

# НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ





# САМІТОЛ®

## Секнідазол



## Сучасне лікування бактеріального вагінозу та протозойних захворювань



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



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

**Інформація для професійної діяльності медичних та фармацевтичних працівників.** САМІТОЛ® Р.П. МОЗ України № UA/16969/01/01. Склад. 1 таблетка, вкрита плівковою оболонкою, містить 500 мг секнідазолу. **Назва і місцезнаходження виробника.** Кусум Хелтхкер Пвт Лтд, СІП-289 (А), РІШО Індастріал ареа, Чопанкі, Бхіваді, Діст. Алвар (Раджастан), Індія. **Лікарська форма.** Таблетки, вкриті плівковою оболонкою. **Фармакотерапевтична група.** Протипротозойні засоби. Похідні нітроїмідазолу. Код АТХ P01A B07. **Показання для застосування.** Трихомонадні уретрити та вагініти (спричинені *Trichomonas vaginalis*); бактеріальний вагіноз; лямбліоз (спричинений *Giardia lamblia*); амєбіаз кишечника (спричинений *Entamoeba histolytica*); амєбіаз печінки (спричинений *Entamoeba histolytica*). **Протипоказання.** Гіперчутливість до секнідазолу чи інших компонентів препарату або до інших похідних нітроїмідазолу; органічні захворювання центральної нервової системи (ЦНС); 1-й тримістер вагітності; дискразія крові, у тому числі в анамнезі. **Побічні ефекти.** З боку нервової системи: головний біль, судоми, запаморочення. З боку шлунково-кишкового тракту: біль у ділянці епігастрію та/або в черевній порожнині, нудота, блювота, діарея, закрєп, порушення смаку (металевий присмак у роті). **Фармакологічні властивості.** Секнідазол – протипротозойний засіб групи нітроїмідазолів з антибактеріальною дією. Секнідазол характеризується бактерицидним (проти грампозитивних та грамнегативних анаеробних бактерій) та амєбіцидним (внутрішньо- та зовнішньокішковим) ефектом. Секнідазол особливо активний щодо *Trichomonas vaginalis*, *Entamoeba histolytica*, *Giardia lamblia*. **Категорія відпуску.** За рецептом. **Повна інформація про лікарський засіб міститься в інструкції для медичного застосування.**



## ЗДОРОВЬЕ ЖЕНЩИНЫ 2 (138)/2019

### УЧРЕДИТЕЛИ

НАЦИОНАЛЬНАЯ МЕДИЦИНСКАЯ  
АКАДЕМИЯ ПОСЛЕДИПЛОМНОГО  
ОБРАЗОВАНИЯ им. П.Л. Шупика (НМАПО)  
ГУ «ИНСТИТУТ ПЕДИАТРИИ, АКУШЕРСТВА  
И ГИНЕКОЛОГИИ НАМН УКРАИНЫ»  
ЩЕРБИНСКАЯ Е.С.  
БАХТИЯРОВА Д.О.

### АДРЕС ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ И ТЕЛЕФОНЫ РЕДАКЦИИ И ИЗДАТЕЛЕЙ

Украина, 03039, Киев, а/я 36  
Тел.: +38(044) 257-27-27, +38(067) 233-75-91.  
Факс.: +38(044) 257-37-07  
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](http://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 №23678-13518 ПР від 04.01.2019 г.

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

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

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

### РЕКОМЕНДОВАНО

Ученым советом Национальной медицинской академии  
последипломного образования  
им. П.Л. Шупика. Протокол № 3 от 13.03.2019 г.

Подписано к печати 29.03.2019 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

© Национальная медицинская академия  
последипломного образования им. П.Л. Шупика, 2019  
© ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии  
НАМН Украины», 2019  
© Щербинская Е.С., 2019  
© Бахтиярова Д.О., 2019

## НАЦИОНАЛЬНАЯ АКАДЕМИЯ МЕДИЦИНСКИХ НАУК УКРАИНЫ

ГУ «ИНСТИТУТ ПЕДИАТРИИ, АКУШЕРСТВА  
И ГИНЕКОЛОГИИ НАМН УКРАИНЫ»  
НАЦИОНАЛЬНАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ ПОСЛЕДИПЛОМНОГО  
ОБРАЗОВАНИЯ им. П.Л. Шупика 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. П.Л. 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. Геных  
И. З. Гладчук  
Е. П. Гнатко  
О. В. Горбунова  
З. М. Дубоссарская  
Т. Д. Задорожная  
В. Н. Запорожан  
С. О. Иванюта  
Т. В. Лещева  
И. С. Лукьянова  
Л. Г. Назаренко  
Л. И. Омельченко  
С. П. Писарева  
В. А. Потапов  
А. Г. Резников  
Т. Г. Романенко  
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**



# СОДЕРЖАНИЕ 2 (138)/2019

## ДИСТАНЦИОННОЕ ОБУЧЕНИЕ

- Передчасний розрив плодових оболонок  
при недоношеній вагітності – сучасний погляд  
на етіологію та патогенез  
В.О. Бенюк, Н.Г. Корнієць, В.Ф. Олешко.....8

## АКТУАЛЬНЫЕ ТЕМЫ

- Сучасні підходи до скринінгу на наявність  
раку шийки матки  
О.А. Бурка, Т.М. Тутченко.....14
- Онкологія в акушерстві – міф чи реальність?  
В.Л. Дронова, О.І. Дронов, О.М. Мокрик,  
Л.О. Рощіна, Ю.П. Бакунець.....20
- Використання програми ERAS у роботі  
перинатального центру для безпечного планового  
хірургічного лікування первинного прогресуючого  
хронічного захворювання вен під час вагітності  
В.М. Антонюк-Кисіль, І.Я. Дзюбановський,  
В.М. Єнікеева, С.І. Лічнер, В.М. Липний.....29
- HELLP-синдром: сучасний погляд на проблему  
Л.А. Жабіцька.....37

## В ПОМОЩЬ ПРАКТИЧЕСКОМУ ВРАЧУ

- Фармакологические эффекты и молекулярные  
механизмы действия лечебного фитопрепарата  
на основе Vitex agnus-castus  
И.В. Высоцкая, В.П. Летягин.....42

- On the issue of pathogenesis of placental  
dysfunction in women with miscarriage  
M.I. Rymarchuk, A.R. Cheredarchuk,  
Okoloch Onieca Gibson.....46

- Результати контрольованої стимуляції  
овуляції у пацієнток репродуктивного віку  
з трубно-перитонеальною безплідністю залежно  
від препарату, що використовувався  
О.В. Багатько.....49

- Современные аспекты бактериального  
вагиноза и лечебная тактика  
Р.Ф. Айзатулов, Э.М. Айзатулова.....53

## АКУШЕРСТВО

- Тромбофилии и акушерские осложнения  
В.А. Заболотнов, О.О. Хватова,  
Я.П. Сегедина.....56
- Особливості перебігу вагітності у жінок  
з пролонгованою та перенесеною вагітністю  
(Дані ретроспективного аналізу)  
І.А. Жабченко, І.С. Ліщенко.....61
- Особливості перебігу вагітності, пологів  
та функціонального стану фетоплацентарного  
комплексу у жінок із поєднаною патологією матки  
та грудних залоз  
О.А. Полюлях.....67

## 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





# Вибір кожної

Дроспіфем 20

Дроспіфем 30

Мадінет

Левомін 30

Деновель 30



## mibe для контрацепції та гормонотерапії

**ДРОСПІФЕМ 20.** Таблетки містять 0,02 мг етиндіостролу та 2 мг дроспірену. Показання: Пероральна контрацепція. Протипоказання: Клімактеричні перероди контрацепції (ПКП) не слід застосовувати за наявності хоча б одного з нижченаведених станів. У разі якщо будь-який із цих станів виникне вперше під час застосування ПКП, припиніть прийом. Наявність або ризик розвитку венеричної трихомоніози (ВТ), артеріальної гіпертензії (АГ). Наявність тяжкого захворювання печінки. Ниркова недостатність тяжкого ступеня або постійна ниркова недостатність. Наявність пухлин печінки. Відомі або підозрювані злоякісні пухлини, що є залежними від статевих гормонів. Висхідна кровотеча неясного етіологічного походження. Окремі захворювання з лікарськими засобами, що містять лібідаз/глітарат/ритукавір та дезабіру. Підвищена чутливість до будь-якого компонента препарату. Побічні реакції зафіксовані на тіл прийому. Часті частоти від  $\geq 100$  до  $<100$  емісія набійства, похолодіння, нудота, біль у животі, мігрень, запор, метеоризм, анемія, детальної інформації про можливі побічні реакції містяться в інструкції для медичного застосування препарату. Дата останнього перекладу інструкції – 07.02.2018. Категорія відпуску: За рецептом.

**ДРОСПІФЕМ 30.** Таблетки містять 0,03 мг етиндіостролу та 3 мг дроспірену. Показання: Пероральна контрацепція. Протипоказання: Клімактеричні перероди контрацепції (ПКП) не слід застосовувати за наявності хоча б одного з нижченаведених станів. У разі якщо будь-який із цих станів виникне вперше під час застосування ПКП, припиніть прийом. Наявність або ризик розвитку венеричної трихомоніози (ВТ), артеріальної гіпертензії (АГ). Наявність тяжкого захворювання печінки. Ниркова недостатність тяжкого ступеня або постійна ниркова недостатність. Наявність пухлин печінки. Відомі або підозрювані злоякісні пухлини, що є залежними від статевих гормонів. Висхідна кровотеча неясного етіологічного походження. Окремі захворювання з лікарськими засобами, що містять лібідаз/глітарат/ритукавір та дезабіру. Підвищена чутливість до будь-якого компонента препарату. Побічні реакції зафіксовані на тіл прийому. Часті частоти від  $\geq 100$  до  $<100$  емісія набійства, похолодіння, нудота, біль у животі, мігрень, запор, метеоризм, анемія, детальної інформації про можливі побічні реакції містяться в інструкції для медичного застосування препарату. Дата останнього перекладу інструкції – 07.02.2018. Категорія відпуску: За рецептом.

**ЛЕВОМІН 30.** Таблетки містять 0,03 мг етиндіостролу та 15 мг левоноргестралу. Показання: Пероральна контрацепція. Протипоказання: Клімактеричні перероди контрацепції (ПКП) не слід застосовувати за наявності хоча б одного з нижченаведених станів. У разі якщо будь-який із цих станів виникне вперше під час застосування ПКП, припиніть прийом. Наявність або ризик розвитку венеричної трихомоніози (ВТ), артеріальної гіпертензії (АГ). Наявність тяжкого захворювання печінки. Ниркова недостатність тяжкого ступеня або постійна ниркова недостатність. Наявність пухлин печінки. Відомі або підозрювані злоякісні пухлини, що є залежними від статевих гормонів. Висхідна кровотеча неясного етіологічного походження. Окремі захворювання з лікарськими засобами, що містять лібідаз/глітарат/ритукавір та дезабіру. Підвищена чутливість до будь-якого компонента препарату. Побічні реакції зафіксовані на тіл прийому. Часті частоти від  $\geq 100$  до  $<100$  емісія набійства, похолодіння, нудота, біль у животі, мігрень, запор, метеоризм, анемія, детальної інформації про можливі побічні реакції містяться в інструкції для медичного застосування препарату. Дата останнього перекладу інструкції – 07.02.2018. Категорія відпуску: За рецептом.

**МАДІНЕТ.** Таблетки містять 0,03 мг етиндіостролу та 2 мг дроспірену. Показання: Пероральна контрацепція. Протипоказання: Клімактеричні перероди контрацепції (ПКП) не слід застосовувати за наявності хоча б одного з нижченаведених станів. У разі якщо будь-який із цих станів виникне вперше під час застосування ПКП, припиніть прийом. Наявність або ризик розвитку венеричної трихомоніози (ВТ), артеріальної гіпертензії (АГ). Наявність тяжкого захворювання печінки. Ниркова недостатність тяжкого ступеня або постійна ниркова недостатність. Наявність пухлин печінки. Відомі або підозрювані злоякісні пухлини, що є залежними від статевих гормонів. Висхідна кровотеча неясного етіологічного походження. Окремі захворювання з лікарськими засобами, що містять лібідаз/глітарат/ритукавір та дезабіру. Підвищена чутливість до будь-якого компонента препарату. Побічні реакції зафіксовані на тіл прийому. Часті частоти від  $\geq 100$  до  $<100$  емісія набійства, похолодіння, нудота, біль у животі, мігрень, запор, метеоризм, анемія, детальної інформації про можливі побічні реакції містяться в інструкції для медичного застосування препарату. Дата останнього перекладу інструкції – 07.02.2018. Категорія відпуску: За рецептом.

**ДЕНОВЕЛЬ 30.** Таблетки містять 0,03 мг етиндіостролу та 15 мг дроспірену. Показання: Пероральна контрацепція. Протипоказання: Клімактеричні перероди контрацепції (ПКП) не слід застосовувати за наявності хоча б одного з нижченаведених станів. У разі якщо будь-який із цих станів виникне вперше під час застосування ПКП, припиніть прийом. Наявність або ризик розвитку венеричної трихомоніози (ВТ), артеріальної гіпертензії (АГ). Наявність тяжкого захворювання печінки. Ниркова недостатність тяжкого ступеня або постійна ниркова недостатність. Наявність пухлин печінки. Відомі або підозрювані злоякісні пухлини, що є залежними від статевих гормонів. Висхідна кровотеча неясного етіологічного походження. Окремі захворювання з лікарськими засобами, що містять лібідаз/глітарат/ритукавір та дезабіру. Підвищена чутливість до будь-якого компонента препарату. Побічні реакції зафіксовані на тіл прийому. Часті частоти від  $\geq 100$  до  $<100$  емісія набійства, похолодіння, нудота, біль у животі, мігрень, запор, метеоризм, анемія, детальної інформації про можливі побічні реакції містяться в інструкції для медичного застосування препарату. Дата останнього перекладу інструкції – 07.02.2018. Категорія відпуску: За рецептом.

Інформація про лікарський засіб.  
Інформація призначена для медичних та фармацевтичних працівників.

Виробник: mibe GmbH Arzneimittel, Німеччина  
Представник в Україні: ТОВ «МІБЕ УКРАЇНА», 01021, м. Київ, Кловський узвіз, 13.  
Тел./факс: (044) 253-39-37(38). [www.dermapharm.com.ua](http://www.dermapharm.com.ua)

Зроблено  
в Німеччині

mibe



# СОДЕРЖАНИЕ 2 (138)/2019

Корекція способу життя як допоміжна  
прегравідарна підготовка та профілактика  
акушерських ускладнень у жінок з аденоміозом  
Н.Я. Скрипченко, О.М. Павлова, Т.М. Мазур .....70

## ГИНЕКОЛОГИЯ

Клініко-морфологічна характеристика  
хронічного тазового болю у пацієнток  
з гіперпроліферативними захворюваннями  
статевих органів  
Л.П. Грек, З.М. Дубоссарська.....74

Оптимізація лікування та профілактики рецидивів  
бактеріального вагінозу і вагінального кандидозу  
у жінок репродуктивного віку  
О.В. Васьків, О.Г. Горбатюк, А.П. Григоренко,  
А.С. Шатковська, В.О. Медведєва .....80

Значення замісної гормональної терапії  
при ранній менопаузі  
Т.О. Степаненко, К.В. Чайка, М.Н. Шалько,  
О.С. Загородня.....86

## ЛЕКЦИИ И ОБЗОРЫ

Атипичний гемолітико-уремічний синдром очима  
акушера (Огляд літератури)  
В.П. Лакатош, В.І. Купчик, І.В. Гужевська,  
О.Ю. Костенко, П.В. Лакатош.....91

Сучасний погляд на великі акушерські синдроми  
(Огляд іноземної літератури)  
Т.Г. Романенко, Р.М. Міцода, Ю.Ю. Бобик,  
Н.Ю. Леміш .....96

## МЕЖДУНАРОДНЫЕ ПРОТОКОЛЫ

Ведение женщин с ожирением при беременности  
Green-top Guideline No. 72 .....104

Дисменорея та ендометріоз у підлітків  
Погляд комітету експертів Американського коледжу  
акушерів і гінекологів  
Дана концепція експертів була розроблена  
Комітетом з Охорони здоров'я підлітків  
Американського коледжу акушерів і гінекологів  
у співпраці з членами комітету Geri D. Hewitt, MD  
та Karen R. Gerancher, MD .....122

## 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.





**Bionorica®**

Біль у грудях?

# Мастодинон®

препарат №1 у лікуванні  
доброякісних захворювань  
молочних залоз<sup>1</sup>

усуває напругу і набряк  
молочної залози<sup>2</sup>

зменшує рівень пролактину,  
доведено плацебо-  
контрольованими  
дослідженнями<sup>3</sup>



**Мастодинон®. Показання для застосування.** У комплексному лікуванні передменструального синдрому: психічна лабільність, головний біль або мігрень, набряки, запори, мастодинія (нагубання і болісність молочних залоз) перед початком менструації, порушення менструального циклу та фіброзно-кістозна мастопатія. **Спосіб застосування та дози.** Препарат приймати по 1 таблетці двічі на день (вранці і ввечері) з невеликою кількістю води. Лікування триває 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 поодинокі випадках спостерігалися випадки шлунково-кишкових розладів (нудота, біль у шлунку), алергічні реакції, включаючи шкірні висипання, свербіж, кропив'янку, набряк обличчя, задишку та утруднене ковтання, головний біль, акне, в окремих випадках повідомлялося про порушення менструального циклу та запаморочення.

1. Источники: 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).

## Розкриваючи силу рослин

Запалення нирок? Цистит?

# Канефрон® Н

німецька якість фітопрепарату

значний досвід призначень  
різним віковим групам  
та категоріям пацієнтів<sup>1-3</sup>

потенціювання  
протизапальної терапії<sup>4</sup>



**Канефрон® Н. Таблетки, вкриті оболонкою:** 1 таблетка містить порошок висушених лікарських рослин: трави золототисячнику 18 мг, кореня любистку 18 мг, листя розмарину 18 мг. **Краплі оральні:** 100 г крапель містять 29 г водно-спиртового екстракту (1:16) з лікарських рослин: трави золототисячнику 0,6 г, кореня любистку 0,6 г, листя розмарину 0,6 г.

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

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

**Виробник:** Біонорика (Німеччина)

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

Для 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.



## HEALTH OF WOMAN 2 (138)/2019

### FOUNDERS

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

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

SHCHERBINSKAYA E.S.

BAKHTIYAROVA D.O.

### EDITORIAL OFFICES ADDRESS AND TELEPHONE OF PUBLISHERS

Ukraine, 03039, Kyiv, p/b 36

Tel: +38(044) 257-27-27, +38(067) 233-75-91.

Fax: +38(044) 257-37-07

E-mail: [office@zdr.kiev.ua](mailto:office@zdr.kiev.ua)

### OUR SUBSCRIPTION INDEX: 74598

To subscribe or purchase contact the post offices,  
editori or site: [www.medexpert.org.ua](http://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 №23678-13518 IIP 04.01.2019

*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 №3 from 13.03.2019.

Passed for printing 29.03.2019

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

© National Medical Academy of Postgraduate Education-  
Named after PL Shupyk, 2019

© SI «Institute of Pediatrics, Obstetrics  
and Gynecology NAMS of Ukraine», 2019

© E.S.Shcherbinskaya, 2019

© D.O.Bakhtiyarova, 2019

NATIONAL ACADEMY OF MEDICAL SCIENCES OF UKRAINE

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

NATIONAL MEDICAL ACADEMY OF POSTGRADUATE EDUCATION  
NAMED AFTER PL SHUPYK 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

**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. Berezhnuy

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. Tsykun

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



# TABLE OF CONTENTS №2 (138)/2019

## DISTANCE LEARNING

- Premature rupture of membranes in preterm pregnancy – a modern view on etiology and pathogenesis**  
V.O. Benyuk, N.G. Korniets, V.F. Oleshko ..... 8

## TOPICAL ISSUES

- Current approaches to screening for cervical cancer**  
O.A. Burka, T.M. Tutchenko ..... 14
- Oncology in obstetrics – a myth or a reality?**  
V.L. Dronova, O.I. Dronov, O.M. Mokryk, L.O. Rochina, Yu.P. Bakunets ..... 20
- Using the ERAS program in the work of the perinatal center for safe planned surgical treatment of primary progressive chronic venous disease during pregnancy**  
V. Antonyuk-Kysil, I. Dziubanovskiy, V. Yenikeeva, S. Lichner, V. Lypnyi ..... 29
- HELLP-syndrome: a modern look at the problem**  
L.A. Zhabitskaya ..... 37

## FOR PRACTICING PHYSICIANS

- Pharmacological effects and molecular mechanisms of action of a herbal medicine based on Vitex agnus-castus**  
I.V. Vysotskaya, V.P. Letyagin ..... 42
- On the issue of pathogenesis of placental dysfunction in women with miscarriage**  
M.I. Rymarchuk, A.R. Cheredarchuk, Okoloch Onieca Gibson ..... 46
- Results of controlled stimulation of ovulation in patients with tuboperitoneal infertility depending on the drug used**  
O.V. Bagatko ..... 49
- Modern aspects of bacterial vaginosis and medical tactics**  
R.F. Ayzyatulov, E.M. Ayzyatulova ..... 53

## OBSTETRICS

- Thrombophilia and obstetric complications**  
V.A. Zabolotnov, O.O. Khvatova, Y.P. Sehedina ..... 56
- The features of the course of pregnancy in women with prolonged and post-term pregnancy (Data from a retrospective analysis)**  
I. Zhabchenko, I. Lishchenko ..... 61

- Features of course of pregnancy, labors and functional condition of fetoplacental complex at women with the combined pathology of uterus and mammary glands**  
O.A. Polyulyakh ..... 67
- Lifestyle modification as auxiliary pregravid preparation and prevention of obstetric complications in women with adenomyosis**  
N.Ya. Skripchenko, O.M. Pavlova, T.M. Mazur ..... 70

## GYNECOLOGY

- Clinical and morphological characteristics of chronic pelvic pain in patients with hyperproliferative diseases of the genitals**  
L.P. Grek, Z.M. Dubossarskaya ..... 74
- Optimization of treatment and prevention of recurrence of bacterial vaginosis and vaginal candidosis in women of reproductive age**  
O.V. Vaskiv, O.G. Gorbatyuk, A.P. Grigorenko, A.S. Shatkovskaya, V.O. Medvedev ..... 80
- The role of hormonal replacement therapy by early menopause**  
T.O. Stepanenko, K.V. Chayka, M.N. Shalko, O.S. Zahorodnya ..... 86

## LECTURES AND REVIEWS

- Atypical hemolytic uremic syndrome in the eyes of the obstetrician (Literature review)**  
V.P. Lakatos, V.I. Kupchik, I.V. Guzhevskaya, O.Yu. Kostenko, P.V. Lakatos ..... 91
- Modern view on Great obstetrical syndromes (Foreign literature review)**  
T.H. Romanenko, R.M. Mitsoda, Y.Y. Bobik, N.Y. Lemish ..... 96

## INTERNATIONAL PROTOCOLS

- Care of Women with Obesity in Pregnancy**  
Green-top Guideline No. 72 ..... 104
- Dysmenorrhea and endometriosis in the adolescent**  
ACOG Committee Opinion No. 760.  
American College of Obstetricians and Gynecologists ..... 122



# Передчасний розрив плодових оболонок при недоношеній вагітності – сучасний погляд на етіологію та патогенез

В.О. Бенюк<sup>1</sup>, Н.Г. Корнієць<sup>2</sup>, В.Ф. Олешко<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, м. Київ

<sup>2</sup>ДЗ «Луганський державний медичний університет», м. Рубіжне

Стаття висвітлює сучасні підходи щодо питань етіології та патогенезу невиношування вагітності та передчасних пологів на тлі передчасного розриву плодових оболонок. На сьогодні це ускладнення вагітності набуває актуальності не тільки у медичному аспекті. Його висока частота призводить до виникнення економічних, етичних та моральних проблем, значущість яких залежить, перш за все, від терміну вагітності, у якому відбувся розрив плодових оболонок. Причини передчасного розриву плодових оболонок є різноманітними та чисельними. Одна з гіпотез розвитку цього ускладнення базується на недостатності елементів сполучної тканини плодових оболонок, які визначають їхню спроможність і міцність. З цього погляду безумовно є роль недиференційованої дисплазії сполучної тканини та недостатності мікроелементів, які впливають на стан плодових оболонок. Ціла низка сучасних дослідників вважають інфекцію основною причиною прогресуючої дезорганізації складових частин амніона, яка реалізується через активацію специфічних Toll-рецепторів.

Окремі дослідження свідчать про роль піхвового біоценозу у генезі передчасного розриву плодових оболонок і розглядають його як маніфестацію бактеріальних та вірусних інфекцій, що персистують під час вагітності. При цьому системна запальна відповідь у вагітних з передчасним розривом плодових оболонок зазвичай реалізується через активацію IL-1, IL-6, IL-8 та TNF, які є ранніми предикторами розвитку запальних ускладнень.

Водночас існуючі уявлення про поліетіопатогенез передчасного розриву плодових оболонок не розкривають усіх глибинних механізмів цієї патології. Досі не існує сучасних достовірних методів її прогнозування та профілактики, що зумовлює зростання частоти акушерських та перинатальних ускладнень при недоношеній вагітності, значно погіршує стан недоношеного плода і новонародженого.

**Ключові слова:** вагітність, передчасний розрив плодових оболонок, інфекція, недиференційована дисплазія сполучної тканини, ендотеліальна дисфункція, цитокіновий профіль.

Одним із провідних напрямків покращання репродуктивного здоров'я нації є збереження її генофонду та удосконалення перинатальної охорони плода [6, 10]. Найбільш впливовими факторами, які визначають стан перинатальної захворюваності та смертності, є невиношування вагітності (НВ) та передчасні пологи (ПП) [3, 8]. Незважаючи на постійно зростаючий арсенал фармакологічних засобів для терапії, що спрямована на пролонгування вагітності, вдосконалення тактики антенатального спостереження, частота НВ та ПП не має тенденції до зниження і продовжує зростати [3, 6, 10, 38].

Загальноприйнятим є визначення передчасними тих пологів, які відбуваються у терміні вагітності від 22 до 36 тиж і 6 днів [26]. Залежно від терміну гестації і прогнозу щодо перинатальних наслідків ПП класифікують на екстремально

ранні (22–27 тиж і 6 днів), ранні (24–33 тиж і 6 днів) та пізні (34–36 тиж і 6 днів). Співвідношення питомої ваги зазначених ПП у загальній популяції вагітних та породіль сягає приблизно 15, 35% і 50% відповідно [17].

Сьогодні невиношування та недоношування вагітності вважають мультифакторіальним ускладненням. Етіологічні чинники, особливості перебігу і наслідки ПП у різні терміни гестації не є однаковими. Саме через майже 100% перинатальну смертність новонароджених у 22–23 тиж гестації у деяких країнах, у супереч рекомендаціям ВООЗ, передчасними вважають пологи у терміні з 24 і навіть 26 тиж вагітності [17, 42].

У структурі перинатальної смертності недоношені новонароджені становлять майже 60–75%, з них 30–40% – це діти, які народилися раніше 32 тиж вагітності. Тобто мертвонароджуваність при ПП спостерігається у 10–12 разів частіше, ніж при термінових [2, 8].

Крім терміну гестації, перебіг і наслідки ПП визначає наявність патологічних відхилень у стані амніотичних оболонок та плаценти. На особливу увагу заслуговує таке ускладнення вагітності, як передчасний розрив плодових оболонок (ПРПО). При недоношеній вагітності – це спонтанний їхній розрив у терміні гестації від 22 до 36 тиж + 6 днів [27]. Зазвичай за таким клінічним сценарієм починаються і перебігають до 30%, а за даними деяких авторів, до 53% спонтанних ПП. Водночас частота цього ускладнення при доношеній вагітності є у 3–5 разів нижчою і не перевищує 10 – 12% термінових пологів [17, 37].

На сьогодні ПРПО набуває актуальності не тільки у медичному аспекті. Наслідки цього ускладнення призводять до виникнення економічних, етичних та моральних проблем, частота і важкість яких залежить, перш за все, від терміну вагітності, у якому відбувся розрив плодових оболонок [24]. Основними причинами неонатальної смертності немовлят, що пов'язані з ПРПО при НВ, є сепсис, гіпоплазія легень і недоношеність [8, 44].

Клінічна картина ПРПО може проявитися двома сценаріями:

- 1) несподіваним вилиттям великої кількості рідини з піхви з наступним відчуттям постійного неконтрольованого підтікання;
- 2) періодичним підтіканням невеликої кількості рідини чи постійною вологістю у ділянці промежини [28].

Зазвичай ПРПО діагностують частіше у пацієнток зі звичним невиношуванням, ПП і ПРПО в анамнезі [17]. Не викликає сумнівів у генезі ПП роль багатопліддя і багатоводдя, тяжкої екстрагенітальної патології матері, а також плаценто-асоційованих ускладнень вагітності у формі пре-еклампсії і передчасного відшарування нормально розташованої плаценти [6, 9]. Широке використання сучасних репродуктивних технологій з метою відновлення дітородної функції у жінок з безплідністю підвищує актуальність профілактики ПП на тлі ПРПО [18].



Незважаючи на різноманітність теорій етіопатогенезу ПРПО при недоношеній вагітності, головною є точка зору, згідно з якою кінцевим пунктом дії уражаючих факторів є елементи сполучної тканини плодових оболонок, які визначають їхню спроможність і міцність. Амніон складається з п'яти шарів. Внутрішня його поверхня вкрита амніотичним епітелієм, під яким розташовані сполучнотканинні елементи амніона, що розвиваються з позазародкової мезодерми з 2–3-го тижня гестації, а з 7–8-го тижня вагітності вже ідентифікуються колагенові волокна. Саме вони і визначають міцність оболонок [1]. Амніон сам по собі є достатньо міцним бар'єром, який захищає організм плода від проникнення інфекції з піхви жінки під час вагітності. Однак за певних умов цілісність амніотичної оболонки порушується, що призводить до ПРПО, ПП, емболії навколоплідними водами тощо [1, 30, 32].

Сучасні дослідники виділяють три основні групи факторів ризику спонтанного розриву плодових оболонок при недоношеній вагітності: материнські, матково-плацентарні і плодові. До числа материнських факторів належать:

- позашлюбна вагітність, низький соціально-економічний статус, шкідливі звички (тютюнопаління, наркоманія), індекс маси тіла менше 20 кг/м<sup>2</sup>, порушення мікронутритивного статусу,
- зокрема дефіцит міді та аскорбінової кислоти,
- неповноцінне харчування,
- анемія,
- тривале лікування стероїдами,
- передчасні пологи в анамнезі,
- недиференційована дисплазія сполучної тканини (НДСТ).

З числа матково-плацентарних і плодових факторів найбільшу увагу автори приділяють:

- аномаліям розвитку матки,
- передчасному відшаруванню нормально розташованої плаценти (ПВНПП),
- прогресуючій істміко-цервікальній недостатності (ІЦН),
- перерозтягненню матки різного генезу,
- хоріоамніоніту,
- багаторазовим піхвовим бімануальним і трансвагінальним ультразвуковим дослідженням [8, 17, 37].

Ураховуючи, що амніотичні оболонки при фізіологічній вагітності виконують функцію природного захисного бар'єра, їхній передчасний розрив при недоношеній вагітності створює умови для розвитку ускладнень, зумовлених перш за все висхідною інфекцією [17, 37]. Інфікування амніотичної рідини тісно пов'язане зі значними змінами в експресії інтерлейкінів, що призводить до ПРПО [30, 33, 43]. Субклінічний хоріоамніоніт у вагітних з ПРПО і недоношеною вагітністю розвивається у 13–60% випадків, у той час як при доношеній вагітності його частота ледве сягає 1%. Факторами, що зумовлюють розвиток висхідної інфекції при ПРПО, є тривалий безводний проміжок, виражене маловоддя, чисельні та необґрунтовані піхвові дослідження, а також глибока недоношеність. На тлі ПРПО у 15–30% вагітних розвивається внутрішньоутробне інфікування плода, а наявність мікроорганізмів у навколоплідних водах спричинює зростання рівня ліпополісахаридів з подальшим підвищенням синтезу інтерлейкінів клітинами фетального трофобласта. Інфекційний процес під час вагітності призводить до кумуляції цитокінів в амніотичній рідині, що зумовлює зростання біосинтезу простагландинів амніотичними оболонками і підвищує ризик ПП.

Ціла низка сучасних дослідників саме інфекцію вважають основною причиною прогресуючої дезорганізації складових частин амніона [9, 12, 14, 17]. Одна з гіпотез патогенезу ПП інфекційного генезу розглядає передчасне переривання вагітності через призму активації специфічних Toll-рецепторів

(TLR) мононуклеарних фагоцитів, децидуальних клітин і трофобласта, що призводить до збільшення біосинтезу цитокінів у шийці матки.

TLR – це трансмембранні протеїни з позаклітинним фрагментом, який представлений послідовностями, що повторюються, з високим вмістом лейцину [25, 35]. TLR широко експресують клітини імунної системи, особливо клітини системи вродженого імунітету. Сьогодні відома також експресія TLR й неімунними клітинами, зокрема тими, що беруть участь у запальній відповіді. З усіх ідентифікованих TLR найбільш широкий спектр специфічності має TLR<sub>2</sub>. Він зв'язується з ліпопротеїнами грампозитивних і грамнегативних бактерій, а також мікобактерій, пептидогліканом і ліпотьейхоевою кислотою грампозитивних бактерій, грибовим зимозаном. Важливу роль у захисті організму від патогенів має експресія TLR слизовими оболонками організму.

Сьогодні безсумнівним фактом є експресія TLR епітелієм ендометрія і епітеліальними клітинами нижніх відділів статевих системи жінки. Зокрема зв'язування мікробними продуктами TLR шийки матки активізує запальну відповідь завдяки продукції цитокінів (IL-1, IL-6, IL-8) і промікробних пептидів. Це є причиною лейкоцитарної інфільтрації і відкриття шийки матки. Останньому також сприяє активація протеаз. Водночас підвищення активності протеаз призводить до прогресування дистрофічних змін у структурі амніотичних оболонок та спричинює їхній передчасний розрив [25, 35]. Бактерії і цитокіни, що передчасно потрапляють у кровоток плода, стимулюють кортикотропін-рилізінг-гормон і його плацентарно-наднирковозалозний каскад, що призводить до підвищення тонуусу матки. Персистенція лейкоцитарної інфільтрації та підвищення біосинтезу прозапальних цитокінів стимулює гіперпродукцію простагландинів децидуальною тканиною і міометрієм, що у подальшому реалізується у формі передчасних маткових скорочень.

Про підвищення експресії TLR<sub>2</sub> та TLR<sub>4</sub> децидуальною оболонкою і плацентою при ПП на тлі хоріоамніоніту повідомляють E. Rindsjo і співавтори [41], що стало підґрунтям для визначення експресії TLR<sub>2</sub> як маркера ПП у вагітних з групи високого ризику щодо внутрішньоутробної інфекції [25, 35, 42].

Універсальною біологічно активною речовиною з бактеріцидною дією є human beta-defensin-1 (HBD-1). Експресія протимікробного пептиду HBD-1 відбувається у піхві, шийці матки, ендометрії, маткових трубах, а під час вагітності – у хоріоні. Експресія генів дефензинів (HBD-1, HBD-2, HBD-3) епітеліальними клітинами слизових оболонок забезпечує їхній захист від постійної дії умовно-патогенних і патогенних мікроорганізмів. Дефензини здатні модулювати продукцію цитокінів і мають пряму цитотоксичну дію, що відбивається на стані амніотичних оболонок [25, 35, 42].

Отже, провідна роль рецепторів системи вродженого імунітету у патогенезі ПП інфекційного генезу не викликає сумнівів. Наявність поліморфізму генів TLR зумовлює різноманітність імунної відповіді, коли при одній і тій самій кількості збудника в організмі в одному випадку виникає виражена запальна реакція з реалізацією синдрому передчасного розриву амніотичних оболонок при недоношеній вагітності, а в іншому – спостерігається безсимптомне носійство патогену.

Дослідженнями останніх років встановлено, що у жінок із синдромом втрати плода і звичним НВ переважає бактеріально-вірусний пейзаж піхвового вмісту. Як правило, змішана вірусна інфекція поєднується з персистенцією 2–3 і більше анаеробних і аеробних бактерій. До мікробів, які найчастіше асоційовані з патологією вагітності, належать *Mycoplasma hominis* і *Ureaplasma urealyticus*; серед збуд-



ників інфекцій, що передаються статевим шляхом (ІППП), ключову роль відіграють хламідії [4, 23, 29]. Особливості місцевого і загального імунітету під час вагітності зумовлюють маніфестацію інфекції у різні її терміни. У здорових вагітних система гестаційна імуносупресія забезпечує формування імунної толерантності стосовно напіваплодного плоду і сприяє пролонгуванню вагітності. Наявність гострої або реактивація хронічної урогенітальної інфекції в організмі вагітної зумовлює активацію місцевого і загального цитотоксичного імунітету з суттєвими порушеннями на рівні міжклітинних зв'язків [5, 39].

Численні дослідники відзначають наявність зв'язку між дисбіозом піхви та несприятливими наслідками вагітності [12, 40]. Ризик ПП, ПЦН і ПРПО у жінок з порушенням біотопом піхви збільшується в 2,6–3,5 рази, а післяпологові гнійно-септичні ускладнення виникають у 3,5–5,8 рази частіше [8, 12]. Порушення біотопа піхви також є фактором ризику зараження ІПСШ та маніфестації латентної вірусної інфекції, збудники яких взаємодіють за принципом синергізму. Зазвичай клінічно це проявляється зсувом реакції піхвового вмісту у лужний бік, що підтримує умови для розмноження патологічних асоціантів піхвового біотопа [6, 12, 18].

Сьогоднішні уявлення про стан цитокінового гомеостазу при фізіологічному перебігу вагітності зводяться до дисбалансу між Т-хелперами 1-го типу ( $Th_1$ ) та Т-хелперами 2-го типу ( $Th_2$ ) материнської імунної системи у бік пригнічення  $Th_1$ -клітинної активності та збільшення  $Th_2$ -клітинної реактивності [7]. Протягом всієї вагітності  $Th_2$ -лімфоцитами у децидуальній тканині і плаценті інтенсивно продукуються цитокіни, зокрема IL-10 та TGF- $\beta$ , які забезпечують необхідний рівень імуносупресії, притаманний фізіологічному перебігу вагітності. За участю фетоплацентарного комплексу відбувається біосинтез TGF- $\beta$ , завдяки чому забезпечується адекватний для фізіологічного перебігу вагітності рівень цього цитокіну.

Дослідженнями В.В. Камінського і співавторів (2011) встановлено певні закономірності змін цитокінового гомеостазу залежно від терміну гестації у вагітних з групи високого ризику щодо ПП. За даними дослідників, найбільш інформативним цитокіновим провісником ПП у 28–33 тиж вагітності є одночасне зниження у сироватці крові вагітної вмісту протизапальних цитокінів IL-10 та TGF- $\beta$ , що свідчить про цитокінову опосередкованість недостатнього рівня імуносупресії материнського організму на доклінічному етапі розвитку синдрому ПП [18].

Маніфестуючою ознакою можливості ПРПО і переривання вагітності у терміні гестації 22–34 тиж є поєднане збільшення вмісту у крові вагітної IL-1, IL-6, IL-8 та TNF. Зростання рівня цього цитокінового профілю у крові вагітних з ПРПО свідчить про посилення антигенної стимуляції моноцитарно-макрофагальних, лімфоїдних клітинних елементів, ендотеліоцитів, фіброblastів різних органів і тканин у системі мати–плацента–плід, а також про розвиток синдрому системної запальної відповіді і формування адаптивних захисно-протосудових реакцій у терміні гестації 22–34 тиж [13, 14]. Прогресуюче збільшення рівня IL-1, TNF у крові вагітних з ПРПО є прогностично несприятливою ознакою у зв'язку з вираженим ефектом вазодилатації зазначених цитокінів, можливістю розвитку прогресуючої гіпотонії аж до шокowego синдрому [12, 13, 14].

Протягом останнього часу активно вивчається роль ендотеліальної дисфункції у патогенезі НВ і ПП. Ендотелій розглядається як найбільша ендокринна залоза в організмі людини. Ця тонка напівпроникна мембрана, яка покриває зсередини серце і судини, безперервно синтезує числену кількість біологічно активних речовин: вазодилататори і антиагреганти – оксид азоту, брадікінін,

простаглінін, простагландин  $E_2$ , ендотеліальний фактор гіперполяризації, а також вазоконстриктори і проагреганти – ендотелін-1, ангіотензин II, серотонін, простагландин  $F_{2\alpha}$ , лейкотриєни, тромбосан  $A_2$ , гепарин, активатори плазміногену, фактори росту тощо [21, 22]. За фізіологічного перебігу вагітності клітини ендотелію у відповідь на різноманітні стимули реагують посиленням синтезу низки речовин і, перш за все, оксиду азоту, який зумовлює розслаблення гладком'язових клітин судинної стінки, що вельми важливо для підтримання оптимальних умов кровотоку у системі матково-плацентарно-плодової мікроциркуляції. Фізіологічна утилізація оксиду азоту забезпечує стабілізацію проникності судинної стінки і зменшення процесів агрегації «запальних» клітин при неускладненій вагітності. Отже, оксид азоту забезпечує нормальний тонус матки і розвиток плоду безпосередньо за рахунок релаксації міометрія [21, 22].

Розглядаючи ендотеліальну дисфункцію як дисбаланс між медіаторами, що в нормі забезпечують фізіологічне співвідношення між продукцією судинорозширювальних, ангіопротекторних, антипроліферативних субстанцій, з одного боку, і вмістом судинозвужувальних, протромботичних, проліферативних факторів – з іншого, автори встановили, що тривала дія запального агента призводить до альтерації ендотеліального вистилання судин. Це проявляється неспроможністю ендотелію синтезувати в достатній кількості оксид азоту. В умовах подовженої дії інфекційного агента порушення процесів біосинтезу та утилізації оксиду азоту це призводить до поступового виснаження функціональної активності біорегуляторної системи L-аргінін–оксид азоту, за участю якої синтезується оксид азоту з гуанідинового атома азоту. Це спричинює патологічні зміни у системі матково-плацентарно-плодової мікроциркуляції і призводить до формування синдрому загрози переривання вагітності за рахунок підвищення контрактильної активності міометрія [21, 22].

За відсутності достатнього рівня оксиду азоту вагітність перебігає в умовах постійного гіпертонусу міометрія, що призводить до прогресуючої гіпоксії спочатку у матково-плацентарному, а в подальшому – у плацентарно-фетальному руслі. Гіпоксична фетоплацентарна вазоконстрикція у свою чергу зумовлює пригнічення біопродукції оксиду азоту у мікроциркуляторному руслі і створює порочне коло, яке підтримує гіпертонус матки. З іншого боку, зниження біосинтезу оксиду азоту за рахунок прогресуючої гіпоксії спричинює розвиток плацентарної дисфункції, яка супроводжує від 50% до 70% випадків ПП. Підґрунтям для уражень будь-якої ланки матково-плацентарно-плодового комплексу є всі властиві запальному процесу зміни: альтерація, інфільтрація, ексудація, регенерація. У той самий час основну роль у механізмі ендотеліальної дисфункції відіграють окиснювальний стрес, продукція потужних вазоконстрикторів, а також цитокінів і факторів некрозу, які пригнічують біосинтез оксиду азоту [16]. У разі тривалого впливу руйнівних чинників, серед яких запалення, гемодинамічні перевантаження, інтоксикації і гіпоксія посідають провідне місце, відбувається виснаження і порушення функції ендотелію, що призводить до парадоксальної гіперреакції у формі вазоконстрикції, проліферації елементів судинної стінки і тромбоутворення у відповідь на звичайні стимули. До розвитку ендотеліальної дисфункції, крім перелічених чинників, призводять також гіперхолестеринемія і гіперліпідемія, артеріальна гіпертензія та ішемія, гіперглікемія та цукровий діабет, паління та хронічний стрес [7].

Вивчаючи особливості будови епітелію й позаклітинного матриксу ендометрія при невиношуванні вагітності,



асоційованому з хронічним ендометритом, В.Л. Коваленко і співавтори [20] визначили у слизовій оболонці матки зниження експресії рецепторів трансформувального фактора росту  $\beta$  (TGF- $\beta$ ), желатиназ і підвищення рівня експонування тканинних інгібіторів матриксних металопротеїназ. Це підтверджує зв'язок між дисбалансом факторів росту, ендопротеаз та їхніх інгібіторів і свідчить про активну участь цих цитокинів і ендопептидаз у запальних, репаративних процесах і ремоделюванні тканин. Автори вважають, що визначений дисбаланс факторів росту, протеаз та антипротеаз з високою долею вірогідності є причиною ремоделювання ендометрія з прогресуванням колагенузу й атрофії залозистого апарату на тлі збудника, що призводить до переривання вагітності у ранні терміни, а у разі пролонгації гестації значно знижує спроможність амніотичної оболонки у подальшому.

З погляду сучасних дослідників, одним із факторів, що знижує бар'єрну міцність амніотичної оболонки, є недиференційована дисплазія сполучної тканини, яка за своєю суттю є аномалією вмісту окремих видів колагенових волокон або порушенням їхнього співвідношення, що призводить до зменшення міцності і пружності сполучної тканини амніотичної оболонки [15, 19, 36].

А.В. Шестопалов і співавтори (2012) вважають, що для фізіологічної вагітності притаманне посилення метаболізму колагену [34], але вже з II триместра вагітності виникають розбіжності в процесах його синтезу й деградації. При цьому III триместр у здорових вагітних зазвичай перебігає на тлі збалансованості цих процесів. Водночас при загрозі переривання вагітності автори відзначали патологічні зміни показників катаболізму колагену, зокрема маркера резорбції колагену I типу  $\beta$ -Crosslaps, що розглядали як ознаку наявності окремих мутацій у системі деградації колагену. Зазначені особливості метаболізму колагену, на думку авторів, сприяють патологічній реорганізації фібрил у волокнах з порушенням функціонування переважно фіброзних за складом органів.

О.В. Козінова і співавтори при трансмісивній електронній мікроскопії плодних оболонок у породіль з ПРПО звернули увагу на хаотичне розташування колагенових фібрил різної товщини, наявність міофіброblastів і фіброцитів з деструкцією органел, переважно гранулярного ендоплазматичного ретикулуму. Довготривалий вплив інфекційно-запальних чинників на скомпрометовані амніотичні оболонки спричинює передчасний їхній розрив [19].

### **Преждевременный разрыв плодных оболочек при недоношенной беременности – современный взгляд на этиологию и патогенез** **В.А. Бенюк, Н.Г. Корниец, В.Ф. Олешко**

Статья освещает современные подходы к вопросам этиологии и патогенеза невынашивания беременности и преждевременных родов на фоне преждевременного разрыва плодных оболочек. На сегодня это осложнение беременности приобретает актуальность не только в медицинском аспекте. Его высокая частота приводит к возникновению экономических, этических и моральных проблем, значимость которых зависит, прежде всего, от срока беременности, в котором произошел разрыв плодных оболочек.

Причины преждевременного разрыва плодных оболочек разнообразны и многочисленны. Одна из гипотез развития этого осложнения базируется на недостаточности элементов соединительной ткани плодных оболочек, которые определяют их способность и прочность. С этой точки зрения безусловным является роль недифференцированной дисплазии соединительной ткани и недостаточности микроэлементов, которые влияют на состояние плодных оболочек.

Л.М. Сайфилдинова, вивчаючи гістологічні характеристики амніотичних оболонок при ПП з ПРПО, визначила притаманні для цього ускладнення вагітності та пологів зміни: структурну незрілість нижнього сегмента амніона, лейкоцитарну інфільтрацію і некроз амніального епітелію і компактної речовини навколо місця розриву [31]. За даними дослідниці, при ПРПО амніальному епітелію притаманні, поряд з ознаками незрілості, набряк компактного шару, стоншення і переривистість цитотрофобласта, чередування вогнищ набряклої незрілої маси зі зкупченням колагену у децидуальній частині, а також порушення зв'язку між амніоном і хоріоном. Виявлені зміни свідчать про затримку редукції ворсин навколо ембріонального міхура на ранніх етапах формування оболонок. При цьому автором відзначається зменшення концентрації інтерстиціального колагену у місцях розриву порівняно з іншими ділянками плодних оболонок, а також чередування вогнищ гіпоплазії компактної речовини із зонами гіалінозу і прошарками фібриноїду, що є притаманним для недиференційованої дисплазії сполучної тканини [31].

Описані зміни значно знижують потужність і міцність нижнього сегмента плодового міхура. Дистрофічні зміни в амніотичній оболонці при ПРПО, які притаманні недиференційованій дисплазії сполучної тканини, описують також О.В. Козінова і співавтори [11, 19].

Отже, дезорганізація сполучної тканини амніона проходить шляхом послідовної трансформації мукоїдного набухання на фібриноїдне, результатом якого є некроз, що клінічно проявляється розривом плодних оболонок. При ПРПО інтенсивність гістохімічних реакцій у ядрах і цитоплазмі фіброblastів свідчить про їхню низьку функціональну активність, в той час як саме вони є основними продуцентами колагену та інших компонентів сполучної тканини, які визначають міцнісно-еластичні характеристики амніона.

### **ВИСНОВКИ**

Приведені в огляді дані свідчать про актуальність проблеми невиношування вагітності та відсутність єдиних патогенетичних підходів у профілактиці передчасного розриву плодних оболонок при передчасних пологах. Дані про поліетиопатогенез передчасного розриву плодних оболонок, які існують, диктують необхідність подальшого дослідження глибинних механізмів цієї патології та пошуку сучасних методів діагностики та лікування преморбідних станів задля запобігання невиношування вагітності.

Целый ряд современных исследователей считают инфекцию основной причиной прогрессирующей дезорганизации составных частей амниона, которая реализуется через активацию специфических Toll-рецепторов.

Отдельные исследования указывают на роль влагалищного биоценоза в генезисе преждевременного разрыва плодных оболочек и рассматривают его как манифестацию бактериальных и вирусных инфекций, персистирующих при беременности. При этом системный воспалительный ответ у беременных с преждевременным разрывом плодных оболочек обычно реализуется через активацию IL-1, IL-6, IL-8 и TNF, которые являются ранними предикторами развития воспалительных осложнений.

Вместе с тем существующие представления о полиетиопатогенезе преждевременного разрыва плодных оболочек не раскрывают всех глубинных механизмов этой патологии. До сих пор не существует современных достоверных методов ее прогнозирования и профилактики, что способствует росту частоты акушерских и перинатальных осложнений при недоношенной беременности, значительно ухудшает состояние недоношенного плода и новорожденного.

**Ключевые слова:** беременность, преждевременный разрыв плодных оболочек, инфекция, недифференцированная дисплазия соединительной ткани, эндотелиальная дисфункция, цитокиновый профиль.



# Premature rupture of membranes in preterm pregnancy – a modern view on etiology and pathogenesis

V.O. Benyuk, N.G. Korniets, V.F. Oleshko

The article highlights the current approaches to the etiology and pathogenesis of miscarriage and preterm birth on the background of premature rupture of membranes. Nowadays, this pregnancy complication becomes relevant not only in the medical aspect. Its high frequency leads to economic, ethical and moral problems, the importance of which depends primarily on the period of pregnancy where it occurred.

The reasons of premature rupture of the membranes are diverse and numerous. One of the hypotheses of this complication development is based on the insufficiency of the membranes' connective tissue elements, which determine their ability and strength. From this point of view, the role of undifferentiated connective tissue dysplasia and the lack of trace elements that affect the state of the membranes are unconditional.

A number of modern researchers believe the infection is the main cause of progressive disorganization of the amnion components, which is realized through the activation of specific Toll-receptors.

Some studies indicate the role of vaginal biocenosis in the genesis of premature rupture of membranes and consider it as a manifestation of bacterial and viral infections, that persist during pregnancy. In this case, the systemic inflammatory response in pregnant women with premature rupture of the membranes is usually realized through the activation of IL-1, IL-6, IL-8 and TNF, which are early predictors of inflammatory complications. At the same time, the existing ideas about the pathogenesis of premature rupture of membranes do not reveal all the underlying mechanisms of this pathology, and there are still no modern reliable methods for its prediction and prevention, which contributes to the increase in the frequency of obstetric and perinatal complications in premature pregnancy, significantly worsens the condition of the premature delivered fetus and newborn.

**Key words:** pregnancy, premature rupture of membranes, infection, undifferentiated connective tissue dysplasia, endothelial dysfunction, cytokine profile.

## Сведения об авторах

**Бенюк Василий Алексеевич** – Кафедра акушерства и гинекологии № 3 Национального медицинского университета имени А.А. Богомольца, 03148, г. Киев, ул. В. Кучера, 7. E-mail: benyuk@i.ua  
ORCID ID 0000-0002-5984-3307

**Корниец Нелля Григорьевна** – Кафедра акушерства и гинекологии ГУ «Луганский государственный медицинский университет», 93012, г. Рубежное, ул. Строителей, 32. E-mail: kornietsnellia@gmail.com  
ORCID ID 0000-0002-2816-1995

**Олешко Виктор Федорович** – Кафедра акушерства и гинекологии № 3 Национального медицинского университета имени А.А. Богомольца, 03148, г. Киев, ул. В. Кучера, 7. E-mail: docolv@gmail.com  
ORCID ID 0000-0003-2493-2892

## СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

- Абу Халил Ахмад (2009). Роль особенностей метаболизма соединительной ткани в преждевременном разрыве плодных оболочек при недоношенной беременности. Украинский медицинский альманах. 12 (1): 15 – 18.
- Аналіз смертності та наслідків передчасних пологів: від новонародженої дитини до дорослої людини. Частина 2 серії «Передчасні пологи» (2011). 3 турботою про жінку. 3 (24): 26 – 31.
- Антипкин Ю.Г., Давыдова Ю.В. (2012). Основные направления развития перинатальной медицины. Репродуктив. эндокринология. 2: 5 – 7.
- Анфимова М.Р. (2016). Визначення факторів ризику епітеліо-мезенхімального переходу у слизовій оболонці уrogenітального тракту жінок в умовах запального процесу, індукованого *C. trachomatis*, *U. urealyticus* та *M. Genitalium*. Здоров'я жінчини. 6: 144 – 148.
- Бенюк В.О., Щерба О.А. (2013). Особливості функціонального стану слизової оболонки піхви та шийки матки за умов мікст-інфекції. Здоров'я жінчини. 3: 71 – 75.
- Бенюк В.О., Диндар О.А. (2014). Цитокіновий профіль і імуністохімічний стан ендометрію жінок із невиношуванням вагітності на тлі надлишкової маси тіла метаболічного синдрому. Імунологія та алергологія: наука і практика. 4: 33 – 37.
- Венцківська І.В., Страшко І.В., Венцківський К.О., Загородня О.С. (2017). Передчасний розрив плодних оболонок: нові генетичні чинники та можливий патогенез їхньої реалізації. Здоров'я жінчини. 2 (118): 26 – 29.
- Веропотвелян П.Н., Веропотвелян Н.П., Панасенко А.Н., Горук П.С. (2012). Преждевременное излитие околоплодных вод при недоношенной беременности - что делать? Здоровье женщины. 1 (67): 99 – 104.
- Веропотвелян П.Н., Беляя В.В., Веропотвелян Н.П. (2014). Современные клинические подходы к лечению угрожающих преждевременных родов. Здоровье женщины. 3: 78 – 83.
- Веропотвелян Н.П., Цехмистренко И.С., Веропотвелян П.Н., Горук П.С. (2016). Современные методы диагностики и коррекции истмико-цервикальной недостаточности как причины привычного невынашивания беременности: клинич. лекция. Мед. аспекты здоровья женщины. 1: 5 – 13.
- Гурбанова С.Р. (2008). Роль недифференцированной дисплазии соединительной ткани в патогенезе истмико-цервикальной недостаточности. Материалы IV съезда акушеров-гинекологов России. 63 – 64.
- Жабченко І.А., Черненко Т.С., Невишна Ю.В., Похитун М.В. (2011). Особливості вагінального мікробіоценозу у вагітних та його корекція в разі дисбіотичних зсувів. Здоров'я жінчини. 4 (60): 87-89.
- Живецька-Денисова А.А., Воробйова І.І., Ткаченко В.Б. (2012). Передчасні пологи: сучасні підходи щодо їх попередження. Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина. II. 1 (3): 46 – 49.
- Жук С.В. (2010). Преждевременные роды: новые возможности. 3 турботою про жінку. 9 (21): 9 – 11.
- Запорожан В.Н., Гладчук В.И., Мачерета В.Г., Рожковская Н.Н. (2016). Изменения обмена коллагена в ткани внутриматочной перегородки у женщин, страдающих привычным невынашиванием. Репродукт. эндокринология. 4: 32 – 35.
- Игитова М.Б., Сердюк Г.В., Момот А.П., Воробьева Н.В. (2009). Клинико-диагностическое значение С-реактивного белка как маркера системного воспалительного ответа при беременности (обзор литературы). Клініч. лабор. діагностика. 6: 3-8.
- Іванюта С.О. (2012). Передчасні пологи (Клінічна лекція). Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина. II. 1(3): 71 – 75.
- Камінський В.В., Сегедій Л.І., (2011). Цитокінові провідники передчасних пологів при вагітності після запліднення in vitro та переносу ембріонів у порожнину матки. Практична медицина. 4 (XVII): 135 – 145.
- Керимкулова Н.В., Серов В.Н., Никифорова Н.В., Торшин И.Ю. и соавт. (2013). Влияние недифференцированной дисплазии соединительной ткани на исходы беременности и родов: клинические аспекты, морфологические и иммуногистохимические особенности плаценты. Земский врач 3: 28 – 31.
- Коваленко В.Л., Казачков Е.Л., Воробьева Е.Е., Казачкова Э.А. (2009). Характеристика эпителия и внеклеточного матрикса эндометрия при невынашивании беременности ранних сроков, ассоциированном с хроническим эндометритом. Архив патологии. 71 (5): 40 – 43.
- Коровай С.В. (2012). Роль эндотелиальной дисфункции в развитии передчасных пологів. Патологія. 2 (25): 10 – 13.
- Коровай С.В. (2013). Патогенетическое обоснование коррекции эндотелиальной дисфункции у беременных с преждевременными родами. Украинский журнал клінічної та лабораторної медицини. 8 (1): 147 – 150.
- Круть Ю.Я., Пучков В.А., Любомирська К.С. (2014). Передчасний розрив плодних оболонок при недоношеній вагітності. Здоров'я жінчини. 4 (90): 91 – 94.
- Кулаков В.И., Мурашко Л.Е. (2002). Преждевременные роды. – М.: Медицина. – 176 с.
- Лебедева О.П., Пахомов С.П., Калущий П.В. та інш. (2012). Роль Толл-подобных рецепторов врожденного иммунитета в развитии акушерской и гинекологической патологии. Иммунопатология, аллергология, инфектология. 1: 19 – 26.
- Наказ МОЗ України від 03.11.2008 р. № 624 «Про внесення змін до наказу МОЗ України від 15 грудня 2003 року». Клінічний протокол «Невиношування вагітності».
- Наказ МОЗ України від 29.12.2005 № 782 «Про затвердження клінічних протоколів з акушерської та гінекологічної допомоги».
- Пірогова В.І., Місюра А.Г. (2015). Клінічні варіанти перебігу передчасного розриву плодних оболонок. Перинатальні аспекти. Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології. Тернопіль, 2: 147 – 149.
- Посохова С.П., Ніточко К.О. (2011). Перебіг вагітності, пологів та перина-



тальні наслідки у разі передчасного розриву плодових оболонок при недоношеній вагітності. Здоров'я жінчини. 2 (58): 150 – 155.

30. Савченко Т.Н., Новикова Л.И., Дондуп О.М., Протопопова Л.О. (2008). Маркери острої фази запалення при невынашивании беременности в ранние сроки. Российский вестник акушера-гинеколога. 2: 13 – 15.

31. Сайфилдинова Л.М. (2010). Клинико-лабораторная характеристика амниотической жидкости в родах: Дис. ... канд. мед. наук. – Душанбе. – 453 с.

32. Сидельникова В.М., Сухих Г.Т. (2010). Невынашивание беременности: рук. для практикующих врачей. – М.: Мед. информ. агентство. – 536 с.

33. Тихомиров А.Л., Лубнин Д.М. (2008). Привычное невынашивание. М.: 44.

34. Шестопалов А.В., Шульга А.С., Александрова А.А., Ставиский И.М. и соавт. (2012). Показатели метаболизма коллагена I типа в крови женщин при различных вариантах течения беременности. Фундамент. исслед.: науч. журн. 2 (2): 393–398.

35. Яблонь О.С., Власенко Д.Ю. (2015). Toll-подібні рецептори: роль вродженого імунітету у патогенезі передчасних пологів та механізмах ушкодження центральної нервової системи у недоношених дітей. Современная педиатрия. 5 (69): 119–123.

36. Barrutia A, Piercy N. (2013). Connective tissue disease in pregnancy. Clinical Medicine. 13 (6): 580–584.

37. Garite T.J. (2001). Management of premature rupture of membranes. Clin. Perinatol. 28: 837–847.

38. Kurjak A. (2010). Preterm birth – Prediction, prevention, and consequences:

an unmet challenge to perinatal medicine, science and society: the declaration of Dubrovnic. Journal of Maternal-Fetal and Neonatal Medicine. 23: 1286–1287.

39. Mercer, B.M. (2005). Preterm premature rupture of the membranes: current approaches to evaluation and management. Obstet. Gynecol. Clin. North. Am. 32: 411–428.

40. Norman J.E., Marlow N., Messow C.M., Shennan A. et al. (2016). Vaginal progesterone prophylaxis for preterm birth (the OPPTIMUM study): a multicentre, randomized, double-blind trial. Lancet. 387: 2106–2016.

41. Rindjo E, Holmlund U, Sverremark-Ekstrom E, Papadogiannakis N, Scheynius A. (2007). Toll-like receptor – 2 expression in normal and pathological human placenta. Human Pathology 38: 468 – 473.

42. Romero R, Nicolaides K, Conde-Agudelo A. et al. (2012). Vaginal progesterone in women with an asymptomatic sonographic short cervix in the midtrimester decreases preterm delivery and neonatal morbidity; a systematic review and meta analysis of individual patient data. Am. J. Obstet. Gynecol. 206: 1 – 9.

43. Shobokshi A, Shaarawy M. (2002). Maternal serum and amniotic fluid cytokines in patients with preterm premature rupture of membranes with and without intrauterine infection. Int. J. Gynaecol. Obstet. 79 (3): 209. – 215.

44. Smith L.K., Draper E.S., Manktelow B.N., Dorling J.S., Field D.J. et al. (2007). Socioeconomic inequalities in very preterm birth rates. Dis. Child Fetal Neonatal Ed. 92: 11–14.

Статья поступила в редакцию 20.03.2019

## ТЕСТОВІ ЗАПИТАННЯ

(одна або декілька правильних відповідей)

### 1. Передчасний розрив плодових оболонок – це розрив:

- ☐ До початку пологів
- ☐ З початком пологів
- ☐ При відкритті маткового вічка на 3 см
- ☐ При відкритті маткового вічка на 5 см
- ☐ При відкритті маткового вічка на 7 см.

### 2. У патогенезі екстремально ранніх передчасних пологів провідну роль відіграють:

- ☐ Істміко-цервікальна недостатність
- ☐ Гормональний дисбаланс
- ☐ Екстрагенітальна патологія
- ☐ Інфекції пологових шляхів
- ☐ Усе, перелічене вище.

### 3. Передчасні пологи – це пологи у терміні:

- ☐ 22 – 34 тиж
- ☐ 28 – 36 тиж і 6 днів
- ☐ 32 – 36 тиж і 6 днів
- ☐ 22 – 36 тиж і 6 днів.

### 4. Основними причинами ранньої неонатальної смертності новонароджених, що пов'язані з передчасним розривом плодових оболонок, є:

- ☐ Сепсис
- ☐ Гіпоплазія легень
- ☐ Недоношеність
- ☐ Усе, перелічене вище.

### 5. Основні групи факторів ризику спонтанного розриву плодових оболонок при недоношеній вагітності розподіляють на:

- ☐ Материнські
- ☐ Матково-плацентарні
- ☐ Плодові
- ☐ Усі, перелічені вище.

### 6. З інфікуванням якими мікробами пологових шляхів найчастіше пов'язують передчасний розрив плодових оболонок?

- ☐ Мікоплазма
- ☐ Уреаплазма

- ☐ Гарднерелю
- ☐ Асоціацією мікроорганізмів.

### 7. Проміжок часу між розривом плодових оболонок і початком пологової діяльності визначають як:

- ☐ Латентний період
- ☐ Преліментарний період
- ☐ Період передвісників
- ☐ Загрозу передчасних пологів
- ☐ Передчасні пологи, що починаються.

### 8. Розвиток висхідної інфекції при передчасному розриві плодових оболонок зумовлюють:

- ☐ Тривалий безводний проміжок
- ☐ Виражене маловоддя
- ☐ Численні та необгрунтовані піхвові дослідження
- ☐ Глибока недоношеність
- ☐ Усе, перелічене вище.

### 9. Які гістологічні зміни плодових оболонок спостерігаються при їхньому передчасному розриві?

- ☐ Структурна незрілість нижнього сегмента амніона
- ☐ Лейкоцитарна інфільтрація
- ☐ Некроз амніального епітелію
- ☐ Некроз компактної речовини навколо місця розриву
- ☐ Усе, перелічене вище.

### 10. Призначення яких лікарських засобів є патогенетично обгрутованим у вагітних з передчасним розривом плодових оболонок та недоношеною вагітністю у терміні до 34 тиж гестації?

- ☐ Антибіотиків та глюкокортикоїдів
- ☐ Антибіотиків та токолітиків
- ☐ Антибіотиків та донаторів оксиду азоту
- ☐ Антибіотиків та нестероїдних протизапальних засобів
- ☐ Токोलітиків та препаратів мікронізованого прогестерону.



# Сучасні підходи до скринінгу на наявність раку шийки матки

О.А. Бурка<sup>1,3</sup>, Т.М. Тутченко<sup>2,3</sup>

<sup>1</sup>Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, м. Київ

<sup>2</sup>ДУ «Інститут педіатрії, акушерства та гінекології імені академіка О.М. Лук'янової НАМНУ», м. Київ

<sup>3</sup>МЛ ДІЛА, м. Київ

Ураховуючи суттєві зміни у підходах до профілактики раку шийки матки (РШМ), які відбуваються протягом останніх десятиріч, у статті розглянуто поняття первинного, вторинного та третинного рівнів профілактичних заходів щодо онкологічної патології загалом, сутності та мети скринінгових досліджень, вимог до діагностичних тестів, які можуть використовуватись у якості скринінгових.

Детально висвітлені сучасні підходи до цервікального скринінгу як ключової складової вторинної профілактики РШМ, особливостей існуючих скринінгових програм, заснованих на первинному визначенні високоонкогенних штабів вірусу папіломи людини ізольовано та у поєднанні з цитологічним дослідженням.

**Ключові слова:** рак шийки матки, дисплазія, цервікальна інтраепітеліальна неоплазія, вірус папіломи людини, скринінг.

Рак шийки матки (РШМ) є одним з найбільш поширених онкопатологій в усьому світі, яка посідає четверте місце після раку грудної залози, колоректального раку та раку легень [1]. Усього у світі щорічно реєструють 528 000 нових випадків РШМ [1]. Станом на 2012 рік РШМ став причиною смерті 266 000 жінок в усьому світі [1]. В Україні стандартизований показник (відповідно до світового стандарту) захворюваності на РШМ залишається високим і у 2014 р. становив 15,0 на 100 000 жінок [2].

Поширеність РШМ значно варіює у різних географічних регіонах і залежить від сукупності біологічних, культурних та соціально-економічних факторів. Останнім належить ключова роль, оскільки вони найбільшою мірою визначають доступність первинної і вторинної профілактики на державному та індивідуальному рівнях. Найбільший тягар захворюваності і смертності від РШМ продовжує припадати на країни з низьким рівнем доходів [1]. У той самий час розвинені країни за рахунок хорошої організації профілактичних заходів досягли

значного зменшення захворюваності і смертності: так, до 2035 року в Австралії прогнозується повна елімінація РШМ [1, 3].

На сьогодні існують скринінгові програми з виявлення РШМ, у яких у якості первинного тесту використовують цитологію або визначення високоонкогенних штабів вірусу папіломи людини (ВПЛ), або котестинг (цитологія у поєднанні з генотипуванням високоонкогенних штабів ВПЛ) [4]. Велика кількість публікацій, присвячених зіставленню ефективності цих підходів, оптимальній частоті скринінгових візитів у різних вікових групах, викликає у багатьох лікарів відчуття розгубленості.

Тому метою даного огляду є представлення сучасних світових тенденцій вторинної профілактики РШМ, зокрема доступних опцій цервікального скринінгу.

## 1. Місце скринінгу у системі профілактики РШМ

### 1.1 Профілактика РШМ

У медицині **профілактика** (грецьк. «запобіжний») – комплекс науково обґрунтованих заходів для попередження виникнення захворювань та запобігання їхньому розвитку. Профілактичні заходи поділяються на загальногромадські та індивідуальні, а також первинні, вторинні та третинні [5].

У літературі існують певні розбіжності у дефініціях первинної і вторинної профілактики залежно від медичної галузі.

У контексті онкопатології загалом **первинна профілактика** полягає у зменшенні впливу факторів ризику і онкогенних чинників шляхом законодавчої діяльності, просвітницьких заходів щодо модифікації способу життя, вакцинації від онкогенних вірусів [5].

**Вторинна профілактика** захворювань полягає у реалізації скринінгових програм для виявлення передракових станів або ранніх стадій раку, на яких можливе ефективне лікування [5]. Свою ефективність на популяційному рівні довели скринінг на наявність РШМ, раку грудної залози і колоректального раку [6, 7].

Таблиця 1

Рівні профілактики раку шийки матки

Рівень профілактики	Цільова аудиторія	Мета	Заходи	Вікова група
Первинний	Все здорове населення	Попередження впливу онкогенного чинника	Запобігання палінню Статеве виховання Пропаганда моногамних статевих відносин Запобігання ІПСШ	Підлітки, молодь, жінки репродуктивного віку
			Вакцинація	Дівчата та хлопчики 9–15 років
Вторинний	Група ризику з наявності захворювання	Виявлення передраку та ранніх стадій раку Лікування діагностованої патології	Цервікальний скринінг	Після початку статевого життя до 65 років*
Третинний	Діагностика та стадіювання раку	Лікування Попередження прогресії, рецидиву Реабілітація	Гістологічне дослідження Лікування відповідно до стадії	Без обмежень за віком

Примітка. \* – Вік проведення цервікального скринінгу може відрізнятися відповідно до національних клінічних настанов.



**Третинна профілактика** раку має на меті попередження рецидиву захворювання і покращання прогнозу/виживаності пацієнтів [5].

До **первинної профілактики РШМ** належать:

- вакцинація населення від ВПЛ до статевго дебюту,
- санітарно-просвітницька робота щодо факторів ризику (паління),
- статеве виховання (запобігання захворюванням, що передаються статевим шляхом, застосування презервативів, націленість на моногамні статеві відносини) [4, 5].

Як свідчить світовий досвід, провідна роль у первинній профілактиці РШМ належить вакцинації [3, 8].

Основною складовою **вторинної профілактики РШМ** є цервікальний скринінг [5]. Отримані в останні роки дані щодо ролі кофакторів розвитку РШМ на тлі персистенції ВПЛ (хламідійна інфекція, порушення вагінального біоценозу, куріння) дозволяють у перспективі розглядати вплив на них як складову вторинної профілактики [9, 10].

**Третинна профілактика РШМ** полягає у його лікуванні відповідно до стадії розвитку та реабілітації пацієнток (табл. 1).

### 1.2 Скринінг раку шийки матки

Історично саме впровадження експлікативного цитологічного скринінгу (вторинної профілактики) 75 років тому дозволило на 60% знизити смертність від цього захворювання станом на 2000-і роки порівняно з 1950-и [11, 12].

У подальшому розкриття вірусної етіології РШМ уможливило значне підвищення ефективності первинної профілактики за рахунок впровадження вакцин від ВПЛ, а також еволюцію цервікального скринінгу від цитологічного до комбінованого, яка триває до сьогодні [13].

Отже, основною складовою вторинної профілактики РШМ є **цервікальний скринінг**, або **скринінг на наявність РШМ**. Розглянемо це поняття більш детально.

Відповідно до визначення ВООЗ, скринінг – це обстеження групи населення з метою виявлення патологій та захворювань на ранніх стадіях та можливого ризику [14]. **Скринінг на наявність РШМ (цервікальний скринінг)** – це обстеження всіх жінок групи ризику щодо розвитку РШМ, більшість з

яких не має симптомів [5, 11]. Жінкам з аномальними результатами скринінгу необхідно забезпечити подальше спостереження, діагностику та лікування для попередження розвитку раку або відповідне лікування [5, 14].

Необхідно віддавати перевагу організованим програмам скринінгу, розробленим та керованим на державному рівні, з метою забезпечення охоплення більшості жінок групи ризику, а не позаплановому (опортуністичному) скринінгу. Ключовим моментом ефективної скринінгової програми є забезпечення охоплення значної долі жінок із групи ризику [14, 15].

Виходячи із зазначеного вище, до тестів/методів дослідження, які використовуються у програмах скринінгу, у тому числі на наявність РШМ, є низка вимог:

- простота використання,
- прийнятність,
- точність визначення досліджуваної патології,
- доступна вартість,
- відтворюваність,
- оптимальне співвідношення чутливості та специфічності [14].

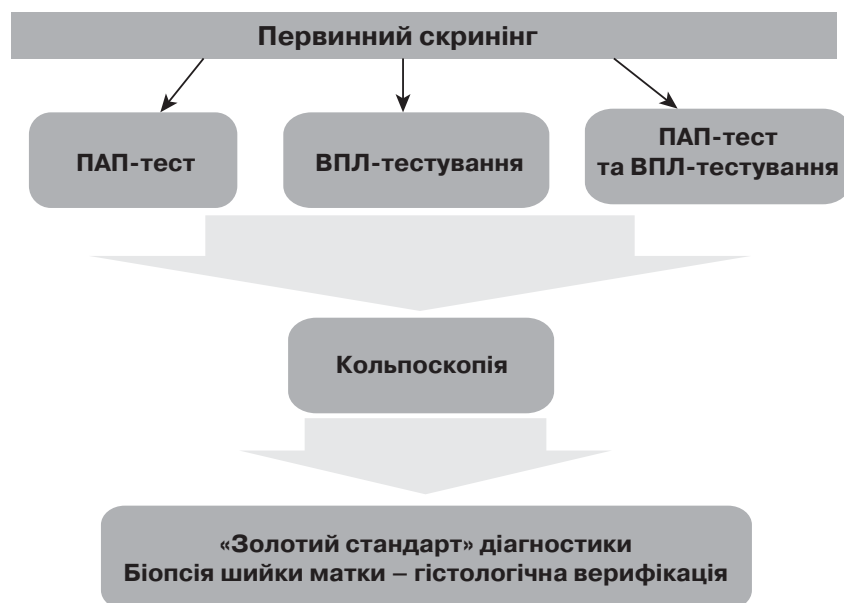
Ці вимоги у поєднанні з поступовим поглибленням розуміння ВПЛ-індукованого патогенезу РШМ і зумовили успішні пошуки найбільш наближеного до ідеального скринінгового тесту для визначення РШМ.

### 2. Еволюція підходів до скринінгу РШМ

Необхідно зазначити, що підходи до цервікального скринінгу у країнах з низьким рівнем доходів принципово відрізняються від таких у розвинених країнах. Так, для перших ВООЗ рекомендує тест з оцтовою кислотою та стратегію лікування на місці (see&treat) [4]. Метод визначення високоонкогенних штамів ВПЛ у матеріалі, отриманому методом самозабору, первинно розроблявся для популяцій з дуже обмеженим доступом до медичних установ [4, 15, 16].

Далі будуть розглянуті сучасні підходи до цервікального скринінгу у країнах Європи та у США.

У програмах цервікального скринінгу використовують цитологічні методи та визначення високоонкогенних штамів ВПЛ, кожний з яких має свої переваги і недоліки, саме в якості скринінгових тестів (мал. 1).



Мал. 1. Варіанти первинних скринінгових тестів у сучасних програмах профілактики РШМ



### 2.1 Цитологічні методи як первинний скринінг на наявність РШМ

Традиційний цитологічний скринінг, впровадження якого свого часу дозволило значно вплинути на смертність від РШМ, на сьогодні вже не відповідає вимогам скринінгового тесту. До недоліків традиційної цитології належать низька відтворюваність та чутливість, пов'язані передусім з якістю клітинного матеріалу (недостатня або надмірна кількість клітин, нашарування та механічне пошкодження клітин, наявність еритроцитів та інших клітин тощо). Чутливість традиційної цитології щодо виявлення тяжких дисплазій (HSIL або CIN II, CIN III) коливається від 30 до 87%, а частота хибно-негативних результатів – від 14 до 33% [17, 18].

#### Цитологічний скринінг із застосуванням рідинної цитології

Упровадження рідинної цитології дозволило подолати більшість недоліків традиційної цитології і забезпечило додаткові можливості.

Інноваційні технологічні рішення методики SurePath BD значно покращили якість оцінюваного клітинного матеріалу і забезпечили суттєве підвищення чутливості дослідження – до 71,4–95% [19].

У дослідженні Díaz-Rosario (1999) рідинна цитологія підвищувала частоту виявлення дисплазій легкого ступеня (LSIL) на 47%, а більш тяжких інтраепітеліальних уражень – на 116% порівняно з традиційною цитологією [20].

Основними перевагами рідинної цитології (технологія SurePath BD) є:

- отримання одношарових клітинних препаратів, вільних від слизу та елементів запалення;
- мінімізація впливу зовнішніх факторів (помилки фіксації, зберігання) та стандартизація приготування, фарбування препарату;

- зниження частоти отримання неінформативних результатів та необхідності повторних досліджень;
- можливість одночасно визначати ВПЛ та інфекції, що передаються статевим шляхом, або додатково дозаводити ці дослідження протягом 14 днів від забору (мал. 2).

### 2.2 ВПЛ-дослідження як первинний скринінг на наявність РШМ

Доцільність визначення високоонкогенних штамів ВПЛ як первинного скринінгового тесту ґрунтується на доведеному факті їхньої участі у патогенезі РШМ [13]. Отже, наявність високоонкогенних штамів ВПЛ дозволяє формувати групу ризику щодо розвитку РШМ для подальшого посиленого обстеження та спостереження, а їхня відсутність – з великою мірою впевненості прогнозувати відсутність ризику передракових станів та РШМ протягом декількох наступних років і збільшувати інтервал між скринінговими обстеженнями. Крім того, ВПЛ-тести є високочутливими (чутливість 66–95%), добре відтворюваними, матеріал для їхнього проведення можна отримувати методом самозабору [21, 22].

У той самий час на підставі ВПЛ-тестування неможливо відрізнити транзиторну форму ВПЛ-інфекції від персистентної, що може призводити до обстежень великої кількості здорових жінок [21, 22].

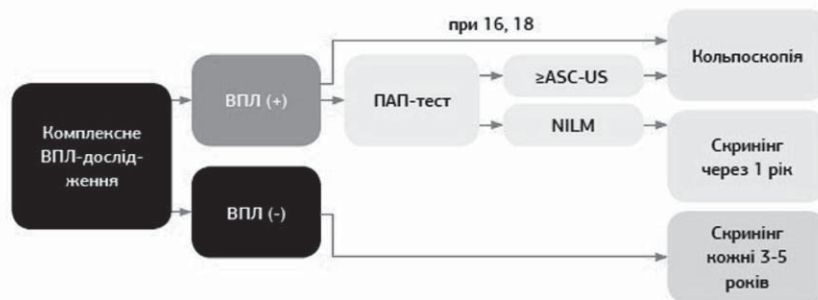
Об'єднані дані рандомізованих досліджень, проведених у Європі, продемонстрували здатність негативного результату тестування на високоонкогенні штами ВПЛ прогнозувати більш довгий (3–5 років) безпечний інтервал між скринінговими дослідженнями [16].

Дослідження, проведені протягом останніх 15 років, переконливо довели перевагу визначення високоонкогенних штамів ВПЛ для виявлення тяжких дисплазій порівняно з рідинною цитологією [23].

У 2018 році були опубліковані результати обсерваційного дослідження, проведеного у Великій Британії з участю 578 547 жінок, які за національною скринінговою програмою проходили тестування на високоонкогенні штами ВПЛ з подальшим сортуванням (triage) за допомогою рідинної цитології (мал. 3.). При цьому жінок з позитивним результатом ВПЛ-тестування викликали на дообстеження (кольпоскопія) раніше, незважаючи на відсутність патології за результатами ПАП-тесту. Результати дослідження продемонстрували, що тактика раннього дообстеження жінок з позитивним тестом на високоонкогенні штами ВПЛ дозволила виявити значно більше тяжких дисплазій порівняно з результатами рідинної цитології (відношення шансів 1,49 для CIN II (95%ДІ: 1,43–1,55), для CIN III – 1,44 (95%ДІ: 1,36–1,51), для РШМ – 1,27 (95%ДІ: 0,9–1,63) [24].

