на результат стимуляції овуляції і програми ДРТ у цілому.

Обстеження подружніх пар відповідно до наказів МОЗ України відображене у табл. 2.

Удосконалений алгоритм лікувально-профілактичних заходів включає наступні моменти: на етапі підготовки до програм ДРТ – використання препаратів вітаміну D у загальноприйнятій дозі; визначення рівня кальцію та магнію у сироватці крові; під час застосування програм ДРТ – моніторинг рівня лютеїнізуючого гормону для оцінювання якості ембріонів та ефективності програм.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ
ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Результати проведених досліджень демонструють, що дані проведеного кореляційного аналізу свідчать про пряму залежність між наявністю полікістозних яєчників і первинної безплідності ($r=0,247$; $p=0,002$) і між генітальним ендометріозом і розвитком первинної безплідності ($r=0,174$; $p=0,027$).

У пацієнок з вагітностями, що не розвиваються, і інструментальним видаленням плідного яйця в анамнезі вірогідність формування первинної безплідності вище в 1,6 разу ($p=0,002$; ВШ 1,7 (95% ДІ: 3,8–9,0), $\varphi=0,2$). У жінок з вторинною безплідністю фіксували частіше генітальний ендометріоз ($25,0\pm 2,5\%$; $p=0,02$; $\varphi=0,2$); артифіційні аборти ($85,0\pm 4,0\%$; $p=0,001$; $\varphi=0,6$); урогенітальні інфекції ($70,0\pm 6,0\%$; $p=0,02$; $\varphi=0,2$); запальні захворювання придатків ($53,0\pm 5,0\%$; $p=0,001$; $\varphi=0,3$). Ризик формування вторинної безплідності у разі дисфункції яєчників зростає у 2,5 разу (95% ДІ: 3,1–3,9).

Найбільш прогностично значущими предикторами для виникнення первинної безплідності є наявність генітального ендометріозу, полікістозних яєчників (підвищують вірогідність), патології шийки матки, резекції яєчника (знижують вірогідність) при коефіцієнті детерміації $R^2=0,292$. Доля коректних передбачень відсутності первинної безплідності у досліджуваній вибірці (специфічність) становила 99,0%, для наявності первинної безплідності (чутливість) – 27,0%. Загальний відсоток коректних передбачень становив 79,0 %.

Для вторинної безплідності найбільш інформативними предикторами є генітальний ендометріоз, перенесені артифіційні аборти, хронічна урогенітальна інфекція, запальні захворювання придатків матки та дисфункція яєчників при

Оптимизация тактики использования
вспомогательных репродуктивных технологий
у супружеских пар с отягощенным генетическим
анамнезом

А. С. Дарий

Цель исследования: повышение эффективности лечения бесплодия у супружеских пар с отягощенным генетическим анамнезом на основе научного обоснования и внедрения усовершенствованного алгоритма прогностических и лечебно-профилактических мероприятий. **Материалы и методы.** С целью выявления факторов риска развития бесплодия и проведения корреляционного анализа были выделены основная группа – 100 супружеских пар с бесплодием в анамнезе и контрольная группа пациенток, которые имели в анамнезе роды ($n=100$). В комплекс проведенных исследований были включены клинические, лабораторные, инструментальные и статистические методы.

Результаты. Для повышения эффективности лечения бесплодия у супружеских пар с отягощенным генетическим анамнезом необходимо проведение медико-генетического консультирования с одновременным плановым предимплантационным генетическим исследованием в программах вспомогательных репродуктивных технологий. При выборе того или иного метода вспомогательных репродуктивных технологий у женщин с отягощенным генетическим анамнезом необходимо использовать методику, при которой в цитоплазму ооцита с помощью техники микроманипуляции вводится один сперматозоид. В программу подготовки акушеров-гинекологов и урологов амбулаторного звена необходимо вводить циклы тематического усовершенствования по вопросам лечения бесплодия у супружеских пар с использованием вспомогательных репродуктивных технологий.

Заключение. Результаты проведенных исследований свидетельствуют о необходимости повышения эффективности вспомогательных репродуктивных технологий у супружеских пар с отягощенным генетическим анамнезом. Использование усовершенствованного нами алгоритма прогностических и лечебно-профилактических мероприятий позволяет повысить эффективность вспомогательных репродуктивных технологий у супружеских пар с отягощенным генетическим анамнезом на 26,7%.

Ключевые слова: бесплодие у супружеских пар, вспомогательные репродуктивные технологии, отягощенный генетический анамнез.

коефіцієнті детерміації $R^2=0,278$. Показник специфічності становить – 94,0%, чутливості – 77,0%, а загальний відсоток коректних передбачень становить 88,0 %.

Додаткове використання удосконаленого нами алгоритму прогностичних та лікувально-профілактичних заходів дозволяє підвищити ефективність програм ДРТ у подружніх пар з обтяженим генетичним анамнезом на 26,7%.

Для підвищення ефективності лікування безплідності у подружніх пар з обтяженим генетичним анамнезом необхідно проведення медико-генетичного консультивання з одночасним плановим предімплантационним генетичним дослідженням у програмах ДРТ. Під час вибору того або іншого методу ДРТ у жінок з обтяженим генетичним анамнезом слід використовувати методику, за якої у цитоплазму ооциту за допомогою техніки мікрomanipуляції вводиться один сперматозоїд (ІКСІ).

У програму підготовки акушерів-гінекологів та урологів амбулаторної ланки необхідно вводити цикли тематичного удосконалення з питань лікування безплідності у подружніх пар з використанням програм ДРТ.

ВИСНОВКИ

Результати проведених досліджень свідчать про необхідність підвищення ефективності використання програм допоміжних репродуктивних технологій (ДРТ) у подружніх пар з обтяженим генетичним анамнезом. Використання удосконаленого нами алгоритму прогностичних та лікувально-профілактичних заходів дозволяє підвищити ефективність програм ДРТ у подружніх пар з обтяженим генетичним анамнезом на 26,7%.

Optimization of tactics of auxiliary genesial
technologies at married couples
with the burdened genetic anamnesis

O.S. Darii

The objective: rising of efficiency of treatment of sterility at married couples with the burdened genetic anamnesis on the basis of scientific justification and introduction of advanced algorithm of prognostic and treatment-and-prophylactic actions.

Materials and methods. For the purpose of detection of risk factors of development of sterility and carrying out the correlation analysis were allocated the main group – 100 married couples with sterility in the anamnesis and control group of patients who had labors ($n=100$) in the anamnesis. The complex of the conducted researches included clinical, laboratory, tool and statistical methods of research.

Results. Rising of efficiency of treatment of sterility at married couples with the burdened genetic anamnesis requires carrying out medicogenetic consultation with simultaneous planned preimplantation genetic research in programs of auxiliary genesial technologies. At a choice of this or that method of auxiliary genesial technologies at women with the burdened genetic anamnesis it is necessary to use a technique at which one spermatozoon is entered into an oocyte cytoplasm by means of equipment of a micromanipulation. In the program of training of doctors of the obstetrician-gynecologists and urologists of an out-patient link it is necessary to loop thematic improvement concerning sterility treatment at married couples with use of auxiliary genesial technologies.

Conclusion. Results of the conducted researches testify to need of rising of efficiency of auxiliary genesial technologies at married couples with the burdened genetic anamnesis. Use by our algorithm of prognostic and treatment-and-prophylactic actions allows to increase efficiency of auxiliary genesial technologies at married couples with the burdened genetic anamnesis for 26,7%.

Key words: sterility at married couples, the auxiliary genesial technologies, the burdened genetic anamnesis.

Сведения об авторе

Дарий Александр Семенович – Кафедра акушерства, гинекологии и перинатологии Национальной медицинской академии последипломного образования имени П.Л. Шупика, 04112, г. Киев, ул. Дорогожицкая, 9. E-mail: *pror-first@nmapo.edu.ua*

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Адамов М.М., 2012. Психологическая характеристика женщин со вспомогательными репродуктивными технологиями // *Здоровье женщины* : 8 : 198-201.
2. Адамов М.М., 2012. Клініко-психопатологічні закономірності формування тривожних розладів у жінок при допоміжних репродуктивних технологіях // *Педіатрія, акушерство та гінекологія* : 6 : 65-67.
3. Денисенко С.В., 2016. Оптимизация современной диагностики хромосомных аномалий, выявляемых у супружеских пар с нарушением репродуктивной функции // *Здоровье женщины* : 10 : 56-59.
4. Палига І.Е., 2017. Прогнозування невдалих спроб допоміжних репродуктивних технологій // *Здоровье женщины* : 2 : 122-124.
5. Палига І.Е., 2017. Профілактика невдалих спроб допоміжних репродуктивних технологій // *Здоровье женщины* : 3 : 110-113.
6. Юзько О.М., 2017. Тактика допоміжних репродуктивних технологій на сучасному етапі // *Практична медицина*: 2: 46-52.
7. Callan V.J., Hennessey J.F., 2016. The psychological adjustment of women experiencing infertility. *British Journal of Medical Psychology* : 61 : 137-140.
8. 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 04.10.2018

Порівняльні аспекти допоміжних репродуктивних технологій після різних методів лікування патології яєчників та маткових труб

М.В. Німенький

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

Мета дослідження: підвищення ефективності лікування безплідності у жінок після різних методів лікування патології яєчників та маткових труб на підставі удосконалення та впровадження алгоритму діагностичних та лікувально-профілактичних заходів.

Матеріали та методи. Проведено ретроспективне групове дослідження даних 300 пацієнток з безплідністю, які пройшли 543 цикли у програмах допоміжних репродуктивних технологій (ДРТ). З 300 пацієнток з безплідністю 150 (50,0%) жінок мали в анамнезі реконструктивно-пластичні оперативні втручання на придатках матки (1-а основна група) та пройшли 298 циклів ДРТ. До контрольної групи (2-а група) включено 150 пацієнток, які не були прооперовані з приводу новоутворень яєчників або перенесли тубектомію та яким було проведено 245 циклів ДРТ.

Результати. Ефективність програм ДРТ у жінок з різною патологією яєчників та маткових труб залежить від своєчасності діагностики, якості проведення оперативного втручання зі збереженням функціонального стану яєчників, термінів використання ДРТ та адекватної профілактики репродуктивних втрат на ранніх термінах вагітності.

Заключення. Результати проведених досліджень свідчать, що проведення допоміжних репродуктивних технологій після різних методів лікування патології яєчників та маткових труб має свої особливості, які треба враховувати на усіх етапах ведення жінок. Використання удосконаленого нами алгоритму дозволяє підвищити ефективність лікування жіночої безплідності у пацієнток груп високого ризику. Отримані дані дозволяють рекомендувати удосконалений алгоритм для широкого використання у клініках репродуктології.

Ключові слова: операції на яєчниках та маткових трубах, допоміжні репродуктивні технології.

Протягом останніх років допоміжні репродуктивні технології (ДРТ) все частіше використовують у пацієнток з різними варіантами гінекологічної захворюваності, і ефективність їх постійно підвищується [1, 2]. Серед різних причин жіночої безплідності збільшився рівень перенесених оперативних втручань на придатках матки [3–5]. При цьому тактика ведення цих пацієнток остаточно не відпрацьована, що є однією з причин недостатньої ефективності програм ДРТ.

В умовах сьогодення існують різні методи лікування патології яєчників та маткових труб, а також неоднозначне відношення до обсягу оперативних втручань та використання сучасних ендоскопічних технологій [3, 4]. Особливо це стосується пацієнток із різними варіантами патології яєчників, включаючи їхні полікістозні зміни, також маткових труб, особливо за наявності гідросальпінксів [1, 2, 5].

Незважаючи на значне число наукових публікацій з проблем ДРТ, не можна вважати їх повністю вирішеними, особливо щодо вивчення порівняльних аспектів ДРТ у жінок після різних методів лікування патології яєчників та маткових труб.

Все, зазначене вище, стало підставою до проведення даного наукового дослідження, яке б дозволило виконати важливе наукове завдання сучасної репродуктології.

Мета дослідження: підвищення ефективності лікування безплідності у жінок після різних методів лікування патології яєчників та маткових труб на підставі удосконалення та впровадження алгоритму діагностичних та лікувально-профілактичних заходів.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Для виконання поставленої мети було проведено ретроспективне групове дослідження даних 300 пацієнток з безплідністю, які пройшли 543 цикли у програмах ДРТ.

З 300 пацієнток з безплідністю 150 (50,0%) жінок мали в анамнезі реконструктивно-пластичні оперативні втручання на придатках матки (1-а основна група) та пройшли 298 циклів ДРТ.

У всіх пацієнток були виконані наступні оперативні втручання:

- 86 (57,3%) пацієнток в анамнезі мали операції на яєчниках;
- 64 (42,7%) пацієнтки в анамнезі мали операції на маткових трубах.

Основну 1-у групу (n=150 жінок) було розподілено на підгрупи таким чином:

- 1.1 підгрупа – 86 пацієнток, що мали в анамнезі операції на яєчниках з приводу різної патології яєчників. На підставі вивчення гінекологічного анамнезу дана підгрупа була розподілена на 3 підгрупи:
 - 1.1.1 підгрупа – 46 (53,4%) пацієнток, яким було проведено видалення ендометріюїдних кіст;
 - 1.1.2 підгрупа – 20 (23,3%) пацієнток, у яких оперативні втручання були проведені з приводу фолікулярних кіст і кіст жовтого тіла;
 - 1.1.3 підгрупа – 20 (23,3%) пацієнток після хірургічного лікування синдрому полікістозних яєчників (СПКЯ).

• 1.2 підгрупа – 64 пацієнтки, що мали в анамнезі реконструктивно-пластичні операції на маткових трубах. На підставі даних гістеросальпінгографії і ультразвукового дослідження (ГСГ і УЗД) цю групу було розподілено на 2 підгрупи:

- 1.2.1 підгрупа – 30 (46,9%) пацієнток, у яких під час обстеження і підготовки до програми ДРТ було виявлено одно- або двосторонній гідросальпінкс;
- 1.2.2 підгрупа – 34 (53,1%) пацієнтки, у яких під час обстеження і підготовки до програми ДРТ жодної патології маткових труб виявлено не було.

До контрольної групи (2-а група) включено 150 пацієнток, які не були прооперовані з приводу новоутворень яєчників або перенесли тубектомію та яким було проведено 245 циклів ДРТ. Критерії їхнього розподілення на підгрупи були наступними:

- 2.1 підгрупа – 100 пацієнток, які мали на момент проведення програм ДРТ в одному або обох яєчниках пухлино-

Групи і підгрупи обстежених пацієнток

1-а – основна група	2-а – контрольна група
<p>1.1 підгрупа – в анамнезі операції на яєчниках з приводу пухлиноподібних утворень</p> <p>1.1.1 підгрупа – видалення ендометріюїдних кіст в анамнезі</p> <p>1.1.2 підгрупа – видалення функціональних кіст в анамнезі</p> <p>1.1.3 підгрупа – хірургічне лікування СПКЯ в анамнезі</p>	<p>2.1 підгрупа – пацієнтки, які мали на момент проведення програм ДРТ в одному або обох яєчниках пухлиноподібні утворення та не були прооперовані</p> <p>2.1.1 підгрупа – наявність ендометріюїдних кіст</p> <p>2.1.2 підгрупа – наявність функціональних кіст</p> <p>2.1.3 підгрупа – наявність мультифолікулярних кіст (СПКЯ)</p>
<p>1.2 підгрупа – в анамнезі реконструктивно-пластичні операції на маткових трубах</p>	<p>2.2 підгрупа – в анамнезі дво- або одностороння тубектомія</p>
<p>1.2.1 підгрупа – пацієнтки з рецидивом гідросальпінксу на момент виконання програм ДРТ</p> <p>1.2.2 підгрупа – пацієнтки без патології маткових труб на момент проведення програм ДРТ</p>	

Таблиця 2

Порівняльна характеристика обстежених пацієнток

Показник	1.1 підгрупа, n=86	1.2 підгрупа, n=64	2.1 підгрупа, n=100	2.2 підгрупа, n=50
Вік, роки	32,8±4,7	29,4±3,2	32,9±5,0	28,7±3,4
Тривалість безплідності, роки	7,1±2,9	6,9±3,7	6,8±4,1	7,1±3,5
Тривалість менструального циклу, роки	29,1±3,4	28,7±3,2	28,5±3,4	28,7±3,6
Первинна безплідність, %	52,1	47,3	62,0	-
Вторинна безплідність, %	47,9	52,7	38,0	100

подібні утворення. Дану підгрупу надалі так само було розподілено на 3 підгрупи:

- 2.1.1 підгрупа – 50 (50,0%) пацієнток з ендометріюїдними кістами (середній розмір кіст становив 2,8±1,3 см);
- 2.1.2 підгрупа – 30 (30,0%) пацієнток з функціональними кістами (фолікулярні, кісти жовтого тіла діаметром до 5 см, середній розмір становив 4,3±1,1 см);
- 2.1.3 підгрупа – 20 (20,0%) пацієнток з мультифолікулярними кістами яєчників.

• 2.2 підгрупа – 50 пацієнток, які мали в анамнезі дво- або однобічні тубектомії та не потребували розподілення (табл. 1).

Пацієнтки основної і контрольної груп за віком, тривалістю безплідності, менструального циклу, масо-зростовими показниками між собою достовірно не розрізнялися. Вік всієї когорти пацієнток з безплідністю коливався від 22 до 35 років і в середньому становив 29,3±3,4 року. Тривалість безплідності всіх пацієнток становила 7,1±3,4 року (табл. 2, 3 і 4).

В 1.1 підгрупі 86 пацієнток з патологією яєчників були проведені оперативні втручання:

- однобічна резекція яєчника – 33 (38,4%) випадки;
- двобічна резекція яєчників – 41 (47,7%) випадок;
- діатермокаутеризація яєчників – 12 (13,9%) випадків.

Під час вивчення гінекологічного анамнезу в 1.2 підгрупі було встановлено, що основними причинами, які вимагали виконання реконструктивно-пластичних операцій на маткових трубах, були:

- позаматкова вагітність – 43,7%;
- гідро-, сактосальпінкс – 41,8%;
- порушення прохідності маткових труб за даними ГСГ – 14,5%.

Причинами гідросальпінксу в 1.2.1 підгрупі були попередні оперативні втручання на маткових трубах, запальні захворювання органів малого таза, хронічний сальпінгіт.

В 1.2 підгрупі пацієнток з патологією маткових труб проводили органозберігальні операції:

- фімбріолізис – 14,5%;

- фімбріопластика – 34,5%;
- сальпінгостомія – 51 %;

Під час ретроспективного аналізу 300 історій хвороби було встановлено, що пацієнтки в цілому перенесли 245 операцій, з яких 200 були генітальної локалізації (86 – органозберігальні операції на яєчниках; 64 – консервативно-пластичні операції на маткових трубах та 50 – видалення однієї або двох маткових труб), з них: лапароскопія – 88,2% і лапаротомія – 11,8%. Інші 45 операцій були екстрагенітальної локалізації (апендектомія, тонзилектомія тощо).

Дослідження є ретроспективним і проводилося відповідно до дизайну випадок–контроль. Як основну групу (випадок) розглядали пацієнток з вагітністю, що настала після програм ДРТ. Як контроль розглядали пацієнток, у яких всі спроби виконання програм ДРТ були невдалими.

Дані про раніше виконані хірургічні втручання збирали на підставі анамнезу і виписок з історій хвороби пацієнток.

Проводили порівняння ймовірності настання вагітності після програм ДРТ в основній і контрольній групах по засобах розрахунку відносного ризику і статистичне порівняння пропорцій.

Удосконалений нами алгоритм підготовки та проведення програм ДРТ включав наступне:

- не оперувати функціональні кісти яєчників, у тому числі і у разі зниження оваріального резерву;
- під час проведення операцій на яєчниках замінити метод резекції на метод енуклеації з мінімальним використанням електрокоагуляції;
- видаляти гідро/сактосальпінкси;
- використовувати лапароскопічну діатермопунктуру яєчників при функціонуючих маткових трубах.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Результати проведених досліджень свідчать, що основними варіантами патології яєчників у жінок з безплідністю є:

- ендометріюїдні кісти (53,4%);

Таблиця 3

Перенесені гінекологічні захворювання, %

Показник	1.1 підгрупа, n=86	1.2 підгрупа, n=64	2.1 підгрупа, n=100	2.2 підгрупа, n=50
Запальні захворювання органів малого таза (сальпінгоофорит, ендометрит, пельвіоперитоніт)	57,5	74,5	72,0	36,0
Фонові захворювання шийки матки (ектопія, ектропіон, поліп каналу шийки матки)	63,0	45,5	22,0	51,0
ІПСШ (гонорея, трихомоніаз, хламідіоз, сифіліс)	43,8	32,7	41,0	33,0
Кандидозний вульвовагініт, бактеріальний вагіноз	90,4	70,9	74,0	35,0

Таблиця 4

Причини безплідності, %

Фактор безплідності	1.1 підгрупа, n=86	1.2 підгрупа, n=64	2.1 підгрупа, n=100	2.2 підгрупа, n=50
Трубний	12,3	65,5	8,0	100,0
Генітальний ендометріоз	46,6		53,0	
Ендокринний	28,8	9,1	13,0	
Чоловічий	1,4	3,6	2,0	
Ідіопатична безплідність	13,7	21,8	24,0	

- функціональні кисти (23,3%);
- полікістозно змінені яєчники (23,3%).

Основними показаннями до реконструктивно-пластичних операцій на маткових трубах були:

- позаматкова вагітність – 43,7%,
- гідро-, сактосальпінкс – 41,8%,
- порушена прохідність маткових труб за даними ГСГ – 14,5%.

У структурі операцій на яєчниках найчастіше фіксували резекції: однобічну – 38,4% та 47,7% відповідно, а також діатермокаутеризацію яєчників – 13,9%.

Основними варіантами органозберігальних операцій при патології маткових труб були:

- фібріолізис – 14,5%
- фібріопластика – 34,5%,
- сальпінгостомія – 51,0%.

Встановлена чітка залежність показників настання вагітності від якості перенесених у порожнину матки ембріонів і відповідності інтенсивності їхнього дроблення до дня культивування. У всіх оперованих жінок спостерігали достовірні відмінності у показниках настання вагітності на цикл, що стимулюється, порівняно з неоперованими, а показники настання вагітності були у 2 рази меншими:

- 19,8% і 34,0% відповідно – загальна частота настання вагітності на цикл ($p < 0,05$);
- 17,2% і 30,3% відповідно – для жінок з оперованими і не оперованими ендометріомами яєчників ($p < 0,05$);
- 20,0% і 36,7% відповідно – для пацієнок з оперованими та не оперованими з приводу функціональних кіст яєчника ($p < 0,05$);
- у жінок з полікістозними яєчниками достовірна різниця відсутня ($p > 0,05$).

У жінок, які перенесли консервативно-пластичні та радикальні операції на маткових трубах, кількість аспірованих фолікулів та ідентифікованих зрілих ооцитів достовірно не відрізняється ($p > 0,05$). За наявності гідросальпінксу після консервативно-пластичних операцій на маткових трубах по-

рівняно з тубектомією спостерігається зниження кількості вагітностей (16,7% та 42,0% відповідно) та збільшення репродуктивних втрат (25,0% та 9,5% відповідно).

Ефективність проведення ДРТ у жінок з різною патологією яєчників та маткових труб залежить від своєчасності діагностики, якості виконання оперативного втручання зі збереженням функціонального стану яєчників, своєчасності використання ДРТ та адекватної профілактики репродуктивних втрат на ранніх термінах вагітності.

Для підвищення ефективності програм ДРТ у жінок з безплідністю і операціями на яєчниках в анамнезі необхідно враховувати якість попереднього оперативного втручання, а чинниками, що підвищують вірогідність настання вагітності, є адекватний об'єм, дбайлива техніка оперативного лікування, відмова від вичікувальної тактики і проведення циклів не пізніше як через 2–3 місяці після завершення хірургічного лікування.

Органозберігальні операції на маткових трубах у пацієнок з безплідністю і позаматковими вагітностями або гідросальпінксом є малоперспективними, тому що призводять до зменшення показника настання вагітності та збільшення репродуктивних втрат під час використання у них програм ДРТ, порівняно з тубектомією. У пацієнок з безплідністю наявність гідросальпінксу або позаматкової вагітності є показаннями для виконання тубектомії з наступною підготовкою пацієнок до програм ДРТ протягом 2–3 міс.

ВИСНОВКИ

Отже, результати проведених досліджень свідчать, що проведення програм допоміжних репродуктивних технологій після різних методів лікування патології яєчників та маткових труб має свої особливості, які треба враховувати на усіх етапах ведення жінок. Використання удосконаленого нами алгоритму дозволяє підвищити ефективність лікування жіночої безплідності у пацієнок груп високого ризику.

Отримані дані дозволяють рекомендувати удосконалений алгоритм для широкого використання у клініках репродуктології.

Сравнительные аспекты вспомогательных репродуктивных технологий после различных методов лечения патологии яичников и маточных труб
М.В. Нименький

Comparative aspects of auxiliary genesial technologies after various methods of treatment of pathology of ovaries and uterine tubes
M.V. Nimenky

Цель исследования: повышение эффективности лечения бесплодия у женщин после различных методов лечения патологии яичников и маточных труб на основе усовершенствования и внедрения алгоритма диагностических и лечебно-профилактических мероприятий.

The objective: to increase efficiency of treatment of sterility at women after various methods of treatment of pathology of ovaries and uterine tubes on the basis of improvement and introduction of algorithm of diagnostic and treatment-and-prophylactic actions.

Материалы и методы. Проведено ретроспективное групповое исследование данных 300 пациенток с бесплодием, которым было выполнено 543 цикла вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ). Из 300 пациенток с бесплодием 150 (50,0%) женщин имели в анамнезе реконструктивно-пластические оперативные вмешательства на придатках матки (1-я основная группа), им выполнено 298 циклов ВРТ. В контрольную группу (2-я группа) вошли 150 пациенток, которые не были прооперированы по поводу новообразований яичников или перенесли тубэктомии и которым было проведено 245 циклов ВРТ.

Materials and methods. Retrospective group research of 300 patients with sterility by which 543 cycles of auxiliary genesial technologies were executed is conducted. From 300 patients with sterility of 150 women (50,0%) had in the anamnesis reconstructive and plastic operative measures on uterus appendages (1 main group), it executed 298 cycles of auxiliary genesial technologies. The control group (group 2) included 150 patients who had not been operated on ovarian tumors or had undergone tubectomy and had 245 cycles of DRT.

Результаты. Эффективность программ ВРТ у женщин с различной патологией яичников и маточных труб зависит от своевременной диагностики, качества выполнения оперативного вмешательства с сохранением функционального состояния яичников, сроков использования ВРТ и адекватной профилактики репродуктивных потерь на ранних сроках беременности.

Results. Efficiency of auxiliary genesial technologies at women with various pathology of ovaries and uterine tubes depends on well-timed diagnostics, quality of performance of an operative measure with conservation of a functional condition of ovaries, terms of use of auxiliary genesial technologies and adequate prophylaxis of genesial losses on early durations of gestation.

Заключение. Результаты проведенных исследований свидетельствуют, что проведение вспомогательных репродуктивных технологий после различных методов лечения патологии яичников и маточных труб имеет свои особенности, которые необходимо учитывать на всех этапах ведения женщин. Использование усовершенствованного нами алгоритма позволяет повысить эффективность лечения женского бесплодия у пациенток групп высокого риска. Полученные данные позволяют рекомендовать усовершенствованный алгоритм для широкого использования в клиниках репродуктологии.

Conclusion. Results of the conducted researches testify that carrying out auxiliary genesial technologies after various methods of treatment of pathology of ovaries and uterine tubes has the features which need to be considered at all stages of maintaining women. Use of the algorithm improved by us allows to increase efficiency of treatment of female sterility at women of group of high risk. The obtained data allow us to recommend the algorithm improved by for wide use in reproductive clinics.

Ключевые слова: операции на яичниках и маточных трубах, вспомогательные репродуктивные технологии.

Key words: operations on ovaries and uterine tubes, auxiliary genesial technologies.

Сведения об авторе

Нименький Максим Вадимович – Кафедра акушерства, гинекологии и перинатологии Национальной медицинской академии последипломного образования имени П.Л. Шупика, 01011, г. Киев, ул. Арсенальная, 5. E-mail: pror-first@nmapo.edu.ua

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Бойчук А.В., 2015. Ведення вагітності у жінок після корекції непліддя // Вісник наукових досліджень : 4 : 57–58.
2. Вовк І. Б., 2013. Корекція гормональних порушень при поєднаних формах неплідності // Педіатрія, акушерство та гінекологія : 4 : 147–149.
3. Гойда Н., 2012. Стан репродуктивного здоров'я населення України на межі тисячоліть // Журнал практичного лікаря : 5 : 2–6.
4. Іванюта Л.І., 2013. Гістероскопічна

- оцінка стану матки у жінок з порушеною репродуктивною функцією // Актуальні проблеми акушерства і гінекології, клінічної імунології та медичної генетики : зб. наук. праць. – К.; Луганськ : 14 : 181–187.
5. Кукурудз С.М. Тактика проведення допоміжних репродуктивних технологій у пациенток після перенесених операцій на придатках матки // Здоров'я жінчини. – 2012. – № 5. – С. 130–132.

Статья поступила в редакцию 04.10.2018

Донація ооцитів як метод лікування безплідності у поганих відповідачів у клініці допоміжних репродуктивних технологій

Г.В. Стрелко, В.В. Уланова, О.А. Фесай

Медичний центр «Родинне джерело», м. Київ

Мета дослідження: порівняння показників пацієнок–поганих відповідачів та донорів ооцитів з вивченням ефективності застосування у них корифолітропіну- α у схемах контрольованої стимуляції яєчників (КСЯ) з антагоністами гонадотропін-рилізінг-гормону (ГнРГ).

Матеріали та методи. Проведено аналіз основних клінічних характеристик пацієнок досліджуваних груп, а саме: віковий склад, соціальний статус, рівень освіти, структура мотивацій участі у програмах допоміжних репродуктивних технологій (ДРТ) тощо. Досліджено ефективність схеми КСЯ з використанням пролонгованого фолікулостимулювального гормону (ФСГ) у протоколи з антагоністами ГнРГ порівняно зі щоденним введенням рекомбінантного ФСГ у програмах КСЯ у донорів ооцитів.

Результати. Прослідковано статистично вірогідну різницю у віковому складі жінок досліджуваних груп, відмінності за соціальним статусом, рівнем освіти тощо. Доведено, що стимуляція яєчників з корифолітропіном- α є настільки ж ефективною, як і щоденна ін'єкція рекомбінантного ФСГ, для КСЯ у донорів ооцитів. Крім того, сприйняття пацієнтами протоколів із застосуванням корифолітропіну- α доводять кращу переносимість порівняно з традиційними протоколами у зв'язку з меншою кількістю ін'єкцій, що знижує ймовірність дострокового припинення лікування.

Заключення. Застосування ФСГ продовженої дії має таку саму ефективність, як і традиційні протоколи КСЯ щодо кількості отриманих ооцитів та ембріонів, а також частоти вагітності на цикл та на перенесення, однак у той самий час потребує статистично вірогідно меншої дози введення даного гормону.

Ключові слова: погані відповідачі, донори ооцитів, контрольована стимуляція яєчників, корифолітропін- α .

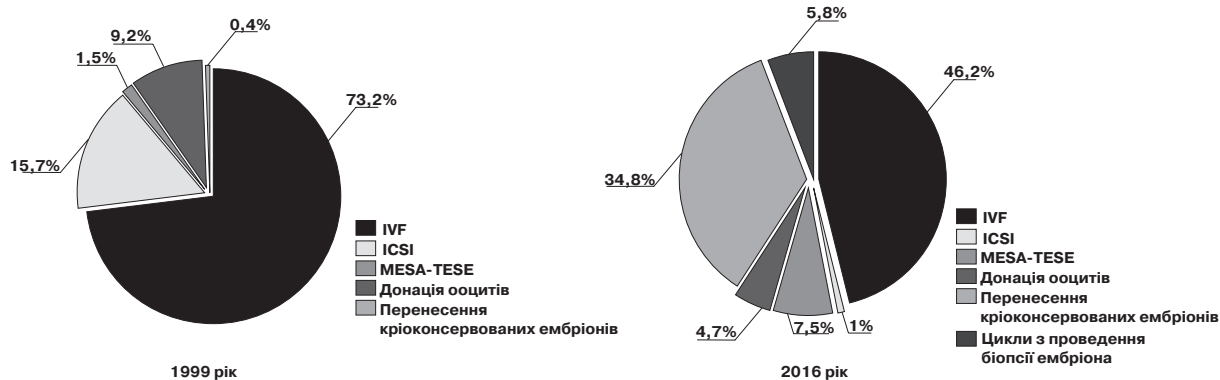
Донація ооцитів як метод лікування безплідності існує вже більше 30 років, та відповідні дослідження з'явилися майже одночасно з вивченням класичних методів допоміжних репродуктивних технологій (ДРТ). На початку 80-х років минулого століття, коли лише небагато успішних вагітностей із застосуванням ДРТ було досягнуто, кілька груп почали свої експерименти. Це вважалося логічним методом досягнення вагітності у жінок з передчасною недостатністю яєчників, а також у тих, хто хотів уникнути передачі спадкових захворювань [8, 9, 10].

Перша прогресуюча вагітність була досягнута наприкінці 1983 р. в Австралії у клініці Monash IVF та була дуже знаковою подією у царині ДРТ. У лютому 1984 р. народилася перша дитина у США. Процедура, яку було застосовано для цього та яка більше не застосовується, передбачала проведення внутрішньоматкової інсемінації спермою чоловіка пацієнтки, отримання заплідненої яйцеклітини від неї (вимивання з матки) та перенесення іншої жінці (пацієнтці), що виносила вагітність та народила дитину. Успіх цієї техніки продемонстрував кілька основних фізіологічних принципів. По-перше, виявилось, що немає імунної реакції з боку реципієнта на введення генетично чужорідного матеріалу (донорського ооцита). По-друге, матка реципієнта має бути підготовлена до перенесення шляхом призначення замісної гормональної терапії (естрогени та прогестини) відповідно до термінів та доз. Стало зрозуміло, що новий метод лікування безплідності може бути життєздатним варіантом для жінок, які з тих чи інших причин не мають або не можуть застосовувати власні ооцити [2, 3, 11].

На сьогодні донація ооцитів вважається рутинним методом лікування безплідності. Згідно зі статистичними даними Європейської Асоціації репродуктологів та ембріологів



Мал. 1 Кількість розпочатих лікувальних циклів (абсолютні числа) за видами процедур в Україні з 1999 р.



Мал. 2. Порівняльна структура лікувальних програм ДРТ за 1999 р. та 2016 р.

(ESHRE) за 2013 р., з 500 000 лікувальних циклів ДРТ, що були проведені у Європі за цей період, 39 000 було проведено шляхом донорації яйцеклітин. Частота настання вагітності була дуже високою та становила 50%. Згідно з даними Українського національного реєстру ДРТ за 2018 р., кількість розпочатих лікувальних циклів ДРТ за 2015–2016 рр. становила близько 20 000, з яких донорські – близько 1500 (мал. 1).

Згідно з даними статистики, можна відзначити, що в Україні доля циклів із застосуванням ооцитів донора відповідає середньоєвропейській та становить близько 7–8% від усіх лікувальних програм ДРТ. Також привертає на себе увагу тенденція до збільшення долі донорських циклів майже у 5 разів у порівнянні з 1999 р. (мал. 2).

У клініці за період вересня 2014 р. до вересня 2018 р. нами було проведено 351 пункцію донорів ооцитів та 425 циклів із застосуванням донорських ооцитів. За останній рік доля донорських циклів збільшилась з 11% у 2015 р. до 25,5% у 2017 р. (мал. 3).

Збільшення кількості донорських циклів у світі та зокрема в Україні пов'язано насамперед зі збільшенням випадків безплідності у жінок на тлі зниженого оваріального резерву у результаті як вікових змін, так і передчасного виснаження, різноманітних тяжких некурабельних та незворотних змін гонад.

Мета дослідження: порівняння показників пацієнток-поганих відповідачів та донорів ооцитів з вивченням ефективності застосування у них корифолітропіну- α у схемах контрольованої стимуляції яєчників (КСЯ) з антагоністами гонадотропін-рилізінг-гормону (ГнРГ).

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Для вирішення поставленої мети було проспективно обстежено 278 жінок з безплідністю та зниженою відповіддю на стимуляцію яєчників (основна група). З них у процесі проведеного клініко-лабораторного дослідження було виділено 74 пацієнтки,

у яких діагностовано вкрай низький оваріальний резерв як за анамнестичними даними, так і за основними його маркерами – рівнем антимюллерова гормону (АМГ) та кількістю антральних фолікулів була застосована програма донорації ооцитів. Показаннями включення жінок до дослідження були наявність мінімум двох з критеріїв бідної оваріальної відповіді згідно з Болонськими критеріями 2011 р. З дослідження були виключені жінки:

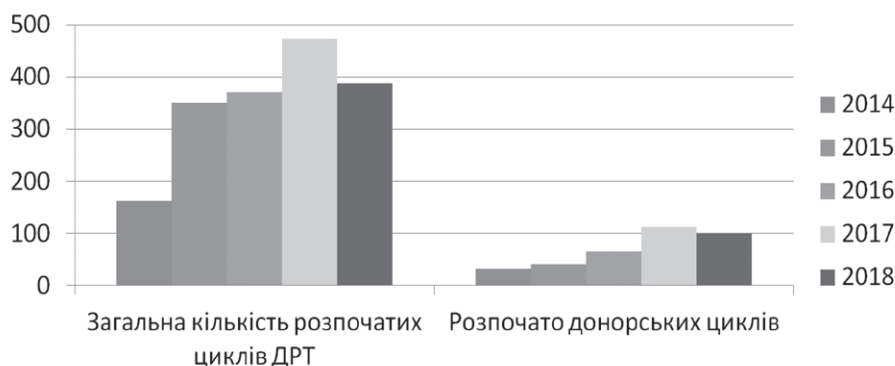
- з аномальним каріотипом,
- гострими запальними захворюваннями будь-якої локалізації на початок лікувальної програми ДРТ,
- уродженими вадами розвитку або набутими деформаціями порожнини матки, за яких неможлива імплантація ембріона(ів) та виношування вагітності,
- доброякісними пухлинами матки, що деформують порожнину матки та(або) вимагають оперативного лікування,
- злоякісними новоутвореннями будь-якої локалізації.

До групи порівняння увійшли 140 жінок – донорів ооцитів, які були обстежені у клініці у 2015–2018 рр.

Клінічне обстеження пацієнток проводили за спеціально розробленою анкетною, яка включала перш за все детальний збір анамнестичних даних, стан менструальної та репродуктивної функцій, гінекологічний та соматичний статус. Прогнозування відповіді яєчників на стимуляцію проводили шляхом визначення оваріального резерву, а саме – за допомогою оцінювання сонографічних та ендокринних показників на 2-й або 3-й день спонтанного менструального циклу до початку КСЯ. Саме сироватковий рівень АМГ засвідчив найкращу кореляцію з кількістю ооцитів порівняно з іншими предикторами оваріальної відповіді.

Так, визначення рівня АМГ проводили методом твердофазного імуноферментного аналізу (ELISA) з тест-системами Beckman Coulter (США).

Ультразвукове сканування проводили на апаратах PHILIPS ATL-HDI 4000, PHILIPS HD 11-XE. Ехографічно



Мал. 3. Частка донорських циклів у клініці «Родинне джерело» за 2014–2018 рр.

визначали топографію, розміри, контури, ехоструктуру матки та її придатків з визначенням об'єму яєчників та кількості антральних фолікулів. Об'єм яєчника вираховували за формулою:

$$0,5236 \times L \times W \times T,$$

де L – повздовжній, W – передньозадній, T – поперечний розмір яєчника, кількість фолікулів діаметром 2–10 мм, середній діаметр найбільшого фолікула як половина додатку його двох перпендикулярних розмірів. Ехографію під час первинного обстеження проводили у ранню фолікулярну фазу циклу, у процесі подальшого спостереження – за показаннями. Для оцінювання росту фолікулів проводили ультразвукову діагностику (УЗД), необхідність та кратність якого визначали залежно від кількості та швидкості росту фолікулів. Критерієм завершення КСЯ було досягнення 30% фолікулів середнього діаметра – 18–20 мм. УЗД вагітності виконували на 21-й день після перенесення ембріона з контролем серцебиття у терміні гестації 4–5 тиж.

Донацію ооцитів виконували згідно з вимогами Наказу МОЗ № 787 від 09.09.2013 р. лише після отримання письмової добровільної і інформованої згоди реципієнта та донора ооцитів на проведення КСЯ і пункції фолікулів.