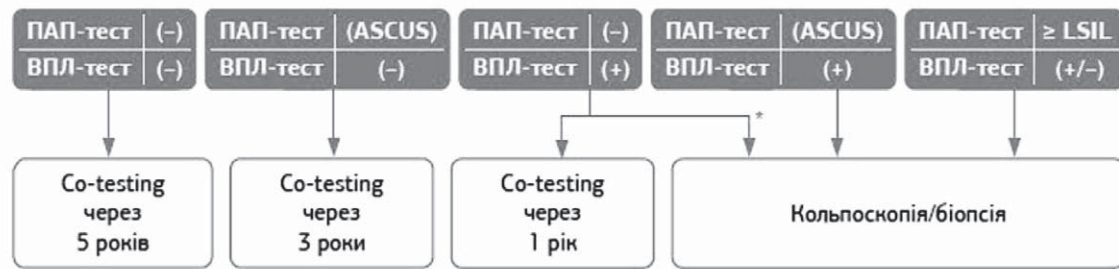


Мал. 2. Спектр можливостей ПАП-тесту методом рідинної цитології



Мал. 3. Менеджмент пацієнток залежно від результату первинного ВПЛ-скринінгу (American Cancer Society (ACS) та American Society for Colposcopy and Cervical Pathology (ASCCP), 2012; American Society of Clinical Pathology (ASCP), 2012; US Preventive Services Task Force (USPSTF), 2018; American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG), 2016)





Мал. 4. Менеджмент пацієнток залежно від результатів комбінованого скринінгу (co-test) за рекомендаціями ASCCP 2012

Таблиця 2

Вікові групи та частота обстежень відповідно до рекомендацій ACOG, ASCCP та USPSTF

Первинний скринінговий метод	ACOG (2019)*	ASCCP (2012)**	USPSTF (2018)***
Цитологія	Кожні 3 роки	Кожні 3 роки	Кожні 3 роки
Цитологія + ВПЛ-тест	Кожні 5 років, вік 30–65	Кожні 5 років, вік 30–65	Кожні 5 років, вік 30–65
ВПЛ-тест	Кожні 3 роки, вік >25	Кожні 3 роки, вік >25	Кожні 5 років, вік 30–65

Примітки: \* – American College of Obstetricians and Gynecologists; \*\* – American Society for Colposcopy and Cervical Pathology

\*\*\* – US Preventive Services Task Force.

### 2.3 ПАП-тест методом рідинної цитології та ВПЛ-дослідження (комбінований скринінг/co-testing) як первинний скринінг на наявність РШМ

За результатами проведених досліджень комбінований скринінг загалом сприяє підвищенню частоти виявлення CIN III, Adenocarcinoma in situ та інвазивного раку на 5% порівняно з тільки тестуванням на високоонкогенні штами ВПЛ [25]. Проте на сьогодні немає доказів, що комбінований скринінг забезпечує зниження частоти РШМ та смертності від нього порівняно з тільки ВПЛ-тестуванням [26].

Підхід комбінованого скринінгу включений до рекомендацій Американського товариства кольпоскопії та цервікальної патології 2012 року. Менеджмент пацієнток за результатами такого первинного скринінгу представлений на мал. 4.

### 3. Приклади існуючих програм скринінгу на наявність РШМ із застосуванням генотипування на високоонкогенні штами ВПЛ та рідинної цитології

Розглянемо останні рекомендації трьох провідних організацій, які визначають курс еволюції цервікального скринінгу у розвинених країнах: Американського коледжу акушерства і гінекології (ACOG), Американського товариства кольпоскопії та цервікальної патології (ASCCP) та US Preventive Services Task Force (USPSTF) [27–29].

Загальною рисою змін підходів до цервікального скринінгу є перехід від первинного цитологічного тесту з подальшим сортуванням за допомогою визначення високоонкогенних

штамів ВПЛ до первинного ВПЛ-тестування з подальшим сортуванням за допомогою цитології [30]. Вікові групи та частота обстежень відповідно до рекомендацій зазначених професійних товариств представлена у табл. 2.

Вік початку скринінгу з первинним тестуванням на ВПЛ (25–30 років), кратність скринінгових обстежень (кожні 3 або 5 років) відрізняються у національних клінічних настановах різних країн залежно від даних про вікову структуру населення, поширеність різних високоонкогенних штамів ВПЛ, охоплення населення вакцинацією, особливостей системи охорони здоров'я та інших факторів [30].

Необхідно пам'ятати, що результати скринінгового обстеження не є діагнозом, наявність патології шийки матки за умови аномального результату цервікального скринінгу незалежно від тестів, на яких він базувався, підтверджується за допомогою методів діагностики: кольпоскопії, різні види біопсії.

#### МЛ ДІЛА забезпечує можливості сучасного скринінгу на наявність РШМ:

- ПАП-тест методом рідинної цитології (технологія SurePathBD),
- ВПЛ, комплексне генотипування ДНК 28 типів у напівкількісному форматі методом REAL TIME ПЛР,
- Co-test – ПАП-тест методом рідинної цитології (технологія SurePathBD) + ВПЛ, комплексне генотипування ДНК 28 типів у напівкількісному форматі методом REAL TIME ПЛР.



Мал. 5. Можливості сучасного скринінгу на наявність РШМ від МЛ ДІЛА



## Современные подходы к скринингу на наличие рака шейки матки

О.А. Бурка, Т.Н. Тутченко

Учитывая существенные изменения в подходах к профилактике рака шейки матки (РШМ), которые происходят в течение последних десятилетий, в статье рассмотрено понятие первичного, вторичного и третичного уровней профилактических мероприятий по онкологической патологии в общем, сущности и цели скрининговых исследований, требованиям к диагностическим тестам, которые могут использоваться в качестве скрининговых.

Подробно освещены современные подходы к цервикальному скринингу как ключевой составляющей вторичной профилактики РШМ, особенностям существующих скрининговых программ, основанных на первичном определении высокоонкогенных штаммов вируса папилломы человека изолированно и в сочетании с цитологическим исследованием.

**Ключевые слова:** рак шейки матки, дисплазия, цервикальная интраэпителиальная неоплазия, вирус папилломы человека, скрининг.

## Current approaches to screening for cervical cancer

O.A. Burka, T.M. Tutchenko

Considering the significant changes in approaches to the prevention of cervical cancer that have taken place over the past decades, the article considers the concept of primary, secondary and tertiary levels of preventive measures on cancer pathology in general, the nature and purpose of screening studies, the requirements to diagnostic tests that can be used as a screening.

The modern approaches to cervical screening as a key component of secondary prevention of cervical cancer, the features of existing screening programs based on the initial determination of highly oncogenic strains of human papillomavirus virus alone and in combination with cytological research are considered in detail.

**Key words:** cervical cancer, dysplasia, cervical intraepithelial neoplasia, human papillomavirus, screening.

## Сведения об авторах

**Бурка Ольга Анатольевна** – Кафедра акушерства и гинекологии № 1 Национального медицинского университета имени А.А. Богомольца, МЛ ДИЛА, 01042, г. Киев, ул. Чигорина, 2. E-mail: olga.burka@dila.com.ua

ORCID: 0000-0003-0133-9885

**Тутченко Татьяна Николаевна** – ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии имени академика А.Н. Лукьяновой НАМН Украины», МЛ ДИЛА, 01042, г. Киев, ул. Чигорина, 2

## СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Vu M., Yu J., Awolude O.A., & Chuang L. (2018). Cervical cancer worldwide. Current problems in cancer.
2. Жилка Н.Я. та Т.В. Зайкова. Сучасні підходи до профілактики раку шийки матки // Україна. Здоров'я нації. 4 (2014): 53–56.
3. Hall M.T., Simms K.T., Lew J.B., Smith M.A., Brotherton J.M., Saville M., ... & Canfell K. (2019). The projected timeframe until cervical cancer elimination in Australia: a modelling study. The Lancet Public Health, 4(1), e19–e27.
4. Alder, Susanna. Prevention of cervical cancer in countries with high and low incidence of the disease. Inst för kvinnors och barns hälsa/Dept of Women's and Children's Health, 2018.
5. Forman D., Bauld L., Bonanni B., Brenner H., Brown K., Dillner J., ... & Storm H. (2018). Time for a European initiative for research to prevent cancer: a manifesto for Cancer Prevention Europe (CPE). Journal of cancer policy.
6. P. Basu, A. Ponti, A. Anttila, et al. Status of implementation and organization of cancer screening in The European Union Member States-Summary results from the second European screening report, Int. J. Cancer 142 (1) (2018) 44–56.
7. H. Brenner, C. Stock, M. Hoffmeister, Effect of screening sigmoidoscopy and screening colonoscopy on colorectal cancer incidence and mortality: systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials and observational studies, BMJ 348 (2014) g2467.
8. Brotherton J.M., & Bloem P.N. (2018). Population-based HPV vaccination programmes are safe and effective: 2017 update and the impetus for achieving better

- global coverage. Best practice & research Clinical obstetrics & gynaecology, 47, 42–58.
9. Association between Bacterial Vaginosis and Cervical Intraepithelial Neoplasia: Systematic Review and Meta-Analysis.2012.
10. Karim S., Souho T., Benlemlih M., & Bennani B. (2018). Cervical cancer induction enhancement potential of Chlamydia trachomatis: A systematic review. Current microbiology, 75(12), 1667–1674.
11. IARC. IARC handbooks of cancer prevention. Vol. 10. Cervix cancer screening. Lyon, France: IARC; 2005.
12. National Cancer Institute; Chasan R, Manrow R. Cervical cancer. <https://report.nih.gov/nihfactsheets/viewfactsheet.aspx?csid=76>. Accessed February 14, 2019.
13. Munoz N., Castellsagué X., de González A.B., & Gissmann L. (2006). HPV in the etiology of human cancer. Vaccine, 24, S1–S10.
14. Holland W., S. Stewart, and C. Masseria. Основы политики. Скрининг в Европе. No. EUR/05/5065809. Всемирная организация здравоохранения. Европейское региональное бюро, 2006.
15. [https://www.who.int/cancer/detection/cervical\\_cancer\\_screening/en/](https://www.who.int/cancer/detection/cervical_cancer_screening/en/)
16. Pimple S., Mishra G., & Shastri S. (2016). Global strategies for cervical cancer prevention. Current Opinion in Obstetrics and Gynecology, 28(1), 4–10.
17. American College of Obstetricians and Gynecologists. ACOG Practice Bulletin No. 99: management of abnormal cervical cytology and histology. Obstet Gynecol. 2008;112:1419–1444.
18. Hartmann K, Hall SA, Nanda K, et al. Systematic Evidence Review Number 25: Screening for Cervical Cancer. Rockville,

- MD: US Department of Health and Human Services. <http://www.ahrq.gov/downloads/pub/prevent/pdfser/cervcancer.pdf>. Accessed February 10, 2011.
19. Gibb, Randall K., and Mark G. Martens. «The impact of liquid-based cytology in decreasing the incidence of cervical cancer». Reviews in Obstetrics and Gynecology 4.Suppl 1 (2011): S2.
20. Diaz-Rosario LA, Kabawat SE. Performance of a fluid-based, thin-layer Papanicolaou smear method in the clinical setting of an independent laboratory and an outpatient screening population in New England. Arch Pathol Lab Med.1999;123:817–821.
21. Sasieni P, Castanon A. NHSCSP Audit of Invasive Cervical Cancer:National Report 2009-2013. <http://www.wolfson.qmul.ac.uk/images/pdfs/nhscsp-audit-invasive-cervical-cancer-Feb-2014.pdf>
22. Castanon A, Landy R, Sasieni P. By how much could screening by primary human papillomavirus testing reduce cervical cancer incidence in England?J Med Screen 2017;24:110–2.
23. Melnikow J., Henderson J.T., Burda B.U., Senger C.A., Durbin S., & Weyrich M.S. (2018). Screening for cervical cancer with high-risk human papillomavirus testing: updated evidence report and systematic review for the US Preventive Services Task Force. Jama, 320(7), 687–705.
24. Melnikow J., Henderson J.T., Burda B.U., Senger C.A., Durbin S., & Weyrich M.S. (2018). Screening for cervical cancer with high-risk human papillomavirus testing: updated evidence report and systematic review for the US Preventive Services Task Force. Jama, 320(7), 687–705.

25. Schiffman M., Kinney W.K., Cheung L.C., Gage J.C., Fetterman B., Poitras N.E., ... & Katki H.A. (2017). Relative performance of HPV and cytology components of cotesting in cervical screening. JNCI: Journal of the National Cancer Institute, 110(5), 501–508.
26. Castle P., Feldman S., & Perkins R.B. (2018). The Next Generation of Cervical Cancer Screening: Should Guidelines Focus on Best Practices for the Future or Current Screening Capacity?. Journal of lower genital tract disease, 22(2), 91.
27. The American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG). Frequently asked questions. Cervical cancer screening. [www.acog.org/Patients/FAQs/Cervical-Cancer-Screening](http://www.acog.org/Patients/FAQs/Cervical-Cancer-Screening). Accessed February 14, 2019.
28. Saslow D, Solomon D, Lawson HW, et al; American Cancer Society; American Society for Colposcopy and Cervical Pathology; American Society for Clinical Pathology. American Cancer Society, American Society for Colposcopy and Cervical Pathology, and American Society for Clinical Pathology screening guidelines for the prevention and early detection of cervical cancer. Am J Clin Pathol 2012; 137(4):516–542. doi:10.1309/AJCP7GD94EVRJCG
29. US Preventive Services Task Force; Curry SJ, Krist AH, Owens DK, et al. Screening for cervical cancer: US Preventive Services Task Force Recommendation Statement. JAMA 2018; 320(7):674–686. doi:10.1001/jama.2018.10897
30. Salina Zhang B.S., Batur P., & NCMP, C. (2019). Human papillomavirus in 2019: An update on cervical cancer prevention and screening guidelines. Cleveland Clinic journal of medicine, 86(3), 173.

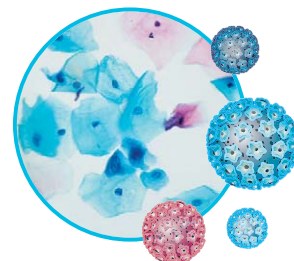
Статья поступила в редакцию 22.03.2019



# СКРИНІНГ РАКУ ШИЙКИ МАТКИ з МЛ ДІЛА



## Найкращі пропозиції від МЛ ДІЛА



### Co-test

ОДНОЧАСНО

ПАП-тест м-д РЦ  
+  
ВПЛ-тест

### Reflex-test

ДОЗАМОВЛЕННЯ

ПАП-тест м-д РЦ  
→ дозамовлення  
протягом 14 днів  
з віали  
ВПЛ-тесту\*

\* та/або 7 ІПСШ

### 3 в 1 test

ОДНОЧАСНО

ПАП-тест м-д РЦ  
+  
ВПЛ-тест  
+  
7 ІПСШ

- ПАП-тест методом рідинної цитології (технологія SurePath BD)
- ВПЛ, Комплексне генотипування ДНК в напівкількісному форматі методом REAL TIME:  
19 високоонкогенних 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 52, 56, 58, 59, 26, 51, 53, 66, 68, 69, 73, 82  
та 9 низькоонкогенних: 6, 11, 40, 42, 43, 44, 54, 61, 71.
- Скринінг 7 ІПСШ: Trichomonas vaginalis, Chlamydia trachomatis, Mycoplasma hominis,  
Mycoplasma genitalium, Neisseria gonorrhoeae, Ureaplasma urealyticum., Ureaplasma parvum



# Онкологія в акушерстві – міф чи реальність?

В.Л. Дронова<sup>1</sup>, О.І. Дронов<sup>1,2,3</sup>, О.М. Мокрик<sup>1</sup>, Л.О. Рошніна<sup>1,2,3</sup>, Ю.П. Бакунець<sup>1,3</sup>

<sup>1</sup>ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка О.М. Лук'янової Національної академії медичних наук України», м. Київ

<sup>2</sup>Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, м. Київ

<sup>3</sup>Київська міська клінічна лікарня № 10

У цій оглядовій статті наведені епідеміологічні дані щодо частоти, клініки, діагностики і тактики лікування злоякісних новоутворень, уперше виявлених під час даної вагітності, як генітальної, так і екстрагенітальної локалізації. Хірургічне, специфічне або комбіноване лікування здійснюють за принципами мультидисциплінарності зі збереженням даної вагітності на підставі канадського та європейських гайдлайнів (ESMO). У публікації представлені власні клінічні випадки.

**Ключові слова:** злоякісні новоутворення, уперше виявлені під час вагітності; генітальні та екстрагенітальні форми раку; лікування на тлі вагітності з її збереженням.

Поява перших вагітних з встановленим діагнозом злоякісного захворювання під час даної вагітності спонукала до внесення змін до Статуту ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка О.М. Лук'янової НАМН України», що дозволило надавати допомогу онкологічним хворим.

Слід зазначити, що всі 37 оперативних втручань були виконані у відділенні вагітним з вперше виявленим онкологічним захворюванням під час даної вагітності, зі збереженням цієї вагітності, у період з 2014 до 2018 р. Це багато чи мало?

Згідно з даними Всесвітньої Організації Охорони Здоров'я за 2017 р., вперше виявлені під час даної вагітності онкологічні захворювання діагностують з наступною частотою [2, 3, 4]:

- рак шийки матки – 1,2 на 10 000 вагітних (0,17–4,1%);
- рак ендометрія – 1,0 на 1000 вагітних;
- рак яєчників – 1,0 на 25 000 вагітних (5,5%);
- рак грудної залози – 1,0 на 3000 вагітних (0,03–0,3%);
- вагітність на тлі раніше виявленого раку грудної залози (0,78–3,8%);

- рак шлунка – 1,0 на 1000 вагітностей (0,1%);
- рак печінки – 1,0 на 100 000 вагітних;
- пухлини підшлункової залози на тлі вагітності – усього в світі до 2015 р. описано лише 25 випадків, але це без урахування 2 наших клінічних випадків;

- колоректальний рак і вагітність – 0,002%;
- злоякісні новоутворення нирки на тлі вагітності – 5,4%;
- меланома шкіри під час вагітності – 1,9%;

У відділенні «Оперативної гінекології» з 2014 до 2018 р. отримали спеціальне (хірургічне та комбіноване) лікування 37 вагітних з уперше виявленим онкологічним захворюванням під час даної вагітності.

Надання онкологічної допомоги вагітним з вперше виявленим онкологічним захворюванням під час даної вагітності закріплено за відділенням та регламентується відповідним Наказом ДУ «ІПАГ ім. акад. О.М. Лук'янової НАМН України».

За нозологічними формами вперше виявлених під час вагітності онкологічних захворювань пацієнток розподілили наступним чином:

- рак яєчників – 20 вагітних (54,05%);
- рак шийки матки – 6 вагітних (16,2%);
- рак грудної залози – 4 вагітні (10,8%);
- рак нирки – 3 вагітні (8,1%);

- злоякісні пухлини підшлункової залози – 2 вагітні (5,4%);

- меланома шкіри – 1 вагітна (2,7%);

- !!! колоректальний рак – 1 вагітна (2,7%).

Тактика ведення вагітної з вперше виявленим онкологічним захворюванням під час даної вагітності вироблялась індивідуально на підставі проведення мультидисциплінарного консилиуму у складі 3 спеціалістів (онколога, онкогінеколога та радіолога) після ретельної діагностики та морфологічної верифікації пухлини. Протокол мультидисциплінарного консилиуму наведений у додатку.

Під час визначення тактики ведення вагітної з вперше виявленим злоякісним новоутворенням під час даної вагітності (гінекологічні форми раку) були використані Рекомендації Європейської Спільноти Медичної Онкології (ESMO) [1].

## І. Рак яєчників і вагітність

При **стадіях ІА, G2, G3, ІВ, ІС, ІА** рекомендовано виконувати аднексектомію, оментумектомію, лімфаденектомію, апендектомію (лише у разі мукозних пухлин); проведення неoad'ювантної хіміотерапії. Проведення радикальної операції під час або після розродження [5, 6].

При **стадії вище** – проведення неoad'ювантної хіміотерапії до моменту життєздатності плода [7, 8, 9, 10].

## ІІ. Рак шийки матки, асоційований з вагітністю

За даної онкологічної патології тактика ведення пацієнтки визначається терміном вагітності, у якому виявлено захворювання [11]. Так, при **терміні вагітності до 22–25 тиж:**

– **стадія І А1** – передбачає виконання операції конізації шийки матки [12];

– **стадії І А2, І В1** (розмір пухлини не перевищує 2 см і відсутнє ураження регіонарних лімфатичних вузлів) – передбачає виконання простої трахелектомії та / або розширеної конізації;

– **стадія І В1** (розмір пухлини перевищує 2 см і відсутнє ураження регіонарних лімфатичних вузлів) – передбачає проведення курсів неoad'ювантної хіміотерапії чи виконання трахелектомії з лімфаденектомією [13, 14, 15];

– **стадія І В2 і стадії ІІ, ІІІ, ІV** – рекомендовано проведення неoad'ювантної хіміотерапії (на основі препаратів платини, інколи у комбінації з паклітакселом). Курс терапії проводять з інтервалом у 3 тиж до терміну життєздатності плода, з подальшим лікуванням у післяпологовий період. Останній курс хіміотерапії проводять не пізніше ніж за 3 тиж до передбачуваної дати розродження [16, 17].

При **терміні вагітності після 22–25 тиж** – виконання тазової та парааортальної лімфаденектомії.

**І А2, І В1 стадії** (розмір пухлини не перевищує 2 см і відсутнє ураження регіонарних лімфатичних вузлів) – передбачено проведення курсів неoad'ювантної хіміотерапії до моменту життєздатності плода та розродження з подальшим лікуванням. Алгоритм надання високоспеціалізованої перинатальної допомоги за наявності раку шийки матки, асоційованого з вагітністю, наведений в табл. 1.



Таблиця 1

Алгоритм надання високоспеціалізованої допомоги за наявності раку шийки матки, асоційованого з вагітністю



### III. Рак вульви, асоційований з вагітністю

Якщо виявлена пухлина не супроводжується регіонарною лімфаденопатією – передбачається виконання радикальної вульвектомії з білатеральною лімфаденектомією.

За наявності пухлини з регіонарною лімфаденопатією (від 8 мм до 2 см) – передбачається виконання радикальної вульвектомії з білатеральною лімфаденектомією та проведення післяопераційної радіотерапії, яка повинна бути завершена не пізніше ніж за 6–8 тиж до передбачуваної дати розродження.

У тому випадку, коли діагноз встановлено після 36 тиж (у зв'язку з посиленням васкуляризації матки та органів малого таза у III триместрі), лікування має бути відтерміновано на післяпологовий період.

### IV. Рак грудної залози, асоційований з вагітністю

Європейська Спільнота Медичної Онкології (ESMO) вважає, що на сьогодні відсутні дані, які могли б засвідчити різницю у прогнозі у вагітних та невагітних жінок з раком грудної залози, та не рекомендують переривання вагітності у даній клінічній ситуації, незалежно від ER-статусу пухлини.

Національна Загальна Онкологічна Мережа США (NCCN) не рекомендує переривання вагітності шляхом аборту ні у разі раку грудної залози, асоційованого з вагітністю, ні у разі вагітності після перенесеного раку грудної залози, особливо у жінок з початковими стадіями захворювання.

Згідно з Рекомендаціями Спільноти Акушерів і Гінекологів Канади (SOGC), які не поновлювались з 2002 року (!), зазначено, що, урахувавши зіставлення показника виживаності у жінок з раком грудної залози, асоційованим з вагітністю, та у невагітних пацієнток з раком грудної залози (хворі рандомізовані за віком та стадією захворювання), відсутні переконливі докази, на підставі яких можна рекомендувати переривання вагітності шляхом абортів.

Алгоритм тактики ведення пацієнток з раком грудної залози, діагнованим під час даної вагітності, наведений у табл. 2.

У Великій Британії дану патологію виявляють з частотою 1,3–2,4 випадки на 10 000 живонароджених.

Коли рак грудної залози діагностують у віці  $\leq 30$  років, 10–20% випадків можуть бути асоційовані з вагітністю або розвиватись протягом першого року після пологів [18].

П'ятирічна виживаність становить 80%.

### Дігностика:

- виконання пункційної біопсії під контролем ультразвукового дослідження (УЗД) з наступним гістологічним, а не цитологічним дослідженням, позаяк проліферативні зміни, які відбуваються на тлі вагітності, роблять її недостовірною;
- визначення рівня онкомаркерів СА 15-3, СЕА, СА 125 не використовують на початкових стадіях раку грудної залози – вони можуть бути хибними під час вагітності;
- обов'язковим є виконання УЗД печінки!
- у разі необхідності – проведення магнітно-резонансної томографії (МРТ) грудних залоз з внутрішньовенним посиленням;
- незважаючи на небажаність виконання рентгенологічних досліджень при вагітності, у даному випадку Рєграфія органів грудної порожнини обов'язкова!

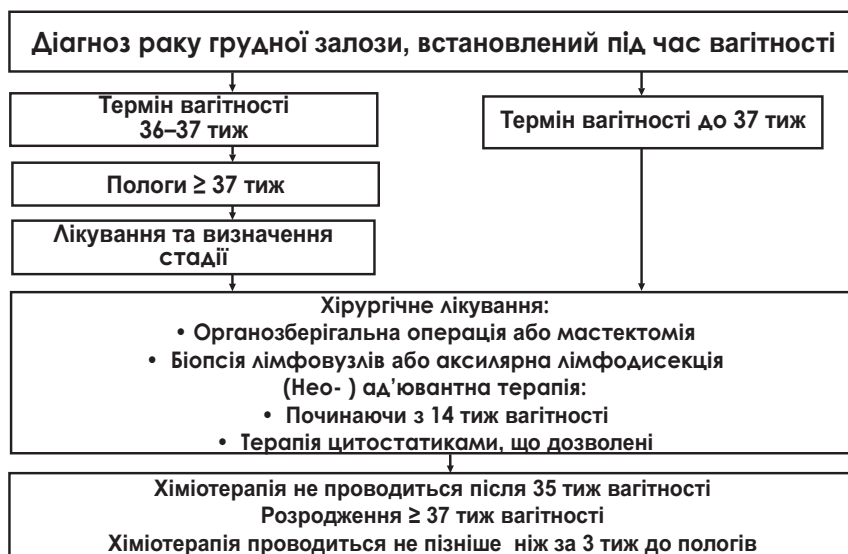
### Лікування:

- хірургічне лікування, включаючи локорегіональний кліренс, можна проводити у всіх триместрах [19];
  - об'єм хірургічного втручання визначається розміром пухлини, стадією захворювання та терміном вагітності на мультидисциплінарному консиліумі;
  - хіміотерапевтичне лікування за стандартними протоколами у II та III триместрах вагітності (у I – протипоказане у зв'язку з ембріотоксичністю) [20, 23, 24];
  - променева терапія протипоказана до розродження;
  - протипоказані до застосування під час вагітності тамоксифен та трастузумаб [21, 22, 25];
  - розродження через 2–3 тиж після останнього сеансу хіміотерапії, при доношеній вагітності [26, 27, 28, 29].
- Можливий розгляд плану ведення пологів з їхньою індукцією [30].

З метою профілактики респіраторного дистрес-синдрому (РДС) можливе застосування кортикостероїдів.



## Лікування за наявності раку грудної залози, асоційованого з вагітністю



Гайдлайн 03.2011 р. Рекомендації Королівського коледжу акушерів-гінекологів (Велика Британія).

**Лактація**

Немає жодних доказів того, що грудне вигодовування збільшує ризик рецидиву у жінок, у яких завершено лікування раку грудної залози.

Лише результати одного дослідження продемонстрували, що грудне вигодовування сприяє кращій виживаності після його завершення (рівень доказовості 2+).

**V. Рак шлунка та вагітність**

Згідно з доступним літературним джерелам, усього в світі зареєстровано 140 випадків раку шлунка під час вагітності (у Японії – 137). Частота, з якою діагностують дану патологію, становить 0,025–0,1% від усіх вагітностей. У країнах Азії – 1 випадок на 1000 вагітностей.

За даними літератури [31], яка сконцентрована, зокрема, в Японії, розрахункова частота даного захворювання становить 0,016% від усіх вагітностей. Карциному шлунка рідко виявляють у пацієнтів молодше 40 років.

У багатьох випадках рак шлунка, вперше виявлений під час вагітності, діагностують не на початковій стадії, тому лише від 45% до 56% пацієнтів проходять хірургічну резекцію. Це зумовлено наступними причинами:

- частота інфікування *Helicobacter pylori* у вагітних значно вище порівняно з невагітними (26,6% проти 11%);
- окрім того, під час вагітності знижується секреція соляної кислоти, в той час як продукція слизу – підвищується;
- гістаміназа, яка продукується плацентою, інактивує функцію гістаміну, та, як наслідок, у пацієнта відсутні симптоми, притаманні для загострення, спричиненого раковою виразкою.

Згідно з даними мета-аналізу, проведеного у Японії, виявлено, що лише 47,5% пацієнтів отримали хірургічне лікування. Серед пацієнтів, які перенесли гастректомію, рівень госпітальної смертності становив 22,7%, а показник 3-річної виживаності – 21,1%.

**Клініка**

Неспецифічні шлунково-кишкові симптоми:

- біль в епігастрії;
- нудота;
- блювання;

- симптом «швидкого насичення»;
- анемія;
- зниження маси тіла.

Саме тому у випадку вагітної жінки з постійним шлунково-кишковим дискомфортом, втратою маси тіла на тлі постійного блювання після 20 тиж гестації диференціальна діагностика має проводитись щодо раку шлунка з виконанням швидкого ендоскопічного оцінювання.

**Діагностика:**

- фіброезофагогастроуденоскопія (ФЕГДС) з прицільною біопсією;
- МРТ органів черевної порожнини з внутрішньовенним посиленням;

**Лікування:**

- при терміні вагітності до 22 тиж – переривання вагітності з подальшим лікуванням;
- при терміні вагітності після 22 тижнів – проведення хімотерапевтичного лікування до моменту життєздатності плода. Стандартна схема хімотерапії відсутня;
- питання про оперативне лікування розглядається виключно у II триместрі.

**Об'єм оперативного втручання**

Радикальна тотальна гастректомія з виконанням лімфодисекції D2.

**VI. Рак печінки та вагітність**

Частота, з якою виявляють дану патологію, становить 1 випадок на 100 000 вагітностей серед жінок, які проживають в Африці та Азії. Гепатоцелюлярну карциному (ГЦК) під час вагітності діагностують вкрай рідко. У світі, відповідно до огляду літератури Pub Med, з моменту першого повідомлення Родді у 1957 році зареєстровано усього 48 випадків [32].

Гепатоцелюлярна карцинома під час вагітності має гірший прогноз, ніж у невагітних (річна виживаність становить лише 23%). Це зумовлено двома причинами:



- підвищенням рівня естрогенів під час вагітності, які прискорюють процеси проліферації при ГЦК (прискорення мітозу гепатоцитів, посилення гіперваскуляризації, підвищення рівня вільних радикалів);
- зниженням рівня гуморального імунітету.

У 42% випадків гепатоцелюлярна карцинома супроводжується перинатальними втратами.

В африканській або азіатській расі, особливо серед китайців, вірусний гепатит В та вживання ін'єкційних наркотиків є основною етіологією гепатоцелюлярної карциноми під час вагітності.

#### Фактори ризику розвитку ГЦК під час вагітності:

- раннє менархе;
- вживання ін'єкційних наркотичних речовин;
- сексуальна багатоплановість;
- ризик зростає з паритетом, особливо у жінок з внутрішньопечінковим холестазом під час попередніх вагітностей;
- сімейний анамнез гепатоцелюлярної карциноми (наявність даного захворювання у родичів першої лінії).

#### Клініка:

- абдомінальний біль (у правому верхньому квадранті);
- зниження маси тіла;
- жовтяниця;
- гепатомегалія;
- мікроангіопатична гемолітична анемія;
- артеріальна гіпертензія (вторинна);
- мікроальбумінурія;
- гіпопротеїнемія;
- низький рівень  $\alpha$ -фетопроїну (AFP);
- високий рівень СА 125.

#### Лікування:

- переривання вагітності у будь-якому терміні;
- виконання резекції печінки – застосування даного методу приведе до 62,5% трирічної виживаності та можливості настання вагітності після лікування.

Згідно з літературними даними, кесарів розтин виконано у 44,82% випадків, а відсоток живонароджених становив усього 58,7%.

#### VII. Пухлини підшлункової залози та вагітність

Випадки поєднання солідної псевдопапілярної неоплазми підшлункової залози та вагітності більшості практикуючих лікарів не відомі, позаяк цю патологію діагностують вкрай рідко. До 2015 р. у світі описано лише 25 випадків неоплазм підшлункової залози при вагітності. У 2017 р. – 27 випадків, 2 з яких є власними клінічними спостереженнями [33].

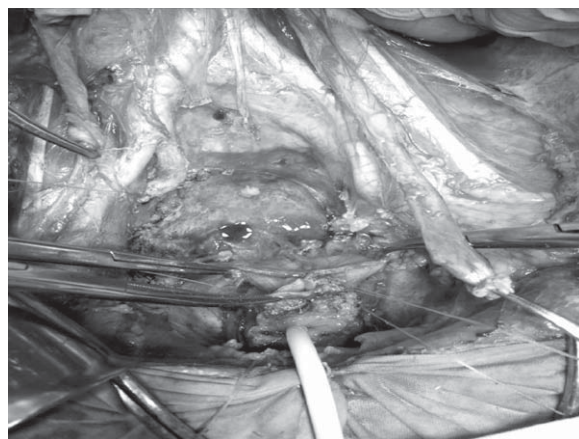
У структурі всіх пухлин підшлункової залози солідна псевдопапілярна неоплазма становить 2,5%, кістозні пухлини – 5% та екзокринні пухлини підшлункової залози – усього 1–2%.

Уперше ця пухлина була описана у 1959 р. Dr. Frantz.

ВООЗ у 1996 р. прийняла назву Solid pseudopapillary neoplasm (SPN), тобто солідна псевдопапілярна неоплазма. Відомо, що у 91,3% випадків дану патологію виявляють у молодих жінок у віці 30–40 років, переважно у азіатів. Частіше локалізується у хвості, хоча може уражати будь-який відділ підшлункової залози.

#### Клініка

У більшості випадків перебігає безсимптомно. Паранеопластичні синдроми виникають рідко. Коли пухлина досягає великих



Мал. 1.

розмірів – це призводить до розвитку симптомів здавлення сусідніх органів (шлунка, дванадцятипалої кишки, позапечінкових жовчних проток). У результаті цього виникають такі симптоми:

- швидке насичення;
- блювання;
- жовтяниця.

Основною скаргою пацієнтів з солідною псевдопапілярною неоплазмою підшлункової залози є біль в епігастральній ділянці, який спостерігається у 84% пацієнтів.

#### Діагностика:

- УЗД органів черевної порожнини;
- МРТ органів черевної порожнини з внутрішньовенним посиленням.

Прицільна біопсія пухлини підшлункової залози з наступним імуногістохімічним дослідженням: експресія білків Cytokeratin pan, Cytokeratin7, Synaptophysin, Chromogranin A, S100. Індекс проліферативної активності може коливатись від 2% до 80% (відсоток клітин, які експресують білок Ki-67). Має сприятливий клінічний перебіг.

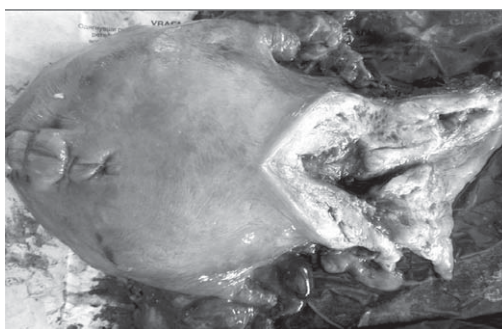
Метастази та рецидиви реєструють у 15% випадків, переважно у печінці [34, 35].

#### Критерії малігнізації:

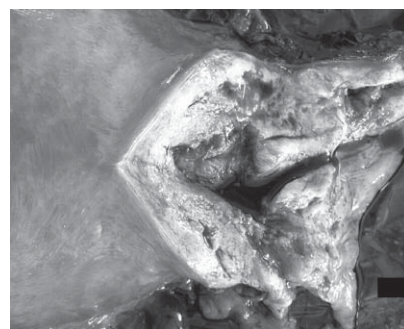
- периневральна інвазія;
- інвазія судин;
- проростання у тканину підшлункової залози та сусідні органи.

#### Лікування

Радикальне видалення пухлини та її метастазів (за їхньої наявності) у II триместрі. Після повного видалення пухлини у більш ніж 95% пацієнтів спостерігається повне одужання [36].

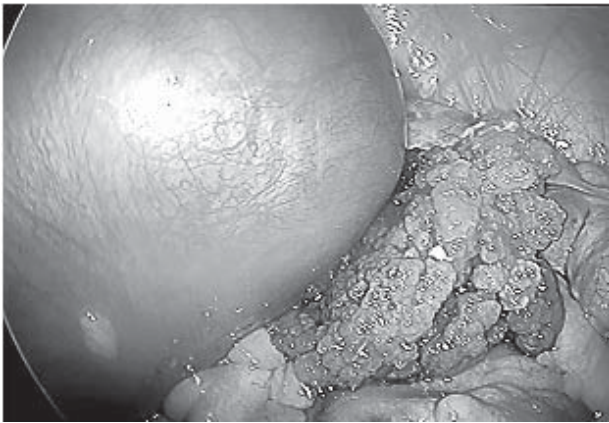


Мал. 2.



Мал. 3.





Мал. 4

Місцеве поширення або дисемінація по очеревині можливі у разі травми черевної порожнини або розриву пухлини.

Навіть у пацієнтів з місцевим поширеним процесом, рецидивами або метастазами відзначають тривалий безрецидивний період після проведеного лікування.

При оперативному лікуванні у III триместрі зростає ризик передчасних пологів. Після досягнення зрілості плода (34 тиж) одномоментно виконують розродження (кесарів розтин) та оперативне втручання з приводу пухлинного процесу підшлункової залози.

У разі розвитку грізних ускладнень [37]: розриву пухлини, кровотечі із пухлини, некрозу пухлини – оперативне лікування проводять у будь-якому терміні вагітності.

#### VIII. Колоректальний рак і вагітність

У першій половині вагітності (до 20 тиж), навіть при життєздатному плоді, якщо встановлено діагноз колоректального раку, рекомендовано переривання вагітності та видалення пухлини.

У разі виявлення даної патології у другій половині вагітності (після 20 тиж) – рекомендовано дострокове розродження у 32–34 тиж вагітності з наступним плановим оперативним лікуванням.

Гістеректомію виконують лише у тих випадках, коли пухлина поширюється на стінку(и) матки та загрожує життя матері та дитини. На жаль, показник виживаності вагітних з встановленим діагнозом колоректального раку під час даної вагітності становить лише від 3 до 12 міс (мал. 1).

#### IX. Рак нирки та вагітність

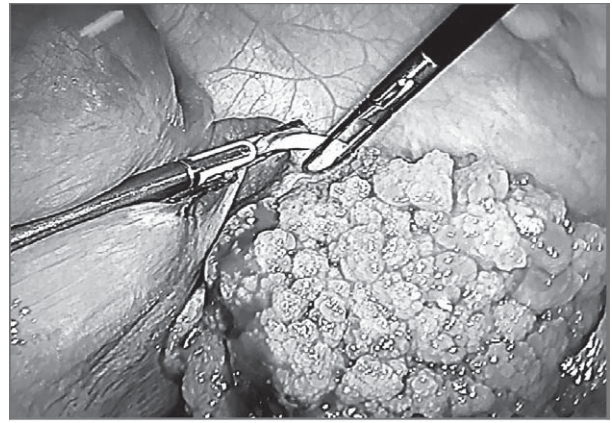
На сьогодні повідомляється про 70 випадків, зареєстрованих під час вагітності. Нирково-клітинна карцинома становить половину від усіх первинних пухлин. Цей вид пухлини становить 3% від усіх злоякісних новоутворень у дорослих. Захворюваність становить 5,4%.

Слід зазначити, що вагітність і рак є єдиними біологічними умовами, у яких антигенна тканина нормально переноситься функціонуючою імунною системою. Під час вагітності не було виявлено імунодефіцитів до антигенів, які переносяться пухлинними клітинами [38].

У більшості випадків біологічна поведінка злоякісних новоутворень не залежить від вагітності, за виключенням невеликої підгрупи гормонально чутливих меланом.

У 1986 р. Уокер і Найт виявили, що найбільш поширеними симптомами карциноми нирок у період вагітності є:

- відчуття важкості (88%);
- біль (50%);
- гематурія (47%);



Мал. 5.

- лихоманка (21%);
- вторинна артеріальна гіпертензія (18%).

«Класична» триада симптомів спостерігається лише у 21% випадків:

- біль або важкість;
- гематурія;
- вторинна артеріальна гіпертензія.

Діагностика має відповідати наступним критеріям:

- вимагає особливого обліку неінвазивних методів;
- якомога меншого опромінення для матері та плода;

#### Діагностика:

- цитологічне дослідження сечі;
- УЗД та МРТ – для ідентифікації, диференціації та попередження радіаційного опромінення плода. Чутливість УЗД становить 85% для пухлин більше 3 см та є більш високою (82% проти 53%) при діаметрі пухлин від 2 см до 3 см порівняно з внутрішньовенною пієлографією. Для визначення функціонального стану контралатеральної нирки використовують її доплерометричну оцінку.

#### Лікування

Усі такі клінічні випадки ведуть виключно за принципом мультидисциплінарності. Більшість неоплазм нирок ростуть повільно: з середнім подвоєнням об'єму – більше 500 днів. Згідно з деяким повідомленнями – 300 днів [39].

Стандартне хірургічне лікування включає: радикальну нефректомію трансперитонеальним доступом з моноблочним видаленням всієї нирки та периферійних лімфатичних вузлів всередині фасції Герота. Можливий як трансперитонеальний, так і екстраперитонеальний доступ – найбільш оптимальний, що зумовлено меншим подразненням матки та як наслідок, меншим числом акушерських ускладнень, у тому числі передчасних пологів. Оптимальними термінами для оперативного лікування є 25–28 тиж вагітності. Або до моменту життєздатності плода, якщо пухлина діагностована у I триместрі. У I та III триместрах оперативні втручання не проводять.

#### X. Меланома та вагітність

Меланома є найбільш поширеною формою раку шкіри у молодих людей у віці 25–29 років. Беручи до уваги той факт, що більшість жінок сьогодні відкладають вагітність до 30–40 років, кожна третя з них може мати розвиток меланоми під час вагітності або протягом одного року після.

Огляд шести досліджень з використанням методу випадок–контроль та двох великих популяційних досліджень, проведених щодо меланоми під час вагітності, засвідчує, що немає доказів того, що вагітність справляє несприятливий вплив або на прогноз меланоми, або на ризик

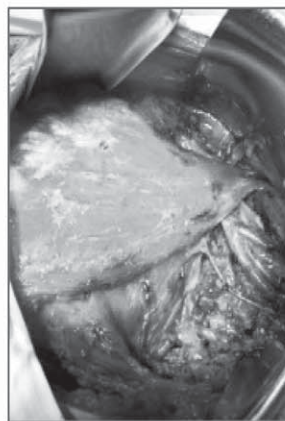




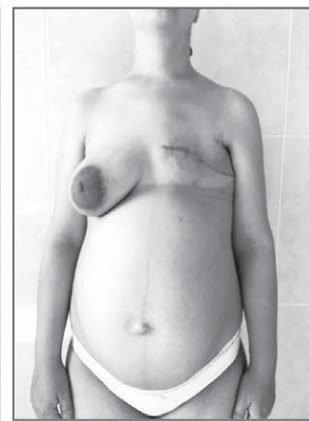
Мал. 6



Мал. 7



Мал. 8



Мал. 9

розвитку меланоми (American Academy of Dermatology Association) [40].

Стадія захворювання при меланомі заснована на трьох перемінних:

- товщині пухлини;
- наявності або відсутності появи виразок на поверхні пухлини;
- поширені меланоми шкіри на лімфатичні вузли або інші органи.

«Тонкою» меланою, або меланою на початковій стадії, вважається така, що має товщину до 1 мм. У пухлині відсутні виразки (верхній шар шкіри під час обстеження під мікроскопом є неушкодженим) та відсутнє її поширення. При такій стадії захворювання дерматологи вважають, що у пацієнта є дуже гарний прогноз щодо одужання.

Якщо товщина пухлини більше 1 мм, то прогноз для даного пацієнта є більш сумнівним та характеризується більшою частотою рецидивів.

#### Лікування

Лікування меланоми на початковій стадії під час вагітності не відрізняється від такого поза вагітністю та передбачає широке місцеве висічення пухлини під місцевим знеболюванням.

Якщо розвиток захворювання перебуває не на початковій стадії (товщина пухлини більше 1 мм), то виконується картування дозорного лімфатичного вузла з його наступною біопсією та широке місцеве висічення пухлини під місцевим знеболюванням.

#### Клінічні випадки

**Пацієнтка Г., 44 роки.** Діагноз: Вагітність 32–33 тиж. *Рак шийки матки T<sub>2</sub> Nx Mo*, ІІВ стадія, ІІ клінічна група. Інвазія пухлини у параметрії справа із залученням сечовода. Гемангіома VII сегмента печінки.

Операція у 34–35 тиж: Нижньосередина лапаротомія. Кесарів розтин у нижньому матковому сегменті. Пангістеректомія ІV типу. Резекція та пластика правого сечовода. Стандартна лімфаденектомія. Дренування заочеревинного простору та черевної порожнини ( мал. 2, 3).

Згідно з патогістологічним заключенням, за морфологічною будовою – це низькодиференційований плоскоклітинний рак шийки матки з вrostанням елементів пухлини у прилеглі ділянки міометрія; з метастазами у ліві здухвинні лімфатичні вузли.

**Пацієнтка Ч., 34 роки.** Діагноз: Вагітність 22–23 тиж. *Рак обох яєчників T<sub>3</sub> Nx+ Mo*, ІІІ стадія, ІІ клінічна група. Асцит.

Оперативне втручання у терміні 24–25 тиж: Хірургічна лапароскопія. Двостороння тубоваріоектомія. Оментумектомія. Дренування малого таза ( мал. 4, 5).

У післяопераційний період проведено 3 курси поліхіміотерапії (паклітаксел, карбоплатин).

Операція у терміні 33–34 тиж: Лапаротомія за Пфанненштилем. Кесарів розтин у нижньому матковому сегменті. Вилучено недоношеного хлопчика, маса тіла – 1880,0 г; зріст – 43 см; оцінка за шкалою Апгар – 5–6 балів. Через 2 тиж після пологів продовжено неoad'ювантну хіміотерапію – ще 6 курсів. За морфологічною будовою – це високкодиференційована серозно-папілярна цистаденокарцинома яєчника з множинними дрібнодисемінованими мікротастазами у сальник і хронічним перитуморозним (периметастатичним) гранульозним оментитом.

Згідно з даними комп'ютерної томографії з внутрішньовенним посиленням – ознак *prolongatio morbi* не виявлено. Остеосцинтиграфічні вогнищеві зміни у кістках скелета не виявлені.

**Пацієнтка П., 28 років.** Діагноз: Вагітність 23–24 тиж. *Рак лівої грудної залози T<sub>2</sub> Nx+ Mo G<sub>3</sub>*, ІІ стадія, ІІ клінічна група.

Оперативне втручання у терміні 27–28 тиж: Радикальна лівостороння мастектомія за Мадденом ( мал. 6–9).

Через 2 тиж після оперативного лікування розпочато поліхіміотерапію (доксорубіцин, циклофосфан). До передбачуваної дати пологів проведено 3 курси. Вагітність завершилась фізіологічними пологами у терміні 37 тиж. Народилась доношена дівчинка, маса тіла – 3000,0 г; зріст – 50 см; оцінка за шкалою Апгар – 7–8 балів.

За результатами патогістологічного заключення: низькодиференційована (G<sub>3</sub>) інвазивна протокова карцинома грудної залози. За результатами імуногістохімічного забарвлення – тричі негативна: естроген– і прогестероннечутлива – (ER– PR–) HER-2/неу-негативна; 60% пухлинних клітин позитивні на маркер проліферації Ki-67. Інтраканалікулярна фіброаденома.

У післяпологовий період проведено 4 цикли поліхіміотерапії. Через 10 міс з моменту радикального оперативного втручання виконано ПЕТ – КТ-ознак *prolongatio morbi* не виявлено.

**Пацієнтка У., 40 років.** Діагноз: Вагітність 32–33 тиж. *Вузлувата меланома спини T<sub>2a</sub> N<sub>3</sub> Mo*, ІІІ стадія, ІІ клінічна група. Метастази у праві пахвинні лімфатичні вузли.

Оперативне втручання виконано у терміні 32–33 тиж: Широка електроексизія пухлини шкіри спини. Правобічна пахвинна, над- та підключична, навколослаткова лімфаденектомія ( мал. 10–15).

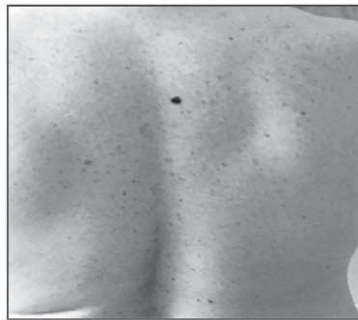
Вагітність благополучно завершилась фізіологічними пологами. Народилась доношена дівчинка, маса тіла – 3600,0 г; зріст – 50 см; оцінка за шкалою Апгар – 8–8 балів.

**Пацієнтка М., 31 рік.** Діагноз: Вагітність 32–33 тиж. *Рак правої нирки T<sub>3</sub> No Mo G<sub>1</sub>*, ІІІ стадія, ІІ клінічна група.





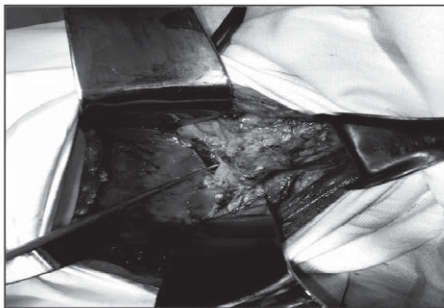
Мал. 10



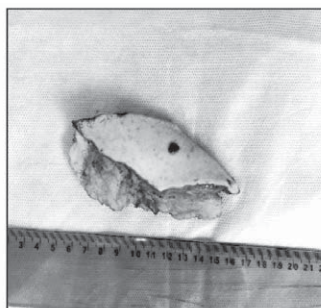
Мал. 11



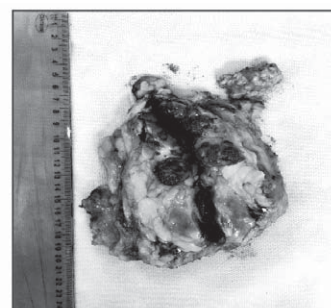
Мал. 12



Мал. 13



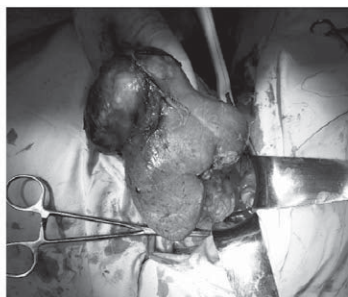
Мал. 14



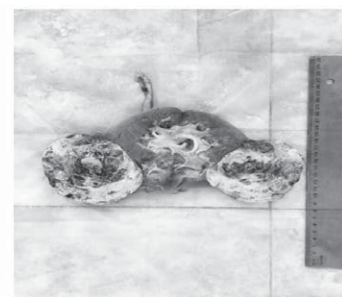
Мал. 15



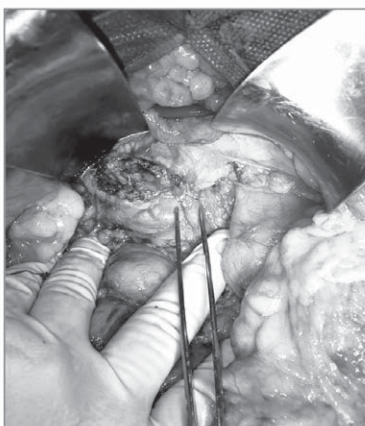
Мал. 16



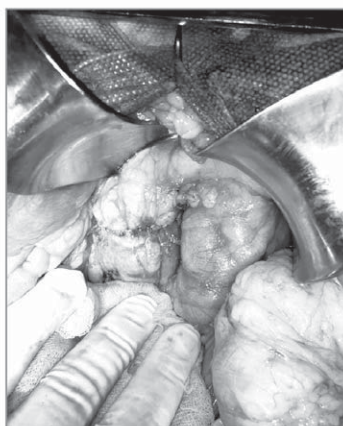
Мал. 17



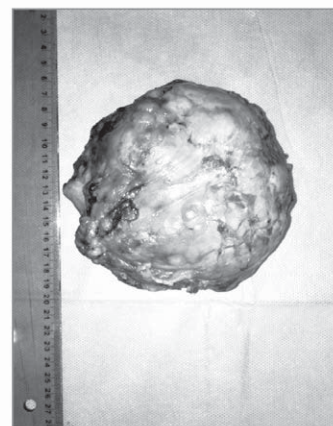
Мал. 18



Мал. 19



Мал. 20



Мал. 21

Операція виконана у терміні 32–33 тиж: Правостороння нефректомія. Заочеревинна лімфаденектомія. Дренування заочеревинного простору (мал. 16–18).

Планове оперативне розродження у терміні 39–40 тиж. Вилучено доношену дівчинку, маса тіла – 3500,0 г; зріст – 55 см; оцінка за шкалою Апгар – 8–9 балів.

За результатами отриманого патогістологічного заклю-

чення у пацієнтки діагностована високодиференційована хромофорна карцинома нирки (інкапсульований вузол 12×9×8 см з постбіопсійним крововиливом та некрозом) з евертуючим екстра-інтра-ренальним ростом без вrostання у ниркову миску, сечовід, судини воріт нирки і без інвазії паранефральної клітковини у межах фасції Герота. Метастази пухлини у матеріалі не виявлені.



**Пацієнтка Д., 32 роки.** Діагноз: Вагітність 26–27 тиж. *Нейроендокринна гормононегативна, солідно-псевдопапілярна пухлина головки підшлункової залози (пухлина Франса) Т3 No Mo.*

Екстракорпоральне запліднення. Рухова дисфункція нижніх кінцівок.

Одночасно виконано оперативне розродження у терміні 36–37 тиж з проведенням радикального хірургічного лікування: Енуклеацією пухлини головки підшлункової залози. Дренування черевної порожнини. Шляхом кесарева розтину вилучено доношену дівчинку, маса тіла – 2720,0 г; зріст – 48 см; оцінка за шкалою Апгар – 5–6 балів. Етапи оперативного втручання представлені на мал. 19–21.

Усі пацієнти сьогодні живі, ознаки пролонгації захворювання або рецидиву відсутні. Діти, народжені від матерів з вперше виявленим злоякісним новоутворенням під час даної вагітності, ростуть і розвиваються згідно з віком.

### Онкология в акушерстве – миф или реальность?

**В.Л. Дронова, А.И. Дронов, А.Н. Мокрик, Л.А. Рощина, Ю.П. Бакунец**

В обзорной статье приведены эпидемиологические данные о частоте встречаемости, клинике, диагностике и тактике лечения злокачественных новообразований, впервые выявленных во время настоящей беременности, как генитальной, так и экстрагенитальной локализации. Хирургическое, специфическое или комбинированное лечение осуществляется по принципам мультидисциплинарности на основании канадского и европейских гайдлайнов (ESMO). В публикации приведены собственные клинические случаи.

**Ключевые слова:** злокачественные новообразования, впервые выявленные во время настоящей беременности; генитальные и экстрагенитальные формы рака; лечение на фоне беременности с ее сохранением.

### Сведения об авторах

**Дронова Виктория Леонидовна** – Отделение оперативной гинекологии ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии имени академика Е.М.Лукашевича Национальной академии медицинских наук Украины», 04050, г. Киев, ул. Платона Майбороды, 8; тел.: (044) 489-53-63. E-mail: oog\_ipag@ukr.net  
orcid.org/0000-0002-3863-8910.

**Дронов Алексей Иванович** – Отделение оперативной гинекологии ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии имени академика Е.М.Лукашевича Национальной академии медицинских наук Украины»; Кафедра общей хирургии № 1 Национального медицинского университета имени А.А. Богомольца, Киевская городская клиническая больница № 10, 04050, г. Киев, ул. Платона Майбороды, 8; тел.: (044) 489-53-63

**Мокрик Александра Николаевна** – Отделение оперативной гинекологии ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии имени академика Е.М.Лукашевича Национальной академии медицинских наук Украины», 04050, г. Киев, ул. Платона Майбороды, 8; тел.: (044) 489-53-63. E-mail: oog\_ipag@ukr.net  
orcid.org/0000-0002-9587-0740.

**Рощина Лариса Александровна** – Отделение оперативной гинекологии ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии имени академика Е.М.Лукашевича Национальной академии медицинских наук Украины»; Кафедра общей хирургии № 1 Национального медицинского университета имени А.А. Богомольца, Киевская городская клиническая больница № 10, 04050, г. Киев, ул. Платона Майбороды, 8

**Бакунец Юрий Петрович** – Отделение оперативной гинекологии ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии имени академика Е.М.Лукашевича Национальной академии медицинских наук Украины»; Киевская городская клиническая больница № 10, 04050, г. Киев, ул. Платона Майбороды, 8;

### СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

- Gynecologic Cancers in Pregnancy: Guidelines of a Second International Consensus Meeting.
- Han SN, Kesic VI, Van Calsteren K, et al. Cancer in pregnancy: a survey of current clinical practice. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2013; 167: 18–23.
- Amant F, Van Calsteren K, Halaska MJ, et al. Gynecologic cancers in pregnancy: guidelines of an international consensus meeting. Int J Gynecol Cancer. 2009; 19(suppl 1): S1–S12.
- Kanal E, Barkovich AJ, Bell C, et al.

- ACR guidance document for safe MR practices: 2007. AJR Am J Roentgenol. 2007; 188: 1447–1474.
- Mazze RI, Kallen B. Reproductive outcome after anesthesia and operation during pregnancy: a registry study of 5405 cases. Am J Obstet Gynecol. 1989; 161: 1178–1185.
- Bunyavejchevin S, Phupong V. Laparoscopic surgery for presumed benign ovarian tumor during pregnancy. Cochrane Database Syst Rev. 2013; 1: CD005459.

- Telischak NA, Yeh BM, Joe BN, et al. MRI of adnexal masses in pregnancy. AJR Am J Roentgenol. 2008; 191: 364–370.
- Zhao XY, Huang HF, Lian LJ, et al. Ovarian cancer in pregnancy: a clinicopathologic analysis of 22 cases and review of the literature. Int J Gynecol Cancer. 2006; 16: 8–15.
- Zagouri F, Sergentanis TN, Chrysikos D, et al. Taxanes for ovarian cancer during pregnancy: a systematic review. Oncology. 2012; 83: 234–238.

- Motegi M, Takakura S, Takano H, et al. Adjuvant chemotherapy in a pregnant woman with endodermal sinus tumor of the ovary. Obstet Gynecol. 2007; 109: 537–540.
- Balleguier C, Fournet C, Ben HW, et al. Management of cervical cancer detected during pregnancy: role of magnetic resonance imaging. Clin Imaging. 2013; 37(1): 70–76.
- Schmeler KM, Frumovitz M, Ramirez PT. Conservative management of early stage cervical cancer: is there a role for

### ВИСНОВКИ

Отже, підсумовуючи все викладене вище, можна зробити наступні висновки:

1. На базі відділення «Оперативної гінекології» ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка О.М. Лук'янової НАМН України» сформовано новий, унікальний напрямок – Онкологія в акушерстві.

2. Використання мультидисциплінарного підходу та сучасних міжнародних клінічних протоколів і рекомендацій дозволило вагітним з вперше виявленим онкологічним захворюванням під час даної вагітності не тільки зберегти вагітність, відчувати радість материнства, а найголовніше – отримати радикальне хірургічне або комбіноване лікування онкологічної патології.

3. У відділенні розпочато створення Реєстру онкологічних захворювань у вагітних з вперше встановленим діагнозом під час даної вагітності.

### Oncology in obstetrics – a myth or a reality?

**V.L. Dronova, O.I. Dronov, O.M. Mokryk, L.O. Rochina, Yu.P. Bakunets**

The review article provides epidemiological data on the frequency, clinic, diagnosis and treatment of malignant neoplasms first discovered during this pregnancy as genital and extragenital localization. Surgical, specific or combined treatment is based on the principles of multidisciplinary with the preservation of this pregnancy on the basis of Canadian and European gadgets (ESMO). The publication presents their own clinical cases.

**Key words:** malignant neoplasms, first discovered during pregnancy; genital and extraanitary forms of cancer; treatment of a pregnancy with its preservation.



- less radical surgery? *Gynecol Oncol.* 2011; 120: 321–325.
13. Morice P, Narducci F, Mathevet P, et al. French recommendations on the management of invasive cervical cancer during pregnancy. *Int J Gynecol Cancer.* 2009; 19: 1638–1641.
14. Sood AK, Sorosky JL, Mayr N, et al. Radiotherapeutic management of cervical carcinoma that complicates pregnancy. *Cancer.* 1997; 80: 1073–1078.
15. Rob L, Skapa P, Robova H. Fertility-sparing surgery in patients with cervical cancer. *Lancet Oncol.* 2011; 12: 192–200.
16. Rydzewska L, Tierney J, Vale CL, et al. Neoadjuvant chemotherapy plus surgery versus surgery for cervical cancer. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012; 12: CD007406.
17. Zagouri F, Sergentanis TN, Chrysikos D, et al. Platinum derivatives during pregnancy in cervical cancer: a systematic review and meta-analysis. *Obstet Gynecol.* 2013; 121: 337–343.
18. Amant F, von Minckwitz G, Han SN, et al. Prognosis of women with primary breast cancer diagnosed during pregnancy: results from an international collaborative study. *J Clin Oncol.* 2013; 31: 2532–2539.
19. Evans SR, Sarani B, Bhanot P, et al. Surgery in pregnancy. *Curr Probl Surg.* 2012; 49: 333–388.
20. Anderka M, Mitchell AA, Louik C, et al. Medications used to treat nausea and vomiting of pregnancy and the risk of selected birth defects. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol.* 2012; 94: 22–30.
21. Pasternak B, Svanstrom H, Hviid A. Ondansetron in pregnancy and risk of adverse fetal outcomes. *N Engl J Med.* 2013; 368: 814–823.
22. Koren G, Florescu A, Costei AM, et al. Nonsteroidal antiinflammatory drugs during third trimester and the risk of premature closure of the ductus arteriosus: a meta-analysis. *Ann Pharmacother.* 2006; 40: 824–829.
23. Van Calsteren K, Verbesselt R, Otevanger N, et al. Pharmacokinetics of chemotherapeutic agents in pregnancy: a preclinical and clinical study. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2010; 89: 1338–1345.
24. Hahn KM, Johnson PH, Gordon N, et al. Treatment of pregnant breast cancer patients and outcomes of children exposed to chemotherapy in utero. *Cancer.* 2006; 107: 1219–1226.
25. Cardonick E, Bhat A, Gilmandyar D, et al. Maternal and fetal outcomes of taxane chemotherapy in breast and ovarian cancer during pregnancy: case series and review of the literature. *Ann Oncol.* 2012; 23: 3016–3023.
26. Cardonick E, Iacobucci A. Use of chemotherapy during human pregnancy. *Lancet Oncol.* 2004; 5: 283–291.
27. Cardonick E, Usmani A, Ghaffar S. Perinatal outcomes of a pregnancy complicated by cancer, including neonatal follow-up after in utero exposure to chemotherapy: results of an international registry. *Am J Clin Oncol.* 2010; 33: 221–228.
28. Van Calsteren K, Heyns L, De Smet F, et al. Cancer during pregnancy: an analysis of 215 patients emphasizing the obstetrical and the neonatal outcomes. *J Clin Oncol.* 2010; 28: 683–689.
29. Amant F, Van Calsteren K, Halaska MJ, et al. Long-term cognitive and cardiac outcomes after prenatal exposure to chemotherapy in children aged 18 months or older: an observational study. *Lancet Oncol.* 2012; 13: 256–264.
30. Morice P, Uzan C, Gouy S, et al. Gynaecological cancers in pregnancy. *Lancet.* 2012; 379: 558–569.
31. Pacheco S, Norero E, Canales C, et al. The rare and challenging presentation of gastric cancer during pregnancy: a report of three cases. *Jornal of Gastric Cancer* 2016; 16(4): 271–276.
32. Norouzi A, Naeimi Tabei M, Tavasoli S, et al. Hepatocellular carcinoma in pregnancy with unusual presentations. *Middle East J Dig Dis* 2012; 4: 228–31.
33. Дронов А.И., Горлач А.И., Крючина Е.А. Кистозные неоплазмы поджелудочной железы. *Украинский журнал хирургии* 2008; 2: 15–26.
34. Casey A, Boyd, Jaime Benarroch-Gampel, Gokhan Kilik et al. Pancreatic neoplasms in pregnancy: diagnostic, complications and management. *J.Gastrointest. surg.* 2012; 16(5): 1064–1071.
35. Feng JF, Chen W, Guo Y, Liu J. Solid pseudopapillary tumor of the pancreas in a pregnant women. *J. Surg. Rep.* 2015; 74(4): 560–3.
36. Mac Donald F, Keough V, Huang W. Surgical therapy of a large pancreatic solid pseudopapillary neoplasm during pregnancy. *BMJ Rep.* 2014; 10:1136.
37. Levy C, Pereira L, Dardarian T et al. Solid pseudopapillary pancreatic tumor in pregnancy. A case report. *J. Reprod. Med.* 2004; 49(1): 61–4.
38. Walker JL, Knight EL. Renal cell carcinoma in pregnancy. *Cancer.* 1986; 58(10): 2343–7.
39. Gladman MA, MacDonald D. Renal cell carcinoma in pregnancy. *J.R. Soc. Med.* 2002; 95(7): 378.
40. Alexander A, Harris RM, Grossman D, et al. Vulvar melanoma: diffuse melanosis and metastasis to the placenta. *J Am Acad Dermatol.* 2004; 50: 293–298.

Додаток 1

МУЛЬТИДИСЦИПЛИНАРНЫЙ КОНСИЛИУМ  
В СОСТАВЕ 3-Х СПЕЦИАЛИСТОВ

(онколог-хирург, онколог – химиотерапия, радиолог)  
согласно приказа МОЗ от 1992 года №208

Ф.И.О. больного \_\_\_\_\_ возраст \_\_\_\_\_

Обследован в соответствии со стандартами утвержденными приказами МОЗ  
Украины № 554, №645, №247 (да, нет)  
нужное зачеркнуть

Диагноз: \_\_\_\_\_

Осложнения основного заболевания \_\_\_\_\_

Ст. \_\_\_\_\_ клин. группа \_\_\_\_\_ Т N M

Сопутствующие заболевания \_\_\_\_\_

ЗАКЛЮЧЕНИЕ: \_\_\_\_\_

Дата \_\_\_\_\_ онкогинеколог \_\_\_\_\_

онколог \_\_\_\_\_

радиолог \_\_\_\_\_

Статья поступила в редакцию 11.02.2019



# Використання програми ERAS у роботі перинатального центру для безпечного планового хірургічного лікування первинного прогресуючого хронічного захворювання вен під час вагітності

В.М. Антонюк-Кисіль<sup>1</sup>, І.Я. Дзюбановський<sup>2</sup>, В.М. Єнікеєва<sup>1</sup>, С.І. Лічнер<sup>1</sup>, В.М. Липний<sup>1</sup>

<sup>1</sup>КНП «Обласний перинатальний центр» Рівненської обласної ради

<sup>2</sup>ДВНЗ «Тернопільський державний медичний університет ім. Горбачевського»

У статті викладені результати планового хірургічного лікування 457 вагітних у II та III триместрах з первинним симптоматичним хронічним захворюванням вен (ПХЗВ) C2-4, Ер, As, р, Pr (за класифікацією basic CEAP, 2002 р.) за програмою ERAS. У результаті проведеного дослідження відзначено, що використання ідеології програми ERAS для планового хірургічного лікування вагітних з ПХЗВ потребувало виконання загальних і адаптації деяких її компонентів до цього контингенту пацієнтів, скрупульозного дотримання їх на всіх етапах (до, під час та після) оперативного втручання.

Найважливішим у цій програмі є мультидисциплінарний підхід до ведення вагітних, госпіталізація їх у спеціалізований акушерський стаціонар у день оперативного втручання, використання перинатальної психотерапії для підготовки вагітної і плода до хірургічного втручання, виконання оперативних втручань судинним хірургом – так званим моно-технологом або акушерським судинним хірургом. Ці чинники сприяли досягненню клінічної ефективності планового хірургічного лікування 97% за стовідсоткової відсутності у всіх оперованих ускладнень з боку плода і матері, убезпечили від передчасних пологів, зумовлювали зменшення кількості та тяжкості післяопераційних ускладнень з боку післяопераційних ран, що не потребувало додаткового лікування, не впливали на розвиток плода, перебіг вагітності; забезпечили безпечність пологів і післяпологового періоду; формували комфортні умови перебігу вагітності у післяопераційний період зі зменшенням терміну перебування у стаціонарі та максимально швидким поверненням пацієнтки до звичайного способу життя.

У всіх оперованих не було потреби у медикаментозному супроводі у післяопераційний та післяпологовий періоди, окрім використання еластичного трикотажу класу компресії 2 (панчіх або гольфів) під час фізичних навантажень.

**Ключові слова:** неакушерська патологія, програма ERAS, неакушерські планові хірургічні втручання.

Гестаційний дебют хронічного захворювання вен (ХЗВ за класифікацією basic CEAP, 2002 р.) нижніх кінцівок промежини, зовнішніх статевих органів спостерігається у 32–80% вагітних, найчастіше у жінок, які часто вагітніють з короткими інтервалами між вагітностями. Дана патологія становить 5,6% з усієї кількості діагностованої екстрагенітальної патології під час вагітності [1, 2, 3, 4, 5]. На думку В.І. Медведя, це є «...беременность-ассоциированной патологией...» і маніфестується ураженням екстрагенітальних органів і систем і, що важливо, потребує додатково компетенції спеціаліста не акушера-гінеколога [6]. За даними авторів, первинне симптоматичне (ХЗВ) під час вагітності має схильність до прогресування і в кінцевому результаті може призвести до

розвитку тяжких форм проявів захворювання: флебіту, флеботромбозу (10%), тромбемболії судин (0,6%), трофічних виразок нижніх кінцівок (2,3%). Тромбофлебіти з варикозною хворобою нижніх кінцівок виявляють у 20–30% вагітних, у той самий час як у вагітних без варикозного розширення вен нижніх кінцівок тромбофлебітів не зафіксовано [7, 8, 9].

Розвиток суспільства на сучасному етапі з його темпом життя, зі зростанням ролі жінки у ньому спонукає до пошуку нових концепцій лікування цього контингенту пацієнтів.

На сьогодні лікувальна тактика при ПХЗВ під час вагітності залишається предметом дискусій. Немає загальноприйнятих підходів до вибору методів терапії, особливо показань до планового хірургічного лікування. Необхідний подальший науковий пошук і вивчення можливостей реалізації нових напрямків у вирішенні цієї проблеми.

Пошук ефективних методів терапії хірургічних хворих був направлений на покращання позитивних результатів лікування, його безпечність з мінімальним ризиком ускладнень і на суттєве скорочення тривалості перебування у стаціонарі. Це сприяло формуванню комплексної програми FAST TRACK SURGY (FTS), яка була розроблена і започаткована до використання у 90-і роки XX століття данським анестезіологом Н. Kechlet [10]. Автор, провівши аналіз патофізіологічних механізмів ускладнень після планових хірургічних втручань, запропонував багатокomпонентну систему заходів, скерованих на зменшення стресових реакцій організму на хірургічну агресію; сформував 18 компонентів програми FTS, і вона стала сприйматися як новий напрямок, еволюція хірургічного лікування [13]. Окремі компоненти цієї концепції використовували на практиці раніше різні автори, але саме він, що головне, запропонував скрупульозне їх використання у комплексі і на всіх етапах періопераційного періоду: до операції, під час і після. Комплекс скерований на потенціювання всіх складових лікувального процесу для швидкої нормалізації функцій організму шляхом мінімізації хірургічної травми, максимально ранню реабілітацію і відновлення пацієнток після планових оперативних втручань з метою зменшення термінів стаціонарного лікування і максимально швидкого повернення пацієнток до звичайного способу життя.

На думку авторів, «... Fast track не догма, это комплекс мероприятий, динамично развивающаяся концепция, часть из них уже доказаны, а часть разрабатываем сами, от чего-то отказываемся, что-то внедряем. Данная концепция представляет собой динамически меняющуюся концепцию и появление методов с доказанной эффективностью лечения, что позволяет ей непрерывно развиваться...» [14, 15, 16].

Через десятки років програма Fast track еволюціонувала завдячуючи зусиллям її автора і міжнародної робочої групи, які врахували причини негативних моментів цієї програми і більш фундаментально підійшли до клінічних складових



протоколу і сформувавши концепцію ERAS – enhanced recovery after surgery, або earth rehabilitation after surgery – ранньої реабілітації після операції. Вона заснована на патофізіологічних принципах, покликаних знизити відсоток післяопераційних ускладнень, сприяти скороченню термінів перебування пацієнта у стаціонарі шляхом зниження реакції організму на стрес від хірургічної травми, за рахунок ранньої активізації та харчування [11, 12, 17].

В англійській літературі зустрічаються також терміни RRSP – rapid recovery after surgery programs, RAAC – посилене відновлення після хірургічних операцій [18, 19].

У Росії використовують «Програму ускореного выздоровлення больных в хирургии (ПУВ)», яка була прийнята на XII з'їзді хірургів Росії у жовтні 2015 року та в основі якої покладено мультидисциплінарний (командний) підхід до покращання якості результатів хірургічного лікування на всіх етапах періопераційного періоду [15, 16].

В окремих лікувальних закладах Росії використовують також програму «Оптимизированный протокол ведения больных (ОП)». ОП розглядає можливість комбінації елементів філософії ERAS і опцій, доступних у кожній конкретній клініці. Важливим елементом ОП автори вважають інформування пацієнта про всі етапи лікування, обговорення кожного етапу періопераційного періоду та особливостей післяопераційного періоду [20].

О.Ю. Іоффе та співавтори (2016) [21] вважають, що програму ERAS в Україні необхідно впроваджувати в хірургічну практику, адаптувавши до наших реалій. Доцільним, на думку авторів, є використання загального принципу протоколу ERAS та його компонентів, як загальних, так і доповнених та адаптованих для кожного конкретного лікувального закладу, з урахуванням особливостей організації медичної служби у ньому і нозології [15, 16, 22].

Ідеальним для всіх програм є не швидка виписка зі стаціонару, а максимальне задоволення пацієнта [16, 22].

Переваги використання протоколу ERAS були неодноразово доведені і підтверджені клінічною ефективністю і економічною складовою лікування, великою доказовою базою, рандомізованими клінічними дослідженнями і мета-аналізами [23, 24, 25]. Програма ERAS спочатку з успіхом була використана у кардіохірургічній практиці. У подальшому її стали з успіхом використовувати в ортопедії, хірургічній практиці для пацієнтів, оперованих на органах травного тракту у плановому порядку. На сьогодні перелік галузей медицини, де використовують дану програму, став ширший. Нею почали користуватись на практиці і акушери-гінекологи, як при планових, так і в ургентних випадках хірургічного лікування гінекологічної патології [25, 27, 28, 29, 30].

Літературні дані різних дослідників засвідчили, що надто часто відмовлялись від реалізації програми за неможливості використовувати 100% її опцій [31]. К.В. Пучков і співавтори (2016) використовували від 6 до 8 компонентів із 18 рекомендованих [27].

Деякі автори наголошують, що програма ERAS є мультидисциплінарною і комплексною. У її реалізації задіяні хірурги, акушери-гінекологи, терапевти, лікарі УЗД-діagnostики, середній медичний персонал й інші фахівці за потреби, і, що важливо, в ній активну участь бере пацієнт [15, 16, 27].

Звертається увага на те, що підготовка фізичного і психічного здоров'я пацієнтки до операції проводиться до госпіталізації у стаціонар на амбулаторному етапі через те, що довготривале перебування хворого у стаціонарі має більше мінусів, ніж плюсів, дозволяє знизити вірогідність інфікування пацієнток госпітальною флорою і частоту виникнення нозокоміальної інфекції. Тому оперативні втручання доцільно виконувати в день госпіталізації з акцентом на високотехнологічні методики зі швидкою випискою під патронаж акушера-гінеколога і хірурга за місцем проживання [32, 33].

На сьогодні актуальним є проведення сеансів перинатальної психотерапії вагітним. Під перинатальною психотерапією розуміють систему впливу на психіку жінки, а через психіку – і на організм жінки і плід. Гормональні зміни, що супроводжують вагітність, можуть спричинити у неї дратівливість та вразливість, надмірність проявів яких проєктується на психіку дитини. Переживання мамою сильних стресів зазвичай негативно позначається на фізичному та психологічному розвитку дитини, тому дуже важливим є психоемоційний стан самої жінки, її стресостійкість та емоційна врівноваженість. Згідно з концепцією С. Грофа «мати-дитя-стрес» – плід піддається впливам складних емоційних станів матері. Під час негативних переживань у кров матері виділяються гормони стресу, що досягають і плода. Оскільки у дитини ще нерозвинена система нейтралізації цих гормонів, то вони накопичуються в організмі та навколоплідній рідині. Відповідно плід теж починає переживати тривожність, стрес [34, 35].

Акцентується увага на оптимізації передопераційного супроводу, підгрунтям якого є відмова від медикаментозної премедикації, заміна її словесною, що зменшує рівень та тривалість тривожного стану, приводить до зменшення больового синдрому [18].

Використання неагресивних хірургічних методик мінімізує запальний компонент стресової відповіді, зменшує інтенсивність болю, сприяє прискореній мобілізації. Тобто можливість самостійно рухатися по палаті, принаймні знаходження до 6 год поза ліжком, у перший день після операції сприяє скороченню терміну перебування у стаціонарі [36, 37]. Важливим є своєчасне виявлення і профілактика передчасних пологів шляхом моніторингу тонусу матки і проведення за потреби профілактичного токолізу [38].

Після вивчення і аналізу доступних літературних джерел, присвячених хірургічному лікуванню ПСХЗВ під час вагітності, відзначено, що цій проблемі приділено недостатньо уваги. Відсутня інформація про використання програми ERAS конкретно під час планового хірургічного лікування цієї патології [39, 40, 41, 42].

**Мета дослідження:** оцінювання результатів використання програми ERAS і її компонентів під час планового хірургічного лікування вагітних з ПСХЗВ.

## МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

У дослідження було включено 457 вагітних, прооперованих у плановому порядку з причини ПСХЗВ C<sub>2</sub>-<sub>4</sub>, Ер, Ас, р, Рг (за класифікацією basis CEAP, 2002 р.) з 2015 до 2019 р. на базі відділення екстрагенітальної патології комунального неприбуткового підприємства «Рівненський обласний перинатальний центр» Рівненської обласної ради. Вік вагітних становив 19–42 роки, середній вік – 24±7 років. Перша вагітність була у 130 (28,45%) жінок, повторна вагітність – у 327 (71,53%). Гестаційний вік – 28–38 тиж.

У всіх планово оперованих вагітних з ПСХЗВ застосовували протокол ERAS і більшість компонентів, розподілених згідно з етапом лікування, з урахуванням специфіки пацієнток:

– **на доопераційному етапі:**

1) інформували пацієнток про оперативне втручання. Жива, активна участь її – на всіх етапах оперативного лікування;

2) отримували письмову згоду на хірургічне втручання від вагітної після узгодження з чоловіком і близькою ріднею (батьками);

3) проводили перинатальну психологічну підготовку вагітної і плода;

4) відмовились від використання механічної очистки товстого кишечника;

5) відмовились від премедикації опійними анальгетиками, замінивши «словесною»;



- 6) відмовились від передопераційного голодування;
- 7) призначили вуглеводні питні коктейлі за 1–2 год до оперативного втручання;  
– *на інтраопераційному етапі:*
- 8) використали місцеву анестезію;
- 9) продовжили словесну і відволікаючу терапію;
- 10) використали мінімально травматичні атипові відкриті оперативні втручання;
- 11) запобігали гіпотермії тіла вагітної під час оперативного втручання;
- 12) відмовились за можливості від використання дренажів післяопераційних ран;  
– *на післяопераційному етапі:*
- 13) відмовились від використання опіоїдних анагетиків для зменшення післяопераційного болю;
- 14) використали раннє, звичне для пацієнтки ентеральне харчування;
- 15) використовували ранню активацію пацієнток з перших годин після операції.

Також вивчали кровотік по венах нижніх кінцівок (поверхневих і глибоких), клубових, доступних огляду дуплексним скануванням апаратом Landwind Mirror II (Італія) з лінійним датчиком з частотою 8–10 МГц до і після оперативного втручання. У 82,5% вагітних дослідження проводили у другій половині дня, коли найбільш виражені клінічні прояви захворювання, з обов'язковим проведенням проби Вальсальви у положеннях лежачи і стоячи.

Оцінювали інтенсивність і динаміку болю у ранній післяопераційний період (перші 24 год після операції) кожні 6 год за допомогою циркадної візуально-аналогової шкали (ц-ВАШ) авторства В.С. Астахова і співавторів [43] з інтерпретацією результатів за M.R. Jensen і співавторів [44].

Звертали особливу увагу на можливий вплив післяопераційного болю на зміну положення вагітної у ліжку, яке до оперативного втручання забезпечувало безпечну комфортність плода, так званий біль у спокої (статичний біль). За допомогою кардіотокографії вивчали у динаміці вплив планового хірургічного втручання на серцебиття плода, тонус матки на апараті Teamcare V7.43 за 30 хв до оперативного втручання та через 30 хв після нього.

## РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Серед 19 789 пацієнток, які лікувались і народжували в обласному перинатальному центрі, у 995 (5,02%) вагітних діагностовано ХЗВ. Після виконаного дуплексного сканування виявили 895 (89,95%) пацієнток з первинною хронічною хворобою вен (Ер за класифікацією CEAP від 2002 р.). З них у 500 (55,86%) діагностовано варикозне розширення вен у басейні сафенових вен (великої і/або малої підшкірних вен), варикозне розширення вен у несафеновому басейні (варикозне розширення вен пахвинного каналу, промежини) у 90 (10,05%) вагітних і у 305 (34,07%) пацієнток – поєднання варикозного розширення вен у басейні сафенових і несафенових вен. У 785 (78,89%) пацієнток відзначено прогресування захворювання з перших тижнів вагітності.