У рамках даного дослідження брали участь тільки анонімні добровільні донори ооцитів, що відповідали вимогам, зазначеним у Наказі МОЗ № 787, а саме:

- жінка віком від 20 до 32 років;
- наявність народженої здорової дитини;
- відсутність негативних фенотипічних проявів;
- задовільне соматичне здоров'я;
- відсутність протипоказань для участі у програмі донації ооцитів;

- відсутність спадкових захворювань;
- відсутність шкідливих звичок: наркоманії, алкоголізму, токсикоманії.

Критерії вибору донорів ооцитів для участі у програмі у клініці «Айвімед» базувалися на визначенні рівнів АМГ та підрахунку антральних фолікулів. Згідно з численними дослідженнями, критерієм хорошої відповіді на стимуляцію, тобто більше 20 ооцитів, є рівень АМГ 2,1 нг/мл або вище. За даними інших авторів, про потенційно високу відповідь на стимуляцію може свідчити рівень АМГ більше 3,03±2,6 нг/мл. Відповідно до наведених вище даних у клініці критерієм вибору донорів ооцитів є рівень АМГ більше 2,1 нг/мл.

Перед початком підготовки до донації ооцитів проводили консультацію з детальним роз'ясненням процедури та з'ясуванням психологічної готовності пацієнтки до проведення ДР із застосуванням донорських ооцитів. Обстеження жінок перед проведенням програми ДРТ із застосуванням донорських ооцитів було таким самим, як і у жінок інших клінічних груп згідно з Наказом МОЗ України № 787 від 09.09.2013 р.

Крім цього, для донорів ооцитів проводили додаткові обстеження стосовно носійства генетичної патології, що може бути пов'язано з мутаціями певних генів. До панелі входять найбільш поширені у європейській популяції спадкові захворювання: фенілкетонурія, муковісцидоз, спінально-м'язова атрофія, ламка X-хромосома, спадкова тугоухість, каріотип.

Генетичний склад отриманих ембріонів аналізували методом NGS на базі лабораторії клініки «Надія» та лабораторії «Доктор Редігер». Матеріал отримували за допомогою біопсії 5–10 клітин трофктодерми на 5-й або 6-й день після лазерного хетчінгу на 3-й день, який створює отвір діаметром 25–30 мкм у променистій оболонці (zona pellucida), що дає можливість частині цих клітин вийти на зовні. Клітини розтягують під час біопсії та піпетують і відокремлюють лазером. Оскільки під час такої біопсії видаляють тільки клітини тропотктодерми, вважається, що біопсія бластоцисти менше шкодить ембріону, ніж біопсія на 3-ю добу культивування

(біопсія бластомера). Трофктодермальна біопсія має переваги у тому числі і тому, що дає змогу отримати декілька клітин. Це може бути корисним для встановлення рівнів мозаїцизму або коли генетичний аналіз виконують методом ПЛР з метою виявлення мутацій певних генів. Метод дозволяє візуалізувати усі 46 метафазні хромосоми. У весь зразок геному ампліфікують за допомогою випадкових праймерів і маркують одним кольором, а звичайний еталонний зразок посилюють та маркують іншим кольором. Ці зразки потім використовують як зонди для гібридизації на звичайних метастазових хромосомних пластинах. За допомогою програмного забезпечення для оброблення зображень може бути виявлено дублювання або видалення, а також незбалансовані структурні відмінності між звичайним еталонним і тестовими зразками.

Для стимуляції донорів ооцитів застосовували короткий протокол з антагоністами гонадотропних рилізінг-гормонів. Для контрольованої стимуляції яєчників використовували новий гормональний препарат для лікування безплідності, що належить до нового класу рекомбінантних гонадотропнів пролонгованої дії – корифолітропін-α. Особливістю цієї молекули є вдвічі більший період напіввиведення порівняно зі стандартним рекомбінантним ФСГ. Ця властивість дозволяє ініціювати та підтримувати мультифолікулярний ріст протягом 7 днів після одноразової підшкірної ін'єкції. Згідно з даними літератури, корифолітропін-α у дозі 150 мкг ініціює у середньому трохи сильнішу відповідь яєчників порівняно з добовою щоденною дозою ФСГ 200 МО, що дозволило використовувати препарат з метою КСЯ у поганих відповідачів у поєднанні з додатковими дозами ФСГ та антагоністами ГнРГ для спрощення дизайну схеми стимуляції, мінімізації кількості ін'єкцій та скорочення тривалості циклу. В окремих випадках було застосовано щоденні ін'єкції рекомбінантного ФСГ у дозі 200 МО з подальшою корекцією дози залежно від реакції на стимуляцію. Уведення антагоністів ГнРГ починали на 5-й або 6-й день циклу оваріальної стимуляції (приблизно через 96–120 год після початку стимуляції) або з моменту досягнення фолікулом/фолікулами розміру 14 мм. Уведення антагоністів ГнРГ продовжували протягом усього періоду введення рекомбінантного ФСГ, включаючи день індукції фінального дозрівання яйцеклітин. Тригер фінального дозрівання ооцитів вводили через 24–48 год після останньої ін'єкції рФСГ або рФСГ та рЛГ та за 34–38 год до отримання яйцеклітин (пункції). КСЯ з антагоністами ГнРГ можна розглядати як протокол первинної профілактики синдрому гіперстимуляції яєчників (СГЯ) у пацієнок з групи ризику розвитку СГЯ, до якої належать донори ооцитів. Як тригер овуляції було застосовано а-ГнРГ у дозі 0,2 мг підшкірно.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Отже, у результаті проведеного дослідження встановлено, що у донорів ооцитів всього виявлено генетичних відхилень у 2015 р. 0%, у 2016 р. – 12,9%, у 2017 р. – 10,29%, у 2018 р. (з січня до вересня) – 5,71%; усього у період з 2015 до 2018 р. у середньому 8,97%. У даному випадку частота носійства мутації серед донорів ооцитів клініки «Айвімед» за 2015–2018 рр. становила 3,45%, що збігається із загальнопопуляційною частотою. Синдром носійства аделів із зони ризику і премутації ламкої X-хромосоми (синдром Мартіна–Белла) у донорів ооцитів становив 1,38%. Частота гетерозиготних носіїв гена муковісцидозу у донорів клініки «Айвімед» становила 2,76%, що корелює з популяційними частотами. В одному випадку спостерігалось гетерозиготне носійство як гена муковісцидозу, так і спінально-м'язової атрофії. На сьогодні не виявлено носіїв фенілкетонурії серед донорів ооцитів. Також не було виявлено носіїв мутації нейросенсорної тугоухості у досліджуваній популяції жінок. Хромосомні аномалії під час до-

Виявлення мутацій генів та аномалій каріотипу в популяції донорів ооцитів клініки «Айвімед» за 2014–2018 рр.

Кількість пацієнтів	СМА	FRAX	МВ	ФКУ	Нейросенсорна туговухість	Каріотип
2015 р.						
6	N	N	N	N	N	N
2016 р.						
31	2 (6,45%)	N	2 (6,45%)	N	N	N
2017 р.						
68	3 (4,41%)	N	2 (2,94%)	N	N	2 (2,94%)
2018 р. (01-07)						
35	N	2 (5,7%)	N	N	N	N
2015–2018 рр.						
140	5 (3,45%)	2 (1,38%)	4 (2,76%)	N	N	2 (1,38%)

слідження каріотипу (числа і структури хромосом) у донорів ооцитів були виявлені в 1,38% (табл. 1).

У разі виявлення будь-яких генетичних відхилень у жінок, які були кандидатами на участь у програмах донорії ооцитів, пацієнток було поінформовано про виявлену патологію, надано рекомендації щодо обстеження їхніх партнерів або чоловіків та дітей. Таких жінок виключали з подальшої участі у програмі.

Проведене медико-соціальне обстеження жінок, які звернулись з приводу участі у програмі донорії ооцитів. Проведено визначення сімейного статусу, освіти, а також дослідження репродуктивної функції: кількість вагітностей та пологів тощо.

Отже, середній вік донорів ооцитів становив $26,7 \pm 5,2$ року, а саме: віком 20–25 років – 29 (20,7%) осіб; 26–30 років – 96 (68,6%), 30–32 роки – 15 (10,7%). Тобто, переважна більшість донорів ооцитів перебувала у віковій категорії 26–30 років. Щодо основної групи жінок, то переважна більшість була віком 40–46 років, а саме: 58 (20,8%) пацієнток належали до старшої вікової групи та 16 (5,8%) були віком до 42 років, тобто середній вік пацієнток, що лікувалися з приводу безплідності, становив $38,6 \pm 3,9$ року.

Під час вивчення показника місця проживання встановлено, що переважна більшість донорів ооцитів була представлена жительками села – 81 (57,86%) випадок, тоді як кількість міських жительок становила 59 (42,14%) жінок. Це суттєво відрізняється від ситуації з пацієнтками основної групи (поганими відповідачами), де переважну більшість становили жительки міста – 78,4%.

Рівень освіти донорів ооцитів також відрізнявся від такого у пацієнток – поганих відповідачів. Вищу освіту донори ооцитів мали у 26 (18,57%) випадках. Переважна більшість мала середню спеціальну освіту – 74 (52,86%) жінки. У 24 (17,14%) випадках фіксували тільки середню освіту. Така структура освітнього рівня також суттєво відрізняється від рівня та структури освіти у жінок досліджуваної популяції. Привертає увагу, що більшість жінок основної групи були достатньо освічені – 221 (79,4%) пацієнтка мала вищу освіту, з них 74 (26,5%) – другу вищу освіту та 16 (5,8%) навіть учений ступінь; лише у 57 (20,6%) пацієнток рівень освіти не перевищив середню спеціальну. У досліджуваній групі донорів ооцитів працює переважна більшість жінок – 128 (91,43%). За структурою зайнятості – 40 (28,57%) жінок працювали за робочими спеціальностями, вчителями, медичними працівниками; економістами – 61 (43,57%) жінка та 27 (19,29%) жінок працювали у сфері обслуговування. Доля жінок, які були домогосподарками, становила 8,57% (12 жінок).

Порівнюючи структуру зайнятості донорів ооцитів зі структурою зайнятості пацієнток основної групи, можна помітити суттєву різницю, що пов'язана насамперед з різною структурою освіти. Більшість жінок основної групи працюють, а саме – 225 (80,9%) пацієнток, при цьому переважна їхня кількість є службовцями – 184 (66,2%) пацієнтки, а місця їхньої праці достатньо різноманітні та відповідають тра-

диційній структурі жіночої зайнятості (медичні працівники, педагоги, економісти, інженери тощо), у 41 (14,7%) випадку пацієнтки працювали за робочими спеціальностями та лише 53 (19,1%) жінки були домогосподарками.

Серед донорів ооцитів у шлюбі перебували 42,14% жінок. Більшість були або розлучені, або ніколи не були одружені. За кількістю дітей у середньому на одну жінку припадало 1,5 дитини. Переважна більшість мала одну дитину – 87 (62,14%) жінок; 39 (27,86%) жінок мали 2 дитини та лише 14 (10%) пацієнток мали 3 або більше дітей. Така демографічна ситуація є дещо кращою, ніж середньостатистична, але ця різниця є штучною, адже брати участь у програмах донорії ооцитів згідно з нормативними документами МОЗ України можуть тільки жінки, які мають щонайменше одну здорову дитину.

Під час проведення анкетування з приводу причин участі донорів ооцитів у програмі було визначено, що структура мотивації дещо відрізнялась: 59% – альтруїзм + фінанси; 28% – фінанси; 7% – основна мотивація – бажання допомогти (альтруїзм); 4% – альтруїзм, допомога родичам, друзям; можливість обстеження та лікування – 2%. З емоційного погляду, більшість донорів ооцитів оцінювали себе як позитивних, альтруїстичних людей. Переважна більшість донорів ооцитів щиро бажала реципієнтам досягти успіху у лікувальних програмах.

Отже, аналіз результатів медико-соціального анкетування дозволив виявити відмінності у показниках соціально-економічного, сімейного положення жінок досліджуваних груп та донорів ооцитів, продемонстрував суттєву різницю у рівнях освіти та відповідно зайнятості жінок.

Під час вивчення менструальної функції встановлено, що середній вік настання менархе у жінок-донорів становив $12,8 \pm 1,3$ року, що статистично не відрізнялось від початку менструальної функції у досліджуваній популяції (поганих відповідачів). При цьому раннє менархе у віці 11–12 років відзначили 15,71% (n=22) жінок, у віці 13–14 років – 65% (n=91), пізнє менархе у віці 15–16 років визначено у 19,29% (n=27) пацієнток основної групи. Аналіз менструальної функції засвідчив, що більшість пацієнток з безплідністю основної групи мали регулярний менструальний цикл – 46 (62,1%), при цьому регулярний менструальний цикл фіксували переважно у жінок віком до 42 років з тривалістю 28–30 дів – 39 (52,7%), у групі жінок віком 42–46 років у 28 (37,9%) пацієнток спостерігалися порушення менструального циклу з перевагою його скорочення до 22–24 дів, при цьому у даній віковій групі значно частіше діагностували олігоменорею – у 9 (12,1%) та аномальні маткові кровотечі – у 4 (5,4%) жінок.

У подальшому пацієнтки-донори ооцитів були проспективно рандомізовані на дві групи на підставі режиму стимуляції яєчників: 1-а група – 106 пацієнток, у яких обрано протокол з використанням корифолітропіну- α протягом перших

Схема призначення корифолітропін- α у донорів ооцитів

Призначення	Корифолітропін- α , мкг	Додатковий ФСГ, МО	Антагоніст ГнРГ
Донори ооцитів (АМГ > 2,1 нг/мл)	150	200	Стандартна – з 6-го дня стимуляції або за наявності фолікула >14 мм

Таблиця 3

Порівняльна характеристика запропонованих схем КСЯ у жінок-донорів ооцитів

Показник	1-а група (корифолітропін- α), n=106	2-а група (щоденний рекомбінантний ФСГ), n=34	P
Середній вік	26,6 \pm 5,2	26,7 \pm 4,2	>0,05
Середній індекс маси тіла, кг/м ²	21,2 \pm 3,9	21,5 \pm 4,1	>0,05
Середній АМГ	2,34 \pm 0,75	2,28 \pm 0,65	>0,05
Середня тривалість стимуляції	9,5 \pm 0,04	9,7 \pm 0,05	>0,05
Середня додаткова доза ФСГ після 7-го дня, МО	625 \pm 65,7	875 \pm 90,2	<0,05
Середня кількість ооцитів	26,93 \pm 0,38	24,78 \pm 0,42	>0,05
Середня кількість МП	21,93 \pm 0,17	19,85 \pm 0,21	>0,05

Таблиця 4

Порівняльна характеристика ембріологічних показників у жінок-донорів ооцитів залежно від схем КСЯ

Показник	1-а група (корифолітропін- α), n=106	2-а група (щоденний рекомбінантний ФСГ), n=34	P
Запліднення, % (2рп)	18,13 (82,67%)	16,49 (83,12%)	>0,05
Дроблення, %	17,40 (96,01%)	16,04 (97,3%)	>0,05
Кількість бластоцист, %	9,52 (52%)	8,67 (52,5%)	>0,05
Бластоцист відмінної якості	6,4 (35,3%)	6,2 (37,5%)	>0,05
Кількість ембріонів на перенесення	1,4 (7,7%)	1,4 (8,4%)	>0,05
Частота настання вагітності, %	62	63,1	>0,05

7 днів стимуляції, а потім рекомбінантного ФСГ у протокол з антагоністами ГнРГ; 2-а група – 34 пацієнтки, які отримували щоденні ін'єкції ФСГ у протокол з антагоністами ГнРГ.

Схеми раціонального використання корифолітропін- α представлені у табл. 2.

Досліджуючи ефективність запропонованих схем для донорів ооцитів, було проаналізовано результат стимуляції, кількість отриманих ооцитів, дроблення ембріонів, а також показники вагітності та імплантації. Так, середній вік, ІМТ та рівень АМГ не відрізнялись в обох групах донорів ооцитів. Аналізуючи схеми введення рекомбінантного ФСГ, можна помітити достовірну різницю загальної дози ФСГ, що була нижчою у випадку застосування корифолітропін- α порівняно зі щоденними ін'єкціями рФСГ. Інші показники, хоча і були дещо вищими, достовірно не відрізнялись в обох групах (табл. 3).

Зіставлення ембріологічних показників в обох групах донорів ооцитів також не встановило достовірної різниці між двома режими застосування ФСГ (табл. 4).

Окремо хотілося б зупинитись на результатах дослідження ембріонів, що було отримано у рамках проведення донації ооцитів, на наявність анеуплоїдії. Відсоток еуплоїдних ембріонів становив 52,31%. Найчастіше спостерігались аномалії за такими хромосомами: 13, 15, 16, 18, 19, 21, 22-й та статевими. Частота хромосомно аномальних ембріонів підвищувалась також зі збільшенням віку батька понад 50 років. Так, середній відсоток генетично аномальних ембріонів, у яких середній вік батька становив 56,72 \pm 4,37 року, був вищий – 71,45%. Зважаючи на невелику кількість таких випадків (n=14), різниця не була статистично достовірною. Під час вивчення частоти настання вагітності серед жінок, що проходили ліку-

вання за програмою донації ооцитів, то у пацієток, у яких застосовували генетично тестовані ооцити, результативність виявилась на 10% кращою, ніж у групі жінок, де перенесення відбувалося без застосування ПГД.

ВИСНОВКИ

Отже, підсумовуючи результати проведеного дослідження, встановлено, що середній вік донорів ооцитів статистично вірогідно менший (26,7 \pm 5,2 року проти 38,6 \pm 3,9 року у пацієток-поганих відповідачів). Це дозволяє їм брати участь у програмах ДРТ у зв'язку із задовільним оваріальним резервом та оптимальною відповіддю на КСЯ.

Пацієнтки-донори ооцитів в основному представлені жителями села – 57,86% із середньою спеціальною освітою – 52,86% та переважно тими, хто працює, – 91,43%, що статистично вірогідно відрізняється за представленими показниками від показників жінок основної групи.

Щодо використаних протоколів, то результати введення порівняльної характеристики застосування різних схем КСЯ демонструють, що стимуляція яєчників з корифолітропін- α є настільки ж ефективною, як щоденна ін'єкція рекомбінантного ФСГ у пацієток-донорів ооцитів. Стосовно сприйняття пацієнтками протоколів із застосуванням корифолітропін- α , дослідження доводять кращу переносимість порівняно з традиційними протоколами.

Застосування ФСГ пролонгованої дії має таку саму ефективність, як і традиційні протоколи КСО, а саме – щодо кількості отриманих ооцитів та ембріонів у результаті контрольованої стимуляції яєчників, а також частоти вагітності на цикл та на перенесення, однак у той самий час потребує статистично вірогідно меншої дози введення додаткового ФСГ.

Донация ооцитов как метод лечения бесплодия у плохих ответчиков в клинике вспомогательных репродуктивных технологий**Г.В. Стрелко, В.В. Уланова, О.А. Фесай**

Цель исследования: сравнение показателей пациенток—плохих ответчиков и доноров ооцитов с изучением эффективности использования у них корифоллитропина- α в схемах контролируемой стимуляции яичников (КСЯ) с антагонистами гонадотропин-рилизинг-гормона (ГнРГ).

Материалы и методы. Проведен анализ основных клинических характеристик пациенток выделенных групп, а именно: возрастная категория, социальный статус, уровень образования, структура мотиваций участия в программах вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) и т.д. Проанализирована эффективность схемы КСЯ с использованием пролонгированного фолликулостимулирующего гормона (ФСГ) в протоколе с антагонистами ГнРГ в сравнении с ежедневным введением рекомбинантного ФСГ в программах КСЯ у доноров ооцитов.

Результаты. Выявлено статистически вероятную разницу в возрастном составе пациенток выделенных групп, отличия социального статуса, уровня образования и т.д. Доказано, что стимуляция яичников с корифоллитропином- α является столь же эффективной, как и ежедневная инъекция рекомбинантного ФСГ, для КСЯ у доноров ооцитов. Кроме того, восприятие пациентами протоколов с использованием корифоллитропина- α доказывает лучшую переносимость по сравнению с традиционными протоколами и в связи с меньшим количеством инъекций, что снижает вероятность досрочного прекращения лечения.

Заключение. Применение ФСГ пролонгированного действия имеет такую же эффективность, как и традиционные протоколы КСЯ, по количеству полученных ооцитов и эмбрионов, а также частоте беременности на цикл и на перенос, однако в то же время требует статистически вероятно меньшей дозы введения данного гормона.

Ключевые слова: плохие ответчики, доноры ооцитов, контролируемая стимуляция яичников, корифоллитропин- α .

Egg donation as a method of the treatment of infertility of poor responder's in art clinic**G. V. Strelko, V. V. Ulanova, O. A. Fesay**

The objective: comparative characteristics of patients – poor responders and egg donors with the study of the effectiveness of corypholotropin- α in the schemes of controlled ovarian stimulation with GnRH antagonists protocols.

Materials and methods. The analysis of the main clinical characteristics of the patients in the selected groups, age category, social status, level of education, structure of motivations for participation in ART programs, etc., was carried out. The effectiveness of the scheme of controlled ovarian stimulation using prolonged FSH in the protocol with antGnRH was analyzed in comparison with the daily injections of recombinant FSH into the controlled ovarian stimulation programs in egg donors.

Results. A statistically significant difference was found in the age of the patients in the selected groups, differences in social status, level of education, etc. It has been proven that ovarian stimulation with corypholotropin- α is as effective as daily injection of recombinant FSH for controlled ovarian stimulation from egg donors. In addition, patient perception of protocols using corifollitropina- α proves better tolerability compared to traditional protocols, due to fewer injections, which reduces the likelihood of early termination of treatment.

Conclusion. The use of prolonged-action FSH has the same efficacy as the traditional protocols of controlled ovarian stimulation in terms of the number of oocytes and embryos obtained, as well as the frequency of pregnancy per cycle and transfer, but at the same time demonstrates a statistically lower dose of FSH.

Key words: poor responders, egg donors, controlled ovarian stimulation, corypholotropin- α .

Сведения об авторах

Стрелко Галина Владимировна – Медицинский центр «Айвимед», 03186, г. Киев, ул. Авиаконструктора Антонова, 2-Б; тел.: (044) 500-96-47 (48), (050) 547-66-65. E-mail: gstrelko@gmail.com

Уланова Вероника Валерьевна – Медицинский центр «Айвимед», 03186, г. Киев, ул. Авиаконструктора Антонова, 2-Б; тел.: (044) 500-96-47 (48), (050) 324-25-42. E-mail: ulanova.v@ukr.net

Фесай Ольга Анатольевна – Медицинский центр «Айвимед», 03186, г. Киев, ул. Авиаконструктора Антонова, 2-Б; тел.: (044) 500-96-47 (48), (050) 324-25-42. E-mail: olga_fesay@ukr.net

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Веропотвелян Н.П., Погуляй Ю.С., Нетребко Т.А. и др. Новые возможности неонатального скрининга: диагностика моногенных причин нейросенсорной глухоты у новорожденных детей с использованием сухих пятен / Н.П. Веропотвелян / Неонатология, хірургія та перинатальна медицина. – 2013. – Т. III, № 4 (10). – С. 100–105.
2. Гюдас Л.С. Имплантирующаяся оплодотворенная яйцеклетка и материнский организм/ Л.С. Гюдас/ Проблемы эндокринологии. – 2009. – № 5. – С. 30–32.
3. Пальга И.Е. Клинический анализ неудачных попыток использования вспомогательных репродуктивных технологий/ И.Е. Пальга/ Здоровье женщины. – 2013. – № 8 (84). – С. 164–166.
4. Соловьев А.А., Грищенко Н.В., Лившиц Л.А. Частота гетерозиготного носительства спинальной мышечной атрофии в Украине / А.А. Соловьев // Генетика. – 2013. – Т. 49, № 9. – С. 1126–1128.
5. Муковисцидоз в Україні: проблема, що потребує негайних дій // ISSN 19925913. Современная педиатрия. – 2014. – № 3 (59). – С. 23–27.
6. Castellani C., Cuppens N., Macek Jr.M. et al. Консенсус по использованию и интерпретации анализа мутаций при муковисцидозе в клинической практике // Европейское общество муковисцидоза. Материал опубликован Elsevier B.V., 2008. – 28 с.
7. Fertility: assessment and treatment for people with fertility problems // National Collaborating Centre for Women's and Children's Health. Commissioned by the National Institute for Health and Clinical Excellence. February 2013.
8. J. M. Jenkins, D. W. Davies, H. Devonport, F. W. Anthony, S. C. Gadd, and R. H. G. M. Watson Masson, «Comparison of «poor» responders with «good» responders using a standard buserelin/ human menopausal gonadotrophin regime for in-vitro fertilization,» Human Reproduction, vol. 6, no. 7, pp. 918–921, 1991. View at Google Scholar · View at Scopus
9. M. J. Faddy, R. G. Gosden, A. Gougeon, S. J. Richardson, and J. F. Nelson, «Accelerated disappearance of ovarian follicles in mid-life: implications for forecasting menopause,» Human Reproduction, vol. 7, no. 10, pp. 1342–1346, 1992. View at Google Scholar · View at Scopus
10. D. de Ziegler, B. Borghese, and C. Chapron, «Endometriosis and infertility: pathophysiology and management,» The Lancet, vol. 376, no. 9742, pp. 730–738, 2010. View at Publisher · View at Google Scholar · View at Scopus
11. L. Benaglia, E. Somigliana, V. Vighi, G. Ragni, P. Vercellini, and L. Fedele, «Rate of severe ovarian damage following surgery for endometriomas,» Human Reproduction, vol. 25, no. 3, pp. 678–682, 2010. View at Publisher · View at Google Scholar · View at Scopus

Статья поступила в редакцию 15.10.2018

Пренатальное и перинатальное тестирование на ВИЧ

Мнение комитета экспертов Американского колледжа акушеров и гинекологов

Номер 752 (Заменяет мнение Комитета № 635, июнь 2015 г.)

Комитет по акушерской практике

Рабочая группа экспертов по ВИЧ

Сокращенный вариант. Адаптировано – С.А. Шурьяк

Рекомендации

Учитывая огромные успехи в профилактике перинатальной передачи вируса иммунодефицита человека (ВИЧ), очевидно, что раннее выявление и лечение всех беременных с ВИЧ является наилучшим способом предотвращения неонатальной инфекции, а также улучшения здоровья женщин. Поэтому Американский колледж акушеров и гинекологов дает следующие рекомендации:

- Тестирование на ВИЧ рекомендуется всем женщинам, ведущим активную половую жизнь, или женщинам, которые употребляют внутривенные наркотики, и оно должно быть рутинным компонентом пренатальной и перинатальной помощи.

- Тестирование на ВИЧ с использованием метода исключения, которое в настоящее время разрешено во всех юрисдикциях в Соединенных Штатах, должно быть рутинным компонентом ухода за женщинами перед наступлением и как можно раньше после наступления беременности.

- Повторное тестирование на ВИЧ в третьем триместре, предпочтительно до 36 недель беременности, рекомендуется для беременных с первоначальным отрицательным тестом на антитела к ВИЧ, которые:

- подвергаются высокому риску заражения ВИЧ;
- лечатся в учреждениях с инфицированием ВИЧ у беременных, по меньшей мере, 1 на 1000 в год;
- заключены в тюрьму;
- проживают в округах с повышенной распространенностью ВИЧ;
- у которых есть признаки или симптомы, соответствующие острой ВИЧ-инфекции (например, лихорадка, лимфаденопатия, кожная сыпь, миалгии, артралгии, головная боль, оральные язвы, лейкопения, тромбоцитопения или повышение уровня трансаминазы).

Важно отметить, что для женщин, которые ранее не тестировались во время беременности или чей ВИЧ-статус неизвестен, следует проводить экспресс-диагностику во время родов или в течение ближайшего послеродового периода с использованием метода исключения. Результаты должны быть доступны 24 часа в сутки и в течение 1 часа.

- Если экспресс-тест на ВИЧ при родах положителен, должна быть немедленно инициирована антиретровирусная профилактика, не дожидаясь результатов дополнительных тестов.

- Если диагноз ВИЧ-инфекции установлен, женщина должна быть направлена к специалистам по лечению ВИЧ-инфекции для оказания постоянной медицинской помощи.

Введение

Центры по контролю и профилактике заболеваний (CDC) сообщают, что ежегодно в Соединенных Штатах ВИЧ диагностируют у порядка 40 000 человек. С 2011 по 2016 год ежегодное число диагнозов и частота случаев диагностики ВИЧ-инфекции в Соединенных Штатах оставались стабильными [1, 2]. Эти новые ВИЧ-инфицированные включают примерно

99 младенцев, инфицированных передачей от матери к ребенку (по вертикали) [2]. Комбинированная антиретровирусная терапия может снизить этот риск до 1–2% или менее, если материнская вирусная нагрузка поддерживается на уровне 1000 копий/мл или менее, независимо от способа родоразрешения или продолжительности или разрывов мембран перед родами [3]. Даже профилактические мероприятия во время родов, профилактика для новорожденных в течение 24–48 часов после родов или и то, и другое могут существенно снизить уровень инфицирования у младенцев [4, 5].

Кроме того, новые данные свидетельствуют о том, что раннее начало антиретровирусной терапии полезно для людей, инфицированных ВИЧ, и снижает частоту передачи инфекции половым путем партнерам, которые не инфицированы [6, 7]. Поэтому крайне важно своевременно выявлять беременных, инфицированных ВИЧ, с тем, чтобы можно было принять меры для снижения риска передачи ВИЧ от матери к ребенку, а также для оптимизации их собственного здоровья. Тестирование на ВИЧ с использованием метода исключения, которое в настоящее время разрешено во всех юрисдикциях Соединенных Штатов, должно быть рутинным компонентом ухода за женщинами перед наступлением и как можно раньше после наступления беременности [8]. Важно отметить, что для женщин, которые ранее не тестировались во время беременности или чей ВИЧ-статус неизвестен, следует проводить экспресс-диагностику во время родов или в течение ближайшего послеродового периода с использованием метода исключения. Результаты должны быть доступны 24 часа в сутки и в течение 1 часа.

Эволюция тестирования на ВИЧ

Традиционный алгоритм диагностики ВИЧ, который включает в себя тест на скрининг реактивных антител с последующим подтверждением методом вестерн-блот, существует уже более 20 лет. Однако при разработке новых тестов на ВИЧ в настоящее время пересматриваются алгоритмы тестирования, чтобы более точно идентифицировать людей, инфицированных ВИЧ [8, 9]. Предыдущие рекомендации описывали использование только тестов на антитела к ВИЧ. Обновленные рекомендации включают тесты на ВИЧ-антигены и нуклеиновую кислоту ВИЧ, потому что обследование групп населения с высоким риском ВИЧ-инфицирования показывают, что тестирование только на антитела может упустить значительную долю ВИЧ-инфицированных, которые обнаруживаются вирусологическими исследованиями. Эти новые алгоритмы подчеркивают полезность тестирования на РНК ВИЧ, особенно при ранней стадии инфекции, когда есть расхождение между первоначальным и подтверждающим тестированием или и то, и другое [9].

Пренатальное тестирование на ВИЧ

Тестирование на ВИЧ рекомендуется всем женщинам, ведущим активную половую жизнь, или женщинам,

которые употребляют внутривенные наркотики, и должно быть рутинным компонентом пренатальной и перинатальной помощи. Тестирование на ВИЧ с использованием метода исключения, которое в настоящее время разрешено во всех юрисдикциях в Соединенных Штатах, должно быть рутинным компонентом ухода за женщинами перед наступлением и как можно раньше после наступления беременности. Все женщины должны пройти скрининг на ВИЧ-инфекцию до беременности. Все ВИЧ-отрицательные женщины должны быть проверены как можно раньше во время каждой беременности с использованием метода исключения [8]. Это должно включать использование более современного рекомендованного теста на антитело-антиген. Скрининг следует проводить после того, как женщины будут уведомлены о том, что скрининг на ВИЧ рекомендуется всем беременным пациентам и что они будут проходить тест на ВИЧ как часть обычной панели пренатальных тестов, если не откажутся от него. Ни одна женщина не должна тестироваться без ее ведома; однако для тестирования на ВИЧ не требуется никаких дополнительных процедур или письменной документации на информированное согласие, кроме того, что требуется для других обычных пренатальных тестов. Беременной должна быть предоставлена устная или письменная информация о ВИЧ, которая включает объяснение схемы ВИЧ-инфекции, описание действий, которые могут снизить риск передачи ВИЧ от матери ребенку, значения положительных и отрицательных результатов теста и возможность задавать вопросы и отказаться от тестирования. Если пациент отказывается от тестирования на ВИЧ, это должно быть задокументировано в медицинской карте и не должно влиять на доступ к медицинской помощи. Кроме того, акушер-гинеколог или другой акушер-провайдер должны обсудить и рассмотреть причины, по которым пациент отказывается от теста на ВИЧ. Например, женщина, которая отказывается от теста на ВИЧ, потому что она прошла его с отрицательным результатом, должна быть проинформирована о важности повторного тестирования во время каждой беременности [10].

Американский колледж акушеров и гинекологов, Американская академия педиатрии [11] и CDC [10] рекомендуют проводить тестирование на ВИЧ методом исключения для всех беременных. Акушерские и гинекологические учреждения должны знать и соблюдать законодательные требования своих штатов по перинатальному скринингу. Национальный консультационный центр врачей-клиницистов по ВИЧ/СПИДу в Калифорнийском университете в Сан-Франциско ведет онлайн-сборник государственных законов о тестировании на ВИЧ, и этот список может быть полезным ресурсом для тех, кто хочет понять их положения (см. Раздел «Дополнительная информация»).

Роль экспресс-тестирования на ВИЧ в акушерстве

Экспресс-тест на ВИЧ – это обследование на ВИЧ с быстродоступными результатами, в идеале в течение 1 часа. Экспресс-тесты включают тесты, проводимые вне лаборатории (например амбулаторные или во время родов), а также тестирование, проводимое в лаборатории, включая экспресс-серологическое тестирование. Акушеры-гинекологи или другие службы могут использовать экспресс-тестирование в качестве стандартного амбулаторного теста, а также должны использовать экспресс-тестирование при родах.

Отрицательный результат быстрого теста является окончательным при отсутствии недавних контактов с ВИЧ или подозрения на раннюю ВИЧ-инфекцию (в этом случае может потребоваться тестирование нуклеиновой кислоты). Реактивный результат быстрого теста не является окончательным и должен быть подтвержден дополнительным тестом.

Результаты экспресс-теста, как правило, будут доступны в течение того же клинического визита. Акушеры-гинекологи или другие службы, которые используют эти тесты, должны быть готовы к консультированию беременных в день тестирования, если результаты экспресс-теста являются реактивными. Беременным с реактивными результатами экспресс-теста следует объяснить значение этих предварительных положительных результатов и необходимость их подтверждения. Если результаты экспресс-теста и дополнительного теста являются несоответствующими, рекомендуется тест на РНК ВИЧ [9].

Любая женщина, которая поступает в родильное учреждение с недокументированным ВИЧ-статусом во время текущей беременности, должна пройти обследование с помощью экспресс-теста на ВИЧ (если она не откажется), чтобы иметь возможность начать профилактику до родов при необходимости [10]. Если экспресс-тест при родах является реактивным, рекомендуется немедленно начать антиретровирусную профилактику для матери и новорожденного, не дожидаясь результатов дополнительных тестов. Вся антиретровирусная профилактика должна быть прекращена, если дополнительные тесты, согласованные с приведенными рекомендациями, являются отрицательными [12].

Как описано в Руководстве по перинатальному уходу (восьмое издание, Американская академия педиатрии) новорожденные, рожденные женщинами с неизвестным ВИЧ-статусом, должны пройти тестирование на ВИЧ как можно скорее после рождения [13]. Однако акушеры-гинекологи или другие провайдеры должны признать, что поскольку результаты новорожденных просто отражают материнский статус, это обследование фактически лишает женщин возможности отказаться от теста, делая тест на ВИЧ обязательным.

Обычные этические возражения против обязательного тестирования в этом обстоятельстве сбалансированы теми преимуществами, которые дают новорожденным ранняя диагностика и лечение. Хотя выявление материнского ВИЧ-статуса и является следствием тестирования новорожденного, это не основная цель, которой является оценка здоровья новорожденного. Независимо от протокола тестирования или парадигмы женщины должны быть проинформированы обо всех тестах, проведенных с их новорожденными, и должны быть предоставлены ресурсы для надлежащего и оперативного лечения женщин и новорожденных на основе результатов. Для выявления ВИЧ-статуса рекомендуется тестирование на ВИЧ для младенцев и детей, находящихся в приемной семье и усыновленных, для которых статус ВИЧ-инфекции у матерей неизвестен. Кроме того, если женщины недоступны для тестирования, их новорожденные должны пройти ускоренное тестирование на ВИЧ [8].

Повторное тестирование на ВИЧ в третьем триместре

Повторное тестирование на ВИЧ в третьем триместре, предпочтительно до 36 недель беременности, рекомендуется для беременных с первоначальным отрицательным тестом на антитела к ВИЧ, которые подвергаются высокому риску заражения ВИЧ; которые лечатся в учреждениях с инфицированием ВИЧ у беременных, по меньшей мере, 1 на 1000 в год; которые заключены в тюрьму; которые проживают в округах с повышенной распространенностью ВИЧ; или у которых есть признаки или симптомы, соответствующие острой ВИЧ-инфекции (например, лихорадка, лимфаденопатия, кожная сыпь, миалгии, артралгии, головная боль, оральные язвы, лейкопения, тромбоцитопения или повышение уровня трансаминазы) [14]. При подозрении на острую инфекцию в дополнение к стандартным тестам на антитела к ВИЧ следует использовать тест на РНК ВИЧ в плазме.

Беременные с высоким риском заражения ВИЧ включают [10]:

- тех, у кого в течение года были диагностированы другие заболевания, передающиеся половым путем;
- тех, кто являются потребителями инъекционных наркотиков или чьи сексуальные партнеры являются потребителями инъекционных наркотиков;
- тех, кто оказывает сексуальные услуги за деньги или за наркотики;
- женщин с новым сексуальным партнером;
- тех, кто имеет более одного сексуального партнера во время этой беременности или половых партнеров, которые, как известно, инфицированы ВИЧ или подвергаются высокому риску заражения ВИЧ.