Отримували консервативну терапію 80% пацієнток з ПСХЗВ з перших проявів захворювання в об'ємі, що залежав від триместра вагітності. Лікування проводили в амбулаторних умовах під контролем акушера-гінеколога та судинного хірурга.

П'ятсот двадцять дев'ять (67,38%) вагітних з ПСХЗВ не отримали від консервативної терапії позитивного результату або він був короткотривалим. У них діагностували прогресування клініки хронічної венозної недостатності та наростання варикозної трансформації вен і їхнє поширення. Акушером-гінекологом поставлено питання перед судинним хірур-

гом про можливість вибору ефективного методу подальшого лікування даної патології.

Причина прогресування клінічних проявів хронічної венозної недостатності при ПСХЗВ, за даними дуплексного сканування, зумовлена наростанням неспроможності остіального і/або приостіального клапанів і/або клапанів перфорантних вен. Якщо на початку захворювання у 85% пацієнток рефлюкс локалізувався у межах стегна при підшкірно-стеговому рефлюксі, або у верхній третині гомілки при підшкірно-підколінному рефлюксі, або у разі їхнього поєднання, то при прогресуванні захворювання рефлюкс поширився на всю довжину стегна, гомілку і/або стопу. Крім того, відзначено виражений рефлюкс через підшкірно-стегове спів'язу у проксимальні гілки великої підшкірної вени, які формують пучок Дельбе. У всіх вагітних за даними дуплексного сканування зафіксовано патологічні рефлюкси, виявлені до лікування, а у 25,3% з'явилися додаткові, в основному на гомілці, протягом проведення консервативної терапії.

Вагітним виконували максимально повні клінічні та інструментальні методи обстеження у динаміці. Після отримання остаточних результатів обстеження та лікування на консилиумі колегіально акушер-гінеколог та судинний хірург, за потреби – й інші фахівці, ухвалюючи акушерський статус вагітної, прояви венозної патології, оцінюючи ризики впливу на вагітну та плід знеболювання, хірургічного втручання, приймали рішення про можливі варіанти подальшого лікування, які доводились до відома вагітної. Усі оперовані вагітні брали активну участь у плануванні вибору методики лікування, особливо хірургічного, та оцінюванні його ефективності. Пацієнтку інформували про існуючі методи оперативного втручання і про оперативний метод, який пропонували. Пояснювали так, щоб було зрозумілим для пацієнтки, що цей метод є відомим, безпечним, косметичним, має численні переваги перед іншими методиками, максимально комфортним, з коротким періодом реабілітації та довготривалим лікувальним ефектом. Для легшого і найкращого розуміння пацієнткою етапів операційного втручання, зменшення тривожного стану у 87,5% жінок, яким виконано однотипні хірургічні втручання, використали спілкування у відділенні, у 12,5% – брошури, плакати. Остаточний вибір методу лікування залишається за вагітною.

Письмову згоду на оперативне втручання вагітна не надає самостійно, а тільки після узгодження з чоловіком і родиною (батьками). Нами була сформована відповідна стратегія планового хірургічного лікування ПСХЗВ з використанням програми ERAS і її компонентів. В основу програми покладено мультидисциплінарний підхід у спеціалізованому акушерському стаціонарі, у центрі якого – мати і дитина.

На оперативне втручання дали згоду 457 (45,93%) вагітних з ПСХЗВ. Показанням до планового оперативного втручання було:

- у 286 (62,58%) вагітних – прогресування клінічних проявів захворювання, незважаючи на проведену консервативну терапію;
- у 61 (13,35%) пацієнтки – виражене погіршення якості життя і обмеження соціальної активності, наростання косметичних проблем;
- у 110 (24,07%) – активна профілактика геморагічних, тромбозів та тромбоемболічних ускладнень як під час вагітності, так і в післяопераційний період та зниження частоти хірургічних пологів.

Прооперовано 457 вагітних, виконано 495 оперативних втручань: 339 (74,18%) пацієнткам у II триместрі вагітності і у III триместрі – 118 (25,82%) пацієнткам. Оперативні втручання 346 (75,49%) вагітним виконані на одній кінцівці і у 111 (24,29%) випадках – на двох кінцівках (56 вагітним – в одну сесію, а у 55 випадках – через день).



На нашу думку, оптимальним періодом вагітності для безпечного виконання планового оперативного втручання є гестаційний вік плода 28–38 тиж. У цей період вже остаточно сформовані системи органів плода і особливо – серцева діяльність, які набувають властивостей, притаманних аналогічним органам і системам немовляти, завдяки чому можливо максимально коректно оцінювати стан плода до і після оперативного втручання. Для матері це період від середини II до середини III триместра гестації, коли у більшості вагітних відбувається стабілізація психіки, існує мінімальна загроза передчасних пологів, це період найнижчої частоти проявів синдрому нижньої порожнистої вени [45, 46, 47, 48, 49]. У ці періоди було виконано 98,5% планових оперативних втручань.

Мета оперативного втручання – прагнення до максимально можливої нормалізації венозної гемодинаміки шляхом хірургічної ліквідації патологічних рефлексів у ділянці стегново-підшкірних і/або підколінно-підшкірних з'єднань, перфорантних вен на стегні і/або гомілці, діагнованих за допомогою сонографії, з видаленням за потреби варикозних резервуарів (конгломератів).

У всіх випадках планові оперативні втручання виконували у спеціалізованому акушерському закладі. У ньому – підготовлений медичний персонал (лікарський, середній) для спостереження за станом вагітних і плода до, під час і в післяопераційний періоди, який оснащений відповідним діагностичним обладнанням для своєчасного виявлення порушень і спроможний на невідкладне лікування. Окрім того, можливості закладу дозволили на його базі виконувати оперативні втручання на венозній системі басейну сафенових і/або несафенових вен, оскільки хірургічні втручання не потребують специфічних умов і спеціального хірургічного інструментарію, особливостей у підготовці середнього медичного персоналу в операційній.

Госпіталізація до закладу відбувалась у 96,3% випадків у день проведення оперативного втручання згідно з наказами МОЗ, які регламентують особливості надання допомоги вагітним з ПСХЗВ:

- Наказ МОЗ України від 15.07.2011 р. за № 417 «Методичні рекомендації щодо організації надання амбулаторної акушерсько-гінекологічної допомоги», додаток до цього наказу № 5 «Екстрагенітальні захворювання у вагітних, які потребують спільного спостереження акушер-гінеколога і профільного фахівця», якщо вагітність може ускладнитися перебігом захворювання, спричинити ускладнення, зумовити загрозу здоров'ю жінки;

- Наказ МОЗ України від 29 грудня 2003 р. за № 620 «Про організацію надання стаціонарної акушерсько-гінекологічної та неонатальної допомоги Україні», де відзначено, що після 22 тиж вагітності допомога у разі потреби надається з причин екстрагенітальної патології на базі перинатальних центрів;

- Національні підходи до впровадження системи регіоналізації перинатальної допомоги в Україні (практичні настанови) (Київ, 2012).

До переліку медичних показань включені серцеви та судинні захворювання, які можуть підвищити материнський перинатальний ризик як під час вагітності, так і пологів чи у післяпологовий період.

Усім оперованим проводили перинатальну психологічну підготовку матері і дитини. Основною метою її є зменшення стресової реакції пацієнтки як на пропозицію хірургічного лікування патології, так і на хірургічну травму шляхом психопрофілактики. На жаль, до останнього часу психологічна сторона вагітності, пологів і взаємодії з плодом не була визначальною, й тому її не брали до уваги у ланках традиційної медицини. Відзначається, що на тяжкість стресу під час вагітності впливає не сама подія, яка стала його причиною, а реакція вагітної на те, що сталося. Крім впливу на нервову

систему організму, стрес також пригнічує і без того ослаблену імунну систему майбутньої матері [47, 50, 51].

Відзначено, що дитина чутливо реагує на зміни емоцій матері своєю поведінкою (поштовхами). Оперовані вагітні помітили гендерну нерівність в реакції на стрес: дитина чоловічої статі більш бурхливо реагує на хірургічний стрес, ніж жіночої. Майбутня мама повідомляє свої спостереження, зазначаючи, що коли вона нервує, то відчуває надмірні рухи дитини, та інтерпретує їх словами: «бешкетує», «хуліганить», «штовхається» або «сильно рухається». Це пояснюється тим, що у момент переживання майбутньою мамою нервового потрясіння відбувається спазм судин, і плід відчуває кисневе голодування, нестачу поживних речовин [40].

Використовуючи досвід авторів, на прохання лікарів батьки, найчастіше мами усіх оперованих, використовували психологічний (телепатичний) шлях, спираючись на діду «мати–дитя» і/або триаду «мати–дитя–батько» і виходячи з думки, що «материнська і батьківська любов – це єдине емоційне поле». Було відзначено у 98,8% оперованих позитивний вплив перинатальної психотерапії, що привело до зменшення проявів стресу у дитини. Вагітні не відчували надмірних рухів дитини, які б інтерпретували словами «бешкетує», «хуліганить», «штовхається» або «сильно рухається», не порушувався життєвий ритм «активність–сон» [52, 53].

Також відмовились у всіх випадках від повного голодування перед оперативним втручанням та підготовки товстого кишечника. Було використано стандартні підходи, рекомендовані Європейським товариством анестезіологів, США, Великої Британії, які базуються на тому, що небажаною є відмова від споживання твердої їжі за 6 год і так званої чистої рідини за 2 год до операції, що не несе додаткового ризику аспірації і в той самий час об'єктивно підвищує комфорт, знижує ступінь проявів спраги у пацієнток. Усі оперовані вагітні споживали за годину перед оперативним втручанням вуглеводні коктейлі в об'ємі до 250–400 мл. Вживання вуглеводів у вигляді рідини дає додаткові переваги – зменшує відчуття голоду і спраги, сприяє зменшенню стресу шляхом стимуляції вироблення серотоніну, знижує тривожність пацієнта [54, 55, 56].

На інтраопераційному етапі відмовились від медикаментозної премедикації, замінивши «словесною», і продовжили її під час виконання оперативного втручання. Використовували анестетик для місцевої анестезії короткої дії (концентрація, об'єм) з урахуванням фізіологічних особливостей вагітної, який дозволив адекватно виконати у повному об'ємі патогенетичне планове хірургічне лікування, безпечне як для матері, так і для плода. Дотримувались нормотермії тіла пацієнтки за рахунок створення комфортних умов в операційній під час виконання оперативного втручання. Відмовились від рутинного використання дренажів.

Використали малотравматичні оперативні доступи і відкриті атипичні патогенетичні міні-хірургічні технології, які виконував хірург-монотехнолог, зареєстрований у штаті закладу і який володіє специфічними знаннями щодо анатомії, розвитку ПСХЗВ, технікою хірургічного втручання, відповідним досвідом оперативних втручань, може використати ці знання під час хірургічного лікування вагітних.

Усі оперативні втручання виконувались у плановому порядку без премедикації, з використанням для знеболювання тумесцентної анестезії і хірургічної методики за типом CHIVA при низхідному розвитку ПСХЗВ у 357 (78,12%) пацієнток, а при висхідному розвитку захворювання – поєднання методик CHIVA і ASVAL у 100 (21,88%) вагітних. Упроваджено і використано під час виконання всіх оперативних втручань відволікаючу терапію (стискання у руці тенісного м'ячика чи гумової іграшки) у поєднанні зі словесною терапією, що зменшувало психоемоційне напруження у вагітної. Ураховували також те, що кожна оперована вагітна у 98,5% має індивідуаль-



Таблиця 1

Оцінка результатів КТГ

Показник	За 30 хв до операції	Через 30 хв після операції
БЧСС, за 1 хв	130±20,5 (нормокардія)	140±10,3 (нормокардія)
Варіабельність ЧСС, за 1 хв	Хвилеподібна 15±10,5	Хвилеподібна 20±4,1
Частота осциляцій, цикл/хв	2±0,8	5±1,3
Децелерація	Відсутня	Відсутня
Акселерація, за 1 хв	2±0,2	3±0,3

Таблиця 2

Показники акушерського статусу оперованих

Показник	До операції, n=457	Після операції, n=457
Тонус матки	Норма	Норма
Артеріальний тиск, мм рт.ст.	Систолічний – 110±10,2 Діастолічний – 85±5,3	Систолічний – 125±5,3 Діастолічний – 90±8,3
Частота пульсу, за 1 хв	90±6,3	95±4,5
Пульс	Ритмічний	Ритмічний

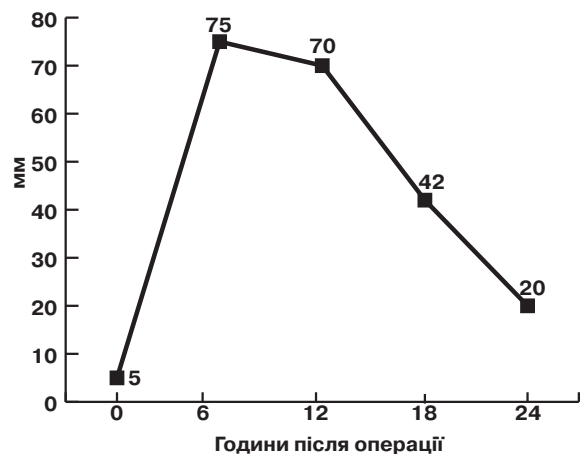
не положення у ліжку – таке саме використали на операційному столі з метою запобігання аорто-кавальному синдрому або синдрому нижньої порожнистої вени. Оперативне втручання у 100% випадків тривало до 1 год.

Аналіз результатів планового хірургічного лікування 457 (1,5%) вагітних з венозною патологією C2<sub>s</sub>-C4<sub>s</sub>E<sub>p</sub>, As, p, Pr (за класифікацією basis CEAP, 2002 р.), прооперованих в умовах акушерського стаціонару згідно з розробленими показаннями в оптимальні терміни вагітності 28–38 тиж, засвідчив, що у післяопераційний період у всіх жінок ускладнень, безпосередньо пов'язаних з виконанням оперативних втручань, не спостерігалось.

Вплив планового хірургічного лікування на серцеву діяльність плода за протоколом ERAS вивчали за 30 хв до оперативного втручання і через 30 хв після його закінчення. Оцінювали серцеву діяльність плода за наступними параметрами: базальна частота серцевих скорочень (БЧСС); варіабельність частоти серцевих скорочень (амплітуда і частота осциляцій); наявність і тип тимчасових змін у формі прискорення (акселерації) чи уповільнення (децелерації) серцевого ритму за допомогою кардіотокографії (КТГ). Записували КТГ протягом 20 хв (табл. 1.) Аналізували серцевий ритм плода до і після оперативного втручання за параметрами, рекомендованими Наказом МОЗ України № 900 від 27.12.2006 р. про затвердження клінічного протоколу з акушерської допомоги «Дистрес плоду при вагітності та під час пологів». Відзначали відсутність у 100% оперованих негативного впливу на серцеву діяльність плода і відсутність даних для підозри на дистрес плода. На післяопераційному етапі всі оперовані вагітні отримували звичне для них харчування у повному об'ємі через 1–1,5 год після операції. Не було обмежень у ранній активації оперованих у перші години після операції залежно від бажання, самопочуття вагітних.

Планове оперативне втручання із місцевим знеболюванням у 100% оперованих не вплинуло на акушерський статус вагітної як під час оперативного втручання, так і через 30 хв після його виконання. Тонус матки матері до і після операції – норма за даними кардіотокографії (табл. 2).

Усі оперовані вагітні у період до оперативного втручання займали у ліжку положення, яке було безпечним і комфортним для плода і позитивним для їхнього самопочуття. У 98,3% випадків це було положення на лівому боці, тільки 1,7% вагітних не відзначали негативного впливу на плід від положення у ліжку. Проведене оперативне втручання не вплинуло на зміну звичного положення пацієнток у ліжку,



Динаміка болю у ранній післяопераційний період (24 год після операції)

яке б вони використовували з метою мінімізації болю у стані спокою (статичний біль), щоб не застосовувати аналгетики.

За суб'єктивною оцінкою всіх оперованих, біль у ранній післяопераційний період (до 24 год) мав тенденцію до наростання інтенсивності у перші 6 год після втручання, стабілізувавшись після 12 год з тенденцією до зменшення протягом спостереження. Наприкінці 6 год після оперативного втручання біль був у межах 66–74 мм (помірний біль) у 92% оперованих, що не потребувало введення знеболювальних препаратів. Тільки у 8% вагітних біль становив 75–89 мм (сильний біль), що потребувало у 98% випадків одноразового введення знеболювальних неопійних препаратів переважно у таблетованій формі. Через 12 год у 98,5% випадків післяопераційний біль утримувався у межах 50–72 мм (помірний біль), а у 1,5% оперованих – у межах 75 мм (помірний біль з переходом до сильного), але без потреби введення знеболювальних препаратів. Через 24 год після оперативного втручання у всіх прооперованих біль був у межах до 44 мм (легкий біль), що мало впливало на об'єм фізичних навантажень (малюнок).

Використовували препарат, який є одночасно знеболювальним і токолітиком (типу індометацин). Через 2 тиж виконували контрольне дуплексне сканування оперованих кінцівок. Відзначено, що рефлюкси, які були виявлені до оперативного втручання через підшкірно-стегнове, підшкірно-підколінне співвуста, та пер-



Перебіг вагітності залежно від методів лікування, n

Показник	Оперовані, n=457	Консервативне лікування, n=529
Кесарів розтин з причини ПСХЗВ (варикозне розширення вен пахвинного каналу, промежини і зовнішніх статевих органів)	Не було	22
Гострий тромбофлебіт	Не було	1,5
Використання НМГ	-	У 75% використовували згідно зі шкалою Caprini
<i>Динаміка захворювання</i>		
Прогресування захворювання	2	68
Стабільна форма захворювання	8	10
Регрес захворювання	84	22

форантні вени відсутні, оскільки перев'язані, нових не виявлено, стовбури великої і/або малої підшкірних вен і їхні гілки, що залишилися, – помірного наповнення. У підшкірній клітковині гомілок і стоп – відсутні або незначні ознаки набряку м'яких тканин.

За суб'єктивною оцінкою свого стану оперованими вагітними, у 96% відзначено покращання як загального, так і локального статусу, у 89,3% – покращання якості життя, у 90% – покращання психоемоційного стану та соціальної активності.

Під час аналізу перебігу вагітності залежно від характеру лікування ПСХЗВ відзначено, що серед жінок (529), які отримували консервативну терапію та у яких було виражене варикозне розширення вен зовнішніх статевих органів і промежини, у 22% випадків пологи закінчувалися кесаревим розтином та у 75% випадків пацієнтки з вираженим розширенням вен нижніх кінцівок отримували профілактичні дози прямих антикоагулянтів (НМГ) з метою профілактики тромбофлебітичних, тромбоемболійних ускладнень. У 10% випадків до пологів було діагностовано гострий тромбофлебіт підшкірних вен, що потребувало ургентного оперативного втручання.

У групі вагітних з хірургічним лікуванням ПСХЗВ показань до кесарева розтину з причини варикозного розширення зовнішніх статевих органів, промежини не було. Вагітні цієї групи антикоагулянтів з профілактичною метою до, під час пологів та у післяпологовий період не отримували. Їм рекомендовано використовувати у разі фізичних навантажень еластичний трикотаж у формі панчів або гольфів класу компресії 2. Потреби у медикаментозному супроводі не зафіксовано (табл. 3).

Після оцінювання отриманих даних стану 457 оперованих вагітних виписані зі стаціонару 294 (82,6%) вагітні через 24 год, у яких показники були у межах норми і за їхнім бажанням; 17,4% жінок через 48 год після оперативного втручання з рекомендаціями переведені під патронаж акушера-гінеколога і хірурга за місцем проживання за умови:

- адекватного оцінювання вагітності свого стану;
- повної згоди вагітної на виписку;
- можливості самообслуговування у післяопераційний період;

– готовності дотримуватись звичайного життєвого ритму і режиму з максимальним наближенням стану фізичної (рухової) активності до операції;

– відсутності необхідності в постійному лікарському спостереженні;

– готовності ужити заходів у разі виникнення ускладнень під час перебування у домашніх умовах;

– обов'язкової наявності двобічного телефонного зв'язку з лікарем протягом усього післяопераційного періоду;

– наявності стійкого психологічного комфорту у сім'ї пацієнтки.

Залишались у стаціонарі до пологів 62 (13,57%) вагітні, оперовані наприкінці III триместра.

В 11 (2,4%) пацієнток у післяопераційний період виявле-

ні ускладнення: у 6 (1,31%) – з боку післяопераційних ран у формі сератомі і у 5 (1,1%) – тромбофлебіт окремих ізольованих гілок великої підшкірної вени на гомілці, що не потребувало додаткового лікування та не обмежувало фізичної активності пацієнток. Ускладнення були ліквідовані до пологів.

## ВИСНОВКИ

Застосування програми ERAS, що базується на підставі мультидисциплінарного підходу до планового хірургічного лікування пацієнток з ПСХЗВ у II–III триместрах вагітності, засвідчило її високу ефективність та безпечність.

Тісна співпраця акушера і судинного хірурга у спеціалізованому акушерському закладі є визначальною у виборі тактики лікування у плановому порядку ПСХЗВ нижніх кінцівок, зовнішніх статевих органів, промежини у вагітних.

Показаннями до планового оперативного втручання є:

– прогресування клінічних проявів ПСХЗВ за відсутності позитивного результату від консервативної терапії ПСХЗВ нижніх кінцівок, промежини, зовнішніх статевих органів та пахвинного каналу;

– наростання косметичних дефектів на зовнішніх статевих органах та відкритих частинах нижніх кінцівок;

– підготовка родових шляхів для безпечного проведення пологів природним шляхом.

Використання перинатальної психологічної підтримки матері, а через неї і плода, позитивно вплинуло на підготовку вагітної до безпечного оперативного втручання.

Оперативне втручання, проведене у плановому порядку за програмою ERAS у спеціалізованому акушерському закладі судинним хірургом-монотехнологом або акушерським судинним хірургом у жінок з ПСХЗВ за індивідуальними показаннями з урахуванням стану вагітної, плода, венозної гемодинаміки, є стовідсотково безпечним для матері і плода за даними об'єктивного обстеження та позитивним у 97% оперованих як за клінічними результатами обстеження, так і за суб'єктивною оцінкою самих пацієнток.

Прооперовані вагітні у післяопераційний період, під час пологів, у післяпологовий період не потребували медикаментозного супроводу. За потреби використовували лише (особливо під час фізичних навантажень) еластичний трикотаж у формі гольфів, панчів класу компресії 2. Такий підхід приводить не тільки до швидкого одужання із суттєвим скороченням загальних термінів лікування і реабілітації, але й має соціальний ефект внаслідок швидкого відновлення якості життя пацієнток.

Місія судинного хірурга на сьогодні – довести як акушерам-гінекологам, так і більшості хірургів, що хірургічне лікування ПСХЗВ є безпечним як для матері, так і для плода, з позитивним клінічним результатом для матері лише за умови чіткого дотримання відповідних умов.

Конфлікту інтересів немає.



**Использование программы ERAS в работе перинатального центра для безопасного планового хирургического лечения первичного прогрессирующего хронического заболевания вен во время беременности**

**В.Н. Антонюк-Кисель, И.Я. Дзюбановский, В.Н. Еникеева, С.И. Личнер, В.М. Липный**

В статье изложены результаты планового хирургического лечения 457 беременных во II и III триместрах с первичным симптомным хроническим заболеванием вен (ПХЗВ) C2-4s, Ep, As, p, Pr (по классификации basis CEAP, 2002 г.) по программе ERAS. В результате проведенного исследования отмечено, что использование идеологии программы ERAS для планового хирургического лечения беременных с ПХЗВ требовало выполнения общих и адаптации некоторых ее компонентов к этому контингенту пациентов, scrupulous соблюдения их на всех этапах (до, во время и после) оперативного вмешательства.

Важнейшим в этой программе является мультидисциплинарный подход к ведению беременных, госпитализация их в специализированный акушерский стационар в день оперативного вмешательства, использование перинатальной психотерапии для подготовки беременной и плода к хирургическому вмешательству, выполнение оперативных вмешательств так называемым монотехнологом или акушерским сосудистым хирургом. Эти факторы способствовали достижению клинической эффективности планового хирургического лечения 97% при стопроцентном отсутствии у всех оперированных осложнений со стороны плода и матери, обезопасили от преждевременных родов, способствовали уменьшению количества и тяжести послеоперационных осложнений со стороны послеоперационных ран, которые не нуждались в дополнительном лечении, не влияли на развитие плода, течение беременности, обеспечили безопасность родов и послеродового периода, сформировали комфортные условия протекания беременности в послеоперационный период с уменьшением срока пребывания в стационаре и максимально быстрым возвратом пациентки к обычному образу жизни. У всех оперированных не было необходимости в медикаментозном сопровождении в послеоперационный и послеродовой периоды, кроме использования эластичного трикотажа класса компрессии 2 (чулок или гольфов) при физических нагрузках.

**Ключевые слова:** неакушерская патология, программа ERAS, неакушерские плановые хирургические вмешательства.

**Using the ERAS program in the work of the perinatal center for safe planned surgical treatment of primary progressive chronic venous disease during pregnancy**

**V. Antonyuk-Kysil, I. Dziubanovskiy, V. Yenikeeva, S. Lichner, V. Lypnyi**

The article presents 457 pregnant women's planned surgical treatment results in the 2<sup>nd</sup> and 3<sup>rd</sup> trimesters with primary progressive chronic venous disease (CVD) C2-4s, Ep, As, p, Pr (according to CEAP 2002 classification) according to the ERAS program. As a result of the study, it was noted that the use of the ERAS' ideology for the pregnant women planned surgical treatment with CVD required the implementation in general and in some of its components adaptation to these patients, scrupulous compliance with them at all stages (before, during and after) surgery.

The most important in this program is a multidisciplinary approach to treating pregnant women, their hospitalization in a specialized obstetric hospital on the day of surgery, the use of perinatal psychotherapy for preparing the pregnant woman and the fetus before surgery, performing surgical interventions by a vascular surgeon so-called mono technologist or obstetric vascular surgeon. These factors contributed to the clinical 97% effectiveness achievement elective surgical treatment with 100% absence of all postoperative complications for the fetus and mother, prevented premature birth, helped to reduce the number and severity of postoperative complications from postoperative wounds that did not require additional treatment, did not affect fetal development, pregnancy course; ensured the childbirth and the postpartum period safety; comfortable pregnancy in the postoperative period with a decrease in the hospital stay length with the fastest possible patient's return of the patient to their daily lifestyle was formed.

All operated patients did not need medical support in the postoperative and postpartum periods, except for the use of elastic knitwear with compression class 2 (stockings or socks) during physical activity.

**Key words:** non-obsessive-compulsive disorder, ERAS program, non-obstetric scheduled surgical treatment.

**Сведения об авторах**

**Антонюк-Кисель Владимир Николаевич** – КУ «Областной перинатальный центр» Ровенского областного совета, 33000, г. Ровно, ул. Мицкевича, 30; тел.: (067) 920-13-33. E-mail: ksil2016@ukr.net

**Дзюбановский Игорь Яковлевич** – Кафедра последипломного образования ГВУЗ «Тернопольский медицинский университет имени И.Я. Горбачевского», 46001, г. Тернополь, площадь Воли, 1

**Еникеева Виктория Николаевна** – КУ «Областной перинатальный центр» Ровенского областного совета, 33000, г. Ровно, ул. Мицкевича, 30; тел.: (096) 462-57-01

**Личнер Степан Илларионович** – КУ «Областной перинатальный центр» Ровенского областного совета, 33000, г. Ровно, ул. Мицкевича, 30; тел.: (050) 539-32-96

**Липный Виталий Михайлович** – КУ «Областной перинатальный центр» Ровенского областного совета, 33000, г. Ровно, ул. Мицкевича, 30; тел.: (097) 268-37-03

**СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ**

1. Стойко Ю.М. Варикозная болезнь. – СПб: ВМедА, 1992. – 21 с.
2. Шехтман М.М. Руководство по экстрагенитальной патологии у беременных /М.М. Шехтман. – М.: Трида-Х, 2003. – 816 с.
3. Danilenko-Dixon D.R. Risk factors for deep vein thrombosis and pulmonary embolism during pregnancy or post partum a population based case control study /D.R. Danilenko-Dixon, J.A. Heit, M.D. Silverstein //Am.J.Obstet. Gynecol. – 2001. – Jan. – Vol. 184. – № 2. – P. 104–110.
4. Буданов П.В. Особенности профилактики и лечения варикозной болезни вен у беременных /П.В. Буданов, В.А. Лебедев //Трудный пациент. – Апрель, 2008. – С. 28–31.
5. Delaney A.G. Anesthesia in the pregnant woman /A.G. Delaney// Clin. obsstet. Gynecology. – 1983. – P. 246–248.
6. Медведь В.И. Беременность-ассоциированная патология / В.И. Медведь //Жіночий лікар. – 2012. – № 2. – С. 8–14.
7. Мурашко А.В. Этиология и патогенез хронической венозной недостаточности при беременности /А.В. Мурашко //Проблемы беременности. – 2000. – № 2. – С. 16–21.
8. Макаров О.В. Ведение беременности и родов при венозных тромбэмболических осложнениях /О.В. Макаров, А.И. Кириенко, Е.Ф. Краснова и др. // Вест. Рос. Ассоц. акуш.-гин. – 1998. – № 2. – С. 115–122.
9. Медведь В.И. Венозные осложнения у беременных /В.И. Медведь, В.А. Беньюк, С.Д. Коваль //Медицинские аспекты здоровья женщины. – 2010. – № 7 (35). – С. 29–33.
10. Kehlet H. Multimodal approach to control postoperative pathophysiology and rehabilitation /H. Kehlet //Br J Anaesth. – 1997. – № 78:606-617
11. Kehlet H. Evidence-Based Surgical Care and Evolution of Fast-Track Surgery /H. Kehlet, D.W. Wilmore// Annals of Surgery. – 2008. – Vol. 248. – № 2. – P. 189–198.
12. Kehlet H. Fast-track surgery-an update on physiological care principles to enhance recovery /N. Kehlet //Langenbeks archives of surgery 2011,396(5):585-590,doi:10.1007/s00423-011-0790-y/



13. Wind J. Systematic review of enhanced recovery programmes in colon surgery /J. Wind, S.V. Polle, P.H. Fund Kon Jin et al. // Brit J Surg. – 2006. – Vol. 93. – P. 800–809.
14. Затевахин И.И. Программа ускоренного выздоровления больных в хирургии как мультидисциплинарная проблема /И.И. Затевахин, И.И. Пасечник// Программа ускоренного выздоровления хирургических больных. Библиотека врача-специалиста. – ГЭОТАР-Медиа, 2017. – С. 208.
15. Затевахин И.И. Ускоренное восстановление после хирургических операций: мультидисциплинарная проблема /И.И. Затевахин, И.И. Пасечник, Р.Р. Губайдуллин и др., ч. 1// Хирургия: Журн. им. Н.И. Пирогова. – 2015. – № 9. – С. 4–8.
16. Затевахин И.И. В перспективе направление FAST TRACK может стать стандартом оказания плановой хирургической помощи в Российской Федерации // И.И. Затевахин// Doctor RU. Анестезиология и реаниматология. – 2015. – № 15 (116), № 16 (117). – С. 8.
17. Ramirez J.M. Enhanced recover in colorectal surgery: a multicenter study. /J.M. Ramirez, J.A. Blanco, J.V. Roig et al. //BMC Surg. 2011;11:9.
18. Lassen K. Consensus review of optimal perioperative care in colorectal surgery enhanced Recovery after Surgery (ERAS) Group recommendation /K. Lassen, M. Soop, J. Nygren et al. //2009;144(10):961-9.https://doi.org/10.1001/archsurg.2009.170. PMID:19841366.
19. Varadhan K The enhanced recovery after surgery (ERAS) pathway for patients undergoing major elective open colorectal surgery /A meta-analysis of randomized controlled trials/ K. Varadhan, K. Neal, CHC Dejong et al. //Clinical Nutrition 2010, 29 (4), 434-40. https://doi.org/10.1016/j.clnu.2010.01.004; PMID:2011645.
20. Шельгин Ю.А. Разработан протокол периоперационного ведения пациентов, комбинирующий элементы ускоренного восстановления после операций, доступный в каждой клинике /Ю.А. Шельгин / Doctor RU. Анестезиология и реаниматология. – 2015. – № 15 (116), № 16 (117). – С. 9.
21. Іоффе О.Ю. Застосування концепції швидкого відновлення (Fast-track) при лікуванні хворих з післяопераційними вентральними грижами /О.Ю. Іоффе, Т.В. Тарасюк, О.П. Стеценко і спів. // Хірургія України. – 2016. – № 1. – С. 41–45.
22. Лядов К.В. Переход к технологиям быстрого восстановления – веление времени /К.В. Лядов// Doctor RU. Анестезиология и реаниматология. – 2015. – № 15 (116), № 16 (117). – С. 5–6.
23. Guidelines For Implementation of Enhanced Recovery Protocol, Association of Surgeons of Great Britain and Ireland, 2009.
24. Carter J. Early discharge after major gynaecological surgery. Advantages of fast track surgery /J. Carter, Sh. Philip, V. Arora //Open. Obstet. Gynec. – 2011. – V. 1. – P. 1–5.
25. Wodlin N.B Health-related quality of life and post-operative recovery in last track hysterectomy /N.B. Wodlin, L. Nilsson, P. Kjothede //Facta Obstet. Gynec. Scand. – 2011. – V. 5. – P. 234–240.
26. Симачева С.А. Реализация концепции Fast track-хирургии у пациенток гинекологического профиля в условиях университетской клиники /С.А. Симачева //Таврический медико-биологический вестник. – 2014. – Т. 17, № 2 (66). – С. 119–121.
27. Пучков К.В. Fast track: хирургические протоколы ускоренной реабилитации в гинекологии /К.В. Пучков, В.В. Коренная, Н.М. Подзолкова // Здоровье женщины. – 2016. – № 8 (114). – С. 2024.
28. Лашкул О.С. Концепция ранней реабилитации (Fast track) в оперативной гинекологии /О.С. Лашкул //Запорожский медицинский журнал. – 2017. – Т. 19, № 2 (101). – С. 186–189. doi:10.14739/2310-1210.2017.2.95688.
29. Лашкул О.С. Вплив на післяопераційний період ранньої мульти-модальної реабілітації при абдомінальній гістеректомії /О.С. Лашкул // Scientific Journal: «Science Rise. Medical Science»; 4 (12), 2017, с. 24–28. doi: 10.15587/2519-4798.2017.99291.
30. Вдовиченко Ю.П. Інтеграція принципів Fast track surgery в схему лікування оперованих хворих з гострою гінекологічною патологією /Ю.П. Вдовиченко, Т.М. Аношина, В.Л. Вінарьська-Свиридюк, О.М. Бойко //Здоровье женщины. – 2016. – № 4 (110). – С. 146–149.
31. Ачкасов С.И. Реализация программы ускоренного выздоровления пациентов / С.И. Ачкасов, И.В. Лукашевич, С.И. Суворегин //II конференция междисциплинарного научного хирургического общества «Фаст трак». Сборник научных материалов. – Москва, 27 апреля 2016. – С. 16–17.
32. Проценко Д.Н. Реализация протокола Fast track не возможна без создания дружной команды хирургов, анестезиологов, реабилитологов /Д.Н. Проценко // Doctor RU. Анестезиология и реаниматология. – 2015. – № 15 (116), № 16 (117). – С. 7.
33. Weimann A. ESPEN, clinical nutrition in surgery /A. Weimann, V. Braga, F. Carli et al. //Cl. Nutrition. – 2017. – Vol. 36. – P. 623–650.
34. Творогова Н.Д. Беременность как период психологической трансформации /Н.Д. Творогова, К.В. Кулешова// PMJ. – 2015. – № 14. – С. 857–861.
35. Chou R. Management of Postoperative Pain. A Clinical Practice Guideline From the American Pain Society, the American Society of Regional Anesthesia and Pain Medicine and the American Society of anesthesiologists /R. Chou, D.B. Gordon. O.A. de Leon-casasola et al. //J. Pain. – 2016. – Vol. 117. – P. 131–157.
36. Grigoras I. Fast track surgery /I. Grigoras// de Chirurgie Iasi. – 2007. – Vol. 3, № 2. – P. 89–91.
37. Zonea P. Do we really apply fast track surgery? /P. Zonea, J. Stigker, T. Maly et al. //Bristol Lek Listy. – 2008. – V. 109. – № 2. – P. 61–65.
38. Анестезия, интенсивная терапия и реанимация в акушерстве и гинекологии. Клинические рекомендации. Протоколы лечения. Издание второе, дополненное и переработанное /Под ред. А.В. Куликова, Е.М. Шифмана. – М.: Издательство «Медицина», 2017. – 688с. doi:10.18821/9785225100384.
39. Новиков К.В. Хирургическое лечение варикозной болезни у беременных /К.В. Новиков, В.В. Воробьев, В.Г. Абашин и др.//Материалы III съезда амбулаторных хирургов РФ. Амбулаторная хирургия. – 2009. – № 3–4 (35–36). – С. 135–136.
40. Новиков К.В. Хирургическое лечение варикозной болезни вен нижних конечностей у беременных /К.В. Новиков // Амбулаторная хирургия. – 2001. – № 2 (2). – С. 37–38.
41. Воробьев В.В. Хирургическое лечение варикозной болезни у беременных /В.В. Воробьев, В.Г. Абашин, И.И. Бутило, В.В. Петров. //Мат. III съезда амбулаторных хирургов РФ. Амбулаторная хирургия. – Ноябрь 2009. – № 3–4 (35–36). – С. 39–40.
42. Петров В.В. Генитально-промежностный варикоз как форма проявления прогрессирования варикозной болезни вен нижних конечностей у беременных /В.В. Петров, А.А. Шмидт, К.В. Новиков, и др.// Вестник Российской военно-медицинской академии. – 2012. – № 4 (40). – С. 228–232.
43. Астахов В.А. Модификация визуально-аналоговой шкалы для оценки болевого синдрома после обширных абдоминальных операций /В.А. Астахов, С.Б. Свиридо, А.А. Малышев // Региональная анестезия и лечение острой боли. – 2014. – Т. VII, № 1. – С. 26–30.
44. Jensen M.P. Interpretation of visual analog scale ratings and change scores: a reanalysis of two clinical trials of postoperative pain /M.P. Jensen, C. Chen, F.M. Brugger //J. Pain. – 2003; 4(7):407–414.
45. Анохин П.К. Узловые вопросы теории функциональной системы. –М.: Наука, 1975.
46. Скрипников А.М. Перинатальная психология /А.М. Скрипников, Л.О. Герасименко, Р.И. Исаков. – К.: Видвничий дім Медкнига, 2017. – 168 с.
47. Анчева І.А. Профілактика стресу під час вагітності та пологів /І.А. Анчева //Здоровье женщины. – 2017. – № 5 (121). – С. 32–34.
48. Запорожан В.М. Профілактика стресу у вагітних жінок /В.М. Запорожан, О.В. Сазонов //Актуальные проблемы транспортной медицины. – 2012. – № 1 (27). – С. 105–109.
49. Дубоссарская Ю.А. Проблемы репродуктивного здоровья с позиции перинатальной психологии /Ю.А. Дубоссарская, З.М. Дубоссарская, Л.Г. Захарченко, Л.Г. Боровкова //Збірник наукових праць асоціації акушерів-гінекологів України. – 2014. – Вип. – 1/2 (33/34). – С. 129–133.
50. Северный А.А. Психосоматические аспекты беременности /А.А. Северный, К.В. Соллед, Р.И. Шалина, Т.А. Баландина //Социальная и клиническая психиатрия. – 1995. – № 4. – С. 17–22.
51. Прохоров А.О. Методы психической саморегуляции /А.О. Прохоров. – Казань, 1990. – С. 88–89.
52. Ахвис Д.С. Оцовская любовь /Д.С. Ахвис. – М.: Профиздат, 1999. – С. 92.
53. Nickel H. Die Rolle des Vaters Während der Schwangerschaft und Geburt und Seine Bedeutung für Die Postnatale Entwicklung des Kindes //Schr. Des Fachb, Symposium «Neue Erkenntnisse. Das Leben vor und während der Geburt»-Universität Osnabrück. 1988.
54. McLeot R. Members of the Evidence Based Reviews in Surgery, Canadian Association of General surgeons and American College of Surgeons evidence based reviews in surgery. 14. Preoperative fasting for adults to prevent perioperative complications. Canadian journal of surgery Journal canadien de chirurgie/R. McLeot, W. Fitzgerald, M. Sarr 2005;48(5):409-411, PMID.16248141.
55. Ljungqvist O. Preoperative fasting /O. Ljungqvist, E. Soreide. //Br J Surg. – 2003;90(4):400-406.
56. Sipsos P. «Fast-track» colorectal surgery /P. Sipsos, P. Ondrejka //Hungarian Medical Journal. – 2007;1:2:165-174.

Статья поступила в редакцию 14.02.2019



# HELLP-синдром: сучасний погляд на проблему

Л.А. Жабіцька

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

У статті представлений комплексний аналіз сучасних даних про тяжкий розлад вагітності – HELLP-синдром. Викладені нові дані щодо поширеності, факторів ризику виникнення даної патології та патогенезу, описані клінічні симптоми та критерії діагностики. Проведена систематизація результатів останніх досліджень дозволила сформулювати особливості диференціальної діагностики HELLP-синдрому з так званими імітаторами даної патології. Відповідно до останніх рекомендацій FIGO та основних клінічних гайдлайнів наведені основні принципи ведення вагітних з HELLP-синдромом. Також виділені рекомендації щодо переливання тромбоцитів (з/без інших продуктів крові), які ґрунтуються на кількісному показнику тромбоцитів, способі розродження, наявності активної кровотечі та коагулопатії.

**Ключові слова:** HELLP-синдром, критерії діагностики, лікування.

**HELLP-синдром** (H (hemolysis) – гемоліз, EL (elevated liver function tests) – підвищення ферментів печінки, LP (low platelets) – зниження тромбоцитів), ймовірно, є тяжкою формою пreeклампсії, але цей взаємозв'язок залишається суперечливим; HELLP може бути самостійним розладом. Щонайменше 15–20% вагітних з даною патологією не мають одночасної гіпертензії та протеїнурії, що дозволяє деяким авторам визнати, що синдром HELLP є окремим від пreeклампсії розладом [1, 4]. Як тяжка пreeклампсія, так і HELLP-синдром можуть асоціюватися із серйозними пошкодженнями печінки, включаючи інфаркт, крововилив та розрив. HELLP-синдром розвивається приблизно під час 0,1–0,8% вагітностей, але у 10–20% жінок – з тяжкою пreeклампсією / еклампсією.

## Фактори ризику

Пreeклампсія або HELLP в анамнезі є фактором ризику для синдрому HELLP при теперішній вагітності. Сестри та нащадки жінок з синдромом HELLP в анамнезі також мають підвищений ризик розвитку даного синдрому [4]. Існують повідомлення, що різноманітні генетичні варіації асоціюються з підвищеним ризиком розвитку синдрому HELLP, але це не має клінічного значення в управлінні HELLP [2].

На відміну від пreeклампсії, перші пологи не є фактором ризику для розвитку синдрому HELLP, адже половина або більше жінок, уражених HELLP, є повторнороділлями [4].

## Патогенез

Патогенез HELLP-синдрому залишається невизначеним. Якщо це форма тяжкої пreeклампсії, то виникнення HELLP-синдрому, ймовірно, пов'язане з аномальним плацентарним розвитком. Якщо це незалежний від пreeклампсії стан, його розвиток пов'язаний з аномальною плацентациєю, схожою з пreeклампсією, але з більш сильним запаленням печінки та більшою активацією системи коагуляції, ніж при пreeклампсії [2, 4].

У менш ніж 2% пацієнтів з HELLP його розвиток може бути пов'язаний з дефіцитом плодової long-chain 3-hydroxyacyl CoA dehydrogenase (LCHAD). Дослідження встановили, що у вагітних з дефіцитом LCHAD плода розвинулось тяжке ураження печінки матері (HELLP або гостра жирова дистрофія печінки під час вагітності) [4]. Ці ускладнення, ймовірно, не були пов'язані з дефіцитом LCHAD у матері, тому що інші вагітності цих жінок з незадіяними плодами були неускладненими.

## Клінічна презентація

Синдром HELLP має варіабельну клінічну картину (табл. 1). Найбільш поширеними симптомами є біль у животі та тяжкість у мезогастрії, у правому верхньому квадранті або нижче груднини [4, 18]. У багатьох пацієнтів також спостерігається нудота, блювання та нездужання, які можуть бути причиною помилкових діагнозів, зокрема неспецифічного вірусного захворювання або вірусного гепатиту, особливо якщо у сироватці крові виявлено підвищені рівні аспартат-амінотрансферази (АСТ) та лактатдегідрогенази (ЛДГ) [6]. Менш поширені ознаки та симптоми включають головний біль, порушення зору, жовтяницю та асцит.

Гіпертензія (артеріальний тиск  $\geq 140/90$  мм рт.ст.) та протеїнурія наявні приблизно у 85% випадків, але важливо пам'ятати, що у жінок з тяжким синдромом HELLP вони можуть бути відсутні [4].

У більшості випадків HELLP діагностують у 28–36 тиж вагітності, але симптоми можуть з'явитися протягом 7 днів після пологів.

## Критерії діагностики

Діагноз HELLP встановлюють за наявності всіх наступних лабораторних критеріїв у вагітних з відповідним гестаційним терміном (Tennessee classification) [4]:

Таблиця 1

Частота ознак та симптомів HELLP-синдрому

Ознаки/симптоми	Частота, %
Протеїнурія	86–100
Гіпертензія	82–88
Біль у верхньому правому квадранті/епігастрії	40–90
Нудота, блювання	29–84
Головний біль	33–61
Порушення зору	10–20
Жовтяниця	5

Адаптовано: Baha M Sibai, MD. HELLP syndrome. Sep. 2017.



Клінічні характеристики уражень печінки під час вагітності

Захворювання	Триместр, післяпологовий період	Лабораторні дослідження	
		Рівень амінотрансфераз, МО/л	Інші ознаки
Надмірне блювання вагітних	I, початок II триместра	Середнє значення АЛТ: 45, м.б. нормальне або > 500	Білірубін зазвичай нормальний
HELLP-синдром	Частіше у 28–36 тиж вагітності, однак часто діагностують у II триместрі або у післяпологовий період	АСТ > 70	Тромбоцити <100 000/мм <sup>3</sup> ЛДГ >600 МО/л
Внутрішньопечінковий холестаза вагітності	II, III триместр	АЛТ/АСТ зазвичай <500; іноді >1000	Рівень жовчних кислот підвищений
Гостра жирова дистрофія печінки при вагітності	III триместр	Найвищі значення, аж до 500	Збільшення кількості лейкоцитів Зниження – тромбоцитів Зниження рівня глюкози Підвищення рівня креатиніну Підвищення рівня сечової кислоти Підвищення рівня аміаку

Примітка. МО – міжнародні одиниці.

Адаптовано: Baha M Sibai, MD. HELLP syndrome. Sep. 2017.

• Мікроангіопатична гемолітична анемія з шистоцитами у мазку крові. Інші ознаки, що свідчать про гемоліз, включають підвищений рівень непрямого білірубину та низьку концентрацію гаптоглобіну у сироватці крові ( $\leq 25$  мг/дл).

• Кількість тромбоцитів  $\leq 100\,000$  клітин/мікролітр.  
• Загальний білірубін  $\geq 1,2$  мг/дл (20,52  $\mu\text{mol/L}$ ).  
• Рівень АСТ > у 2 рази від норми для місцевої лабораторії (зазвичай > 70 МО/л).

Деякі дослідники контролюють рівень аланін-амінотрансферази (АЛТ) замість або додатково до рівня АСТ. Перевага АСТ полягає у тому, що це єдиний тест, який відображає як гепатоцелюлярний некроз, так і гемоліз еритроцитів.

Ці критерії були прийняті American College of Obstetricians and Gynecologists' Task Force on Hypertension in Pregnancy.

Як згадувалося, жінки, у яких прояви захворювання не відповідають всім зазначеним вище лабораторним аномаліям, вважаються такими, що мають частковий синдром HELLP. Однак захворювання в цих випадках може прогресувати до синдрому HELLP зі всіма ознаками.

#### Диференціальна діагностика

Синдром HELLP важливо відрізнити від інших патологічних станів, що ускладнюють вагітність (табл. 2, 3, 4), а саме:

– гострої жирової дистрофії печінки під час вагітності (AFLP),

- гастроентериту,
- гепатиту,
- апендициту,
- хвороби жовчного міхура,
- імунної тромбоцитопенії (ІТР),
- системного червоного вовчака,
- антифосфоліпідного синдрому,
- гемолітико-уремічного синдрому (HUS),
- тромботичної тромбоцитопенічної пурпури (ТТП),
- безалкогольної жирової хвороби печінки [4].

У серії досліджень з участю 46 жінок, у яких виникли захворювання печінки під час вагітності, у 70% виявили гостру жирову дистрофію печінки, а у 15% було діагностовано HELLP, інші пацієнти мали захворювання печінки, що не були пов'язані з вагітністю.

**Гостра жирова дистрофія печінки під час вагітності (acute fatty liver of pregnancy – AFLP).** Клінічна картина AFLP зазвичай включає нудоту та блювання, біль у животі, нездужання, полідипсію/поліурію, жовтяницю/темну сечу, енцефалопатію та гіпертензію/пreeклампсію [13]. HELLP може бути складно відрізнити клінічно від AFLP, оскільки вони виникають під час вагітності в одні й ті самі терміни та мають спільні клінічні ознаки. Важливо диференціювати ці два розлади, оскільки у вагітних з AFLP може швидко розвиватися печінкова недостатність та енцефалопатія, що потребує негайного розродження. У даному випадку буде корисним додаткове лабораторне обстеження: для жінок з AFLP характерні триваліший протромбіновий час (PT) та активований частковий час тромбопластину (aPTT), тяжка гіпоглікемія та підвищена концентрація креатиніну порівняно з HELLP.

Гіпертензію частіше діагностують при HELLP, ніж при AFLP. AFLP асоціюється з більш серйозною дисфункцією печінки. AFLP також зазвичай асоціюється з більш значною дисфункцією нирок порівняно з пreeклампсією/HELLP. Низька температура тіла може спостерігатися при AFLP, але її не фіксують при пreeклампсії / HELLP [13].

**Тромботична мікроангіопатія.** Тромбоцитопенія, анемія та ниркова недостатність, які з'являються на пізніх термінах вагітності, також можуть виникати при тромбоцитарній тромбоцитопенічній пурпурі – гемолітичному уремичному синдромі (HUS–ТТП). ТТП та/або HUS слід виключати у всіх вагітних з тяжкою тромбоцитопенією, тяжкою анемією та підвищеним рівнем ЛДГ при мінімальному підвищенні рівня АСТ (див. табл. 3, 4). Різниця між ТТП, HUS та тяжкою пreeклампсією або HELLP важлива з терапевтичних та прогностичних причин. Однак клінічні та гістологічні особливості настільки схожі, що встановлення правильного діагнозу часто ускладнюється. До того ж ці порушення можуть виникати одночасно. Початок ТТП, як правило, відбувається раніше, ніж початок пreeклампсії або HELLP: приблизно 12% ТТП під час вагітності діагностують у I триместрі, 56% – у II триместрі та 33% – у III триместрі або після пологів. Тоді як пreeклампсія/HELLP не проявляється до 20 тиж вагітності і в більшості випадків діагностується у III триместрі вагітності. Наявність протеїнурії та гіпертензії до початку гемолізу, змінених печінкових ферментів та тромбоцитопенія свідчать про пreeклампсію.



Таблиця 3

Частота різних ознак та симптомів серед імітаторів преєклампсії, HELLP, %

Ознака та симптом	HELLP-синдром	AFLP	TTP	HUS
Гіпертензія	85	50	20–75	80–90
Протеїнурія	90–95	30–50	3 гематурією	80–90
Лихоманка	Відсутня	25–32	20–50	НП
Жовтяниця	5–10	40–90	Нечасто	Нечасто
Нудота та блювання	40	50–80	Часто	Часто
Абдомінальний біль	60–80	35–50	Часто	Часто
Центральна нервова система	40–60	30–40	60–70	НП

Адаптовано з: Sibai B.M. Imitators of severe preeclampsia. Obstet Gynecol 2007;109: 956.

Таблиця 4

Частота та тяжкість лабораторних змін серед імітаторів преєклампсії, HELLP, %

Лабораторні зміни	HELLP-синдром	AFLP	TTP	HUS
Тромбоцитопенія менше ніж 100 000/мм <sup>3</sup>	Більше ніж 20 000	Більше ніж 50 000	20 000 або менше	Більше ніж 20 000
Гемоліз	50–100	15–20	100	100
Анемія	Менше ніж 50	Відсутня	100	100
ДВЗ	Менше ніж 20	50–100	Нечасто	Нечасто
Гіпоглікемія	Відсутня	50–100	Відсутня	Відсутня
von Willebrand фактор	Відсутній	Відсутній	80–90	80
ADAMTS13 менше ніж 5%	Відсутній	Відсутній	33–100	Нечасто
Порушення ниркової функції	50	90–100	30	100
ЛДГ (IU/l)	600 та більше	Варіабельний	Більше ніж 1000	Більше ніж 1000
Підвищення рівня аміаку	Нечасто	50	Відсутнє	Відсутнє
Підвищення рівня білірубину	50–60	100	100	НВ
Підвищення рівня трансамінз	100	100	Зазвичай легке*	Зазвичай легке*

Примітки: AFLP – гостра жирова дистрофія печінки під час вагітності;  
TTP – тромботична тромбоцитопенічна пурпура;  
HUS – гемолітичний уремичний синдром; НП – відсоток не повідомляється;  
НВ – немає відповіді; часто – повідомляється як найбільш часта ознака;  
\* – рівень менше ніж 100 МО/л.

Адаптовано з: Sibai B.M. Imitators of severe preeclampsia. Obstet Gynecol 2007;109: 956.

Лабораторні дослідження найчастіше допомагають розрізнити TTP, HUS та HELLP, оскільки аномалії коагуляції при цих розладах різні [4, 18]:

HELLP асоціюється з тромбоцитопенією, а у тяжких випадках може бути дисемінована внутрішньосудинна коагуляція (ДВЗ), що супроводжується подовженням PT та aPTT і зменшенням концентрації факторів V та VIII у плазмі. На відміну від цього, TTP і HUS пов'язані з ізольованим споживанням тромбоцитів; отже, хоча спостерігається тромбоцитопенія, пролонгація PT та aPTT, як правило, відсутня.

Відсоток шистоцитів у периферійному мазку часто вищий при TTP (від 2 до 5%), ніж при HELLP (менше 1%).

Тяжкий дефіцит ADAMTS13 (активність <10%) відповідає діагнозу TTP. Проте це тестування може тривати кілька днів, а у пацієнтів з прогнозованим TTP слід починати термінову терапію з обміну плазми. Необхідним є раннє залучення для консультації гематолога для надання допомоги у діагностиці та лікуванні.

Тяжка ниркова недостатність є підставою для встановлення діагнозу гемолітичного уремичного синдрому (HUS), який може бути спричинений Shiga toxin-producing organism,

complement regulatory defect (inherited or acquired) чи деякими лікарськими препаратами.

Високий рівень ЛДГ з незначним підвищенням рівня АСТ є більш характерним для TTP, ніж HELLP.

#### Терапія HELLP-синдрому

Після підтвердження діагнозу початковими кроками у терапії HELLP є стабілізація стану матері, оцінювання стану плода та вирішення питання про розродження.

Підхід до антигіпертензивної терапії такий самий, як і для преєклампсії.

Сульфат магнію вводять внутрішньовенно пацієнтам, щоб запобігти судомам та для нейрозахисту плода / новонародженого у терміні вагітності від 24 до 32 тиж.

Не рекомендується застосовувати кортикостероїди для лікування HELLP (рівень доказовості 1B; FIGO 2016[18], ACOG[3], NICE[14], SOGC[11], SOMANZ[12], WHO[20]). Дексаметазон не прискорює нормалізації лабораторних аналізів або не зменшує ризику ускладнень у матері. Однак рекомендації ACOG дозволяють використовувати цю терапію для збільшення кількості тромбоцитів.



Таблиця 5

**Рекомендації щодо переливання тромбоцитів (еритроцитів, кріопреципітату та свіжозамороженої плазми, якщо це необхідно) при HELLP**

Кількість тромбоцитів	Спосіб розродження	
	Кесарів розтин	Вагінальні пологи
<20 * 10 <sup>9</sup> /L	V	V
20–49 * 10 <sup>9</sup> /L	V	Розглядати за наявності: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Надмірно активної кровотечі</li> <li>• Відомої дисфункції тромбоцитів</li> <li>• Кількість тромбоцитів швидко зменшується</li> <li>• Коагулопатії</li> </ul>
≥50 * 10 <sup>9</sup> /L	Розглядати за наявності: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Надмірно активної кровотечі</li> <li>• Відомої дисфункції тромбоцитів</li> <li>• Кількість тромбоцитів швидко зменшується</li> <li>• Коагулопатії</li> </ul>	Розглядати за наявності: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Надмірно активної кровотечі</li> <li>• Відомої дисфункції тромбоцитів</li> <li>• Кількість тромбоцитів швидко зменшується</li> <li>• Коагулопатії</li> </ul>
Незалежно від кількості тромбоцитів	X Не слід проводити трансфузії тромбоцитів при підозрі на HIT або TTP–HUS	

Примітки: HIT – індукована гепарином тромбоцитопенія; TTP-HUS – тромбоцитна тромбоцитопенічна пурпура–гемолітичний уремійний синдром. Адаптовано з: *The FIGO Textbook of Pregnancy Hypertension An evidence-based guide to monitoring, prevention and management. 2016.*

### Трансфузія компонентів крові

Переливання тромбоцитів (з / без інших продуктів крові) ґрунтується на підрахунку кількості тромбоцитів, способі розродження, наявності активної кровотечі та коагулопатії, як наведено у табл. 5.

### Терміни розродження

Синдром HELLP, ускладнений поліорганною дисфункцією, ДВЗ-синдромом, набряком легенів, кровотечею з печінки або інфарктом, нирковою недостатністю, відшаруванням плаценти, незадовільним станом плода чи смертю плода є показанням до ургентного розродження незалежно від терміну гестації [8, 18].

Для вагітності ≥34 тиж рекомендується розродження протягом 24 год, а не очікувальна тактика (рівень доказовості 1С). У цій популяції потенційні ризики, пов'язані з синдромом HELLP, переважають ризики передчасних пологів.

Для вагітності <23 тиж рекомендується розродження, оскільки очікувальна тактика пов'язана з високим ризиком ускладнень у матері без істотного поліпшення перинатального прогнозу.

Для вагітності ≥23 та <34 тиж, коли стан матері та плода є обнадійливим (наприклад тимчасові покращання у лабораторних аналізах), рекомендоване розродження після курсу кортикостероїдів, щоб прискорити дозрівання легенів плода, а не як очікувальна тактика або швидке розродження (рівень доказовості 2С). Незважаючи на те що лабораторні зміни при синдромі HELLP будуть оборотними у підгрупі пацієнтів з очікувальною тактикою та тяжкі ускладнення у матері рідко спостерігаються за умови ретельного моніторингу материнської дисфункції загальний перинатальний результат не поліпшується в умовах очікувального лікування.

Для терміну гестації < 30–32 тиж з незрілою шийкою матки пропонуємо розродження шляхом кесарева розтину, щоб уникнути потенційно довгої індукції (рівень доказовості 2С).

### Печінкові ускладнення при HELLP-синдромі

**Печінкові гематома та розрив.** HELLP може ускладнюватися розривом печінки з розвитком гематоми під капсулою Гліссона [4]. Гематома печінки може ускладнюватися розривом з наступною кровотечею у черевну порожнину. Слід зазначити, що печінкову гематому рідко фіксують у разі відсутності прееклампсії або HELLP [17].

У жінок, у яких розвиваються печінкові гематоми, як правило, спостерігається епігастральний біль, у багатьох – тяжка тромбоцитопенія, біль у плечах, нудота та блювання [4]. Якщо відбувається розрив печінки, швидко збільшується живіт від гемоперитонеуму та спостерігаються симптоми шоку. Рівень амінотрансфераз зазвичай помірно підвищений, але іноді можуть спостерігатися значення від 4000 до 5000 МО/л. КТ або МРТ є більш надійним, ніж ультрасонографія, для виявлення цих уражень [4].

**Інфаркт печінки** рідко діагностують при синдромі HELLP, і, як правило, він пов'язаний з основним прокоагулянтним станом, зокрема антифосфоліпідним синдромом [4]. Клінічні ознаки включають помітне підвищення рівня сироваткових амінотрансфераз (як правило, від 1000 до 2000 МО/л або вище) з болем у правому верхньому квадранті та підвищення температури тіла; після інфаркту може виникнути крововилив. Діагноз підтверджується за допомогою МРТ або КТ.

### Результат та прогноз

Синдром HELLP пов'язаний з різноманітними захворюваннями у матері, що можуть спричинити летальний результат. Ризик ускладнень у матері та плода корелює зі ступенем тяжкості симптомів та відхиленнями лабораторних показників [4].

При синдромі HELLP можуть спостерігатися такі ускладнення у матері [4]:

- Дисемінована внутрішньосудинна коагуляція (ДВЗ) – 21%
- Відшарування плаценти – 16%
- Гостра ниркова недостатність – 8%
- Набряк легенів – 6%
- Субкапсулярна гематома печінки – 1%
- Відшарування сітківки – 1%.

При синдромі HELLP можуть спостерігатися такі ускладнення у плода/новонародженого [16]:

- Недоношеність внаслідок передчасних пологів – 70% (з них 15% – до 27 тиж)
- Перинатальна смертність становить від 7 до 20%
- Внутрішньоутробна затримка росту плода (немає даних щодо частоти).

Наявність HELLP-синдрому у матері не впливає на функцію печінки у плода / новонародженого.



**HELLP-синдром: современный взгляд на проблему**  
**Л.А. Жабицкая**

В статье представлен комплексный анализ современных данных про тяжелое осложнение беременности – HELLP-синдром. Изложены новые данные о распространенности, факторах риска возникновения данной патологии и патогенеза, описаны клинические симптомы и критерии диагностики. Проведенная систематизация результатов последних исследований позволила сформулировать особенности дифференциальной диагностики HELLP-синдрома с так называемыми имитаторами данной патологии. Согласно последним рекомендациям FIGO и основным клиническим гайдлайнам, приведены основные принципы ведения беременных с HELLP-синдромом. Также выделены рекомендации по переливанию тромбоцитов (с/без других продуктов крови), основанные на количественном показателе тромбоцитов, способе родоразрешения, наличии активного кровотечения и коагулопатии.

**Ключевые слова:** HELLP-синдром, критерии диагностики, терапия.

**HELLP-syndrome: a modern look at the problem**  
**L.A. Zhabitskaya**

The article presents a comprehensive analysis of modern data on severe disorder of pregnancy – HELLP-syndrome. New data on the prevalence, risk factors and pathogenesis of this pathology are presented, clinical symptoms and diagnostic criteria are described. The systematization of the results of recent studies has made it possible to formulate the features of differential diagnosis of HELLP-syndrome with so-called imitators of this pathology. According to the latest recommendations of FIGO and the main clinical guidelines, management of pregnant women with HELLP-syndrome are given. There are also recommendations for platelet transfusion (with/without other blood products) based on the platelet count, delivery method, active bleeding and coagulopathy.

**Key words:** HELLP-syndrome, diagnostic criteria, treatment.

**Сведения об авторе**

**Жабицкая Леся Анатольевна** – Кафедра акушерства и гинекологии № 1 Национального медицинского университета имени А.А. Богомольца, 03150, г. Киев, ул. Предславинская, 9; тел.: (096) 530-75-94. E-mail: lesiaofmed@gmail.com

**СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ**

1. Венцівська І.Б., Жабицка Л.А., Загородня О.С. та ін. (2017). Екстремальні стани в акушерстві та гінекології. К.: РА-ГАРМОНІЯ. 166.
2. Abildgaard U, Heimdal K. Pathogenesis of the syndrome of hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelet count (HELLP): a review. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 2013; 166:117.
3. American College of Obstetricians and Gynecologists, Task Force on Hypertension in Pregnancy. Hypertension in pregnancy. Report of the American College of Obstetricians and Gynecologists' Task Force on Hypertension in Pregnancy. Obstet Gynecol 2013 Nov;122(5):1122–1131.
4. Baha M Sibai, MD. HELLP syndrome. Sep 2017.
5. Burke SD, Zsengellér ZK, Khankin EV, et al. Soluble fms-like tyrosine kinase 1 promotes angiotensin II sensitivity in preeclampsia. J Clin Invest 2016; 126:2561.
6. Chappell LC, Enye S, Seed P, Briley AL, Poston L, Shennan AH. Adverse perinatal outcomes and risk factors for preeclampsia in women with chronic hypertension: a prospective study. Hypertension 2008 Apr;51(4):1002–9.
7. Committee on Obstetric Practice. Committee Opinion No. 623: Emergent therapy for acute-onset, severe hypertension during pregnancy and the postpartum period. Obstet Gynecol 2015 Feb;125(2): 521–525.
8. Errol R Norwitz, MD, PhD, MBA John T Repke, MD. Preeclampsia: Management and prognosis. Aug 03, 2017.
9. Estcourt LJ, Ingram C, Doree C, et al. Use of platelet transfusions prior to lumbar punctures or epidural anaesthesia for the prevention of complications in people with thrombocytopenia. Cochrane Database Syst Rev 2016; :CD011980.
10. Gordon A, Raynes-Greenow C, Bond D, et al. Sleep position, fetal growth restriction, and late-pregnancy stillbirth: the Sydney stillbirth study. Obstet Gynecol 2015; 125:347.
11. Gradman AH, Basile JN, Carter BL, Bakris GL, American Society of Hypertension Writing Group. Combination therapy in hypertension. J Am Soc Hypertens 2010 Jan-Feb;4(1):42–50.
12. Lowe SA, Bowyer L, Lust K, McMahon LP, Morton MR, North RA, et al. The SOMANZ guideline for the management of hypertensive disorders of pregnancy. Sydney: SOMANZ; 2014.
13. Minakami H, Morikawa M, Yamada T, et al. Differentiation of acute fatty liver of pregnancy from syndrome of hemolysis, elevated liver enzymes and low platelet counts. J Obstet Gynaecol Res 2014; 40:641.
14. National Collaborating Centre for Women's and Children's Health (UK). CG107: Hypertension in pregnancy: The management of hypertensive disorders during pregnancy. NICE: Guidance 2010 Aug; 2010 Aug.
15. National Institutes of Health. Drugs and Lactation Database (LactMed). 2015; Available at: <http://toxnet.nlm.nih.gov/newtoxnet/lactmed.htm>. Accessed March 16, 2015.
16. Roberts JM, August PA, Bakris G, Barton JR, Bernstein IM. The American College of Obstetricians and Gynecologists' Task Force on Hypertension in Pregnancy. Hypertension in Pregnancy. Obstetrics & Gynecology 2013;122(5):1122–1131.
17. Seal SL, Ghosh D, Kamilya G, et al. Does route of delivery affect maternal and perinatal outcome in women with eclampsia? A randomized controlled pilot study. Am J Obstet Gynecol 2012; 206:484.e1.
18. The Figo Textbook of Pregnancy Hypertension. An evidence-based guide to monitoring, prevention and management. 2016. 456p.
19. van Dijk M, Thulluru HK, Mulders J, et al. HELLP babies link a novel lincRNA to the trophoblast cell cycle. J Clin Invest 2012; 122:4003.
20. World Health Organization. WHO recommendations for prevention and treatment of pre-eclampsia and eclampsia. Geneva: WHO; 2011.
21. Zeisler H, Lurba E, Chantraine F, et al. Predictive Value of the sFlt-1:PlGF Ratio in Women with Suspected Preeclampsia. N Engl J Med 2016; 374:13.

Статья поступила в редакцию 12.03.2019



# Фармакологические эффекты и молекулярные механизмы действия лечебного фитопрепарата на основе *Vitex agnus-castus*

И.В. Высоцкая<sup>1</sup>, В.П. Летягин<sup>2</sup>

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава РФ, г. Москва

<sup>2</sup>ФГБУ «Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина» Минздрава РФ, г. Москва

Репродуктивная эндокринология №2(40)/квітень 2018

Дисгормональные дисплазии молочных желез – самая частая патология, с которой встречаются практикующие врачи. Интерес клиницистов к данным процессам связан с несколькими обстоятельствами. С одной стороны, эффективное лечение, купирующее симптомы, гарантирует качество жизни. С другой стороны, мастопатия – фактор риска развития в дальнейшем злокачественной опухоли. Поэтому своевременная коррекция дисплазии может рассматриваться как вариант первичной профилактики рака молочных желез. Выбор адекватной тактики ведения подобных пациентов из многообразия существующих лекарственных форм – залог успеха лечения. Статья посвящена рассмотрению основных молекулярных механизмов действия, которые реализуются при использовании препарата Мастодинон®.

**Ключевые слова:** дисгормональная дисплазия, масталгия, мастопатия, мастодиния, гиперпролактинемия, опиоидные рецепторы, рецепторы эстрогенов, дофаминовые рецепторы, Мастодинон.

## ВВЕДЕНИЕ

Успехи современной клинической онкологии в лечении больных с различными опухолевыми процессами все больше связаны с прогрессом молекулярной биологии. Не секрет, что знание молекулярного подтипа опухоли позволяет выбрать адекватное и индивидуальное лечение. Однако это касается ситуаций, когда заболевание уже проявилось и подтверждено клиническими и визуализирующими методами диагностики. Гораздо желательнее было бы предвосхитить возникновение онкозаболевания, т. е. проводить реальную первичную профилактику.

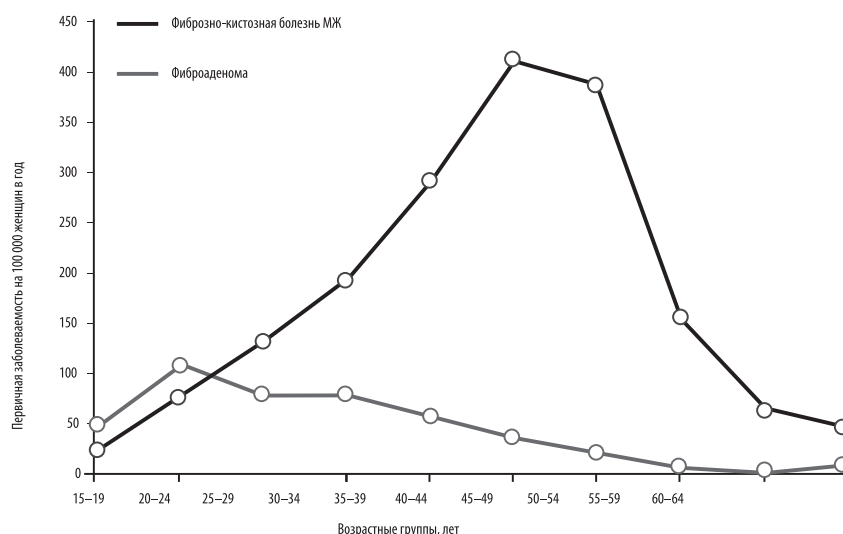
Современные теории канцерогенеза свидетельствуют о том, что одним из путей развития опухолевой популяции является трансформация доброкачественной предопухолевой патологии. Именно поэтому изучение подобных состояний и своевременная их коррекция могли бы способствовать сокращению числа заболевших любым видом онкологической патологии, в том числе и раком молочной железы (МЖ), который до сих пор остается лидером в структуре онкологической заболеваемости женщин [1].

По современным представлениям о факторах риска развития рака, возникновение этого заболевания связано с дисгормональной дисплазией МЖ, или мастопатией. Статистические данные свидетельствуют о том, что в последние годы мастопатия занимает ведущее место в структуре предопухолевой патологии. В возрастном отношении диффузные изменения в ткани МЖ наиболее часто диагностируются у женщин в возрасте 30–50 лет (рис. 1), их частота нарастает к позднему репродуктивному и перименопаузальному периодам и снижается в период менопаузы.

## ГОРМОНОЗАВИСИМЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ В МЖ

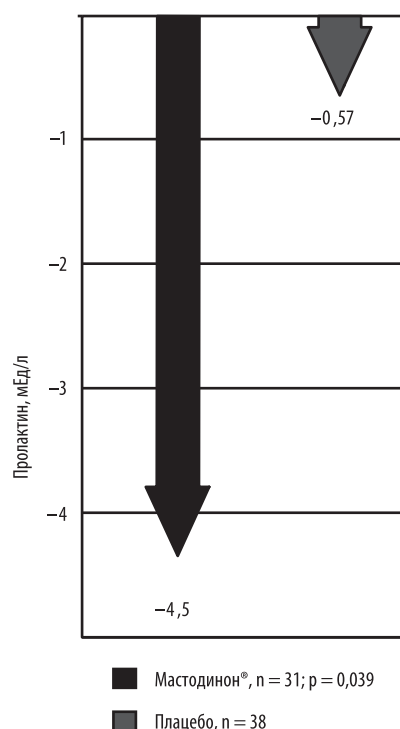
Ключом к пониманию основных изменений в МЖ является знание механизмов влияния различных стероидных гормонов.

Эстрогены вызывают пролиферацию протоков, увеличивая их просвет и длину, а также пролиферацию соединительной ткани МЖ. Их влияние в фолликулиновой фазе менструального цикла (МЦ) связано с прямой стимуляцией клеточной пролиферации путем взаимодействия эстрадиола



**Рис. 1. Первичная заболеваемость фиброзно-кистозной болезнью МЖ и фибroadеномой**  
Адаптировано из [2].





**Рис. 2. Снижение базальной секреции пролактина после 3 месяцев лечения**  
Адаптировано из [7].

с ядерными рецепторами эстрогенов, опосредованной стимуляцией за счет действия ауто- и паракринных факторов роста на эпителий МЖ и угнетением секреции факторов роста. Концентрация эстрадиола в ткани МЖ в 2–20 раз выше, чем в сыворотке крови.

Прогестерон индуцирует клеточную дифференциацию, подавляет клеточные митозы, препятствует увеличению проницаемости капилляров под действием эстрогенов; способствует росту и дифференциации молочных протоков и акцинусов, снижает продукцию протоонкогенов и катепсина D, повышает активность 17 $\beta$ -гидроксистероиддегидрогеназы.

Пролактин, способствуя развитию лактоцитов и секреции молока, является основным гормоном, обеспечивающим лактацию.

**Гормоны щитовидной железы** влияют на морфогенез и функциональную дифференцировку эпителиальных клеток МЖ.

**Инсулин** действует на клетки МЖ опосредованно, через инсулиноподобные факторы роста.

**Кортизол** способствует образованию рецепторов пролактина в МЖ и стимулирует рост эпителиальных клеток в синергизме с пролактином.

При нарушении баланса гормонов запускаются патологические изменения в МЖ. Так, нарушение соотношения «эстроген/прогестерон» с увеличением концентрации эстрогенов приводит к мастодинии, появлению кистозных полостей и выделениям из сосков.

К основным вариантам нарушений гормональных взаимоотношений при дисгормональной дисплазии относят следующие:

- нарушение ритма секреции гонадотропинов;
- гиперэстрогения абсолютная или относительная;
- прогестерон-дефицитное состояние;
- повышение числа рецепторов эстрадиола;
- повышение уровня пролактина;
- повышение уровня простагландина E<sub>2</sub>.

В результате клинически возникает симптомокомплекс масталгия + мастодиния, а морфологически происходят самые разнообразные изменения, характеризующиеся увеличением пролиферативной активности эпителиального компонента МЖ.

### ТЕРАПИЯ ДИСГОРМОНАЛЬНЫХ СОСТОЯНИЙ МЖ

Пути коррекции дисгормональных состояний МЖ хорошо известны. В этом смысле наиболее популярны гормональные средства, обладающие высокой эффективностью и достаточно быстрым наступлением терапевтического эффекта. Однако существуют клинические ситуации, требующие применения альтернативных подходов с учетом влияния на возможные звенья патогенеза. В первую очередь речь идет о тех пациентках, лечение которых может быть начато с негормональной терапии, а также о тех, кому гормональная терапия противопоказана.

С этой точки зрения наиболее актуально использование лекарственных препаратов растительного происхождения. Так, хорошо изучен препарат Мастодинон®, производимый немецкой компанией «Бионорика СЕ». Мастодинон® представляет собой комплексный препарат, основным действующим компонентом которого является специальный экстракт плодов растения витекс священный (*Vitex agnus-castus*, прутняк обыкновенный, авраамово дерево, монаший перец).

В современной медицине экстракт витекса священного используется для лечения нарушений МЦ, снижения симптомов предменструального напряжения и тревоги, а также в терапии гормонозависимой формы угревой болезни [3]. Дофаминергические эффекты стандартизированного экстракта витекса священного BNO 1095 приводят к модулированию секреции пролактина, что исключительно важно для поддержания пиковых концентраций фолликулостимулирующего гормона (ФСГ) и эстрогенов во время овуляции.

Установлено, что в экстракте витекса священного содержатся следующие вещества:

- 1) полифенолы, флавоноиды, о-дифенолы и автоцианы [4];
- 2) фитостероиды (розастерол, ситостерол, даукостерол [5], витикостерон E) [6];
- 3) иридоидные гликозиды (например, аукубин и агнозид) [5];
- 4) дитерпеноиды и лигнаны [5].

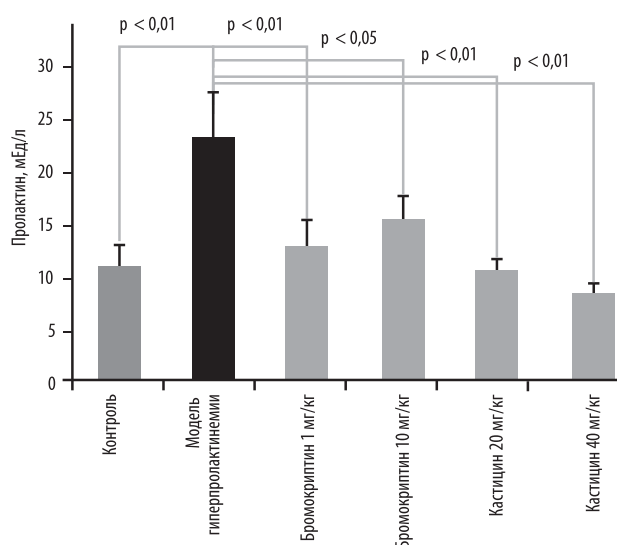
Комплексное действие экстракта витекса священного обусловлено фармакологическими свойствами этих компонентов. В клинических исследованиях было показано положительное влияние препарата Мастодинон® при гиперпролактинемии, в частности, его способность нормализовать умеренно повышенные уровни пролактина (рис. 2). Структура и результат исследования показывают, что действие Мастодинона сравнимо с действием бромкриптина [7].

В дальнейших исследованиях было показано, что купирование масталгии связано, в частности, с торможением избыточного высвобождения пролактина вследствие блокады дофаминовых рецепторов 2-го типа в клетках гипофиза [8].

Анализ обезболивающих и антигиперпролактинемических эффектов экстракта витекса священного показал [9], что они связаны с компонентами флавоноидной фракции. При дальнейшем фракционировании экстракта было выявлено, что флавоноид кастицин сам по себе может снижать аномально высокие уровни пролактина сыворотки на 50% ( $p < 0,01$ ) (рис. 3). Однако только этими эффектами позитивная роль препарата не ограничивается.

В последние годы уделяется большое внимание балансу дофаминового нейромедиаторного обмена для поддержки





**Рис. 3. Эффекты кастидина на клетки гипофиза животных с моделью гиперпролактинемии**

Адаптировано из [10].

репродуктивного здоровья. Компоненты экстракта витекса священного защищают дофаминергические нейроны и модулируют активность рецепторов дофамина. Так, рутин предохраняет дофаминергические нейроны от повреждений за счет ингибирования проапоптотических сигнальных путей JNK и p38 MAPK [11]. Хлорогеновая кислота и лютеолин повышают выживаемость дофаминергических нейронов [12, 13].

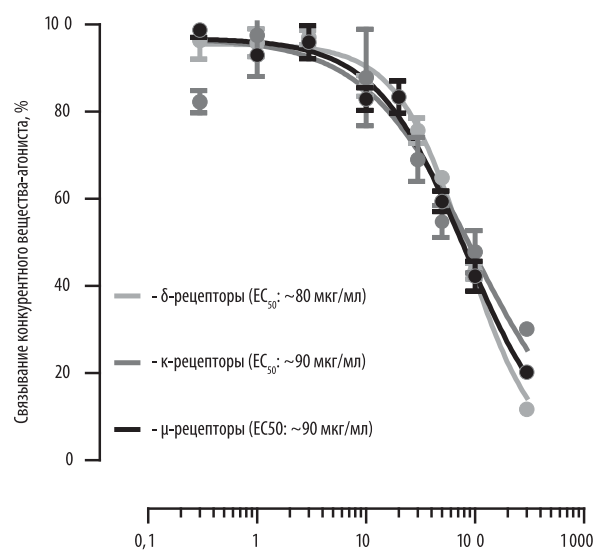
Стандартизированный экстракт плодов витекса священного при высоких концентрациях (20–100 мг/мл) способен и дозозависимо вытеснять ингибиторы дофаминовых рецепторов типа D2, D3 и D4 [14]. В эксперименте внутрибрюшинные инъекции препарата также значительно снижали повышенные уровни тестостерона, что делает их схожими по механизму действия с агонистами дофаминовых рецепторов [15].

Ряд компонентов экстракта витекса священного (витексин, кастидин, изоориентин, кемпферол) проявляет антиангинальное и седативное действие. Экспериментальные исследования показали, что обезболивающее действие экстракта витекса священного связано с модуляцией активности опиоидных рецепторов (рис. 4) [16]. В возрастающей концентрации BNO1095 сильнее вытесняет конкурентный агонист опиоидных рецепторов.