Сообщение результатов тестирования на ВИЧ

Если результаты теста на ВИЧ положительные, пациент должен получить их лично. С пациентом должны быть обсуждены последствия ВИЧ-инфекции и риски вертикальной и горизонтальной передачи. Дополнительные лабораторные исследования, включая определение количества CD4+; вирусную нагрузку; тестирование на антиретровирусную резистентность; на наличие антител к вирусу гепатита С, поверхностный антиген гепатита В и вирусную нагрузку; тестирование на гепатит А с использованием теста на анти-

тела для иммуноглобулина G для женщин, инфицированных гепатитом В, и тех, кто еще не получил вакцину против гепатита А; полный анализ крови с определением количества тромбоцитов и базовых биохимических показателей полезно провести до назначения антиретровирусной терапии. Если диагноз ВИЧ-инфекции установлен, женщина должна быть направлена для оказания постоянной медицинской помощи к специалистам по лечению ВИЧ-инфекции. Конкретные рекомендации по использованию антиретровирусных препаратов у беременных, инфицированных ВИЧ, доступны на сайте www.aidsinfo.nih.gov и часто обновляются. Кроме того, пациент должен быть проинформирован о важности уведомления своих сексуальных партнеров об их контакте с ВИЧ и важности тестирования на ВИЧ для любого сексуального партнера. Уведомление партнеров может быть сложным для пациентов и женщин, поскольку в некоторых случаях женщины сталкиваются с возможностью подвергнуться остракизму со стороны своих родных, друзей и сообщества или подвергаются насилию со стороны интимных партнеров [15]. CDC предлагает руководство для проведения такого уведомления [16]. Акушеры-гинекологи или другие специалисты должны знать и соблюдать законодательные требования своих государств относительно уведомления партнеров и раскрытия результатов тестирования на ВИЧ другим, включая педиатра младенца (www.cdc.gov/hiv/policies/law/states).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Bradley H, Hall HI, Wolitski RJ, Van Handel MM, Stone AE, LaFlam M, et al. Vital signs: HIV diagnosis, care, and treatment among persons living with HIV—United States, 2011. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2014;63: 1113–7.
- Centers for Disease Control and Prevention. Diagnoses of HIV infection in the United States and dependent areas, 2016. *HIV Surveillance Report*, 2016. vol. 28. Atlanta (GA): CDC; 2017. Available at: <https://www.cdc.gov/hiv/pdf/library/reports/surveillance/cdc-hiv-surveillance-report-2016-vol-28.pdf>. Retrieved May 30, 2018.
- Labor and delivery management of women with human immunodeficiency virus infection. ACOG Committee Opinion No. 751. American College of Obstetricians and Gynecologists. *Obstet Gynecol* 2018;132:e131–37.
- Wade NA, Birkhead GS, Warren BL, Charbonneau TT, French PT, Wang L, et al. Abbreviated regimens of zidovudine prophylaxis and perinatal transmission of the human immunodeficiency virus. *N Engl J Med* 1998;339: 1409–14.
- Nielsen-Saines K, Watts DH, Veloso VG, Bryson YJ, Joao EC, Pilotto JH, et al. Three postpartum antiretroviral regimens to prevent intrapartum HIV infection. *NICHHD HPTN 040/PACTG 1043 Protocol Team. N Engl J Med* 2012;366:2368–79.
- Cohen MS, Chen YQ, McCauley M, Gamble T, Hosseinipour MC, Kumarasamy N, et al. Prevention of HIV-1 infection with early antiretroviral therapy. *HPTN 052 Study Team. N Engl J Med* 2011;365:493–505.
- Panel on antiretroviral guidelines for adults and adolescents. Guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV-1-infected adults and adolescents. Rockville (MD): Department of Health and Human Services; 2014. Available at: <http://aidsinfo.nih.gov/contentfiles/lvguidelines/adultandadolescentgl.pdf>. Retrieved January 28, 2015.
- Panel on treatment of pregnant women with HIV infection and prevention of perinatal transmission. Recommendations for the use of antiretroviral drugs in pregnant women with HIV infection and interventions to reduce perinatal HIV transmission in the United States. Rockville (MD): Department of Health and Human Services; 2017. Available at: <https://aidsinfo.nih.gov/contentfiles/lvguidelines/PerinatalGL.pdf>. Retrieved May 30, 2018.
- Centers for Disease Control and Prevention, Association of Public Health Laboratories. Laboratory testing for the diagnosis of HIV infection updated recommendations. Atlanta (GA), Silver Spring (MD): CDC, APHL; 2014. Available at: <http://stacks.cdc.gov/view/cdc/23447>. Retrieved January 28, 2015.
- Branson BM, Handsfield HH, Lampe MA, Janssen RS, Taylor AW, Lyss SB, et al. Revised recommendations for HIV testing of adults, adolescents, and pregnant women in health care settings. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). *MMWR Recomm Rep* 2006;55:1–17; quiz CE1–4.
- American Academy of Pediatrics, American College of Obstetricians and Gynecologists. Joint statement of ACO-G/AAP on human immunodeficiency virus screening. College Statement of Policy. Elk Grove Village (IL), Washington, DC: AAP, ACOG; 1999.
- Centers for Disease Control and Prevention. Rapid HIV antibody testing during labor and delivery for women of unknown HIV status; a practical guide and model protocol. Atlanta (GA): CDC; 2004. Available at: <http://stacks.cdc.gov/view/cdc/13256>. Retrieved January 28, 2015.
- American Academy of Pediatrics, American College of Obstetricians and Gynecologists. Guidelines for perinatal care. 8th ed. Elk Grove Village (IL), Washington, DC: AAP, American College of Obstetricians and Gynecologists; 2017.
- Richey LE, Halperin J. Acute human immunodeficiency virus infection. *Am J Med Sci* 2013;345:136–42.
- Human immunodeficiency virus. ACOG Committee Opinion No. 389. American College of Obstetricians and Gynecologists. *Obstet Gynecol* 2007;110:1473–8.
- Recommendations for partner services programs for HIV infection, syphilis, gonorrhea, and chlamydial infection. Centers for Disease Control and Prevention. *MMWR Recomm Rep* 2008;57:1–83; quiz CE1–4.

Роды и ведение родов у ВИЧ-инфицированных женщин

Мнение комитета экспертов Американского колледжа акушеров и гинекологов

Номер 751 (Заменяет мнение Комитета № 234, май 2000 г.)

Комитет по акушерской практике

Рабочая группа экспертов по ВИЧ

Сокращенный вариант. Адаптировано – С.А. Шурпяк

Рекомендации

Американский колледж акушеров и гинекологов дает следующие рекомендации:

- Проведенные и продолжающиеся исследования показали, что лечение беременных, инфицированных ВИЧ, с помощью комбинированной антиретровирусной терапии (сART) может снизить риск инфицирования ребенка от матери до 1–2% или ниже, если материнская вирусная нагрузка составляет 1000 копий/мл или менее, не зависит от способа родоразрешения или продолжительности разрывов мембран перед родами.

- Женщины должны получать антиретровирусную терапию во время беременности в соответствии с принятыми в настоящее время рекомендациями для взрослых. Уровни рибонуклеиновой кислоты (РНК) плазмы ВИЧ у беременных должны контролироваться при начальном пренатальном визите, через 2–4 недели после начала (или изменения) схем лечения препаратами; ежемесячно до тех пор, пока РНК не перестанет обнаруживаться; а затем, по крайней мере, каждые 3 месяца во время беременности.

- Беременным женщинам, инфицированным ВИЧ, у которых вирусная нагрузка составляет более 1000 копий/мл при родах или незадолго до них, независимо от антиретровирусной терапии или с неизвестным уровнем вирусной нагрузки следует рекомендовать плановое кесарево сечение на 38-й неделе беременности, чтобы снизить риск передачи инфекции от матери к ребенку. Эти пациенты также должны получать внутривенно зидовудин (ZDV), в идеале за 3 часа до операции, вначале 1-часовая внутривенная нагрузочная доза (2 мг/кг) с последующей непрерывной инфузией в течение 2 часов (1 мг/кг/час) до момента родов для достижения адекватного уровня препарата в крови матери и плода.

Независимо от результатов материнской вирусной нагрузки до родов планирование ухода и лечения за всеми новорожденными, рожденными ВИЧ-инфицированными женщинами, должно начинаться с поставщиков педиатрических услуг, имеющих опыт в иницировании и мониторинге продолжения профилактики ВИЧ-инфекции для новорожденных и младенцев с повышенным риском. В идеале эта работа должна быть выполнена до родов или как можно скорее после них.

- Некоторые лекарства, используемые для лечения ВИЧ, могут серьезно взаимодействовать с медикаментами, используемыми во время родов, в частности с утеротониками. Сопутствующее использование метилэргометрина или других эрготаминов с ингибиторами протеазы или кобицистатом или и то, и другое связано с увеличенными вазоконстрикторными ответами.

- Следует уважать выбор пациента при принятии решения относительно способа родов. Обоснованное решение пациента о вагинальных родах, несмотря на то что вирусная нагрузка выше принятого порога отсечения, следует соблюдать.

Обратное верно и для обоснованного решения относительно кесарева сечения при установлении вирусной нагрузки 1000 копий/мл или менее.

- Важно отметить, что у женщин, которые ранее не тестировались во время беременности или чей ВИЧ-статус неизвестен, следует проводить экспресс-диагностику во время родов или в течение ближайшего послеродового периода с использованием метода исключения. Результаты должны быть доступны 24 часа в сутки и в течение 1 часа.

- Продолжительность разрыва мембран перед родами не является независимым фактором риска передачи инфекции от матери к ребенку у женщин с надлежащим образом подавленным вирусом и не учитывается при выборе способа родоразрешения.

Введение

Это мнение Комитета пересматривается с целью предоставления обновленных рекомендаций по вопросам наблюдения женщин во время беременности и родов с целью предотвращения передачи ВИЧ от матери к ребенку. Предотвращение передачи ВИЧ от женщины ее плоду или новорожденному является одной из основных целей ухода за беременными, инфицированными ВИЧ. Важным достижением в этом отношении является то, что прием женщинами ZDV во время беременности и родов и в течение первых 6 недель после родов смог снизить риск передачи с 25% до 8% [1].

Продолжающиеся исследования передачи ВИЧ от матери к ребенку установили, что значительное число случаев передачи произошло в результате контакта плода с вирусом во время родов. Точные механизмы неизвестны. Передача могла произойти при трансплацентарной микротрансфузии крови матери и плода, зараженной вирусом во время сокращений матки, или при контакте с вирусом в материнских цервиковагинальных выделениях и крови при родах. Данные также показывают, что риск передачи от матери к ребенку пропорционален концентрации вируса в материнской плазме (то есть вирусной нагрузке). Более ранние исследования помогли установить пороговый уровень для вирусной нагрузки матери (1000 копий/мл или менее), ниже которой наблюдаемая частота вертикальной передачи среди 141 пары мать–младенец составляла не более 2% [2, 3]. В более позднем исследовании результатов современного лечения ВИЧ-инфицированных беременных сочетанием продолжения или начала лечения с поддержанием низких или неопределяемых вирусных нагрузок во время беременности частота передачи вируса от матери к ребенку составляет менее 1% [4].

В целом выполненные и продолжающиеся исследования показали, что лечение ВИЧ-инфицированных беременных с помощью сART может обеспечить 1–2% или меньший риск передачи вируса от матери к ребенку, если достигнут устойчивый уровень материнской вирусной нагрузки 1000

копий/мл или менее, независимо от способа родов или продолжительности разрыва мембран перед родами.

Роды у ВИЧ-инфицированных женщин

Риск передачи вируса от матери к ребенку у ВИЧ-инфицированных женщин с высокими вирусными нагрузками может быть уменьшен путем проведения кесарева сечения до начала родов и до разрыва мембран (далее в документе называемый плановым кесаревым сечением) в сочетании с использованием предварительной антиретровирусной терапии. Ранние исследования взаимосвязи между способом родов и риском вертикальной передачи дали несогласованные результаты. Данные двух проспективных когортных исследований [5, 6], международное рандомизированное исследование [7] и мета-анализ отдельных данных пациентов из 15 предполагаемых когортных исследований, в том числе более 7800 пар матерей и детей [8], показали значительную взаимосвязь между способом родов и вертикальной передачей ВИЧ. Этот набор доказательств, накопленный в основном до использования сART и без каких-либо данных о материнской вирусной нагрузке, продемонстрировал, что запланированное кесарево сечение уменьшает вероятность вертикальной передачи ВИЧ по сравнению с внеплановым кесаревым сечением или вагинальными родами. Этот вывод подтверждается вне зависимости, получал ли пациент терапию ZDV, хотя эти исследования были проведены в то время, когда монотерапия ZDV была стандартом лечения во время беременности.

В современной практике при лечении беременных с помощью сART и контроля вирусной нагрузки для оценки ответа на терапию нет никаких доказательств того, что плановое кесарево сечение дает защиту от передачи инфекции от матери ребенку при беременности у женщин с неопределяемой или даже низкой (50–999 копий/мл) материнской вирусной нагрузкой [4, 9]. У женщин с вирусной нагрузкой в 1000 копий/мл или менее при сроке, для которого были запланированы вагинальные роды, плановое кесарево сечение до 40 недель предполагаемого гестационного возраста (ПГВ) не показало снижения риска передачи вируса от матери к ребенку [10]. Эти женщины (как и те, кто не инфицирован ВИЧ) могут ожидать спонтанных родов, после 40-недельного ПГВ. Для этой группы женщин подходят сроки и способы родов, рекомендуемые текущими акушерскими рекомендациями для ВИЧ-отрицательных беременных.

Женщины должны получать антиретровирусную терапию во время беременности в соответствии с принятыми в настоящее время рекомендациями для взрослых. Вирусная нагрузка у беременных должна контролироваться:

- при первом предродовом посещении;
- через 2–4 недели после начала (или изменения) схем приема лекарств;
- ежемесячно до тех пор, пока уровень РНК не упадет до неопределяемого;
- а затем, по крайней мере, каждые 3 месяца во время беременности.

Вирусную нагрузку также следует оценить приблизительно с 34-й до 36-й недели беременности для принятия решения о способе родов и оптимальном лечении новорожденного [11].

Беременным, инфицированным ВИЧ, у которых вирусная нагрузка составляет более 1000 копий/мл при родах или незадолго до них, независимо от антиретровирусной терапии или с неизвестным уровнем вирусной нагрузки следует рекомендовать плановое кесарево сечение на 38-й неделе беременности, чтобы снизить риск передачи инфекции от матери к ребенку. В этой ситуации планирование кесарева сечения на сроке 38 недель беременности предполагает снижение вероятности спонтанных родов или разрыва мембран перед

родами [11, 12]. Эти пациенты также должны получать внутривенно зидовудин (ZDV), в идеале за 3 часа до операции, вначале 1-часовая внутривенная нагрузочная доза (2 мг/кг) с последующей непрерывной инфузией в течение 2 часов (1 мг/кг/час) до момента родов для достижения адекватного уровня препарата в крови матери и плода [1]. Эта рекомендация основана на демонстрации значительно более высоких соотношений уровней ZDV в пуповинной крови по отношению к материнской у женщин, которые получали ZDV внутривенно в течение 3–6 часов по сравнению с получавшими его менее чем за 3 часа до родов [13]. Если пациент выбрал вагинальные роды, несмотря на не подавленную вирусную нагрузку, то внутривенное введение ZDV следует начинать с самого начала схваток и продолжать до момента рождения ребенка вместе с другими препаратами в их текущем антиретровирусном режиме [11].

Хотя внутривенное введение ZDV не требуется для женщин с ВИЧ-инфекцией, получающих сART с вирусной нагрузкой 1000 копий/мл или менее при поздней беременности или при родах, некоторые эксперты выразили обеспокоенность тем, что не имеется адекватных данных для определения того, обеспечивает ли назначение внутривенного ZDV таким женщинам дополнительную защиту от перинатальной передачи. Эти эксперты рекомендовали внутривенное введение ZDV женщинам с вирусной нагрузкой в указанном диапазоне, поскольку риск передачи несколько выше (приблизительно 1–2%), когда вирусная нагрузка находится в диапазоне 50–999 копий/мл по сравнению с уровнем менее чем 50 копий / мл (1% или менее) [4, 14, 15]. Однако независимо от вирусной нагрузки в этих обстоятельствах клиницист может выбрать использовать или не использовать ZDV внутривенно перед родами по клиническим показаниям [11]. Независимо от результатов материнской вирусной нагрузки до родов планирование ухода и лечения за всеми новорожденными, рожденными ВИЧ-инфицированным женщинам, должно начинаться с поставщиков педиатрических услуг, имеющих опыт в иницировании и мониторинге продолжения профилактики ВИЧ-инфекции для новорожденных и младенцев с повышенным риском. В идеале эта работа должна быть выполнена до родов или как можно скорее после них.

Лечение ВИЧ-инфицированных женщин с предварительным разрывом мембран

Возникает вопрос об оптимальном лечении ВИЧ-инфицированных женщин с предварительным разрывом мембран (также называемым преждевременным разрывом плодных оболочек – ПРПО). Несмотря на то что исследования, проведенные до начала использования сART, продемонстрировали увеличение риска передачи от матери к ребенку, связанное с продолжительностью ПРПО перед родами [16], в последнее время показано, что на этот фактор риска значительно влияет материнская вирусная нагрузка при родах. В двух исследованиях – одно ретроспективное [17] и одно проспективное [18], – с определением низкой вирусной нагрузки в 1000 копий/мл или менее не сообщалось о случаях передачи от матери ребенку среди 539 женщин, которые имели низкие вирусные нагрузки во время вагинальных родов. В проспективной когорте [18] передача вируса от матери к ребенку не была зафиксирована после вагинальных родов с разрывом мембран продолжительностью до 25 часов. В обоих исследованиях не сообщалось о различиях в показателях передачи от матери к ребенку у женщин с наличием вируса, когда сравнивались способы родоразрешения.

В более крупном, более современном исследовании с участием 2116 беременных, получавших сART с 2007 по 2012 год в Соединенном Королевстве и Ирландии, использовался порог менее 50 копий/мл для определения неопределяемой вирус-

ной нагрузки. Только у 23 женщин в когорте вирусная нагрузка была более 1000 копий/мл; 65% женщинам в исследовании провели плановые вагинальные роды, 32% – срочное кесарево сечение по показаниям, отличным от ВИЧ, и 3% – провели незапланированные вагинальные роды. Для женщин, рожавших в срок с вирусной нагрузкой менее 50 копий/мл, между женщинами с ПРПО менее 4 часов и женщинами со сроком ПРПО 4 часа и более не наблюдалось различий в частоте передачи от матери к ребенку (0,12% против 0,14%; OR 1,14; 95% ДИ: 0,07–18,27). Также не было случаев передачи от матери к ребенку в меньшей подгруппе из 163 досрочных родов после ПРПО, где материнская вирусная нагрузка составляла менее 50 копий/мл [19]. Эти данные свидетельствуют в поддержку вагинальных родов даже в случае длительного разрыва мембран перед родами, если женщина находится на антивирусной терапии и имеет на момент родов вирусную нагрузку 1000 копий/мл или менее.

Напротив, для беременных с вирусными нагрузками более 1000 копий / мл или неизвестной вирусной нагрузкой, которых госпитализируют при наступлении срока родов или с разрывом мембран, не ясно, обеспечивает ли срочное кесарево сечение одинаковое уменьшение риска передачи инфекции от матери ребенку, как запланированное кесарево сечение. Некоторые исследования показали аналогичные риски передачи как для кесарева сечения, выполняемого по акушерским показаниям после разрыва мембраны, так и для вагинальных родов. В одном исследовании частота передачи ВИЧ была одинаковой у женщин, которым проводили срочное кесарево сечение, и пациенток, рожавших вагинально (1,6% против 1,9% соответственно) [20]. Мета-анализ беременных с ВИЧ, большинство из которых не получали антиретровирусных препаратов или только ZDV, продемонстрировало увеличение риска передачи вируса на 2% за каждый дополнительный час разрыва мембран [16]. Однако неясно, как скоро после начала родов или разрыва мембран утрачивается польза от кесарева сечения [21]. Поскольку не ясно, снижает ли кесарево сечение после начала родов риск передачи перинатальной ВИЧ-инфекции, выбор способа родоразрешения женщинами, которые первоначально планировали кесарево сечение и у которых начались роды, должно быть индивидуализировано по ситуации. В этих обстоятельствах консультация с экспертом по перинатальному ВИЧ могут быть полезными. Поскольку решение в условиях родов часто должно приниматься очень быстро, телефонная консультация с круглосуточной горячей линией 7 дней в неделю (например, Национальный клинический консультационный центр по вопросам ВИЧ / СПИДа в клинике [888] 448-8765) могут быть полезны при быстром развитии ситуации [11].

Другие соображения

Запланированные роды в сравнении со спонтанными

Недавние данные также свидетельствуют о том, что для женщин с устойчиво подавляемыми вирусными нагрузками во время беременности роды на 40-й неделе ПГВ не приводят к более низким показателям передачи от матери к ребенку по сравнению с родами после 40 недель. При анализе 2250 новорожденных от ВИЧ-инфицированных женщин с вирусными нагрузками в 1000 копий/мл или менее не было обнаружено существенной разницы в передаче от матери к ребенку при родах до 40 недель ПГВ и после 40 недель ПГВ (0,3% против 0,5%; отношение шансов, 1,57; 95% ДИ: 0,4–8,09; P 5,77). Между двумя группами ПГВ не было различий в уровнях материнской вирусной нагрузки [10].

Материнская заболеваемость

Для ВИЧ-инфицированных женщин материнская заболеваемость выше при кесаревом сечении, чем при вагинальных

родах, что справедливо и для женщин, не инфицированных ВИЧ [22–24]. Сообщалось, что распространенность послеродовых заболеваний особенно выражена у женщин, инфицированных ВИЧ, у которых наблюдается низкий уровень CD4-клеток [23].

Инвазивный мониторинг плода

Акушерские процедуры, повышающие риск воздействия на плод крови матери, такие, как инвазивный мониторинг плода, были замечены в повышении риска вертикальной передачи некоторыми, но не всеми исследователями, в основном в исследованиях, проведенных в эпоху, предшествующую сART [2, 25, 26]. Данные ограничены использованием инвазивного мониторинга плода в родах у женщин, получающих сART, с неопределяемым уровнем вирусной нагрузки; поэтому следует избегать использования инвазивного мониторинга плода при наличии ВИЧ-инфекции у матери независимо от уровня вирусной нагрузки. Что касается других внутриматочных процедур, настоящие руководящие принципы предполагают, что срочных вагинальных родов следует избегать независимо от уровня вирусной нагрузки у матери из-за потенциального повышенного риска передачи, если для них нет четких акушерских показаний [11].

Взаимодействие лекарственных препаратов

Некоторые лекарства, используемые для лечения ВИЧ, могут серьезно взаимодействовать с медикаментами, используемыми во время родов, в частности с утеротониками. Женщины, которые проходили терапию в период беременности и которые добились подавления вируса, должны продолжать терапию во время родов. Осознание этих потенциальных взаимодействий имеет важное значение для поставщиков медицинских услуг. В частности, метилэргометрин не следует вводить совместно с препаратами, которые являются мощными ингибиторами фермента СYP3A4, включая ингибиторы протеазы (PIs). Сопутствующее использование метилэргометрина или других эрготаминов с PIs или кобицистатом или и то, и другое связано с увеличенными вазоконстриктивными ответами [27]. При атонии матки у женщин, получающих PIs или кобицистат, метилэргометрин следует использовать, только если альтернативные методы лечения, такие, как простагландин F₂-альфа, мизопростол или окситоцин, недоступны или противопоказаны. Если альтернативных лекарств нет, а потребность в фармакологическом лечении перевешивает риски, метилэргометрин следует использовать в низкой дозе и в течение как можно более короткого периода. В отличие от этого могут потребоваться дополнительные утеротоники, когда используются другие антиретровирусные препараты, которые являются индукторами СYP3A4 (например невирапин, эфавиренц и этравирин), из-за возможности снижения уровня воздействия метилэргометрина и неадекватного лечебного эффекта [11].

Свобода выбора для пациентов

Следует уважать выбор пациента при принятии решения относительно способа родов. Обоснованное решение пациента о вагинальных родах, несмотря на то что вирусная нагрузка выше принятого порога отсечения, следует соблюдать. Обратное верно и для обоснованного решения относительно кесарева сечения при установлении вирусной нагрузки 1000 копий/мл или менее. Предоперационное состояние материнского здоровья влияет на степень риска материнской заболеваемости, связанной с кесаревым сечением. Все женщины должны быть четко проинформированы о рисках, связанных с кесаревым сечением. В конечном счете, решение о проведении кесарева сечения должно быть индивидуализировано. Хотя Американский колледж акушеров и

гинекологов (ACOG) обычно рекомендует, чтобы запланированное кесарево сечение не проводилось до 39 недель беременности, ACOG поддерживает ранние сроки для родов по медицинским показаниям [12]. Беременность у ВИЧ-инфицированных женщин с вирусными нагрузками более 1000 копий/мл следует рассматривать как таковые, с рекомендацией родов на 38-й неделе беременности, чтобы уменьшить вероятность начала родов или разрыва мембран и тем самым снизить риск передачи вируса от матери к ребенку. Если пациент находится на сART и вирус подавлен (1000 копий/мл или менее), запланированное кесарево сечение должно назначаться по стандартным акушерским рекомендациям. При назначении сроков планового кесарева сечения следует использовать наилучшие клинические оценки гестационного возраста. Амниоцентез для определения зрелости легких плода не показан [12], и его следует избегать.

Стандартные универсальные меры предосторожности

Травма, поражающая кожу (например от иголок или скальпеля), является риском для медицинских работников во время всех родов, будь то вагинальные роды или кесарево сечение. Всегда должны приниматься стандартные универсальные меры предосторожности против таких травм, и это не должно влиять на принятие решений относительно способа родоразрешения [28]. Если такая травма имеет место, несмотря на меры предосторожности, немедленная промывка участка травмы должна сопровождаться обсуждением и проведением постконтактной противовирусной профилактики.

Перинатальное тестирование

Проверка на ВИЧ является важным компонентом дородовой помощи, и читатель отсылается к Мнению Комитета ACOG № 752 «Пренатальное и перинатальное тестирование вируса иммунодефицита человека: расширенные рекомендации для дополнительного менеджмента» [29]. Важно отметить, что для женщин, которые ранее не тестировались во время беременности или чей ВИЧ-статус не-

известен, следует проводить экспресс-диагностику во время родов или в течение ближайшего послеродового периода с использованием метода исключения. Результаты должны быть доступны 24 часа в сутки и в течение 1 часа (см. Дополнительную информацию для получения более подробной информации о перинатальном лечении ВИЧ). Акушеры-гинекологи и акушерские учреждения должны знать и соблюдать законодательные требования своих штатов по перинатальному скринингу.

ВЫВОДЫ

Таким образом, вагинальные роды допустимы для ВИЧ-инфицированных беременных, которые получают сART и у которых вирусная нагрузка составляет 1000 копий/мл или менее при родах. Этим женщин можно лечить так же, как и ВИЧ-неинфицированных. Продолжительность разрыва мембран перед родами не является независимым фактором риска передачи вируса у женщин с надлежащим образом подавленным вирусом вне зависимости от способа родоразрешения. Для женщин, которые не получают сART или с недостаточно подавленным вирусом из-за несоблюдения режима терапии, устойчивости вируса к схемам лечения или недостатка времени для подавления вируса, с вирусными нагрузками более 1000 копий/мл, показано предлагать ранее плановое кесарево сечение на 38-й неделе беременности в сочетании с антиретровирусной терапией по схеме (внутривенный ZDV), которую вводят в течение 3 часов перед операцией. У этих женщин ранее кесарево сечение, в идеале до начала родов и до разрыва мембран, снижает риск передачи ВИЧ. Как и во всех сложных клинических решениях, выбор способа родоразрешения должен быть индивидуализирован. Обсуждение варианта запланированного кесарева сечения и его преимуществ в ситуации субоптимального подавления вируса с каждой беременной с ВИЧ-инфекцией должно начинаться как можно раньше, чтобы дать ей адекватную возможность задать вопросы и обдумать способ родоразрешения. Решение пациента относительно способа ее родоразрешения должно соблюдаться после того, как риски для матери и новорожденного были обсуждены.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Connor EM, Sperling RS, Gelber R, Kiselev P, Scott G, O'Sullivan MJ, et al. Reduction of maternal-infant transmission of human immunodeficiency virus type 1 with zidovudine treatment. *Pediatric AIDS Clinical Trials Group Protocol 076 Study Group*. *N Engl J Med* 1994; 331:1173–80.
- Mofenson LM, Lambert JS, Stiehler ER, Bethel J, Meyer WA III, Whitehouse J, et al. Risk factors for perinatal transmission of human immunodeficiency virus type 1 in women treated with zidovudine. *Pediatric AIDS Clinical Trials Group Study 185 Team*. *N Engl J Med* 1999;341:385–93.
- Garcia PM, Kalish LA, Pitt J, Minkoff H, Quinn TC, Burchett SK, et al. Maternal levels of plasma human immunodeficiency virus type 1 RNA and the risk of perinatal transmission. *Women and Infants Transmission Study Group*. *N Engl J Med* 1999;341:394–402.
- Townsend CL, Byrne L, Cortina-Borja M, Thorne C, de Ruiter A, Lyall H, et al. Earlier initiation of ART and further decline in mother-to-child HIV transmission rates, 2000–2011. *AIDS* 2014;28:1049–57.
- Kind C, Rudin C, Siegrist CA, Wyler CA, Biedermann K, Lauper U, et al. Prevention of vertical HIV transmission: additive protective effect of elective Cesarean section and zidovudine prophylaxis. *Swiss Neonatal HIV Study Group*. *AIDS* 1998;12:205–10.
- Mandelbrot L, Le Chenadec J, Berrebi A, Bongain A, Benifla JL, Delfraissy JF, et al. Perinatal HIV-1 transmission: interaction between zidovudine prophylaxis and mode of delivery in the French Perinatal Cohort. *JAMA* 1998;280: 55–60.
- Elective caesarean-section versus vaginal delivery in prevention of vertical HIV-1 transmission: a randomised clinical trial. *European Mode of Delivery Collaboration* [published erratum appears in *Lancet* 1999;353:1714]. *Lancet* 1999;353:1035–9.
- Andiman W, Bryson Y, de Martino M, Fowler M, Harris D, Hutto C, et al. The mode of delivery and the risk of vertical transmission of human immunodeficiency virus type 1—a meta-analysis of 15 prospective cohort studies. *International Perinatal HIV Group*. *N Engl J Med* 1999;340: 977–87.
- Briand N, Jasseron C, Sibude J, Azria E, Pollet J, Hammou Y, et al. Cesarean section for HIV-infected women in the combination antiretroviral therapies era, 2000–2010. *Am J Obstet Gynecol* 2013;209:335.e1–12.
- Scott RK, Chakhtoura N, Burke MM, Cohen RA, Kreitchmann R. Delivery after 40 weeks of gestation in pregnant women with well-controlled human immunodeficiency virus. *Obstet Gynecol* 2017;130:502–10.
- Panel on treatment of HIV-infected pregnant women and prevention of perinatal transmission. Recommendations for use of antiretroviral drugs in pregnant HIV-1-infected women for maternal health and interventions to reduce perinatal HIV transmission in the United States. *Rockville (MD): Department of Health and Human Services*; 2017. Available at: <https://aidsinfo.nih.gov/contentfiles/hivguidelines/PerinatalGL.pdf>. Retrieved January 26, 2018.
- Medically indicated late-preterm and early-term deliveries. *Committee Opinion No. 560*. *American College of Obstet-*
- cians and Gynecologists*. *Obstet Gynecol* 2013;121:908–10.
- Rodman JH, Flynn PM, Robbins B, Jimenez E, Bardeguéz AD, Rodriguez JF, et al. Systemic pharmacokinetics and cellular pharmacology of zidovudine in human immunodeficiency virus type 1-infected women and newborn infants. *J Infect Dis* 1999;180:1844–50.
- Briand N, Warszawski J, Mandelbrot L, Dollfus C, Pannier E, Cravello L, et al. Is intrapartum intravenous zidovudine for prevention of mother-to-child HIV-1 transmission still useful in the combination antiretroviral therapy era? *ANRS-EPF CO1-CO11 Study Group*. *Clin Infect Dis* 2013;57:903–14.
- Myer L, Phillips TK, McIntyre JA, Hsiao NY, Petro G, Zerbe A, et al. HIV viraemia and mother-to-child transmission risk after antiretroviral therapy initiation in pregnancy in Cape Town, South Africa. *HIV Med* 2017;18: 80–8.
- Duration of ruptured membranes and vertical transmission of HIV-1: a meta-analysis from 15 prospective cohort studies. *International Perinatal HIV Group*. *AIDS* 2001;15:357–68.

17. Mark S, Murphy KE, Read S, Bitnun A, Yudin MH. HIV mother-to-child transmission, mode of delivery, and duration of rupture of membranes: experience in the current era. *Infect Dis Obstet Gynecol* 2012;2012:267969.
18. Cotter AM, Brookfield KF, Duthely LM, Gonzalez Quintero VH, Potter JE, O'Sullivan MJ. Duration of membrane rupture and risk of perinatal transmission of HIV-1 in the era of combination antiretroviral therapy. *Am J Obstet Gynecol* 2012;207:482.e1-5.
19. Peters H, Byrne L, De Ruiter A, Francis K, Harding K, Taylor GP, et al. Duration of ruptured membranes and mother-to-child HIV transmission: a prospective population-based surveillance study. *BJOG* 2016;123:975-81.
20. Townsend CL, Cortina-Borja M, Peckham CS, de Ruiter A, Lyall H, Tookey PA. Low rates of mother-to-child transmission of HIV following effective pregnancy interventions in the United Kingdom and Ireland, 2000-2006. *AIDS* 2008;22:973-81.
21. Jamieson DJ, Read JS, Kourtis AP, Durant TM, Lampe MA, Dominguez KL. Cesarean delivery for HIV-infected women: recommendations and controversies. *Am J Obstet Gynecol* 2007;197:S96-100.
22. Nielsen TF, Hokegard KH. Postoperative cesarean section morbidity: a prospective study. *Am J Obstet Gynecol* 1983; 146:911-6.
23. Semprini AE, Castagna C, Ravizza M, Fiore S, Savasi V, Muggiasca ML, et al. The incidence of complications after caesarean section in 156 HIV-positive women. *AIDS* 1995; 9:913-7.
24. Bulterys M, Chao A, Dushimimana A, Saah A. Fatal complications after Cesarean section in HIV-infected women. *AIDS* 1996;10:923-4.
25. Mandelbrot L, Mayaux MJ, Bongain A, Berrebi A, Moudoub-Jeanpetit Y, Benifla JL, et al. Obstetric factors and mother-to-child transmission of human immunodeficiency virus type 1: the French perinatal cohorts. *SEROGEST French Pediatric HIV Infection Study Group. Am J Obstet Gynecol* 1996;175:661-7.
26. Shapiro DE, Sperling RS, Mandelbrot L, Britto P, Cunningham BE. Risk factors for perinatal human immunodeficiency virus transmission in patients receiving zidovudine prophylaxis. *Pediatric AIDS Clinical Trials Group protocol 076 Study Group. Obstet Gynecol* 1999;94:897-908.
27. Navarro J, Curran A, Burgos J, Torrella A, Ocaña I, Falcó V, et al. Acute leg ischaemia in an HIV-infected patient receiving antiretroviral treatment. *Antivir Ther (Lond)* 2017;22:89-90.
28. Update: universal precautions for prevention of transmission of human immunodeficiency virus, hepatitis B virus, and other bloodborne pathogens in health-care settings. *Centers for Disease Control (CDC). MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 1988;37:377-82, 387-8.
29. Prenatal and perinatal human immunodeficiency virus testing. *ACOG Committee Opinion No. 752. American College of Obstetricians and Gynecologists. Obstet Gynecol* 2018;132:e138-42.

Программа улучшенного восстановления после операции

Мнение комитета экспертов Американского колледжа акушеров гинекологов

Номер 750

Комитет по гинекологической практике. Этот документ одобрен Американским обществом урогинекологии. Это мнение Комитета было разработано Комитетом Американской коллегии акушеров и гинекологов по гинекологической практике в сотрудничестве с членом комитета Аmandой Н. Каллен, MD.

Сокращенный вариант. Адаптировано – С.А. Шурьяк

Рекомендации и выводы

Американский колледж акушеров и гинекологов дает следующие рекомендации и делает выводы относительно внедрения программы улучшенного восстановления после операции (ERAS):

- Программы улучшенного восстановления после операции (ERAS) были разработаны с целью поддержания нормальной физиологии в периоперационный период, что позволило оптимизировать результаты лечения пациентов без увеличения числа послеоперационных осложнений или повторных обращений.

- Цели сокращения хирургического стресса и оказания помощи организму в смягчении последствий такого стресса с помощью программ ERAS достигаются путем комбинации нескольких элементов, которые при объединении образуют комплексную программу периоперационного менеджмента.

- Основные принципы ERAS включают в себя следующее: предоперационное консультирование и стратегии питания, включая предотвращение длительного периоперационного голодания; периоперационное рассмотрение, включая акцент на региональных анестезирующих и неопиоидных анальгетических подходах, балансе жидкости и поддержании нормотермии; и продвижение стратегий послеоперационного восстановления, включая раннюю мобилизацию и соответствующую тромбопрофилактику.

- Преимущества принципов ERAS включают более короткую продолжительность пребывания в стационаре, снижение послеоперационной боли и потребности в анальгезии, более быстрое восстановление функции кишечника, снижение частоты осложнений и частоты повторных госпитализаций, а также повышенную удовлетворенность пациентов. Внедрение программ ERAS не привело к увеличению реадмиссии, смертности или повышению частоты повторных операций.

- Учреждения, рассматривающие принятие программ ERAS, должны тщательно изучить свою собственную инфраструктуру и поток пациентов через предоперационные и послеоперационные этапы оказания помощи.

- Для того чтобы программа ERAS была устойчивой, она должна быть внедрена в качестве стандартной модели ухода в систему оказания медицинской помощи.

- Улучшенное восстановление после операции – это комплексная программа, и данные демонстрируют успех, когда компоненты программы ERAS внедряются одновременно.

- В организациях следует настоятельно поощрять использование программ ERAS.

Введение

Гинекологическая хирургия сегодня очень распространена. Гистерэктомия – одна из наиболее часто выполняемых из года в год операционных процедур [1]. Используя

основанные на доказательствах протоколы для периоперационной и послеоперационной помощи, хирургический стресс может быть уменьшен, исцеление оптимизировано, а впечатления пациента улучшены. Традиционные компоненты периоперационной помощи включают в себя подготовку кишечника, прекращение приема пищи после полуночи, либеральное употребление наркотиков, контролируемое пациентом обезболивание, длительный постельный режим и перерыв в работе кишечника, использование назогастральных зондов или дренажей и постепенное повторное введение кормления. Однако многие из этих широко применяемых вмешательств не основаны на доказательствах, и их использование часто не способствует заживлению и восстановлению [2]. Имея это в виду, были разработаны принципы ERAS с целью оптимизации результатов лечения пациентов путем внедрения вмешательств, которые, как доказано, либо снижают хирургический стресс, либо помогают организму смягчить негативные последствия такого стресса [2]. Основные принципы ERAS включают в себя следующее:

- Предоперационное консультирование и стратегии питания, включая предотвращение длительного периоперационного голодания

- Периоперационное рассмотрение, в том числе акцент на региональных анестезирующих и неопиоидных анальгетических подходах, жидкостном балансе и поддержании нормотермии

- Продвижение стратегий послеоперационного восстановления, включая раннюю мобилизацию и соответствующую тромбопрофилактику (таблица 1).

Цель этого документа – предоставить информацию и рекомендации по периоперационным путям по данным программам ERAS или «ускоренного пути» в гинекологической хирургии.

ПРЕДПОСЫЛКИ

Хорошо известно, что хирургический стресс вызывает катаболическое состояние, которое приводит к усилению сердечной деятельности, относительной тканевой гипоксии, повышенной резистентности к инсулину, нарушениям профилей коагуляции и измененной функции легких и пищеварительного тракта [3]. Этот ответ может привести к дисфункции органов с повышенной заболеваемостью и задержке хирургического восстановления [4]. Последствия отсроченного послеоперационного восстановления могут включать нозокомиальные инфекции, развитие венозной тромбоземболии (ВТЭ), долгосрочное снижение качества жизни [5] и увеличение расходов на здравоохранение.

Программы улучшенного восстановления после операции (ERAS) были разработаны с целью поддержания нормальной физиологии в периоперационный период, что позволило оптимизировать результаты лечения пациентов

МЕЖДУНАРОДНЫЕ ПРОТОКОЛЫ

Таблица 1

Компоненты, которые следует рассматривать при разработке и внедрении программы ERAS

Стадия операции	Вмешательство
<i>Предоперационные компоненты</i>	
Обучение	Предоперационное консультирование
Оптимизация	<p>Рекомендовать прекращение курения (желательно, по крайней мере, за 4 недели до операции)</p> <p>Рекомендовать прекращение употребления алкоголя для пациентов, употребляющих опасные дозы</p> <p>Активная идентификация и коррекция анемии</p>
Подготовка кишечника	<p>Возможен прием легкой пищи за 6 часов до процедуры; можно пить чистые жидкости за 2 часа до процедуры; голодание за 2 часа до процедуры (кроме указанных предоперационных препаратов)</p> <p>День операции: прием коммерчески доступных углеводных напитков (должен быть завершен за 2 часа до начала планируемой процедуры)</p> <p>Устранение механической подготовки кишечника</p>
<i>Внутриоперационные компоненты</i>	
Анестезия	<p>До или в начале: рассмотреть цефексипид 400 мг перорально, ацетаминофен 1000 мг перорально и габапентин 600 мг перорально</p> <p>Местная анестезия</p> <p>Опиоиды IV по усмотрению хирургической команды, дополненные кетамин или кеторолаком, или оба</p> <p>Рассмотрение применения трансверсальной абдоминальной блокады против локальной инфильтрации раны в зависимости от хирургического разреза</p> <p>Для хирургии органов малого таза и промежности:</p> <p>спинальная блокада, содержащая бупивакаин плюс гидроморфон (40–100 мкг); седация против легкой общей анестезии по усмотрению хирургической бригады</p>
Профилактика тошноты и рвоты	<p>Перед разрезом (за 30 мин): рассмотреть пластырь трансдермального скополамина 1,5 мг для пациентов с высоким риском послеоперационной тошноты или рвоты</p> <p>Интраоперационная: рассмотреть введение дексаметазона 8 мг IV при индукции, ондансетрон 4 мг IV до появления</p> <p>Альтернативные или дополнительные режимы по усмотрению анестезиолога и хирургической бригады</p>
Уровень жидкости	<p>Уменьшение введения кристаллоидов</p> <p>При необходимости увеличить введение коллоидов</p>
Тромбопрофилактика	<p>Компрессионная одежда</p> <p>Рассмотреть профилактику гепарином или низкомолекулярным гепарином для пациентов с высоким риском</p>
Антибактериальная терапия	<p>Цефалоспорин первого поколения или амоксициллин-клавулановая кислота в течение 60 минут до разреза кожи</p> <p>Увеличить профилактическую дозу антибиотиков у пациентов с ожирением (ИМТ больше или равен 30)</p> <p>Дополнительные интраоперационные дозы при тяжелой потере крови (1500 мл) или длительных операциях</p> <p>Дезинфицирование кожи: используйте агент на спиртовой основе, если не противопоказано</p> <p>Вагинальная дезинфекция: используйте 4% хлоргексидина глюконат или повидон-йод</p> <p>Эпиляция волос (а не бритье)</p>
Дренажи/зонды	Избегайте дренажей и тампонирования влажной области
Температура тела	Поддержание нормальной температуры тела
<i>Послеоперационные компоненты</i>	
Двигательная активность	<p>Вечер после операции: ранняя активизация более 2 часов (включая одну или несколько прогулок и сидение в кресле)</p> <p>День после операции до выписки: ранняя активизация более 8 часов (включая четыре или более прогулок и сидение в кресле)</p> <p>Прием пищи сидя</p>
Диета	<p>Отсутствие желудочного зонда (удалите при экстубации, если он установлен)</p> <p>Переход к обычной пище и жевательной резинке через 4 часа после операции</p> <p>День операции: одна порция жидкой пищи;</p> <p>пероральное потребление не менее 800 мл жидкости, но не более 2000 мл к полуночи</p> <p>День после операции до выписки: две порции жидкой пищи;</p> <p>поощрять ежедневное пероральное потребление 1500–2000 мл жидкости</p> <p>Осмотические диуретики: Сенна и докюзат натрия; оксид магния;</p> <p>гидроксид магния по мере необходимости</p> <p>Поддержание уровня глюкозы в крови (180–200 мг/дл)</p>
Анестезия	<p>Пошаговая мультимодальная стратегия обезболивания для минимизации использования опиоидов</p> <p>Прием кеторолака или НПВП (если не удается принимать НПВП: плановый трамадол) по расписанию</p> <p>Ацетаминофен по расписанию (для пациентов без тяжелой печеночной болезни)</p> <p>Габапентин по расписанию</p> <p>Пероральные опиоиды, если необходимо; приступы боли: гидроморфон IV и схемы анальгезии, контролируемой пациентом, только при продолжительной боли, несмотря на пероральный прием</p>
Оптимизация жидкостного баланса	<p>ИЛИ прекращение внутривенного введения по прибытию в палату</p> <p>ИЛИ внутривенно растворы 40 мл/ч в течение 8 часов после операции, затем прекращение</p> <p>Не более 600 мл жидкости внутрь в течение 24 часов после операции или до утра следующего дня (в зависимости от того, что наступает первым)</p>
Катетеры	<p>Удаление мочевых катетеров в течение 24 часов</p> <p>Оценка возможности удаления дренажей</p>