Антиноцицептивный эффект экстракта витекса священного связан также и с активацией опиоидных рецепторов флавоновым гликозидом витексина, который обладает вазодилаторным, нейропротекторным и противовоспалительным свойствами. При пероральном введении витексина в дозах 10, 20 и 30 мг/кг значительно увеличивается время реакции животных на болевой раздражитель [17].

Экстракты витекса священного характеризуются выраженной эстроген-модулирующей активностью. Это обусловлено предполагаемым входжением в его состав экстракта фитоэстрогенов [5, 6] и эстрогеноподобными эффектами таких флавонов, как апигенин, витексин, пендулетин [18].

Эстрогенный эффект экстракта витекса священного связан с взаимодействием с рецепторами эстрогенов (ERα, ERβ). Эстрогенная активность экстракта витекса достаточно высока, о чем свидетельствует значительное увеличение массы матки у крыс с удаленными яичниками. Благодаря данному



**Рис. 4. Дофаминергическое и опиоидергическое действие препарата Мастодинон®**

Подтвержденная *in vitro* активность экстракта BNO 1095 (входит в состав Мастодинона) в отношении δ2-, κ- и μ-опиоидных рецепторов, а именно: вытеснение конкурентного агониста опиоидных рецепторов. Адаптировано из [7].

эффекту происходят стимуляция роста уровня прогестерона в плазме крови и уменьшение уровня лютеинизирующего гормона и пролактина [19].

Влияние экстракта витекса священного на эстрогенную активность (повышение уровней рецепторов эстрогена и прогестерона) делает его привлекательной терапевтической опцией при предменструальном синдроме и в целях купирования симптомов менопаузы [20].

В нескольких рандомизированных исследованиях [21, 22] показано, что применение экстракта витекса священного нормализует избыточную секрецию пролактина, укороченную лютеиновую фазу МЦ, повышает уровни прогестерона и 17β-эстрадиола в середине лютеиновой фазы, увеличивая таким образом репродуктивный потенциал.

Чрезвычайно интересные данные получены в ряде работ, посвященных изучению противоопухолевых эффектов экстракта витекса священного [10, 23–32]. Его цитотоксическую активность связывают с индукцией апоптоза клеток рака за счет увеличения внутриклеточного окисления, т.е. через регуляцию внутриклеточного окислительного стресса [25]. При этом фрагментация ДНК при активации процессов апоптоза сопровождается подавлением избыточной активности Mn-супероксиддисмутазы и каталазы, а также активации каспаз 3, 8 и 9 [26].

Установлена цитотоксичность экстракта витекса священного для клеток рака МЖ [22]. Противоопухолевые свойства проявляют такие соединения, как кастидин, витексин, вите-трифоллин.

Кастидин продемонстрировал цитотоксическую активность при лейкозе (HL-60, U-937) [27], раке печени, раке толстой кишки [28]. Противоопухолевые эффекты кастидина связаны с остановкой роста клеток в фазе деления G2/M с последующей инициацией апоптоза. Кастидин индуцирует белок p21, который ингибирует циклинзависимую киназу CPK1, тормозя цикл деления. Кроме того, кастидин регулирует уровни циклина A [29].

Витексин-1 ингибирует опухолевый рост и ангиогенез за счет инактивации протеинкиназы B [30]. Витексин-6 индуцирует аутофагию и апоптоз раковых клеток путем дозозависимой активации Jun-киназы [31].



## ВЫВОД

Вышеописанные молекулярные влияния, которые установлены в экспериментальных работах российских и зарубежных авторов, свидетельствуют о комплексном действии составляющих растительного препарата Мастодион®. Его молекулярные и другие эффекты охватывают практически все звенья патогенеза

### Фармакологічні ефекти і молекулярні механізми дії лікувального фітопрепарату на основі *Vitex agnus-castus*

**І.В. Висоцька, В.П. Лєтягін**

Дисгормональні дисплазії молочних залоз – найчастіша патологія, з якою стикаються практикуючі лікарі. Інтерес клініцистів до даних процесів пов'язаний із кількома обставинами. З одного боку, ефективне лікування, яке купірує симптоми, гарантує якість життя. З іншого боку, мастопатія – фактор ризику розвитку у подальшому злоякісної пухлини. Тому своєчасна корекція дисплазії може розглядатися як варіант первинної профілактики раку молочних залоз. Вибір адекватної тактики ведення таких пацієнтів із різноманіття наявних лікарських форм – запорука успіху лікування.

Стаття присвячена розгляду основних молекулярних механізмів дії, які реалізуються при використанні препарату Мастодион®.

**Ключові слова:** дисгормональна дисплазія, масталгія, мастопатія, мастодинія, гіперпролактинемія, опіоїдні рецептори, рецептори естрогенів, дофамінові рецептори, Мастодион.

симптомокомплекса, що виникає при дисгормональному стані МЖ. С урахуванням хорошої переносимості, високої ефективності в різних клінічних ситуаціях і зручності використання можна з упевненістю сказати, що Мастодион® продовжує займати позицію одного з лідерів сучасного консервативного лікування дифузної патології МЖ.

### Pharmacological effects and molecular mechanisms of action of a herbal medicine based on *Vitex agnus-castus*

**I.V. Vysotskaya, V.P. Letyagin**

Dyshormonal breast dysplasia is the most frequent pathology encountered by practitioners. The interest of clinicians to these processes is associated with several factors. On the one hand effective treatment, relieves symptoms, ensures the quality of life. On the other hand, mastitis is a risk factor for subsequent malignant tumor. Therefore, timely correction is a variant of primary prevention of breast cancer. The choice of the adequate tactics of conducting such patients from the existing diversity of dosage forms is the key to success.

The paper discusses the main molecular mechanisms that are implemented with the use of the drug Mastodynon®.

**Key words:** dishormonal dysplasia, mastalgia, mastopathy, mastodynia, hyperprolactinemia, opioid receptors, receptors to estrogens, dopamine receptors, Mastodynon.

## СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Висоцька, І.В., Лєтягін, В.П. Добродішні захворювання молочних залоз. – М.: СИМК, 2013.
2. Goehring, C., Morabia, A. "Epidemiology of benign breast disease, with special attention to histologic types." *Epidemiol Rev* 19.2 (1997): 310–27.
3. Rani, A., Sharma, A. "The genus *Vitex*: A review." *Pharmacogn Rev* 7.14 (2013): 188–98. DOI: 10.4103/0973-7847.120522
4. Lataoui, M., Seffen, M., Aliakbarian, B., et al. "Optimisation of phenolics recovery from *Vitex agnus-castus* Linn. Leaves by high-pressure and temperature extraction." *Nat Prod Res* 28.1 (2014): 67–9. DOI: 10.1080/14786419.2013.832678
5. Liu, Q.Y., Chen, Y.S., Wang, F., et al. "Chemical of *Vitex trifolia*." *Zhongguo Zhong Yao Za Zhi* 39.11 (2014): 2024–8.
6. Wuttke, W., Splitt, G., Gorkow, C., Sieder, C. "Treatment of cyclical mastalgia: Results of a randomised, placebo-controlled, double-blind study." *Geburtshilfe Frauenheilkd* 57 (1997): 569–74.
7. Sena Filho, J.G., Durringer, J., Maia G. L., et al. "Ecdysteroids from *Vitex* species: distribution and compilation of their <sup>13</sup>C-NMR spectral data." *Chem Biodivers* 5.5 (2008): 707–13. DOI: 10.1002/cbdv.200890067
8. Carmichael, A.R. "Can *Vitex Agnus Castus* be Used for the Treatment of Mastalgia? What is the Current Evidence?" *Evid Based Complement Alternat Med* 5.3 (2008): 247–50. DOI: 10.1093/ecam/nem074
9. Hu, Y., Xin, H. L., Zhang, Q.Y., et al. "Antinociceptive and anti-hyperprolactinemia activities of *Fructus Viticis* and its effective fractions and chemical constituents." *Phytomedicine* 14.10 (2007): 668–74. DOI: 10.1016/j.phymed.2007.01.008
10. Торшин, И.Ю. Систематический анализ состава и механизмов молекулярного воздействия стандартизованных экстрактов *Vitex Agnus-castus* / И.Ю. Торшин, О.А. Громова, О.А. Лиманова // Трудный пациент. – 2015. – № 1–2 (13). – С. 19–28.
11. Park, S.E., Sapkota, K., Choi, J.H., et al. "Rutin from *Dendropanax morifera* Leveille protects human dopaminergic cells against rotenone induced cell injury through inhibiting JNK and p38 MAPK signaling." *Neurochem Res* 39.4 (2014): 707–18. DOI: 10.1007/s11064-014-1259-5
12. Shen, W., Qi, R., Zhang, J., et al. "Chlorogenic acid inhibits LPS-induced microglial activation and improves survival of dopaminergic neurons." *Brain Res Bull* 88.5 (2012): 487–94. DOI: 10.1016/j.brainresbull.2012.04.010
13. Chen, H.Q., Jin, Z.Y., Wang, X.J., et al. "Luteolin protects dopaminergic neurons from inflammation-induced injury through inhibition of microglial activation." *Neurosci Lett* 448.2 (2008): 175–9. DOI: 10.1016/j.neulet.2008.10.046
14. Meier, B., Berger, D., Hoberg, E., et al. "Pharmacological activities of *Vitex agnus castus* extracts in vitro." *Phytomedicine* 7.5 (2000): 373–81. DOI: 10.1016/S0944-7113(00)80058-6.
15. Nasri, S., Oryan, S., Rohani, A.H., Amin, G.R. "The effects of *Vitex agnus castus* extract and its interaction with dopaminergic system on LH and testosterone in male mice." *Pak J Biol Sci* 10.14 (2007): 2300–7.
16. Webster, D.E., Lu, J., Chen, S.N., et al. "Activation of the mu-opiate receptor by *Vitex agnus-castus* methanol extracts: implication for its use in PMS." *J Ethnopharmacol* 106.2 (2006): 216–21. DOI: 10.1016/j.jep.2005.12.025
17. Demir Ozkay, U., Can, O.D. "Antinociceptive effect of vitexin mediated by the opioid system in mice." *Pharmacol Biochem Behav* 109 (2013): 123–30. DOI: 10.1016/j.pbb.2013.04.014
18. Jarry, H., Spengler, B., Porzel, A., et al. "Evidence for estrogen receptor beta-selective activity of *Vitex agnus-castus* and isolated flavones." *Planta Med* 69.10 (2003): 945–7. DOI: 10.1055/s-2003-45105
19. Ibrahim, N.A., Shalaby, A.S., Farag, R.S., et al. "Gynecological efficacy and chemical investigation of *Vitex agnus-castus* L. fruits growing in Egypt." *Nat Prod Res* 22.6 (2008): 537–46. DOI: 10.1080/14786410701592612
20. Liu, J., Burdette, J.E., Xu, H., et al. "Evaluation of estrogenic activity of plant extracts for the potential treatment of menopausal symptoms." *J Agric Food Chem* 49.5 (2001): 2472–9.
21. Van Die, M.D., Burger, H.G., Teede, H.J., Bone, K.M. "Vitex agnus-castus extracts for female reproductive disorders: a systematic review of clinical trials." *Planta Med* 79.7 (2013): 562–75. DOI: 10.1055/s-0032-1327831
22. Blumenthal, M. *The ABC Clinical Guide to Herbs*. New York: Thieme (2003): 61–72.
23. Kikuchi, H., Yuan, B., Yuhara, E., et al. "Involvement of histone H3 phosphorylation via the activation of p38 MAPK pathway and intracellular redox status in cytotoxicity of HL-60 cells induced by *Vitex agnus-castus* fruit extract." *J Oncol* 45.2 (2014): 843–52. DOI: 10.3892/jco.2014.2454
24. Weisskopf, M., Schaffner, W., Jundt, G., et al. "Vitex agnus-castus extract inhibits cell growth and induces apoptosis in prostate epithelial cell lines." *Planta Med* 71.10 (2005): 910–16. DOI: 10.1055/s-2005-871235
25. Ohyama, K., Akaike, T., Hirobe, C., Yamakawa, T. "Cytotoxicity and apoptotic inducibility of *Vitex agnus-castus* fruit extract in cultured human normal and cancer cells and effect on growth." *Biol Pharm Bull* 26.1 (2003): 10–8.
26. Ohyama, K., Akaike, T., Imai, M., et al. "Human gastric signet ring carcinoma (KATO-III) cell apoptosis induced by *Vitex agnus-castus* fruit extract through intracellular oxidative stress." *Int J Biochem Cell Biol* 37.7 (2005): 1496–510. DOI: 10.1016/j.biocel.2005.02.016
27. Kikuchi, H., Yuan, B., Nishimura, Y., et al. "Cytotoxicity of *Vitex agnus-castus* fruit extract and its major component, casticin, correlates with differentiation status in leukemia cell lines." *Int J Oncol* 43.6 (2013): 1976–84. DOI: 10.3892/jco.2013.2133. PMID: 24126491
28. Qu, L., Liu, F.X., Cao, X.C., et al. "Activation of the apoptosis signal-regulating kinase 1/c-Jun N-terminal kinase pathway is involved in the casticin-induced apoptosis of colon cancer cells." *Exp Ther Med* 8.5 (2014): 1494–500. DOI: 10.3892/etm.2014.1934
29. Haidara, K., Zamir, L., Shi, Q.W., Batista G. "The flavonoid Casticin has multiple mechanisms of tumor cytotoxicity action." *Cancer Lett* 242.2 (2006): 180–90. DOI: 10.1016/j.canlet.2005.11.017
30. Wang, J., Zheng, X., Zeng, G., et al. "Purified vitexin in compound 1 inhibits growth and angiogenesis through activation of FOXO3a by inactivation of Akt in hepatocellular carcinoma." *Int J Mol Med* 33.2 (2014): 441–8. DOI: 10.3892/ijmm.2013.1587
31. Zhou, J., Hu, H., Long, J., et al. "Vitexin 6, a novel lignan, induces autophagy and apoptosis by activating the Jun N-terminal kinase pathway." *Anticancer Drugs* 24.9 (2013): 928–36. DOI: 10.1097/CAD.0b013e328364e8d3
32. Long, X., Fan, M., Bigsby, R.M., Nephew, K.P. "Apigenin inhibits antiestrogen-resistant breast cancer cell growth through estrogen receptor- $\alpha$ -dependent and estrogen receptor- $\alpha$ -independent mechanisms." *Mol Cancer Ther* 7.7 (2008): 2096–108. DOI: 10.1158/1535-7163.MCT-07-2350



# On the issue of pathogenesis of placental dysfunction in women with miscarriage

M.I. Rymarchuk, A.R. Cheredarchuk, Okoloch Onieca Gibson

SHEI «Ivano-Frankivsk National Medical University»

To determine the correlation of local non-progressive abruption of placenta and the development of placental dysfunction with undifferentiated connective tissue dysplasia (UCTD), we have conducted the case-consequence research with 100 patients. The research included two stages. At the first stage, all the predictors of this complication were divided into 4 groups: somatic anamnesis, obstetric, gynecological and infectious anamnesis, course of the given pregnancy and results of tests for Phase-II detoxification gene polymorphism. At the second stage, all the significant predictors were included in a multifaceted logistic regressive analysis.

The most significant causes of local non-progressive abruption of placenta at placental dysfunction are the following: UCTD (OR 18,86; 6,58–54,02), its visceral markers such as scoliosis (OR 5,76; 2,08–15,97), heart diseases (mitral valve prolapse, hypertensive neurocirculatory dystonia, supplemental chord) (OR 8,61; 3,11–23,83), myopia (OR 6,25; 2,26–17,29), platypodia (OR 4,49; 1,61–12,55), renal diseases (OR 7,94; 2,87–21,98).

The sheer presence of UCTD in this category of patients increases by 18 times the risk of disorder of trophoblast invasion and development of placental dysfunction.

**Key words:** local placental abruption, undifferentiated connective tissue dysplasia, placental dysfunction, gene polymorphism.

As it is known, connective tissue dysplasia includes a group of genetically and clinically polymorphic conditions that are considered to play an important role in the development of many pathological conditions [1, 4]. In the majority of cases clinicians have to deal with the so called undifferentiated forms of connective tissue dysplasia (UCTD), with prevalence of up to 70–80% in the population [5, 6]. In obstetrics and gynecology this problem attracts special attention at present in view of the evidence of its influence on the course of gestation and labor, the perinatal morbidity and death rate [3].

There are known scientific sources that point out negative influence of connective tissue dysplasia both on the development of endometrium in the cycles preceding pregnancy and on the processes of development and invasion of chorion in early gestational period, there are also indications of the very fact of pregnancy increasing the manifestations of UCTD symptoms in the dynamics of the gestational process. However, the issue of UCTD influencing the course of early gestational period remains controversial and contestable. The genesis of local non-progressive abruption of chorion and placenta in pregnancy is influenced by many factors. Among them are inflammatory diseases of female genital organs, in particular chronic endometritis and intraamniotic infection, multifetation, uterine malformations, certain somatic diseases of the mother, etc. [1, 2].

At the same time, in spite of the high prevalence of UCTD, its role in the genesis of local non-progressive abruption of placenta and the development of placental dysfunction in the given category of patients is not sufficiently researched, which makes this study relevant.

This study aims at determining the role of UCTD in the genesis of local non-progressive abruption of placenta and the development of placental dysfunction.

## MATERIALS AND METHODS

To assess the risk factors for local non-progressive abruption of placenta, we have conducted the case-consequence research with 100 patients. The basic group consisted of 50 patients with local non-progressive abruption of placenta and the development of placental dysfunction in relation to it. The reference group included 50 women with normal term labor selected at random. The groups are comparable in terms of age and social characteristics.

In all the pregnant women we have studied the potential risk factors for local non-progressive abruption of placenta. The research included two stages. At the first stage, all the predictors of this complication were divided into 4 groups: somatic anamnesis, obstetric, gynecological and infectious anamnesis, course of the given pregnancy and results of tests for Phase-II detoxification gene polymorphism.

The diagnosis of placental dysfunction was done by ultrasonic examination of the placenta condition, examination of uterine and placental blood circulation, of blood flow in funic vessels and major fetal vessels with the use of ultrasonic scanners as well as by assessing the levels of placental proteins.

At the second stage, all the significant predictors were included in a multifaceted logistic regressive analysis. On the whole, over 100 potential risk factors were analyzed. The statistic analysis procedures were carried out by means of STATISTICA 6 and SPSS-20 packages. When verifying zero hypotheses, the accepted critical value of the statistic significance level was 0.05. To analyze the correlation between a single qualitative sign standing for a dependent effective indicator and a big number of qualitative signs, we used the multifaceted logistic regressive analysis with a stepwise algorithm of inclusion of predictors [3].

To determine the phenotypic markers of UCTD we used the following method of diagnosing phenotypic signs: light degree – when two major or six minor signs, according to Milkovska-Dimitrova's and Arkashova's classification, are identified; medium degree – when three-four major and two minor signs are identified, severe degree – with five and more major signs and three-four minor ones [8,9]. The diagnosing was done by clinical/phenotypic examination of patients (taking into consideration their family anamnesis) and by instrumental examination methods (echocardiography and ultrasonic examination of the abdominal cavity organs and kidneys).

Since the basis for the development of UCTD lies in the metabolic disorder of collagen formation, we have analyzed the result of tests for carrying Phase-II detoxication gene polymorphism [2, 7].

## RESULTS

The UCTD prevalence in the reference group was 6% and in all the women of this group it was of light degree, with no major signs and no more than six minor signs. In the basic group the UCTD prevalence was statistically significant – 72%, of which 50% had UCTD of light degree, 36,1% – of medium degree and 13,9% – of severe degree. The most frequent signs were myopia (in 46% of the examined women), scoliosis (54%), platypodia (38%), heart diseases (mitral valve prolapse, hypertensive neurocirculatory dystonia, supplemental chord) (42%), urinary system diseases (52%).



As for phenotypes, the most frequent one was MASS phenotype diagnosed in 55,5% of cases, of which 45% presented dysplasia of light degree, 35% – of medium degree and 20% of severe degree. The second most frequent phenotype was the marfanoid one – 30,5%, with dysplasia of light degree in 54,5% of the examined women, of medium degree in 36,4% and of severe degree in 9,1%. The Ehlers–Danlos syndrome phenotype was diagnosed in 10% of women of the basic group, of which no one presented dysplasia of severe degree, 60% had dysplasia of light degree and 40% that of medium degree. When assessing the risk of local abruption of chorion in the early gestational period, we found out that the very presence of UCTD increased it by 18 times (OR 18,86; 6,58–54,02). The most significant signs of UCTD considerably increasing the risk of local non-progressive abruption of placenta were scoliosis (OR 5,76; 2,08–15,97), heart diseases (mitral valve prolapse, hypertensive neurocirculatory dystonia, supplemental chord) (OR 8,61; 3,11–23,83), myopia (OR 6,25; 2,26–17,29), platypodia (OR 4,49; 1,61–12,55), renal diseases (OR 7,94; 2,87–21,98).

In the set of factors representing obstetrical and gynecological anamnesis, the risk of local non-progressive abruption of placenta and, as a result, placental dysfunction, was credibly higher in cases of spontaneous abortion and intrauterine death (OR 3,45; 1,22–9,76) before the given gestational process, premature rupture of membranes (PROM) and premature labor in anamnesis (OR 8,29; 2,99–23,01).

The analysis of the course of the given pregnancy has shown that local non-progressive abruption of placenta was more often preceded by a clinically significant threat of abortion in the first gestational trimester (OR 10,13; 3,65–28,12).

In spite of lack of clear-cut differences, we found out that in the group of women with local non-progressive abruption of placenta, placental dysfunction diagnosed before the 20<sup>th</sup> week of gestation occurred 2,6 times more often: 22,2% vs. 8,3% (OR 3,17; 1,43–7,02). It is the early start of disorder of placental perfusion that accounts for arrested intrauterine development of the fetus in every fourth patient of the basic group, which is credibly higher than in the reference group ( $p<0,05$ ). Recurrent cases of bloody discharge are also a credible predictor of placental dysfunction, increasing the risk of the latter by 5 times ( $p<0,05$ ).

There is also a close link between placental dysfunction related to local non-progressive abruption of placenta and inflammatory diseases of the genital tract, in particular chronic endometritis, asymptomatic bacteriuria and bacterial vaginosis (OR 11,96; 4,29–33,40). In our research, we should note a significant percentage of genital infections in the examined patients. For instance, bacterial vaginosis was diagnosed in 62% of cases, nonspecific bacterial vaginitis – in 48% of the examined patients. Obviously, bacterial infections increase the risk of local non-progressive abruption of placenta by 11 times.

At present there are not many studies searching for the genetic markers of placental dysfunction and the data on their association with the development of the said pathology are controversial. When analyzing scientific sources, we came across only isolated pieces of information dealing with the study of glutathione-S-transferase gene polymorphism at placental dysfunction in relation to habitual prematurity [4]. Yet, the number of works dealing with the research of the intensity of free radical processes and the antioxidant state of women with placental dysfunctions and prematurity is growing from year to year [3].

As it is known, the role of placenta is determined by the realization of a number of functional mechanisms – trophism and protein synthesis, hormonal function and hormonal modulation, synthesis of biologically active substances, antitoxic function

of metabolite discharge, regulation of the processes of lipid peroxidation and antioxidant protection. Glutathione-S-transferase takes active part in the neutralization of lipid peroxidation products and peroxides of DNA, reducing organic hydroperoxides to alcohols and isomerizing some steroids and prostaglandins. The intensification of lipid peroxidation is known to be linked with the detoxification system polymorphism and it produces a toxic effect on cell membranes. It is also proved that imbalance in the system of lipid peroxidation – antioxidant protection may also be caused by a decrease in the concentration of steroid hormones that possess antioxidant properties, which also influences the pathogenesis of placental dysfunction. Thus, one may assume that certain glutathione-S-transferase gene polymorphisms lead to the exhaustion of the glutathione-dependent antioxidant protection and inhibition of the detoxification function of placenta, which results in the progression of placental dysfunction. These data confirm indirectly the involvement of detoxification systems in the development of this pathology.

The conducted research has found in women with local non-progressive abruption of placenta and placental dysfunction related to it a credible increase in the frequency of the GSTM1 0\0 genotype «functionally weakened» by one gene and the combination of «functionally undesirable» genotypes by two (GSTM1 0\0+ GSTT1 0\0) and three genes (GSTM1 0\0+ GSTT1 0\0+ GSTP1 A\A and GSTM1 0\0+ GSTT1 0\0+ GSTP1 S\A) ( $p<0,05$ ). And women with the GSTM1 0\0 genotype present a higher risk of disorder of trophoblast invasion, which manifests itself clinically in local non-progressive abruption of placenta (OR 4,49; 1,61–12,55).

The inclusion of all the most significant factors studied in this research in the regressive model has enabled the identification of the most independent and constant among them, while the significance of other potential risk factors decreased after the adjustment.

The data obtained by us show that local non-progressive abruption of placenta is the result of many factors that produce their effect in various, often intersecting pathophysiological ways and it's hardly possible to single out the predominant etiological factor.

## CONCLUSIONS

The prevalence of undifferentiated connective tissue dysplasia is credibly higher in the group of women with local non-progressive abruption of placenta and placental dysfunction related to it than in healthy pregnant women.

The predominant phenotype is MASS phenotype while the Ehlers–Danlos syndrome phenotype is less frequent.

A credibly high percentage of UCTD in women with local non-progressive abruption of chorion and placenta is a risk factor for the development of disorders of the reproductive function. The sheer presence of UCTD in this category of patients increases by 18 times the risk of disorder of trophoblast invasion and development of placental dysfunction. The most significant visceral markers here are scoliosis, myopathia, platypodia, cardiopathy and diseases of the urinary system. Women with the GSTM1 0\0 genotype present higher risk of disorder of trophoblast invasion, which manifests itself clinically in local non-progressive abruption of placenta (OR 4,49; 1,61–12,55).

The significant prevalence of undifferentiated connective tissue dysplasia (from 30 to 80% ) and low controllability of this risk factor account for the necessity of defining the criteria of regular medical check-up of pregnant women and of further research and accumulation of knowledge in terms of clinical significance of this nosology in the course of the gestational process.



**До питання патогенезу плацентарної дисфункції у жінок з невиношуванням****М.І. Римарчук, А.Р. Чердарчук, Околох Оніека Гібсон**

Для визначення кореляції локального непрогресуючого відшарування плаценти та розвитку плацентарної дисфункції з недиференційованою дисплазією сполучної тканини (НДСТ) проведено дослідження випадкових наслідків з участю 100 пацієнтів. Дослідження включало два етапи. На першому етапі всі предиктори цього ускладнення були розділені на групи: соматичний, акушерський, гінекологічний та інфекційний анамнез, перебіг даної вагітності та результати тесту на поліморфізм гена детоксикації фази II. На другому етапі всі суттєві предиктори були включені у багатограний логістичний регресивний аналіз.

Найбільш значущими причинами локального непрогресуючого відшарування плаценти при плацентарній дисфункції є: НДСТ (OR 18,86; 6,58–54,02), його висцеральні маркери, такі, як сколіоз (OR 5,76; 2,08–15,97), серцево-судинні захворювання (мітральні, гіпертонічна нейроциркуляторна дистонія, додаткова хорда; OR 8,61; 3,11–23,83), міопія (OR 6,25; 2,26–17,29), плоскостопість (OR 4,49; 1,61–12,55), захворювання нирок (OR 7,94; 2,87–21,98).

Сама наявність ДСТ у цієї категорії пацієнтів збільшує у 18 разів ризик інвазії трофобластів і розвиток плацентарної дисфункції.

**Ключові слова:** локальне відшарування плаценти, недиференційована дисплазія сполучної тканини, плацентарна дисфункція, невиношування.

**К вопросу патогенеза плацентарной дисфункции у женщин с невынашиванием****М.И. Римарчук, А.Р. Чердарчук, Околох Ониека Гибсон**

Для определения корреляции локального непрогрессирующего отслоения плаценты и развития плацентарной дисфункции с недифференцированной дисплазией соединительной ткани (НДСТ) проведено исследование случайных последствий с участием 100 пациентов. Исследование включало два этапа. На первом этапе все предикторы этого осложнения были разделены на группы: соматический, акушерский, гинекологический и инфекционный анамнез, течение данной беременности и результаты теста на полиморфизм гена детоксикации фазы II. На втором этапе все существенные предикторы были включены в многогранный логистический регрессионный анализ.

Наиболее значимыми причинами локального непрогрессирующего отслоения плаценты при плацентарной дисфункции являются: НДСТ (OR 18,86; 6,58–54,02), его висцеральные маркеры, такие, как сколиоз (OR 5,76; 2,08–15,97), сердечно-сосудистые заболевания (митральные, гипертоническая нейроциркуляторная дистония, дополнительная хорда; OR 8,61; 3,11–23,83), миопия (OR 6,25; 2,26–17,29), плоскостопие (OR 4,49; 1,61–12,55), заболевания почек (OR 7,94; 2,87–21,98).

Само наличие ДСТ в этой категории пациентов увеличивает в 18 раз риск инвазии трофобласта и развитие плацентарной дисфункции.

**Ключевые слова:** локальное отслоение плаценты, недифференцированная дисплазия соединительной ткани, плацентарная дисфункция, невынашивание.

**Сведения об авторах**

**Римарчук Мариянна Ивановна** – Кафедра акушерства и гинекологии последипломного образования Ивано-Франковского национального медицинского университета, 76000, г. Ивано-Франковск, ул. Галицкая, 2; тел.: (+38) 067-177-40-50. E-mail: mariyana@meta.ua

**Чердарчук Андрей Романович** – Кафедра акушерства и гинекологии Ивано-Франковского национального медицинского университета, 76000, г. Ивано-Франковск, ул. Галицкая, 2; тел.: (+38) 095-604-94-05.

**Околох Ониека Гибсон** – Кафедра акушерства и гинекологии последипломного образования Ивано-Франковского национального медицинского университета, 76000, г. Ивано-Франковск, ул. Галицкая, 2; тел.: (+38) 095-336-06-37

**REFERENCES**

- Gorbunova V.N., Kadurina T.I.. Connective Tissue Dysplasia: a Guide for Doctors. Elbi, Saint-Petersburg, 2009, p22-31 (in Russian).
- Gromova O.V. Dysplasia of Connective Tissue, Cellular Biology And Molecular Mechanisms of Magnesium Impact. / Gromova O.V., Torshyn I.Y. // Russkii medicynskii zhurnal. 2008, Vol.16, 4: 34-39.
- Nechaeva G.I., Yakovlev V.M., Konev V.P. et al. Connective Tissue Dysplasia: Main Clinical Symptoms, Diagnostics, Treatment. Doctor in Charge 2008; 2: 22-28 (in Russian).
- Bespalova O.N., Ivashchenko T.E., Tarasenko O.A. et al. Placental Insufficiency and Glutathione-S-Transferase Gene Polymorphism M1, T1, P1. Journal of Obstetric and Gynecological Diseases 2006; Vol. LV, 2:25-31 (in Russian).
- Nazarenko L.G. Pregnancy and Childbirth In the Presence of Connective Tissue Dysplasias: Perinatal Context / Nazarenko L.G., Neelova O.V. // Zdorovje Zhenshchiny. 2009, 7: 83-85.
- Vdovychenko Yu.P. Influence of Connective Tissue Dysplasia and Peptic Ulcer of Lower Extremities' Veins In Pregnant Women On the Emergence of Perinatal and Obstetric Complications / Vdovychenko Yu.P., Ishchak O.M., Begosh B.M., Ivasenko T.V. // Aktualni pytannia pediatrii, akusherstva ta ginekologii. 2013; 2: 79-82.
- Zhabchenko I.A. Obstetrical tactics in case of Isthmiko-cervical insufficiency: the solution of the main and accompanying problems. Protection of motherhood and childhood. 2015;1(25): 58-65.
- Cole W.G. Collagen Genes: Mutations Affecting Collagen Structure and Expression. Prog. Nucleic. Acid. Res. Mol. Biol., Vol. 47, 1994, 29–80.
- Caddell J.L. The apparent impact of gestational magnesium (Mg) deficiency on the sudden infant death syndrome (SIDS) / J.L. Caddell // Magnes. Res. – 2001. – № 14 (4). – P. 291–303.

Статья поступила в редакцию 22.03.2019



# Результати контрольованої стимуляції овуляції у пацієнток репродуктивного віку з трубно-перитонеальною безплідністю залежно від препарату, що використовувався

О.В. Багатько

Медичний центр «Мати та дитина», м. Київ

**Мета дослідження:** вивчення ефективності стимуляції овуляції у жінок з трубно-перитонеальною формою безплідності залежно від препарату, що використовується.

**Матеріали та методи.** Для досягнення поставленої мети було обстежено 239 пацієнток з трубно-перитонеальною безплідністю, які методом випадкової вибірки розподілені на дві групи – І (основну,  $n=118$ ) та ІІ (порівняння,  $n=121$ ). Жінкам основної групи для КОС призначали одноразову підшкірну ін'єкцію корифолітропіну- $\alpha$  у черевну стінку на початку фолікулярної фази менструального циклу у дозі 150 мкг. Жінки групи порівняння отримували щодобові ін'єкції фолітропіну- $\beta$  по 150–225 МО протягом 6–12 днів. Після денудації оцінювали зрілість та якість яйцеклітин.

**Результати.** Середня тривалість стимуляції суперовуляції у жінок основної групи становила  $8,43 \pm 0,01$  доби, а в групі порівняння –  $10,51 \pm 0,03$  доби ( $p < 0,05$ ). Кількість отриманих ооцитів була у І групі  $17,68 \pm 0,51$ , у ІІ групі –  $14,58 \pm 0,25$  ( $p < 0,05$ ); зрілих ооцитів відповідно  $14,35 \pm 0,24$  й  $10,16 \pm 0,19$  ( $p < 0,05$ ).

Під час проведення аналізу якості ооцитів визначено, що у І групі отримано 77,78% зрілих ооцитів, а у ІІ групі – 62,5% ( $p < 0,05$ ). Серед зрілих ооцитів в обох групах лише у двох третинах випадків (74,15% та 69,0% відповідно;  $p < 0,05$ ) вони були високої якості, тоді як в інших зареєстровані ті чи інші зміни їхньої структури.

**Заклучення.** Оптимальним для молодих жінок з трубно-перитонеальною безплідністю є короткий протокол КОС з використанням рФСГ пролонгованої дії, який дозволяє отримати більшу кількість ооцитів високої якості при скороченні періоду стимуляції.

**Ключові слова:** трубно-перитонеальна безплідність, екстракорпоральне запліднення, стимуляція суперовуляції, фолікулостимулювальний гормон, ооцит.

Безплідність належить до одних з найважливіших показників стану репродуктивного здоров'я. За даними Міністерства охорони здоров'я України, частота безплідних шлюбів в Україні сягає 15–20% [1, 2, 3]. Найбільш поширеним серед усіх факторів на сьогодні все ж таки залишається трубно-перитонеальний фактор безплідності, що становить 35–60% від усіх випадків порушень репродуктивної функції [4, 5]. За останні десятиліття допоміжні репродуктивні технології (ДРТ) отримали визнання та набули досить значної поширеності. Ефективність лікування безплідності методами ДРТ в Україні у середньому становить 33,5% [3]. Незважаючи на досить високу результативність, очевидно, що ефективність ДРТ все ще далека від абсолютної [6].

Дуже важливою частиною програм ДРТ є проведення контрольованої оваріальної стимуляції (КОС) з метою отримання достатньої кількості зрілих ооцитів [7, 8]. Найбільш поширеними для цього є препарати гонадотропних гормонів. З самого початку застосування гонадотропнів у клінічній

практиці порівнювали їхню дію. У більшості клінічних досліджень не виявлено будь-яких значущих відмінностей при використанні різних типів гонадотропнів у циклах екстракорпорального запліднення (ЕКЗ) [9, 10, 11]. Однак було продемонстровано, що призначення чистого фолікулостимулювального гормону (ФСГ) порівняно з комбінацією ФСГ і людського менопаузального гонадотропіну (ЛМГ) приводить до більш високої частоти настання вагітності, кращій якості ооцитів і підвищення їхньої здатності до запліднення [12–15].

З появою препарату рекомбінантного ФСГ була підтверджена можливість отримувати більшу кількість фолікулів і ооцитів при його застосуванні у циклах ЕКЗ [16]. Однак проведені в останні десятиріччя дослідження змінили уявлення щодо цього питання [17]. Існуючі стандартні протоколи КОС вимагають щоденних ін'єкцій ФСГ з одночасним, іноді тривалим використанням агоністів гонадотропін-рилізінг-гормону (ГнРГ) як до, так і в процесі стимуляції у «довгих» протоколах. Оскільки саме ін'єкції у програмах ДРТ є значущим джерелом стресу (виконання самої ін'єкції, правильність дози, регулярність та ін.) й навантаженням для пацієнток, розроблення нових протоколів оваріальної стимуляції з меншим числом ін'єкцій може допомогти у зниженні ролі даного чинника [18]. Крім того, спрощення проведення КОС сприяє виключенню можливих помилок.

Так, новий рекомбінантний препарат корифолітропін- $\alpha$  з періодом напіврозпаду приблизно у 2 рази більшим, ніж у рекомбінантного ФСГ (рФСГ) зі щоденними ін'єкціями, є першим і єдиним препаратом пролонгованої дії для КОС яєчників [19]. Завдяки здатності ініціювати та підтримувати зростання і розвиток декількох фолікулів протягом тижня одноразове введення рекомендованої дози цього препарату дозволяє замінити 7 перших щодобових ін'єкцій препаратів ФСГ у протоколі КОС з антагоністами ГнРГ [19].

Ураховуючи зазначене вище, актуальним є вивчення результатів КОС при використанні рФСГ короткої та пролонгованої дії.

**Мета дослідження:** вивчення ефективності стимуляції жінок з трубно-перитонеальною формою безплідності залежно від препарату, що використовується для стимуляції яєчників.

## МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Для досягнення поставленої мети було обстежено 250 жінок, які методом випадкової вибірки розподілені на дві групи – І (основну,  $n=121$ ) та ІІ (порівняння,  $n=129$ ). У разі появи побічних реакцій під час стимуляції (алергія, підвищення температури тіла та ін.), а також неадекватних результатів лікування (тонкий ендометрій, відсутність бластоцист) пацієнтки виводилися з дослідження.

В основній групі на етапі стимуляції з дослідження вибула 1 жінка у зв'язку з розвитком гідросальпінксу, у групі порівняння – 2 жінки: у однієї розвинулась алергічна реакція



## Результати КСО в обстежених пацієнток

Показник	I група, n=118	II група, n=121
Тривалість КОС, дів	8,43±0,01	10,51±0,03 <sup>1</sup>
Кількість фолікулів	21,25±0,39	20,19±0,46
Кількість отриманих ооцитів	17,68±0,51	14,58±0,25 <sup>1</sup>
Кількість зрілих ооцитів	14,35±0,24	10,16±0,19 <sup>1</sup>

Примітка. <sup>1</sup> – Різниця між групами статистично вірогідна,  $p < 0,05$ .

у формі набряку Квінке, а у другій не отримано адекватної відповіді на стимуляцію. Перед свіжим ембріотрансфером ще 5 жінок виключені зі статистичного аналізу: 2 – з I групи (1 з тонким ендометрієм й в 1 не отримано ооцитів) й 3 – з II (1 з тонким ендометрієм й 2 у зв'язку з припиненням розвитку бластоцист). Отже, статистичний аналіз проведено у 118 пацієнток з основної групи й у 121 – з групи порівняння.

Після повного клініко-лабораторного дослідження та відсутності протипоказань для стимуляції суперовуляції на 2–3-й день менструального циклу виконували УЗД органів малого таза й за відсутності патологічних утворень у яєчниках, структурних змін ендометрія та його товщини не більше 3,5 мм призначали стимуляцію за коротким протоколом. Жінкам основної групи призначали 1 ін'єкцію корифолітропіну- $\alpha$ . Препарат застосовували у формі одноразової підшкірної ін'єкції у черевну стінку на початку фолікулярної фази менструального циклу у дозі 150 мкг.

Корифолітропін- $\alpha$  розроблений як препарат тривалої дії, який ініціює стимуляцію овуляції, з таким самим фармакодинамічним профілем, як у рФСГ, але з помітно подовженою тривалістю активності ФСГ.

Жінки групи порівняння отримували щодобові ін'єкції фолітропіну- $\beta$  по 150–225 МО залежно від індексу маси тіла, віку, кількості антральних фолікулів (КАФ) та рівня антимюллерова гормону у формі підшкірних ін'єкцій протягом 6–12 днів. Починаючи з 6-го або 7-го дня стимуляції (залежно від реакції яєчників), жінкам обох груп вводили антагоніст ГнРГ для запобігання передчасних викидів лютеїнізуючого гормону (ЛГ). У межах даного дослідження використовували ганіреліксу ацетат 0,25 мг (у перерахуванні на вільну основу) у 0,5 мл водного розчину підшкірно.

Жінкам основної групи через 7 днів після ін'єкції препарату корифолітропін- $\alpha$  за необхідності (2–3 дні) продовжували лікування щоденними ін'єкціями рФСГ у дозі 150 МО до досягнення критеріїв ініціації остаточного дозрівання ооцитів.

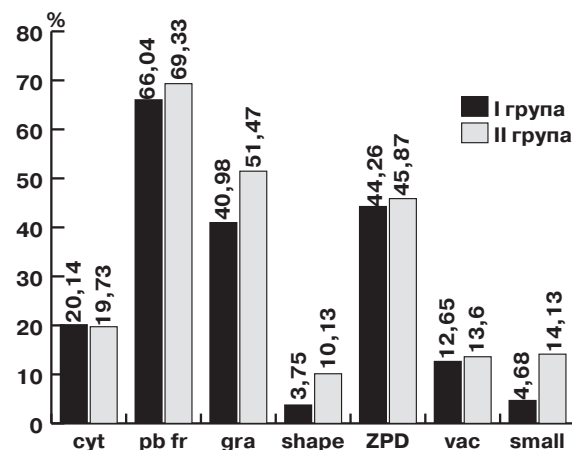
При досягненні щонайменше 3 фолікулами розміру 17 мм пацієнтці вводили хоріонічний гонадотропін людини (ХГЛ) внутрішньом'язово. Через 36 год після введення ХГЛ під контролем ультразвуку в умовах операційної проводили трансвагінальну пункцію фолікулів з використанням одноконтурної голки Cook за стандартною методикою. Після денудації оцінювали зрілість яйцеклітин (реєстрували стадію мітозу).

Оброблення даних проводили з використанням методів варіаційної статистики, рангового критерію Манна–Уїтні,  $\chi^2$ -критерію і точного критерію Фішера.

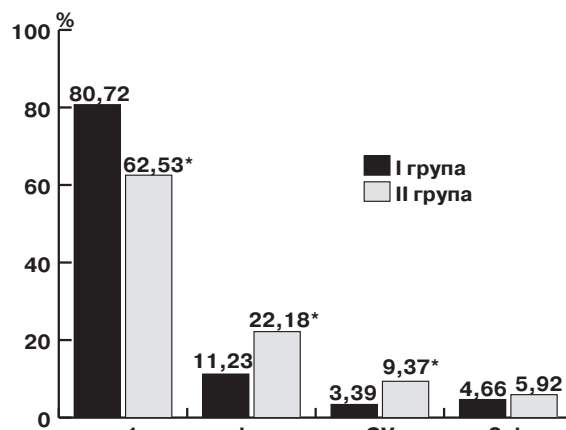
## РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

При ехографічному обстеженні до початку контрольованої стимуляції суперовуляції на 2–3-й день менструального циклу не зареєстровано патологічних утворень органів малого таза. КАФ на один яєчник в обстежених пацієнток обох груп становила 8–12 й в середньому була 9,86±0,17 у I групі й 9,03±0,25 – у II групі ( $p > 0,05$ ).

КОС починали за відсутності патологічних утворень у яєчниках, структурних змін ендометрія та його товщини не більше 3,5 мм. Середня тривалість стимуляції суперовуляції (таблиця) у жінок основної групи становила у середньому 8,43±0,01 доби, а у групі порівняння – 10,51±0,03 доби ( $p < 0,05$ ).



Мал. 1. Наявність структурних змін зрілих ооцитів по групах (\* – різниця між групами вірогідна;  $p < 0,05$ ), %



Мал. 2. Розподіл за якістю інших отриманих ооцитів по групах (\* – різниця між групами вірогідна;  $p < 0,05$ ), %

Отже, стимуляція з використанням корифолітропіну- $\alpha$  тривала у середньому на 2 дні менше, ніж за використання фолітропіну- $\beta$ .

Кількість фолікулів розміром 17 мм та більше в обох групах вірогідно не відрізнялась й становила 21,25±0,39 й 20,19±0,46 відповідно по групах ( $p > 0,05$ ). Тим не менш, кількість отриманих ооцитів була вірогідно більшою у I групі, а саме – 17,68±0,51, тоді як у II групі їхнє середнє число становило 14,58±0,25, тобто у середньому на 3 ооцита менше ( $p < 0,05$ ). Кількість зрілих ооцитів відповідно також була більшою ( $p < 0,05$ ) в основній групі (14,35±0,24) щодо групи порівняння (10,16±0,19).

Отримані дані співпадають з результатами досліджень інших авторів. Так, Е.Ш. Абляева та співавтори виявили статистичні відмінності у вираженості оваріальної відповіді між групами пацієнток, у яких застосовували корифолітропін- $\alpha$ , і пацієнток, у яких застосовували препарати рФСГ. Це виражалось у більшій кількості одержаних ооцит-кумулясних



комплексів у групі корифолітропіну- $\alpha$  [20]. У той самий час деякі дослідники не виявили різниці у результатах стимуляції [21, 22], але продемонстрували фармакоекономічну ефективність використання пролонгованої форми рФСГ [21].

Під час проведення аналізу якості ооцитів визначено, що у І групі отримано 1652 (77,78%) зрілих ооцити, а у ІІ групі – 1210 (62,5%;  $p < 0,05$ ). Треба відзначити, що серед зрілих ооцитів (m2) в обох групах лише у двох третинах випадків (1225, або 74,15%, та 835, або 69,0%;  $p < 0,05$ ) вони були високої якості. Тоді як в інших зареєстровані ті чи інші зміни їхньої структури (мал. 1), а саме – частіше за все реєстрували:

- фрагментацію полярного тільця (66,04% та 69,33% відповідно;  $p > 0,05$ ),

- гранули у цитоплазмі (40,98% та 51,47% відповідно;  $p < 0,05$ ),
- потовщення zona pellucida (44,26% та 45,87% відповідно;  $p > 0,05$ ),

- зміни у цитоплазмі (20,14% та 19,73% відповідно;  $p < 0,05$ ),

- вакуолі у цитоплазмі (12,65% та 13,6% відповідно;  $p > 0,05$ ).

Групи не відрізнялись за частотою зазначених структурних змін ооцита, за виключенням наявності гранул у цитоплазмі, у той самий час як інші особливості структури виявляли рідше, але вірогідно частіше у групі порівняння. Так, зміни форми ооцита відзначали у ній у 3 рази частіше (14,13% порівняно з 4,68%;  $p < 0,05$ ), а ооцити малого розміру – у 2,7 рази частіше (10,13% порівняно з 3,75%;  $p < 0,05$ ).

Значна кількість інших отриманих ооцитів була незрілою (мал. 2). Причому більшість незрілих ооцитів, отриманих від пацієнток основної групи, були стадії m1 (80,72%), тоді як у групі порівняння їхній відсоток був вірогідно (майже на 20%) нижчий (62,53%;  $p < 0,05$ ). У той самий час екстремально незрілих (ста-

дія гермінальних везикул, GV) у ІІ групі було у 2,8 рази більше (9,37% порівняно з 3,39% у І групі;  $p < 0,05$ ). Крім того, у групі порівняння було в 2 рази більше деградованих ооцитів (22,18% й 11,23% відповідно;  $p < 0,05$ ). Незначна частина отриманих ооцитів в обох групах мали два полярних тільця (2pb) й у подальшому деградували (4,66% й 5,92% відповідно по групах;  $p > 0,05$ ).

Отримані дані відрізняються від результатів попередніх досліджень, які демонстрували, що проведення стимуляції з антагоністами ГнРГ та корифолітропіном- $\beta$  дає найменшу кількість зрілих ооцитів з більшою кількістю цитоплазматичних аномалій [23]. Тоді як аналіз даних рандомізованого дослідження не виявив різниці між частотою морфологічних аномалій ооцитів при використанні агоністів та антагоністів ГнРГ. Але за цими даними лише 27,8% отриманих ооцитів були морфологічно нормальними, тоді як інші мали інтра- або екстрацитоплазматичні аномалії [24].

Тим не менш, мета-аналіз шести рандомізованих досліджень продемонстрував значно більшу кількість ооцитів та зрілих (MI) ооцитів, отриманих у групі корифолітропіну- $\alpha$ , порівняно з добовими ін'єкціями рФСГ [25].

Отже, вивчення результатів контрольованої стимуляції суперовуляції пацієнток з трубно-перитонеальною безплідністю продемонструвало, що використання корифолітропіну- $\alpha$  у цих програмах дозволяє скоротити період стимуляції, отримати більшу кількість ооцитів й за структурою кращої якості.

## ВИСНОВКИ

Виходячи з отриманих даних, можна дійти висновку, що оптимальним для молодих жінок з трубно-перитонеальною безплідністю є короткий протокол КОС з використанням рФСГ пролонгованої дії, який дозволяє отримати більшу кількість ооцитів високої якості при скороченні періоду стимуляції.

## Результаты контролируемой стимуляции овуляции у пациенток с трубно-перитонеальным бесплодием в зависимости от препарата, который использовался О.В. Багатько

**Цель исследования:** изучение эффективности стимуляции овуляции у женщин с трубно-перитонеальной формой бесплодия в зависимости от используемого препарата.

**Материалы и методы.** Для достижения поставленной цели было обследовано 239 пациенток с трубно-перитонеальным бесплодием, которые методом случайной выборки разделены на две группы – I (основную, n=118) и II (сравнения, n=121). Женщинам основной группы для КОС назначали однократную подкожную инъекцию корифолитропина- $\alpha$  в брюшную стенку в начале фолликулярной фазы менструального цикла в дозе 150 мкг. Женщины группы сравнения получали ежедневные инъекции фоллитропина- $\beta$  по 150–225 МЕ в течение 6–12 дней. После денудации оценивали зрелость и качество яйцеклеток.

**Результаты.** Средняя продолжительность стимуляции суперовуляции у женщин основной группы составила  $8,43 \pm 0,01$  дня, а в группе сравнения –  $10,51 \pm 0,03$  дня ( $p < 0,05$ ). Количество полученных ооцитов была в I группе  $17,68 \pm 0,51$ , во II группе –  $14,58 \pm 0,25$  ( $p < 0,05$ ); зрелых ооцитов соответственно  $14,35 \pm 0,24$  и  $10,16 \pm 0,19$  ( $p < 0,05$ ).

При проведении анализа качества ооцитов определено, что в I группе получено 77,78% зрелых яйцеклеток, а во II группе – 62,5% ( $p < 0,05$ ). Среди зрелых ооцитов в обеих группах только в двух третях случаев (74,15% и 69,0% соответственно;  $p < 0,05$ ) они были высокого качества, тогда как у других зарегистрированы те или иные изменения их структуры.

**Закключение.** Оптимальным для молодых женщин с трубно-перитонеальным бесплодием является короткий протокол КОС с использованием рФСГ пролонгированного действия, который позволяет получить большее количество ооцитов высокого качества при сокращении периода стимуляции.

**Ключевые слова:** трубно-перитонеальное бесплодие, экстракорпоральное оплодотворение, стимуляция суперовуляции, фолликуло-стимулирующий гормон, ооцит.

## Results of controlled stimulation of ovulation in patients with tuboperitoneal infertility depending on the drug used

O.V. Bagatko

**The objective:** was to study the effectiveness of stimulation of ovulation in women with tuboperitoneal infertility, depending on the drug used.

**Materials and methods.** To achieve this goal, 239 patients with tuboperitoneal infertility were examined, which were randomly divided into two groups I (main, n=118) and II (comparisons, n=121). Women of the main group for KOS were prescribed a single subcutaneous injection of corypholitin alpha into the abdominal wall at the beginning of the follicular phase of the menstrual cycle at a dose of 150  $\mu$ g. Women in the comparison group received daily injections of follitropin beta 150–225 IU for 6–12 days. After denudation the maturity and quality of the eggs was evaluated.

**Results.** The average duration of superovulation stimulation in women of the main group was  $8,43 \pm 0,01$  days, and in the comparison group  $10,51 \pm 0,03$  days ( $p < 0,05$ ). The number of obtained oocytes was  $17,68 \pm 0,51$  in group I,  $14,58 \pm 0,25$  in group II ( $p < 0,05$ ); mature oocytes  $14,35 \pm 0,24$  and  $10,16 \pm 0,19$  respectively ( $p < 0,05$ ).

When analyzing the quality of oocytes, it was determined that 77,78% of mature eggs were obtained in the I group, and 62,5% – in the II group ( $p < 0,05$ ). Among mature oocytes in both groups only in two thirds of cases (74,15% and 69,0%;  $p < 0,05$ ) they were of high quality, while in the other there were some changes in their structure.

**Conclusion.** Optimal for young women with tuboperitoneal infertility is a short COS protocol using prolonged-action rFSH, which allows to get more high-quality oocytes with reduction the stimulation period.

**Key words:** tuboperitoneal infertility, in vitro fertilization, stimulation of superovulation, follicle-stimulating hormone, oocyte.



## Сведения об авторе

**Багатько Ольга Владимировна** – Медицинский центр «Мать и дитя», 04114, г. Киев, ул. Макеевская, 8; тел.: (044) 251-32-51, (095) 530-62-25. E-mail: o.bagatko@mdclinics.com.ua  
ORCID ID: 0000-0002-3305-1547

## СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

- Булаченко О.В. Нові підходи в корекції стану ендометрію у жінок репродуктивного віку із первинним стрес-індукованим непліддям [Електронний ресурс] / О.В. Булаченко, О.Л. Львівка // *Biomedical and biosocial anthropology*. – 2013. – № 21. – С. 150–154. – Режим доступу: [http://nbuv.gov.ua/UJRN/bba\\_2013\\_21\\_39](http://nbuv.gov.ua/UJRN/bba_2013_21_39)
- Юзько А.М. Женское бесплодие трубного происхождения / А.М. Юзько // *Здоровье женщины*. – 2017. – № 2. – С. 126–131.
- Юзько О.М. Допоміжні репродуктивні технології в Україні / А.М. Юзько, Н.Я. Жилка, Н.Г. Руденко, Г.М. Альошина, Т.А. Юзько // *Жіночий лікар*. – 2007. – № 3. – С. 8–12.
- Петрович Е.А. Инновационный подход к лечению трубно-перитонеального бесплодия / Е.А. Петрович, И.Б. Манухин // *Гинекология*. – 2010. – № 3 (12). – С. 15–20.
- Суких Г.Т. Бесплодный брак / Г.Т. Суких, Т.А. Назаренко // *Современные подходы к диагностике и лечению*. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. – 788 с.
- Грищенко М.Г. Прогнозування ефективності екстракорпорального запліднення у жінок з трубно-перитонеальним безпліддям на підставі вивчення імунного гомеостазу в фолікулярній рідині / М.Г. Грищенко // *Сучасні медичні технології*. – 2010. – № 4. – С. 12–18.
- Pouwer A.W. Long-acting FSH versus daily FSH for women undergoing assisted reproduction (Review) / A.W. Pouwer, C. Farquhar, A.M. Kremer // *The Cochrane Library*. – 2012. – Issue 6. – P. 233–239.
- Габараева В.В. Сравнительная эффективность препарата корифоллитропин-альфа в программе донорства ооцитов / В.В. Габараева, А.С. Калугина // *Проблемы репродукции*. – 2015. – № 5. – С. 58–62.
- Экстракорпоральное оплодотворение и его новые направления в лечении женского и мужского бесплодия (теоретические и практические подходы): Руководство для врачей. Под ред. В.И. Кулакова, Б.В. Леонова – М.: Медицинское информационное агентство, 2000. – 782 с.
- Назаренко Т.А. Современные методы индукции овуляции в лечении бесплодия (пособие для врачей акушер-гинекологов) / Т.А. Назаренко. – 2014. – 11 с.
- Сметник В.П. Неоперативная гинекология. Руководство для врачей / В.П. Сметник, Л.Г. Тумилович. – М.: Мед. Информ. Агентство, 1999. – 592 с.
- Daya S. Follicle-stimulating hormone versus human menopausal gonadotropin for in vitro fertilization cycles: a metaanalysis / S. Daya, J. Gunby, E.G. Hughes, J.A. Collins, M.A. Sagle // *Fertil. Steril.* – 1995. – Vol. 64 (2). – P. 347–354.
- Stanton P.G. Isolation and physicochemical characterization of human follicle-stimulating hormone isoforms / P.G. Stanton, D.M. Robertson, P.G. Burgon [et al.] // *Endocrinology*. – 1992. – Vol. 139. – P. 2820–2832.
- Hazout A. A prospective, randomized, multicentre study comparing low dose versus conventional dose GnRH agonist in a long protocol using recombinant human  $\alpha$  follicle stimulating hormone (Gonal-F) in women undergoing in-vitro fertilization / A. Hazout, J.L. Pouly, J. Buvat [et al.] // 14th Annual Meeting of the European Society of Human Reproduction and Embryology, Gothenburg, Sweden, 21–24 June 1998. – 1998. – P. 45–49.
- Сравнение четырех протоколов препаратов гонадотропинов для контролируемой овариальной гиперстимуляции в программах ЭКО и ЭКО/ИКСИ / Н.В. Корнилов, Г.В. Михайлик, Е.Г. Крапивина [и др.] // *Проблемы репродукции*. – 1999. – Т. 5, № 5. – С. 56–61.
- Isolation and physicochemical characterization of human follicle-stimulating hormone isoforms / P.G. Stanton, D.M. Robertson, P.G. Burgon [et al.] // *Endocrinology*. – 1992. – Vol. 139. – P. 2820–2832.
- Corifollitropin alfa Dose-finding Study Group / [Kalibianakis et al.] // *Hum Reprod.* – 2008. – Vol. 23. – P. 2484–2492.
- Fares F.A. Design of a long-acting follitropin agonist by fusing the Cterminal sequence of the chorionic gonadotropin beta subunit to the follitropin beta subunit / F.A. Fares, N. Suganuma, K. Nishimori [et al.] // *Proc Natl Acad Sci USA*. – 1992. – Vol. 89 (10). – P. 4304–4308.
- ELONVA (corifollitropin alfa) summary of product characteristics. – N.V. Organon, a subsidiary of Merck & Co., Inc., Whitehouse Station, NJ, USA. 2010.
- Абляева Э.Ш. Корифоллитропин альфа. Эффективность, безопасность и комфортность для врача и пациен-
- та / Э.Ш. Абляева, И.А. Бендусов // *Медицинский сонет*. – 2016. – № 2. – С. 42–48.
- Применение корифоллитропина альфа в программах вспомогательных репродуктивных технологий у женщин старше 40 лет / Д.А. Кулешова, Н.Ю. Мелехова, Т.А. Густоварова [и др.] // *Гинекология*. – 2016. – Т. 18, № 6. – С. 20–23.
- Стрелко Г.В. Медицинские преимущества контролируемой стимуляции яичников с использованием антагонистов гонадотропин-рилизинг-гормона и корифоллитропина альфа в клинике ЭКО у плохих ответчиков / Г.В. Стрелко // *Здоровье женщины*. – 2018. – № 3 (129). – С. 39–45.
- Андреева М.Г. Влияние разных протоколов овариальной стимуляции на эмбриологические характеристики и эффективность программ вспомогательных репродуктивных технологий / М.Г. Андреева, А.Г. Сыркатшева, Н.В. Долгушина, Е.А. Калинина // *Гинекология*. – 2016. – Т. 18, № 1. – С. 79–82.
- Cota A.M.M. GnRH agonist versus GnRH antagonist in assisted reproduction cycles : oocyte morphology / A.M.M. Cota, C.G. Petersen, A.L. Mauri, L.F.I. Silva // *Reprod Biol Endocrinol.* – 2012. – Vol. 10. – P. 33.
- Fensore S. Corifollitropin alfa compared to daily FSH in controlled ovarian stimulation for in vitro fertilization: a meta-analysis / S. Fensore, M. Di Marzio, G.M. Tiboni // *J Ovarian Res.* – 2015. – Vol. 8. – P. 33.

Статья поступила в редакцию 12.03.2019



# Современные аспекты бактериального вагиноза и лечебная тактика

Р. Ф. Айзятупов, Э. М. Айзятупова

Донецкий национальный медицинский университет, г. Лиман

**Цель исследования:** определение некоторых этиопатогенетических аспектов бактериального вагиноза и разработка оптимальных методов лечения для сохранения активного репродуктивного потенциала женщин.

**Материалы и методы.** Диагноз бактериального вагиноза устанавливали на основании данных клинических и лабораторных методов исследования. Принимали во внимание наличие критериев: гомогенных выделений из влагалища, повышение уровня pH содержимого влагалища, положительно измененного теста, «ключевых» клеток в мазках. Проводили микроскопию содержимого влагалища, аминотест, pH-метрию содержимого влагалища, микробиологическое исследование. **Результаты.** При установлении диагноза наряду с симптомами заболевания ведущую роль играют микробиологические методы исследования. Современные подходы к терапии больных бактериальным вагинозом, рассматриваемым сегодня как нарушение микроэкологии влагалища, несколько отличаются от таковых при лечении больных с урогенитальными инфекциями. Для полноценного лечения необходимо выявлять микроорганизмы, которые участвуют в формировании бактериального вагиноза. Особую сложность представляет лечение бактериального вагиноза при сочетании его с инфекциями, передаваемыми половым путем. Это требует проведения антибактериальной терапии, которая еще больше усиливает процессы дисбиоза влагалища.

**Заключение.** Бактериальный вагиноз проявляется нарушением экосистемы влагалища, требует своевременной диагностики, адекватной терапии и проведения профилактических мероприятий. Необходимо выявить и устранить эндогенные или экзогенные факторы, ведущие к изменению экосистемы влагалища.

**Ключевые слова:** бактериальный вагиноз, этиология, патогенез, диагностика, клиника, лечение.

Бактериальный вагиноз является распространенным заболеванием у женщин, которое характеризуется замещением нормальной флоры влагалища условно-патогенными анаэробными микроорганизмами, что служит одной из причин воспалительных заболеваний органов малого таза, преждевременных родов, послеродового эндометрита, внутриутробного инфицирования и низкой массы тела плода [1, 2, 3, 4, 5].

Согласно данным литературы, бактериальный вагиноз выявляют у 21–33% женщин, в 15–37% случаев – у беременных; у пациенток, имеющих более одного полового партнера, – в 45–95% случаев [6, 7, 8, 9]. Женщины с бактериальным вагинозом могут инфицироваться патогенными и условно-патогенными микроорганизмами, обитающими на коже (стрептококки, стафилококки и др.), контактным путем [5, 6, 8]. Факторами риска для развития бактериального вагиноза являются частая смена половых партнеров, использование внутриматочных контрацептивов, воспалительные заболевания мочеполовой сферы, прием антибиотиков и иммунодепрессантов [6, 8]. Развитию бактериального вагиноза могут способствовать эндогенные и экзогенные факторы [6, 7, 8, 9].

Среди эндогенных факторов выделяют изменение гормонального статуса, снижение иммунитета, нарушение микробио-

ценоза кишечника [6, 7, 8, 9]. Происходит нарушение синтеза гликогена, которое наблюдается при снижении или повышении уровня эстрогенов, влияющих на количество гликогена в эпителии. При снижении уровня эстрогенов (эндокринная патология, воспалительные заболевания яичников, нервные потрясения) количество гликогена в эпителии влагалища уменьшается, в результате уменьшается и количество лактобацилл. При повышении уровня эстрогенов (эндокринные заболевания, применение гормональных контрацептивов, беременность) количество гликогена в клетках превышает норму, и создаются благоприятные условия для размножения микрофлоры [6, 7, 8, 9].

К экзогенным факторам относятся воспалительные заболевания мочеполового тракта, применение гормональных средств, прием антибиотиков по поводу различных заболеваний, местное применение антисептиков для профилактики венерических заболеваний, местных противозачаточных препаратов, частое спринцевание, что приводит к уничтожению и снижению количества лактобацилл [1, 2, 3, 6, 7, 8, 9].

Микробный пейзаж вагинального отделяемого при бактериальном вагинозе может быть представлен *Bacteroides*, *Gardnerella vaginalis*, *Mobiluncus*, *Peptastreptococcus*, *Ureaplasma urealyticum*, *Mycoplasma hominis* и др., а первичными возбудителями бактериального вагиноза считаются анаэробные бактерии – *Gardnerella vaginalis*, *Mobiluncus* spp., *Bacteroides* spp. [6, 7, 8, 9]. По данным литературы, многие клинико-лабораторные симптомы при бактериальном вагинозе связаны с *Gardnerella vaginalis*. Неприятный специфический запах «тухлой рыбы» появляется в результате продукции вагинальной гарднереллой протеолитических ферментов, при взаимодействии которых с вагинальными белками освобождаются полиамины, которые в свою очередь распадаются и создают этот специфический симптом [1, 2, 3, 4]. У 54,2% женщин с бактериальным вагинозом обнаруживают дисбактериоз кишечника, а также выявляют особенности параллелей в составе микробного пейзажа влагалища и кишечника [6, 8, 9]. В 50% случаев у женщин не фиксируют специфических выделений с неприятным запахом, однако в то же время при лабораторных исследованиях выявляют бактериальный вагиноз. Поэтому во многих странах разрабатываются программы с рекомендацией скрининга на бактериальный вагиноз у молодых женщин и женщин с повышенным риском [6, 9].

Таким образом, бактериальный вагиноз является распространенным заболеванием, проявляющимся нарушением экосистемы влагалища, требующим своевременной диагностики, разработки новых патогенетически обоснованных методов лечения и профилактики развития осложнений.

**Цель исследования:** определение некоторых этиопатогенетических аспектов бактериального вагиноза и разработка оптимальных методов комплексного лечения для сохранения активного репродуктивного потенциала женщин.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Под наблюдением находились 30 пациенток с бактериальным вагинозом. Проведены клинические и лабораторные исследования. Диагноз бактериального вагиноза устанавливали на основании данных клинических и специальных лаборатор-



ных методов исследования. Проводили микроскопическое исследование содержимого влагалища с окрашиванием мазков по Граму (обнаружение «ключевых» клеток, отсутствие лактобацилл и полиморфноядерных лейкоцитов). Фиксировали положительный аминотест (появление или усиление неприятного запаха «гнилой рыбы» при добавлении к 1 капле влагалищного отделяемого на предметном стекле 1 капли 10% раствора гидроксида калия). Определяли pH-метрию содержимого влагалища (повышение pH более 4,5). Проводили микробиологическое исследование (обнаружение *Gardnerella vaginalis*).

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Выделяют основные факторы нормального состояния влагалища, которые учитывают количество гликогена в эпителии влагалища, количество и состав нормальной микрофлоры, количество и состав транзиторной условно-патогенной микрофлоры, pH вагинального содержимого, состояние местного иммунитета. Нормальная микрофлора женского влагалища состоит преимущественно из кислотофильных лактобактерий (*Lactobacillus crispatus*, *Lactobacillus jensenii*, *Lactobacillus iners*) [1, 2, 3, 4, 7]. Изменение микробиоценоза влагалища приводит к снижению (исчезновению) количества лактобацилл и появлению большого количества патогенной микрофлоры [1, 2, 3, 7]. Типичным и часто единственным симптомом бактериального вагиноза являются обильные сливкообразные серо-белого цвета выделения из влагалища со специфическим неприятным запахом (тухлой рыбы), особенно после полового акта или перед, во время, после менструаций [1, 2, 3]. При длительном течении заболевания влагалищные выделения желтовато-зеленого цвета, пенистые, тягучие, липкие, равномерно распределяются по стенкам влагалища. Реже отмечаются локальный дискомфорт, жжение, зуд в области вульвы и влагалища, иногда болезненность во время полового акта [1, 2, 3]. Особенностью бактериального вагиноза является отсутствие признаков воспаления стенок влагалища и шейки матки [1, 2, 3].

Современные подходы к терапии бактериального вагиноза, который многими авторами рассматривается как нарушение микроэкологии влагалища, несколько отличаются от таковых при лечении больных со специфическими инфекционными процессами. Учитывая локальный характер заболевания, считается целесообразным проведение только местного лечения, исключая системное назначение антибиотиков, которые в большинстве случаев приводят к усугублению дисбиотических процессов в макроорганизме.

Согласно проведенным нами клиническим наблюдениям, для успешного лечения бактериального вагиноза рекомендуется проводить комплексную терапию с учетом клинической картины и локализации патологического процесса.

Для лечения протозойных и бактериальных инфекций мы применяли противопротозойные препараты системного (Самитол, Оргил) и местного (суппозитории вагинальные Гайнекс форте, Гайнекс и Мистол) действия.

**Самитол** (секнидазол) таблетки 500 мг № 4 – противопротозойное средство группы нитроимидазолов с антибактериальными свойствами. Характеризуется бактерицидным действием (против грамположительных и грамотрицательных анаэробных бактерий) и амебицидным эффектом. Секнидазол особенно активен в отношении *Trichomonas vaginalis*, *Entamoeba histolytica*, *Giardia lamblia*. После перорального применения секнидазол быстро и полностью всасывается из пищеварительного тракта. Биодоступность достигает 100%. После приема внутрь уровни секнидазола в сыворотке крови достигаются через 3 ч. В клинических испытаниях секнидазол хорошо переносился, большинство побочных реакций включали реакции со стороны пищеварительного тракта и не требовали вмешательства в лечение или отмены терапии. Пациенты

положительно реагировали на однократный прием секнидазола, клиническое улучшение и/или микробиологические доказательства лечения наблюдались у 59–96% пациентов.

Самитол® назначают внутрь перед едой, по 1 г (2 таблетки) 2 раза в день в течение 3 дней.

**Оргил** (орнидазол) таблетки 500 мг №10 – препарат для лечения анаэробной инфекции и протозойных заболеваний, эффективен в отношении *Trichomonas vaginalis*, *Entamoeba histolytica*, *Giardia lamblia* (*Giardia intestinalis*), а также некоторых анаэробных бактерий, таких, как *Gardnerella vaginalis*, *Bacteroides Clostridium spp.*, *Fusobacterium*, и анаэробных кокков. Отличная биодоступность при пероральном введении (80–100%) и хорошее проникновение в органы и ткани позволяет применять орнидазол практически при любой локализации инфекции. После перорального приема орнидазол быстро всасывается (90%), обеспечивая скорый бактерицидный эффект, а максимальные концентрации в плазме крови достигаются в течение 3 ч. После однократного приема 85% дозы орнидазола выводится в течение первых 5 дней, главным образом в виде метаболитов, а около 4% принятой дозы выводится почками в неизмененном виде. Согласно данным исследований, клинико-бактериологическая эффективность орнидазола при лечении урогенитального трихомониаза у женщин и мужчин достигает 97%, а жалобы на пенистые выделения и зуд в области половых органов исчезают в течение трех дней лечения орнидазолом у 100% пациентов.

Оргил назначается внутрь после еды, по 1 г (2 таблетки) в течение 3–5 дней.

Согласно нашим клиническим наблюдениям, при хроническом, рецидивирующем течении эффективным является комбинированное лечение: взрослым назначают Самитол внутрь по 1 г (2 таблетки) 2 раза в сутки (1–3-й дни лечения), затем Оргил внутрь по 0,5 г (1 таблетка) 2 раза в сутки (4–8-й дни лечения).

В комплексной терапии применяли препарат **Серрата** (в 1 таблетке содержится 10 мг серратопептидазы) – протеолитический ферментный препарат с выраженным фибринолитическим, противовоспалительным, противоотечным и противоболевым действием. Препарат Серрата назначали по 1 таблетке (10 мг) 3 раза в сутки за 40 мин до еды с большим количеством жидкости в течение 20 дней.

Также назначали суппозитории вагинальные Гайнекс форте, Гайнекс и Мистол.

**Гайнекс форте** (1 суппозиторий вагинальный содержит метронидазола 750 мг, миконазола нитрата 200 мг) – благодаря увеличенной дозе действующих компонентов назначают взрослым глубоко во влагалище по 1 суппозиторию 1 раз в день в течение 14 дней. При остром или подостром воспалительном процессе рекомендуется Гайнекс форте, так как он содержит в составе более высокие концентрации действующих веществ и его воздействие начинается быстрее, что и необходимо при активности воспалительного процесса.

**Гайнекс** (1 суппозиторий вагинальный содержит метронидазола 500 мг, миконазола нитрата 100 мг) – назначают взрослым глубоко во влагалище по 1 суппозиторию 2 раза в сутки в течение 14 дней. Рекомендован при воспалительном процессе с хроническим течением, действует равномерно в течение суток.

Гайнекс® и Гайнекс® форте – комбинированные препараты, обладающие противогрибковым и антибактериальным действием, содержат в своем составе метронидазол и миконазол. Миконазола нитрат – местное противогрибковое и антибактериальное средство широкого спектра действия. Обладает фунгицидной активностью на дерматофиты (*Trichophyton rubrum*, *Trichophyton mentagrophytes*, *Epidermophyton floccosum*, *Microsporum canis*), дрожжевые и дрожжеподобные грибы (*Candida albicans*, *Candida glabrata* и другие виды *Candida*), а также на другие патогенные грибы (*Malassezia furfur*, *Aspergillus niger*, *Penicillium crustaceum*). Миконазола нитрат оказывает антибактериальное действие, более выраженное против грамположительных бактерий. Метро-



нидазол обладает антипротозойной и противомикробной активностью в отношении *Trichomonas vaginalis*, *Gardnerella vaginalis* и анаэробных микроорганизмов (*Peptostreptococcus spp.*, *Clostridium spp.*, *Bacteroides spp.*, *Fusobacterium spp.*, *Porphyromonas*).

**Мистол** – вагинальные суппозитории. Ввиду содержания в 1 суппозитории вагинальном метронидазола 500 мг рекомендовано применять 1 раз в сутки (на ночь).

Все пациентки лечение переносили хорошо. Побочных эффектов не наблюдалось. Этиологическое и клиническое излечение было достигнуто у 28 (93,3%) пациенток. Лишь у 2 при лабораторном исследовании были повторно обнаружены *Gardnerella vaginalis*, что, по нашему мнению, свидетельствует о резистентности *Gardnerella vaginalis*. Таким пациенткам повторно назначали курс лечения другими антимикробными препаратами, что в конечном итоге привело у них к этиологическому и клиническому излечению.

### Сучасні аспекти бактеріального вагінозу і лікувальна тактика

**Р.Ф. Айзятұлов, Е.М. Айзятұлова**

**Мета дослідження:** визначення деяких етіопатогенетичних аспектів бактеріального вагінозу і розроблення оптимальних методів лікування для збереження активного репродуктивного потенціалу жінок.

**Матеріали та методи.** Діагноз бактеріального вагінозу встановлювали на підставі даних клінічних та лабораторних методів дослідження. Брало до уваги наявність критеріїв: гомогенних виділень з піхви, підвищення рівня рН вмісту піхви, позитивно зміненого тесту, ключових клітин у мазках. Проводили мікроскопію вмісту піхви, амінотест, рН-метрію вмісту піхви, мікробіологічне дослідження.

**Результати.** Під час встановлення діагнозу разом із симптомами захворювання провідну роль відіграють мікробіологічні методи дослідження. Сучасні підходи до терапії хворих на бактеріальний вагіноз, що розглядається сьогодні як порушення мікроекології піхви, дещо відрізняються від таких під час лікування хворих з урогенітальними інфекціями. Для повноцінного лікування необхідно виявляти мікроорганізми, які беруть участь у формуванні бактеріального вагінозу. Особливу складність становить лікування бактеріального вагінозу при поєднанні його з інфекціями, які передаються статевим шляхом. Це вимагає проведення антибактеріальної терапії, яка ще більше посилює процеси дисбіозу піхви.

**Заключення.** Бактеріальний вагіноз є порушенням екосистеми піхви, вимагає своєчасної діагностики, адекватної терапії та проведення профілактичних заходів. Необхідно виявити і усунути ендогенні або екзогенні фактори, які призводять до зміни екосистеми піхви.

**Ключові слова:** бактеріальний вагіноз, етіологія, патогенез, діагностика, клініка, лікування.

### ВЫВОДЫ

Бактериальный вагиноз проявляется нарушением экосистемы влагалища, требует своевременной диагностики, адекватной терапии и проведения профилактических мероприятий. Необходимо выявить и устранить эндогенные или экзогенные факторы, ведущие к изменению экосистемы влагалища. Доказана эффективность предложенной терапии с применением антибактериальных и противопрозоидных препаратов системного (*Самитол*<sup>®</sup>, *Оргил*) и местного (суппозитории вагинальные *Гайнекс форте*<sup>®</sup>, *Гайнекс*<sup>®</sup> и *Мистол*) действия. Эффективность лечения оценивали на основании клинических и лабораторных результатов обследования. Данные результаты подтверждают эффективность лечения, что дает основание рекомендовать его для широкого применения в практическом здравоохранении.

### Modern aspects of bacterial vaginosis and medical tactics

**R.F. Ayzyatulov, E.M. Ayzyatulova**

**The objective:** find out some etiopathogenetic aspects of bacterial vaginosis and develop optimal treatment methods to preserve the active reproductive potential of women.

**Materials and methods.** The diagnosis of bacterial vaginosis was made on the basis of data from clinical and laboratory research methods. The following criteria were taken into account: homogeneous vaginal discharge, increased pH of the contents of the vagina, positively modified test, key cells in smears. Conducted microscopy of the contents of the vagina, aminotest, pH of the contents of the vagina, microbiological examination.

**Results.** In making a diagnosis, along with the symptoms of the disease, microbiological research methods play a leading role. Modern approaches to the treatment of patients with bacterial vaginosis, currently considered as a violation of the microecology of the vagina, are somewhat different from those in the treatment of patients with urogenital infections. For complete treatment, it is necessary to identify microorganisms that are involved in the formation of bacterial vaginosis. Of particular difficulty is the treatment of bacterial vaginosis when combined with sexually transmitted infections, which requires antibiotic therapy, which further enhances the process of vaginal dysbiosis.

**Conclusion.** Bacterial vaginosis is a violation of the vaginal ecosystem, requires timely diagnosis, adequate therapy and preventive measures. It is necessary to identify and eliminate endogenous or exogenous factors leading to changes in the vaginal ecosystem.

**Key words:** bacterial vaginosis, etiology, pathogenesis, diagnosis, clinic, treatment.

### Сведения об авторах

**Айзятұлов Р.Ф.** – Донецкий национальный медицинский университет, 84404, г. Лиман, ул. Привокзальная, 27; тел.: (062) 385-95-00

**Айзятұлова Э.М.** – Донецкий национальный медицинский университет, 84404, г. Лиман, ул. Привокзальная, 27; тел.: (062) 385-95-00

### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Айзятұлов Р.Ф. Заболевания, передаваемые половым путем (этиология, клиника, диагностика, лечение): иллюстрированное руководство. – Донецк: Донецчина, 2000. – 384 с.
2. Айзятұлов Р.Ф. Сексуально-трансмиссивные заболевания (этиология, клиника, диагностика, лечение): иллюстрированное руководство. – Донецк: Каштан, 2004. – 400 с.
3. Айзятұлов Ю.Ф. Стандарты диагностики и лечения в дерматовенерологии. – Донецк: Каштан, 2010. – 560 с.
4. Айзятұлов Р.Ф., Коган Б.Г. Комплексное лечение хронической урогенитальной инфекции у мужчин и женщин: методические рекомендации. – К., 2009. – 13 с.
5. Диагностика та лікування інфекцій жіночих статевих органів: методичні рекомендації / Запорожан В.М. та ін. – К., 2004. – 32 с.
6. Каминский В.В., Одиноков Т.А., Суменко В.В. Современный взгляд на проблему лечения бактериального вагиноза. Мистецтво лікування. – К., 2007. – № 7. – С. 28–29.
7. Кружнова Е.Н., Полион Н.Н., Дюдун А.Д., Гладышев В.В. Новые подходы к лечению больных бактериальным вагинозом. ВІЛ асоційовані захворювання шкіри та інфекції, що передаються статевим шляхом: тези наук.-практ. конф. – Одеса: Одеський державний медичний університет, 2009. – С. 88.
8. Мавров Г.И., Никитенко И.Н. Условно-патогенная микрофлора в этиологии воспалительных заболеваний урогенитального тракта / Журнал дерматовенерологии и косметологии им. Н.А. Торсуева. – Донецк, 2002. – № 3–4. – С. 51–55.
9. Сторчак А.В., Грищенко О.В. Проблемные вопросы восстановления биоценоза влагалища / Здоровье женщины. – К., 2015. – № 1 (97). – С. 60–67.

Статья поступила в редакцию 22.03.2019



# Тромбофилии и акушерские осложнения

В.А. Заболотнов, О.О. Хватова, Я.П. Сегедина

Житомирский медицинский институт

В данной статье рассмотрены вопросы взаимосвязи тромбофилий с акушерскими осложнениями.

У женщин с привычным невынашиванием не следует выполнять скрининг на наследственную тромбофилию. При привычном невынашивании женщины должны пройти скрининг перед наступлением беременности или на ранних сроках для обнаружения антифосфолипидных антител. Положительные результаты скрининга являются показанием для назначения низкомолекулярного гепарина (НМГ) и ацетилсалициловой кислоты. Женщин с ЭКО нецелесообразно обследовать на наследственную тромбофилию и проводить терапию НМГ. Не следует также проводить оценку врожденной тромбофилии у женщин с невынашиванием, с наличием в анамнезе рождения ребенка с задержкой роста, преэклампсии и преждевременной отслойки нормально расположенной плаценты.

**Ключевые слова:** тромбофилии, антифосфолипидный синдром, акушерские осложнения, невынашивание.

Последние десятилетия характеризовались активным изучением тромбофилических состояний и их влиянием на течение беременности, послеродового периода.

Гемостаз представляет собой сбалансированное взаимодействие клеток крови, сосудистой сети, белков плазмы и молекулярных веществ.

**Тромбофилии** (повышенная склонность к тромбозам) представляют собой наследственные и приобретенные состояния, характеризующиеся чрезмерной склонностью организма к тромбообразованию в кровеносных сосудах.

Тромбофилии связаны с тромбоэмболическими осложнениями, так как существует сильная связь между врожденными тромбофилиями и венозной тромбоэмболией, что делает обнаружение этих мутаций логической целью для стратегий профилактики (таблица) [1].

В данной статье внимание будет сконцентрировано на рассмотрении взаимосвязи тромбофилии с акушерскими осложнениями и не будут подробно освещены вопросы, связанные с риском венозных тромбоэмболий (ВТЭ).

Ряд ретроспективных исследований на небольшом клиническом материале показал взаимосвязь врожденных тромбофилий и возникновения акушерских осложнений. В то же время большинство проспективных исследований установили отсутствие связи между врожденными тромбофилиями и акушерскими осложнениями.

Спорно существование связи между врожденными тромбофилиями и маточно-плацентарным тромбозом, которые приводят к неблагоприятным результатам, таким, как потеря

плода, преэклампсия, ограничение роста плода и отслойка плаценты. Но эта возможная ассоциация привела к увеличению скрининга врожденных тромбофилий во время беременности, хотя не было подтверждения преимуществ лечения низкомолекулярными гепаринами (НМГ) [1].

Долгосрочная терапия НМГ может быть связана с остеопенией. Добавка витамина D, кальция во время беременности может снизить риск терапии НМГ, вызывающей остеопороз. Наиболее частыми побочными эффектами гепарина являются кровотечения, остеопороз и индуцированная гепарином тромбоцитопения. Общим побочным эффектом является раздражение кожи в месте инъекции [3,4].

Согласно руководству Королевского колледжа акушеров и гинекологов «Исследование и лечение пар с рецидивирующим выкидышем в первом и втором триместрах», повторный выкидыш (привычное невынашивание) определяется как потеря трех или более последовательных беременностей, встречается у 1% пар [5].

Выкидыш (роды) до 24 нед беременности (II триместр) регистрируют у 1–2% беременных [6].

В Украине привычный аборт (привычный выкидыш) определяют как последовательные две или более беременностей, которые закончились самопроизвольным выкидышем [7].

Самопроизвольный аборт происходит без каких-либо внешних вмешательств. Если самопроизвольный аборт у женщины повторяется более 2 раз, его называют привычным [8].

Следует выделить основные ошибки, которые допускают медицинские работники при ведении беременных, подозревая у них наличие врожденной тромбофилии:

- сегодня не рекомендуется проведение рутинного скрининга на тромбофильные дефекты женщинам без невынашивания и успешного анамнеза по ВТЭ;
- устанавливают диагноз тромбофилии не на основании международных классификаций, а основываясь на выявлении факторов, не имеющих ни клинического, ни прогностического значения;
- устанавливают диагноз тромбофилии без указания ее характера и степени тяжести;
- при отсутствии семейного анамнеза тромбоза и личной истории тромбоза назначают лечение НМГ, основываясь на некорректных данных лабораторного обследования;
- наблюдается необоснованно широкое и агрессивное назначение НМГ.

Выделяют две основных группы состояний (заболеваний), которые манифестируют повышенным свертыванием крови (тромбофилией), – антифосфолипидный синдром и

**Распространенность генетических дефектов [2]**

Показатель	Случаи ВТЭ, %	Повторение ВТЭ, %	Обычное население	Относительный тромбофетический риск
Активированный протеин С (Фактор V Лейден – FVL)	20	40–50	3–7	3–7 гетерозиготный 50–100 гомозиготный
Протромбин G20210A мутация	3–8	15–20	1–3	5
Дефицит антипротромбина	1–2	2–5	0,02–0,04	6–10
Дефицит С-протеина	2–5	5–10	0,2–0,5	2
Дефицит S-протеина	1–3	5–10	0,1–1	



врожденные тромбофилии. Эти состояния нельзя объединять. Большинство ошибок и недопониманий связано с тем, что объединяют такие состояния, как антифосфолипидный синдром и врожденные тромбофилии.

В руководстве Королевского колледжа акушеров и гинекологов среди факторов риска привычного невынашивания отдельно выделены АФС и наследованные тромбофильные дефекты [9]:

1. Эпидемиологические факторы
2. Антифосфолипидный синдром
3. Генетические факторы
4. Анатомические факторы
5. Врожденные пороки развития матки
6. Истмико-цервикальная недостаточность
7. Эндокринные факторы
8. Иммунные факторы
9. Инфекционные агенты
10. Наследованные тромбофильные дефекты

Антифосфолипидный синдром и наследованные тромбофильные дефекты в связи с их различным патогенезом необходимо рассматривать отдельно друг от друга.

### Антифосфолипидный синдром

Антифосфолипидный синдром (АФС) относится к ассоциации между антифосфолипидными антителами – волчаночным антикоагулянтом, антикардиолипиновыми антителами и антителами анти- $\beta_2$ -гликопротеина-1, вызывая неблагоприятный исход беременности или сосудистый тромбоз [10, 11].

Неблагоприятные исходы беременности включают [9]:

- Три или более последовательных выкидыша до 10 нед беременности

- Одну или несколько морфологически нормальные плодные потери после 10-й недели беременности

- Одни или несколько преждевременных родов до 34-й недели беременности из-за плацентарного заболевания.

Крайне важно понимать механизмы, с помощью которых антифосфолипидные антитела вызывают осложнения у беременных:

**I. Нетромботические** эффекты антифосфолипидных антител включают в себя торможение трофобластической функции и дифференцировки [12–16], активацию путей комплемента на границе между матерью и плодом, приводящую к локальному воспалительному ответу [17]. Патологическое влияние антифосфолипидных антител проявляется уже в I триместре беременности.

**II. Тромботические** эффекты антифосфолипидных антител, связанные с нарушением гемостаза в более поздних случаях, – тромбоз маточной плацентарной сосудистой системы [18–20]. Проявление тромботических эффектов следует ожидать после завершения инвазии трофобласта, то есть не ранее 17–19 нед беременности.

Диагностические критерии АФС (критерии Sapporo 1999, адаптированные в 2006 г.):

*Клинические:*

Сосудистые тромбозы

Неблагоприятные исходы беременности.

*Лабораторные:*

Волчаночный антикоагулянт

Антикардиолипиновые антитела ( $>40$  GPL или MPL, или  $>99$ -го перцентиля)

Антитела к  $\beta_2$ -гликопротеину-1 ( $>99$ -го перцентиля).

Крайне важно, что диагноз устанавливают, когда обнаружен один или более видов антител и исключительно после двукратного обследования с интервалом в 12 нед [21]!

О взаимосвязи АФС и невынашивания убедительно свидетельствует то, что антифосфолипидные антитела присутствуют у 15% женщин с рецидивирующим выкидышем [22].

Для сравнения – распространенность антифосфолипидных антител у женщин с акушерской историей низкого риска составляет менее 2% [23, 24].

У женщин с рецидивирующим выкидышем, связанным с антифосфолипидными антителами, уровень рождаемости при беременности без фармакологического вмешательства, как сообщается, составляет всего 10% [25].

*Рекомендуемые обследования пар с повторным выкидышем в I и II триместрах беременности*

Все женщины с рецидивирующим выкидышем I триместра беременности и всеми женщинами с одним или несколькими выкидышами II триместра должны пройти скрининг перед наступлением беременности для обнаружения антифосфолипидных антител.

Для диагностики АФС обязательно, чтобы у женщины было два положительных теста (с интервалом не меньше чем через 12 нед) для выявления антител волчаночного антикоагулянта, антикардиолипиновых антител к классу иммуноглобулина G и/или иммуноглобулина M, присутствующего в среднем или высоком титре более 40 г/л или мл/л, или выше 99-го перцентиля [26].

Беременным с АФС для предотвращения привычного выкидыша следует назначить лечение с низкой дозой ацетилсалициловой кислоты (150 мг) и гепарин.

В мета-анализе [27] рандомизированных контролируемых исследований были рассмотрены результаты различных методов лечения, включая ацетилсалициловую кислоту, стероиды, внутривенный глобулин и гепарин, для улучшения исхода беременности у женщин с рецидивирующим выкидышем, связанным с антифосфолипидными антителами.

В этом мета-анализе установлено, что единственная комбинация лечения, которая приводит к значительному увеличению коэффициента рождаемости среди женщин с АФС, – это ацетилсалициловая кислота плюс НМГ.

Эта комбинация лечения снижает показатель выкидыша на 54% (ацетилсалициловая кислота плюс НМГ по сравнению с только ацетилсалициловой кислотой: 0,46 PP; 95% ДИ: 0,29–0,71).

Ни кортикостероиды, ни внутривенная терапия иммуноглобулинами не улучшают уровень рождаемости у женщин с привычным выкидышем, связанным с антифосфолипидными антителами, по сравнению с другими формами лечения. Их использование может спровоцировать значительную заболеваемость матери и плода.

### Наследованные тромбофильные дефекты

Состояния, которые относятся к врожденным тромбофилиям, ограничены пятью факторами:

- 1) фактор V Лейден (FVL)
- 2) протромбин G20210A
- 3) дефицит антитромбина
- 4) дефицит протеина C
- 5) дефицит протеина S.

Их патогенетическое значение различно. Поэтому в классификации тромбофилий выделяют состояния, когда риск осложнений высокий – *важные тромбофилии* и когда риск осложнений не столь существен – *малые тромбофилии*.

**Классификация наследованных тромбофильных дефектов**

*Важные тромбофилии*

1. Дефицит антитромбина
2. Гомозиготы для фактора V Лейден (FVL)
3. Гомозиготы для протромбина G20210A
4. Сочетание гетерозигот для FVL и PTM.

*Малые тромбофилии*

1. Гетерозиготы для фактора V Лейден (FVL)



2. Гетерозиготы для протромбина G20210A

3. Дефицит протеина С

4. Дефицит протеина S.

Следует обратить внимание на то, что ни в одном руководстве не рассматриваются как наследованные тромбофильные дефекты:

F7 (фактор VII свертывания крови);

F13A1 (фактор XIII свертывания крови);

FGB – фибриноген (фактор I свертывания крови);

Серпин 1 (PAI-1);

ITGA2- $\alpha_2$ -интегрин (тромбоцитарный рецептор к коллагену);

Ген ITGA2;

Полиморфизм гена ITGA2;

ITGB3- $\beta$ -интегрин (тромбоцитарный рецептор фибриногена);

Ген ITGB3.

Исследование этих показателей – трата времени и средств. Они не имеют прогностического и клинического значения.

Из-за отсутствия связи между гетерозиготностью или гомозиготностью для полиморфизма метилентетрагидрофолатредуктазы (MTHFR) C677T и любых неблагоприятных исходах беременности, включая любой повышенный риск венозной тромбоэмболии, скрининг либо с помощью анализа мутации MTHFR, либо на уровень гомоцистеина не рекомендуется [1].

В современном акушерстве существуют два подхода в отношении тромбофилий. Большинство ученых во всем мире не видят связи тромбофилии с акушерскими осложнениями – в Ассоциации Материнско-фетальной медицины (Society for Maternal-Fetal Medicine, 2014) [26], Американском колледже акушеров и гинекологов (ACOG) [1], Европейском обществе репродукции человека и эмбриологии (ESHRE, 2017) [28]. Существует также несколько иной подход, изложенный в руководстве Королевского колледжа акушеров и гинекологов (Royal College of Obstetricians & Gynaecologists, 2011, 2017) [9]. Важно всестороннее рассмотрение обоих подходов.

В руководстве Королевского колледжа акушеров и гинекологов [9] указано, что врожденные тромбофилии были замечены как возможная причина при повторных выкидышах и осложнениях во второй половине беременности с предполагаемым механизмом, являющимся тромбозом маточно-плацентарного кровообращения.

В мета-анализе [11] из 16 исследований, посвященных случайным исследованиям, сообщалось, что переносчики мутации фактора V Лейден или протромбина имеют двойной риск повторного выкидыша по сравнению с женщинами без этих тромбофильных мутаций.

В то время как мета-анализы и ретроспективное когортное исследование выявили связь между наследованными тромбофилиями и потерей беременности в I триместре [29–30], проспективные когортные исследования не обнаружили никакой связи между врожденными тромбофилиями и потерей плода.

При этом отмечается, что мощных проспективных данных об исходе нелеченых беременностей у женщин с наследственными тромбофилиями недостаточно. В шести небольших исследованиях [31] наследственных тромбофилий не сообщалось о неблагоприятном воздействии на коэффициент рождаемости у женщин с рецидивирующим выкидышем.

Эффективность тромбопрофилактики во время беременности у женщин с рецидивирующим выкидышем I триместра беременности, врожденной тромбофилией не оценивалась в проспективных рандомизированных контролируемых исследованиях. Считают, что недостаточно доказательств для оценки влияния гепарина на беременность, чтобы предот-

вратить рецидивирующий выкидыш триместра, связанный с врожденной тромбофилией.

Рекомендуемые обследования пар с повторным выкидышем в I и II триместрах беременности [9]:

- Тромбопрофилактика акушерских осложнений у женщин с тромбофилией и повторным выкидышем I триместра не проводится и требует дальнейшего изучения.

- Женщины с выкидышем II триместра должны быть скринированы на наследственные тромбофилии, включая:

- мутацию фактора V Лейден,

- фактор II (протромбин),

- протеин S.

В руководстве Американского колледжа акушеров и гинекологов определено, что тестирование на врожденную тромбофилию у женщин, у которых была рецидивирующая потеря плода или отслойка плаценты, не рекомендуется, потому что неясно, снижает ли антикоагулянтная терапия частоту рецидивов. Авторы руководства считают, что недостаточно доказательств для скрининга или лечения женщин с врожденными тромбофилиями и акушерскими историями, которые включают такие осложнения, как СЗРП или преэклампсия [1].

Скрининг не рекомендуется женщинам с историей рецидивирующей или нерегулярной ранней потери плода, ПОНРП, ограничения роста плода или преэклампсии из-за отсутствия доказательств причинно-следственной связи и / или отсутствия доказательств того, что введение антикоагулянтных препаратов эффективно в улучшении исхода беременности [32].

Результаты мета-анализа исследований, сравнивающих НМГ и отсутствие НМГ в предотвращении привычного невынашивания у женщин с врожденной тромбофилией (n=583), не показали эффективности применения НМГ [33]. Так, частота невынашивания у женщин с врожденной тромбофилией и применявших НМГ составила 86,5%, а в группе женщин с врожденной тромбофилией, не применявших гепарин, – 86,2%. Вывод: женщинам с привычным невынашиванием не следует проводить тестирование на врожденную тромбофилию и они против использования НМГ, чтобы предотвратить привычную потерю беременности (как до 10 нед, так и после 10 нед беременности).

Медицинские работники в исследовании ALIFE не скринировали на тромбофилию перед отбором пациентов. Обследованы 364 женщины с невынашиванием беременности в ранних сроках. Из этих женщин у относительно небольшого количества – 16% диагностировали тромбофилию. Результаты свидетельствуют, что показатели рождаемости не различались среди трех исследуемых групп. Уровень рождаемости составил: 54,5% – у использовавших ацетилсалициловую кислоту плюс надропарин; 50,8% – у использовавших только ацетилсалициловую кислоту; 57,0% – у использовавших плацебо. Вывод: исследование не продемонстрировало влияние этих трех видов терапии тромбофилии на сроки родов [34].

Дородовая профилактика дальтепарином не снизила частоты потери беременности или связанных с плацентой осложнений, но незначительно повысила частоту кровотечений [35].

В рекомендациях Ассоциации Материнско-фетальной медицины (Society for Maternal-Fetal Medicine, 2014) однозначно указано: не выполняйте оценки врожденной тромбофилии у женщин с историей потери беременности (невынашивания), внутриутробного ограничения роста (СЗРП), преэклампсии и преждевременной отслойки нормально расположенной плаценты [26].

Научные данные, подтверждающие причинную связь между полиморфизмами метилентетрагидрофолатредуктазы (MTHFR) или другими распространенными врожденными тромбофилиями и неблагоприятными исходами беременно-



сти, такими, как периодическая потеря беременности, тяжелая преэклампсия и СЗРП, отсутствуют [26].

Данные многонационального открытого рандомизированного исследования продемонстрировали: дородовая профилактика дальтепарином не снизила частоты возникновения венозной тромбоэмболии, потери беременности или связанных с плацентой осложнений, но незначительно повысила частоту кровотечений [35].

Отдельно следует остановиться на *вопросе тромбофилии у женщин с ЭКО*.

Скрининг не рекомендуется для пар с ЭКО. Более того, врожденные тромбофилии были связаны с более высокими коэффициентами рождаемости после вспомогательных репродуктивных технологий, что свидетельствует об усиленной имплантации, связанной с тромбофилией [36–38].

В другом исследовании проведенный мета-анализ по ассоциации между результатами оплодотворения *in vitro* и врожденными тромбофилиями не выявил существенных различий в количестве циклов ЭКО у женщин-носителей и не мутационных носителей [39]. Авторы заключили, что врожденные тромбофилии не влияли на имплантацию эмбрионов.

Европейское общество репродукции человека и эмбриологии в ноябре 2017 года дало четкие рекомендации по ведению женщин с привычным невынашиванием [28].

Для женщин с привычным невынашиванием предлагают не скринировать наследственную тромбофилию. Если имеются дополнительные факторы риска для наследственной

тромбофилии (например, члены семьи с наследственной тромбофилией или предыдущие ВТЭ), можно рассмотреть проведение скрининга. Из-за физиологических изменений уровень маркеров тромбофилии увеличивается или уменьшается во время беременности. Правильная интерпретация результатов и диагностика наследственной тромбофилии возможна для фактора мутации ДНК V Лейден и протромбина 20210A, но может быть проблематичным для антифосфолипидной, протеина С и, прежде всего, протеина S. Поэтому рекомендуется, если он показан, отложить проведение скрининга на наследственную тромбофилию на 6 нед после потери беременности [28].

## ВЫВОДЫ

1. У женщин с привычным невынашиванием не следует выполнять скрининг на наследственную тромбофилию.
2. При привычном невынашивании женщины должны пройти скрининг перед наступлением беременности или на ранних сроках для обнаружения антифосфолипидных антител. Положительные результаты скрининга являются показанием для назначения НМГ и ацетилсалициловой кислоты.
3. Женщин с ЭКО нецелесообразно обследовать на наследственную тромбофилию и проводить терапию НМГ.
4. Не следует проводить оценку врожденной тромбофилии у женщин с невынашиванием, с наличием в анамнезе рождения ребенка с задержкой роста, преэклампсии и преждевременной отслойки нормально расположенной плаценты.

## Тромбофілії та акушерські ускладнення

**В.О. Заболотнов, О.О. Хватова, Я.П. Сегедіна**

У даній статті розглянуто питання взаємозв'язку тромбофілій з акушерськими ускладненнями.

У жінок зі звичним невиношуванням не слід проводити скринінг на спадкову тромбофілію. При звичному невиношуванні жінки повинні пройти скринінг перед настанням вагітності або на ранніх термінах для виявлення антифосфоліпідних антитіл. Позитивні результати скринінгу є показанням для призначення низькомолекулярного гепарину (НМГ) і ацетилсалицилової кислоти. Жінок з ЕКО недоцільно обстежувати на спадкову тромбофілію і проводити терапію НМГ. Не слід також проводити оцінювання вродженої тромбофілії у жінок з невиношуванням, з наявністю в анамнезі народження дитини із затримкою росту, преєклампсії і передчасного відшарування нормально розташованої плаценти.

**Ключові слова:** тромбофілії, антифосфоліпідний синдром, акушерські ускладнення, невиношування.

## Thrombophilia and obstetric complications

**V.A. Zabolotnov, O.O. Khvatova, Y.P. Sehedina**

This article discusses the relationship of thrombophilia with obstetric complications.

In women with habitual miscarriage, do not perform screening for hereditary thrombophilia. With habitual miscarriage, women should undergo screening before pregnancy to detect antiphospholipid antibodies. Positive screening results are an indication for the appointment of LMWH and aspirin. Women with IVF do not investigate for hereditary thrombophilia and do not do LMWH therapy. Do not perform an assessment of congenital thrombophilia in women with miscarriage, with a history of childbirth with FGR, pre-eclampsia and premature detachment of the normally located placenta.

**Key words:** thrombophilia, antiphospholipid syndrome, obstetric complications, miscarriage.

## Сведения об авторах

**Заболотнов Виталий Александрович** – Житомирский медицинский институт, 10002, г. Житомир, ул. Большая Бердичевская, 46/15; тел.: (0412) 43-08-91

**Хватова Ольга Александровна** – Житомирский медицинский институт, 10002, г. Житомир, ул. Большая Бердичевская, 46/15; тел.: (0412) 43-08-91

**Сегедина Янина Петровна** – Житомирский медицинский институт, 10002, г. Житомир, ул. Большая Бердичевская, 46/15; тел.: (0412) 43-08-91

## СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Practice Bulletin Inherited Thrombophilias in Pregnancy ACOG Vol. 122, No. 3, September 2013.
2. Salwa Khan, Joseph D Dickerman Thromb J. 2006; 4: 15. Hereditary thrombophilia.
3. Ariel Mary, MD and Gideon Koren, Can Fam Physician. 2005 Feb 10; 51(2): 199–201.
4. Curr Opin Obstet Gynecol. 2007 Dec;19(6):573–7.
5. Stirrat GM. Recurrent miscarriage. Lancet 1990;336:673–5.
6. Wyatt PR, Owolabi T, Meier C, Huang T. Age-specific risk of fetal loss observed in a second trimester serum screening population. Am J Obstet Gynecol 2005;192:240–6.
7. Наказ МОЗ України від 03.11.2008 р. № 624 «Клінічний протокол з акушерської допомоги «Невиношування вагітності».
8. Методичні вказівки для викладачів вищих медичних навчальних закладів / Венцківський Б.М., Камінський В.В., Грищенко В.І., Жилка Н. Я., Сенчук А.Я., Астахов В.М. та ін. – К.: «Чайка-Всесвіт», 2009. – 380 с.
9. The Investigation and Treatment of Couples with Recurrent Firsttrimester and Second-trimester Miscarriage Green-top Guideline No. 17 April 2011.
10. Wilson WA, Gharavi AE, Koike T, Lockshin MD, Branch DW, Piette JC, et al. International consensus statement on preliminary classification criteria for definite antiphospholipid syndrome: report of an international workshop. Arthritis Rheum 1999;42:1309–11.
11. Miyakis S, Lockshin MD, Atsumi T, Branch DW, Brey RL, Cervera R, et al. International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS). J Thromb Haemost 2006;4:295–306.
12. Lyden TW, Vogt E, Ng AK, Johnson PM, Rote NS. Monoclonal antiphospholipid antibody reactivity against human



- placental trophoblast. J Reprod Immunol 1992;22:1–14.
13. Di Simon N, De Carolis S, Lanzano A, Ronisvalle E, Giannice R, Caruso A. In vitro effect of antiphospholipid antibody-containing sera on basal and gonadotrophin releasing hormone-dependent human chorionic gonadotrophin release by cultured trophoblast cells. Placenta 1995;16:75–83.
  14. Sthoeger ZM, Mozes E, Tartakovsky B. Anti-cardiolipin antibodies induce pregnancy failure by impairing embryonic implantation. Proc Natl Acad Sci U S A 1993;90:6464–7.
  15. Katsuragawa H, Kanzaki H, Inoue T, Hirano T, Mori T, Rote NS. Monoclonal antibody against phosphatidylserine inhibits in vitro human trophoblastic hormone production and invasion. Biol Reprod 1997;56:50–8.
  16. Bose P, Black S, Kadyrov M, Weissenborn U, Neulen J, Regan L, et al. Heparin and aspirin attenuate placental apoptosis in vitro: implications for early pregnancy failure. Am J Obstet Gynecol 2005;192:23–30.
  17. Salmon JE, Girardi G, Holers VM. Activation of complement mediates antiphospholipid antibody-induced pregnancy loss. Lupus 2003;12:535–8.
  18. De Wolf F, Carreras LO, Moerman P, Vermeylen J, Van Assche A, Renaer M. Decidual vasculopathy and extensive placental infarction in a patient with repeated thromboembolic accidents, recurrent fetal loss, and a lupus anticoagulant. Am J Obstet Gynecol 1982;142:829–34.
  19. Out HJ, Kooijman CD, Bruinse HW, Derksen RH. Histopathological findings in placentae from patients with intra-uterine fetal death and anti-phospholipid antibodies. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 1991;41:179–86.
  20. Peaceman AM, Rehnberg KA. The effect of immunoglobulin G fractions from patients with lupus anticoagulant on placental prostacyclin and thromboxane production. Am J Obstet Gynecol 1993;169:1403–6.
  21. Miyakis, et al., J.Thromb.Haemost., 2006; 4: 295–306.
  22. Rai RS, Regan L, Clifford K, Pickering W, et al. Antiphospholipid antibodies and beta-2-glycoprotein-I in 500 women with recurrent miscarriage: results of a comprehensive screening approach. Hum Reprod 1995;10:2001–5.
  23. Lockwood CJ, Romero R, Feinberg RF, et al. The prevalence and biologic significance of lupus anticoagulant and anticardiolipin antibodies in a general obstetric population. Am J Obstet Gynecol 1989;161:369–73.
  24. Pattison NS, Chamley LW, McKay EJ, et al. Antiphospholipid antibodies in pregnancy: prevalence and clinical association. Br J Obstet Gynaecol 1993;100:909–13.
  25. Rai RS, Clifford K, Cohen H, Regan L. High prospective fetal loss rate in untreated pregnancies of women with recurrent miscarriage and antiphospholipid antibodies. Hum Reprod 1995;10:3301–4.
  26. Five Things Physicians and Patients Should Question Released February 3, 2014 (Items 1–5); Released February 1, 2016 (Items 6–10).
  27. Empson M, Lassere M, Craig J, Scott J. Prevention of recurrent miscarriage for women with antiphospholipid antibody or lupus anticoagulant. Cochrane Database Syst Rev 2005;(2):CD002859.
  28. Guideline of the European Society of Human Reproduction and Embryology Recurrent Pregnancy Loss November 2017.
  29. de Braekeleer M, Dao TN. Cytogenetic studies in couples experiencing repeated pregnancy losses. Hum Reprod 1990;5:519–28.
  30. Clifford K, Rai R, Watson H, Regan L. An informative protocol for the investigation of recurrent miscarriage: preliminary experience of 500 consecutive cases. Hum Reprod 1994;9:1328–32.
  31. Carp H, Dolitzky M, Tur-Kaspa I, Inbal A. Hereditary thrombophilias are not associated with a decreased live birth rate in women with recurrent miscarriage. Fertil Steril 2002;78:58–62.
  32. Reducing the Risk of Venous Thromboembolism during Pregnancy and the Puerperium RCOG Green-top Guideline No. 37a April 2015.
  33. Leslie Skeith, Marc Carrier, Risto Kaaja et al. A meta-analysis of low-molecular-weight heparin to prevent pregnancy loss in women with inherited thrombophilia Blood 2016 127:1650–1655.
  34. Kaandorp SP, Goddijn M, van der Post JA, et al. Aspirin plus heparin or aspirin alone in women with recurrent miscarriage. N Engl J Med. 2010;362:1586–1596.
  35. Rodger MA, Hague WM, Kingdom J, et al. Antepartum dalteparin versus no antepartum dalteparin for the prevention of pregnancy complications in pregnant women with thrombophilia (TIPPS): a multinational open-label randomised trial. Lancet. 2014;384:1673–1683.
  36. Le Bouetier P, Piccinni MP. Human NK cells in pregnant uterus: why there? Am J Reprod Immunol 2008;59:401–6.
  37. Kaandorp SP, van Mens TE, Middeldorp S, et al. Time to conception and time to live birth in women with unexplained recurrent miscarriage. Hum Reprod 2014; 29:1146.
  38. Steinvil A, Raz R, Berliner S, et al. Association of common thrombophilias and antiphospholipid antibodies with success rate of in vitro fertilisation. Thromb Haemost 2012; 108:1192.
  39. Xiaofanq Tan, Zhenbo Yu, Jun Sao, et al. J Assist Reprod Genet. 2016 Aug; 33(8): 1093–1098.

Статья поступила в редакцию 17.01.2019

## 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 научных журналов 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](http://www.med-expert.com.ua)

**e-mail:** [pediatr@med-expert.com.ua](mailto:pediatr@med-expert.com.ua)

**Контактное лицо:** Шейко Ирина Александровна



# Особливості перебігу вагітності у жінок з пролонгованою та переношеною вагітністю (Дані ретроспективного аналізу)

І.А. Жабченко, І.С. Ліщенко

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

Проблема переношеної вагітності і запізнілих пологів є надзвичайно актуальною у сучасному акушерстві та перинатології через те, що частота цієї патології є високою, залишається у межах 3,5–16,0% і не має тенденції до зниження. Також важливість цієї проблеми зумовлена значною кількістю ускладнень перебігу запізнілих пологів, а також високою неонатальною захворюваністю та перинатальною смертністю переношених дітей.

**Мета дослідження:** визначення особливостей перебігу періоду гестації у жінок з пролонгованою та переношеною вагітністю та формування групи ризику щодо переносування.

**Матеріали та методи.** З метою визначення груп ризику вагітних щодо переносування вагітності було проведено ретроспективний клініко-статистичний аналіз 197 історій вагітності й пологів жінок, які знаходились на лікуванні та розродженні у відділенні патології вагітності і пологів ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка О.М. Лук'янової НАМН України», за 2011–2015 рр. Вивчено соціально-побутовий стан, гінекологічний та акушерський анамнез, перебіг вагітності та ступінь інфікування жінок із пролонгованою та переношеною вагітністю.

До основної групи увійшли 156 жінок, розроджених після 41-го тижня вагітності: 2011 р. – 26 (16,8%), 2012 р. – 26 (8%), 2013 р. – 57 (36,5%), 2014 р. – 34 (21,9%), 2015 р. – 26 (16,8%). З них пологи у 41 тиж – 110 (70%), у 41–42 тиж – 33 (21%), у 42 тиж – 13 (9%). До групи контролю увійшла 41 вагітна, які були розроджені своєчасно.

**Результати.** Середній вік вагітних основної групи становив  $28,7 \pm 1$  рік, а контрольної групи –  $27 \pm 1$  рік. Серед них достовірно переважали вагітні віком понад 35 років (12,8%), у контрольній групі – 9,7% ( $p < 0,05$ ). З ожирінням I ступеня було виявлено відповідно 29 жінок (18,6%) в основній групі та лише 3 вагітні (7,3%;  $p < 0,05$ ) – у контрольній групі. Достовірно визначено, що жінки з пролонгуванням та переносуванням вагітності частіше хворіли на ГРВІ протягом життя, ніж вагітні контрольної групи: 47 (21,4%) та 5 (12,2%;  $p < 0,05$ ) відповідно.

Під час аналізу особливостей соматичного анамнезу у жінок основної та контрольної груп було виявлено високий рівень захворюваності. Нерегулярний менструальний цикл відзначала кожна п'ята (20,5%) вагітна основної групи та лише 3 вагітні (7,3%;  $p < 0,05$ ) контрольної групи. Пізній початок менструацій достовірно частіше фіксували у вагітних основної групи – 16 (10,3%) жінок порівняно з контрольною групою.

Питома вага жінок, які не народжували, у групі пацієнток з пролонгованою та переношеною вагітністю становила 73,7% (контрольна група – 48,7%;  $p < 0,01$ ). Кожна друга жінка основної групи була першовагітною. Лише 26,3% пацієнток основної групи мали пологи в анамнезі. Для жінок основної групи характерним є збільшений інтергенетичний інтервал, а саме – від 4 до 10 років і більше (78,8%), контрольній групі – 52,3% ( $p < 0,01$ ).

Найчастіше під час даної вагітності у жінок основної групи діагностували плацентарну дисфункцію за допомогою ультразвукового та доплерометричного обстеження (34,0%), контрольної групи – 17,1% ( $p < 0,05$ ) та ГРВІ (22,4%), контрольної групи – 9,7% ( $p < 0,05$ ). Також кожна третя вагітна з основної групи лікувала загрозу раннього мимовільного абортів (30,8%) та анемію різних ступенів вираженості (28,2%). Ускладнювали перебіг даної вагітності й вагітні у 17,9% випадків (контрольна група – 7,3%;  $p < 0,05$ ).

Виявлено, що у переважній більшості вагітних з переносуванням причиною запальних захворювань жіночих статевих органів і фонових захворювань шийки матки є саме асоціація збудників. Так, у 68,0% вагітних основної групи виявлено асоціації збудників ПІСШ (контрольна група – 34,1%;  $p < 0,05$ ), а саме – епідермального стрептокока з умовно-патогенною флорою кишкової групи. Наявність асоціації збудників TORCH-інфекцій відзначали у 75,6% вагітних основної групи (у контрольній групі – 29,3%;  $p < 0,05$ ).

**Заключення.** У жінок з пролонгованою та переношеною вагітністю часто виявляли ускладнення перебігу гестації, а саме: рецидивуючу загрозу викидня (30,8%), плацентарну дисфункцію (34,0%) та вагітні (17,9%). Ураховуючи результати даного дослідження, до груп ризику з переносування необхідно включати вагітних із рецидивуючою загрозою викидня, першовагітних, жінок раннього та пізнього репродуктивного віку, вагітних, які мали в анамнезі запізнілі пологи, вагітних з виявленими до вагітності метаболічними порушеннями, вагітних із перенесеними у дитинстві частими ГРВІ, жінок з хронічними захворюваннями серцево-судинної системи та травного тракту, вагітних із запальними захворюваннями жіночих статевих органів і фоновими захворюваннями шийки матки.

**Ключові слова:** вагітність, переносування, пролонгована вагітність, ускладнення вагітності, групи ризику, ожиріння, плацентарна дисфункція.

Етіологія та патогенез переношеної вагітності (ПВ) до сьогодні вивчені недостатньо. Однак переносування не може розглядатися як випадкова варіація нормальної вагітності, його слід трактувати як патологічне явище, зумовлене станом організму як матері, так і плода. Про ПВ слід думати за наявності у вагітної запізнілих пологів та хронічних запальних захворювань в анамнезі, метаболічних захворювань, порушень менструального циклу, «незрілої» або «недостатньо зрілої» шийки матки (ШМ) у терміні вагітності понад 41 тиж, аномальної кількості амніотичної рідини. З метою ранньої діагностики та профілактики перинатальних ускладнень важливим є виділення групи вагітних з високим ризиком щодо переносування [1, 3, 4, 13].

Багатьма авторами відзначається наявність прямої корелятивної залежності між показниками перинатальної смертності та тривалістю переносування. Терміни «переносеність» та «перезрілість» не є тотожними. Пролонгованою



(хронологічно) слід вважати вагітність, яка триває понад 294 доби та закінчується народженням доношеної дитини без ознак «перезрілості». Переношеною ж є вагітність, яка триває понад 294 доби та закінчується народженням доношеної дитини з ознаками «перезрілості». До них належать: темно-зелене забарвлення пуповини та/або плодових оболонок, мацеровані стопи та кисті, незначна кількість або відсутність сироподібної змазки, щільні кістки черепа, вузькі шви та обидва тім'ячки [2]. Однак велика кількість діагностичних критеріїв переношеної вагітності не дає можливості знизити кількість випадків розвитку даної патології. У Міжнародній класифікації хвороб 10-го перегляду термін «продовжена вагітність» відсутній, однак розподілення на переношену та продовжену вагітність є доцільним, оскільки тактика ведення вагітності та пологів у цих випадках є різною [5].

На сьогодні недостатньо чітко проводиться допологова діагностика продовженої та істинної ПВ, що призводить до злиття цих понять. У дослідженнях різних авторів, присвячених проблемі переношування, не сформульовано єдиної думки щодо фізіологічної тривалості вагітності. Суб'єктивність більшості діагностичних критеріїв для визначення терміну вагітності і пологів пояснює складність діагностики переношування, неможливість чіткого встановлення дати пологів. Важливість і актуальність проблеми ПВ пояснюється великою кількістю ускладнень під час пологів та високим відсотком розроджувальних операцій. При невідповідності гестаційного терміну, розрахованого за датою останньої менструації, необхідно орієнтуватися на куприково-тім'яний розмір, виміряний під час ультразвукового дослідження у І триместрі [2].

У більшості випадків переношування супроводжується плацентарною дисфункцією, одним з механізмів розвитку якої є порушення матково-плацентарної гемодинаміки і зменшення газообміну між матір'ю і плодом, що розвивається, внаслідок старіння і поширення кальцинозу у плаценті. Ускладненнями плацентарної дисфункції є дистрес плода, який призводить до уражень ЦНС, супроводжується зниженням адаптації новонароджених у неонатальний період, високою захворюваністю, порушенням фізичного та інтелектуального розвитку дітей [6, 10, 11, 14, 15].

Окремою проблемою в останні роки постає питання щодо ролі інфекційного чинника у порушенні своєчасного дозрівання ШМ перед пологами. Ступінь зрілості ШМ є важливим показником готовності організму вагітної до пологів. Саме період її розкриття (перший період пологів) великою мірою зумовлює результат пологового процесу для матері та новонародженого, тривалість пологів та частоту оперативного розродження. «Незріла» ШМ не здатна до адекватного розкриття у відповідь на скорочення матки. Спроба проведення родозбудження за цих умов призводить до:

- затяжних травматичних пологів,
- дистресу плода,
- оперативного втручання,
- інфекційних ускладнень (хоріоамніоніт, ендометрит),
- пошкодження м'яких тканин пологового каналу,
- травм новонародженого [7].

Наукові дослідження з даного питання доводять, що чим менш «зрілою» є ШМ у терміні вагітності  $\geq 40$  тиж, тим частіше у вагітних діагностують бактеріальний вагіноз (БВ) та вагініти/цервіцити. Причому їхня вираженість тим більш значуща, чим більшим є термін переношування вагітності. Водночас підвищення рН піхвового середовища при БВ зумовлює зниження активності колагенази, еластази та інших ферментів нейтрофілних лейкоцитів, що беруть участь у перебудові ШМ перед пологами. При «незрілій» ШМ у 67,0% випадків виявлено цитологічну картину БВ, при «зрілій» – у 26,0%. Дисбіотичні порушення у вагінальному біотопі призводять до змін місцевого імунітету, знижують функціональний резерв

клітин, змінюючи їхню метаболічну активність (зміни синтезу білка клітинами ендочервіксу) та погіршуючи біомеханічні властивості ШМ [8, 9, 16]. Така ситуація визначає доцільність оцінювання стану мікробіоценозу піхви напередодні пологів та проведення його корекції (у разі необхідності).

Чинний наказ МОЗ України викладає лише загальний алгоритм дії лікаря при вже встановленому діагнозі. У той самий час досі залишаються невизначеними прогностичні та діагностичні критерії щодо формування групи ризику з розвитку ПВ.

Ураховуючи відсутність патогномонічних ознак переношування, неоднозначність тактики ведення вагітних і способів розродження, багато питань щодо патогенезу, діагностики і профілактики ПВ залишаються невирішеними, мають часто суперечливий характер і потребують подальшого вивчення.

Визначення груп ризику вагітних щодо розвитку ПВ допоможе у подальшому розробити алгоритм ведення таких жінок як під час гестації, так і під час пологів.

**Мета дослідження:** визначення особливостей перебігу періоду гестації у жінок з продовженою та переношеною вагітністю та формування групи ризику щодо переношування.

## МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Для визначення груп ризику вагітних щодо ПВ було проведено ретроспективний клініко-статистичний аналіз 197 історій вагітності і пологів жінок, які знаходились на лікуванні та розродженні у відділенні патології вагітності і пологів ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка О.М. Лук'янової НАМН України», за 2011–2015 рр. Вивчено соціально-побутовий стан, гінекологічний та акушерський анамнез, перебіг вагітності та ступінь інфікування жінок із продовженою та переношеною вагітністю.

До основної групи увійшли 156 жінок, розроджених після 41-го тижня вагітності: 2011 р. – 26 (16,8%), 2012 р. – 26 (8%), 2013 р. – 57 (36,5%), 2014 р. – 34 (21,9%), 2015 р. – 26 (16,8%). З них пологи у 41 тиж – 110 (70%), 41–42 тиж – 33 (21%), у 42 тиж – 13 (9%).

До групи контролю увійшла 41 вагітна, які були розроджені своєчасно.

Усім вагітним проводили клініко-лабораторне та інструментальне обстеження, вивчали особливості соматичного, гінекологічного і репродуктивного анамнезу.

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

## РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Наведені вище дані свідчать, що питома вага продовженої та переношеної вагітності залишається стабільно високою.

Найчастіше до клінічних груп входять вагітні віком від 26 до 30 років. Середній вік вагітних основної групи становив  $28,7 \pm 1$  рік, а контрольної групи –  $27 \pm 1$  рік. Серед них в основній групі достовірно переважали вагітні віком понад 35 років (12,8%), у контрольній групі – 9,7% ( $p < 0,05$ ). Аналізуючи показники, доцільно розглядати пізній репродуктивний вік як чинник високого ризику щодо ПВ. Разом з тим збільшення в основній групі кількості обстежуваних жінок віком понад 35 років пов'язано також із соціальними, фінансовими та професійними чинниками.

Серед обстежених вагітних основної групи у м. Київ мешкало 107 (68,6%) жінок, решта 49 (31,4%) були з інших областей України. У контрольній групі ці показники становили 29 (70,7%) і 12 (29,3%) жінок відповідно.

Одруженими були 137 (87,8%) жінок основної та 37 (90,2%) жінок контрольної груп. Кожна з них жінка основної групи зазначила, що має цивільний шлюб.



Таблиця 1

## Дані щодо ІМТ у вагітних обстежуваних груп, абс. число (%)

Категорія	ІМТ, кг/м <sup>2</sup>	Основна група, n=156	Контрольна група, n=41
Нормальна маса тіла	18,5–24,9	45 (28,8) *	26 (63,4)
Надмірна маса тіла	25,0–29,9	69 (44,3) *	12 (29,3)
Ожиріння, у тому числі:		42 (26,9) *	3 (7,3)
I ступеня	30,0–34,9	29 (18,6)*	3 (7,3)
II ступеня	35,0–39,9	9 (5,8)	-
III ступеня	≥40,0	4 (2,6)	-

Примітка. \* – Різниця достовірна щодо показників контрольної групи (p<0,05).

Таблиця 2

## Анамнестичні дані щодо перенесених інфекційних захворювань, абс. число (%)

Показник	Основна група, n=156	Контрольна група, n=41
Вітряна віспа	90 (57,9)	29 (70,7)
Епідемічний паротит	15 (18,3)	4 (9,8)
Кір	14 (8,7)	3 (7,3)
Краснуха	37 (23,0)	13 (31,7)
Скарлатина	5 (1,6)	-
Вірусний гепатит	2 (7,1)	-
Ангіна	51 (4,8)	2 (4,9)
ГРВІ	47 (21,4) *	5 (12,2)

Примітка. \* – Різниця достовірна щодо показників контрольної групи (p<0,05).

Таблиця 3

## Екстрагенітальні захворювання в анамнезі в обстежених жінок, абс. число (%)

Показник	Основна група, n=83	Контрольна група, n=17
Захворювання ССС	28 (33,7)	5 (29,4)
Хвороби очей	14 (16,8)	3 (17,6)
Захворювання ЛОР-органів	9 (10,8)	-
Захворювання щитоподібної залози	12 (14,5)	2 (11,8)
Захворювання сечовивідних шляхів	14 (16,8)	2 (11,8)
Захворювання ТТ, печінки й ЖВШ	16 (19,3)	2 (11,8)

Професійний розподіл у групах був такий: займалися розумовою працею – 88 (56,4%), не працювали – 52 (33,3%), навчалися у ВНЗ – 2 (1%) та 14 (9,3%) жінок працювали фізично. Серед вагітних контрольної групи переважали домогосподарки – 19 (46,3%) жінок, державних працівників було 10 (24,4%), робочі спеціальності мали 12 (29,3%) жінок.

Отже, за сімейним і соціально-побутовим станом, місцем проживання вагітні основної та контрольної груп були практично зрівняні. Це у подальшому сприяло більш об'єктивному визначенню справжніх причин пролонгування та переносування вагітності.

Установлено, що частіше в основній групі виявляли 0 (I) та А (II) групи крові: 0 (I) – 62 вагітні (39,8%) та 50 жінок (32%) з А (II) групою крові відповідно. Негативну резус-приналежність серед обстежених мали 20 (12,9%) жінок, а решта 136 (87,1%) жінок були з позитивним резус-фактором.

Давно вже відомо, що надмірна маса тіла та ожиріння різного ступеня є фактором ризику ПВ. Дані, представлені у табл. 1, це підтверджують. З ожирінням I ступеня (ст.) було відповідно 29 (18,6%) жінок основної групи та лише 3 вагітні (7,3%; p<0,05) контрольної групи. Ожиріння II ст. та III ст. відзначено у 9 (5,8%) та 4 (2,6%) вагітних відповідно. У контрольній групі жінок з II та III ст. ожиріння не зафіксовано взагалі.

Дані щодо перенесених інфекцій в анамнезі у вагітних досліджуваних груп представлено у табл. 2.

Наведені дані свідчать про високий рівень перенесених дитячих інфекцій та вірусних захворювань в анамнезі у вагітних обох груп. Переважна більшість вагітних хворіли на

вітряну віспу, краснуху та епідемічний паротит. Жінки з пролонгуванням та переносуванням вагітності частіше хворіли на ГРВІ, ніж вагітні контрольної групи, – 47 (21,4%) жінок основної та 5 (12,2%) пацієнток контрольної груп (p<0,05).

Під час аналізу особливостей соматичного анамнезу у жінок основної та контрольної груп було виявлено високий рівень захворюваності.

З екстрагенітальних захворювань, на які хворіють обстежені вагітні основної групи, переважають захворювання серцево-судинної системи (ССС) та захворювання травного тракту (ТТ) (табл. 3).

Середній вік менархе в обстежених жінок становив 13,7±0,5 року. Нерегулярний менструальний цикл відзначала кожна п'ята вагітна (20,5%) основної групи та лише 3 вагітні (7,3%; p<0,05) контрольної групи. Пізній початок менструацій фіксували достовірно частіше у вагітних основної групи – 16 (10,3%) жінок порівняно з контрольною групою. Лише в 1 вагітній контрольної групи менархе настало після 15-річного віку (2,4%; p<0,05). У більшості обстежених жінок менструації були помірними й безболісними.

Особливості гінекологічного анамнезу представлено у табл. 4. Слід відзначити, що кількість (28,2%) вагітних із неускладненим гінекологічним анамнезом в основній групі достовірно менша, тоді як у вагітних контрольної групи таких жінок було більше (43,9%; p<0,05).

Аналізуючи гінекологічний анамнез у жінок з пролонгованою та перенесеною вагітністю, слід відзначити високий показник запальних захворювань жіночих статевих органів



Таблиця 4

## Гінекологічна захворюваність в обстежених жінок, абс. число (%)

Анамнестичні дані	Основна група, n=126	Контрольна група, n=41
Необтяжений анамнез	44 (28,2) *	18 (43,9)
Гінекологічна патологія	112 (71,8) *	23 (56,1)
Поєднана гінекологічна патологія	45 (28,8) *	5 (12,2)

Примітка. \* – Різниця достовірна щодо показників контрольної групи ( $p < 0,05$ ).

Таблиця 5

## Паритет обстежених жінок, абс. число (%)

Паритет	Основна група, n=156	Контрольна група, n=41
Не народжували	115 (73,7) *	20 (48,7)
1-а вагітність	84 (53,8)	23 (56,1)
Повторна вагітність:	72 (46,2)	18 (43,9)
– 2-а вагітність	42 (26,9)	7 (17,1)
– 3-я вагітність	17 (10,9)	8 (19,5)
– 4-а вагітність	5 (3,2)	–
– 5-а вагітність	5 (3,2)	2 (4,9)
– понад 5 вагітностей	3 (1,9)	1 (2,4)
Пологи:	41 (26,3) *	21 (51,3)
– одні	20 (12,8)	15 (36,6)
– двоє	12 (7,7)	6 (14,6)
– троє і більше	9 (5,8)	–

Примітка. \* – Різниця достовірна щодо показників контрольної групи ( $p < 0,05$ ).

Таблиця 6

## Акушерський анамнез обстежених жінок, абс. число (%)

Акушерський анамнез	Основна група, n=156	Контрольна група, n=41
Пологи	41 (26,3)	11 (26,8)
Передчасні пологи	–	1 (9,1)
Термінові пологи, з них:	41 (100)	10 (90,9)
– пологи після 41 тиж	8 (19,5)	–
– кесарів розтин	2 (4,9)	1 (7,7)
Мимовільні викидні	18 (25,0)**	3 (16,6)
Штучні аборти	32 (44,4)*	11 (61,1)
Завмерла вагітність	22 (30,5)**	2 (11,2)

Примітки: \* – статистично достовірні відмінності порівняно з контрольною групою ( $p < 0,05$ );

\*\* – відсоток вираховано від загальної кількості повторновагітних – від 72 в основній групі та від 18 – у контрольній.

– 33,9% проти 21,7% у вагітних контрольної групи. Наявність фонових й переддракових захворювань ШМ зафіксовано відповідно у 32% вагітних основної групи та у 26% жінок контрольної групи, лейоміоми матки – у 16,9% вагітних з пролонгованою вагітністю. Це свідчить про значну частоту запальних та ендокринних розладів у жінок даних груп.

Серед обстежених жінок були як першо-, так і повторновагітні в обох групах (табл. 5). Питома вага жінок, які не народжували, у групі пацієнток з пролонгованою та перенесеною вагітностями становила 73,7% (контрольна група – 48,7%;  $p < 0,01$ ). Кожна друга жінка основної групи була першовагітною. Лише 26,3% пацієнток основної групи мали пологи в анамнезі.

Отже, першовагітні жінки входять до групи ризику з перенесування.

Під час дослідження акушерського анамнезу (табл. 6) у жінок основної групи привертає на себе увагу значна кількість завмерлих вагітностей у ранньому терміні – 30,5%, у контрольній групі – 11,2% ( $p < 0,05$ ), а також мимовільних викиднів у терміні до 8 тиж вагітності – 25,0%, у контрольній групі – 16,6% ( $p < 0,05$ ). Отже, кожна четверта (25,6%) вагітна із пролонгованою та перенесеною вагітністю мала обтяжений акушерський анамнез. Слід зауважити, що кожна п'ята (19,5%) жінка з пологами в анамнезі вперше народжувала після 41 тиж вагітності.

Аналізуючи дані щодо інтергенетичного інтервалу між вагітностями, слід зазначити, що для жінок основної групи характерним є збільшений інтергенетичний інтервал, а саме – від 4 до 10 років і більше (78,8%), у контрольній групі – 52,3% ( $p < 0,01$ ). Це може бути пов'язано із наявністю акушерських втрат в анамнезі, а саме – мимовільних та штучних абортів, завмерлих вагітностей. Водночас кожна друга жінка (47,5%) контрольної групи мала інтергенетичний інтервал до 3 років.

Відомості щодо ускладнень досліджуваної вагітності у жінок представлено у табл. 7.

Як свідчить проведений аналіз, найчастіше у вагітних основної групи діагностували плацентарну дисфункцію за допомогою ультразвукового та доплерометричного обстеження (34,0%; контрольна група – 17,1%;  $p < 0,05$ ) та ГРВІ (22,4%; контрольна група – 9,7%;  $p < 0,05$ ). Також кожна третя вагітна із основної групи лікувала загрозу раннього мимовільного аборту (МА) – 30,8% та анемію різних ступенів вираженості – 28,2%. Ускладнювали перебіг даної вагітності й вагініти – у 17,9% випадків (контрольна група – 7,3%;  $p < 0,05$ ).

Проведений аналіз інфекційної складової причин перенесування вагітності свідчить про поширеність у жінок основної групи інфекцій TORCH-групи та інфекцій, що передаються статевим шляхом (ІПСШ). Виявлено, що у пере-



Ускладнення теперішньої вагітності (за даними архіву), абс. число (%)

Ускладнення вагітності	Основна група, n=156	Контрольна група, n=41
Загроза раннього МА	48 (30,8)	9 (21,9)
Загроза пізнього МА	18 (11,5)	4 (9,7)
Загроза передчасних пологів	19 (12,2)	6 (14,6)
ГРВІ під час вагітності	35 (22,4)*	4 (9,7)
Гестаційний пієлонефрит/ загострення хронічного пієлонефриту	8 (5,1)	2 (4,9)
Безсимптомна бактеріурія	5 (3,2)	2 (4,9)
Плацентарна дисфункція	53 (34,0) *	7 (17,1)
Багатоводдя	16 (10,3)	5 (12,2)
Анемія	44 (28,2)	10 (24,4)
Вагініт	28 (17,9) *	3 (7,3)

Примітка. \* – Різниця достовірна щодо показників контрольної групи ( $p < 0,05$ ).

важної більшості вагітних з переносуванням причиною запальних захворювань жіночих статевих органів і фононих захворювань ШМ є саме асоціація збудників. Так, у 68,0% вагітних основної групи виявлено асоціації збудників ППСП, у контрольній групі – 34,1% ( $p < 0,05$ ), а саме – епідермального стрептокока з умовно-патогенною флорою кишкової групи. Стосовно групи TORCH-інфекцій слід зазначити, що наявність асоціації збудників зафіксували у 75,6% вагітних (у контрольній групі – 29,3%;  $p < 0,05$ ). Найчастіше реєстрували поєднання хронічної цитомегаловірусної та герпесвірусної інфекцій.

## ВИСНОВКИ

Отже, результати проведеного аналізу свідчать, що у жінок з пролонгованою та перенесеною вагітністю часто вияв-

ляли ускладнення перебігу гестації, а саме: рецидивуючу загрозу викидня (30,8%), плацентарну дисфункцію (34,0%) та вагініти (17,9%). Ураховуючи дані акушерського та гінекологічного анамнезу, також до груп ризику щодо переносування вагітності можна зараховувати:

- першовагітних жінок;
- жінок раннього та пізнього репродуктивного віку;
- вагітних, які мали в анамнезі запізнілі пологи;
- вагітних з виявленими до вагітності метаболічними порушеннями;
- вагітних із перенесеними у дитинстві частими ГРВІ;
- жінок з хронічними захворюваннями серцево-судинної системи та травного тракту;
- вагітних із запальними захворюваннями жіночих статевих органів і фоновими захворюваннями шийки матки.

## Особенности течения беременности у женщин с пролонгированной и перенесенной беременностью (Данные ретроспективного анализа) И.А. Жабченко, И.С. Лищенко

Проблема перенесенной беременности и запоздалых родов является чрезвычайно актуальной в современном акушерстве и перинатологии из-за того, что частота этой патологии является высокой, остается в пределах 3,5–16,0% и не имеет тенденции к снижению. Также важность этой проблемы обусловлена значительным количеством осложнений течения запоздалых родов, а также высокой неонатальной заболеваемостью и перинатальной смертностью перенесенных детей.

**Цель исследования:** определение особенностей течения периода гестации у женщин с пролонгированной и перенесенной беременностью и формирование группы риска по перенашиванию.

**Материалы и методы.** С целью определения групп риска беременных по перенашиванию беременности был проведен ретроспективный клинико-статистический анализ 197 историй беременности и родов женщин, которые находились на лечении и родоразрешении в отделении патологии беременности и родов ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии имени академика А.М. Луцького НАМН Украины», за 2011–2015 гг. Изучены социально-бытовое положение, гинекологический и акушерский анамнез, течение беременности и степень инфицирования женщин с пролонгированной и перенесенной беременностью.

В основную группу вошли 156 женщин, родоразрешенных после 41 нед беременности: 2011 г. – 26 (16,8%), 2012 г. – 26 (8%), 2013 г. – 57 (36,5%), 2014 г. – 34 (21,9%), 2015 г. – 26 (16,8%). Из них роды в 41 нед – 110 (70%), 41–42 нед – 33 (21%), в 42 нед – 13 (9%). В группу контроля вошла 41 беременная, родившие своевременно.

**Результаты.** Средний возраст беременных основной группы составил  $28,7 \pm 1$  год, а в контрольной группе –  $27 \pm 1$  год. Среди них достоверно преобладали беременные старше 35 лет (12,8%), в контрольной группе – 9,7% ( $p < 0,05$ ). С ожирением I степени было выявлено соответственно 29 женщин (18,6%) в основной группе и только 3 беременные (7,3%;  $p < 0,05$ ) – в контрольной группе. Достоверно установлено, что женщины с пролонгацией и перенашиванием беременности чаще болели ОРВИ в течение жизни, чем беременные контрольной группы: 47 (21,4%) и 5 (12,2%;  $p < 0,05$ ) соответственно.

После анализа особенностей соматического анамнеза у женщин основной и контрольной групп было обнаружено высокий уровень заболеваемости. Не-

регулярный менструальный цикл отмечала каждая пятая (20,5%) беременная основной группы и только 3 беременные (7,3%;  $p < 0,05$ ) контрольной группы. Позднее начало менструаций достоверно чаще фиксировали у беременных основной группы – 16 (10,3%) женщин по сравнению с контрольной группой. Лишь 26,3% пациенток основной группы имели роды в анамнезе. Для женщин основной группы характерным был увеличенный интергенетический интервал, а именно – от 4 до 10 лет и более (78,8%), в контрольной группе – 52,3% ( $p < 0,01$ ). Чаще всего во время данной беременности у женщин основной группы диагностировали плацентарную дисфункцию с помощью ультразвукового и доплерометрического обследования (34,0%; контрольная группа – 17,1%;  $p < 0,05$ ) и ОРВИ (22,4%; контрольная группа – 9,7%;  $p < 0,05$ ). Также каждая третья беременная в основной группе лечила угрозу раннего самопроизвольного аборта (30,8%) и анемии различной степени выраженности (28,2%). Осложняли течение данной беременности и вагинита в 17,9% случаев (контрольная группа – 7,3%;  $p < 0,05$ ).

Виявлено, что у подавляющего большинства беременных с перенашиванием причиной воспалительных заболеваний женских половых органов и фононых заболеваний шейки матки является именно ассоциация возбудителей. Так, у 68,0% беременных основной группы выявлено ассоциации возбудителей ИППП (контрольная группа – 34,1%;  $p < 0,05$ ), а именно – епідермального стрептокока з умовно-патогенною флорою кишкової групи. Наявність асоціації возбудителів TORCH-інфекцій відзначили у 75,6% жінок основної групи (в контрольній групі – 29,3%;  $p < 0,05$ ).

**Заключення.** У жінок з пролонгированной и перенесенной беременностью часто выявляли осложнения течения гестации, а именно: рецидивующую угрозу выкидыша (30,8%), плацентарную дисфункцию (34,0%) и вагинит (17,9%). Учитывая результаты данного исследования, в группы риска по перенашиванию необходимо включать беременных с рецидивующей угрозой выкидыша, первобеременных, женщин раннего и позднего репродуктивного возраста, беременных, имевших в анамнезе запоздалые роды, беременных с выявленными до беременности метаболическими нарушениями, беременных с перенесенными в детстве частыми ОРВИ, женщин с хроническими заболеваниями сердечно-сосудистой системы и пищеварительного тракта, беременных с воспалительными заболеваниями женских половых органов и фоновыми заболеваниями шейки матки.

**Ключевые слова:** беременность, перенашивание, пролонгированная беременность, осложнения беременности, группы риска, ожирение, плацентарная дисфункция.



# The features of the course of pregnancy in women with prolonged and post-term pregnancy (Data from a retrospective analysis)

I. Zhabchenko, I. Lishchenko

The problem of post-term pregnancy and late birth is extremely relevant in modern obstetrics and perinatology due to the fact that the incidence of this pathology is high, remains in the range of 3.5–16.0% and has no tendency to decrease. Also, the importance of this problem is due to the significant number of complications during late delivery, as well as the high neonatal morbidity and perinatal mortality of post-term babies.

**The objective:** to determine the features of the course of pregnancy in women with prolonged pregnancies and form risk groups for prolonged pregnancy.

**Materials and methods.** In order to determine the risk groups of pregnant women to prolonged pregnancy we conducted a retrospective clinical and statistical analysis of 197 histories of pregnancy and childbirth of women who were treated and given delivery in the department of pathology of pregnancy and childbirth of «The Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology named after academician A.M. Lukyanova NAMS of Ukraine» for the years 2011–2015. The social situation, gynecological and obstetric history, the course of pregnancy and the extent of infection of women with prolonged and post-term pregnancy were studied.

The main group consisted of 156 women, giving birth after 41 weeks of pregnancy: 2011 – 26 (16.8%), 2012 – 26 (8%), 2013 – 57 (36.5%), 2014 – 34 (21.9%), 2015 – 26 (16.8%). Of these, childbirth in 41 weeks – 110 (70%), 41–42 weeks – 33 (21%), in 42 weeks – 13 (9%). The control group consisted of 41 pregnant women who gave birth in a timely manner.

**Results.** The average age of the main group of pregnant women was 28.7±1 year, and in the control group it was 27±1 year. Pregnant women over 35 years of age (12.8%) prevailed significantly among them, in the control group – 9.7%;  $p<0.05$ ). With obesity I – 29 women (18.6%) of the main group and only 3 pregnant women (7.3%;  $p<0.05$ ) of the control group were respectively identified. It was reliably established that women with prolongation pregnancy more often had ARVI during their lifetimes than pregnant women of the control group 47 (21.4%) and 5 (12.2%;  $p<0.05$ ), respectively.

After analyzing the features of somatic history in women of the main and control

groups, we found a high incidence rate. An irregular menstrual cycle was noted by every fifth pregnant woman (20.5%) of the main group and only 3 pregnant women (7.3%;  $p<0.05$ ) of the control group. Late onset of menstruation was significantly more common in pregnant women of the main group – 16 women (10.3%) compared with the control group.

The proportion of non-pregnant women in the group of patients with prolonged and post-term pregnancies was 73.7% (control group – 48.7%;  $p<0.01$ ). Every 2nd woman in the main group was first pregnant. Only 26.3% of patients in the main group had a birth history. For the women of the main group, the intergenetic interval is increased, namely from 4 to 10 years or more (78.8%, control – 52.3%;  $p<0.01$ ). Most often, during this pregnancy, placental dysfunction occurred in women of the main group, which was diagnosed by ultrasound and Doppler examination (34.0%, control – 17.1%;  $p<0.05$ ) and ARVI (22.4%, control – 9.7%;  $p<0.05$ ). Also, every third pregnant woman from the main group treated the threat of early spontaneous abortion (30.8%) and anemia of varying severity (28.2%). Complicated during this pregnancy and vaginitis in 17.9% of cases (control group, 7.3%;  $p<0.05$ ). It was revealed that in the overwhelming majority of pregnant women with post-term pregnancies the cause of inflammatory diseases of the female genital organs and background diseases of the BV is precisely the association of pathogens. Thus, in 68.0% of pregnant women of the main group, associations of STI pathogens were detected (control group – 34.1%;  $p<0.05$ ), namely, epidermal streptococcus with conditionally pathogenic flora of the intestinal group. The presence of the association of TORCH pathogens was noted by 75.6% of the pregnant women of the main group (the control group – 29.3%;  $p<0.05$ ).

**Conclusions.** In women with prolonged pregnancies, complications of gestation were often found, namely: recurrent miscarriage threat (30.8%), placental dysfunction (34.0%) and vaginitis (17.9%). Taking into account the data of our study, it is necessary to include first-pregnant, women of early and late reproductive age, pregnant women who had a late birth, pregnant women with metabolic disorders detected before pregnancy, pregnant women with frequent acute respiratory viral infections, women with chronic heart diseases vascular system and gastrointestinal tract, pregnant with inflammatory diseases of the female genital organs and background diseases of the cervix.

**Key words:** pregnancy, post-term pregnancy, prolongation, prolonged pregnancy, complications of pregnancy, risk groups, obesity, placental dysfunction.

## Сведения об авторах

**Жабченко Ирина Анатольевна** – ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии имени академика А.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 А.М. Лукьяновой НАМН Украины», 04050, г. Киев, ул. П. Майбороды, 8; тел.: (067) 500-09-45

## СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

- Чернуха Е.А. Переношенная и пролонгированная беременность / Е.А. Чернуха. – М., 2007. – С. 17–19.
- Жук С.І. Регуляція скорочувальної активності матки. Сучасні можливості / С.І. Жук // Жіночі лікар. – 2018. – № 2 (76). – С. 11–14.
- Резніченко Г.І. Переношена вагітність і запізнілі пологи / Г.І. Резніченко. – Запоріжжя: Паритет, 1998. – С. 180–181.
- Лаврінченко В.П. Профілактика перенесення вагітності у жінок з хронічним пієлонефритом: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – К., 2004. – 15 с.
- Заманова Л.Э. Прогнозирование перинатальных осложнений при перенесенной беременности: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Республика Казахстан. – 2009. – 24 с.
- Щербина А.М. Особливості впливу перенесення вагітності на формування перинатальної патології нервової системи плода / А.М. Щербина, О.В. Моргулян // Тавричеський медико-біол. вестник. – 2012. – Т. 15, № 2, ч. 2 (58). – С. 223–225.
- Жабченко І.А. Современный взгляд на перенашивание и пролонгирование беременности / И.А. Жабченко, А.Е. Яремко, Т.Н. Коваленко // Здоров'я України. Гінекологія. Акушерство. Репродуктологія (тематичний номер). – 2014. – № 2. – С. 16–17.
- Богадельников И.В. Дисбактериоз – желаемое и действительное / И.В. Богадельников // Новости медицины и фармации. – 2011. – № 6. – С. 2–3.
- Рахматулина М.Р. Бактериальный вагиноз, ассоциированный с Atopobium vaginae: современные принципы диагностики и лечения / М.Р. Рахматулина, К.И. Плахова // Репродукт. эндокринология. – 2016. – № 3. – С. 34–38.
- Smith G.C. Life-table analysis of the risk of perinatal death at term and post term in singleton pregnancies / G.C. Smith // Am.J.Obstet. – 2001. – Vol. 184. – 346 p.
- 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.
- Hemittion B.E. Annual summary of vital statistics 2005 / B.E. Hemittion, A.M. Minino, J.A. Martin // Pediatrics. – 2007. – P. 345–360.
- Rao A. Cervical length and maternal factors in expectantly managed prolonged pregnancy; prediction of onset of labor and mode of delivery // A. Rao, E. Celik // Ultrasound Obstet.Gynecol. – 2008. – № 32 (5). – P. 646–51.
- Vercouste L. Perinatal risk at term and post-term revisited / L. Vercouste, J. Nizard // J.Obstet. Biol. Reprod. – 2007. – Vol. 36 (7). – P. 663–70.
- Divon M.G. Fetal and neonatal mortality in the post-term pregnancy / M.G. Divon, B. Haglund, H. Nisell // Am.J.Obstet. Gynecol. – 1998. – Vol. 178. – P. 726.
- Swadpanich U. Antenatal lower genital tract infection screening and treatment programs for preventing preterm delivery / U. Swadpanich, P. Lumbiganon, W. Prasertcharoensook // Cochrane Database Syst. Rev. – 2008. – P. 77–86.

Статья поступила в редакцию 18.01.2019



# Особливості перебігу вагітності, пологів та функціонального стану фетоплацентарного комплексу у жінок із поєднаною патологією матки та грудних залоз

О.А. Полюлях

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

**Мета дослідження:** вивчення особливостей перебігу вагітності, пологів та функціонального стану фетоплацентарного комплексу у жінок із поєднаною патологією матки та грудних залоз.

**Матеріали та методи.** Було проведено комплексне клініко-лабораторне і функціональне обстеження 120 жінок, яких залежно від наявності доброякісної патології грудних залоз і матки було розподілено на відповідні групи і підгрупи. До комплексу проведених досліджень були включені клінічні, ехографічні, доплерометричні, кардіотокографічні, ендокринологічні, біохімічні та статистичні методи.

**Результати.** Результати досліджень свідчать про пряму залежність частоти акушерських і перинатальних ускладнень від наявності поєднаної патології з явною перевагою при поєднанні дифузної дисплазії грудних залоз та аденоміозу. Результати комплексного оцінювання функціонального стану фетоплацентарного комплексу у пацієнток із поєднаною патологією свідчать про наявність особливостей плацентарної дисфункції, яка відсутня у пацієнток тільки із дифузною дисплазією грудних залоз, набуває компенсованого характеру у жінок при поєднанні з лейоміомою матки, а при поєднанні з аденоміозом є основною причиною високої частоти перинатальної патології.

**Заключення.** Отримані результати треба враховувати під час розроблення алгоритму діагностичних та лікувально-профілактичних заходів у жінок із поєднаною патологією матки та грудних залоз.

**Ключові слова:** вагітність, пологи, фетоплацентарний комплекс, дифузна дисплазія грудних залоз, лейоміома матки, аденоміоз.

Проблема доброякісної патології матки та грудних залоз у репродуктивному віці є однією з найбільш актуальних у сучасній медицині. Це зумовлено тим фактом, що дана патологія посідає одне з провідних місць у структурі порушень репродуктивного здоров'я [1, 2]. Частота різних доброякісних новоутворень матки та грудних залоз як окремо, так і у поєднанні серед жінок репродуктивного віку становить до 50,0% [3, 4].

Сьогодні спостерігається підвищення частоти виникнення доброякісної патології як матки, так і грудних залоз, особливо серед жінок раннього репродуктивного віку, що знижує якість їхнього життя і негативно впливає на репродуктивну функцію [1–5].

Питання вагітності і пологів у жінок із поєднаною генітальною патологією та із захворюваннями грудних залоз недостатньо висвітлені у сучасній літературі [6, 7], а поодинокі публікації мають фрагментарний характер. Особливо це стосується оцінювання порушень у системі мати–плацента–плід після лікування безплідності з використанням допоміжних репродуктивних технологій (ДРТ).

Усе, викладене вище, свідчить про актуальність вибраної наукової проблеми, вирішення якої дозволить розширити дані про причини розвитку перинатальної патології у жінок групи високого ризику.

**Мета дослідження:** вивчення особливостей перебігу вагітності, пологів та функціонального стану фетоплацентарного комплексу (ФПК) у жінок із поєднаною патологією матки та грудних залоз.

## МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Було проведено комплексне клініко-лабораторне і функціональне обстеження 120 жінок, яких залежно від наявності доброякісної патології грудних залоз і матки було розподілено на наступні групи і підгрупи:

- контрольна група – 30 першороділей без соматичної і генітальної патології в анамнезі;
- 1-а (основна) група – 90 вагітних з дифузною дисплазією грудних залоз (ДДГЗ), яких було розподілено на відповідні підгрупи з урахуванням наявності патології матки – лейоміомі (ЛМ) та аденоміозу (АМ):

- підгрупа 1.1 – 30 жінок з ДДГЗ і без патології матки;
- підгрупа 1.2 – 30 жінок з ДДГЗ і ЛМ;
- підгрупа 1.3 – 30 жінок з ДДГЗ і АМ;

Загальноприйняті лікувально-профілактичні заходи проводили відповідно до протоколів МОЗ України і з урахуванням проведених програм ДРТ і ступеня перинатального ризику [8].

До комплексу проведених досліджень були включені клінічні, ехографічні, доплерометричні, кардіотокографічні, ендокринологічні, біохімічні та статистичні методи.

## РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Аналізуючи акушерські і перинатальні результати розродження жінок із поєднаною патологією та загальноприйнятим алгоритмом діагностичних та лікувально-профілактичних заходів, було використано методологічний підхід відповідно до підгруп (наявність окрім ДДГЗ супутньої ЛМ або АМ) з урахуванням триместра вагітності.

Отримані дані свідчать, що у I триместрі гестації частота різних ускладнень зростала пропорційно наявності ЛМ та АМ. Найбільш показовою є частота мимовільного переривання вагітності (по підгрупах: 1.1 – 3,3%; 1.2 – 6,7% і 1.3 – 10,0% відповідно) і порушень мікробіоценозу статевих шляхів (по підгрупах: 1.1 – 12,0%; 1.2 – 16,7% і 1.3 – 25,0% відповідно).

У II триместрі вагітності аналогічна тенденція повністю збереглася, причому найбільш демонстративними були частота плацентарної дисфункції – ПД (по підгрупах: 1.1 – 23,3%; 1.2 – 40,0% і 1.3 – 50,0%); анемії вагітних (по підгрупах: 1.1 – 26,7%; 1.2 – 50,0% і 1.3 – 66,7%) і прееклампсії (по підгрупах: 1.1 – 13,3%; 1.2 – 26,7% і 1.3 – 36,7%). Так само, як



і у І триместрі, фіксували випадки репродуктивних втрат, але лише у пацієнток підгруп 1.2 та 1.3: переривання вагітності до 22 тиж гестації (3,3% і 6,7% відповідно) і передчасних пологів після 22 і до 28 тиж (підгрупа 1.2 – 3,3% і підгрупа 1.3 – 6,7%).

Виходячи з отриманих даних, у ІІІ триместрі вагітності слід виділити високу частоту основних ускладнень гестації, насамперед, у жінок при поєднанні ДДГЗ та АМ: ПД – 66,7%; анемія вагітних – 70,0% і преєклампсія різного ступеня тяжкості – 50,0%. Крім того, у кожній підгрупі було зафіксовано по одному випадку передчасних пологів (3,3%).

Високу частоту різних ускладнень вагітності відзначено як під час її перебігу, так і під час розродження. Так, насамперед це стосується частоти передчасного розриву плодових оболонок (по підгрупах: 1.1 – 23,3%; 1.2 – 40,0% і 1.3 – 50,0%) з подальшими порушеннями пологової діяльності (по підгрупах: 1.1 – 23,3%; 1.2 – 36,7% і 1.3 – 40,0%). У свою чергу це призводило до розвитку дистресу плода (по підгрупах: 1.1 – 16,7%; 1.2 – 33,3% і 1.3 – 35,0%) та відповідно кесаревих розтинів (по підгрупах: 1.1 – 36,7%; 1.2 – 46,7% і 1.3 – 56,7%). Високий рівень абдомінального розродження зумовлений значною частотою жіночої безплідності та використанням ДРТ.

Під час оцінювання стану новонароджених урахували кількість дітей, що народилися відповідно до підгруп (по підгрупах: 1.1 – 29; 1.2 – 25 і 1.3 – 24). Характерним результатом є відсутність суттєвих відмінностей у підгрупах під час визначення відносного числа асфіксії середнього ступеня тяжкості (по підгрупах: 1.1 – 16,3%; 1.2 – 20,0% і 1.3 – 14,2%). У порівнянні з цим тяжку асфіксію практично у 2 рази частіше виявляли у жінок при поєднанні ДДГЗ та АМ (по підгрупах: 1.1 – 8,2%; 1.2 – 8,0% і 1.3 – 14,2%), а інтра- і постнатальні втрати констатували лише у пацієнток при поєднанні ДДГЗ із ЛМ та АМ (підгрупи 1.2 – по 4,0% і 1.3 – по 7,1%).

Аналізуючи постнатальну захворюваність новонароджених, відзначено чітку тенденцію її зростання з урахуванням наявності поєднаної патології матки:

- постгіпоксична енцефалопатія (по підгрупах: 1.1 – 6,1%; 1.2 – 16,0% і 1.3 – 28,6%);
- реалізація внутрішньоутробного інфікування (по підгрупах: 1.1 – 6,1%; 1.2 – 12,0% і 1.3 – 21,4%);
- респіраторний дистрес-синдром (по підгрупах: 1.1 – 6,1%; 1.2 – 16,0% і 1.3 – 28,6%).

Під час оцінювання функціонального стану ФПК було виявлено, що до 28 тиж вагітності достовірних відмінностей між контрольною групою і основними підгрупами не спостерігалося ( $p > 0,05$ ). У зв'язку з цим проведено порівняльне оцінювання всіх параметрів, що вивчаються, у 28–32 тиж, 32–36 тиж і у 38–40 тиж вагітності в обстежених жінок.

Отримані дані свідчать, що у 28–32 тиж гестації у підгрупі 1.1 зміни ехографічних показників стану плаценти, плода і об'єму навколоплідних вод (ОНВ) були відзначені у поодиноких випадках (3,3%). Практично аналогічну картину спостерігали і у пацієнток підгрупи 1.2, за винятком частоти асиметричної форми затримки внутрішньоутробного розвитку (13,3%). У підгрупі 1.3 всі параметри, що вивчаються, були дещо вищими, а рівень асиметричної форми становив вже 20,0%.

Допплерометричні показники у ці самі терміни вагітності достовірно не відрізнялися серед жінок контрольної і основних підгруп.

Аналогічну картину встановлено і під час оцінювання середніх показників кардіотокографії (КТГ).

Серед широкого спектра ендокринологічних показників були проаналізовані лише найбільш інформативні. Отримані результати дозволяють відзначити, що у підгрупі 1.1 достовірні відмінності відсутні ( $p > 0,05$ ). Порівняно з цим у підгрупах 1.2 і 1.3 відзначено достовірне зниження вмісту естріолу (ЕЗ) ( $p < 0,05$ ) при одночасному підвищенні рівня кортизолу

(К) ( $p < 0,05$ ). Крім того, у пацієнток при поєднанні ДДГЗ та АМ визначали достовірне зниження вмісту прогестерону (ПГ) ( $p < 0,05$ ), плацентарного лактогену (ПЛ) ( $p < 0,05$ ) і хоріонічного гонадотропіну (ХГ) ( $p < 0,05$ ). Ці дані дозволяють констатувати, що у пацієнток цієї підгрупи, починаючи з 28–32 тиж вагітності, відбуваються дисгормональні порушення у ФПК, які, на нашу думку, можуть бути відправною точкою щодо формування ПД.

Підтвердженням зазначеного вище є результати вивчення вмісту плацентарних білків у 28–32 тиж вагітності в обстежених жінок. При цьому достовірні відмінності у підгрупах 1.1 та 1.2 були відсутні ( $p > 0,05$ ). На відміну від цього, у пацієнток при поєднанні ДДГЗ та АМ констатували достовірне зниження рівня трофічного  $\beta$ -глікопротеїду (SP1) ( $p < 0,05$ ) при одночасному підвищенні вмісту  $\alpha$ -фетопротейну ( $\alpha$ -ФП) ( $p < 0,05$ ); плацентарного  $\alpha_1$ -мікроглобуліну (ПАМГ) ( $p < 0,05$ ) і  $\alpha_2$ -мікроглобуліну фертильності (АМГФ) ( $p < 0,05$ ), що також свідчить про розвиток ПД саме у ці терміни вагітності.

Отже, у 28–32 тиж вагітності лише у пацієнток при поєднанні ДДГЗ та АМ спостерігаються достовірні дисгормональні і дисметаболічні зміни, які можна розцінювати як маркери ПД. У жінок тільки із ДДМЗ достовірні відмінності відсутні, а при поєднанні ДДГЗ та ЛМ – були мінімальними.

На наступному етапі досліджень у 32–36 тиж вагітності ехографічні зміни з боку плаценти і ОНВ були більш вираженими, що підтверджується вищою частотою затримки росту плода (ЗРП) (по підгрупах: 1.2 – 23,3% і 1.3 – 40,0%) та ОНВ (по підгрупах: 1.2 – 16,7% і 1.3 – 26,7% відповідно).

Під час оцінювання основних доплерометричних показників було констатовано, що у жінок при поєднанні ДДГЗ та АМ відбувається достовірне посилення кровотоку в артерії пуповини (АП) ( $p < 0,05$ ) і мозкових артеріях (МА) ( $p < 0,05$ ) при одночасному його уповільненні у середньомозковій артерії (СМА) ( $p < 0,05$ ). Ці дані свідчать про наявність гемодинамічних змін у ФПК ( $p < 0,05$ ) у підгрупі 1.3 після 32 тиж вагітності.

За отриманими даними встановлено достовірне зниження варіабельності ЧСС лише у пацієнток з поєднанням ДДГЗ та АМ ( $p < 0,05$ ), а також появу перших децелерацій зі значною глибиною і тривалістю.

Серед ендокринологічних змін у підгрупі 1.2 відбувається достовірне зниження вмісту ПЛ, а у підгрупі 1.3 дисбаланс ЕЗ і К має більш виражений характер ( $p < 0,01$ ).

Одночасно з цим можна констатувати наявність достовірних відмінностей з боку вмісту плацентарних білків у підгрупі 1.2 ( $p < 0,05$ ), а у пацієнток з поєднанням ДДМЗ та АМ вони набувають більш достовірного характеру ( $p < 0,01$ ).

Отже, до 36 тиж вагітності ПД у пацієнток тільки із ДДГЗ була відсутньою, при поєднанні ДДГЗ та ЛМ – виникає, при поєднанні ДДГЗ та АМ – прогресує, а у низці випадків має декомпенсований характер, що підтверджується високим рівнем репродуктивних втрат.

Напередодні розродження відзначено зростання частоти серед обстежених жінок двох основних параметрів: затримки внутрішньоутробного розвитку (по підгрупах: 1.1 – 13,3%; 1.2 – 33,3% і 1.3 – 50,0%) та ОНВ (по підгрупах: 1.1 – 13,3%; 1.2 – 26,7% і 1.3 – 36,7%).

До цього самого терміну вагітності у пацієнток підгруп 1.1 та 1.2 з'являються достовірні доплерометричні відмінності ( $p < 0,05$ ), а у підгрупі 1.3 їхня частота поступово зростає ( $p < 0,01$ ).

Особливо показовими є середні параметри КТГ напередодні розродження. Характерною особливістю є їхня відсутність у підгрупі 1.1. У пацієнток підгрупи 1.2 відзначали достовірне зменшення варіабельності ЧСС ( $p < 0,05$ ) і появу перших децелерацій. У підгрупі 1.3 достовірно зростає базальна ЧСС ( $p < 0,05$ ) та відмінність показників була більш



вираженою ( $p < 0,01$ ), а всі параметри децелерацій досягали максимальних показників. Ці дані свідчать про високу ймовірність наявності дистрес-синдрому плода і пояснюють високу частоту виконання кесаревих розтинів.

Під час оцінювання ендокринологічних показників напередодні розродження слід зазначити появу достовірних відмінностей у формі зниження вмісту ЕЗ ( $p < 0,05$ ) у підгрупі 1.1. У жінок підгрупи 1.2 дисгормональні зміни були більш суттєвими, що підтверджено зниженням коефіцієнта достовірності до 0,01 та до 0,001 відповідно.