без увеличения числа послеоперационных осложнений или повторных обращений. Цели сокращения хирургического стресса и оказания помощи организму в смягчении последствий такого стресса с помощью программ ERAS достигаются путем комбинации нескольких элементов, которые при объединении образуют комплексную программу периоперационного менеджмента. Улучшенное восстановление после операции – это комплексная программа, и данные демонстрируют ее успешность, когда компоненты программы ERAS реализуются вместе. Мета-анализ шести рандомизированных контролируемых исследований показал, что реализация по меньшей мере 4 из 17 возможных компонентов программы ERAS у пациентов, подвергшихся колоректальной хирургии, привела к сокращению продолжительности пребывания в больнице (более чем на 2 дня) и уровня осложнений (практически на 50%) [6–12].

Колоректальная хирургия была первой специализацией, для которой реализовывалась программа ERAS. Когда программы ERAS были внедрены для лечения доброкачественных гинекологических и гинекологических онкологических заболеваний (с использованием открытых и минимально инвазивных подходов), результаты были обнадеживающими [13–19]. Преимущества программы ERAS включают более короткую продолжительность госпитализации [16, 20, 21], уменьшение послеоперационной боли и необходимости анальгезии, более быстрое восстановление функции кишечника, снижение частоты осложнений и частоты повторной госпитализации и повышение удовлетворенности пациентов [22]. Внедрение протоколов ERAS не приводило к увеличению числа реадмиссии, смертности или повторных операций [20, 21].

Многочисленные исследования также продемонстрировали значительное снижение числа издержек, связанное с внедрением программы ERAS. В одном когортном исследовании с участием 50 пациентов, подвергшихся вагинальной гистерэктомии по доброкачественным показаниям с использованием программы ERAS (по сравнению с 50 пациентами, которым была выполнена вагинальная гистерэктомия до внедрения программы ERAS), продолжительность госпитализации уменьшилась более чем на 50%, а процент пациентов, выписанных через 24 часа, увеличился в 5 раз [17]. Примечательно, что в этом исследовании предоперационное обучение пациентов обеспечивалось структурированной «гинекологической школой», в которой пациенты до операции посещали часовую учебную сессию (максимум 10 участников), которая включала аудиовизуальные материалы и сеансы вопросов и ответов.

Даже с добавлением формального учебного занятия и специально нанятой медсестры по «Ускоренному восстановлению» внедрение протокола ERAS привело к экономии около 10% [17]. Однако существуют различия между протоколами ERAS среди учреждений, выполняющих гинекологическую хирургию; таким образом, необходимо разработать стандартизированные, основанные на фактических данных и специфически ориентированные руководства [16, 23].

Предоперационные компоненты программы улучшенного восстановления после операции

Предоперационное планирование лечения и оценка рисков

Привлечение пациентов и их участие являются ключевыми, а обучение пациентов напрямую связано с улучшением результатов [6]. Консультирование должно начинаться уже во время предоперационного визита с объяснением обоснования ERAS и обсуждения ожиданий пациентов. Индивидуальные раздаточные материалы для пациентов

могут быть полезны при разъяснении целей ERAS и помощи пациентам в понимании активной роли, которую они могут играть в своем лечении. Предоперационная оценка риска должна включать идентификацию употребления табака и алкоголя, избыточной массы тела и ожирения, анемии и апноэ во сне. Эти факторы следует учитывать при выборе соответствующей предоперационной и послеоперационной помощи. Периоперационный период – критическое окно, позволяющее хирургам влиять на поведение и поощрять прекращение курения. Ухудшение заживления ран, связанное с курением, и легочная функция улучшаются в течение 4–8 недель после прекращения курения [24]. Несмотря на то что преимущества прекращения курения увеличиваются пропорционально продолжительности его прекращения и существует опасение относительно краткосрочного прекращения курения непосредственно перед операцией, новые исследования показывают, что кратковременное предоперационное прекращение курения не наносит вреда [25–27].

Данные об опасности употребления алкоголя менее доступны, но говорят о том, что пациенты, потребляющие 3–4 порции в день (доза, считающаяся опасной), имеют более высокие (до 50%) показатели осложнений (включая кровотечение, сердечные аритмии, нарушение заживления ран и госпитализацию в интенсивную терапию) по сравнению с пациентами, которые потребляют 0–2 порции в день. Степень осложнений увеличивается на 200–400% для тех, кто потребляет по пять или более порций в день [28]. Кокрановский обзор 2012 года предположил, что интенсивные предоперационные действия по прекращению употребления алкоголя могут значительно снизить уровень осложнений [29].

Обсуждение планируемой продолжительности госпитализации имеет решающее значение для обеспечения надлежащей поддержки и управления ожиданиями пациентов. Пациентам должна быть предоставлена возможность обсудить хирургическое планирование и обезболживание с хирургической командой и командой анестезиологов. Наличие медсестры, специализирующейся на программе ERAS, может оказаться полезным [30]. Ключевой стратегией успешной реализации программы ERAS является активное участие всех сторон. В дополнение к партнерству с пациентом центральным компонентом успешной программы является сотрудничество междисциплинарной группы, включая хирурга, предоперационную медсестру, анестезиолога, медсестер и других важных сотрудников.

Соответствующая стратификация риска является важным компонентом для улучшения хирургического восстановления. Для индивидуальной оценки риска могут использоваться модель оценки риска «Caprini VTE» и «шкала Роджерса», хотя необходимы более широко утвержденные модели для конкретных групп пациентов [31, 32]. Системная гормональная терапия и использование оральных контрацептивов были связаны с повышенным риском по ВТЭ; однако общий риск остается довольно низким. Отсутствуют исследования, связывающие снижение ВТЭ в послеоперационный период с предоперационным прекращением гормональной терапии, и эта практика не рекомендуется для рутинного применения. У женщин, использующих комбинированные оральные контрацептивы, изменения протромботического фактора свертывания сохраняются через 4–6 недель после прекращения терапии, а риски, связанные с прекращением оральной контрацепции через месяц или более, перед серьезной хирургией должны быть сбалансированы с весьма реальным риском непреднамеренной беременности. Не считается необходимым прекращать прием комбинированных оральных контрацептивов

перед лапароскопической трубной стерилизацией или другими малыми хирургическими процедурами. Для пациентов, принимающих современные оральные контрацептивы и у которых есть дополнительные факторы риска для ВТЭ, с потребностью в серьезном хирургическом вмешательстве следует рассмотреть гепариновую профилактику [33]. Наконец, предоперационная анемия связана с послеоперационной заболеваемостью и смертностью и должна активно выявляться и корректироваться [21].

Диета и подготовка кишечника

Цель предоперационной фазы ERAS заключается в том, чтобы пациенты получали энергию, необходимую организму для удовлетворения высоких метаболических потребностей, налагаемых хирургией. Традиционные требования голодания перед операцией истощают гликоген печени и связаны с нарушением метаболизма глюкозы и повышенной резистентностью к инсулину, которые, как было установлено, отрицательно влияют на периоперационные исходы. В отличие от традиционных стратегий полного воздержания от пищи и питья, в программе ERAS избегают обезвоживания, уменьшая предоперационный период голодания и используя сложные углеводные напитки у недиабетических пациентов. Показано, что эта стратегия уменьшает предоперационную жажду и тревожность и снижает послеоперационную резистентность к инсулину при колоректальной хирургии, что в конечном итоге уменьшает продолжительность госпитализации и повышает удовлетворенность пациентов [30, 34, 35]. Данные литературы по анестезиологии продемонстрировали, что прием чистых жидкостей не позднее 2 часов до операции не увеличивает содержимого желудка, снижает pH желудочной жидкости и не повышает частоты осложнений [24]. Таким образом, чистые жидкости могут быть разрешены за 2 часа до индукции анестезии, а твердая пища – за 6 часов до этого. Интеграция междисциплинарного подхода важна для обеспечения участия в приеме и соблюдении этих рекомендаций со стороны всех членов хирургической команды.

Доказательства того, что предоперационное механическое очищение кишечника улучшает хирургические результаты, ограничены. Кокрановский обзор 2011 года по 20 рандомизированным исследованиям с 5805 участниками, подвергшимися плановой колоректальной хирургии, не выявил различий в раневых инфекциях или несостоятельности анастомозов между группами участников, которые получали или не получали механической подготовки кишечника [36]. Хотя некоторые исследования показали, что комбинация пероральных антибиотиков с режимом механической подготовки кишечника снижает частоту инфицирования и несостоятельности анастомозов [37–39], данные других исследований не продемонстрировали значительной разницы [40]. Механическая обработка кишечника также была предложена в качестве метода улучшения визуализации хирургического поля при лапароскопической хирургии. Тем не менее, рандомизированное контролируемое исследование у 146 женщин, назначенных на лапароскопическую гистерэктомию либо с механической подготовкой кишечника либо без нее, не выявило различий в операциях с оценкой визуализации как «хорошая» или «отличная» [41]. Кроме того, механическая подготовка кишечника занимает много времени, дорогая и неприятна для пациентов. Учреждения могут индивидуализировать свой подход; существующие данные показывают, что в случаях четко определенного местоположения и размера поражения совместное принятие решений акушером-гинекологом и пациентом является рекомендуемым методом [36].

Внутриоперационные компоненты программы улучшенного восстановления после операции

Минимизация риска заражения

По мере возможности должны применяться минимально инвазивные подходы, а разрезы должны быть как можно меньше [30]. Пациенты, перенесшие гистерэктомию, которая классифицируется как чистая контаминантная хирургия, должны получать антибиотики широкого спектра действия для перекрытия воздействия кожных, вагинальных и кишечных бактерий [23, 42]. Для лапароскопических операций, которые не связаны с мочеполовой или пищеварительной контаминацией, антибактериальная профилактика не требуется [23]. Внутривенные антибиотики следует вводить в течение 60 минут до проведения разреза кожи. Амоксициллин-клавулановая кислота и цефазолин обеспечивают соответствующее покрытие антибиотиками против микробов, часто участвующих в послеоперационных инфекциях, хотя амоксициллин-клавулановая кислота более эффективна против анаэробов [43]. Пациентам с тяжелой аллергией на бета-лактамы антибиотики может быть назначена комбинация клиндамицина и гентамицина или фторхинолоны, такие, как ципрофлоксацин [23]. Для длительных операций рекомендуется дополнительно вводить интраоперационные дозы выбранного антибиотика с интервалами, равными двукратному периоду полураспада препарата (измерять от времени ввода предоперационной дозы, а не от начала операции), для поддержания адекватных уровней препаратов в процессе операции [44]. Профилактическая доза антибиотиков должна быть увеличена у пациентов с ожирением (ИМТ – рассчитанный как масса тела в килограммах, деленная на измеренный в метрах рост в квадрате, – больше или равен 30), а в случаях чрезмерной кровопотери может вводиться вторая доза профилактического антибиотика [44]. Хотя в большинстве руководств конкретно не приведена величина «чрезмерной» кровопотери, данные указывают на необходимость дополнительной дозы цефазолина, когда кровопотеря превышает 1500 мл [44].

Выполняйте предоперационную обработку кожи на хирургическом участке препаратами на спиртовой основе, если нет противопоказаний [45]. Спиртовой раствор хлоргексидина является подходящим выбором. Антисептики для кожи следует использовать в соответствии с инструкциями производителя. Продолжительность обработки (мягкие повторные штрихи туда–обратно) для препаратов, содержащих хлоргексидин-спирт, должна составлять 2 минуты для влажных участков (паховая складка и вульва) и 30 секунд для сухих участков (живот) и высушиваться в течение 3 минут [46]. Однако если вы используете повидон-йодные препараты для подготовки живота, рекомендуемое время вытирания может составлять до 5 минут [47]. Затем раствор следует удалить полотенцем и окрасить хирургический участок раствором повидон-йода, который должен быть просушен в течение 2 минут до драпировки [47]. Вагинальное очищение с помощью 4% хлоргексидина глюконата или повидон-йодина должно проводиться до гистерэктомии или вагинальной хирургии [44]. Хотя в настоящее время для обработки вагинальных хирургических участков FDA одобрены только препараты повидон-йода, растворы хлоргексидина глюконата с низкими концентрациями алкоголя (например 4%) безопасны и эффективны для применения при предоперационной подготовке влагалища и могут использоваться в качестве альтернативы препаратам на основе йода в случаях аллергии или если это предпочтено хирургом. Если требуется удаление волос, электрическая эпиляция предпочтительнее бритья [23]. Любая необходимая эпиляция должна выполняться непосредственно перед операцией [44].

Стратификация риска венозной тромбоземболии

Риск	Пациенты, проходящие серьезную общую, торакальную или сосудистую хирургию		Пациенты, проходящие общую хирургию, включая гастроинтестинальные, урологические, сосудистые операции и операции на грудных железах и щитовидной железе	
	Шкала Роджерса	Наблюдаемый риск симптоматического ВТЭ, %	Шкала Каприни	Наблюдаемый риск симптоматического ВТЭ, %
Очень низкий	<7	0,1	0	0
Низкий	7–10	0,4	1–2	0,7
Средний	>10	1,5	3–4	1,0
Высокий	н/д	н/д	≥5	1,9

Обезболивание

Использование опиоидов связано с послеоперационной тошнотой и рвотой, нарушением функции кишечника, задержкой мобилизации и повышенной легочной заболеваемостью, что может замедлить выздоровление и отрицательно повлиять на восприятие пациентами хирургического вмешательства. Хотя бывают ситуации, когда разумное использование опиоидов является подходящим для достижения послеоперационного обезболивания, эпидемия злоупотребления опиоидов и отторжение наркотиков сосредоточили повышенное внимание на разработке альтернативных, ступенчатых и мультимодальных стратегий обезболивания. В качестве альтернативы приему опиоидов для послеоперационного обезболивания эффективен кеторолак, и он не увеличивает послеоперационное кровотечение [48]. Было показано, что стратегии превентивного применения лекарств (например лекарства, введенные пациенту перед операцией), включая парацетамол и ацетаминофен, габапентин, нестероидные противовоспалительные препараты и ингибиторы ЦОГ-2, снижают общие потребности в наркотиках и уменьшают послеоперационную боль и оценки удовлетворенности у женщин, подвергшихся тотальной абдоминальной гистерэктомией [49].

Внутриоперационно стратегии эпидуральной и спинальной анестезии по сравнению с общей анестезией уменьшают общую смертность и послеоперационные осложнения, включая ВТЭ, кровопотери, пневмонию и респираторную депрессию, миокардиальную инфекцию и почечную недостаточность [50], хотя такие стратегии ограничивают мобилизацию. Однако стратегии эпидуральной и спинальной анестезии целесообразны или подходят не для всех хирургических вмешательств. Было показано, что абдоминальная трансверсальная блокада, которая включает введение местной анестезии в поперечную плоскость фасции живота, также, как установлено в некоторых исследованиях, эффективна для уменьшения послеоперационного применения опиоидов у пациентов, подвергающихся лапароскопической хирургии, и у женщин, перенесших полную абдоминальную гистерэктомию [51, 52]. Однако другие исследования дали менее многообещающие результаты. В одном рандомизированном контролируемом исследовании с участием женщин, подвергающихся гинекологической лапароскопии, блокада не обеспечивала статистически значимых различий в средних показателях послеоперационной боли [53].

Стратегия послеоперационной минимизации употребления опиоидов снижает тошноту и рвоту, нарушение функции кишечника, задержку мобилизации и легочную заболеваемость [54]. Схемы, предназначенные для минимизации послеоперационного использования опиоидов, также могут включать использование ацетаминофена, габапентина и нестероидных противовоспалительных препаратов. Для

вагинальной гистерэктомии могут быть полезны блокады парацервикальных нервов или интракакальный морфин. Для открытой общей гинекологической хирургии после операции можно использовать спинальную аналгезию или грудную эпидуральную аналгезию. В качестве альтернативного подхода была предложена инфильтрация раны липосомальным бупивакаинном – обезболивающим средством длительного действия, эффективным в течение 72–96 часов [2]; однако необходимы дополнительные данные в пользу его использования. Для борьбы с послеоперационной тошнотой и рвотой необходимо применять антиэметики.

Интраоперационный баланс жидкости и профилактика гипотермии

Тщательное внимание к интраоперационной эуволемии и профилактике гипотермии важно, и для достижения этой цели необходимо тесное сотрудничество между анестезиологической и хирургической бригадами. Гиперволемиа может привести к аномалиям электролитного баланса, периферическим отекам и нарушениям подвижности, задержке возобновления функции кишечника и застою в легких, тогда как гиповолемиа может привести к снижению сердечного выброса и кислородному голоданию. Более того, даже мягкая гипотермия (снижение температуры тела на 1° С) стимулирует выработку надпочечниками стероидов и катехоламинов, что приводит к повышению частоты раневых инфекций, сердечных аритмий и кровопотери [4].

Использование зондов и дренажей

Хирургические дренажи следует удалять как можно раньше после операции. Обычное использование назогастральных, абдоминальных и вагинальных дренажей препятствует мобилизации, увеличивает заболеваемость и продлевает пребывание в больнице с ограниченными доказательствами их пользы [55]. Вагинальная тампонада может вызвать дискомфорт и ограничить передвижение, что важно для профилактики ВТЭ [30]. Разумное использование назогастральных зондов во время операции (избегая их использования, когда это возможно) не увеличивает несостоятельности анастомозов и, по сути, связано со снижением легочных осложнений и тенденцией к более короткой продолжительности госпитализации [30]. Удаление мочевого катетера, если он используется, в течение 24 часов также сокращает продолжительность пребывания в больнице, уменьшает риск заражения [30]. Важно отметить, что женщины, которые подвергаются тазовым хирургическим процедурам, таким, как полная лапароскопическая гистерэктомия или другие длительные лапароскопические процедуры, подвергаются риску возникновения послеоперационных трудностей мочеиспускания и должны наблюдаться после выписки при наличии клинических показаний [30].