Порівняно з наведеними вище даними достовірні відмінності з боку вмісту плацентарних білків у підгрупі 1.1 напередодні розродження були відсутні ( $p > 0,05$ ). У жінок підгрупи 1.2 і, особливо, підгрупи 1.3 дисбаланс вмісту плацентарних білків зростав.

### Особенности течения беременности, родов и функционального состояния фетоплацентарного комплекса у женщин с сочетанной патологией матки и грудных желез О.А. Полюлях

**Цель исследования:** изучение особенностей течения беременности, родов и функционального состояния фетоплацентарного комплекса у женщин с сочетанной патологией матки и грудных желез.

**Материалы и методы.** Было проведено комплексное клинико-лабораторное и функциональное обследование 120 женщин, разделенных в зависимости от наличия доброкачественной патологии грудных желез и матки на соответствующие группы и подгруппы. В комплекс проведенных исследований были включены клинические, эхографические, доплерометрические, кардиотокографические, эндокринологические, биохимические и статистические методы.

**Результаты.** Результаты исследований свидетельствуют о прямой зависимости частоты акушерских и перинатальных осложнений от наличия сочетанной патологии с явным преобладанием при сочетании диффузной дисплазии грудных желез и аденомиоза. Результаты комплексной оценки функционального состояния фетоплацентарного комплекса у пациенток с сочетанной патологией свидетельствуют о наличии особенностей плацентарной дисфункции, которая отсутствует у пациенток только с диффузной дисплазией грудных желез, приобретает компенсированный характер у женщин при сочетании с лейомиомой матки, а при сочетании с аденомиозом является основной причиной высокой частоты перинатальной патологии.

**Заключение.** Полученные результаты необходимо учитывать при разработке алгоритма диагностических и лечебно-профилактических мероприятий у женщин с сочетанной патологией матки и грудных желез.

**Ключевые слова:** беременность, роды, фетоплацентарный комплекс, диффузная дисплазия грудных желез, лейомиома матки, аденомиоз.

### ВИСНОВКИ

Отже, результати даного дослідження свідчать про пряму залежність частоти акушерських і перинатальних ускладнень від наявності поєднаної патології з явною перевагою при поєднанні ДДГЗ та АМ. Результати комплексного оцінювання функціонального стану фетоплацентарного комплексу у пацієнток із поєднаною патологією свідчать про наявність особливостей ПД, яка відсутня у пацієнток тільки із ДДГЗ, набуває компенсованого характеру у жінок з поєднанням ДДГЗ та ЛМ, а при поєднанні ДДГЗ та АМ є основною причиною високої частоти перинатальної патології.

Отримані результати слід урахувувати під час розроблення алгоритму діагностичних та лікувально-профілактичних заходів у жінок із поєднаною патологією матки та грудних залоз.

### Features of course of pregnancy, labors and functional condition of fetoplacental complex at women with the combined pathology of uterus and mammary glands O.A. Polyulyakh

**The objective:** to study features of a course of pregnancy, labors and a functional condition of fetoplacental complex at women with the combined pathology of uterus and mammary glands.

**Materials and methods.** It was carried out complex clinical-laboratory and functional inspection 120 women who depending on existence of benign pathology of mammary glands and were parted on corresponding at groups and subgroups. In complex of the conducted researches were included clinical, echographical, dopplerometrical, cardiotocographical, endocrinological, biochemical and statistical.

**Results.** Results of research testify to existence of direct dependence of frequency of obstetric and perinatal complications respectively from existence of the combined pathology with the obvious prevails at combination of diffuse dysplasia of mammary glands and an adenomyosis. Results of complex assessment functional condition of fetoplacental complex at patients with the combined pathology testify to existence of features of placental dysfunction which is absent at patients only with diffuse dysplasia of mammary glands, gains the compensated character at combination to uterus leiomyoma, and at a combination to an adenomyosis are the main reason of high frequency of perinatal pathology owing to placental dysfunction.

**Conclusion.** The received results needs to be considered when developing algorithm of diagnostic and treatment-and-prophylactic actions at women with the combined pathology of uterus and mammary glands.

**Key words:** pregnancy, labors, fetoplacental complex, diffuse dysplasia of mammary glands, uterus leiomyoma, adenomyosis.

### Сведения об авторе

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

### СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

- Запорожан В.М. Нові технології у хірургічному лікуванні глибокого інфільтративного і поверхневого перитонеального ендометріозу / В.М. Запорожан, І.З. Гладчук, Н.М. Рожковська [та ін.] // Репродуктивна ендокринологія. – 2014. – № 2 (16). – С. 7–9.
- Захаренко Н.Ф. До питання комплексної терапії ендометріозу / Н.Ф. Захаренко, Н.В. Коваленко, І.П. Маноліяк // Репродуктивна ендокринологія. – 2015. – № 3 (23). – С. 28–30.
- Vandermeulen L. Guiding histological assessment of uterine lesions using 3D in vitro ultrasonography and stereotaxis / L. Vandermeulen, A. Cornelis, C. Kjaergaard Rasmussen [et al.] // Facts Views Vis Obgyn. – 2017. – No 9 (2). – P. 77–84.
- Ferenczy A. Pathophysiology of uterine pathology / A. Ferenczy // Hum Reprod Update. – 2018. – Vol. 4. – P. 312–322.
- Benson R.C. Dysplasia of mammary glands and adenomyosis: a reappraisal of symptomatology / R.C. Benson, V.D. Sneed // Am J. Obstet Gynecol. – 2017. – Vol. 76. – P. 1044–1057.
- Клинические рекомендации. Акушерство и гинекология / под ред. Г.М. Савельевой, В.Н. Серова, Г.Т. Сухих. – 4-е изд., перераб. и доп. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2015. – 1024 с.
- Акушерство та гінекологія: у 4-х т.: національний підручник за ред. акад. НАМН України, проф. В.М. Запорожана // В.М. Запорожан, В.К. Чайка, Л.Б. Маркін [та ін.]. – К.: ВСБ «Медицина», 2013. – 1032 с. + 4 с. кольор. вкл.
- Наказ МОЗ України від 02.11.2015 р. № 709 «Про затвердження та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги при високому перинатальному ризику (Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги «Високий перинатальний ризик»».

Статья поступила в редакцию 10.02.2019



# Корекція способу життя як допоміжна прегравідарна підготовка та профілактика акушерських ускладнень у жінок з аденоміозом

Н.Я. Скрипченко, О.М. Павлова, Т.М. Мазур

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

**Мета дослідження:** оцінювання ефективності запропонованого методу корекції способу життя як допоміжної прегравідарної підготовки та профілактики акушерських ускладнень у жінок з аденоміозом.

**Матеріали та методи.** Було обстежено 65 пацієнток репродуктивного віку (29–32 роки) з аденоміозом 1–2-го ступеня. Контрольна група – 38 здорових жінок. Відмінності між групами: прегравідарна підготовка (І група отримала рекомендації щодо дієти та дозовані фізичні навантаження, ІІ група – комбіновані оральні контрацептиви) та ведення вагітності (І група отримувала зберігальну терапію та дотримувалась аліментарної корекції, ІІ група отримувала виключно зберігальну терапію). Оцінювали рівні прогестерону, плацентарного лактогену, фактора некрозу пухлини, інтерлейкіну (ІЛ)-6, відсоток настання вагітностей, перебіг вагітності на ранньому терміні, репродуктивні втрати.

**Результати.** У 87% жінок з аденоміозом зафіксовані прояви запального процесу різної локалізації у малому тазі, безплідність діагностовано у 94% жінок. Рівень ІЛ-6 у жінок з аденоміозом до лікування був підвищений майже у 2,6 разу. Підвищення рівня фактора некрозу пухлини-α асоціюється з дисфункцією внутрішніх органів, можливим розвитком септичних ускладнень. Зниження рівня прогестерону у пацієнток з аденоміозом підтверджує патогенетичний механізм розвитку захворювання. У І групі у 80% (28) пацієнток настала вагітність, з яких у 42,8% (12) виявлені ознаки загрози переривання, у 14,3% (4) зафіксовані репродуктивні втрати. Вагітність у ІІ групі виявлена у 80% (24) пацієнток, з яких у 50% (12) спостерігалась загроза переривання та у 25% (6) фіксували репродуктивні втрати.

**Заклучення.** Прегравідарна підготовка, що включала в себе фізичне навантаження та дієтичне харчування, сприяла покращанню репродуктивної функції, нормалізації цитокінового та гормонального профілів у динаміці прогресування вагітності, зумовлювала зменшення акушерських та перинатальних втрат у жінок з аденоміозом.

**Ключові слова:** аденоміоз, прегравідарна підготовка, корекція способу життя, вагітність, акушерські ускладнення.

Доброякісні процеси матки залишаються однією з найпоширеніших гінекологічних патологій, що уражає близько 80% жінок репродуктивного віку та призводить до порушення їхньої генеративної функції [1, 3]. Аденоміоз є проявом гормонального та імунологічного порушення в організмі жінки, що призводить до серйозної зміни функціональної активності слизової оболонки матки [4, 5]. Жінки, які ведуть активний спосіб життя, пов'язаний з великими емоційними та фізичними навантаженнями, входять до групи ризику з розвитку даного патологічного стану [2].

В останні роки проблема аденоміозу набуває особливої актуальності, що зумовлено зростанням частоти даної патології, незважаючи на успіхи в його діагностиці та лікуванні [6, 7]. На сьогодні не існує єдиного стандарту лікування, що

й зумовлює розроблення прегравідарних програм та профілактичних заходів з метою зниження акушерських та перинатальних втрат у жінок з аденоміозом [8, 9].

**Мета дослідження:** оцінювання ефективності запропонованого методу корекції способу життя як допоміжної прегравідарної підготовки та профілактики акушерських ускладнень у жінок з аденоміозом.

## МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Відповідно до поставленої мети у даному дослідженні брали участь 65 пацієнток репродуктивного віку (29–32 роки) з аденоміозом:

– до І групи увійшли 35 жінок, у яких діагностовано аденоміоз 1–2-го ступеня;

– до ІІ групи увійшли 30 жінок з аденоміозом 1–2-го ступеня. Відмінності між групами полягали у прегравідарній підготовці та веденні вагітностей на малих термінах.

Контрольна (ІІІ) група була сформована з 38 здорових жінок.

Усі дослідження проводили на базі ДУ «Інститут педіатрії акушерства і гінекології НАМН України».

Пацієнткам І групи були надані наступні рекомендації щодо дієти:

- споживання їжі 5 разів на день,
- часовий проміжок між прийомами їжі не повинен перевищувати 4 год,
- остання страва не пізніше 19 год вечора,
- об'єм споживаного м'яса (виключивши жирні сорти) скоротити до 200 г на день,
- збільшити об'єм споживаних овочів – дві овочеві страви на день, одна обов'язкова фруктова страва на день, перевагу надавати органічній їжі (для зменшення шкідливого впливу пестицидів), рослинній олії,
- максимально зменшити споживання цукру, солодкого, штучних напоїв,
- виключити алкоголь, каву (з метою зниження рівня власного естрогену, фіто- та ксеноестрогенів) [12].

За 8 міс до планування вагітності пацієнткам І групи крім дієти були рекомендовані помірні фізичні навантаження, що включали в себе відвідування спортивної зали по 1,5–2 год тричі на тиждень протягом 6 міс у регулярному режимі.

Діагноз аденоміозу був встановлений на підставі клінічних, лабораторних ознак та даних ультразвукового дослідження.

Проведений клініко-статистичний аналіз соматичного та акушерсько-гінекологічного анамнезу жінок з аденоміозом.

У ході дослідження застосовували клініко-лабораторні методи обстеження у динаміці за загальноприйнятими методиками. Рівні ІЛ-6 та фактора некрозу пухлини у сироватці крові визначали за допомогою імуноферментного аналізу, використовуючи систему реактивів виробництва фірми «Aviscera Bioscience» (США) [14, 15].

Вміст гормонів: прогестерону, плацентарного лактогену у сироватці крові жінок досліджували імуноферментним мето-



Таблиця 1

## Екстрагенітальна патологія у жінок груп дослідження, n (%)

Показник	I група, n=35	II група, n=30	III група, n=38
Захворювання травного тракту	17 (48,6)*	14 (46,7)*	6 (15,8)
Захворювання дихальної системи	14 (40)*	10 (30)*	4 (10,5)
Захворювання сечовидільної системи	9 (25,7)*	8 (26,7)*	2 (5,3)
Захворювання ендокринної системи	22 (62,8)*	18 (60)*	1 (2,6)

Примітка. \* – Достовірні відмінності щодо групи контролю.

Таблиця 2

## Особливості прозапальної ланки цитокінів у жінок з аденоміозом

Показник	I група, n=35	II група, n=30	III група, n=38
До лікування			
ІЛ-6, пг/мл	17,8±0,9	14,5±0,11	5,30±0,42
Фактор некрозу пухлини-α, пг/мл	15,7±1,13	17,1±1,06	8,22±1,21
Після лікування			
ІЛ-6, пг/мл	6,40±0,62	5,2±0,4	6,21±0,22
Фактор некрозу пухлини-α, пг/мл	9,37±1,11	7,32±1,05	7,45±1,08

Примітка. Достовірних відмінностей між групами не виявлено.

дом із використанням тест-систем (ІФА «Хема»; Алкор-Біо, Росія) на імуноферментному аналізаторі «Stat Fax 303 Plus» (США).

Визначення імунологічного (ІЛ-6, фактор некрозу пухлини) та гормонального профілю визначали у межах одного циклу у I та III групі. Повторні дослідження проводили через 2 міс і ще через 2 мес – вже перед настанням вагітності. У II групі визначення гормонального профілю проводили на самому початку дослідження і після 6 міс застосування призначених комбінованих оральних контрацептивів та перед вагітністю.

## РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

У ході проведеного дослідження вік пацієнток з аденоміозом варіював у межах 29–32 роки (у середньому 31±2,4 року). Це підтверджує те, що останніми роками аденоміоз частіше виявляють у жінок більш молодшого, репродуктивного віку [2, 4].

Аналіз гінекологічного анамнезу свідчить про наявність порушень становлення менструальної функції майже у 92% жінок з аденоміозом. Найчастіше вони проявлялися дисменореєю (97%), гіперполіменореєю (70,5%) та перименструальними кров'янистими виділеннями (90,4%), що достовірно частіше фіксували у жінок основних груп порівняно з контролем ( $p < 0,05$ ).

Запалення жіночих статевих органів та перенесені оперативні втручання на матці мають велике значення у патогенезі аденоміозу. У 87% випадків у жінок з аденоміозом були зафіксовані прояви запального процесу різної локалізації у малому тазі. Безплідність діагностували у 94% жінок з аденоміозом. Серед перенесених оперативних втручань консервативна міомектомія була в анамнезі 52,4% жінок з аденоміозом.

Вагітність часто чинить інгібуючу дію на ендометрію, а у жінок з обтяженим акушерським анамнезом, зважаючи на переривання вагітності та патологічні пологи, перебіг аденоміозу погіршується [11].

Наявність супутньої екстрагенітальної патології та інфекційний процес є факторами ризику виникнення аденоміозу [10] у жінок репродуктивного віку, що було підтверджено й у даному дослідженні (табл. 1).

Можливо, ці захворювання безпосередньо не впливають на розвиток аденоміозу, але зниження стійкості організму до факторів навколишнього середовища є фоном до форму-

вання стійких метаболічних порушень та ослаблення імунної системи, що проявлялось у змінах цитокінового та гормонального профілю (табл. 2 та 3).

Установлено, що рівень ІЛ-6 у жінок з аденоміозом до лікування був підвищений майже у 2,6 разу. Збільшення продукції ІЛ-6 може свідчити про включення механізмів, що пригнічують запальну реакцію і стимулюють проліферативні процеси в ендометрії.

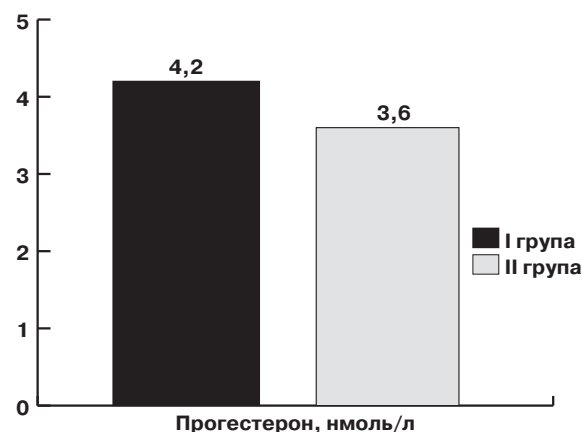
Підвищення рівня фактора некрозу пухлини-α є сприятливою прогностичною ознакою для перебігу запалення, впливає на диференціацію, проліферацію та активацію клітин у ділянці запалення. А значне підвищення його концентрації у сироватці крові асоціюється з дисфункцією внутрішніх органів та можливим розвитком септичних ускладнень.

Призначена комплексна терапія пацієнткам I та II груп сприяла зниженню рівня прозапального цитокіну ІЛ-6 до норми ( $p < 0,05$ ).

Зниження прогестеронової насиченості в організмі пацієнток з аденоміозом підтверджує патогенетичний механізм розвитку даного захворювання (малюнок).

Крім нормалізації цитокінового балансу, запропонована нами терапія сприяла настанню вагітності.

У пацієнток I групи у 80% (28) настала вагітність, яка у 42,8%



Рівень прогестерону у жінок з аденоміозом у лютеїнову фазу менструального циклу



Таблиця 3

## Особливості прозапальної ланки цитокінів в обстежуваних вагітних

Показник	I група, n=35	II група, n=30	III група, n=38
12 тиж вагітності			
ІЛ-6, пг/мл	11,3±0,6	9,5±0,12	4,40±0,21*
Фактор некрозу пухлини-α, пг/мл	10,2±1,04	11,2±1,02	7,24±1,04
18 тиж вагітності			
ІЛ-6, пг/мл	8,40±0,54	6,24±0,44	4,21±0,18*
Фактор некрозу пухлини-α, пг/мл	7,11±1,08	5,38±1,18	6,40±1,12

Примітка. \* – Достовірні відмінності щодо групи контролю.

Таблиця 4

## Гормональний профіль обстежуваних вагітних

Показник	I група, n=35	II група, n=30	III група, n=38
12 тиж вагітності			
Прогестерон, нмоль/л	36,8±4,2	34,2±2,88	40,2±2,42
Плацентарний лактоген, мг/л	1,0±0,12	0,9±0,6	1,32±0,86
18 тиж вагітності			
Прогестерон, нмоль/л	40,4±3,6	42,8±2,62	44,8±3,1
Плацентарний лактоген, мг/л	1,4±0,18	1,13±1,2	1,82±1,06

Примітка. Достовірних відмінностей між групами не виявлено.

(12) супроводжувалася ознаками загрози переривання, а у 14,3% (4) жінок фіксували репродуктивні втрати. Вагітні I групи з метою пролонгації вагітності отримували стандартну зберігальну терапію згідно з наказами МОЗ України. Такі пацієнтки крім класичної терапії отримували натуральний мікронізований прогестерон у дозі 100 мг два рази на добу вагінально з аплікатором для профілактики порушення біоти піхви та продовжували дотримуватися зазначеної вище дієтотерапії протягом всієї вагітності [13].

Вагітність у II групі діагностована у 80% (24) пацієнток, з яких у 50% (12) спостерігалась загроза переривання та 6 (25%) вагітностей мимовільно перервалися на ранніх термінах. Лікування загрози переривання вагітності у II групі проводили за класичною схемою з внутрішньом'язовим застосуванням прогестерону.

У пацієнток контрольної групи також настала вагітність, але перебігала вона без ускладнень.

### Коррекция образа жизни как вспомогательная прегравидарная подготовка и профилактика акушерских осложнений у женщин с аденомиозом

**Н.Я. Скрипченко, Е.М. Павлова, Т.Н. Мазур**

**Цель исследования:** оценка эффективности предложенного метода коррекции образа жизни в качестве вспомогательной прегравидарной подготовки и профилактики акушерских осложнений у женщин с аденомиозом.

**Материалы и методы.** Было обследовано 65 пациенток репродуктивного возраста (29–32 года) с аденомиозом 1–2-й степени. Контрольная группа – 38 здоровых женщин. Различия между группами: прегравидарная подготовка (I группа получила рекомендации по диете и дозированные физические нагрузки, II группа – комбинированные оральные контрацептивы) и ведение беременности (I группа получала сохраняющую терапию и придерживалась алиментарной коррекции, II группа получала исключительно сохраняющую терапию). Оценивали уровни прогестерона, плацентарного лактогена, фактора некроза опухоли, интерлейкина (ИЛ)-6, процент наступления беременностей, течение беременности на раннем сроке, репродуктивные потери.

Контроль рівня цитокинового та гормонального профілів проводили у всіх вагітних на 12-у та 18-у тижнях вагітності з аналізом динаміки їхніх змін залежно від запропонованої терапії (табл. 3 та 4).

Під час прогресування вагітності рекомендована нами терапія сприяла нормалізації цитокинового та гормонального фону пацієнток, зумовлюючи пролонгацію даної вагітності.

### ВИСНОВКИ

Прегравидарна підготовка, що включала в себе фізичне навантаження та дієтичне харчування, сприяла покращенню репродуктивної функції у жінок з аденоміозом (I та II групи порівняно з контрольною групою;  $p < 0,05$ ). Нормалізація цитокинового та гормонального профілів у динаміці прогресування вагітності сприяла зменшенню акушерських та перинатальних втрат у жінок з аденоміозом.

**Результаты.** У 87% женщин с аденомиозом зафиксированы проявления воспалительного процесса различной локализации в малом тазе, бесплодие диагностировано у 94% женщин. Уровень ИЛ-6 у женщин с аденомиозом до лечения был повышен почти в 2,6 раза. Повышение уровня фактора некроза опухоли-α ассоциируется с дисфункцией внутренних органов, возможным развитием септических осложнений. Снижение уровня прогестерона у пациенток с аденомиозом подтверждает патогенетический механизм развития заболевания. В I группе у 80% (28) пациенток наступила беременность, в 42,8% (12) случаев фиксировали признаки угрозы прерывания, в 14,3% (4) случаев – репродуктивные потери. Беременность во II группе диагностирована у 80% (24) пациенток, из которых 50% (12) имели угрозу прерывания и 25% (6) – репродуктивные потери.

**Заключение.** Прегравидарная подготовка, включавшая в себя физическую нагрузку и диетическое питание, способствовала улучшению репродуктивной функции, нормализации цитокинового и гормонального профилей в динамике прогрессирования беременности, обуславливая уменьшение акушерских и перинатальных потерь у женщин с аденомиозом.

**Ключевые слова:** аденомиоз, прегравидарная подготовка, коррекция образа жизни, беременность, акушерские осложнения.



**Lifestyle modification as auxiliary pregravid preparation and prevention of obstetric complications in women with adenomyosis**  
**N.Ya. Skripchenko, O.M. Pavlova, T.M. Mazur**

**The objective:** to evaluate the effectiveness of the proposed method of lifestyle correction as an auxiliary pregravid preparation and prevention of obstetric complications in women with adenomyosis.

**Patients and methods.** 65 patients of reproductive age (29–32 years) with adenomyosis in 1–2 stage. Control group – 38 healthy women. Differences between the groups: pregravid preparation (group 1 received dietary recommendations and metered physical exercises, group 2 – combined oral contraceptives) and pregnancy (group I received progesterone therapy and diet therapy, group II received exclusively progesterone therapy). Levels of progesterone, placental lactogen, tumor necrosis factor, interleukin-6, percentage of pregnancy, early miscarriage risks and reproductive loss were studied.

**Results.** In 87% of women with adenomyosis there were manifestations of inflammation of different localization in pelvis, infertility – in 94% of women. The level of IL-6 in women with adenomyosis before treatment was increased by almost 2.6 times. The increase in tumor necrosis factor- $\alpha$  is associated with dysfunction of the inner organs, as possible development factor of septic complications. The reduction of progesterone in patients with adenomyosis confirms the pathogenetic mechanism of the disease. In group I, 80% (28) had pregnancy, 42.8% (12) had risk of miscarriage, 14.3% (4) cases of reproductive loss. Pregnancy in group II was detected in 80% (24) cases, of which 50% (12) had a risk of miscarriage and 6 (25%) reproductive losses.

**Conclusions.** Pregravid preparation, which includes physical activity and dietary nutrition, contributed to improve reproductive function, normalized of the cytokine and hormonal profile in the progression of pregnancy, and contributed to the reduction in obstetric and perinatal losses in women with adenomyosis.

**Key words:** adenomyosis, pregravid training, lifestyle correction, pregnancy, obstetric complications.

### Сведения об авторах

**Скрипченко Наталья Яковлевна** – Отделение внедрения и изучения эффективности современных медицинских технологий в акушерстве и перинатологии ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии им. акад. Е.Н. Лукьяновой Национальной академии медицинских наук Украины», 04050, г. Киев, ул. Платона Майбороды, 8; тел.: (044) 483-80-59, (067) 465-84-11. E-mail: ipag@ukr.net

**Павлова Елена Михайловна** – Отделение внедрения и изучения эффективности современных медицинских технологий в акушерстве и перинатологии ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии им. акад. Е.Н. Лукьяновой Национальной академии медицинских наук Украины», 04050, г. Киев, ул. Платона Майбороды, 8; тел.: (095) 282-37-07. E-mail: pavlova.helena@ukr.net

**Мазур Тарас Николаевич** – Отделение внедрения и изучения эффективности современных медицинских технологий в акушерстве и перинатологии ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии им. акад. Е.Н. Лукьяновой Национальной академии медицинских наук Украины», 04050, г. Киев, ул. Платона Майбороды, 8; тел.: (050) 334-94-27

### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Адамьян Л.В., Яроцкая Е.Л. Генитальный эндометриоз: дискуссионные вопросы и альтернативные подходы к диагностике и лечению. Журнал акушерства и женских болезней. 2002; 3: 103-111.
2. Дамиров М.М. Генитальный эндометриоз – болезнь активных и деловых женщин. М. 2010; 191 с.
3. Ищенко А.И., Кудрина Е.А. Эндометриоз: современные аспекты. М. 2008; 176 с.
4. Унанян А.Л., Сидорова И.С., Коран Е.А. Активный и неактивный аденомиоз: клинико-морфологические варианты развития, дифференцированный подход к терапии. Акушерство, гинекология и репродукция. 2012; 2: 25-30.
5. Ascher S.M., Jha R.C., Reinhold C. Benign myometrial conditions: leiomyomas and adenomyosis. Top Magn. Reson. Imaging. 2003; 14: 281-304.
6. Bazot M., Darai E., Hourani R. et al. Deep pelvic endometriosis: MR imaging for diagnosis and prediction of extension of disease. Radiology. 2004; 232: 379-389.
7. Barrier BF, Malinowski MJ, Dick EJ Jr, Hubbard GB, Bates GW. Adenomyosis in the baboon is associated with primary infertility. Fertil Steril. 2004; 82: 1091-1094.
8. Benagiano G., Brosens I., Carrara S. Adenomyosis: new knowledge is generating new treatment strategies. Women's Health. 2009; 5 (3): 297-311.
9. Dong X., Yang Z. High-intensity focused ultrasound ablation of uterine localized adenomyosis. Curr. Opin. Obstet. Gynecol. 2010. 22 (4): 326-30.
10. Devlieger R, D'Hooghe T, Timmerman D. Uterine adenomyosis in the infertility clinic. Hum Reprod Update. 2003; 9: 139-147.
11. Jason A. Abbott, Adenomyosis and Abnormal Uterine Bleeding (AUB-A) – Pathogenesis, diagnosis, and management, Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology, 2017, 40, 68 CrossRef.
12. Parazzini F. Diet and endometriosis risk: a literature review / Parazzini F, Viganò P, Candiani M, Fedele L. // Reprod Biomed Online. – 2013 – Vol. 26 (4). – P. 323–336.
13. Romero R., Espinoza J., Goncalves L.F. [et al.] / The Role of Inflammation and Infection in Preterm Birth// W. Semin. Reprod. Med. – 2014. – № 25 (I). – P. 21–39.
14. Tseng J.F. Interleukin-6 secretion in vitro is up-regulated in ectopic and eutopic endometrial stromal cells from women with endometriosis / J.F. Tseng, I.P. Ryan, T.D. Milan // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 2016. – Vol. 81, № 3. – P. 1118–1122.
15. Sharma A. Leptin, IL-10 and inflammatory markers (TNF-alpha, IL-6 and IL-8) in pre-eclamptic, normotensive pregnant and healthy non-pregnant women / A. Sharma, A. Satyam, J. Sharma // Am. J. Reprod. Immunol. – 2014. – Vol. 58, № 1. – P. 21–30.

Статья поступила в редакцию 12.03.2019



# Клініко-морфологічна характеристика хронічного тазового болю у пацієнток з гіперпроліферативними захворюваннями статевих органів

Л.П. Грек, З.М. Дубоссарська

ДЗ «Дніпропетровська медична академія» МОЗ України, м. Дніпро

Хронічний тазовий біль (ХТБ) є однією з найбільш значущих медико-соціальних проблем. Велика поширеність поєднаних доброякісних захворювань статевих органів у жінок репродуктивного віку, таких, як генітальний ендометріоз, лейоміома матки, гіперплазія ендометрія, що мають загальні клінічні прояви, а саме – ХТБ, аномальну маткову кровотечу, порушення репродуктивної функції, а також висока частота онкологічної патології репродуктивних органів у жінок молодого віку вимагають цілісного підходу до ведення пацієнток і комплексного вирішення даної проблеми. **Мета дослідження:** вивчення проліферативної та запальної активності залозистого та стромального компонентів еутопічного ендометрія (ЕЕ), наявності у ньому нервових волокон як механізмів формування ХТБ при генітальному ендометріозі у поєднанні з іншими доброякісними гормонозалежними захворюваннями статевих органів.

**Матеріали та методи.** Обстежено 85 жінок з ХТБ, зумовленого генітальним ендометріозом, лейоміомою матки, гіперплазією ендометрія, хронічним сальпінгітом і оофоритом у різних поєднаннях, та 35 жінок групи порівняння з аналогічною гінекологічною патологією без ХТБ. З метою об'єктивізації больового синдрому використовували 10-бальну візуальну аналогову шкалу (ВАШ). Ехографію органів малого таза проводили апаратом Toshiba, Nemio17-рго. З метою вивчення молекулярних механізмів розвитку ХТБ визначали експресію ER, PGR, Ki-67, VEGF, COX-2 в ЕЕ імуногістохімічним методом.

**Результати.** Провідну больову роль при поєднанні гінекологічної патології відводили захворюванню, що має найбільш виражені аллогенні анатомо-структурні особливості, що було визначено у 1-й групі з вираженим ХТБ за ВАШ (7–10 балів) порівняно з 2-ю та 3-ю групами ( $p < 0,001$ ). Формування ХТБ підтверджується наявністю рангових кореляційних зв'язків між рівнем больового синдрому за ВАШ та ІГХ-характеристиками, достовірними прямими зв'язками середньої сили з ER (коефіцієнт рангової кореляції Спірмена –  $\rho = 0,58$ ;  $p < 0,001$ ), з PGR ( $\rho = 0,42$ ;  $p = 0,021$ ), з Ki-67 ( $\rho = 0,55$ ;  $p = 0,004$ ) та з COX-2 ( $\rho = 0,42$ ;  $p = 0,021$ ).

**Заключення.** На підставі проведених досліджень розширені уявлення про патогенез ХТБ при проліферативних захворюваннях статевих органів, що характеризується помірною експресією VEGF та високою експресією ER та PGR, Ki-67 та COX-2 і наявністю NF в ЕЕ. Це зумовлює розвиток ХТБ внаслідок досліджуваних критеріїв як окремо, так і в комбінації.

**Ключові слова:** хронічний тазовий біль, маркери морфогенезу, проліферативні захворювання статевих органів.

Хронічний тазовий біль (ХТБ), згідно з класифікацією хронічних больових синдромів Міжнародної асоціації з вивчення болю IASP (International Association of Study of Pain, версія 2012 року), є патологічним станом, що про-

являється постійним або циклічним болем у нижніх відділах живота і попереку не менше двох тижнів кожного місяця протягом 6 міс і більше [6, 11]. Тазовий біль – це біль у нижніх відділах живота і / або спини, і / або у ділянці таза. У Міжнародній класифікації хвороб 10-го перегляду (МКХ-10) термін «тазовий біль» зустрічається у класі XVIII «Симптоми, ознаки та відхилення від норми, виявлені при клінічних та лабораторних дослідженнях, не класифіковані в інших рубриках», у блоці R10-R20 (біль у ділянці таза і промежини; біль, локалізований в інших ділянках, нижній частині живота). Біль як явище, пов'язаний з жіночими статевими органами і менструальним циклом, виділений у МКХ-10 в окрему категорію, що включає овуляцію, дисменорею, диспареунію, синдром передменструального напруження, вагінізм, інші уточнені і не уточнені стани (клас XIV, N94).

ХТБ є однією з найбільш значущих медико-соціальних проблем у пацієнток із генітальним ендометріозом, лейоміомою матки, запальними захворюваннями придатків матки, спайковим процесом органів малого таза, що обмежує працездатність і соціальну активність жінок. Більшість гінекологічних захворювань існує протягом тривалого часу до встановлення діагнозу, тому і супутній тазовий біль має хронічний характер [1, 4, 5]. ХТБ може поділятися на такі варіанти:

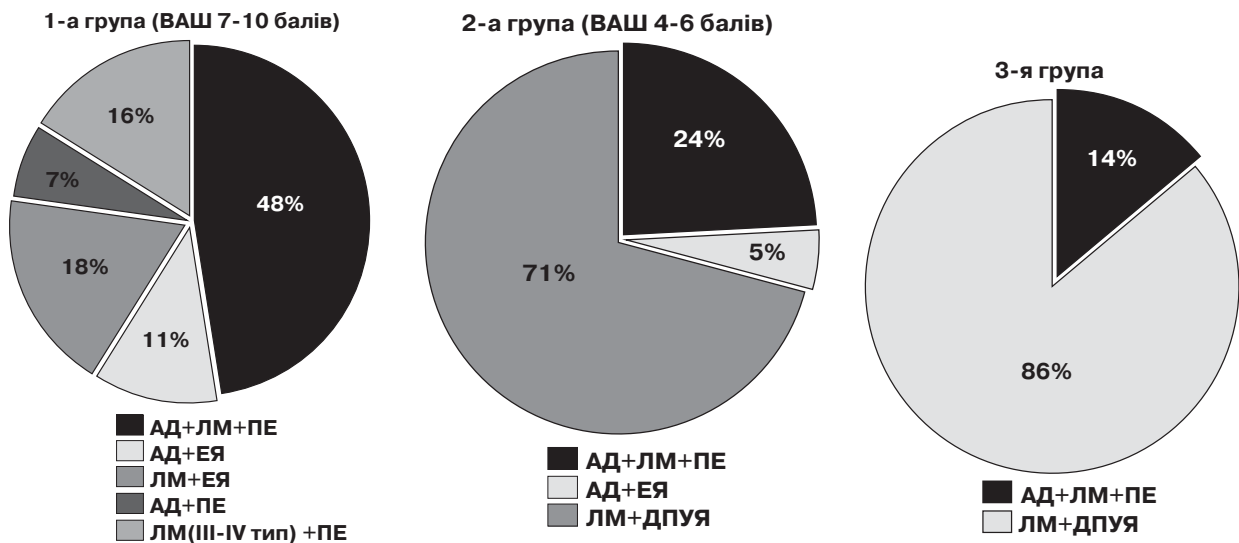
- 1) ХТБ, що супроводжує певні захворювання,
- 2) ХТБ за відсутності певних захворювань.

Для 1-го варіанта IASP запропоновано визначення «тазовий біль, пов'язаний з конкретним захворюванням»; для 2-го – «синдром ХТБ» [6]. Хронізація тазового болю призводить до порушень у системі регуляції больової чутливості, спричинює особливу форму «больової поведінки», зберігається навіть у разі усунення першопричини і супроводжується психоемоційними розладами, серед яких переважають тривожно-депресивні стани [2, 7].

Значна поширеність поєднаних доброякісних захворювань статевих органів у жінок репродуктивного віку, таких, як генітальний ендометріоз, лейоміоми матки, патологія ендометрія, що мають загальні клінічні прояви, а саме – ХТБ, аномальну маткову кровотечу (АМК), порушення репродуктивної функції, а також стабільно висока частота онкологічної патології репродуктивних органів у жінок молодого віку, що набуває більш агресивного перебігу і має незадовільний прогноз (Камінський В.В., 2018), вимагають цілісного підходу до ведення пацієнток і комплексного вирішення даної проблеми.

**Мета дослідження:** вивчення проліферативної та запальної активності залозистого та стромального компонентів еутопічного ендометрія (ЕЕ), наявності у ньому нервових волокон як механізмів формування ХТБ при генітальному ендометріозі у поєднанні з іншими доброякісними гормонозалежними захворюваннями статевих органів (ДГЗСО).





Мал. 1. Структура поєднаних ДГЗСО у тематичних групах з ХТБ (1-а і 2-а групи) і 3-й групі – порівняння, %

### МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Обстежено 120 жінок з поєднаними ДГЗСО (генітальний ендометріоз, лейоміома матки, гіперплазія ендометрія, хронічний сальпінгіт і оофорит) у різних поєднаннях. Визначено дві основні клінічні групи з ХТБ:

1-а група (n=44) – з тяжким больовим синдромом з оцінкою за ВАШ 7–10 балів,

2-а група (n=41) – з больовим синдромом помірної інтенсивності з оцінкою за ВАШ 4–6 балів,

3-я група – порівняння (n=35), без тазового болю.

Порівняльний розподіл на клінічні групи продемонстрував відсутність статистично значущих розбіжностей відповідно до наявності / відсутності ХТБ, за репродуктивним анамнезом та наявністю розбіжностей за віковими характеристиками, тривалістю захворювання ( $p \leq 0,005$ ).

Пацієнтки знаходилися на лікуванні у гінекологічному відділенні КЗ «Дніпровське клінічне об'єднання швидкої медичної допомоги» Дніпровської міської ради, що є клінічною базою кафедри акушерства, гінекології і перинатології ФПО ДЗ «Дніпропетровська медична академія». Під час проведення обстежень додержувалися біоетичних принципів; пацієнтки, яких було включено у загальну вибірку, надали письмову згоду щодо участі у дослідженні. Загальноклінічні методи дослідження проводили згідно з Наказами МОЗ України: № 582 від 15.12.2003 р. «Про затвердження клінічних протоколів з акушерської та гінекологічної допомоги»; № 417 від 15.07.2011 р. «Про організацію амбулаторної акушерсько-гінекологічної допомоги в Україні»; № 319 від 06.04.2016 р. «Про затвердження та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги при генітальному ендометріозі».

З метою об'єктивізації больового синдрому використовували 10-бальну візуальну аналогову шкалу (ВАШ). Ехографію органів малого таза, щитоподібної залози (за необхідності) проводили апаратом Toshiba, Nemio17-рго з використанням трансабдомінального конвексного датчика 3,0–5,0 МГц, у тому числі з функцією «тканинна гармоніка» при 4,6 і 5,0 МГц і вагінальним датчиком 7,5 МГц, енергетичного, імпульсно-хвильового доплера з кольорним доплерівським картуванням (КДК).

Морфологічний аналіз включав гістологічне дослідження мікропрепаратів еутопічного ендометрія (ЕЕ), забарвлених за стандартною методикою гематоксиліном і еозинном, та імуногістохімічне дослідження рецепторів естрогенів (ЕР), прогестерону (PGR), індексу проліферації (ІП) Ki-

67, циклооксигенази-2 (COX-2), васкулоендотеліального фактора росту (VEGF) (на зрізах товщиною 4 мкм відповідно до протоколів компанії-виробника ThermoScientific (TS), США), із використанням системи візуалізації Quanto та DAB Chromogen). Оцінювання гістологічної будови та одержаних імуногістохімічних реакцій проводили за допомогою мікроскопа LeicaDM 2000 при збільшенні 100, 400, 1000. Для маркерів ER ab-1 (клон sp1, TS, розведення 1:200), PGR (клон YR85, TS, розведення 1:200), Ki-67 (клон sp6, TS, розведення 1:250) як специфічну реакцію розцінювали коричневе ядерне забарвлення, для первинних антитіл VEGF ab-1 (поліклон, TS, розведення 1:800), COX-2 (клон sp21, TS, розведення 1:100), NF (DAKO Cytomation) – мембранне та/чи цитоплазматичне забарвлення залозистого компонента ендометрія. Характер експресії імуногістохімічних маркерів аналізували напівкількісним методом. Для Ki-67 підраховували відсоток клітин із специфічним забарвленням зі 100 клітин у не менш ніж 10 полях зору при збільшенні 400.

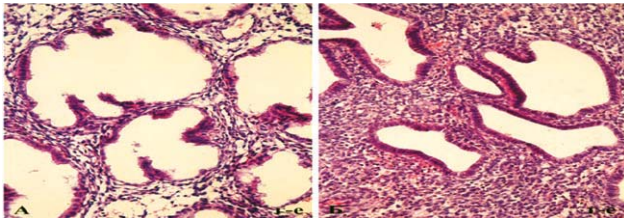
Проводили кореляційний аналіз з розрахунком коефіцієнтів рангової кореляції Спірмена ( $\rho$ ), лінійної кореляції Пірсона ( $r$ ); регресійний аналіз з розрахунком множинних ( $R$ ) і парціальних (часткових) коефіцієнтів кореляції ( $r$ ), коефіцієнтів детермінації ( $R^2$ ).

Для статистичного оброблення даних використовували варіаційні методи, параметричні та непараметричні методи статистики. Статистичне оброблення проводили за допомогою програмного забезпечення STATISTICA 6.1 (StatSoft Inc., серійний № AGAR909E415822FA) та програмного пакета MedCalc Statistical Software trial version 17.4. (MedCalc Software bvba, Ostend, Belgium; <https://www.medcalc.org>; 2017).

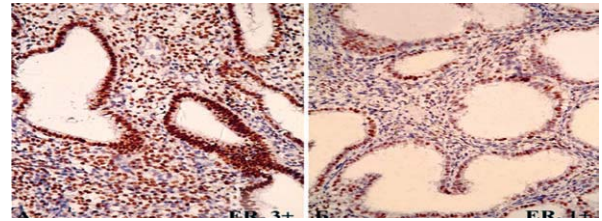
### РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Середній вік пацієнток 1-ї групи становив  $37,05 \pm 1,58$  року проти  $41,05 \pm 1,08$  року у 2-й групі та  $41,94 \pm 1,89$  року у 3-й групі. Переважання пацієнток вікової групи  $37,05 \pm 1,58$  року у 1-й групі порівняно з більш старшими жінками у 2-й та 3-й групах можна пояснити наявністю інтенсивного та прогресуючого перебігу ХТБ, у зв'язку з чим його активність проявлялася вже протягом раннього періоду (від 0,6 до 3 років), на відміну від пацієнток 2-ї та 3-ї груп, де симптоматика захворювань (порушення оваріально-менструального циклу, АМК, гіперпластичні процеси ендометрія, аденоміоз, лейоміома матки) проявляється здебільшого у пізньому репродуктивному віці.

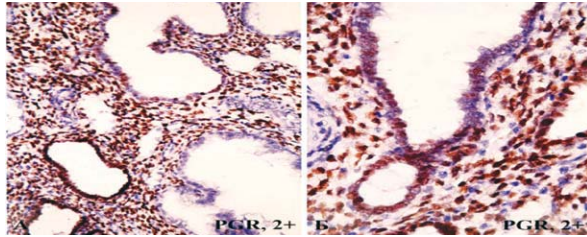




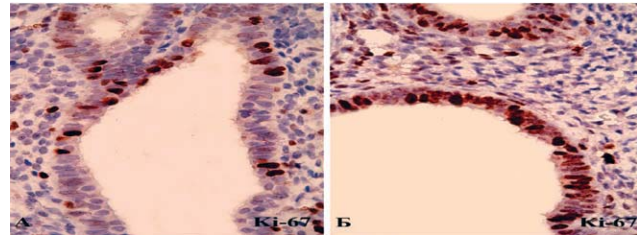
**Мал. 2. Випадки ЕЕ із гіперпластичними змінами, забарвлення гематоксином та еозином (×400):**  
**А – гіперплазія ендометрія без атипії;**  
**Б – порушення проліферації ендометрія**



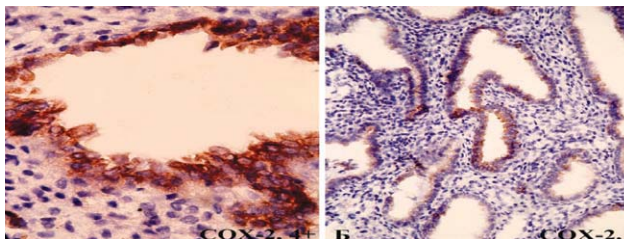
**Мал. 3. Експресія ER у випадках ЕЕ із гіперпластичними змінами, ІГХ-метод, додаткове забарвлення гематоксином (×400):** А – висока експресія ER у залозах (H>200);  
 Б – низька експресія ER у залозах (H<100)



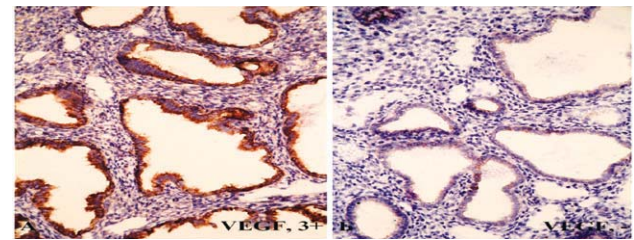
**Мал. 4. Експресія PGR у залозах у випадках ЕЕ із гіперпластичними змінами, ІГХ-метод, додаткове забарвлення гематоксином (×1000):**  
**А – висока проліферативна активність;**  
**Б – низька проліферативна активність**



**Мал. 5. Експресія Ki-67 у залозах та у стромі у випадках ЕЕ із гіперпластичними змінами, ІГХ-метод, додаткове забарвлення гематоксином (×400):** А – гетерогенний характер забарвлення залоз, низька проліферативна активність стромі; Б – гетерогенний характер забарвлення залоз, висока проліферативна активність



**Мал. 6. Експресія COX-2, ІГХ-метод, додаткове забарвлення гематоксином (×400):**  
**А – виражене мембранне та цитоплазматичне фарбування залоз ЕЕ (3+);** Б – негативна / слабопозитивна реакція (0)



**Мал. 7. Експресія VEGF, ІГХ-метод, додаткове забарвлення гематоксином (×1000):** А – помірно виражене, переважно, фарбування залоз ЕЕ (3+); Б – слабкої інтенсивності мембранне та цитоплазматичне фарбування залоз ЕЕ (1+)

Аналіз результатів обстеження хворих за частотою нозології згідно з МКХ-10 засвідчив, що у клінічних групах спостерігалися хворі на аденоміоз – N 80.0; ендометріоз яєчника – N 80.1; лейоміому матки – D 25.0, гіперплазію ендометрія без атипії (порушення проліферації) – N 85.0, доброякісні кісти яєчника – N 83.1, хронічний сальпінгіт, оофорит – N 70.1 у різних поєднаннях. Поєднання аденоміозу (АМ) з лейоміомою матки (ЛМ) і патологією ендометрія (ПЕ) (порушення проліферації / гіперплазія без атипії) найчастіше діагностували у 1-й групі – 47,70% порівняно з 2-ю групою – 24,35% та 3-ю групою – 14,29% ( $p<0,001$ ). Частота поєднання ендометріозу яєчників (ЕЯ) з АД та ЛМ спостерігалась відповідно у 11,36% та 18,18% жінок у 1-й групі проти 4,87% – у 2-й ( $p<0,001$ ). Вузлово-формна АМ та ЛМ тип III і IV (за клініко-ультразвуковою класифікацією ЛМ) у поєднанні з ПЕ спостерігалась у пацієнток 1-ї групи відповідно у 6,81% та у 15,9% жінок. Поєднання лейоміоми матки з іншими проліферативними захворюваннями статевих органів (гіперплазія ендометрія, доброякісні пухлинні утворення яєчників – ДПУЯ) визначали у 3-ї та 2-ї групах відповідно у 88,57% та 70,78% випадків (мал. 1).

Отже, провідну больову роль при поєднаній гінекологічній патології відводили захворюванню, що має найбільш виражені аллогенні анатомо-структурні особливості [7, 13], що було визначено у 1-й групі з вираженим ХТБ за ВАШ (7–10 балів).

Аналіз характеристики менструальної функції у пацієнток з ХТБ виявив порушення оваріально-менструального циклу за типом первинної дисменореї у 75% пацієнток та вторинної дисменореї – у 25% жінок у 1-й групі та відповідно у 34,14% та 36,58% – у 2-й групі порівняно з групою без тазового болю, де діагностували лише поодинокі випадки первинної дисменореї ( $p<0,01$ ). Частота АМК у 1-й групі визначена у 60,28% хворих; у 2-й групі – у 58,53% та 3-й групі – у 48,57%. Випадки гіперплазії ендометрія (без атипії) за даними патоморфологічного дослідження визначено у 1-й групі – 52,27%, у 2-й групі – 51,20%, у 3-й групі – 20,0%.

Аналіз стану порушення репродуктивної функції засвідчив, що за частотою випадків первинної, вторинної безплідності та невиношування вагітності переважали пацієнтки основних груп – 34,11% порівняно з жінками без тазового болю – 25,71%.

З метою визначення патогенетичних механізмів ХТБ, зумовленого поєднаними проліферативними захворюваннями статевих органів, було вивчено молекулярно-біологічні особливості ЕЕ. Для визначення експресії рецепторів стероїдних гормонів та біомаркерів шляхом проведення імуногістохімічних досліджень із загальної кількості обстежених жінок ( $n=120$ ) методом випадкової вибірки за основними параметрами (віком, особливостями гінекологічного та соматичного анамнезу тощо) відібрано 30 жінок з трьох груп. Це забезпечило отримання кватної репрезентативної вибірки для про-



ведення додаткових ресурсовитратних досліджень. Серед досліджуваних 30 спостережень пацієнток з ХТБ з поєднаними гіперпроліферативними захворюваннями статевих органів (АМ+ЛМ+ПЕ) визначили 19 (63,33%) випадків із гіперплазією без атипії та 11 (37,77%) випадків із порушеною проліферацією ендометрія, спираючись на діагностичні критерії класифікації пухлин та передпухлинних процесів ендометрія ВООЗ (мал. 2).

Серед них на користь гіперплазії без атипії свідчать:

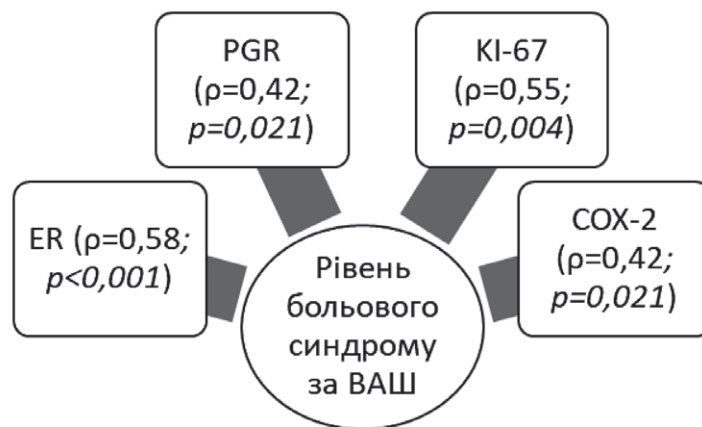
- збільшення кількості залоз зі змінним залозисто-стромальним співвідношенням більш ніж 1:1,
- різний розмір та форма залоз із різною кількістю стромы між ними,
- ущільнення залоз із формуванням скупчень «back-to-back»,
- w-епітелій – стратифікований залозистий із частими фігурами мітозу.

Головною диференційно-діагностичною рисою порушеної проліферації ендометрія є збереження залозисто-стромального співвідношення менш ніж 1:1. Експресії ER у залозах ЕЕ був притаманний гетерогенний характер (див. мал. 2), що включає два варіанти. По-перше, спостерігався різний відсоток позитивних епітеліальних клітин при різній тяжкості ХТБ. По-друге, за умови наявності коричневого фарбування практично у всіх ядрах зафіксовано різні значення H-score – від 128 до 239 (92% та 96% відповідно), що істотно відрізняються та належать до різних груп із помірним (ВАШ 4–6 балів) та високим (ВАШ 7–10 балів) визначеннями болювого синдрому. Щодо експресії ER у стромі, то можна зазначити суттєву перевагу у більшості спостережень (20 із 30 випадків – 66,67%) H-score у залозах порівняно зі стромою ( $p=0,002$ ). Також не встановлено статистично значущої залежності між рівнем за ВАШ та експресією ER у стромі;  $p>0,05$  (мал. 3).

Однією з головних характеристик експресії PGR у залозах ЕЕ було подібне співвідношення із розподіленням за експресією ER, у тому числі і наявність гетерогенного її характеру за обома варіантами (мал. 4).

Частка помірної експресії PGR у залозах ЕЕ найбільша як серед загального числа обстежених (53,33%), так і серед жінок з різною вираженістю болювого синдрому: 50,0% при низькому та високому рівні за ВАШ та 58,33% – при помірному. Статистично значущих розбіжностей у структурі розподілення експресії PGR у залозах ЕЕ обстежених жінок з ХТБ не визначено ( $p>0,05$ ). Як і для ER, у PGR наявний середній асоціативний зв'язок з оцінками рівня за ВАШ ( $V=0,32$ ).

Головною відмінністю між експресією антигенов до рецепторів стероїдних гормонів є реакція стромы. Якщо для ER відзначено у більшості випадків значну різницю між індексом H-score залоз та стромы на користь перших, то експресія PGR характеризувалась відсутністю такої переваги. Експресія у стромі була суттєво (більше 10,0%, що відповідає характеристиці середньої фази проліферації) меншою від цього показника у залозах у 30,0%, приблизно відповідала йому – у 14 випадках з 30 (46,67%) та була більшою – у 7 випадках з 30 (23,33%). Отже, спираючись на дані порівняльного аналізу, можна зазначити, що фактором для поширення ендометрія поза внутрішній шар міометрія є функціональна активність на ER залоз та PGR як залоз, так і стромы відносно рівню мірою. Тому з цих позицій у патогенезі ендометріозу найбільш переконливою теорією є концепція інвагінації базального ендометрія у міометрій внаслідок дисфункції ендометрій-міометрального інтерфейсу [9]. Процесу інвагінації ендометріальної тканини значно сприяють порушення молекулярних механізмів апоптозу, проліферації, неангіогенезу та експресії матриксних металопротеїназ [13].



Мал. 8. Кореляційні зв'язки між рівнем болювого синдрому за ВАШ та ІГХ-характеристиками (за ранговим коефіцієнтом кореляції Спірмена –  $\rho$ )

Щодо проліферативної активності стромы, також спостерігалася вогнищева більша експресія. Так, мінімальне та максимальне значення Ki-67 у стромі ЕЕ становило від 2,0% до 21,0%, середній рівень –  $9,24 \pm 0,94$  (4,72)%. Середні значення Ki-67 у залозах були достовірно вищими ( $p=0,019$ ) і становили  $12,27 \pm 0,98$  (4,98)%. Необхідно підкреслити, що випадки із найвищими показниками Ki-67 у стромі мали найвищі значення й ПП залоз (мал. 5). Хоча у трьох (10,0%) випадках спостерігалася більша проліферативна активність стромы, ніж залозистого епітелію. Це підтверджується наявністю прямого середньої сили кореляційного зв'язку між рівнями Ki-67 у залозах та у стромі ( $r=0,62$ ;  $p=0,001$ ).

Більшість спостережень з ПП більше 20,0% у залозах характеризувались високим показником за ВАШ – 66,67%. Проте справедливим буде вказати на наявність спостережень із високим рівнем болювого синдрому та низьким показником Ki-67 – 16,67%. Щодо стромы досліджуваного ЕЕ, можна зазначити такі самі особливості експресії показника проліферативної активності. Отже, існує пряма залежність: чим більше значення Ki-67, тим більше рівень болювого синдрому за ВАШ за умови наявності АМ. Цей зв'язок було підтверджено статистично як пряма середньої сили залежність ( $r=0,60$ ;  $p=0,002$ ) для залоз, тоді як для ПП стромы та ВАШ статистично значущих зв'язків не встановлено ( $r=0,36$ ;  $p>0,05$ ).

COX-2 є індукованим ферментом, що бере участь у багатьох клітинних процесах, серед яких: взаємодія клітин із факторами росту, пухлинними промоторами та цитокінами [8, 14]. Проте у цьому дослідженні переважно цікавило наступне: збільшення концентрації цього ензиму як результату стимуляції цитокинів пояснює його роль у продукції простагландинів. З огляду на це вивчення експресії COX-2 у залозах ЕЕ представляло інтерес як дослідження однієї з ланок регуляції імунної відповіді та утворення вогнища хронічного запалення [14]. У більшій частині досліджуваних спостережень із верифікованим ХТБ відзначали помірно виражену (3+) та виражену (4+) експресію COX-2 у залозистому епітелії – 60,0%. У групі з високим рівнем болювого синдрому за ВАШ фіксували найбільшу кількість випадків з вираженою реакцією біомаркера (57,14%). У групі помірного рівня болю 50,0% припадає на слабопозитивну реакцію, а 16,67% – на помірно позитивну реакцію експресії COX-2. При незначному болювому синдромі половину спостережень становили випадки негативної / слабопозитивної реакції (1+) біомаркера (мал. 6).

Наявність залежності між оцінкою за ВАШ та характером забарвлення на COX-2 підтверджується відносно сильним асоціативним зв'язком між ними ( $V=0,44$ ).



Наступним імуногістохімічним показником вивчали VEGF – маркер, що є гомодимерним глікопротеїном та, визначаючи фіксовані на мембрані та у цитоплазмі клітинні фактори росту ендотелію, бере участь в ангіогенезі [3]. У даному дослідженні визначали роль ангіогенезу як імовірного показника впливу на ХТБ (мал. 7). Було виявлено, що виражена реакція була характерною для 42,86% випадків із високим рівнем за ВАШ, тоді як у групі із помірним рівнем за ВАШ найбільшу частку становили випадки з помірно позитивною реакцією із VEGF – 58,33%.

У групі з низьким рівнем больового синдрому за ВАШ найбільшу частку становила помірно позитивна реакція (3+), що відповідала ( $p=0,632$ ) структурі розподілення маркера в інших групах та серед усіх обстежених, де спостерігається зміщення у бік помірно позитивної (див. мал. 7) та вираженої реакції, – 70,0%.

Відзначається відсутність статистично значущих розбіжностей у структурі розподілення експресії VEGF у ЕЕ ( $p>0,05$ ) та наявність середнього асоціативного зв'язку маркера з оцінками рівня за ВАШ ( $V=0,35$ ). Отримані дані співпадають з даними інших дослідників [10], що свідчать про те, що симптоми тазового болю при АМ у поєднанні з ДГЗСО не корелюють з клітинною експресією VEGF.

Останнім ІГХ-критерієм було визначення нейрофіламентів (NF) у ЕЕ. Спираючись на опубліковані результати значення морфофункціонального стану ЕЕ для формування центральної сенситизації без наявного зв'язку із периферійною стимуляцією, метою було довести можливість формування «нейронального спраутінга» у ЕЕ як однієї з причин змін у корі головного мозку. Отримані результати виявили лише поодинокі нервові волокна із експресією NF у більш ніж 5% клітин у ЕЕ. Через незначну кількість спостережень не можна було розподілити їх за критерієм рівня за ВАШ, але були визначені високі показники ER, помірно високі значення RGR, підвищена вогнищева експресія Ki-67 та COX-2 (3+). Такі особливості свідчать на користь теорії залучення ЕЕ до формування центральної сенситизації під час розвитку синдрому ХТБ при проліферативних захворюваннях статевих органів.

Отже, у більшості випадків експресія ER зі значенням H-score більше 200 асоціюється із вираженим больовим синдромом, а H-score від 100 до 200 – із помірно вираженим больовим синдромом за ВАШ. У половині випадків із незначною кількістю рецепторів до естрогену у залозах ендометрія

(H-score<100) скарги на біль були відсутні чи мали несуттєвий характер. Якщо для ER визначали у більшості випадків значну різницю між індексом H-score залоз та строми на користь перших, то експресія PGR характеризувалась відсутністю такої переваги.

Спираючись на дані порівняльного аналізу, можна констатувати, що фактором для поширення ендометрія поза внутрішній шар міометрія є функціональна активація на PGR, як залоз, так і строми відносно рівною мірою. Також необхідно відзначити пряму залежність: чим більше значення Ki-67, тим більше рівень больового синдрому за ВАШ за умови наявності АМ у поєднанні з іншими ДГЗСО. Цей зв'язок було підтверджено статистично як пряма середньої сили залежність ( $r=0,60$ ;  $p=0,002$ ) для залоз, тоді як для П строми та ВАШ статистично значущих зв'язків не встановлено ( $r=0,36$ ;  $p>0,05$ ).

У більшій частині досліджуваних спостережень із верифікованим ХТБ відзначали помірно виражену (3+) та виражену (4+) експресію COX-2 у залозистому епітелії – 60,0% випадків. Але головним висновком аналізу експресії даного маркера та рівня за ВАШ є статистично верифікована пряма помірної сили залежність між ними ( $p=0,42$ ;  $p=0,020$ ), тобто визначення помірного та високого рівня експресії COX-2 відповідало переважно високому рівню за ВАШ (мал. 8).

## ВИСНОВКИ

На підставі проведених досліджень розширені уявлення про патогенез хронічного тазового болю (ХТБ) при проліферативних захворюваннях статевих органів, що характеризується помірною експресією VEGF та високою експресією ER та PGR, Ki-67 та COX-2 і наявністю NF у ЕЕ. Це зумовлює розвиток ХТБ внаслідок досліджуваних критеріїв як окремо, так і в комбінації і підтверджено достовірними прямими кореляційними зв'язками середньої сили. Провідна больова роль при поєднаній гінекологічній патології відводилася захворюванню, що має найбільш виражені аллогенні анатомо-структурні особливості.

**Перспективи подальших досліджень.** Під час обстеження пацієнток з ХТБ, зумовленого поєднаною проліферативною патологією статевих органів, обґрунтована доцільність розширення діагностичного алгоритму з визначенням імуногістотипу еутопічного ендометрія для визначення персоналізованої терапії цього поширеного контингенту хворих.

## Клинико-морфологическая характеристика хронической тазовой боли у пациенток с гиперпролиферативными заболеваниями половых органов

Л.П. Грек, З.М. Дубоссарская

Хроническая тазовая боль (ХТБ) является одной из наиболее значимых медико-социальных проблем. Большая распространенность сочетанных доброкачественных заболеваний половых органов у женщин репродуктивного возраста, таких, как генитальный эндометриоз, лейомиома матки, гиперплазия эндометрия, имеющих общие клинические проявления, а именно – ХТБ, аномальные маточные кровотечения, нарушение репродуктивной функции, а также высокая частота онкологической патологии репродуктивных органов у женщин молодого возраста требуют целостного подхода к ведению таких пациенток и комплексного решения данной проблемы.

**Цель исследования:** изучение пролиферативной и воспалительной активности железистого и стромального компонентов еутопического эндометрия (ЭЭ), наличия в нем нервных волокон как механизмов формирования ХТБ при генитальном эндометриозе в сочетании с другими доброкачественными гормонозависимыми заболеваниями половых органов.

**Материалы и методы.** Обследовано 85 женщин с ХТБ, обусловленной генитальным эндометриозом, лейомиомой матки, гиперплазией эндометрия, хроническим сальпингитом и оофоритом в различных сочетаниях, и 35 женщин группы сравнения с аналогич-

ной гинекологической патологией без ХТБ. С целью объективизации болевого синдрома использовали 10-балльную визуальную аналоговую шкалу (ВАШ).

Эхографию органов малого таза проводили аппаратом Toshiba, Nemio17-pro. С целью изучения молекулярных механизмов развития ХТБ определяли экспрессию ER, PGR, Ki-67, VEGF, COX-2, NF в ЭЭ иммуногистохимическим (ИГХ) методом.

**Результаты.** Основная болевая роль при сочетанной гинекологической патологии принадлежит заболеванию с выраженными аллогенными анатомо-структурными особенностями, что имело место в 1-й клинической группе в сравнении со 2-й и 3-й группами ( $p<0,001$ ). Формирование ХТБ подтверждается наличием ранговых корреляционных связей между уровнем болевого синдрома по ВАШ и ИГХ-характеристиками, достоверными прямыми связями средней силы с ER (коэффициент ранговой корреляции Спирмена –  $p=0,58$ ;  $p<0,001$ ), с PGR ( $p=0,42$ ;  $p=0,021$ ), с Ki-67 ( $p=0,55$ ;  $p=0,004$ ) и с COX-2 ( $p=0,42$ ;  $p=0,021$ ).

**Заключение.** На основании проведенных исследований расширены представления о патогенезе ХТБ при пролиферативных заболеваниях половых органов, что характеризуется умеренной экспрессией VEGF, высокой экспрессией ER и PGR, Ki-67 и COX-2, наличием NF в ЭЭ. Это обуславливает развитие ХТБ вследствие исследуемых критериев как в отдельности, так и в комбинации.

**Ключевые слова:** хроническая тазовая боль, пролиферативные заболевания половых органов, маркеры морфогенеза.



**Clinical and morphological characteristics of chronic pelvic pain in patients with hyperproliferative diseases of the genitals**  
**L.P. Grek, Z.M. Dubossarskaya**

Chronic pelvic pain is one of the most significant medical and social problems. The high prevalence of concomitant benign genital diseases in women of reproductive age are genal endometriosis, uterine fibroids, endometrial hyperplasia with common clinical manifestations, namely chronic pelvic pain, abnormal uterine bleeding, impaired reproductive function, and a high frequency of cancer pathology of the reproductive organs in young age that require a holistic approach to patient management and comprehensive problem solving.

**The objective:** to investigate the proliferative and inflammatory activity of the glandular and stromal components of the eutopic endometrium (EE), the presence of nerve fibers in it as mechanisms for the formation of CPP in genal endometriosis in combination with other benign hormonally dependent diseases of the genitals

**Materials and methods.** The study involved 85 women with chronic pelvic pain due to genal endometriosis, uterine leiomyoma, endometrial hyperplasia, chronic salpingitis and oophoritis in various combinations, and 35 women by the comparison group with similar gynecological pathology without CPP. In order to objectify

pain syndrome, a 10-point visual analogue scale (VAS) was used. Echography of the pelvic organs, the thyroid gland (if necessary) was performed by the Toshiba, Nemio17-pro apparatus. In order to study the molecular mechanisms of the development of CPP, the expression of ER, PGR, Ki-67, VEGF, COX-2, NF in the eutopic endometrium was determined by immunohistochemistry.

**Results.** The leading painful role in combined gynecological pathology was assigned to diseases in clinical group 1, which had the most pronounced algogenic anatomical and structural features. Formation of CPP is confirmed by the presence of rank correlations between the level of pain syndrome in VAS and immunohistochemistry characteristics with reliable direct connections of average strength with the ER (Spearman's coefficient of correlation  $\rho=0.58$ ;  $p<0.001$ ), with PGR ( $\rho=0.42$ ;  $p=0.021$ ), with Ki-67 ( $\rho=0.55$ ;  $p=0.004$ ) and with COX-2 ( $\rho=0.42$ ;  $p=0.021$ ).

**Conclusions.** The concept of the pathogenesis of CPP in proliferative genital diseases has been expanded. It is characterized by moderate expression of VEGF, high expression of ER and PGR, Ki-67 and COX-2, with NF in EE; which determines the development of CPP by the criteria being studied, both individually and in combination.

**Key words:** chronic pelvic pain, proliferative diseases of the genitals, morphogenesis markers.

**Сведения об авторах**

**Грек Людмила Прокофьевна** – Кафедра семейной медицины ФПО ГУ «Днепропетровская медицинская академия» МЗ Украины, 49000, г. Днепр, ул. Вернадского, 9; тел.: (067) 915-54-47. E-mail: Mila\_Grek@3g.ua  
<http://orcid.org/0000-0003-4650-547X>

**Дубоссарская Зинаида Михайловна** – Кафедра семейной медицины ФПО ГУ «Днепропетровская медицинская академия» МЗ Украины, 49000, г. Днепр, ул. Вернадского, 9

**СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ**

- Кузнецова И.В. Хроническая тазовая боль – женская проблема / И.В. Кузнецова // Гинекология. – 2017. – № 3. – С. 62–67.
- Стеняева Н.Н. Хроническая тазовая боль: психосоматические аспекты / Н.Н. Стеняева, И.А. Аполихина // Consilium Medicum. – 2012. – № 6. – С. 19–20.
- Оразов М.Р. Некоторые механизмы, предопределяющие стимуляцию роста сосудов и нервов у пациенток с аденомиозом / М.Р. Оразов, А.В. Чайка, Е.Н. Носенко // Матеріали Міжнародної науково-практичної конф. «Пріоритети сучасної медицини: теорія і практика». – Одеса: Міжнародний гуманітарний університет, 2015. – С. 79–82.
- Чернуха Г.Е. Эндометриоз и хроническая тазовая боль: причины и последствия / Г.Е. Чернуха // Проблемы репродукции. – 2011. – № 5. – С. 83–86.
- Яроцкая Е.Л. Тазовые боли у женщин: вопросы диагностики и лечения / Е.Л. Яроцкая // Consilium Medicum. – 2016. – № 6. – С. 82–86.
- A classification of chronic pain for International Classification of Diseases (ICD-11) Pain. 2015 Jun; 156(6): 1003–1007. doi: 10.1097/j.pain.000000000000160
- Cheong Y. Chronic pelvic pain: aetiology and therapy / Y. Cheong, R. William Stones. // Best Pract. Res. Clin. Obstet. Gynaecol. – 2006. – № 20. – P. 695–711.
- Expression of COX-2 and PGE synthase and synthesis of PGE(2) in endometrial adenocarcinoma: a possible autocrine/paracrine regulation of neoplastic cell function via EP2/EP4 receptors / H.N. Jabbar, S.A. Milne, A.R. Williams [et al.] // Br J Cancer. – 2001. – Vol. 85, № 7. – P. 1023–31.
- Ferenczy A. Pathophysiology of adenomyosis / J. Ferenczy // Hum Reprod Update. – 1998. – № 4 (4). – P. 312–22.
- Garcia-Manero M. Vascular endothelial growth factor (VEGF) and ovarian endometriosis: correlation between VEGF serum levels, VEGF cellular expression, and pelvic pain / M. Garcia-Manero, J.L. Alcazar, G. Toledo // Fertil Steril. – 2007. – Vol. 88, № 2. – P. 777–782.
- Merskey H. and Bogduk N. (1994) Classification of Chronic Pain. 2nd Edition, IASP Task Force on Taxonomy. IASP Press, Seattle. <http://www.iasp-pain.org/Education/content.aspx?ItemNumber=1698276>
- Reduced T-cell and dendritic cell function is related to cyclooxygenase-2 overexpression and prostaglandin E2 secretion in patients with breast cancer / B.A. Pockaj, G.D. Basu, L.B. Pathangey [et al.] // Ann Surg Oncol. – 2004. – Vol. 11, № 3. – P. 328–39.
- The enigmatic uterine junctional zone: the missing link between reproductive disorders and major obstetrical disorders? / I. Brosens, I. Derwig, J. Brosens [et al.] // Hum Reprod. – 2010. – Vol. 25, № 3. – P. 569–74. 341.
- Up-regulation of cyclooxygenase 2 gene expression in human colorectal adenomas and adenocarcinomas / C.E. Eberhart, R.J. Coffey, A. Radhika [et al.] // Gastroenterology. – 1994. – Vol. 107, № 4. – P. 1183–8.

Статья поступила в редакцию 01.02.2019



# Оптимізація лікування та профілактики рецидивів бактеріального вагінозу і вагінального кандидозу у жінок репродуктивного віку

О.В. Васильків<sup>1</sup>, О.Г. Горбатюк<sup>1</sup>, А.П. Григоренко<sup>1</sup>, А.С. Шатковська<sup>1</sup>, В.О. Медведєва<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова

<sup>2</sup>Хмельницький державний перинатальний центр

У статті висвітлено питання оптимізації лікування бактеріального вагінозу (БВ) та вагінального кандидозу (ВК) у жінок репродуктивного віку. Проведено порівняння результатів застосування препарату Гексикон у жінок з БВ та ВК під час менструації та протягом решти днів менструального циклу. Доведено достовірно високу ефективність використання препарату Гексикон для лікування та профілактики рецидивів БВ та ВК, починаючи з першого дня менструального циклу, тобто під час менструації.

**Ключові слова:** бактеріальний вагіноз, вагінальний кандидоз, Гексикон.

Інфекційно-запальні захворювання статевих органів у жінок репродуктивного віку посідають провідне місце у структурі гінекологічних захворювань. Одними із найбільш поширених серед них залишаються бактеріальний вагіноз (БВ) та вагінальний кандидоз (ВК). Їхня частота, за даними сучасних авторів, коливається у межах від 12 до 80% [1, 3]. Розвиток БВ пов'язаний з порушенням біоценозу піхви та характеризується заміщенням дефіциту лактобактерій умовно-патогенними мікроорганізмами. Основними причинами виникнення порушень мікроекології піхви вважають:

- гормональні зміни під час статевого дозрівання, вагітності, пологів, абортів;
- нейроендокринні захворювання, гіпотиреоз, цукровий діабет;
- порушення у системі місцевого імунітету;
- використання тампонів, сперміцидів;
- часті надмірні піхвові зрошення та спринцювання;
- зміну статевого партнера;
- використання піхвових таблеток широкого спектра дії;
- терапію антибіотиками, цитостатиками, кортикостероїдами, протівірусними препаратами [4, 6].

БВ виникає за наявності взаємопов'язаних та взаємозумовлених феноменів: інфекційного чинника, лужної реакції піхвового вмісту та зниження концентрації лактобацил [8]. Унаслідок підвищення рН створюються більш комфортні умови для розмноження анаеробних мікроорганізмів. Ризик виникнення дисбіотичних порушень особливо високий під час менструацій, оскільки саме тоді відбувається залуження вагінального середовища та зниження концентрації глікогену. Доведено, що у цей період на тлі зменшення концентрації лактобацилярної флори та підвищення рН вагінального секрету значно зростає частота виділення з піхви умовно-патогенної флори [9, 11]. Тому клінічна маніфестація БВ та ВК спостерігається відразу по завершенню менструації.

На сьогодні для встановлення діагнозу «Бактеріальний вагіноз» використовують критерії Амсея (R. Amsel) та шкалу Ньюджента (Nugent).

Згідно з рекомендаціями, запропонованими Р. Амсе-лем, БВ діагностують за наявності трьох із чотирьох критеріїв (це вважається «золотим діагностичним стандартом»):

- 1) гомогенні виділення з піхви;
- 2) рН вагінальних виділень > 4,5;
- 3) позитивний амінний тест;
- 4) наявність «ключових» клітин у мазках.

Бальна діагностична система Ньюджента полягає у підрахунку у забарвленому за Грамом мазку бактерій певного характерного забарвлення та морфології, що відповідає лактобактеріям, гарднерелам та мобілукусу. Згідно із системою Ньюджента, вагінальні мазки оцінюють за 10-бальною шкалою на підставі наявності або відсутності різних бактеріальних морфотипів [9, 12]:

- 1) число балів від 0 до 3 свідчить про перевагу нормальної грампозитивної мікрофлори (грампозитивні бацили, що мають схожість з *Lactobacillus*);
- 2) 4–6 балів – проміжний стан (разом із *Lactobacillus* наявні дрібні грамнегативні та грамваріабельні прямі та вигнуті палички – *Bacteroides*, *Gardnerella*, *Mobiluncus*);
- 3) 7–10 балів – наявність БВ (колонізація патогенними мікроорганізмами за відсутності *Lactobacillus*).

Система Ньюджента вважається більш чутливим тестом діагностики БВ та використовується разом із критеріями Амсея [9,12].

Зазвичай під час лікування БВ застосовують двоетапну схему терапії, принципом якої є пригнічення патогенної флори антибактеріальними препаратами з подальшим відновленням вагінальної мікрофлори пробіотиками [2, 7]. Під час використання антибактеріальних препаратів знищуються не лише патогенні бактерії, але й уся нормальна мікрофлора піхви. Застосування препаратів біфідо- і лактобактерій при цьому не дуже покращує ситуацію. Частота рецидивів БВ через 3–6 міс після лікування становить 15–30%, а протягом першого року рецидиви можливі у 50–70% пацієнток [13].

Тому все частіше рекомендують місцеве лікування. Антимікробний препарат для лікування БВ та ВК має бути високоефективним щодо основних збудників запальних захворювань органів малого таза та мінімально впливати на власну лактобацилярну флору піхви.

Для лікування БВ та профілактики його рецидивів ми використовували препарат у формі вагінальних супозиторіїв, кожний з яких містить діючу речовину хлоргексидину біглюконат (16 мг). Препарат високоефективний щодо грампозитивних і грамнегативних бактерій, включаючи *Treponema pallidum*, *Chlamidia spp.*, *Ureaplasma spp.*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Gardnerella vaginalis*, *Bacteroides fragilis*, *Escherichia coli*, *Staphylococcus spp.*, *Streptococcus spp.*, дріжджі, гриби роду *Candida*, дерматофіти, прості (*Trichomonas vaginalis*).

**Мета дослідження:** оптимізація лікування і профілактики рецидивів БВ та ВК у жінок репродуктивного віку



шляхом застосування препарату Гексикон під час менструації.

### МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Під спостереженням знаходились 50 жінок молодого репродуктивного віку з діагностованим БВ. З них до основної групи включено 27 жінок, до групи порівняння – 23 жінки. До контрольної групи увійшли 22 пацієнтки з нормальною мікрофлорою піхви такого самого віку.

Жінкам основної групи запропоноване лікування препаратом Гексикон по 1 вагінальному супозиторию з першого дня менструації на ніч протягом 10 днів.

Пацієнтки групи порівняння застосовували Гексикон протягом 10 днів по 1 вагінальному супозиторию на ніч з перервою на період менструації.

Діагноз БВ встановлювали за критеріями Амсея (фіксація 3 ознак з 4):

- 1) наявність під час об'єктивного обстеження гомогенних вагінальних виділень з неприємним запахом гнилої риби;
- 2) рН виділень з піхви більше 4,5;
- 3) наявність «ключових» клітин у мазках вагінальних виділень, забарвлених за Грамом;
- 4) позитивний амінний тест з 10% розчином КОН.

Вагінальні мазки оцінювали за 10-бальною системою Ньюджента.

Оцінювання ефективності терапії проводили за наявності клініки та ознак БВ у лабораторних дослідженнях піхвового вмісту до та після лікування за наступними критеріями:

- висока ефективність – повна нормалізація характеру виділень з піхви чи зменшення їхньої кількості біль-

ше ніж на 70%; рН піхви 3,7–4,4; негативний амінний тест; відсутність «ключових» клітин у мазку; відсутність рецидиву БВ протягом 6 міс після лікування;

- помірна ефективність – зменшення кількості виділень з піхви на 50–70%; рН піхви 4,4–5,0; негативний амінний тест; одиничні «ключові» клітини у мазку;
- низька ефективність – відсутність достовірних змін більшості досліджуваних показників через 1 міс після завершення курсу лікування.

Обчислення результатів здійснювали методами варіативної статистики [5]. Порівняння кількісних даних двох зв'язаних груп (до та після лікування) здійснювали за допомогою критерію Стьюдента для парних виборок. Відмінності визнавали достовірними при рівнях значущості  $p < 0,05$ .

### РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Усі жінки були віком від 18 до 30 років. Середній вік пацієнток основної групи становив  $24,3 \pm 2,4$  року, у групі порівняння –  $23,8 \pm 2,7$  року та  $24,1 \pm 2,5$  року – у групі контролю. Акушерський анамнез: 12 (44,4%) пацієнток основної групи, 9 (39,1%) – групи порівняння та 8 (36,4%) жінок контрольної групи мали 1 пологу; 3 (11,1%) жінки основної групи, 2 (8,7%) – групи порівняння та 2 (9,1%) пацієнтки контролю мали 2 пологи. Аналіз гінекологічного анамнезу засвідчив, що 16 (59,3%) жінок основної групи та 13 (56,5%) пацієнток групи порівняння мали у минулому патологічні виділення з піхви та отримували лікування.

На свербіж та печіння у піхві скаржились 12 (44,4%) пацієнток основної групи та 10 (43,5%) жінок групи порівняння (табл. 1).