Послеоперационные компоненты программы улучшенного восстановления после операции

Ранняя мобилизация и профилактика тромбоза

Послеоперационная ранняя мобилизация (концепция с различными определениями, но обычно подразумевающая отмену постельного режима уже в день операции) является основой лечения. Мобилизация защищает от деконсервации, уменьшает количество тромбоэмболических осложнений, снижает резистентность к инсулину при более коротких сроках пребывания в больнице [2]. Ранняя мобилизация может быть повышена предоперационным консультированием пациента, а также эффективными поэтапными режимами мультимодального обезбоживания, которые ограничивают использование системных опиатов. Для пациентов с риском ВТЭ оценка Каприни или шкала Роджерса может быть использована для обеспечения дальнейшей стратификации риска (таблица 2). Независимо от риска послеоперационная тромбопрофилактика у всех пациентов должна включать, помимо ранней мобилизации, прерывистое пневматическое сжатие и использование хорошо подобранных компрессионных чулок, а также низкомолекулярный гепарин. Для женщин, подвергающихся лапаротомии при злокачественных новообразованиях брюшной полости или таза, следует предусмотреть расширенную (28-дневную) профилактику [54].

Питание и баланс жидкости

Протоколы, которые обеспечивают ранний прием пищи (возвращение к регулярному питанию в течение 24 часов) с использованием слабительных средств по мере необходимости, способствуют более раннему восстановлению функции кишечника и улучшению удовлетворенности пациентов. Послеоперационное пероральное потребление жидкости и прием пищи должны начинаться в день операции, если это возможно. Жевательная резинка уменьшает риск послеоперационной кишечной непроходимости, и поэтому следует рассматривать ее использование [54]. Внутривенный ввод жидкости следует прекратить в течение 24 часов после операции, потому что он редко нужен пациентам, способным поддерживать оральное кормление. Высокоэнергетические белковые напитки могут быть добавлены к диетическому режиму, чтобы обеспечить необходимое потребление белка и калорий в процессе восстановления нормального питания. Если внутривенное введение необходимо продолжать, общий часовой объем не должен превышать 1,2 мл/кг, чтобы предотвратить избыток жидкости. Предпочтительными являются сбалансированные кристаллоидные растворы, такие, как лактат Рингера. Риск гиперхлоремического метаболического ацидоза увеличивается с введением больших объемов 0,9% солевого раствора [54].

Уровень глюкозы в крови пациента должен поддерживаться между 180 мг/дл и 200 мг/дл [54]. Переоперативная гипергликемия или уровень глюкозы в крови, превышающий 180–200 мг/дл, связаны с плохими клиническими результатами, включая инфекцию, увеличенную продолжительность госпитализации и послеоперационную смертность [56]. Однако идеальный целевой диапазон остается спорным из-за потенциальных побочных эффектов, связанных с гипогликемией, что само по себе может привести к заболеваемости (включая судороги, повреждение головного мозга и сердечную аритмию). Более строгий контроль может быть рассмотрен у отдельных пациентов, поскольку было зафиксировано, что поддержание уровня глюкозы в послеоперационный период менее 139 мг/дл снижает уровень инфицирования хирургической области на 35% у женщин с сахарным диабетом и послеоперационной гипергликемией [56]. Уровни выше этого диапазона должны лечиться инсулином и

регулярным контролем уровня глюкозы в крови [54]. Существуют различные протоколы для гликемического контроля, но данные слишком ограничены, чтобы рекомендовать выбор одного конкретного протокола.

Выписка из больницы

Выписка из больницы должна основываться на критериях и включать оценку мобильности, адекватное обезбоживание с помощью оральных анальгетиков и переносимость диеты. Должна быть представлена письменная информация, включая рекомендации по уведомлению хирургической бригады, рекомендации по восстановлению и контактную информацию для чрезвычайных ситуаций. Перед выпиской не требуется выведения кишечных газов. Необходимо предоставить конкретные рекомендации для пациентов, выписывающихся в день операции. Пациенты с осложненным анамнезом во сне также требуют особого внимания и рекомендаций по выписке, учитывая повышенный риск послеоперационных осложнений [31]. Примечательно, что внедрение программы ERAS не привело к увеличению числа повторных обращений или количества работы для поставщика первичной медико-санитарной помощи [30].

Внедрение программы улучшенного восстановления после операции

Программа улучшенного восстановления после операции представляет собой комплексный набор мер, успешная реализация зависит от адаптации внедрения нескольких принципов ERAS. Внедрение программы ERAS может потребовать значительных изменений в клинических вмешательствах и в системе клинического обеспечения. Учреждения, рассматривающие принятие программ ERAS, должны тщательно изучить свою собственную инфраструктуру и поток пациентов через предоперационные и послеоперационные этапы оказания помощи. Для того чтобы программа ERAS была устойчивой, она должна быть внедрена в качестве стандартной модели ухода в систему предоставления медицинских услуг.

К критическим факторам успеха относятся следующие:

- Измерение результатов и улучшение методов на основе внутренних данных
- Участие и вовлечение клинического лидерства на руководящем уровне
- Взаимное уважение и эффективная совместная работа среди членов клинической команды, которые должны рассматривать пациентов как партнеров в их лечении
- Организационная культура, которая подчеркивает безопасность и качество, не опасаясь риска или обвинений [30].

ВЫВОДЫ

Принципы ERAS представляют собой основанный на фактических данных подход к хирургическому лечению, который бросает вызов традиционным парадигмам хирургического лечения. Использование принципов ERAS приводит к более быстрому восстановлению после хирургических операций, сокращению продолжительности госпитализации, большей удовлетворенности пациентов и снижению затрат по сравнению с традиционными подходами. Эти преимущества были воспроизведены во всем спектре гинекологических операций, включая открытые и минимально инвазивные подходы, доброкачественные и онкологические операции.

Реализация программы ERAS требует сотрудничества со стороны всех членов хирургической команды. Успешная реализация программы ERAS по всему спектру гинекологической помощи создает потенциал для улучшения системы ухода за пациентами и оказания медицинской помощи. Следует всемерно поощрять внедрение программ ERAS в медицинских учреждениях.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Fingar KR, Stocks C, Weiss AJ, Steiner CA. Most frequent operating room procedures performed in U.S. hospitals, 2003–2012. *HCUP Statistical Brief #186*. Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality; 2014. Available at: <http://euro-pepmc.org/abstract/med/25695123>.
- Kalogera E, Dowdy SC. Enhanced recovery pathway in gynecologic surgery: improving outcomes through evidence-based medicine. *Obstet Gynecol Clin North Am* 2016;43:551–73.
- Kehlet H, Wilmore DW. Evidence-based surgical care and the evolution of fast-track surgery. *Ann Surg* 2008;248: 189–98.
- Wilmore DW. From Cuthbertson to fast-track surgery: 70 years of progress in reducing stress in surgical patients. *Ann Surg* 2002;236:643–8.
- Sharma A, Sharp DM, Walker LG, Monson JR. Predictors of early postoperative quality of life after elective resection for colorectal cancer. *Ann Surg Oncol* 2007;14:3435–42.
- Varadhan KK, Neal KR, Dejong CH, Fearon KC, Ljungqvist O, Lobo DN. The enhanced recovery after surgery (ERAS) pathway for patients undergoing major elective open colorectal surgery: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Clin Nutr* 2010;29:434–40.
- Khoo CK, Vickery CJ, Forsyth N, Vinal NS, Eyre-Brook IA. A prospective randomized controlled trial of multimodal perioperative management protocol in patients undergoing elective colorectal resection for cancer. *Ann Surg* 2007;245:867–72.
- Gatt M, Anderson AD, Reddy BS, Hayward-Sampson P, Tring IC, MacFie J. Randomized clinical trial of multimodal optimization of surgical care in patients undergoing major colonic resection. *Br J Surg* 2005;92:1354–62.
- Delaney CP, Zutshi M, Senagore AJ, Remzi FH, Hammel J, Fazio WW. Prospective, randomized, controlled trial between a pathway of controlled rehabilitation with early ambulation and diet and traditional postoperative care after laparotomy and intestinal resection. *Dis Colon Rectum* 2003;46:851–9.
- Anderson AD, McNaught CE, MacFie J, Tring I, Barker P, Mitchell CJ. Randomized clinical trial of multimodal optimization and standard perioperative surgical care. *Br J Surg* 2003;90:1497–504.
- Serclova Z, Dytrych P, Marvan J, Nova K, Hankeova Z, Ryska O, et al. Fast-track in open intestinal surgery: prospective randomized study (Clinical Trials Gov Identifier no. NCT00123456). *Clin Nutr* 2009;28:618–24.
- Muller S, Zalunardo MP, Hubner M, Clavien PA, Demartines N. A fast-track program reduces complications and length of hospital stay after open colonic surgery. *Zurich Fast Track Study Group. Gastroenterology* 2009;136:842–7.
- Miralpeix E, Nick AM, Meyer LA, Cata J, Lasala J, Mena GE, et al. A call for new standard of care in perioperative gynecologic oncology practice: impact of enhanced recovery after surgery (ERAS) programs. *Gynecol Oncol* 2016; 141:371–8.
- Modesitt SC, Sarosiek BM, Trowbridge ER, Redick DL, Shah PM, Thiele RH, et al. Enhanced recovery implementation in major gynecologic surgeries: effect of care standardization. *Obstet Gynecol* 2016;128:457–66.
- Muallem MZ, Dimitrova D, Pietzner K, Richter R, Feldheiser A, Scharfe I, et al. Implementation of enhanced recovery after surgery (ERAS) pathways in gynecologic oncology. A NOGGO-AGO* survey of 144 gynecological departments in Germany. *Anticancer Res* 2016;36:4227–32.
- Nelson G, Kalogera E, Dowdy SC. Enhanced recovery pathways in gynecologic oncology. *Gynecol Oncol* 2014;135: 586–94.
- Yoong W, Sivashanmugarajan V, Relph S, Bell A, Fajemirokun E, Davies T, et al. Can enhanced recovery pathways improve outcomes of vaginal hysterectomy? Cohort Control Study. *J Minim Invasive Gynecol* 2014;21:83–9.
- Wijk L, Franzen K, Ljungqvist O, Nilsson K. Enhanced recovery after surgery protocol in abdominal hysterectomies for malignant versus benign disease. *Gynecol Obstet Invest* 2016;81:461–7.
- Wan KM, Carter J, Philp S. Predictors of early discharge after open gynecological surgery in the setting of an enhanced recovery after surgery protocol. *J Obstet Gynaecol Res* 2016;42:1369–74.
- Kalogera E, Bakkum-Gamez JN, Jankowski CJ, Trabuco E, Lovely JK, Dhanorker S, et al. Enhanced recovery in gynecologic surgery. *Obstet Gynecol* 2013;122:319–28.
- Chapman JS, Roddy E, Ueda S, Brooks R, Chen LL, Chen LM. Enhanced recovery pathways for improving outcomes after minimally invasive gynecologic oncology surgery. *Obstet Gynecol* 2016;128:138–44.
- Philp S, Carter J, Pather S, Barnett C, D'Abreu N, White K. Patients' satisfaction with fast-track surgery in gynaecological oncology. *Eur J Cancer Care (Engl)* 2015;24:567–73.
- Nelson G, Altman AD, Nick A, Meyer LA, Ramirez PT, Ahtari C, et al. Guidelines for preand intra-operative care in gynecologic/oncology surgery: enhanced Recovery after Surgery (ERAS(R)) Society recommendations—Part I. *Gynecol Oncol* 2016;140:313–22.
- Sorensen LT. Wound healing and infection in surgery: the pathophysiological impact of smoking, smoking cessation, and nicotine replacement therapy: a systematic review. *Ann Surg* 2012;255:1069–79.
- Statement on the effects of tobacco use on surgical complications and the utility of smoking cessation counseling. *Bull Am Coll Surg* 2014;99:55–6.
- Myers K, Hajek P, Hinds C, McRobbie H. Stopping smoking shortly before surgery and postoperative complications: a systematic review and meta-analysis. *Arch Intern Med* 2011;171:983–9. colorectal surgery: a randomized controlled trial. *Colorectal Dis* 2006;8:563–9.
- Pierre S, Rivera C, Le Maitre B, Ruppert AM, Bouaziz H, Wirth N, et al. Guidelines on smoking management during the perioperative period. *Anaesth Crit Care Pain Med* 2017; 36:195–200.
- Tonnesen H, Nielsen PR, Lauritzen JB, Moller AM. Smoking and alcohol intervention before surgery: evidence for best practice. *Br J Anaesth* 2009;102:297–306.
- Oppedal K, Møller AM, Pedersen B, Tønnesen H. Preoperative alcohol cessation prior to elective surgery. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2012, Issue 7. Art. No.: CD008343.
- Department of Health and Social Care. Enhanced recovery partnership programme report – March 2011. London (UK): DHSC; 2011. Available at: https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/215511/dh_128707.pdf. Retrieved April 12, 2018.
- Gould MK, Garcia DA, Wren SM, Karanicolos PJ, Arcelus JL, Heit JA, et al. Prevention of VTE in nonorthopedic surgical patients: antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines [published erratum appears in *Chest* 2012;141:1369]. *Chest* 2012;141 (suppl):e227S–77S.
- Barber EL, Clarke-Pearson DL. The limited utility of currently available venous thromboembolism risk assessment tools in gynecological oncology patients. *Am J Obstet Gynecol* 2016;215:445.e1–9.
- Bonnar J. Can more be done in obstetric and gynecologic practice to reduce morbidity and mortality associated with venous thromboembolism? *Am J Obstet Gynecol* 1999;180:784–91.
- Lassen K, Soop M, Nygren J, Cox PB, Hendry PO, Spies C, et al. Consensus review of optimal perioperative care in colorectal surgery: Enhanced Recovery After Surgery (ERAS) group recommendations. *Enhanced Recovery After Surgery (ERAS) group. Arch Surg* 2009;144:961–9.
- Noblett SE, Watson DS, Huong H, Davison B, Hainsworth PJ, Horgan AF. Pre-operative oral carbohydrate loading in colorectal surgery: a randomized controlled trial. *Colorectal Dis* 2006;8:563–9.
- Güenaga KF, Matos D, Wille-Jørgensen P. Mechanical bowel preparation for elective colorectal surgery. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2011, Issue 9. Art. No.: CD001544.
- Scarborough JE, Mantyh CR, Sun Z, Migaly J. Combined mechanical and oral antibiotic bowel preparation reduces incisional surgical site infection and anastomotic leak rates after elective colorectal resection: an analysis of colectomytargeted ACS NSQIP. *Ann Surg* 2015;262:331–7.
- Johnson MP, Kim SJ, Langstraat CL, Jain S, Habermann EB, Wentink JE, et al. Using bundled interventions to reduce surgical site infection after major gynecologic cancer surgery. *Obstet Gynecol* 2016;127:1135–44.
- Ohman KA, Wan L, Guthrie T, Johnston B, Leinicke JA, Glasgow SC, et al. Combination of oral antibiotics and mechanical bowel preparation reduces surgical site infection in colorectal surgery. *J Am Coll Surg* 2017;225:465–71.
- Rollins KE, Javanmard-Emamghissi H, Lobo DN. Impact of mechanical bowel preparation in elective colorectal surgery: a meta-analysis. *World J Gastroenterol* 2018;24:519–36.
- Siedhoff MT, Clark LH, Hobbs KA, Findley AD, Moulder JK, Garrett JM. Mechanical bowel preparation before laparoscopic hysterectomy: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol* 2014;123:562–7.
- Tanos V, Rojansky N. Prophylactic antibiotics in abdominal hysterectomy. *J Am Coll Surg* 1994;179:593–600.
- Gadducci A, Cosio S, Spirito N, Genazzani AR. The perioperative management of patients with gynaecological cancer undergoing major surgery: a debated clinical challenge. *Crit Rev Oncol Hematol* 2010;73:126–40.
- Prevention of infection after gynecologic procedures. *ACOG practice Bulletin No. 195*. American College of Obstetricians and Gynecologists. *Obstet Gynecol* 2018;131: e172–89.
- Berrios-Torres SI, Umscheid CA, Bratzler DW, Leas B, Stone EC, Kell RR, et al. Centers for disease control and prevention guideline for the prevention of surgical site infection, 2017. *JAMA Surg* 2017;152:784–91.
- Chlorhexidine gluconate—topical. In: *Drug facts and comparisons*. St. Louis (MO): Wolters Kluwer; 2017:3598–9.
- Povidone iodine—topical. In: *Drug facts and comparisons*. St. Louis (MO): Wolters Kluwer; 2017:3599–600.
- Gobble RM, Hoang HL, Kachniar B, Orgill DP. Ketorolac does not increase perioperative bleeding: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Plast Reconstr Surg* 2014;133: 741–55.
- Steinberg AC, Schimpf MO, White AB, Mathews C, Ellington DR, Jeppson P, et al. Preemptive analgesia for postoperative hysterectomy pain control: systematic review and clinical practice guidelines. *Am J Obstet Gynecol* 2017;217: 303–13.e6.
- Popping DM, Eia N, Van Aken HK, Marret E, Schug SA, Kranke P, et al. Impact of epidural analgesia on mortality and morbidity after surgery: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Ann Surg* 2014; 259:1056–67.
- Carney J, McDonnell JG, Ochana A, Bhinder R, Laffey JG. The transversus abdominis plane block provides effective postoperative analgesia in patients undergoing total abdominal hysterectomy. *Anesth Analg* 2008;107:2056–60.
- Zhao X, Tong Y, Ren H, Ding XB, Wang X, Zong JY, et al. Transversus abdominis plane block for postoperative analgesia after laparoscopic surgery: a systematic review and meta-analysis. *Int J Clin Exp Med* 2014;7:2966–75.
- El Hachem L, Small E, Chung P, Moshier EL, Friedman K, Fenske SS, et al. Randomized controlled double-blind trial of transversus abdominis plane block versus trocar site infiltration in gynecologic laparoscopy. *Am J Obstet Gynecol* 2015;212:182.e1–9.
- Nelson G, Altman AD, Nick A, Meyer LA, Ramirez PT, Ahtari C, et al. Guidelines for postoperative care in gynecologic/oncology surgery: Enhanced Recovery After Surgery (ERAS[R]) society recommendations—Part II. *Gynecol Oncol* 2016;140:323–32.
- Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. Enhanced recovery in gynaecology. *Scientific Impact Paper No. 36*. London (UK): RCOG; 2013. Available at: https://www.rcog.org.uk/globalassets/documents/guidelines/scientific-impact-papers/sip_36.pdf. Retrieved May 29, 2018.
- Al-Naiami AN, Ahmed M, Burish N, Chackmakchy SA, Seo S, Rose S, et al. Intensive postoperative glucose control reduces the surgical site infection rates in gynecologic oncology patients. *Gynecol Oncol* 2015;136:71–6.

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.

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 В12 – 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.

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:
Сулопорії: 1 сулопорій 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; боліові синдроми з боку хребта; Ревматичні захворювання позасулобових м'язів і тканин. Посттравматичні і післяопераційні боліові синдроми, що супроводжуються запаленням і набряком, зокрема після стоматологічних та ортопедичних операцій, гінекологічних захворювань, які супроводжуються боліовим синдромом і запаленням, наприклад, первинна дисменорея та аднексит (сулопорії 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/кровотечі або рецидивна виразкова хвороба/кровотеча в анамнезі (два або більше окремих епізодів встановленої виразки або кровотечі). Гостра печінкова виразка, а також загострення виразкової хвороби або шлунково-кишкової кровотечі в анамнезі. Підчутливість до діючої речовини або до будь-якого іншого компонента препарату. Високий ризик розвитку післяопераційних кровотеч, незгортання крові, порушення гемостазу, гемопоезітичних порушень чи цереброваскулярних кровотеч. 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® сулопорії 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, сулопорії та ретард). Добову дозу розподілити на 2-3 прийоми (таблетки, сулопорії). Препарат Диклоберл® N 75, розчин для ін'єкцій, не застосовують більше ніж 2 дні. У разі необхідності лікування можна продовжити таблетками або сулопоріями 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'єкцій можна комбінувати з іншими лікарськими формами препарату Диклоберл® (наприклад сулопоріями) до максимальної сумарної добової дози 150 мг диклофенаку натрію. В умовах нападів мігрені загальна добова доза диклофенаку не має перевищувати 175 мг для Диклоберлу N75 та 200 мг для Диклоберлу сулопорії. Для лікування первинної дисменореї сумарна добова доза для Диклоберлу сулопорії 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 кровотечі, 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® сулопорії 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® сулопорії 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):133-78.
² Warner TD, Giuliano F, Vojnovic I, Bulessa A, Mitchell A, 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, Steinbruck K, Alegre C, Baumelou 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, Vellicat 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-S23.
⁵ Biot L, Maroñas A, Denooyer 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® сулопорії 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, Guill M, de Arqila CM, Quintero E, Borda F, Pique JM and on behalf of the Investigators of the Asociacion Espanola de Gastroenterologia (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 Czetz 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".



**BERLIN-CHEMIE
MENARINI**