Таблиця 1

Клініко-лабораторні показники БВ в обстежуваних жінок до лікування, n (%)

Показник	Основна група (1), n=27	Група порівняння (2), n=23	Контрольна група (3), n=22	$P_{1-2}$	$P_{1-3}$	$P_{2-3}$
Свербіж та печіння у піхві	12 (44,4)	10 (43,5)	0 (0,0)	$>0,05$	$<0,05$	$<0,05$
Виділення з піхви:						
- незначні	15 (55,6)	13 (56,5)	2 (9,1)	$>0,05$	$<0,05$	$<0,05$
- значні	12 (44,4)	10 (43,5)	0 (0,0)	$>0,05$	$<0,05$	$<0,05$
Амінний тест:						
- негативний	3 (11,1)	2 (8,7)	0 (0,0)	$>0,05$	$<0,05$	$<0,05$
- позитивний	24 (88,9)	21 (91,3)	0 (0,0)	$>0,05$	$<0,05$	$<0,05$
рН виділень з піхви:						
- менше 4,4	3 (11,1)	2 (8,6)	9 (40,9)	$>0,05$	$<0,05$	$<0,05$
- 4,5-5	13 (48,1)	11 (47,9)	12 (54,5)	$>0,05$	$>0,05$	$>0,05$
- більше 5	11 (40,8)	10 (43,5)	1 (4,5)	$>0,05$	$<0,05$	$<0,05$
«Ключові» клітини у мазку:						
- відсутні	1 (3,7)	1 (4,3)	0 (0,0)	$>0,05$	$<0,05$	$<0,05$
- незначна кількість	17 (63,0)	13 (56,5)	0 (0,0)	$>0,05$	$<0,05$	$<0,05$
- значна кількість	9 (33,3)	9 (39,1)	0 (0,0)	$>0,05$	$<0,05$	$<0,05$
Вагінальний мазок за Ньюджентом:						
- Нормоценоз (0–3 бала)	0 (0,0)	0 (0,0)	20 (90,9)	$>0,05$	$<0,05$	$<0,05$
- Проміжний тип мазка (4–6 балів)	5 (18,5)	5 (21,7)	2 (9,1)	$>0,05$	$<0,05$	$<0,05$
- БВ (7–10 балів)	22 (81,5)	18 (78,3)	0 (0,0)	$>0,05$	$<0,05$	$<0,05$
Lactobacillus spp., КУО/мл:						
- $<1 \times 10^2$	23 (85,2)	19 (82,6)	0 (0,0)	$>0,05$	$<0,05$	$<0,05$
- $1 \times 10^2 - 1 \times 10^7$	4 (14,8)	4 (17,4)	2 (9,1)	$>0,05$	$>0,05$	$>0,05$
- $>10^7$	0 (0,0)	0 (0,0)	20 (90,9)	$>0,05$	$<0,05$	$<0,05$
Лейкоцити у полі зору	$12 \pm 2,2$	$12 \pm 2,3$	$6 \pm 2,1$	$>0,05$	$<0,05$	$<0,05$
Мицелій гриба, гриби роду Candida	6 (22,2)	5 (21,7)	0 (0,0)	$>0,05$	$<0,05$	$<0,05$



Таблиця 2

Клініко-лабораторні показники БВ через 1 міс після лікування, n (%)

Показник	Основна група (1), n=27	Група порівняння (2), n=23	Контрольна група (3), n=22	P <sub>1-2</sub>	P <sub>1-3</sub>	P <sub>2-3</sub>
Свербіж та печіння в піхві	1 (3,7)	3 (13,0)	0 (0,0)	>0,05	>0,05	<0,05
Виділення з піхви:						
- незначні	0 (0,0)	5 (21,7)	2 (9,1)	<0,05	<0,05	>0,05
- значні	0 (0,0)	1 (4,3)	0 (0,0)	<0,05	>0,05	<0,05
Амінний тест:						
- негативний	27 (100,0)	21 (91,3)	0 (0,0)	>0,05	<0,05	<0,05
- позитивний	0 (0,0)	2 (8,6)	0 (0,0)	>0,05	>0,05	>0,05
pH виділень з піхви:						
- менше 4,4	26 (92,6)	14 (60,9)	9 (40,9)	<0,05	<0,05	>0,05
- 4,5–5	2 (7,4)	8 (34,8)	12 (54,5)	<0,05	<0,05	>0,05
- більше 5	0 (0,0)	1 (4,3)	1 (4,5)	>0,05	>0,05	>0,05
«Ключові» клітини у мазку:						
- відсутні	27 (100,0)	17 (73,9)	0 (0,0)	<0,05	<0,05	<0,05
- незначна кількість	0 (0,0)	6 (26,1)	0 (0,0)	<0,05	>0,05	<0,05
- значна кількість	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	>0,05	>0,05	>0,05
Вагінальний мазок за Ньюджентом:						
- Нормоценоз (0–3 бала)	26 (96,3)	17 (73,9)	20 (90,9)	<0,05	>0,05	>0,05
- Проміжний тип мазка (4–6 балів)	1 (3,7)	5 (21,7)	2 (9,1)	<0,05	>0,05	>0,05
- БВ (7–10 балів)	0 (0,0)	1 (4,3)	0 (0,0)	>0,05	>0,05	>0,05
Lactobacillus spp., КУО/мл:						
- <1×10 <sup>2</sup>	0 (0,0)	1 (4,3)	0 (0,0)	>0,05	>0,05	>0,05
- 1×10 <sup>2</sup> –1×10 <sup>7</sup>	0 (0,0)	5 (21,7)	2 (9,1)	<0,05	>0,05	>0,05
- >10 <sup>7</sup>	27 (100,0)	17 (73,9)	20 (90,9)	<0,05	>0,05	>0,05
Лейкоцити у полі зору	4±2,6	7±2,3	6±2,4	>0,05	>0,05	>0,05
Міцелій гриба, гриби роду Кандида	0 (0,0)	2 (8,6)	0 (0,0)	>0,05	>0,05	>0,05

Про наявність виділень з піхви з неприємним запахом інформували усі 50 (100,0%) жінок. З них незначні виділення фіксували у 15 (55,6%) обстежених в основній групі та 13 (56,5%) – у групі порівняння, значні виділення – у 12 (44,4%) та 10 (43,6%) жінок відповідно. Серед пацієнток контрольної групи незначні виділення спостерігалися у 2 (9,1%) жінок.

Амінний тест з 10% розчином КОН виявився позитивним у 24 (88,9%) жінок основної групи та 21 (91,3%) пацієнток групи порівняння.

Рівень pH виділень з піхви <4,4 діагностували у 3 (11,1%) жінок основної групи, 2 (8,6%) обстежених з групи порівняння та 9 (40,9%) пацієнток контрольної групи. Рівень pH у межах 4,5–5,0 був зафіксований у половини обстежених (у 13 (48,1%) пацієнток основної групи, 11 (47,9%) – групи порівняння та 12 (54,5%) – контрольної групи). Рівень pH >5,0 виявлено в 11 (40,8%) жінок основної та 10 (43,5%) жінок групи порівняння. У контрольній групі pH >5,0 спостерігали лише в 1 (4,5%) жінки.

Кількість лактобацил <1\*10<sup>2</sup> була у переважній більшості жінок груп спостереження та порівняння, у той час як у 90% жінок контрольної групи кількість лактобацил становила >10<sup>7</sup>.

«Ключові» клітини виявлено у 95% жінок основної групи та групи порівняння.

Міцелій гриба, гриби роду Candida знайдено у мазках 6 (22,2%) пацієнток основної групи та 5 (21,7%) жінок групи порівняння.

У переважній більшості жінок основної групи та групи порівняння вагінальний мазок за шкалою Ньюджента оці-

нено у 7–10 балів (81,5% та 78,3% відповідно). У той час як у 90,9% пацієнток контрольної групи констатовано оцінку 0–3 бала.

У більшості жінок основної групи та групи порівняння через місяць після завершення лікування спостерігалася позитивна динаміка, виділення набули звичайного характеру, зникли «ключові» клітини у контрольному мазку, знизився рівень pH до нормальних значень (3,7–4,4) та став негативним амінний тест, нормалізувався рівень лактобацил, оцінка вагінального мазка за Ньюджентом зменшилася до 0–3 балів (табл. 2).

Проте результати порівняльного аналізу клініко-лабораторної ефективності лікування БВ продемонстрували, що незважаючи на використання одного і того самого препарату, результати виявились кращими у пацієнтів основної групи щодо групи порівняння. Так, в основній групі стосовно групи порівняння «ключові» клітини через 1 міс після лікування фіксували на 26% рідше, число випадків нормалізації pH піхви було на 36% більшим, частота скарг на свербіж та печіння у піхві була втричі нижчою, нормалізацію вагінального мазка (0–3 бала за Ньюджентом) відзначали на 22% частіше, кількість лейкоцитів – вдвічі меншу відповідно.

Скарг на виділення з піхви зі специфічним «рибним запахом» у жінок основної групи не було, в той час як у групі порівняння виділення з піхви все ще турбували 26,0% пацієнток.

Слід зазначити, що кількість лактобацил більше 10<sup>7</sup> КУО/мл відзначали у 100 % жінок основної групи, що свідчить про швидке та якісне відновлення нормального мікробіоценозу



Клініко-лабораторні показники рецидиву БВ через 6 міс після лікування, n (%)

Показник	Основна група (1), n=27	Група порівняння (2), n=23	Контрольна група (3), n=22	P <sub>1-2</sub>	P <sub>1-3</sub>	P <sub>2-3</sub>
Свербіж та печіння у піхві	0 (0,0%)	5 (21,7%)	0 (0,0%)	<0,05	>0,05	<0,05
Виділення з піхви:						
- незначні	2 (7,4%)	10 (43,5%)	2 (9,1%)	<0,05	>0,05	<0,05
- значні	0 (0,0%)	1 (4,3%)	0 (0,0%)	>0,05	>0,05	>0,05
Амінний тест:						
- негативний	26 (96,3%)	15 (65,2%)	0 (0,0%)	<0,05	<0,05	<0,05
- позитивний	1 (3,7%)	8 (34,8%)	0 (0,0%)	>0,05	<0,05	<0,05
pH виділень з піхви:						
- менше 4,4	23 (85,2%)	10 (43,5%)	9 (40,9%)	<0,05	<0,05	>0,05
- 4,5–5	4 (14,8%)	12 (52,2%)	12 (54,5%)	<0,05	<0,05	>0,05
- більше 5	0 (0,0%)	1 (4,3%)	1 (4,5%)	>0,05	>0,05	>0,05
«Ключові» клітини у мазку:						
- відсутні	27 (100,0%)	15 (65,2%)	0 (0,0%)	<0,05	<0,05	<0,05
- незначна кількість	0 (0,0%)	6 (26,1%)	0 (0,0%)	<0,05	>0,05	<0,05
- значна кількість	0 (0,0%)	2 (8,7%)	0 (0,0%)	>0,05	>0,05	>0,05
Вагінальний мазок за Ньюджентом:						
- Нормоценоз (0–3 бала)	25 (92,6%)	13 (56,5%)	20 (59,1%)	<0,05	<0,05	>0,05
- Проміжний тип мазка (4–6 балів)	1 (3,7%)	3 (13,0%)	9 (40,9%)	<0,05	<0,05	<0,05
- БВ (7–10 балів)	1 (3,7%)	7 (30,4%)	0 (0,0%)	<0,05	>0,05	<0,05
Lactobacillus spp., КУО/мл:						
- <1×10 <sup>2</sup>	0 (0,0%)	7 (30,4%)	0 (0,0%)	<0,05	>0,05	<0,05
- 1×10 <sup>2</sup> –1×10 <sup>7</sup>	0 (0,0%)	3 (13,0%)	2 (9,1%)	>0,05	>0,05	>0,05
- >10 <sup>7</sup>	27 (100,0%)	13 (56,5%)	20 (90,9%)	<0,05	>0,05	<0,05
Лейкоцити у полі зору	4±2,5	10±2,3	6±2,7	<0,05	>0,05	>0,05
Міцелій гриба	0 (0,0%)	2 (8,7%)	0 (0,0%)	>0,05	>0,05	>0,05
Кількість рецидивів захворювання протягом 6 міс	1 (4,3%)	8 (34,8%)	0 (0,0%)	<0,05	>0,05	<0,05

піхви. У групі порівняння цей показник становив 73,9 % (p<0,05).

Привертає увагу те, що через 6 міс після проведення курсу лікування рецидиву БВ та ВК у жінок основної групи не було, у той час як у групі порівняння рецидив БВ діагностували у 8 (34,8%) жінок, а рецидив ВК – в 1 (4,3%) жінки (табл. 3), що свідчить про доцільність застосування Гексикону саме з першого дня менструації.

## ВИСНОВКИ

Отже, наш досвід свідчить про високу ефективність використання препарату Гексикон для лікування та профілактики рецидивів БВ і ВК у жінок репродуктивного віку саме при

застосуванні під час менструації, а не протягом решти менструального циклу з перервою на менструацію (як рутинно його використовують).

Препарат добре переноситься жінками. У ході дослідження не було зафіксовано індивідуальної непереносимості та побічних ефектів від дії препарату.

Застосування Гексикону у жінок репродуктивного віку з першого дня менструації є ефективним і безпечним, сприяє швидкому та якісному лікуванню БВ і ВК та фізіологічному відновленню нормального мікробіоценозу піхви. Тому використання препарату Гексикон під час менструації може бути рекомендовано як терапія вибору при БВ і ВК.

**Оптимизация лечения и профилактики рецидивов бактериального вагиноза и вагинального кандидоза у женщин репродуктивного возраста**  
**О.В. Васильев, О.Г. Горбатюк, А.П. Григоренко, А.С. Шатковская, В.О. Медведева**

В статье освещены вопросы оптимизации лечения бактериального вагиноза (БВ) и вагинального кандидоза (ВК) у женщин репродуктивного возраста. Проведено сравнение результатов применения препарата Гексикон у женщин с БВ и ВК во время менструации и в течение остальных дней менструального цикла. Доказано достоверно высокую эффективность использования препарата Гексикон для лечения и профилактики рецидивов БВ и ВК, начиная с первого дня менструального цикла, то есть во время менструации.

**Ключевые слова:** бактериальный вагиноз, вагинальный кандидоз, Гексикон.

**Optimization of treatment and prevention of recurrence of bacterial vaginosis and vaginal candidiasis in women of reproductive age**  
**O.V. Vaskiv, O.G. Gorbatyuk, A.P. Grigorenko, A.S. Shatkovskaya, V.O. Medvedev**

The article deals with the problem of optimization of treatment of bacterial vaginosis and vaginal candidiasis in women of reproductive age. A comparison of the results of the use of the drug Hexicon in women with bacterial vaginosis and vaginal candidiasis during menstruation and during the rest days of the menstrual cycle has been performed. The reliable high efficiency of the use of the drug Hexicon for the treatment and prevention of relapse of bacterial vaginosis and vaginal candidiasis from the first day of the menstrual cycle, that is, during menstruation, has been proven.

**Key words:** bacterial vaginosis, vaginal candidiasis, Hexicon.



**Сведения об авторах**

**Васьків Оксана Владимировна** – Кафедра педіатрії, акушерства і гінекології ФПО Вінницького національного медичного університету ім. Н.І. Пирогова, 21018, г. Вінниця, ул. Пирогова, 56; тел.: (0432) 57-03-60

**Горбатюк Ольга Григорьевна** – Кафедра педіатрії, акушерства і гінекології ФПО Вінницького національного медичного університету ім. Н.І. Пирогова, 21018, г. Вінниця, ул. Пирогова, 56; тел.: (0432) 57-03-60

**Григоренко Анатолий Петрович** – Кафедра педіатрії, акушерства і гінекології ФПО Вінницького національного медичного університету ім. Н.І. Пирогова, 21018, г. Вінниця, ул. Пирогова, 56; тел.: (0432) 57-03-60

**Шатковская Анеля Станиславовна** – Кафедра педіатрії, акушерства і гінекології ФПО Вінницького національного медичного університету ім. Н.І. Пирогова, 21018, г. Вінниця, ул. Пирогова, 56; тел.: (0432) 57-03-60

**Медведева Виктория Олеговна** – Хмельницький державний перинатальний центр, г. Хмельницький, ул. Хотовицького, 6; тел.: (03822) 2-37-61

**СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ**

1. Генитальные инфекции / Стрижков А.Н., Давыдов А.И., Баев О.Р., Буданов П.В. – Династия, 2003.
2. Грищенко О.В., Лахно И.В., Дудко В.Л. Выбор метода терапии и лекарственной формы препарата для лечения пациенток с вагинальным дисбиозом // Здоровье женщины. – 2010. – № 4 (50). – С. 86–88.
3. Дмитриев Г.А., Глазко И.И. Бактериальный вагиноз. – М.: Издательство БИНОМ, 2008. – 192 с.
4. Жаркин Н.А. Бактериальный вагиноз и репродуктивное здоровье женщин / Н.А. Жаркин, В.С. Замираев, Т.Н. Савченко, О.И. Марушкина, Ван Нань // Медицинский альманах. – № 4 октябрь (39). 2015 – С. 84–86.
5. Кирьянов Б.Ф. Математические модели в здравоохранении: учеб. пособие / Б.Ф. Кирьянов, М.С. Токмачев. – НовГУ им. Ярослава Мудрого. – Великий Новгород, 2009. – 307 с.
6. Минкина Г.Н., Калинина В.С. Состояние вагинальной микрофлоры и ее коррекция у пациенток с плоскостречными интраэпителиальными поражениями шейки матки // Росс. Вестник акушера-гинеколога. – 2008. – №5. – С.75–79
7. Радзинский В.Е. Коррекция микробиоценоза урогенитального тракта / В.Е. Радзинский // Фармакотерапия в акушерстве и гинекологии. – 2009. – № 4. – С. 44–46.
8. Радзинский В.Е. Коррекция нарушений биоценоза влагалища: марш на месте или движение вперед? / В.Е. Радзинский, М.Б. Хамошина, Л.А. Кайгородова и др. // Репродуктивная эндокринология. – 2014. – № 4 (18). – С. 92–100.
9. Савицкая К.И. Нормальная микрофлора генитального тракта здоровых женщин репродуктивного возраста / К.И. Савицкая, А.А. Воробьев, В.А. Молочков, Н.В. Зур // Вестник РАМН. – 2003. – № 9. – С. 48–52.
10. Хамошина М.Б., Радзинский В.Е., Календжян А.С., Рубцова А.С. Нарушения микробиоценоза урогенитального тракта: грани проблемы, перспективы коррекции и профилактики // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. Т.8, №5. – С.69–74
11. Brown C.J., et al. Preliminary characterization of the normal microbiota of the human vulva using cultivation independent methods. J Med Microbiol 56.2 (2007): 271–6.
12. Nugent R.P., Krohn M.A. and Hillier S.L. (1991) Reliability of diagnosing bacterial vaginosis is improved by a standardization method of Gram stain interpretation. J.Clin. Microbiol. 29, 297–301.
13. Yamamoto T., Zhou X., Williams C.J., et al. Bacterial populations in the vaginas of healthy adolescent women. J Pediatr Adolesc Gynecol 22 (2009): 11–18.

Статья поступила в редакцию 20.02.2019



# Гексикон®

АНТИСЕПТИК, ПЕРЕВІРЕНИЙ ЧАСОМ

*Швидке очищення,  
що зменшує  
гострі симптоми*

*Можливість  
застосування  
під час вагітності  
та лактації*



Інформація в цьому інформаційному матеріалі призначена виключно для спеціалістів охорони здоров'я.  
Гексикон, супозиторії вагінальні, розчин для зовнішнього застосування.  
Протимікробний та антисептичний засіб, що застосовується в гінекології. Код АТС G01AX. Можливі алергічні реакції, свербіж.  
Р.П. №UA/1094/01/01 от 01.10.2019 видане МОЗ України. Виробник: «Нижфарм», Росія.  
Лікарський засіб має протипоказання. Більш повна інформація міститься в інструкції для медичного застосування.  
Зберігати в місцях, що недоступні дітям.





# Значення замісної гормональної терапії при ранній менопаузі

Т.О. Степаненко<sup>1</sup>, К.В. Чайка<sup>1</sup>, М.Н. Шалько<sup>1</sup>, О.С. Загородня<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Національна академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, м. Київ

<sup>2</sup>Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, м. Київ

Замісне призначення естрогенів є доведеним способом корекції розладів, пов'язаних з менопаузою. Дискутабельним є питання щодо оптимального способу введення естрогенів з огляду на зміни серцево-судинної системи та психологічної дезадаптації. **Мета дослідження:** вивчення впливу альтернативних схем екзогенного призначення естрогенів на стан ендотеліальної регуляції та психологічну адаптацію жінок з ранньою менопаузою (РМ).

**Матеріали та методи.** Під спостереженням перебували 74 пацієнтки, що звернулись до гінеколога з приводу припинення менструальної функції у віці менше 40 років. Пацієнток було розподілено на три групи: 25 пацієнток Іа групи отримували класичну замісну гормональну терапію у циклічному режимі; 25 пацієнток Іб групи отримували екзогенні препарати у режимі комбінованих оральних контрацептивів; 24 пацієнтки Іс групи отримували екзогенні естрогени у формі трансдермального пластира.

У всіх групах до початку лікування за спеціальною шкалою було визначено рівень реактивної та особистісної тривожності. Для вивчення ендотеліальної регуляції було досліджено активність судинорухового розширення плечової артерії під впливом гіперемії, оцінено базовий діаметр плечової артерії Db, діаметр плечової артерії після декомпресії Dd та приріст діаметра плечової артерії після декомпресії, %,  $\Delta_1$ . Усі означені показники було досліджено у пацієнток всіх підгруп через 3,6 та 12 міс від початку вживання екзогенних естрогенів. Для оцінювання статистичних відмінностей між групами застосовано критерій Колмогорова–Смірнова (рівень психологічної адаптації) та критерій Стьюдента (показники ендотеліальної регуляції).

**Результати.** Серед усіх способів екзогенного призначення естрогенів пероральне вживання у безперервному режимі має найпотужніший позитивний вплив на психологічну адаптацію – через 6 та 12 міс терапії 52% та 76% пацієнток досягнули низького рівня ситуаційної тривожності, а 48% та 72% – особистісної тривожності, в інших групах ці частки були значно меншими (не більше 42%). Вплив на ендотеліальну дисфункцію також був більш виражений у пацієнток Іа групи – у них протягом 6 міс від початку лікування зареєстровано вірогідне зростання приросту діаметра плечової артерії, яке зберігається протягом першого року терапії. Таких змін в ендотеліальній регуляції та навіть тенденції до них не виявлено в групах інших форм введення естрогенів.

**Заключення.** 1. Застосування різних схем призначення екзогенних естрогенів має різний вплив на психологічну адаптацію та регуляцію функції серцево-судинної системи у пацієнток з ранньою менопаузою. 2. Так, протягом 6 міс лікування 52% пацієнток, що отримували естрогени у режимі безперервної замісної гормональної терапії, мали низький рівень ситуаційної тривожності, в той час як пацієнтки, які отримували естрогени у циклічному режимі у формі препарату для гормональної контрацепції, лише у 32% випадків демонстрували низький рівень тривожності, а жінки, які отримували естрогени у формі трансдермального пластиру, – лише у 25%. Через 12 міс розбіжності стали ще більшими – 76, 40% та 41,6% відповідно. 3. Тенденція

до зниження рівня особистісної тривожності, окреслена через 6 міс лікування, у жінок, що отримували естрогени у режимі безперервної замісної гормональної терапії (48% проти 32% та 33,3% у групах гормональних контрацептивів та трансдермального пластира), набула статистичної вірогідності через рік лікування (72, 40% та 45,8% відповідно). 4. У групі, що отримувала естрогени у режимі безперервної замісної гормональної терапії, протягом 6 міс лікування відзначено покращання функції ендотелію у формі зростання приросту діаметра плечової артерії після декомпресії. Такої тенденції не виявлено в інших групах.

**Ключові слова:** рання менопауза, ситуаційна тривожність, особистісна тривожність, ендотеліальна регуляція, терапія естрогенами.

Рання менопауза (РМ) є клінічним результатом синдрому раннього виснаження яєчників [5] або передчасної недостатності яєчників [16], тобто припинення реалізації менструальної функції до 40 років. Критеріями для встановлення такого діагнозу є відсутність менструації протягом 4 міс та підвищений рівень ФСГ (понад 40 МО/л).

Уперше явище раннього виснаження яєчників було описано у 30-х роках минулого століття, коли під час лабораторного дослідження, можливості якого лише відкривались у той час, було виявлено, що частина молодих жінок з аменореєю мають високу концентрацію гонадотропних гормонів у сечі [3]. У 1940-х роках було продемонстровано зв'язок між такими гормональними змінами та гістологічною будовою яєчника, типовою для менопаузи [5].

Численними дослідженнями встановлено, що припинення гормонотворення у яєчниках до 40 років асоційовано з більш тяжкими проявами клімактеричного синдрому [13], вираженою психологічною дезадаптацією, зростанням ризику захворювань серцево-судинної системи.

Естрогени є найбільш дослідженими та контрверсійними гормонами у медичній літературі та серед медичної спільноти. Протягом останніх 70 років застосування екзогенних естрогенів так часто віталось та заперечувалось, що більшість фахівців і сьогодні не мають усталеної думки стосовно їхньої ефективності та безпеки [9]. В історичному аспекті R. Wilson та T. Wilson у 1963 р. були першими, хто з наукових позицій аргументував призначення препаратів естрогенної дії для попередження старіння жінки та збереження її соматичного здоров'я [18]. З того часу понад два десятиліття широкимасштабних досліджень було присвячено цій проблемі, серед яких – Heart and Estrogen/Progestin Replacement Study (HERS) [19], Women's Health Initiative (WHI), Kronos Early Estrogen Prevention Study (KEEPS) [6] and Early versus Late Intervention Trial of Estradiol (ELITE) [13], Study of Women Across the Nation (SWAN) [4]. Отримані в них результати було підтверджено в експериментах на тваринах, переважно людиноподібних мавпах. Зокрема, було встановлено, що призначення естрогенів після настання менопаузи не справляє позитивного впливу на прогресування атеросклерозу, у той час як застосування їх у більш молодому віці є ефективним з точки зору прогнозу [11].



Таблиця 1

Розподіл обстежених пацієнток за рівнем ситуативної та особистісної тривожності до початку лікування, абс. число (%)

Рівень тривожності	Ia група, n=25	Ib група, n=25	Ic група, n=24
<i>Ситуативна тривожність</i>			
Низький	3(12,0)	4 (16,0)	3 (12,5)
Середній	16(64,0)	14 (56,0)	15 (62,5)
Високий	6(24,0)	7(28,0)	6 (25,0)
<i>Особистісна тривожність</i>			
Низький	3(12,0)	4 (16,0)	4 (16,7)
Середній	15(60,0)	15 (60,0)	15 (62,5)
Високий	7 (28,0)	6 (24,0)	5 (20,8)

Ефективність замісної гормональної терапії (ЗГТ) при РМ було доказово продемонстровано у жінок зі штучним припиненням менструальної функції (двобічна овариоектомія або хіміотерапія), а саме – зменшення частоти приливів з 41% до 20% [9], вірогідне зменшення емоційної мінливості та покращання якості життя [18]. Питання ЗГТ у жінок зі спонтанним раннім припиненням менструальної функції є значно менше вивченим, проте Американською колегією акушерства та гінекології було видано офіційну думку комітету фахівців [8]. Згідно з нею, пацієнткам з раннім припиненням менструальної функції є доцільним призначення терапії естрогенами до настання віку природної менопаузи – 50–51 року. Проте дискусійним лишається питання щодо оптимального шляху призначення естрогенів таким пацієнткам. Серед альтернативних варіантів розглянуто комбінацію естрадіолу валеріату та прогестерону перорально, трансдермальне введення естрогенів з одночасним пероральним вживанням гестагенів або введенням внутрішньоматкового контейнера, а також вживання комбінованих оральних контрацептивів у звичайному режимі. Основною метою такого лікування є зменшення тяжкості ранніх та середнього часу проявів клімактеричного синдрому [2]. Як віддалені цілі розглядають попередження серцево-судинних захворювань та остеопорозу, підвищену схильність до яких встановлено численними дослідженнями [12].

Отже, попри усталену думку про доцільність терапії естрогенами у жінок з раннім припиненням менструальної функції, відсутні єдині погляди щодо оптимального шляху введення екзогенних гормонів. Отримані нами попередньо результати щодо особливостей психологічної адаптації та розладів ендотеліальної регуляції у жінок з раннім припиненням менструальної функції дають підстави з нової точки зору дослідити ефективність альтернативних схем екзогенного введення естрогенів.

**Мета дослідження:** вивчення впливу альтернативних схем екзогенного призначення естрогенів на стан ендотеліальної регуляції та психологічну адаптацію жінок з РМ.

## МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Під спостереженням перебували 74 пацієнтки, що звернулись до гінеколога з приводу припинення менструальної функції у віці менше 40 років. До дослідження не було включено пацієнток, настання менопаузи у яких було пов'язане з хірургічним видаленням яєчників, впливом на них хіміотерапії або опромінення з метою лікування онкологічних захворювань, а також жінок, які мали абсолютні протипоказання до призначення ЗГТ.

Пацієнток було розподілено на три групи:

– 25 пацієнток Ia групи отримували класичну замісну гормональну терапію у циклічному режимі – 14 днів по 1 таблетці, що містить еквівалент 2 мг естрадіолу, щодня в один і той самий час та 14 днів по 1 таблетці, що містить еквівалент 2 мг естрадіолу та 10 мг дидрогестерону, щодня в один і той самий час.

– 25 пацієнток Ib групи отримували екзогенні препарати у режимі комбінованих оральних контрацептивів – 28 днів вживання було розподілено таким чином: 2 дні – 3 мг естрадіолу валеріату, 5 днів – 2 мг естрадіолу валеріату та 2 мг діено-

гесту, 17 днів – 2 мг естрадіолу валеріату та 3 мг діеногесту, 2 дні – 1 мг естрадіолу валеріату та 2 дні – плацебо.

– 24 пацієнтки Ic групи отримували екзогенні естрогени у формі трансдермального пластира.

У всіх групах до початку лікування за спеціальною шкалою було визначено рівень реактивної та особистісної тривожності. Результати для кожного виду тривожності оцінено у градациях: до 30 балів – низька; 31–45 балів – середня; 46 і більше балів – висока тривожність [1]. Для вивчення ендотеліальної регуляції було досліджено активність судинорухового розширення плечової артерії під впливом гіперемії. Після 15-хвилинного перебування пацієнтки у горизонтальному положенні судинним датчиком вимірювали базовий діаметр плечової артерії (у зоні між ендотелієм і внутрішньою оболонкою судини), а також швидкість кровотоку у ній. Після вимірювання базових показників шляхом накачування пневматичної манжети, накладеній на середню третину плеча, до 200 мм рт.ст. досягали підвищення тиску у плечовій артерії. Манжету знімали через 5 хв, а на 90-й секунді після цього знову вимірювали діаметр плечової артерії і швидкість кровотоку у ній. Третє вимірювання тих самих параметрів проводили після того, як через 15–20 хв пацієнтка вживала 0,5 м нітрогліцерину сублінгвально.

Для оцінювання здатності ендотелію регулювати судинний тонус порівнювали такі параметри:

- базовий діаметр плечової артерії Db
- діаметр плечової артерії після декомпресії Dd
- приріст діаметра плечової артерії після декомпресії, %,  $\Delta_1$ .

Усі означені показники було досліджено у пацієнток всіх груп через 3, 6 та 12 міс від початку отримання екзогенних естрогенів. До аналізу не включено результати 10 пацієнток, які з різних причини відмовились від продовження застосування ЗГТ.

Для оцінювання статистичних відмінностей між групами застосовано критерій Колмогорова–Смірнова (рівень психологічної адаптації) та критерій Стюдента (показники ендотеліальної регуляції).

## РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Кожен із запропонованих способів введення екзогенних естрогенів має свої переваги та недоліки. Так, трансдермальний спосіб, безперечно, є найкращим з погляду відсутності проходження препарату через печінковий бар'єр. Вживання пероральних естрогенів, метаболізм яких максимально наближений до природних, має найбільш доведену проєктивну дію на ендотелій. У жінок, у яких менструальна функція завершилась у молодому віці, має важливе значення відновлення циклічності, що найкраще відбувається на тлі вживання оральних контрацептивів.

На час встановлення діагнозу у всіх трьох групах було зафіксовано значну кількість жінок, які у результаті анкетування продемонстрували високий рівень особистісної та реактивної тривожності (табл. 1).

Попри рандомізоване формування груп, розподілення пацієнток за рівнем тривожності у них було однакове. Зокрема



Таблиця 2

Розподіл пацієнток за рівнем тривожності через 3, 6 та 12 міс від початку лікування, абс. число (%)

Рівень тривожності	Ia група, n=25	Ib група, n=25	Ic група, n=24
Ситуаційна тривожність – через 3 міс			
Низький	7(28,0)	6 (16,0)	5 (12,5)
Середній	14(64,0)	16 (56,0)	16 (62,5)
Високий	4(24,0)	3(28,0)	3 (25,0)
Через 6 міс			
Низький	13 (52,0)*#	8 (32,0)	6 (25,0)
Середній	10 (40,0)	16 (64,0)	17 (70,8)
Високий	2 (8,0)	1 (4,0)	1 (4,2)
Через 12 міс			
Низький	19 (76,0)*#	10 (40,0)	10(41,6)
Середній	6 (24,0)	14 (56,0)	13 (54,1)
Високий	-	1 (4,0)	1 (4,2)
Особистісна тривожність – через 3 міс			
Низький	3(12,0)	4 (16,0)	4 (16,7)
Середній	15(60,0)	15 (60,0)	15 (62,5)
Високий	7 (28,0)	6 (24,0)	5 (20,8)
Через 6 міс			
Низький	12 (48,0)	8 (32,0)	8 (33,3)
Середній	13 (52,0)	15 (60,0)	14 (58,3)
Високий	-	2 (8,0)	2 (8,3)
Через 12 міс			
Низький	18 (72,0)*#	10 (40,0)	11 (45,8)
Середній	7 (28,0)	14 (56,0)	13 (54,2)
Високий	-	1(4,0)	-

Примітки \* –  $\alpha_{\text{емп}} > \alpha_{\text{крит}}$  при порівнянні груп Ia та Ib; # –  $\alpha_{\text{емп}} > \alpha_{\text{крит}}$  при порівнянні груп Ia та Ic.

Таблиця 3

Показники ендотеліальної функції в обстежених пацієнток у динаміці лікування

Показник	Ia група, n=25	Ib група, n=25	Ic група, n=24
Через 3 міс			
Db – Базовий діаметр плечової артерії, мм	2,98±0,43	2,78±0,16	2,95±0,12
Dd – діаметр плечової артерії після декомпресії, мм	3,00±0,42	3,07±0,56	3,04 ±0,62
Приріст діаметра плечової артерії після декомпресії, %, $\Delta_1$	2,98±1,33	3,04±0,28	3,02±0,25
Через 6 міс			
Db – Базовий діаметр плечової артерії, мм	3,04±0,38	2,98±0,65	3,02±0,45
Dd – Діаметр плечової артерії після декомпресії, мм	3,32±0,98 <sup>μ</sup>	3,06±0,36	3,05±0,17
Приріст діаметра плечової артерії після декомпресії, %, $\Delta_1$	7,98±1,11 <sup>μ</sup>	3,11±0,56	4,01±1,0
Через 12 міс			
Db – Базовий діаметр плечової артерії, мм	3,08±0,46	3,0±0,45	3,06±0,47
Dd – діаметр плечової артерії після декомпресії, мм	3,5±1,6 <sup>μ</sup>	3,08±0,57	3,07±0,97
Приріст діаметра плечової артерії після декомпресії, %, $\Delta_1$	8,87±1,9 <sup>μ</sup>	2,96±0,34	2,6±0,21

Примітка:  $\mu$  –  $p < 0,05$  при порівнянні з групами Ib та Ic.

кожна четверта пацієнтка визначила, що рівень тривожності у неї є високим, а абсолютна більшість – що є середнім. Це вкотре підкреслює, що раннє настання менопаузи є потужним травматичним фактором, що погіршує психологічну адаптацію жінок як до зміни умов довкілля, так і до змін, що неминуче відбуватимуться з їхнім організмом.

Застосування екзогенних естрогенів змінило розподіл пацієнток за рівнем тривожності по групах (табл. 2).

Як наведено у табл. 2, у процесі лікування в усіх групах було виявлено зниження кількості пацієнток з високим рівнем як реактивної, так і особистісної тривожності (поодинокі пацієнтки). Проте лише на тлі ЗГТ натуральними естрогенами у безперервному режимі вже через 6 міс від початку ліку-

вання більше половини пацієнток визначали низький рівень тривожності, а через 12 міс – вже близько 80%. У групах альтернативного лікування не відзначено такої швидкої динаміки – протягом року від початку терапії екзогенними естрогенами половина жінок визначала середній рівень тривожності. Отже, з точки зору психологічної адаптації, більш сприятливим для жінок з РМ є призначення естрогенів у формі ЗГТ.

Механічна стимуляція ендотелію, використана для оцінювання його регуляторних можливостей, стимулює викид вазодилаторних факторів, що за нормальних умов приводить до вазодилатації досліджуваної артерії. Під час вивчення основних параметрів цього дослідження встановлено, що у всіх пацієнток з раннім настанням менопаузи розширення діаме-



тра плечової артерії відбувалось повільніше, ніж у здорових жінок. Особливо демонстративним це було при порівнянні приросту діаметра плечової артерії після декомпресії, %,  $\Delta_1$ .

У рамках даного дослідження було проаналізовано динаміку показників експериментального вивчення ендотеліальної регуляції залежно від схеми призначення естрогенів (табл. 3).

У всіх пацієнток на початку вживання препарату екзогенного естрогену відзначено приблизно однаковий приріст діаметра плечової артерії після декомпресії. Проте вже через 6 міс від початку лікування Іа група набуває статистично вірогідної відмінності від решти груп – 7,98% проти 3,11% у Іб та 4,01% у Іс групі. Така тенденція зберігається і через 12 міс від початку лікування, відмінності між групами Іб та Іс відсутні і через рік терапії. Такі результати свідчать про більш сприятливий вплив натуральних естрогенів у складі замісної терапії у безперервному режимі на регуляторні властивості ендотелію.

W. Wharton та співавтори у 2013 р. опублікували результати дослідження KEEPS (Kronos Early Estrogen Prevention Study). Метою дослідження було більш детальне вивчення ролі віку призначення естрогенів із замісною метою на розвиток серцево-судинних захворювань. Саме неврахування цього чинника було визнано як один із вагомих недоліків дослідження WHO (Women's Health Initiative), яке у 2002 р. продемонструвало різке зростання ризику серцево-судинних захворювань на тлі ЗГТ. У дослідженні KEEPS, яке охопило жінок віком 42–51 рік з інтервалом від останньої менструації від 6 до 36 міс, було порівняно вплив пероральних та трансдермальних естрогенів і плацебо на серцево-судинну систему, а саме – на швидкість прогресування кальцифікації коронарних артерій. Було встановлено, що прогресування цього показника відбувається у 10,5% з пероральною формою вживання естрогенів, у 12,8% – з трансдермальною формою та у 14,3% – з плацебо. У жінок, що отримували пероральні

естрогени, відзначено сприятливі зміни у ліпідному профілі, зокрема – підвищення вмісту ліпопротеїну високої щільності та зниження вмісту ліпопротеїдів низької щільності. Натомість для трансдермальних естрогенів було продемонстровано більш сприятливий їхній вплив на глікемічний профіль, а саме – зниження рівня глюкози та підвищення чутливості до інсуліну [17].

## ВИСНОВКИ

1. Застосування різних схем призначення екзогенних естрогенів має різний вплив на психологічну адаптацію та регуляцію функції серцево-судинної системи у пацієнток з ранньою менопаузою.

2. Так, протягом 6 міс лікування 52% пацієнток, що отримували естрогени у режимі безперервної замісної гормональної терапії, мали низький рівень ситуативної тривожності, у той час як пацієнтки, які отримували естрогени у циклічному режимі у формі препарату для гормональної контрацепції, лише у 32% випадків демонстрували низький рівень тривожності, а жінки, які отримували екзогени у формі трансдермального пластира, – лише у 25%. Через 12 міс розбіжності стали ще більшими – 76, 40% та 41,6% відповідно.

3. Тенденція до зниження рівня особистісної тривожності, окреслена через 6 міс лікування, у жінок, що отримували естрогени у режимі безперервної замісної гормональної терапії (48% проти 32 та 33,3% у групах гормональних контрацептивів та трансдермального пластира), набула статистичної вірогідності через рік лікування (72, 40% та 45,8% відповідно).

4. У підгрупі, що отримувала естрогени у режимі безперервної замісної гормональної терапії, протягом 6 міс лікування відзначено покращання функції ендотелію у формі зростання приросту діаметра плечової артерії після декомпресії. Такої тенденції не виявлено в інших групах.

## Значение заместительной терапии при ранней менопаузе

**Т.А. Степаненко, К.В. Чайка, М.Н. Шалько, А.С. Загородняя**

Заместительное назначение эстрогенов является доказанным способом коррекции расстройств, связанных с менопаузой. Дискуссионным является вопрос относительно оптимального способа введения эстрогенов, учитывая изменения сердечно-сосудистой системы и психологической дезадаптации.

**Цель исследования:** изучение влияния альтернативных схем экзогенного назначения эстрогенов на состояние эндотелиальной регуляции и психологическую адаптацию женщин с ранней менопаузой (РМ).

**Материалы и методы.** Под наблюдением находились 74 пациентки, которые обратились к гинекологу по поводу прекращения менструальной функции в возрасте менее 40 лет. Пациентки были разделены на три группы: 25 пациенток Іа группы получали классическую заместительную гормональную терапию в циклическом режиме; 25 пациенток Іб группы получали экзогенные препараты в режиме комбинированных оральных контрацептивов; 24 пациентки Іс группы получали экзогенные эстрогены в виде трансдермального пластира.

Во всех группах до начала лечения по специальной шкале был определен уровень реактивной и личностной тревожности. Для изучения эндотелиальной регуляции были исследованы активность сосудодвигательного расширения плечевой артерии под влиянием гиперемии, оценен базовый диаметр плечевой артерии Db, диаметр плечевой артерии после декомпресии Dd и прирост диаметра плечевой артерии после декомпресии, %,  $\Delta_1$ . Все указанные показатели были исследованы у пациенток всех подгрупп через 3,6 и 12 мес от начала приема экзогенных эстрогенов. Для оценки статистических различий между группами применен критерий Колмогорова–Смирнова (уровень психологической адаптации) и критерий Стьюдента (показатели эндотелиальной регуляции).

**Результаты.** Среди всех способов экзогенного назначения эстрогенов их пероральный прием в непрерывном режиме имеет наибо-

лее сильное положительное влияние на психологическую адаптацию – через 6 и 12 мес терапии 52% и 76% пациенток достигли низкого уровня ситуационной тревожности, а 48% и 72% – личностной тревожности, в других группах эти показатели были значительно меньше (не более 42%). Влияние на эндотелиальную дисфункцию также было более выраженным у пациенток Іа группы – у них в течение 6 мес от начала лечения зарегистрировано достоверное возрастание прироста диаметра плечевой артерии, которое сохраняется в течение первого года терапии. Таких изменений в эндотелиальной регуляции и даже тенденции к ним не обнаружено в группах других форм ввода эстрогенов.

**Заключение.** 1. Применение различных схем назначения экзогенных эстрогенов имеет различное влияние на психологическую адаптацию и регуляцию функции сердечно-сосудистой системы у пациенток с ранней менопаузой. 2. Так, в течение 6 мес лечения 52% пациенток, принимавших эстрогены в режиме непрерывной заместительной гормональной терапии, имели низкий уровень ситуационной тревожности, в то время как пациентки, принимавшие эстрогены в циклическом режиме в виде препарата для гормональной контрацепции, только в 32% случаев демонстрировали низкий уровень тревожности, а женщины, которые принимали экзогены в форме трансдермального пластира, – лишь в 25%. Через 12 мес расхождения стали еще больше – 76, 40% и 41,6% соответственно. 3. Тенденция к снижению уровня личностной тревожности, очерченная через 6 мес лечения, у женщин, получавших эстрогены в режиме непрерывной заместительной гормональной терапии (48% против 32 и 33,3% в группах гормональных контрацептивов и трансдермального пластира), приобрела статистическую достоверность через год лечения (72, 40% и 45,8% соответственно). 4. В группе, получавшей эстрогены в режиме непрерывной заместительной гормональной терапии, в течение 6 мес лечения отмечено улучшение функции эндотелия в форме увеличения прироста диаметра плечевой артерии после декомпресии. Такой тенденции не выявлено в других группах.

**Ключевые слова:** ранняя менопауза, ситуационная тревожность, личностная тревожность, эндотелиальная регуляция, терапия эстрогенами.



# The role of hormonal replacement therapy by early menopause

T.O. Stepanenko, K.V. Chayka, M.N. Shalko, O.S. Zahorodnya

Substitution of estrogen is a proven way of correcting disorders that are associated with menopause. The question of the optimal method for the administration of estrogens, given changes in the cardiovascular system and psychological maladaptation, is controversial.

**The objective:** to study the effect of alternative schemes of exogenous estrogen administration on the state of endothelial regulation and psychological adaptation of women with RM.

**Material and methods.** Under observation, there were 74 patients who asked the gynecologist about the termination of menstrual function at the age of less than 40 years. Patients were divided into 3 subgroups – 25 patients of subgroup Ia received classic cyclic hormone replacement therapy, 25 subgroup Ib patients received exogenous drugs in combination oral contraceptives, 24 patients of the subgroup Ic received exogenous estrogens as transdermal patches.

In all groups, the level of reactive and personality anxiety was determined prior to the start of treatment on a special scale. For the study of endothelial regulation, the activity of vascular motor expansion of the shoulder artery under the influence of hyperemia was investigated, the base diameter of the shoulder artery Db was estimated, the shoulder artery diameter after decompression Dd and the increase in the diameter of the shoulder artery after decompression, %,  $\Delta$ . All of these indicators were studied in patients of all subgroups in 3, 6 and 12 months after initiating the administration of exogenous estrogens. The Kolmogorov-Smirnov criterion (level of psychological adaptation) and Student's criterion (indicators of endothelial regulation) were used to assess the statistical differences between the groups.

**Results.** Among all methods of exogenous use of estrogen, oral administration of them in a continuous mode has the most powerful positive

effect on psychological adaptation – after 6 and 12 months of therapy, 52% and 76% of patients achieved a low level of situational anxiety, while 48% and 72% personal anxiety, in other subgroups, these proportions were significantly smaller (not more than 42%). The effect on endothelial dysfunction was also more pronounced in patients of the Ia subgroup – they reported a significant increase in the growth of the diameter of the brachial artery during the first year of therapy during the 6 months after starting treatment. Such changes in endothelial regulation are not the same or even the tendency towards them in the groups of other forms of administration of estrogens.

**Conclusions.** 1. The application of different schemes of exogenous estrogen assignment has a different effect on the psychological adaptation and regulation of cardiovascular function in patients with early menopause. 2. Thus, during 6 months of treatment, 52% of patients taking estrogens in continuous hormone replacement therapy had a low level of situational anxiety, while patients taking hormonal contraceptive cyclical estrogens in only 32 % showed a low level of anxiety, and women who took exogens in the form of a transdermal patch – a lice of 25%. After 12 months, the disagreements became even higher – 76, 40, and 41.6% respectively. 3. The tendency to reduce the level of personal anxiety, outlined after 6 months of treatment, in women who received estrogens in continuous hormone therapy (48% vs. 32 and 33.3% in hormonal contraceptives and transdermal patches), became statistically probable due to year of treatment (72, 40 and 45.8% respectively). 4. In the subgroup receiving estrogens in the mode of continuous substitution hormone therapy, improvement of endothelial function in the form of increase in the growth of the diameter of the brachial artery after decompression was noted during 6 months of treatment, this trend was not found in other subgroups

**Key words:** early menopause, situational, personality anxiety, endothelial regulation, estrogen therapy.

## Сведения об авторах

Степаненко Татьяна Александровна – Кафедра акушерства, гинекологии и репродуктологии Национальной медицинской академии последипломного образования имени П.Л. Шупика, 04210, г. Киев, проспект Героев Сталинграда, 16

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

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

Загородняя Александра Сергеевна – Кафедра акушерства и гинекологии № 1 Национального медицинского университета имени А.А. Богомольца, 03150, г. Киев, ул. Предславинская, 9

## СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Стрілецька І.І. Особистісна тривожність як складний полідетермінований психічний процес / І.І. Стрілецька // Інсайт: [зб. наук. праць студентів, аспірантів та молодих вчених / ред. кол. І.В. Шапошнікова, О.Є. Блинова та ін.]. – Херсон : ПП Вишемирський В.С., 2016. – Вип. 13. – С. 299–301.
2. Absolom . Ovarian failure following cancer treatment: current management and quality of life /K. Absolom, C. Eiser, L. Turner, W. Ledger et al.//Hum Reprod. – 2008. – Vol. 23. – P. 2506–2512.
3. Albright F. A syndrome characterized by primary ovarian insufficiency and decreased stature// F. Albright, P. Smith, R. Fraser// Am J Med Sci. – 1942. – N 204 (5). – P. 625–48.
4. Avis N. Duration of menopausal vasomotor symptoms over the menopause transition /N. Avis, S. Crawford, G. Greendale et al.// JAMA Intern Med – 2015. – N 175. – P. 531–539.
5. Fenton A. Premature ovarian insufficiency: Pathogenesis and management /A. Fenton// J Midlife Health. – 2015. – V. 6.1.4. – P. 147–153.
6. Harman S. Arterial imaging outcomes and cardiovascular risk factors in recently menopausal women: a randomized trial /S. Harman, D. Black, F. Naftolin et al. // Ann Intern Med. – 2014. – N 161. – P. 249–260.
7. Hodis H. Vascular effects of early versus late postmenopausal treatment with estradiol/ N. Hodis, W. Mack, V. Henderson et al.// N Engl J Med. – 2016. – V. 374. – P. 1221–1231.
8. Hormone therapy in primary ovarian insufficiency. Committee Opinion No. 698. American College of Obstetricians and Gynecologists. Obstet Gynecol. -2017. – Vol.129. – e134–41.
9. Keaney JF Postmenopausal hormone therapy and atherosclerosis: time is of the essence /J. Keaney, C. Solomon // N Eng J Med. – 2016. – N 374. – P. 1279–1280.
10. Madalinska J. The impact of hormone replacement therapy on menopausal symptoms in younger high-risk women after prophylactic salpingo-oophorectomy/ J. Madalinska, M.van Beurden, E. Bleiker, H. Valdimarsdottir, J. Holtenstein, L./J. Clin Oncol. – 2006. – Vol. 24. – P. 3576–3582.
11. Mikkola T. Estrogen replacement therapy, atherosclerosis, and vascular function /T. Mikkola, T. Clarkson // Cardiovascular Research. – 2002. – V. 53, I.3. – P. 605–619. https://doi.org/10.1016/S0008-6363(01)00466-7
12. Moolman A. Unravelling the cardioprotective mechanism of action of estrogens /A. Moolman, A. Johannes // Cardiovascular Research. – 2006. – N 69. – P. 777–780.
13. Panay N. Management of premature ovarian failure /N. Panay, E. Kalu. //Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol. – 2009. – N 23 (1). – P. 129–40. doi: 10.1016.
14. Piccioni P. Hormonal replacement therapy after stem cell transplantation/ P. Piccioni, P. Scirpa, I. D'Emilio, F. Sora et al. //Maturitas. – 2004. – Vol. 49. – P. 327–333.
15. Podfigurna-Stopa A. Premature ovarian insufficiency: the context of long-term effects / A. Podfigurna-Stopa, A. Czyzyk, M. Grymowicz, R. Smolarczyk, K. Katulski, K. Czajkowski, B. Meczekalski //J Endocrinol Invest. – 2016. – N 39 (9). – P. 983–90. doi: 10.1007/s40618-016-0467.
16. Wharton W. Rationale and design of the Kronos Early Estrogen Study (KEEPS) and the KEEPS cognitive and affective sub study (KEEPS cog)/ W. Wharton, C. Gleason, V. Mill, S. Ashana// Brain Res. – № 1514. – P. 12–17.
17. Wilson R The fate of the nontreated postmenopausal woman: a plea for the maintenance of adequate estrogen from puberty to the grave /R. Wilson, T. Wilson// J Am Geriatric Soc. – 1963. – N 11. – P. 347–362.
18. Writing Group for the Women's Health Initiative Investigators. Risk and benefits of estrogen plus progestin in healthy menopausal women: principal results from the Women's Health Initiative randomized control trial. JAMA 2002; 288:321–333.

Статья поступила в редакцию 22.02.2019



# Атиповий гемолітико-уремічний синдром очима акушера (Огляд літератури)

В.П. Лакатош, В.І. Купчік, І.В. Гужевська, О.Ю. Костенко, П.В. Лакатош

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

У статті представлено огляд вітчизняної та зарубіжної літератури щодо атипового гемолітико-уремічного синдрому. Представлено також сучасну термінологію, класифікацію, розглянуто питання щодо причин та патогенезу цієї патології. Наведено думку фахівців акушерсько-гінекологічних спільнот світу з питань його клініки, діагностики та лікування.

**Ключові слова:** вагітність, акушерський атиповий гемолітико-уремічний синдром, екулізумаб.

Значне місце, яке посідають розлади гемостазу у загальній патології людини, визначається не тільки високою частотою, різноманітністю і потенційно дуже високою небезпечністю розвитку геморагічних і тромботичних захворювань і синдромів, але ще й тим (і це, мабуть, найголовніше), що ці процеси є важливою ланкою патогенезу надзвичайно великого числа інших захворювань – інфекційно-септичних, імунних, неопластичних, серцево-судинних, значної частини акушерської патології, захворювань новонароджених тощо.

Тромботична мікроангіопатія (ТМА) є одним з ускладнень, які перебігають найбільш тяжко, що характеризується ураженням мікросудин різних органів і супроводжується тромбоцитопенією та гемолітичною анемією. Термін ТМА увібрав в себе кілька нозологій, для яких характерні різні механізми виникнення мікротромбозу. Сьогодні до ТМА зараховують тромботичну тромбоцитопенічну пурпуру (ТТП), гемолітико-уремічний синдром (ГУС), гепарин-індуковану тромбоцитопенію, HELLP-синдром [14, 27].

ГУС – це ТМА з тяжкою гемолітичною анемією і тромбоцитопенією, причому у клінічній картині домінує порушення функції нирок. У 90% випадків причиною є інфекція, спричинена бактерією, що продукує веротоксин – ентерогеморагічний штамп *Escherichia coli* або *Shigella dysenteriae* (частіше у дітей). ГУС має типову форму (90% випадків), пов'язану із дією Шига-токсину та нейрамінідази деяких інфекцій. Токсин Шига має низку біологічних ефектів, передусім – дію на ендотеліальні клітини [18].

Одним з тригерів виникнення ГУС є вагітність. Таке ускладнення має назву «асоційований з вагітністю гемолітико-уремічний синдром» або «акушерський атиповий гемолітико-уремічний синдром» (АаГУС) і належить до групи ТМА. Ключовою ланкою АаГУС є відсутність зв'язку з Шига-токсин-продукувальною інфекцією, внаслідок чого синдром був названий атиповим [15, 18]. Виникає він із частотою близько 1 на кожні 25 000 вагітностей, переважно у післяпологовий період, та має незадовільні наслідки для породіль. Це – рідкісне, генетичне, небезпечне для життя захворювання дітей та дорослих, спричинене нерегульованою активацією альтернативного шляху комплементу, що призводить до маніфестації системної ТМА [6, 12, 26]. Аномалії у системі комплементу описані у 50–60% пацієнтів, але для встановлення діагнозу ідентифікація цих аномалій не є необхідною, можливо оперувати даними клінічної картини розвитку захворювання [14, 21, 40, 44].

У той самий час відкриття молекулярних механізмів ТМА дозволяє по-новому поглянути на патогенез тромботичних ускладнень, пов'язаних з вагітністю.

## Класифікація

Атиповий гемолітико-уремічний синдром (АГУС) поділяється на первинний та вторинний. Первинний АГУС виникає спонтанно, переважно у дитячому віці, коли клінічна картина захворювання починає розвиватись без помітного провокувального чинника – у цьому випадку можна говорити про вроджений дефект регуляції системи комплементу [12].

Акушерський атиповий гемолітико-уремічний синдром (АаГУС) за класифікацією належить до вторинних, оскільки виникає під дією тригерного чинника – вагітності [12, 48].

Пропонується розподілення АаГУС також на «сімейний», що виникає внаслідок успадкованих від батьків дефектів, та «спорадичний». Однак, зважаючи на недостатню вивченість захворювання та вартість генетичних досліджень, встановлення походження розладів системи комплементу на сьогодні не є можливим [22, 48].

## Патогенез

У патогенезі АГУС основна роль відводиться дизрегуляції системи комплементу як внаслідок генетичних аномалій (мутації генів, що кодують синтез білків-регуляторів системи комплементу), так і за рахунок вироблення аутоантитіл до фактора Н, що призводить до неконтрольованої активації альтернативного шляху комплементу з пошкодженням ендотеліальних клітин і подальшим тромбоутворенням у судинах мікроциркуляторного русла різних органів [15]. Багатьма авторами навіть пропонується використовувати новий термін для позначення АГУС – комплемент-опосередкована тромботична мікроангіопатія [23, 36]. Останнім часом повідомляють про можливість розвитку комплемент-незалежних форм АГУС, таких, як мутації у діацилгліцероліназі ε (DGKE) та плазміногені (PLG) [17, 24, 30].

Система комплементу є основою вродженого імунітету, а її регуляція передбачає збереження делікатного балансу між активацією (для ефективної боротьби із патогеном) та контролем цих каскадних реакцій (для уникнення пошкодження та захворювання організму-хазяїна). Усі три шляхи активації комплементу (класичний, альтернативний та лектиновий) сходяться на моменті залучення ланки C3. На відміну від класичного та лектинового шляхів, активація альтернативного шляху не вимагає ініціаторів, тому гідроліз C3 може відбуватися спонтанно [2, 11]. До регуляторів цього процесу належать такі білки, як фактор Н (CFH), фактор І (CFI), мембранний кофакторний протеїн (CD46), фактор В (CFB), фактор D (CFD) і C3. Спадкові та набуті генетичні мутації, які впливають на ці білки, виявляли у 60–70% пацієнтів з діагнозом АаГУС. Вони зумовлюють безперервну активацію альтернативного шляху доповнення. Ця надвисока активація призводить до пошкодження ендovasкулярних клітин та пошкодження тканин господаря, що дуже характерно для ТМА-порушень [25].

Фактор Н (CFH) і фактор І (CFI) пригнічують активацію альтернативного шляху комплементу. CFH – основний регуляторний фактор альтернативного шляху комплементу, який блокує утворення C3-конвертази і безпосередньо при-



скорює її розпад. Крім того, CFH є кофактором CFI в інактивації C3b.

Отже, CFH належить ключова роль у захисті ендотеліальних клітин від активації комплементу. Концентрація CFH у плазмі хворих з АаГУС може бути нормальною, зниженою або нульовою [6, 20].

CFB і CFD, навпаки, сприяють активації альтернативного шляху комплементу, беручи участь у формуванні C3-конвертази (C3bBb). Остання багаторазово посилює розщеплення C3 за рахунок формування так званої петлі ампліфікації, у результаті чого неухильно збільшується кількість фрагментів C3b. При приєднанні до C3-конвертази додаткових фрагментів C3b утворюється C5-конвертаза (C3bBb (C3b) – ензиматичний комплекс, який розщеплює C5-компонент комплементу. Під час розщеплення C5 утворюється потужний анафілактичний C5a і C5b-фрагмент, що «запускає» зборку мембраноатакуючого комплексу C5b-9, який зумовлює лізис бактеріальних клітин.

Концентрація CFB у плазмі хворих з АаГУС може бути нормальною або зниженою. За даними літератури, дослідження рівнів C3 і C4 методом нефелометрії у хворих з АаГУС встановило, що у більшості з них значення C4 залишаються нормальними, тоді як рівень C3 знижений у 50% хворих, що свідчить про активацію комплементу переважно альтернативним шляхом [25]. В іншому дослідженні частота зниження рівня C3 у групі АаГУС становила 35,7%, що можна порівняти з міжнародними даними, однак поряд з активацією альтернативного шляху комплементу також були виявлені ознаки залучення у патологічний процес і класичного шляху. На перший погляд, ситуація одночасної активації обох шляхів комплементу може здатися парадоксальною. Однак проведені в останні роки дослідження дозволили встановити, що як в експерименті, так і в клінічній практиці у низці захворювань наявні ознаки активації обох шляхів комплементу [11]. Під час вивчення загальних закономірностей участі системи комплементу у формуванні імунної відповіді у здорових осіб були продемонстровані ознаки активації обох зазначених шляхів активації комплементу у результаті впливу різних тригерних факторів, а також їхній спільний внесок в утворення анафілотоксинів, опсонинів, хемоатрактантів і комплексу мембранної атаки [2, 35].

Вагітність сама по собі є тригером розвитку ТМА. Фізіологічна вагітність супроводжується помірною активацією системи комплементу, але плацента володіє локальними механізмами захисту проти її ефектів, провідним з яких є експресія на поверхні трофобласта білка DAF (decay accelerating factor), а також MCP (membrane cofactor protein) і молекули CD59. Усунення механізму антикомплементарного плацентарного захисту після пологів, кровотеча, інфекційні ускладнення можуть стати тригером неконтрольованої активації комплементу у жінок з мутаціями генів-регуляторів комплементу, тому маніфестація АаГУС часто спостерігається саме у післяпологовий період. Однак розвиток АаГУС можливий і під час вагітності: у вітчизняній і зарубіжній літературі описані випадки маніфестації цього захворювання у III, II і навіть у I триместрах [3, 5, 8, 29], тому термін вагітності або післяпологовий період не є визначальним фактором диференціальної діагностики АаГУС та інших ТМА [7].

Зв'язок між системами комплементу та згортання крові полягає у тому, що активація системи комплементу призводить до ініціації або посилення коагуляції двома основними шляхами. По-перше, комплемент спричинює пошкодження тканин через формування комплексів мембранних атак на ендотеліальні клітини. По-друге, активація комплементу призводить до вивільнення C5a або утворення розчинної C5b-9, які можуть індукувати активацію та експресію ендотеліальними клітинами прокоагулянтного тканинного фактора

[47]. Крім того, описано численні молекулярні взаємодії між комплементом і коагуляційними білками, а також з активацією та агрегацією тромбоцитів, що сукупно призводить до виникнення мікротромбозів [24].

### Клініка

Розвитку ГУС може передувати геморагічний пронос, інфекція сечовивідних шляхів або шкіри. У клінічній картині домінує гемолітична анемія, тромбоцитопенія та ниркова недостатність, часто з артеріальною гіпертензією та лихоманкою. Неврологічні прояви виникають рідко. У 25% хворих розвивається стійке пошкодження нирок.

АаГУС у дорослих та дітей може бути сімейного характеру або мати спорадичну форму (20% захворювань). АаГУС порівняно з ГУС має значно тяжчий перебіг. Рецидиви розвиваються часто. Протягом 3 років від початку захворювання у 40–50% хворих розвивається тяжка хронічна ниркова недостатність або хвороба закінчується смертю.

Клінічна картина АаГУС характеризується значним поліморфізмом симптомів. У більшості випадків хвороба починається раптово. Іноді спостерігається стертий початок з повільним прогресуванням. Скарги неспецифічні і можуть включати:

- слабкість,
- швидку стомлюваність,
- підвищення температури тіла,
- зменшення кількості сечі або відсутність її,
- зміну кольору сечі,
- задишку,
- головний біль,
- розлади зору.

Можуть спостерігатись набряки аж до анасарки, набряк головного мозку з відповідною симптоматикою, причиною яких є різко підвищена судинна проникність через звільнення великої кількості гістаміну.

Ураження нирок у більшості випадків маніфестує гострою нирковою недостатністю з наявністю оліго-/анурії або без неї.

Артеріальна гіпертензія розвивається у більшості пацієнтів незалежно від віку внаслідок перевантаження об'ємом за наявності оліго-/анурії і/або гіперреніемії внаслідок ішемії тканини нирок, зумовленої ТМА.

Генералізований характер ТМА при АаГУС зумовлює розвиток екстрауренальних ознак хвороби, пов'язаних з ураженням мікроциркуляторного русла різних органів і систем, у тому числі головного мозку, серця, легень, травного тракту. Позаниркові прояви захворювання спостерігаються у 20% пацієнтів, з яких майже дві третини мають більше однієї екстрауренальної ознаки [1, 14].

Ураження травного тракту діагностують приблизно у 30% хворих з АаГУС. Найбільш часто спостерігається ураження кишечника, що проявляється діареєю, нудотою і блюванням, хоча можливий розвиток абдомінального больового синдрому.

Приблизно у 5% пацієнтів виявляють поліорганну недостатність, пов'язану з ураженням ЦНС, ішемією міокарда, легеневою кровотечею і дихальною недостатністю, панкреатитом, печінковим цитолітичним синдромом, шлунково-кишковою кровотечею.

За даними зарубіжної літератури, на відміну від тромбоцитарної тромбоцитопенічної пурпури (яка є іншою небезпечною ТМА в акушерстві), АаГУС у 75% випадків розвивається після пологів – у терміни від декількох діб до 4 міс [10, 33, 45]. На підставі цих даних саме терміни вагітності на момент розвитку ТМА рекомендується враховувати як диференційно-діагностичну ознаку для розмежування ТТП і АаГУС.

У вітчизняній літературі описані клінічні випадки АаГУС:



**Приклад 1.** Пацієнтка 30 років, після термінових пологів у терміні 38 тиж гестації через 2 год поскаржилася на головний біль, біль у епігастрії, підвищення АТ до 150/100 мм рт. ст. Дещо згодом відзначені і швидко наростали жовтяниця, зменшення діурезу. Після початку лікування за допомогою інфузій СЗП, плазмаферезу, метипреду стан дещо покращився. Але на 5-й день спостерігалось різке погіршення стану: судоми, акроціаноз, задишка, двосторонній гідроторакс, підозра на пневмонію, легенева гіпертензія. Креатинін сироватки – до 1000 мкмоль/л. На тлі проведення гемодіалізу та введення гуманізованого моноклонального антитіла екулізумабу стан вдалося стабілізувати, відзначали його поступове покращання. Через 3 тиж виписана у задовільному стані [7].

Однак у літературі наведено неодноразові випадки розвитку АаГУС у ІІ триместрі вагітності.

**Приклад 2.** Пацієнтка 38 років, клінічна симптоматика ТМА розвинулась у терміні 24 тиж гестації. При цьому тромбоутворення у мікроциркуляторному руслі відбувалось не лише у нирках, але й у печінці, сечовому міхурі, травному тракті, про що свідчили відповідні клінічні та лабораторні показники сироватки крові. Основною особливістю перебігу захворювання був не зовсім типовий «набір» органів-мішеней ТМА при АаГУС, за наявності якого мікроциркуляторне русло плаценти залишилось інтактним – ознак страждань плода не було виявлено протягом усього часу діагностики та лікування [1].

#### Діагностика

Загальними методами обстеження при ГУС рекомендовані:

1. Загальний аналіз периферійної крові: нормоцитарна анемія, еритробласти та шизоцити при мікроскопії мазка крові, підвищена кількість ретикулоцитів, тромбоцитопенія.
2. Біохімічний аналіз крові: підвищений рівень вільного білірубіну та активності ЛДГ, ознаки порушеної функції нирок.
3. Дослідження сечі: протеїнурія, мікрогематурія.
4. Дослідження системи згортання крові: підвищена концентрація продуктів деградації фібрину (FDP), а в деяких випадках також D-димеру.
5. Серологічні дослідження: негативні проби Кумбса.
6. Мікробіологічні дослідження: при ГУС наявність у калі *Shigella dysenteriae* або ЕНЕС, позитивний результат тесту на наявність у калі токсинів *Shiga*, наявність у сироватці крові антитіл класу IgM до ліпополісахаридів ЕНЕС.
7. Дослідження системи комплементу: при ГУС визначення у сироватці крові активності С3, С4, CFH, CFI і анти-тіл анти-CFH, визначення CD46, аналіз мутації генів.

Діагностика АаГУС може бути утрудненою, оскільки цей стан належить до групи ТМА і може імітувати кілька інших захворювань, які слід виключити під час встановлення діагнозу. «Масками» для АаГУС можуть слугувати тяжка прееклампсія, HELLP-синдром, тромботична тромбоцитопенічна пурпура, гепатоз вагітних. Незважаючи на це, необхідно вчасно встановити правильний діагноз, щоб вчасно призначити адекватне лікування відповідно до клінічних рекомендацій з діагностики та лікування АаГУС [27, 46]. Характерною триадою для АаГУС є наявність:

- 1) мікроангіопатичної гемолітичної анемії з рівнем гемоглобіну нижче 100 г/л;
- 2) тромбоцитопенії з кількістю тромбоцитів менше 150 000 /л;
- 3) розвитку гострого урадження нирок з рівнем креатиніну у сироватці крові, що перевищує верхню межу контрольних діапазонів щонайменше в 1,5 разу.

Для визначення мікроангіопатичної природи анемії необхідно виявлення у пацієнтів з анемією шизоцитозу (число шизоцитів у мазку периферійної крові вище 0,1%), і/або під-

вищеного рівня ЛДГ, і/або зниження рівня гаптоглобіну. Необхідно також виконувати реакцію Кумбса для виключення імунної природи гемолізу [8, 34].

Найважче відрізнити АаГУС від ТТП. Для проведення диференціальної діагностики пацієнти з ГУС під час госпіталізації до лікувального закладу потребують визначення концентрації С3 і фактора ADAMTS-13. У разі виявлення дефіциту фактора ADAMTS-13 у першу чергу потрібно думати про ТТП. Активність ADAMTS-13 у нормі становить 80–110%. Зниження активності ADAMTS-13 до 5% і менше свідчить на користь діагнозу ТТП. У пацієнтів з АаГУС активність ADAMTS-13 завжди перевищує 5%. Слід підкреслити, що визначення активності ADAMTS-13 необхідно проводити **до призначення плазмотерапії**, при якій показники активності ADAMTS-13 будуть недостовірними [16,19].

Нормальний рівень С3 **не виключає** дисфункції комплекменту. Більш чутливим тестом є визначення підвищеного показника відношення C3d / C3 у плазмі крові і наявність відкладення С3 у біопатії нирок [9, 26]. Для достовірної діагностики АаГУС необхідно визначення рівнів факторів Н, І, В, D. Вимірювання рівня HFI у сироватці крові дозволяє виявити тих нечисленних пацієнтів з мутаціями HFI, що спричинюють зниження рівня HFI. Зниження показника CH50 і концентрації фактора В можна знайти у деяких, але не у всіх пацієнтів з мутаціями HFI або MCP. Другий етап полягає у пошуку мутацій за генами HFI і MCP. Пошук мутацій фактора І слід проводити у пацієнтів зі зниженим рівнем його у сироватці крові [15, 41, 39, 49].

#### Лікування

Під час лікування ГУС необхідна симптоматична терапія, на ранньому етапі – застосування гемодіалізу і проведення трансфузії еритроцитарної маси.

Висока захворюваність та смертність від АаГУС свідчать про необхідність активної медичної підтримки цих пацієнток. Традиційно для зменшення проявів АаГУС використовують антикоагулянти, імуносупресивну терапію та плазмаферез/плазмозаміну інфузію [28, 32].

Лікування АаГУС в основному включає інфузії плазми крові та плазмаферез.

Оскільки регуляторні білки комплекменту є білками плазми, інфузії плазми чи плазмаферез забезпечує нормальний їхній рівень у пацієнтів з гомозиготними мутаціями та повним дефіцитом відповідних білків, індукуючи ремісію хвороби [15, 31]. Однак оскільки такі пацієнти є плазмозалежними, після тривалої терапії можливе виникнення резистентності до введення плазми [31].

Плазмаферез зарекомендував себе як найбільш ефективний метод. Через швидке прогресування ниркової недостатності лікування має початись якнайшвидше з моменту встановлення діагнозу [38, 43]. Оскільки методика плазмаферезу доступна не у кожній лікарні, можливий початок інфузій високих доз плазми (25–30 мл/кг на добу) як екстреного першого лікування [19, 28, 42]. Проте у деяких випадках прогноз для пацієнток після застосування зазначених методів не покращувався [14].

Патогенетичним методом лікування АаГУС є препарат екулізумаб – глікозилізоване гуманізоване моноклональне антитіло (каппа-імуноглобулін) з високою здатністю зв'язуватися із компонентом C5 комплекменту. Після введення екулізумаб зв'язується з C5 і запобігає подальшій активації каскаду, утворенню термінального комплексу комплекменту, запобігаючи його руйнівній дії. Сьогодні у літературі є лише поодинокі спостереження застосування екулізумабу при АаГУС [4, 13, 17, 28]. У породіль, лікування яких було розпочато протягом тижня від дебюту АаГУС, до моменту закінчення курсу індукційної терапії (через 1 міс від початку)



вдалося не тільки купірувати гематологічні ознаки ТМА, а й повністю відновити функцію пошкоджених органів, включаючи нирки, головний мозок, легені. У тих же випадках, коли терапія екулізумабом починалася зі значним запізненням, результат виявився несприятливим, навіть незважаючи на поліпшення гематологічних показників і функції нирок. Отже, результати переконливо свідчать на користь раннього початку терапії екулізумабом, а сам препарат слід вважати засобом «першої лінії» у пацієнток (у першу чергу породіль) з цим діагнозом. Призначення екулізумабу через кілька тижнів або місяців від дебюту гострої ТМА в акушерській практиці навряд чи доцільно, однак для остаточного вирішення цього питання потрібні подальші дослідження [4].

Основна проблема, пов'язана з лікуванням екулізумабом, – це ризик інфікування бактеріальними організмами, особливо *Neisseria meningitidis*, внаслідок блокади термінальної ланки комплементу. Тому пацієнти повинні отримувати менингококову вакцину перед введенням препарату (під критеріям відповідних антибіотиків протягом 14 днів, якщо немає часу для очікування імунної відповіді). В ідеалі пацієнти також повинні отримувати вакцинацію проти пневмокока та *Haemophilus influenza* [37].

#### Атипичний гемолитико-уремический синдром глазами акушера (Обзор литературы)

**В.П. Лакатос, В.И. Купчик, И.В. Гужевская, О.Ю. Костенко, П.В. Лакатос**

В статье представлен обзор отечественной и зарубежной литературы по описанию атипичного гемолитико-уремического синдрома. Представлена также современная терминология, классификация, рассмотрены вопросы о причинах и патогенезе этой патологии. Приведено мнение специалистов акушерско-гинекологических сообществ мира по его клинике, диагностике и лечению.

**Ключевые слова:** беременность, акушерский атипичный гемолитико-уремический синдром, экулизумаб.

У деяких пацієнток може розвинути кінцева стадія ниркової недостатності, що не піддається лікуванню. Це може відбутись внаслідок неадекватної відповіді на терапію, затримку встановлення діагнозу або ж на блискавичний перебіг хвороби. Таким пацієнтам може знадобитись пересадка нирок, причому вони потребують особливої уваги через високу частоту рецидиву АаГУС без застосування підтримувальної терапії. Не існує досліджень щодо визначення показань до трансплантації нирок, однак, як мінімум, рекомендується проводити повне генетичне дослідження перед трансплантацією, а також серологічне оцінювання відповідних аутоантитіл [41]. Трансплантація нирок має проходити під прикриттям екулізумабу (з попередньою вакцинацією) та 1–2 сеансів передопераційного плазмаферезу та вакцинації [38, 39].

#### ВИСНОВКИ

Отже, більш поглиблене розуміння патогенезу, клініки, діагностики та лікування акушерського атипичного гемолитико-уремічного синдрому може сприяти можливості раннього оцінювання ризику його розвитку, що дозволить розробити адекватний алгоритм терапії для збереження життя матері і дитини.

#### Atypical hemolytic uremic syndrome in the eyes of the obstetrician (Literature review)

**V.P. Lakatos, V.I. Kupchik, I.V. Guzhevskaya, O.Yu. Kostenko, P.V. Lakatos**

The article presents an overview of native and foreign publications on atypical hemolytic-uremic syndrome. Modern terminology, classification is presented, questions about the causes and pathogenesis of this pathology are considered. The opinions of experts of obstetric and gynecological communities of the world on questions of clinics, diagnostics and treatment are given.

**Key words:** pregnancy, obstetric atypical hemolytic-uremic syndrome, eculizumab.

#### Сведения об авторах

**Лакатос Владимир Павлович** – Кафедра акушерства и гинекологии № 1 Национального медицинского университета имени А.А. Богомольца, 03150, г. Киев, ул. Предславинская, 9; тел.: (044) 522–87-48, (067) 794-36-26. E-mail: [Lakatosvladimir@gmail.com](mailto:Lakatosvladimir@gmail.com)

**Купчик Владислава Игоревна** – Кафедра акушерства и гинекологии № 1 Национального медицинского университета имени А.А. Богомольца, 03150, г. Киев, ул. Предславинская, 9; тел.: (044) 522–87-48, (063) 048-49-21. E-mail: [eLanie92@gmail.com](mailto:eLanie92@gmail.com)

**Гужевская Ирина Витальевна** – Кафедра акушерства и гинекологии № 1 Национального медицинского университета имени А.А. Богомольца, 03150, г. Киев, ул. Предславинская, 9; тел.: (044) 522-87-48, (050) 394-95-50. E-mail: [gujevskaja.i@ukr.net](mailto:gujevskaja.i@ukr.net)

**Костенко Ольга Юрьевна** – Кафедра акушерства и гинекологии № 1 Национального медицинского университета имени А.А. Богомольца, 03150, г. Киев, ул. Предславинская, 9; тел.: (044) 522-87-48, (050) 396-94-26. E-mail: [kostenko.doc@gmail.com](mailto:kostenko.doc@gmail.com)

**Лакатос Павел Владимирович** – Кафедра акушерства и гинекологии № 1 Национального медицинского университета имени А.А. Богомольца, 03150, г. Киев, ул. Предславинская, 9; тел.: (044) 522-87-48, (067) 960-19-57. E-mail: [naturealwayswins8@gmail.com](mailto:naturealwayswins8@gmail.com)

#### СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Кирсанова Т.В. Атипичный гемолитико-уремический синдром при беременности: особенности течения, сложности диагностики, подходы к терапии / Т.В. Кирсанова, Л.И. Меркушева, Н.Л. Козловская, Т.А. Федорова и соавт. // Акушерство и гинекология. – 2013. – № 6. – С. 70–75.
2. Козлов Л.В. Исследование функциональной активности компонентов и факторов системы комплемента человека / Л.В. Козлов // Вопросы медицинской химии. – 2002. – № 48 (6). – С. 624–631.
3. Козловская Н.Л. Особенности течения и исхода атипичного гемолитико-уремического синдрома при беременности / Н.Л. Козловская, Л.И. Меркушева, Т.В. Кирсанова, Н.К. Рунихина // Клиническая нефрология. – 2012. – № 3. – С. 44–49.
4. Козловская Н.Л. Атипичный гемолитико-уремический синдром в акушерской практике: первый российский опыт диагностики и лечения / Н.Л. Козловская, Ю.В. Коротчаева // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2016. – № 6. – С. 95–104.
5. Коротчаева Ю.В. «Акушерский» атипичный гемолитико-уремический синдром: трудный диагноз? / Ю.В. Коротчаева, Н.Л. Козловская, Т.В. Бондаренко, Г.А. Веселов // Архив акушерства и гинекологии им. В.Ф. Снегирева. – 2015. – № 2. – С. 36–41.
6. Лора Ш. Атипичный гемолитико-уремический синдром / Ш. Лора, В. Фремо-Бачи // Нефрология. – 2012. – № 16 (2). – С. 16–46.
7. Прокопенко Е.И. Атипичный гемолитико-уремический синдром, ассоциированный с беременностью: жизне-спасающая терапия экулизумабом / Е.И. Прокопенко, В.В. Лихванцев, А.В. Ватазин, А.Ф. Лопатин и соавт. // Клиническая нефрология. – 2016. – № 3. – С. 63–68.
8. Пырегов А.В. Атипичный гемолитико-уремический синдром у пациентки с менометроррагией (клиническое наблюдение) / А.В. Пырегов, Т.А. Федорова, А.Ю. Королев, К.И. Гришук // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2016. – № 13 (3). – С. 63–70.
9. Смирнов А.В. Нефрологические аспекты комплемент-опосредованной тромботической микроангиопатии / А.В. Смирнов, А.В. Карунная, В.А. Добронравов // Терапевтический архив. – 2017. – № 89 (6). – С. 34–40.
10. Улиткина О.Н. Успешное лечение атипичного гемолитико-уремического синдрома у родильницы / О.Н. Улиткина, Ж.С. Филипповская, Е.И. Прокопенко, А.М. Овезов и соавт. // Общая реаниматология. – 2015. – № 11 (6). – С. 61–68.
11. Bao L. Complement in lupus nephritis: the good, the bad, and the unknown / L. Bao, R.J. Quigg // Semin Nephrol. – 2007. – № 27 (1). – P. 69–80.
12. Besbas N. A classification of hemo-



- lytic uremic syndrome and thrombotic thrombocytopenic purpura and related disorders / N. Besbas, D. Karpman, D. Landau [et al.] // *Kidney Int.* – 2006. – № 70. – P. 423–431.
13. Burwick R.M. Eculizumab for the treatment of preeclampsia/HELLP syndrome / RM Burwick, BB Feinberg // *Placenta.* – 2013. – № 34. – P. 201–203.
14. Campistol J.M. An update for atypical haemolytic uraemic syndrome: diagnosis and treatment. A consensus document / JM Campistol, M. Arias, G. Ariceta, M. Blasco [et al.] // *Nefrologia.* – 2015. – № 35 (5). – P. 421–447.
15. Caprioli J. International Registry of Recurrent and Familial HUS/TTP. Genetics of HUS: the impact of MCP, CFH, and IF mutations on clinical presentation, response to treatment, and outcome / J. Caprioli, M. Noris, S. Brioschi [et al.] // *Blood.* – 2006. – № 108. – P. 1267–79.
16. Cataland S.R. Biomarkers of terminal complement activation confirm the diagnosis of aHUS and differentiate aHUS from TTP / SR Cataland, VM Holers, S. Geyer, S. Yang [et al.] // *Blood.* – 2014. – № 123 (24). – P. 3733–8.
17. Cheong H.I. Clinical Practice Guidelines for the Management of Atypical Hemolytic Uremic Syndrome in Korea / HI Cheong [et al.] // *Journal of Korean medical science.* – 2016. – № 31 (10). – P. 1516–28.
18. Constantinescu A.R. Non-enteropathic hemolytic uremic syndrome: causes and short-term course / AR Constantinescu, M. Bitzan, LS Weiss [et al.] // *Am. J. Kidney Dis.* – 2004. – № 43. – P. 976–982.
19. Coppo P. High-dose plasma infusion versus plasma exchange as early treatment of thrombotic thrombocytopenic purpura/hemolytic-uremic syndrome / P. Coppo, A. Bussel, S. Charrier [et al.] // *Medicine (Baltimore).* – 2003. – № 82. – P. 27–38.
20. Demyanova K.A. Complement System Abnormalities in Patients with Atypical Hemolytic Uremic Syndrome and Catastrophic Antiphospholipid Syndrome / K.A. Demyanova, N.L. Kozlovskaya, L.A. Bobrova, L.V. Kozlov [et al.] // *Annals of the Russian Academy of Medical Sciences.* – 2017. – № 72 (1). – P. 42–52.
21. Fakhouri F. Pregnancy-associated hemolytic uremic syndrome revisited in the era of complement gene mutations / F. Fakhouri, L. Roumenina, F. Provot [et al.] // *J. Am. Soc. Nephrol.* – 2010. – № 21 (5). – P. 859–867.
22. Fremeaux-Bacchi V. Genetics and outcome of atypical hemolytic uremic syndrome: a nationwide French series comparing children and adults / V. Fremeaux-Bacchi, F. Fakhouri, A. Garnier, F. Bienneime [et al.] // *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* – 2013. – № 8 (4). – P. 554–562.
23. Hofer J. Extra-renal manifestations of complement-mediated thrombotic microangiopathies / J. Hofer, A. Rosales, C. Fischer, T. Giner // *Front Pediatr.* – 2014. – № 2. – P. 97.
24. Jokiranta T.S. HUS and atypical HUS / T.S. Jokiranta // *Blood.* – 2017. – № 129 (21). – P. 2847–56.
25. Kavanagh D. Screening for complement system abnormalities in patients with atypical hemolytic uremic syndrome / D. Kavanagh, A. Richards, V. Fremeaux-Bacchi [et al.] // *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* – 2007. – № 2 (3). – P. 591–596.
26. Kavanagh D. Atypical hemolytic uremic syndrome, genetic basis and clinical manifestations / D. Kavanagh, T.H. Goodship // *Hematology Am. Soc. Hemat. Educ. Program.* – 2011. – P. 15–17.
27. Kavanagh D. Atypical hemolytic uremic syndrome / D. Kavanagh, T.H. Goodship // *Curr. Opin. Hematol.* – 2010. – № 17 (5). – P. 432–438.
28. Keating G.M. Eculizumab: a review of its use in atypical haemolytic uraemic syndrome / G.M. Keating // *Drugs.* – 2013. – № 73. – P. 2053–66.
29. Kourouklaris A. Postpartum thrombotic microangiopathy revealed as atypical hemolytic uremic syndrome successfully treated with eculizumab: a case report / A. Kourouklaris, K. Ioannou, L. Athanasiou // *J. Med. Case. Rep.* – 2014. – № 8. – P. 307.
30. Lemaire M. Recessive mutations in DGKE cause atypical hemolytic-uremic syndrome / M. Lemaire, V. Frémeaux-Bacchi, F. Schaefer, M. Choi [et al.] // *Nat. Genet.* – 2013. – № 45. – P. 531–536.
31. Licht C. Successful plasma therapy for atypical hemolytic uremic syndrome caused by factor H deficiency owing to a novel mutation in the complement cofactor protein domain 15 / C. Licht, A. Weyersberg, S. Heinen [et al.] // *Am. J. Kidney Dis.* – 2005. – № 45. – P. 415–21.
32. Loirat C. An international consensus approach to the management of atypical hemolytic uremic syndrome in children / C. Loirat, F. Fakhouri, G. Ariceta, N. Besbas [et al.] // *Pediatr. Nephrol.* – 2016. – № 31 (2). – P. 15–39.
33. Mackaness C.A. Eculizumab in the successful treatment of postpartum hemolytic uremic syndrome – a case report / C.A. Mackaness, F. Fleszler // *Poster presented at the national kidney foundation, spring clinical meetings, Las Vegas.* – 2014. – P. 22–24.
34. McMinn J.R. Evaluation of women with clinically suspected thrombotic thrombocytopenic purpura-hemolytic uremic syndrome during pregnancy / J.R. McMinn, J.N. George // *CUn. Apher.* – 2001. – № 16. – P. 202–209.
35. Melis J.P. Complement in therapy and disease: regulating the complement system with antibody-based therapeutics / J.P. Melis, K. Strumane, S.R. Ruuls [et al.] // *Mol Immunol.* – 2015. – № 67. – P. 117–130.
36. Meri S. Complement activation in diseases presenting with thrombotic microangiopathy / S. Meri // *Eur. J. Intern. Med.* – 2013. – № 24 (6). – P. 496–502.
37. Nathanson S. Secondary failure of plasma therapy in factor H deficiency / S. Nathanson, T. Ulinski, V. Frémeaux-Bacchi, G. Deschênes // *Pediatr. Nephrol.* – 2006. – № 21. – P. 1769–71.
38. Nester C. Pre-emptive eculizumab and plasmapheresis for renal transplant in atypical hemolytic uremic syndrome / C. Nester, Z. Stewart, D. Myers [et al.] // *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* – 2011. – № 6 (6). – P. 1488–94.
39. Nester C.M. Atypical hemolytic uremic syndrome: what is it, how is it diagnosed, and how is it treated? / C.M. Nester, C.P. Thomas // *ASH Education Program Book.* – 2012. – № 1. – P. 617–625.
40. Noris M. Relative role of genetic complement abnormalities in sporadic and familial aHUS and their impact on clinical phenotype / M. Noris, J. Caprioli, E. Bresin, C. Mossali [et al.] // *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* – 2010. – № 5 (10). – P. 1844–59.
41. Noris M. Dynamics of complement activation in aHUS and how to monitor eculizumab therapy / M. Noris, M. Galbusera, S. Gastoldi [et al.] // *Blood.* – 2014. – № 124. – P. 1715–26.
42. Novitzky N. Thrombotic thrombocytopenic purpura in patients with retroviral infection is highly responsive to plasma infusion therapy / N. Novitzky, J. Thomson, L. Abrahams, C. du Toit [et al.] // *Br. J. Haematol.* – 2005. – № 128. – P. 373–9.
43. Rock G.A. Comparison of plasma exchange with plasma infusion in the treatment of thrombotic thrombocytopenic purpura. Canadian Apheresis Study Group / G.A. Rock, K.H. Shumak, N.A. Buskard [et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 1991. – № 325. – P. 393–7.
44. Saad A.F. Pregnancy-Associated Atypical Hemolytic-Uremic Syndrome / A.F. Saad, J. Roman, A. Wyble, L.D. Pacheco // *AJP reports.* – 2016. – № 6 (1). – P. 125–8.
45. Shrivastava M. Early diagnosis and management of postpartum hemolytic uremic syndrome with plasma exchange / M. Shrivastava // *Transfus. Apheresis Sci.* – 2011. – № 44. – P. 257–262.
46. Shukevich D.L. Continuous renal replacement therapy for severe obstetric sepsis / D.L. Shukevich, D.K. Peredelkin, E.V. Grigoryev, A.S. Razumov [et al.] // *General Reanimatology.* – 2010. – № 4 (2). – P. 21–24.
47. Tedesco F. The cytolytically inactive terminal complement complex activates endothelial cells to express adhesion molecules and tissue factor procoagulant activity / F. Tedesco, M. Pausa, E. Nardoni, M. Introna [et al.] // *J. Exp. Med.* – 1997. – № 185 (9). – P. 1619–27.
48. Wong Edwin K.S. Diseases of complement dysregulation – an overview / Edwin K.S. Wong, D. Kavanagh // *Seminars in immunopathology.* – 2018. – № 40 (1). – P. 49–64.
49. Woodward L. An innovative and collaborative partnership between patients with rare disease and industry-supported registries: the Global aHUS Registry / L. Woodward, S. Johnson, J.V. Walle, [et al.] // *Orphanet J. Rare Dis.* – 2016. – № 11 (1). – P. 154.

Статья поступила в редакцию 27.02.2019



# Сучасний погляд на великі акушерські синдроми (Огляд іноземної літератури)

Т.Г. Романенко<sup>1</sup>, Р.М. Міцода<sup>2</sup>, Ю.Ю. Бобик<sup>2</sup>, Н.Ю. Леміш<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, м. Київ

<sup>2</sup>ФПО ДВНЗ «Ужгородський національний університет»

У статті представлено огляд літератури з питань етіології, патогенезу і можливих методів профілактики великих акушерських синдромів. Показано, що у їхній основі лежить дефективна глибока плацентажія внаслідок відсутності, часткової трансформації, а також обструкції спіральних артерій децидуально-міометріального інтерфейсу, зумовлена гормональними причинами. Перспективним напрямом профілактики розвитку великих акушерських синдромів є застосування препаратів, що можуть справляти модулювальний ефект на зазначені фактори.

**Ключові слова:** великі акушерські синдроми, дефективна глибока плацентажія, децидуально-міометріальний інтерфейс, спіральні артерії, оксидативний стрес, децидуальні імунні клітини, преімплантаційний фактор, прогестерон-індукований блокувальний фактор, прогестерон, дидрогестерон.

Перинатальний період є вирішальним для формування подальшого здоров'я індивіда. Внутрішньоутробний плід пристосовується до обмеженого постачання нутрієнтів, що, у свою чергу, призводить до його структурних функціональних та метаболічних змін. Ці «запрограмовані» зміни можуть бути причиною низки захворювань у майбутньому, таких, як гіпертензія, інсульт, цукровий діабет та серцево-судинні захворювання [1–4].

Припущення, що внутрішньоутробний період розвитку впливає на здоров'я у дорослому віці, існує вже понад 150 років. Одним із перших досліджень у цьому напрямку було вивчення поєднання дитячого церебрального паралічу (ДЦП) та внутрішньоутробної гіпоксії, що сприяло впровадженню у практику електричних кардіомоніторів під час вагітності і пологів з метою зниження частоти ДЦП. Однак неможливість прогнозування даного захворювання, що підтвердилося рандомізованими клінічними та епідеміологічними дослідженнями, стала визначальною для встановлення акушерського діагнозу «перинатальні стани» або, як їх тепер називають, «великі акушерські синдроми», характерною особливістю яких є мультиетіологічність [5].

Сучасна таксономія захворювань в акушерстві базується на клінічних симптомах у матері, а не на патофізіологічних механізмах, що є причиною клінічної маніфестації. Наприклад, термін «передчасні пологи» не визначає, що є причиною – інфекція, порушення кровотоку у плаценті, перерозтягнення матки, порушення алогенного розпізнавання, стрес або інші патологічні процеси. Те саме стосується прееклампсії, затримки росту плода (ЗРП), внутрішньоутробної загибелі плода, нудоти та блювання вагітних, порушень скоротливої діяльності матки, тобто тих випадків, коли діагноз просто описує клінічні прояви без уточнення специфічної етіології.

Недостатнє розуміння цих станів зумовлює надання допомоги посимптомно, без лікування механізмів виникнення захворювання, а це, у свою чергу, призводить до очікування, що один діагностичний тест або лікування може визначити і вилікувати інші з перерахованих станів. Медичний словник Оксфорда визначає, що синдром – це сукупність симптомів або проявів, що створюють чітку клінічну картину і свідчать

про певне порушення. Основним у цьому визначенні є те, що синдром може бути зумовлений більш ніж одним механізмом, захворюванням або етіологією.

Акушерські ускладнення, що спричиняють перинатальну захворюваність і смертність, – це синдроми, отже вони можуть називатися «Великі акушерські синдроми» (ВАС). Даний термін широко увійшов у клінічну практику після 2009 р. завдяки роботам G.C. Di Renzo та R. Romero.

ВАС – це назва декількох ускладнень гестації, що спостерігаються під час близько 15% вагітностей. Вони можуть спричинити тяжкі ускладнення гестаційного періоду та призвести до фетальної та материнської смертності, тому ці синдроми потребують надзвичайної уваги, постійного моніторингу та лікування.

Основними характеристиками цих синдромів є [6–7]:

1. Мультиетіологічність
2. Тривала доклінічна стадія
3. Висока частота порушення стану плода (frequent fetal involvement)

4. Адаптивний характер клінічних проявів.

Розвиток даних синдромів є результатом складних взаємозв'язків між материнським і фетальним геномами та навколишнім середовищем [7–12].

До ВАС належать наступні стани [6–7]:

1. Передчасні пологи [13–14]
2. Передчасний розрив плодових оболонок [15–19]
3. Преєклампсія [20–39]
4. Затримка росту плода [40–41]
5. Макросомія [42–52]
6. Завмерла вагітність [53–62]
7. Мертвородження [6]
8. Мимовільні аборти [63–64]
9. Передчасне відшарування нормально розташованої плаценти [13–14].

Нещодавно з'явилися публікації про гестаційний діабет (ГД) як одного із ВАС [65]. Установлено, що вплив на плід та ускладнення неонатального періоду – це наслідок метаболізму, що проектується на плід через плацентарний інтерфейс. Отже, ГД може вважатися одним із ВАС.

ВАС характеризуються системним запаленням, дисфункцією ендотелію, підвищеним виробленням тромбіну, переважанням антиангіогенних факторів і часто призводить до пошкодження багатьох органів і систем [66].

За даними, опублікованими у 2011 р. I. Brosens та співавторами, в основі ВАС лежить патологія так званої глибокої плацентажії [67].

При нормальній вагітності під час імплантації у бластоцисті є два ряди клітин – ембріобласт та трофобласт. За рахунок злиття одноклітинних клітин цитотрофобласта формується багатоклітинний синцитіотрофобласт. Лакуни у синцитіотрофобласті – це попередники міжворсинчастого простору, який на цій стадії не має безпосереднього з'єднання із судинами матково-плацентарної системи [68].

У подальшому цитотрофобласт проникає у синцитіотрофобласт, формуючи первинні ворсинки, далі трофобласт про-



ліферує і диференціюється у ворсинчасту та позаворсинчасту частину. Низькі рівні кисню призводять до активації гіпоксії індукованого фактора (HIF)-1 $\alpha$ , стимулюють продукцію трансформівного фактора росту. Під кінець I триместра, коли починається циркуляція материнської крові, всередині міжворсинчастого простору відбувається супресія активності F $\beta_3$  [69].

Ремоделювання спіральних артерій із трансформацією дистального сегмента від вузької високорезистентної судини у невагітному ендометрії до розширеної низкорезистентної спіральної артерії є важливою ознакою фізіологічної вагітності. Після ранньої імплантації спіральні артерії закупорені проникаючим цитотрофобластом. Розкупорка починається близько 8-го тижня, коли ворсинки хоріона достатньо дозріли для того, щоб витримати оксидативний стрес, спричинений прямим контактом із оксигенованою материнською кров'ю [70].

Термінальна частина спіральної артерії має діаметр 2–3 мм, що принаймні у 4 рази ширше, ніж міометральні та ендометральні сегменти (0,4–0,5 мм). При фізіологічній вагітності тунелоподібне розширення термінальної частини спіральної артерії сповільнює матково-плацентарний кровотік з 1–2 м/с до 10 см/с. Орієнтовний час, за який материнська кров досягає венозного відтоку, становить 25–30 с, що є достатнім для адекватної дифузії кисню від материнських еритроцитів до трофобласта [71–72].

При порушенні ремоделювання кровотік низького тиску матково-плацентарної перфузії змінюється на більш пульсаційний вищого тиску зі швидкістю 1–2 м/с [73]. Порушення кровотоку материнської крові призводить до оксидативного стресу ворсин трофобласта із підвищеною продукцією різних факторів, включаючи антиангіогенні фактори, такі, як розчинний судинний ендотеліальний фактор росту чи fms-подібна тирозинкіназа-1 (також називається sFlt-1 чи sVEGFR-1), що разом призводять до розвитку патологічних синдромів у матері [74].

Порушення глибокої плацентації характеризуються ступенем обмеження фізіологічної трансформації спіральних артерій та наявністю артеріальних уражень зони з'єднання плацентарної площадки міометрія. Дефективна глибока плацентація характеризується значним підвищенням числа спіральних артерій міометрія зони з'єднання із відсутністю чи частковою трансформацією. Об'єктивне оцінювання ступеня змін можна провести шляхом обчислення пропорції трансформованих артерій. При прееклампсії лише невелика частина спіральних артерій у центрі плацентарної площадки можуть мати ознаки повної трансформації зони з'єднання міометрального сегмента. Додатково обструкція артерій (до прикладу, тромбоз, гострий атероз) може призводити чи визначати ступінь тяжкості дефективної плацентації [67].

Порушення плацентації («дефективна плацентація») із ранньою розкупоркою разом із обмеженою інвазією спіральних артерій позаворсинчастим трофобластом призводить до порушення ремоделювання і може спричинити ранній розвиток прееклампсії, яка часто поєднується із ЗРП, або ЗРП без прееклампсії. Клінічний синдром раннього приєднання прееклампсії, спричинений викидом нефункціонуючих фрагментів мембрани синцитіотрофобласта у кров'яне русло матері через міжворсинчастий простір, призводить до системної ендотеліальної активації, яка разом із запальною відповіддю спричиняє активацію комплементу, лейкоцитів та порушень коагуляції [75].

Децидуальна оболонка багата на особливий вид лімфоцитів – маткові натуральні кілери (uNK). Імуноглобуліно-подібні рецептори кілерів (KIR) на поверхні цих клітин дозволяють їм розпізнавати і відповідати на HLA–С-молекули позаворсинчастого хоріона фетального походження. Специ-

фічні комбінації материнських KIR та фетальних HLA–С-генотипів виникають під час кожної вагітності і деякі комбінації справляють сильний інгібуючий ефект на інвазію спіральних артерій позаворсинчастим трофобластом, що супроводжується підвищеним ризиком розвитку прееклампсії [76].

Під час аналізу системи коагуляції та гемостазу вагітної слід розглянути декілька аспектів: материнську циркуляцію, матково-фетальний інтерфейс (до якого входять плацента і оболонки) та навколоплідні оболонки і плід, кожен із яких володіє своїми специфічними властивостями під час вагітності. Зміни коагуляційної системи протягом гестації – це адаптивні механізми, які спрямовані на попередження кровотечі під час імплантації трофобласта аж до моменту народження плода, для забезпечення ламінарного кровотоку у міжворсинчастому просторі і для попередження розриву навколоплідних оболонок та зменшення крововтрати під час пологів.

Очевидно, що система гемостазу є однією із патофізіологічних ланок у розвитку ВАС. За даними низки вчених (Chaiworapongsa та співавт., 2002; Hayashi та Ohkura, 2002; Erez та співавт., 2009; Baron та Phillippe, 2001) доведено, що у жінок із прееклампсією, ЗРП, завармою вагітністю, передчасними пологами та передчасним розривом навколоплідних оболонок спостерігається підвищена продукція тромбіну.

Є декілька можливих пояснень причини підвищеної продукції тромбіну у цих пацієнток: підвищена активація каскаду коагуляційної системи внаслідок патологічних процесів, включаючи кровотечу, запалення або виснаження антикоагуляційних білків, що спричиняє підвищену продукцію тромбіну. Загалом це свідчить про те, що необхідно фокусувати увагу на коагуляційних протеїнах та їхніх інгібіторах, оскільки такий дисбаланс може призвести до підвищення продукції тромбіну, а відтак – до розвитку ВАС.

До факторів ризику розвитку ВАС належать:

- анемія,
- ендометріоз,
- синдром полікістозних яєчників (СПКЯ),
- ранній підлітковий вік,
- хронічна артеріальна гіпертензія,
- ускладнення попередніх вагітностей прееклампсією,
- передчасними пологами.

Анемія вагітних є поширеним ускладненням гестаційного процесу у країнах, що розвиваються [77–79]. Вона призводить до порушення надходження нутрієнтів та кисню до фетоплацентарного комплексу, що спричиняє розвиток ВАС [77].

Аналіз 82 793 одноплідних вагітностей у Данії виявив, що у жінок із ендометріозом відзначається підвищений ризик передчасних пологів та прееклампсії. Аденоміоз виникає внаслідок гіперплазії гладком'язових тканин і дезорганізації у внутрішньому шарі міометрія, що також називається зоною з'єднання. Важливо, що ця зона формує плацентарну площадку під час вагітності і порушення ремоделювання спіральних артерій зони з'єднання, медійоване трофобластом, зумовлює спектр акушерських синдромів, починаючи з передчасних пологів до плода з низькою масою та прееклампсії [80].

Популяційне когортне дослідження ризиків ускладнень вагітності у жінок зі СПКЯ встановило, що при одноплідних вагітностях СПКЯ сильно корелював із підвищеною частотою прееклампсії (ВШ 1,45; 95% ДІ: 1,24–1,69) і передчасними пологами (ВШ 2,21; 95% ДІ: 1,69–2,90). Систематичний огляд, що включав 2544 пацієнток із принаймні 2 ознаками СПКЯ відповідно до Роттердамських критеріїв 2003 р. і 89 848 пацієнток без СПКЯ, підтвердив, що жінки із СПКЯ мають значно вищу частоту ГД, гестаційної гіпертензії, прееклампсії, передчасних пологів і народження плодів з низькою масою тіла. Також у цих пацієнток був у 4 рази вищий ризик розвитку гестаційної гіпертензії, що пов'язано із жорсткістю стінок артерій [81].



Ризик розвитку основних акушерських синдромів, таких, як пreeклампсія, затримка росту плода (ЗРП) та передчасні пологи, у першовагітних жінок обернено пропорційний їхньому віку. У низці досліджень встановлено, що біологічна незрілість матки може бути пов'язана із вищим ризиком акушерських ускладнень у юних матерів, що може бути віднесено на рахунок соціодемографічних факторів. Ендоетрій новонароджених резистентний до дії прогестерону, і ступінь перетворення до повністю чутливої тканини, можливо, визначає перебіг вагітності у дорослому віці. Крім онтогенетичної резистентності до прогестерону, інші фактори також відіграють важливу роль у перетворенні незрілої матки у функціонуючий орган, включаючи естрогензалежний ріст та визначення тканинної специфічності маткових натуральних кілерів, що має одне з вирішальних значень в адаптації судин протягом вагітності. У навколосудинному просторі, що оточує спіральні артерії, є велика кількість ендометріальних мезенхімальних стовбуровоподібних клітин, і динамічні зміни у цій ніші є необхідними для забезпечення ендovasкулярної інвазії трофобласта та глибокої плацентарної [82].

Особлива увага приділяється розвитку пreeклампсії та інших ВАС у здорових першороділей. Дослідження, проведене А. Boutin та співавторами, встановило, що серед 4739 обстежених жінок у 232 (4,9%) вагітність ускладнилася пreeклампсією, із них у 30 (0,6%) – розвитком ранньої пreeклампсії. Проведений аналіз даних цієї групи жінок свідчить про те, що тільки підвищення ІМТ статистично значуще збільшувало ризик розвитку пreeклампсії (ВШ 0,60; 95% ДІ: 0,55–0,65) та передчасної пreeклампсії (ВШ 0,64; 95% ДІ: 0,54–0,73) [83].

Триває пошук ефективних методик прогнозування ВАС з метою ранньої корекції порушень та зниження негативних наслідків для матері і плода. Широко вивчаються методи прогнозування пreeклампсії у вагітних. Нещодавні рекомендації національного інституту удосконалення здоров'я та клінічної практики (National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE)) містять рутинний скринінг специфічних факторів ризику розвитку пreeклампсії (першороділі, старший вік, підвищення індексу маси тіла (ІМТ), пreeклампсія у сімейному анамнезі, хронічна хвороба нирок або хронічна гіпертензія, багатоплідна вагітність, перерва більше ніж 10 років між вагітностями та пreeклампсія під час попередніх вагітностей) [84]. Прогнозована частота пreeклампсії коливається від 3% за наявності одного фактора ризику до 30% при поєднанні декількох з перерахованих вище факторів [85–88]. На сьогодні поки не визначено найкращої комбінації ранніх маркерів для прогнозування розвитку пreeклампсії. Дослідження із залученням великої кількості вагітних встановили, що такі прості маркери, як материнський вік, артеріальний тиск, ІМТ можуть бути використані із високою специфічністю та чутливістю [89–90].

Канадські вчені встановили, що у першовагітних аналіз таких факторів, як вік матері, етнічна приналежність та анамнез, дозволяє визначити 55% жінок із ризиком розвитку ранньої пreeклампсії зі специфічністю 90%. При додатковому використанні біомаркерів сироватки крові рівень виявлення підвищувався до 75%. Зважаючи на те, що низка медичних центрів уже пропонує визначення РАРР-А у сироватці крові у І триместрі вагітності (маркера, що є незалежним предиктором пreeклампсії), можна прогнозувати принаймні 50% усіх випадків пreeклампсії і ймовірно більше, ніж дві третини її тяжких випадків із рівнем хибнопозитивних результатів менше ніж 10%. Значний інтерес представляє також з'ясування доцільності додаткового використання для оцінювання ризиків виникнення пreeклампсії маркерів І чи раннього ІІ триместрів, таких, як плацентарний фактор росту, активін, інгібін, ендоглін, розчинна fmf-подібна тирозинкіназа-1(sFlt-1). Однак відповідь на це питання можна буде дати тільки після підтвердження дії та переваг використання цих маркерів у

великих когортних дослідженнях і відповідних дослідженнях співвідношення вартості та ефективності [91–95].

Першою спробою поєднати доплерометрію маткових артерій із визначенням перерахованих вище материнських факторів ризику для прогнозування ранньої пreeклампсії було дослідження Yu та співавторів у 2005 р. [96]. Ультразвуковий скринінг у І триместрі з метою точного визначення судинних порушень плаценти може бути використаний для виявлення жінок із підвищеним ризиком розвитку небезпечних акушерських ускладнень. Дослідження встановили, що у пацієнток зі значним підвищенням судинного опору у маткових артеріях спостерігається майже у 5 разів вищий ризик розвитку пreeклампсії, ЗРП або антенатальної загибелі порівняно з іншими вагітними. Припускають, що можливими факторами розвитку патологічної плацентарної є підвищена загибель клітин і зниження експресії інсуліноподібного фактора росту-2 [97].

У подальшому було встановлено, що доплерометрія маткових артерій під час вагітності у поєднанні із вимірюванням рівнів асоційованого з вагітністю протеїну А плазми (РАРР-А) пов'язана із порушенням розвитку трофобласта [98–99] і спостерігається за наявності плодів із низькою масою, ЗРП та антенатальною загибелю плода [100–102]. Результатами цих досліджень було підтвердження зв'язку доплерометрії маткових артерій та рівнів РАРР-А із низькою масою плода та зменшенням рухів плода при доношеній вагітності. Вагітності, що ускладнювалися зниженням частоти рухів плода і/або низькою масою плода, супроводжувалися зниженням рівнів РАРР-А та вищими індексами у маткових артеріях в 11–13 тиж вагітності порівняно із неускладненими вагітностями. Також порівняно із когортою частота плодів із низькою масою буда значно вища у жінок зі зниженою частотою рухів плода при доношеній вагітності. Навіть при поправці на такі змінні, як вік матері, ІМТ, етнічна приналежність, паління, логістичний регрес свідчив про незалежний зв'язок між рівнями РАРР-А, індексами доплерометрії маткових артерій та низькою масою плодів і зниженням частоти рухів плода при доношеній вагітності [103].

У літературі широко використовуються терміни ранньої та строкової пreeклампсії. Рання пreeклампсія розвивається у терміни до 37 тиж вагітності, строкова – після 37 тиж гестації. Доведено, що при ранній пreeклампсії спостерігаються більш виражені негативні наслідки для матері та плода. Під час таких вагітностей спостерігається порушення плацентарної перфузії, що характеризується неадекватним ростом плода та маловоддям [104].

Рання пreeклампсія становить третину випадків пreeклампсії вагітних [105–106] і супроводжується високими показниками захворюваності та смертності новонароджених внаслідок розвитку синдрому затримки розвитку плода тяжкого ступеня та дистресу плода [107–108].

Одним із методів прогнозування ВАС є визначення середнього артеріального тиску (САТ) у І триместрі вагітності. У нещодавніх дослідженнях встановлено, що серед 4700 обстежених вагітних гестаційна гіпертензія спостерігалася у 250 (5,3%), а пreeклампсія – у 241 (5,1%) випадку, у тому числі у 33 (0,7%) передчасна та у 10 (0,2%) жінок – рання. Підвищення САТ у І триместрі асоціювалося із підвищенням частоти гестаційної гіпертензії (ВШ 0,77; 95%ДІ: 0,74–0,80), передчасної пreeклампсії (0,80; 95%ДІ: 0,73–0,87), ранньої (0,79; 95%ДІ: 0,62–0,96) та строкової пreeклампсії (0,73; 95%ДІ: 0,70–0,76). Рівень хибнопозитивних результатів внаслідок вимірювання САТ у І триместрі становив 10%, а рівень прогнозування – 39% для гестаційної гіпертензії, 34% – для строкової пreeклампсії, 48% – для ранньої пreeклампсії. При поєднанні із додатковими даними вагітної було відзначено покращення предикативних показників до 40%, 37%, 55% та 70% відповідно.



Отже, доведено, що САТ у І триместрі – це вагомий предиктор гестаційної гіпертензії та прееклампсії у першороділей [109].

Також з метою визначення жінок групи ризику розвитку ВАС використовують плацентарний фактор росту (PIGF). Зниження рівнів PIGF у І триместрі супроводжується підвищенням ризиком виникнення анеуплоїдії плода. Визначення рівня PIGF у поєднанні із ультразвуковим дослідженням (вимірювання шийної складки, доплерометрія маткових артерій та раннє визначення анатомії плода) дає змогу виявити не лише жінок із підвищеним ризиком розвитку прееклампсії, але також плодів, у яких підвищений ризик анеуплоїдії. Це, у свою чергу, допомагає вибрати оптимальне подальше діагностичне обстеження (неінвазивні тести чи біопсія хоріона для повного скринінгу та встановлення діагнозу) [110].

Nir Pillar та співавтори провели дослідження, метою якого було виявлення ранніх достовірних маркерів приєднання прееклампсії та ГД, яке базується в основному на залученні мікроРНК (miRNAs) у патогенез та їхньої можливої ролі як раннього біомаркера для діагностики даних ускладнень вагітності. Специфічні miRNAs індукуються гіпоксією, і при прееклампсії часто спостерігається порушення їхньої регуляції. Отже, можливо, ці miRNAs медіують ускладнення плацентарної гіпоксії при прееклампсії. Також miRNAs, жирова клітковина та інсулінорезистентність відіграють важливу роль у патофізіології ГД. Декілька досліджень ідентифікували найбільш високоекспресовані miRNAs, MiR-210, що наявні у плаценті і предомінантно синтезуються клітинами трофобласта, і підтвердили їхню роль у контролі проліферації та інвазії трофобласта. Визначення експресованих плацентою miRNAs у плазмі матері свідчить про їхню потенційне використання для неінвазивної пренатальної діагностики і формує основу для вибору терапевтичної тактики [111].

У жінок із прееклампсією та у вагітних із плодами з низькою масою спостерігається внутрішньосудинне запалення (Т-хелпер-1(Th1)-медіована імунна відповідь). Існує полеміка щодо активності Т-хелперів-2 (Th2) у жінок із прееклампсією та плодами з низькою масою. CD30, один з рецепторів фактора некрозу пухлин, переважно експресується *in vitro* та *in vivo* внаслідок активації Т-клітин, що продукують цитокіни типу Th2. Дослідники пропонують використовувати його розчинну форму (sCD30) як індекс Th2-імунної відповіді [112].

Термін «мікробіом» був вперше запроваджений у 2001 р. Ноорег та співавторами [113]. Мікробіом – це поєднання геномів мікрофлори, або у широкому розумінні – це сукупність мікроорганізмів та їхніх геномів в особливому середовищі. Різні мікробіоми існують у кожному компоненті навколишнього середовища, включаючи морську та ґрунтові системи, а також у людському організмі. Мікрофлора людини налічує приблизно  $10^{14}$  мікроорганізмів – у 10 разів більше, ніж кількість клітин у тілі людини. Загалом геном людської мікрофлори більше ніж у 100 разів перевищує кількість генів у людському геномі [114]. Мікробіом сечостатевої системи відіграє важливу роль у здоров'ї та розвитку захворювань, що спонукає до проведення подальших досліджень. Зокрема, потрібно дослідити зв'язок між акушерською патологією та мікробіомом піхви [115].

Передчасні пологи є основною причиною неонатальної захворюваності та смертності у всьому світі. До сьогодні етіологія передчасних пологів вивчена недостатньо, але у 25–40% випадків їхньою причиною є внутрішньоматкова інфекція [116]. Зважаючи на мікробіологію жіночої сечостатевої системи та роль, яку може відігравати мікробіом як причина передчасних пологів, звісно, постає важливе питання вивчення взаємозв'язку між мікробіомом та ВАС [117].

На сьогодні широко вивчається молекулярна теорія розвитку прееклампсії. Щоб дослідити ці молекулярні

взаємозв'язки, вчені використали системи біологічного підходу до вивчення і різні так звані оміки, результати клінічних, плацентарних та функціональних досліджень у жінок із вираженим фенотипом прееклампсії. Під час проведення досліджень протеому цих вагітних у І триместрі було виявлено порушення рівнів протеїнів ренін-ангіотензинової та імунної систем, комплементу та коагуляційних каскадів у пацієнтів із строковою та ранньою прееклампсією. Також у крові цих вагітних у І триместрі було виявлено *in vitro* порушення регуляції експресії генів трофобласта. Завдяки плацентарній транскриптоміці жінок із передчасною прееклампсією було визначено специфічні гени, що асоціюються із захворюваннями матері або плода. «Віртуальна» рідина біопсія плаценти встановила, що генні порушення при цих захворюваннях відбуваються протягом І триместра вагітності. Досліди *in vitro* встановили, що гіперметилування ДНК у регуляторній ділянці ZNF554 спричиняє супресію гена та порушення інвазії трофобласта, а активація BCL6 та ARNT2 сенсифікує трофобласт до ішемії і призводить до передчасної прееклампсії.

Результати цих епідеміологічних досліджень свідчать, що прееклампсія – це захворювання матері або порушення імунних взаємозв'язків у системі мати–плацента–плід відіграють основну роль у розвитку прееклампсії. Ретельне вивчення цих новітніх механізмів у «молекулярній фазі» прееклампсії і визначення основних молекул може дозволити провести молекулярне дослідження у пацієнтів із типовим фенотипом розвитку прееклампсії [118].

Нещодавні дослідження встановили важливу роль порушення рівнів естрогенів у патогенезі прееклампсії. Під час вагітності естроген продукується в основному плацентою, на відміну від попередників андрогенів, які продукуються наднирковими залозами матері та плода. Ці процеси приводять до підвищення рівнів естрогенів у плазмі крові порівняно із рівнями у невагітних жінок. Порушення продукції естрогенів може відігравати ключову роль у появі симптомів прееклампсії, оскільки вони ексклюзивно продукуються плацентою і сприяють ангіогенезу та вазодилатації. Попереднє вивчення синтезу естрогенів при прееклампсії встановило суперечливі результати, можливо, через недостатню специфічність аналізів. Однак із запровадженням надійних аналітичних протоколів із використанням рідинної хроматографії/маспектрометрії або газової хроматографії/маспектрометрії сучасні дослідження доводять значне зниження рівнів естрогену при прееклампсії. Тісний зв'язок між порушенням регуляції естрогенів і частотою прееклампсії може обґрунтувати використання рівнів естрогенів як біомаркера, але також може визначити потенційний підхід до профілактики та лікування прееклампсії.

Естрадіол може модулювати судинні ендотеліальні функції і синтез ангіогенних і стресорних факторів. Е2 синтезується плацентою у великій кількості протягом вагітності і сприяє ангіогенезу та вазодилатації [119]. Насправді Е2 індукуює синтез NO [120–122] та рівні ангіогенних факторів, оскільки судинний ендотеліальний фактор росту (VEGF) та плацентарний фактор росту інгібує TNF- $\alpha$ -синтез макрофагів [123]. Хоча попередні дослідження продемонстрували суперечливі результати щодо зв'язку між низьким рівнем естрогену у плазмі та прееклампсією, результати низки нових досліджень із використанням сучасних аналітичних методів свідчать про низькі рівні естрогену у жінок із прееклампсією [124]. Попередні суперечливі результати, можливо, були наслідком неспецифічних та менш чутливих методів Е2-аналізу.

Широко вивчаються методи профілактики розвитку ВАС. Прогестерон (прогестагенний гормон) – це один із основних факторів благополучного перебігу вагітності. З настанням вагітності прогестерон стимулює децидуалізацію стромальних



клітин ендометрія та адаптацію імунної системи матері, а в подальшому підтримує релаксацію м'язів матки протягом вагітності [125–127]. Під час вагітності спостерігається значне підвищення рівня прогестерону, і навіть незначна недостатність цього гормону може впливати на перебіг вагітності та призводити до підвищеного ризику невиношування [128] або зниження маси плода [129–130].

У низці досліджень, починаючи із 1960 р., вивчали вплив синтетичних прогестеронів для профілактики передчасних пологів, які підтвердили їхню ефективність. Доведено, що прогестерон стимулює секрецію Th2 та знижує секрецію Th1 цитокінів, що сприяє пролонгуванню вагітності. Підтримувати низькі дози ацетилсаліцилової кислоти у зв'язку із її здатністю інгібувати агрегацію тромбоцитів і розширення судин. Результати подальших досліджень виявили, що вагомою є також протизапальна дія даної кислоти. На сьогодні профілактичному лікуванню із використанням антитромбоцитарних засобів присвячено цілу низку досліджень [132–135].

У ході дослідження патофізіології прееклампсії було виявлено наявність дисбалансу між циркулюючими простагландінами, простаглінінами та тромбоксаном. Для коригування цього дисбалансу було запропоновано використовувати низькі дози ацетилсаліцилової кислоти у зв'язку із її здатністю інгібувати агрегацію тромбоцитів і розширення судин. Результати подальших досліджень виявили, що вагомою є також протизапальна дія даної кислоти. На сьогодні профілактичному лікуванню із використанням антитромбоцитарних засобів присвячено цілу низку досліджень [132–135].

Ю.В. Тезиков та співавтори рекомендують дидрогестерон як препарат вибору для профілактики ВАС, оскільки він справляє як гормонозамісний ефект, так і імуномодулювальний. Цей прогестаген ефективний при пероральному вживанні та чинить різну дію, аналогічну ендокринному прогестерону. Препарат зумовлює децидуальне перетворення ендометрія і готує його до імплантації, сприяє розвитку та росту міометрія і його васкуляризації, підтримує міометрій у нормотонусі шляхом нейтралізації дії окситоцину і зниження синтезу простагландинів. Дидрогестерон посилює проліферацію і секреторну активність залоз ендометрія, сприяючи підвищенню у секреті концентрації ліпідів і глікогену, які необхідні для розвитку ембріона. Також вони наголошують, що у дослідженнях *in vitro* доведено, що дидрогестерон справляє імуномодулювальний ефект – переключає продукцію цитокінів з ТМ-на ТН2-тип, який сприяє нормальному функціонуванню фетоплацентарного комплексу. Визначено, що під впливом дидрогестерону імунокомпетентні клітини синтезують прогестерон-індукований блокувальний фактор (PIBF). Згідно з висновком Управління Російської асоціації акушерів-гінекологів (2010), за гестагенною активністю дидрогестерон у 10–30 разів перевищує пероральний мікронізований прогестерон. Його просторові структурні відмінності зумовлюють підвищення його біодоступності порівняно із прогестероном при пероральному вживанні і відсутність метаболітів із андрогенною чи естрогенною активністю [136].

Однак останнім часом було проведено низку досліджень, що ставлять під сумнів доцільність призначення прогестерону для профілактики ВАС. За ініціатииви Королівського коледжу акушерів та гінекологів і даними Кокранівських оглядів було проведено конкурентний аналіз вартості–ефективності для з'ясування: чи терапія прогестероном у І триместрі знижує ризик невиношування у жінок із анамнезом звичного невиношування неясної етіології?

Дослідження під назвою PROMISE мало дати відповідь на це питання. Воно було рандомізованим, подвійним сліпим, плацебо-контрольованим, міжнародним багаточентровим із

економічною оцінкою і проводилося у лікарнях Великої Британії та Нідерландів. Були залучені жінки, у яких в анамнезі було 2 або більше викиднів у І триместрі невстановленої етіології, віком 18–39 років, що завагітніли природно. Їм було призначено мікронізований прогестерон у дозі 400 мг (дві вагінальні капсули по 200 мг) або плацебо-місні капсули двічі на день, що призначалися одразу після підтвердження вагітності (позитивний тест сечі на вагітність) і не пізніше ніж 6 тиж вагітності до 12 повних акушерських тижнів гестації. Народження живих дітей у групі, що отримувала прогестерон, становило 65,8% (262/398), а у групі, що отримувала плацебо, – 63,3% (271/428) (ВШ 1,04; 95% ДІ: 0,94–1,15;  $p=0,45$ ). Згідно з отриманими результатами було зроблено висновок про відсутність даних, що терапія прогестероном у І триместрі у жінок зі звичними викиднями невстановленої етіології покращує наслідки вагітності.

Кокранівський огляд 2011 р. включав 4 дослідження, до яких було залучено 1445 жінок. У трьох дослідженнях порівнювали дані жінок, які застосовували ін'єкції прогестерону та в 1 дослідженні використовували прогестеронвмісний гель. Не було виявлено чіткої різниці між двома групами щодо ризику:

- розвитку прееклампсії (у 3 дослідженнях, які включали 1277 жінок; ВШ 1,25; 95% ДІ: 0,95–1,63);
- перинатальної смертності (у 4 дослідженнях, які включали 2594 дітей; ВШ 1,34; 95% ДІ: 0,78–2,31);
- передчасних пологів (у 3 дослідженнях, які включали 1313 жінок, ВШ 1,01; 95% ДІ: 0,93–1,10);
- плодів з низькою масою (1 дослідження, яке включало 168 дітей; ВШ 0,82; 95% ДІ: 0,19–3,57);
- основних вроджених патологій (у 3 дослідженнях, які включали 2436 дітей; ВШ 1,19; 95% ДІ: 0,31–4,52);
- або будь-яких інших параметрів, що досліджувалися.

Не було зафіксовано випадків маскулізації дітей жіночої статі (в 1 дослідженні, яке включало 128 жінок). Автори зробили висновок, що існуючих даних недостатньо для підтвердження ефекту прогестерону з метою профілактики прееклампсії та її ускладнень і тому він не повинен використовуватися для цих цілей у сучасній практиці [137].

Лікування низькомолекулярними гепаринами (НМГ) рекомендовано для вагітних із тяжкими ускладненнями вагітності в анамнезі та у жінок із тромбофілією. Було вивчено вплив НМГ на перебіг вагітності у жінок без тромбофілій, у котрих виявлені тяжкі ускладнення вагітності та плацентарна васкулопатія в анамнезі попередніх вагітностей. Сімдесят дві жінки, у яких не було діагностовано тромбофілії із анамнезом прееклампсії, синдромом затримки росту плода (СЗРП), із народженням плода з масою нижче 5-го перцентилля, тяжким передчасним відшаруванням нормально розташованої плаценти і/або антенатальною загибеллю плода у терміні більше 20 тиж вагітності під час попередніх вагітностей, були залучені до цього дослідження. Плацентарною васкулопатією вважали інфаркти ворсинок хоріона, фібриноїдні некрози судин децидуальної оболонки, тромбоз судин плода, докази передчасного відшарування нормально розташованої плаценти або преворсинчастого відкладення фібрину. Дослідження включало 32 вагітні, яким призначали НМГ, та групу контролю – 40 вагітних, які спостерігалися у період 2003–2007 рр. Частота тяжкої прееклампсії та передчасного відшарування нормально розташованої плаценти у групі дослідження була значно нижчою, ніж у групі контролю (3,13% проти 20%;  $p=0,03$ , і 0% проти 15%;  $p=0,03$ , відповідно). Частота СЗРП становила 6,25% проти 22,5%, та загалом тяжкі ускладнення вагітності становили 9,4% проти 60% ( $p=0,001$ ). Отримані дані свідчать про те, що лікування НМГ може знизити частоту повторних тяжких ускладнень вагітності і значної плацентарної васкулопатії у жінок без тромбофілій [138].



У 2013 р. було завершено мета-аналіз, що вивчав вплив НМГ на ризик розвитку повторних плацента-медіальних ускладнень. Було проаналізовано дані 963 жінок, які брали участь у 8 дослідженнях. В анамнезі цих жінок були вагітність, ускладнена прееклампсією, СЗРП, передчасне відшарування нормально розташованої плаценти, переривання вагітності після 16-го тижня гестації або двічі після 12-го. Під час аналізу даних груп було встановлено, що НМГ знижують ризик ускладнень у жінок із передчасним відшаруванням нормально розташованої плаценти в анамнезі ( $p=0,006$ ) [139].

Сьогодні широко застосовують препарати кальцію з метою профілактики прееклампсії. У 2010 р. опубліковані результати Кокранівського огляду, що включав 3 дослідження (15 730 жінок). Середній ризик високого артеріального тиску був нижчий завдяки використанню препаратів кальцію порівняно із застосуванням плацебо (у 12 дослідженнях, які включали 15 470 жінок; ВШ 0,65; 95% ДІ: 0,53–0,81). Також спостерігалось зниження середнього ризику прееклампсії завдяки використанню кальцієвмісних препаратів (у 13 дослідженнях, які включали 15 730 жінок; ВШ 0,45; 95% ДІ: 0,31–0,65). Ефект був кращий у жінок із низьким вихідним рівнем споживання кальцію (у 8 дослідженнях, які включали 10 678 жінок; ВШ 0,36; 95% ДІ: 0,20–0,65) та у тих, які були у групі ризику (5 досліджень, які включали 587 жінок; ВШ 0,22; 95% ДІ: 0,12–0,42). Середній ризик передчасних пологів був нижчий у групі, що використовувала кальцій (в 11 дослідженнях, які включали 15 275 жінок; ВШ 0,76; 95% ДІ: 0,60–0,97), та серед жінок із високим ризиком розвитку прееклампсії, що були включені до 4 невеликих досліджень (568 жінок; ВШ 0,45; 95% ДІ: 0,24–0,83). Не спостерігалось впливу на ризик антенатальної загибелі чи смерті перед випискою з лікарні (11 досліджень, які включали 15 665 дітей; ВШ 0,90; 95% ДІ: 0,74–1,09).

Автори зробили висновки, що препарати кальцію можуть знизити приблизно на половину ризик розвитку прееклампсії, передчасних пологів, смерті або тяжкої захворюваності, особливо у жінок групи високого ризику із низьким попереднім рівнем споживання кальцію [140].

Автори зробили висновки, що препарати кальцію можуть знизити приблизно на половину ризик розвитку прееклампсії, передчасних пологів, смерті або тяжкої захворюваності, особливо у жінок групи високого ризику із низьким попереднім рівнем споживання кальцію [140].

### Современный взгляд на большие акушерские синдромы (Обзор иностранной литературы) Т.Г. Романенко, Р.М. Мицода, Ю.Ю. Бобик, Н.Ю. Лемеш

В статье представлен обзор литературы по вопросам этиологии, патогенеза и возможных методов профилактики больших акушерских синдромов. Показано, что в их основе лежит дефективная глубокая плацентация вследствие отсутствия либо частичной трансформации, а также обструкции спиральных артерий децидуально-миометриального интерфейса, обусловленная гормональными причинами. Перспективным направлением профилактики развития больших акушерских синдромов является применение препаратов, способных оказывать модулирующий эффект на указанные факторы.

**Ключевые слова:** большие акушерские синдромы, дефективная глубокая плацентация, децидуально-миометриальный интерфейс, спиральные артерии, оксидативный стресс, децидуальные иммунные клетки, преимплантационный фактор, прогестерон-индуцированный блокирующий фактор, прогестерон, дидрогестерон.

### Modern view on Great obstetrical syndromes (Foreign literature review)

T.H. Romanenko, R.M. Mitsoda, Y.Y. Bobik,  
N.Y. Lemish

The literature review summarizes the data about etiology, pathogenesis and possible methods of prophylaxis of great obstetrical syndromes. It is proven that these syndromes are caused by defective deep placentation due to obstruction, absent or partial transformation of spiral arteries of deciduo-myometrial interface, that is caused by hormonal imbalance. The perspective method of prophylaxis of great obstetrical syndromes is intake of medications, that might have a modulating effect of the factors mentioned above.

**Key words:** great obstetrical syndromes, defective deep placentation, deciduo-myometrial interface, spiral arteries, oxidative stress, decidual immune cells, preimplantational factor, progesterone-induced blocking factor, progesterone, dydrogesterone.

### Сведения об авторах

**Романенко Тамара Григорьевна** – Национальная медицинская академия последипломного образования имени П.Л. Шупика МЗ Украины, 04112, г. Киев, ул. Дорогожицкая, 9; тел.: (067) 721-96-19. E-mail: romanenko.tmr@gmail.com.

**Мицода Роман Миронович** – Государственное высшее учебное учреждение «Ужгородский национальный университет», 88000, г. Ужгород, пл. Народная, 3

**Бобик Юрий Юрьевич** – Государственное высшее учебное учреждение «Ужгородский национальный университет», 88000, г. Ужгород, пл. Народная, 3

**Лемеш Наталия Юрьевна** – Государственное высшее учебное учреждение «Ужгородский национальный университет», 88000, г. Ужгород, пл. Народная, 3

### СПИСОК ЛІТЕРАТУРА

1. Barker DJ. (1998). In utero programming of chronic disease. Clin Sci. 95:115–128.
2. Lapidus AM. (1999). Effects of preeclampsia on the mother, fetus and child. Gynaecology Forum. 4(1). URL – <http://www.obgyn.net/pregnancy-and-birth/effects-preeclampsia-mother-fetus-and-child>
3. Crispi F, Miranda J, Grataco's E. (2018). Long-term cardiovascular consequences of fetal growth restriction: biology, clinical implications, and opportunities for prevention of adult disease. American Journal of Obstetrics & Gynecology. 218 (25): 869–879.
4. Eide MG. (2005). Norsk Epidemiologi Influences of perinatal conditions on adult body size and intellectual performance: a register-based cohort study. Norsk Epidemiologi. 15 (1): 29–40.
5. The Great Obstetrical Syndromes: a paradigm shift. (2015). URL – [https://www.kofinasperinatal.org/wpcontent/uploads/2015/03/GreatObstetricalSyndromes\\_Review.pdf](https://www.kofinasperinatal.org/wpcontent/uploads/2015/03/GreatObstetricalSyndromes_Review.pdf)
6. Di Renzo GC. (2009). The Great Obstetrical Syndromes. The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine. 22(8):633–635.
7. Romero R. (2009). Prenatal medicine: The child is the father of the man. J Matern Fetal Neonatal Med. 22(8):636–639.
8. Haig D. (1997). Maternal-fetal interactions and MHC polymorphism. J Reprod Immunol. 35(2):101–109.
9. Goddard KA, Tromp G, Romero R et al. (2007). Candidate-gene association study of mothers with pre-eclampsia, and their infants, analyzing 775 SNPs in 190 genes. Hum Hered. 63(1):1–16.
10. Parimi N, Tromp G, Kuivaniemi H et al. (2008). Analytical approaches to detect maternal/fetal genotype incompatibilities that increase risk of pre-eclampsia. BMC Med Genet. URL – <http://www.biomed-central.com/1471-2350/9/60>
11. Romero R, Espinoza J, Kusanovic JP et al. (2006). The preterm parturition syndrome. BJOG An International Journal of Obstetrics and Gynaecology. 113 (3): 17–42.
12. Schug TT, Erlebacher Leibowitz S et al. (2012). Fetal programming and environmental exposures: implications for prenatal care and preterm birth. Ann N Y Acad Sci. 1276: 37–46.
13. Kim YM, Chaiworapongsa T, Gomez R et al. (2002). Failure of physiologic transformation of the spiral arteries in the placental bed in preterm premature rupture of membranes. Am J Obstet Gynecol. 187(5):1137–1142.
14. Kim YM, Bujold E, Chaiworapongsa T et al. (2003). Failure of physiologic transformation of the spiral arteries in patients with preterm labor and intact membranes. Am J Obstet Gynecol. 189(4):1063–1069.
15. Romero R, Mazor M, Munoz H et al. (1994). The preterm labor syndrome. Ann N Y Acad Sci. 734:414–429.
16. Romero R, Espinoza J, Mazor M, Chaiworapongsa T. (2004). The preterm parturition syndrome. In: Critchely H, Bennett P, Thornton S, editors. Preterm Birth. London: RCOG Press: 28–60.
17. Romero R, Espinoza J, Gotsch F et al. (2006). The use of high-dimensional biology (genomics, transcriptomics, proteomics, and metabolomics) to understand the pre-



- term parturition syndrome. *BJOG*. 113(3): 118–135.
18. Mazaki-Tovi S, Romero R, Kusanovic JP et al. (2008). Visfatin/Pre-B cell colony-enhancing factor in amniotic fluid in normal pregnancy, spontaneous labor at term, preterm labor and prelabor rupture of membranes: an association with subclinical intrauterine infection in preterm parturition. *J Perinat Med*. 36(6):485–496.
19. Goldenberg RL, Culhane JF, Iams JD, Romero R. (2008). Epidemiology and causes of preterm birth. *Lancet*. 371(9606): 75–84.
20. Taylor RN, Casal DC, Jones LA et al. (1991). Selective effects of preeclamptic sera on human endothelial cell procoagulant protein expression. *Am J Obstet Gynecol*. 165(6 Pt 1):1705–1710.
21. Ness RB, Roberts JM. (1996). Heterogeneous causes constituting the single syndrome of preeclampsia: a hypothesis and its implications. *Am J Obstet Gynecol*. 175(5):1365–1370.
22. Broughton Pipkin F, Roberts JM. (2000). Hypertension in pregnancy. *J Hum Hypertens*. 14(10–11):705–724.
23. Witlin AG, Sibai BM. (2001). Perinatal and maternal outcome following abruptio placentae. *Hypertens Pregnancy*. 20(2):195–203.
24. Rayman MP, Barlis J, Evans RW et al. (2002). Abnormal iron parameters in the pregnancy syndrome preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol*. 187(2):412–418.
25. Sargent IL, Germain SJ, Sacks GP et al. (2003). Trophoblast deportation and the maternal inflammatory response in preeclampsia. *J Reprod Immunol*. 59(2): 153–160.
26. Sibai BM. (2004). Preeclampsia: an inflammatory syndrome? *Am J Obstet Gynecol*. 191(4):1061–1062.
27. Sibai B, Dekker G, Kupferminc M. (2005). Preeclampsia. *Lancet*. 365(9461):785–799.
28. Roberts JM, Gammill HS. (2005). Preeclampsia: recent insights. *Hypertension*. 46(6):1243–1249.
29. Redman CW, Sargent IL. (2005). Latest advances in understanding preeclampsia. *Science*. 308(5728):1592–1594.
30. Stella CL, Sibai BM. (2006). Preeclampsia: Diagnosis and management of the atypical presentation. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 19(7):381–386.
31. Ness RB, Sibai BM. (2006). Shared and disparate components of the pathophysiology of fetal growth restriction and preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol*. 195(1):40–49.
32. Espinoza J, Romero R, Nien JK et al. (2007). Identification of patients at risk for early onset and/or severe preeclampsia with the use of uterine artery Doppler velocimetry and placental growth factor. *Am J Obstet Gynecol*. 196(4):326.e1–e13.
33. Kusanovic JP, Romero R, Hassan SS et al. (2007). Maternal serum soluble CD30 is increased in normal pregnancy, but decreased in preeclampsia and small for gestational age pregnancies. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 20(12): 867–878.
34. Romero R, Nien JK, Espinoza J et al. (2008). A longitudinal study of angiogenic (placental growth factor) and anti-angiogenic (soluble endoglin and soluble vascular endothelial growth factor receptor-1) factors in normal pregnancy and patients destined to develop preeclampsia and deliver a small for gestational age neonate. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 21(1):9–23.
35. Chaiworapongsa T, Romero R, Gotsch F et al. (2008). Low maternal concentrations of soluble vascular endothelial growth factor receptor-2 in preeclampsia and small for gestational age. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 21(1):41–52.
36. Erez O, Romero R, Hoppensteadt D et al. (2008). Tissue factor and its natural inhibitor in preeclampsia and SGA. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 21(12):855–869.
37. Di Renzo GC. (2008). The role of an “anti-angiogenic state” in complications of pregnancy. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 21(1):3–7.
38. Than NG, Romero R, Hillermann R et al. (2008). Prediction of preeclampsia – a workshop report. *Placenta*. 29(Suppl A):83–85.
39. Reddy A, Suri S, Sargent IL et al. (2009). Maternal circulating levels of activin A, inhibin A, sFlt-1 and endoglin at parturition in normal pregnancy and pre-eclampsia. *PLoS One*. 4(2):e4453.
40. Galan HL, Ferrazzi E, Hobbins JC. (2002). Intrauterine growth restriction (IUGR): biometric and Doppler assessment. *Prenat Diagn*. 22(4):331–337.
41. Ferrazzi E, Bozzo M, Rigano S et al. (2002). Temporal sequence of abnormal Doppler changes in the peripheral and central circulatory systems of the severely growth-restricted fetus. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 19(2):140–146.
42. Hoegsberg B, Gruppaso PA, Coustan DR. (1993). Hyperinsulinemia in macrosomic infants of nondiabetic mothers. *Diabetes Care*. 16(1):32–36.
43. Langer O. (2000). Fetal macrosomia: etiologic factors. *Clin Obstet Gynecol*. 43(2):283–297.
44. HAPO Study Cooperative Research Group. (2002). The Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcome (HAPO) Study. *Int J Gynaecol Obstet*. 78(1):69–77.
45. Lepercq J, Hauguel-De Mouzon S, Timsit J et al. (2002). Fetal macrosomia and maternal weight gain during pregnancy. *Diabetes Metab*. 28(4 Pt 1):323–328.
46. Ehrenberg HM, Mercer BM, Catalano PM. (2004). The influence of obesity and diabetes on the prevalence of macrosomia. *Am J Obstet Gynecol*. 191(3):964–968.
47. Yoge Y, Langer O, Xenakis EM, Rosen B. (2005). The association between glucose challenge test, obesity and pregnancy outcome – come in 6390 non-diabetic women. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 17(1):29–34.
48. Catalano PM, Thomas A, Huston-Presley L, Amini SB. (2007). Phenotype of infants of mothers with gestational diabetes. *Diabetes Care*. 30(Suppl 2):156–160.
49. Yoge Y, Langer O. (2008). Pregnancy outcome in obese and morbidly obese gestational diabetic women. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 137(1):21–26.
50. Metzger BE, Lowe LP, Dyer AR et al. (2008). Hyperglycemia and adverse pregnancy outcomes. *N Engl J Med*. 358(19):1991–2002.
51. HAPO Study Cooperative Research Group. (2009). Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcome (HAPO) Study: associations with neonatal anthropometrics. *Diabetes*. 58(2): 453–459.
52. Neri G, Moscarda M. (2009). Overgrowth syndromes: a classification. *Endocr Dev*. 14:53–60.
53. Wigglesworth JS. (1980). Monitoring perinatal mortality. A pathophysiological approach. *Lancet*. 2(8196):684–686.
54. Horn LC, Langner A, Stiehl P et al. (2004). Identification of the causes of intrauterine death during 310 consecutive autopsies. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 113(2):134–138.
55. Gardosi J, Kady SM, McGeown P et al. (2005). Classification of stillbirth by relevant condition at death (ReCoDe): population based cohort study. *BMJ*. 331(7525):1113–1117.
56. Korteweg FJ, Gordijn SJ, Timmer A et al. (2006). The Tulip classification of perinatal mortality: introduction and multi-disciplinary inter-rater agreement. *BJOG*. 113(4):393–401.
57. Espinoza J, Chaiworapongsa T, Romero R et al. (2007). Unexplained fetal death: another anti-angiogenic state. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 20(7): 495–507.
58. Korteweg FJ, Gordijn SJ, Timmer A et al. (2008). A placental cause of intra-uterine fetal death depends on the perinatal mortality classification system used. *Placenta*. 29(1):71–80.
59. Gordon A, Jeffery HE. (2008). Classification and description of stillbirths in New South Wales, 2002–2004. *Med J Aust*. 188(11):645–648.
60. Varli IH, Petersson K, Bottinga R et al. (2008). The Stockholm classification of stillbirth. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 87(11):1202–1212.
61. Flenady V, Flenady JF, Pinar H et al. (2009). An evaluation of classification systems for stillbirth. *BMC Pregnancy Childbirth*. 9(1):24.
62. Flenady JF, Pinar H, Flenady V et al. (2009). Causes of death and associated conditions (CODAC) – a utilitarian approach to the classification of perinatal deaths. *BMC Pregnancy Childbirth*. URL – <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19515228>
63. Khong TY, De Wolf F, Robertson WB, Brosens I. (1986). Inadequate maternal vascular response to placentation in pregnancies complicated by pre-eclampsia and by small-for-gestational age infants. *Br J Obstet Gynaecol*. 93:1049–1059.
64. Ball E, Bulmer JN, Ayis S et al. (2006). Late sporadic miscarriage is associated with abnormalities in spiral artery transformation and trophoblast invasion. *J Pathol*. 208:535–542.
65. Gabbay-Benziv R, Baschat A. (2015). Gestational diabetes as one of the “great obstetrical syndromes” – the maternal, placental, and fetal dialog. *Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology*. 28(2):150–155.
66. Soto E, Romero R, Kusanovic JP et al. (2012). Late-Onset Preeclampsia Is Associated with an Imbalance of Angiogenic and Anti-Angiogenic Factors in Patients with and without Placental Lesions Consistent with Maternal Underperfusion. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*. 25: 498–507. URL – <https://doi.org/10.3109/14767058.2011.591461>
67. Brosens I, Pijnenborg R, Vercruysse L, Romero R. (2011). The “Great obstetrical syndromes” are associated with disorders of deep placentation. *Am J Obstet Gynecol*. 204(3): 193–201. URL – [doi:10.1016/j.ajog.2010.08.009](https://doi.org/10.1016/j.ajog.2010.08.009)
68. Cetin I, Huppertz B, Burton G et al. (2011). Pregenesis pre-eclampsia markers consensus meeting: What do we require from markers, risk assessment and model systems to tailor preventive strategies? *Placenta*. 32 (Suppl 1):4–16.
69. Caniggia I, Winter J, Lye SJ, Post M. (2000). Oxygen and placental development during the first trimester: Implications for the pathophysiology of pre-eclampsia. *Placenta*. 21 (Suppl A): 25–30.
70. Jauniaux E, Hempstock J, Greenwold N, Burton GJ. (2003). Trophoblastic oxidative stress in relation to temporal and regional differences in maternal placental blood flow in normal and abnormal early pregnancies. *Am J Pathol*. 162:115–125.
71. Harris JWS, Ramsey EM. (1996). The morphology of human uteroplacental vasculature. *Contrib Embryol*. 38:43–58.
72. Burton GJ, Woods AW, Jauniaux E, Kingdom JCP. (2009). Rheological and physiological consequences of conversion of the maternal spiral arteries for uteroplacental blood flow during human pregnancy. *Placenta*. 30:473–482.
73. Schneider H. (2017). Placental dysfunction as a key element in the pathogenesis of preeclampsia. *Developmental Period Medicine*. 11(4): 309–316.
74. Redman CWG, Staff AC. (2015). Preeclampsia, biomarkers, syncytiotrophoblast stress, and placental capacity. *Am J Obstet Gynecol*. 213 (Suppl to Issue 4): S9.e1–S9.e4.
75. Redman CWG, Sargent IL. (2009). Placental stress and pre-eclampsia: A revised view. *Placenta*. 30 (Suppl A):38–42.
76. Chazara O, Xiong S, Moffett A. (2011). Maternal KIR and fetal HLA-C: a fine balance. *J Leukoc Biol*. 90:703–716.
77. Milman N. (2011). Anemia – still a major health problem in many parts of the world! *Ann Hematol*. 90:369–377.
78. Kayode O, Osungbade and Adeolu O. Oladunjoye (2012). Anaemia in Developing Countries: Burden and Prospects of Prevention and Control, Anemia, Dr. Donald Silverberg (Ed.), URL – <http://www.intechopen.com/books/anemia/anaemia-in-developing-countries-burden-and-prospects-of-prevention-and-control>
79. Kalenga MK, Nyembo MK, Nshimba JM, Foidart M. (2003). Anemia associated with malaria and intestinal helminthiasis at Lubumbashi. *Sante Publique*. 15:413–421.
80. Brosens I, Benagiano G, Brosens JJ. (2017). Endometriosis and obstetric syndromes: early diagnosis must become a priority. *Fertility and Sterility*. 107(1): 66–67.
81. Brosens I, Benagiano G. (2015). Menstrual preconditioning for the prevention of major obstetrical syndromes in polycystic ovary syndrome. *213(4): 488–493*.
82. Brosens I, Joanne Muter J, Gargett CE et al. (2017). The impact of uterine immaturity on obstetrical syndromes during adolescences. *American Journal of Obstetrics and gynecology*. 217 (5): 546–555.
83. Boutin A, Gasse C, Demers S et al. (2018). Maternal Characteristics for the Prediction of Preeclampsia in Nulliparous Women: The Great Obstetrical Syndromes (GOS). *Journal of obstetrics and gynaecology MSc*. 40(5):572–578.
84. National Institute for Health and Clinical Excellence. (2008). NICE clinical guideline 62. Antenatal care: routine care for the healthy pregnant woman. URL – <https://www.nice.org.uk/guidance/cg62/evidence/evidence-tables-from-the-2003-version-pdf-196748322>



85. Duckitt K, Harrington D. (2005). Risk factors for preeclampsia at antenatal booking: systematic review of controlled studies. *BMJ*. 330:565–567.
86. Chappell LC, Enye S, Seed P et al. (2008). Adverse perinatal outcomes and risk factors for preeclampsia in women with chronic hypertension: a prospective study. *Hypertension*. 51:1002–1009.
87. Hernandez-Diaz S, Toh S, Cnattingius S. (2009). Risk of preeclampsia in first and subsequent pregnancies: prospective cohort study. *BMJ*. URL – <https://www.bmj.com/content/338/bmj.b2255>
88. Sibai BM, Lindheimer M, Hauth J et al. (1998). Risk factors for preeclampsia, abruptio placentae, and adverse neonatal outcomes among women with chronic hypertension. National Institute of Child Health and Human Development Network of Maternal-Fetal Medicine Units. *N Engl J Med*. 339:667–671.
89. Goetzinger KR, Singla A, Gerkowicz S et al. (2010). Predicting the risk of preeclampsia between 11 and 13 weeks' gestation by combining maternal characteristics and serum analytes, PAPP-A and free beta-hCG. *Prenat Diagn*. 30:1138–1142.
90. Poon LC, Kametas NA, Chelemen T et al. (2010). Maternal risk factors for hypertensive disorders in pregnancy: a multivariate approach. *J Hum Hypertens*. 24:104–110.
91. Audibert F, Boucoiran I, An N et al. (2010). Screening for preeclampsia using first-trimester serum markers and uterine artery Doppler in nulliparous women. *Am J Obstet Gynecol*. 203:383.e1–e8.
92. Poon LC, Maiz N, Valencia C et al. (2009). First-trimester maternal serum pregnancy-associated plasma protein-A and pre-eclampsia. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 33:23–33.
93. Poon LC, Stratieva V, Piras S et al. (2010). Hypertensive disorders in pregnancy: combined screening by uterine artery Doppler, blood pressure and serum PAPP-A at 11–13 weeks. *Prenat Diagn*. 30:216–223.
94. Gagnon A, Wilson RD, Audibert F et al. (2008). Obstetrical complications associated with abnormal maternal serum markers analytes. *J Obstet Gynaecol Can*. 30:18–3949.
95. Poon LC, Akolekar R, Lachmann R et al. (2010). Hypertensive disorders in pregnancy: screening by biophysical and biochemical markers at 11–13 weeks. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 35:662–670.
96. Yu CK, Smith GC, Papageorgiou AT et al. (2005). Fetal Medicine Foundation Second Trimester Screening Group. An integrated model for the prediction of preeclampsia using maternal factors and uterine artery Doppler velocimetry in unselected low-risk woman. *Am J Obstet Gynecol*. 193:429–436.
97. Leslie K, Whitley G, Herse F et al. (2015). Increased Apoptosis, Altered Oxygen Signaling, and Antioxidant Defenses in First-Trimester Pregnancies with High-Resistance Uterine Artery Blood Flow. *American Journal of Pathology*. 185(10). URL – <http://dx.doi.org/10.1016/j.ajpath.2015.06.020>
98. Prefumo F, Sebire NJ, Thilaganathan B. (2004). Decreased endovascular trophoblast invasion in first trimester pregnancies with high-resistance uterine artery Doppler indices. *Hum Reprod*. 19(1):206–209.
99. Fournier T, Handshuh K, Tsatsaris V et al. (2008). Role of nuclear receptors and their ligands in human trophoblast invasion. *J Reprod Immunol*. 77(2):161–170.
100. Nicolaides KH. (2011). A model for an ewpyramid of prenatal care based on the 11 to 13 weeks' assessment. *Prenat Diagn*. 31(1):3–6.
101. Herraiz I, Arbes J, Camano I et al. (2009). Application of a first-trimester prediction model for pre-eclampsia based on uterine arteries and maternal history in high-risk pregnancies. *Prenat Diagn*. 29(12):1123–1129.
102. Melchiorre K, Leslie K, Prefumo F et al. (2009). First trimester uterine artery Doppler indices in the prediction of small for gestational age pregnancy and intrauterine growth restriction. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 33:524–529.
103. Pagani G, D'Antonio F, Khalil A et al. (2014). Association between reduced fetal movements at term and first trimester markers of impaired placental development. *Placenta*. 35:606–610.
104. Johnson A, Federico C, MagaMartinez M et al. (2015). [192–POS]. Term and preterm preeclampsia: Are there two distinct phenotypes? *Pregnancy Hypertension: An International Journal of Women's Cardiovascular Health*. 5(1): 97.
105. Tranquilli AL, Brown MA, Zeeman GG et al. (2013). The definition of severe and early-onset preeclampsia. Statements from the International Society for the Study of Hypertension in Pregnancy (ISSHP). *Pregnancy Hypertens*. 3: 44–47.
106. Hidaka A, Nakamoto O, Eguchi K et al. (1998). Classification of onset period of severe toxemia of pregnancy and duration from mild preeclampsia to severe preeclampsia: Survey for severe toxemia of pregnancy using case card, No. 1. *Journal of Japan Society for study of toxemia of pregnancy*. 6:155–165.
107. Hidaka A, Nakamoto O, Eguchi K et al. (1998). Maternal complications in severe toxemia of pregnancy: Survey for severe toxemia of pregnancy using case card, No.3. *Journal of Japan Society for the study of Toxemia of Pregnancy*. 6: 174–182.
108. von Dadelszen P, Magee LA, Roberts JM. (2003). Subclassification of preeclampsia. *Hypertens Pregnancy*. 22: 143–148.
109. Gassea C, Boutin A, Coté M. (2018). First-trimester mean arterial blood pressure and the risk of preeclampsia: The Great Obstetrical Syndromes (GOS) study. *Pregnancy Hypertension*. 12:178–182.
110. Boutin A, Demers S, Gasse C et al. (2018). First Trimester Screening for Fetal Aneuploidies Using Placental Growth Factor: The Great Obstetrical Syndrome (GOS) Study. *Journal of obstetrics and gynaecology*. 40(8):1044–1049.
111. Pillar N, Yoffe L, Hod M, Shomron N. (2014). The possible involvement of microRNAs in preeclampsia and gestational diabetes mellitus. *Best Practice and Research in Clinical Obstetrics and Gynaecology*. 29(2):176–182. URL – <http://doi.org/10.1016/j.bpobgyn.2014.04.021>
112. Kusanovic JP, Romero R, Hassan SS et al. (2007). Maternal serum soluble CD30 is increased in normal pregnancy, but decreased in preeclampsia and small for gestational age pregnancies. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine* 20 (12):867–878.
113. Hooper LV, Gordon JL. Commensal host-bacterial relationships in the gut. *Science* 2001;292:1115–8.
114. Hattori M, Taylor TD. (2009). The human intestinal microbiome: a new frontier of human biology. *DNA Res*. 16:1–12.
115. Caporaso JG, Kuczynski J, Stombaugh J et al. (2010). QIIME allows analysis of high-throughput community sequencing data. *Nat Methods*. 7(5):335–336.
116. Goldenberg RL, Hauth JC, Andrews WW. (2000). Intrauterine infection and preterm delivery. *N Engl J Med*. 342:1500–1507.
117. Zhou X, Brotman RM, Gajer P et al. (2010). Recent advances in understanding the microbiology of the female reproductive tract and the causes of premature birth. *Infect Dis Obstet Gynecol*. URL – <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21197076>
118. Than NG, Romero R, Laurentiu Tarca L et al. (2018). Integrated Systems Biology Approach Identifies Novel Maternal and Placental Pathways of Preeclampsia. *Frontiers in Immunology*. URL – <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6092567/>
119. Rosenfeld CR, Rivera R. (1978). Circulatory responses to systemic infusions of estrone and estradiol-17alpha in nonpregnant, oophorectomized ewes. *Am J Obstet Gynecol*. 132(4):442–448.
120. Caulin-Glaser T, Garcia-Cardena G, Sarrel P et al. (1997). 7 beta-estradiol regulation of human endothelial cell basal nitric oxide release, independent of cytosolic Ca<sup>2+</sup> mobilization. *Circ Res*. 81(5):885–892.
121. Hisamoto K, Ohmichi M, Kurachi H et al. (2001). Estrogen induces the Akt-dependent activation of endothelial nitric-oxide synthase in vascular endothelial cells. *J Biol Chem*. 276(5):3459–3467.
122. Simoncini T, Genazzani AR, Liao JK. (2002). Nongenomic mechanisms of endothelial nitric oxide synthase activation by the selective estrogen receptor modulator raloxifene. *Circulation*. 105(11):1368–1373.
123. Shanker G, Sorci-Thomas M, Adams MR. (1994). Estrogen modulates the expression of tumor necrosis factor alpha mRNA in phorbol ester-stimulated human monocytic THP-1 cells. *Lymphokine Cytokine Res*. 13(6):377–382.
124. Jobe SO, Tyler CT, Magnus RR. (2013). Aberrant synthesis, metabolism, and plasma accumulation of circulating estrogens and estrogen metabolites in preeclampsia implications for vascula dysfunction. *Hypertension*. 61(2):480–487.
125. Mulac-Jericevic B, Mullinax RA, DeMayo FJ et al. (2000). Subgroup of reproductive functions of progesterone mediated by progesterone receptor-B isoform. *Science*. 289(5485):1751–1754.
126. Norwitz ER, Lye SJ. (2009). Biology of parturition. In: Creasy RK, Resnick R, Iams JD, Lockwood CJ, Moore T, eds. *Creasy and Resnick's Maternal-Fetal Medicine: Principles and Practice*. 6th ed. Philadelphia, Pennsylvania, USA: Elsevier, Inc. 69–85.
127. Blois SM, Iiarrequi JM, Tommetten M et al. (2007). A pivotal role for galectin-1 in fetomaternal tolerance. *Nat Med*. 13(12):1450–1457.
128. Arck PC, Ruke M, Rose M et al. (2008). Early risk factors for miscarriage: a prospective cohort study in pregnant women. *Reprod Biomed Online*. 17(1):101–113. URL – [https://www.rbmojournal.com/article/S1472-6483\(10\)60300-8/pdf](https://www.rbmojournal.com/article/S1472-6483(10)60300-8/pdf)
129. Mucci LA, Lagiou P, Tamimi RM et al. (2003). Pregnancy estriol, estradiol, progesterone and prolactin in relation to birth weight and other birth size variables (United States). *Cancer Causes Control*. 14(4):311–318.
130. Hartwig IR, Pincus MK, Diemert A et al. (2013). Sex-specific effect of first-trimester maternal progesterone on birth-weight. *Hum Reprod*. 28(1):77–86. URL – <https://academic.oup.com/humrep/article/28/1/77/596201>
131. Kumar P, Magon N. Hormones in pregnancy. (2012). *Niger Med J*. 53(4): 179–183. doi: 10.4103/0300-1652.107549.
132. Askie LM, Duley L, Henderson-Smart DJ et al. (2007). Antiplatelet agents for prevention of pre-eclampsia: a meta-analysis of individual patient data. *Lancet*. 369(9575):1791–1798.
133. Bujold E, Roberge S, Lacasse Y et al. (2010). Prevention of preeclampsia and intrauterine growth restriction with aspirin started in early pregnancy: a meta-analysis. *Obstetrics & Gynecology*. 116(2 Pt 1):402–414.
134. Roberge S, Giguere Y, Villa P et al. (2012). Early administration of low-dose aspirin for the prevention of severe and mild preeclampsia: a systematic review and meta-analysis. *American Journal of Perinatology*. 29(7):551–556.
135. Duley L, Henderson-Smart DJ, Meher S, King JF. (2007). Antiplatelet agents for preventing pre-eclampsia and its complications.: *Cochrane Database of Systematic Reviews*. URL – <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD004659.pub2/full>
136. Тезиков ИС, Липатов НА, Фролова ОА, Кузюзова АВ. (2016). Методология профилактики больших акушерских синдромов. *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии*. 15(2): 33–43.
137. Meher S, Duley L. (2011). Progesterone for preventing pre-eclampsia and its complications. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. URL – <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD006175/full>
138. Kupferminc M, Rimon E, Many A et al. (2011). Low molecular weight heparin versus no treatment in women with previous severe pregnancy complications and placental findings without thrombophilia. *Blood Coagul Fibrinolysis*. 22(2):123–126. URL – <https://insights.ovid.com/pubmed?pmid=21192252>
139. Meher S, Duley L. (2007). Nitric oxide for preventing pre-eclampsia and its complications. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 18(2). URL – <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD006490/full>
140. Hofmeyr GJ, Lawrie TA, Atallah AN et al. (2014). Calcium supplementation during pregnancy for preventing hypertensive disorders and related problems. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. URL – <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD001059.pub4/full>

Статья поступила в редакцию 05.03.2019



# Ведение женщин с ожирением при беременности

Green-top Guideline No. 72

Ноябрь 2018

<https://www.rcog.org.uk/en/guidelines-research-services/guidelines>

Сокращенный вариант. Адаптировано – С.А. Шурпяк

## 1. Цель и сфера применения

Ожирение становится все более распространенным среди населения Великобритании и стало одним из наиболее часто встречающихся факторов риска в акушерской практике: 21,3% антенатальной популяции страдают ожирением и менее половины беременных женщин (47,3%) имеют индекс массы тела (ИМТ) в пределах нормы [1]. Согласно критериям Всемирной организации здравоохранения [2], по отношению к взрослым может применяться классификация в соответствии с ИМТ, как показано в табл. 1.

Таблица 1

### Классификация по ИМТ для взрослых

Классификация	ИМТ (кг/м <sup>2</sup> )
Недостаточная масса тела	< 18,50
Норма	18,50–24,99
Избыточная масса тела	≥ 25,00
Предожирение	25,00–29,99
Ожирение I степени	30,00–34,99
Ожирение II степени	35,00–39,99
Ожирение III степени	≥ 40,00

Хотя большинство рекомендаций в этом руководстве относятся к женщинам с ИМТ 30 кг/м<sup>2</sup> и выше, некоторые рекомендации относятся только к женщинам с ожирением более высоких степеней. Женщины с ожирением и ИМТ ниже определенного порога могут также получить пользу от рекомендаций для группы с более высоким ИМТ, в зависимости от индивидуальных обстоятельств. Однако выбранные пороговые значения ИМТ отражают тщательное рассмотрение баланса медицинского вмешательства и риска, различий в местной распространенности материнского ожирения и последствий для ресурсов местных организаций здравоохранения.

Рекомендации охватывают вмешательства до зачатия, а также во время и после беременности.

## 2. Введение и фоновая эпидемиология

Распространенность ожирения среди населения Великобритании в целом заметно увеличилась с начала 1990-х годов. Распространенность ожирения во время беременности также увеличилась с 9–10% в начале 1990-х годов до 16–19% в 2000-х годах [3, 4].

Беременные женщины, страдающие ожирением, подвержены большему риску различных осложнений, связанных с беременностью, по сравнению с женщинами с нормальным ИМТ, включая преэклампсию и гестационный диабет. Беременные женщины, страдающие ожирением, также подвергаются повышенному риску кесарева сечения. Полнота матери может усложнить оценку размера плода, представление и внешний мониторинг состояния сердца плода во время беременности. Начало и поддержание грудного вскармливания также более сложны у женщин с ожирением [1, 5–17].

Высокий ИМТ перед беременностью связан с небольшим, но статистически значимым увеличением тяжелой материнской заболеваемости или смертности и со скорректированной разницей в показателях на 10 000 женщин по сравнению

с нормальным ИМТ составляет 24,9 (95% ДИ: 15,7–34,6) для женщин с ожирением I степени, 35,8 (95% ДИ: 23,1–49,5) – для женщин с ожирением II степени и 61,1 (95% ДИ: 44,8–78,9) – для женщин с ожирением III степени [18]. Эти данные из США подтверждаются обзором материнской смертности, проведенным MBRRACE-UK («Матери и дети: снижение риска посредством аудита и конфиденциальных запросов по всей Великобритании») за 2015 год, в котором сообщается, что 30% умерших женщин страдали ожирением, а 22% имели избыточную массу тела [19]. Признавая чрезмерную смертность и дополнительные риски, Конфиденциальное расследование в отношении здоровья матери и ребенка (СЕМАСН 2003–5) рекомендовало, чтобы женщин с ИМТ 30 кг/м<sup>2</sup> и более направляли на консультации по вопросам беременности.

## 3. Идентификация и оценка доказательств

Эти рекомендации были разработаны в соответствии со стандартной методологией для RCOG Green-top-рекомендаций. Были проанализированы базы данных Cochrane Library, EMBASE, MEDLINE и Trip. В библиотеке Cochrane (включая Кокрановскую базу данных систематических обзоров, Базу данных тезисов обзоров эффектов [DARE] и Кокрановский центральный регистр контролируемых испытаний [CENTRAL]), EMBASE, MEDLINE и Trip были найдены соответствующие документы. Поиск включал все релевантные статьи, опубликованные до мая 2016 года. В январе 2018 года был проведен дополнительный поиск литературы. Поиск по базам данных проводился с использованием соответствующих терминов «Медицинские предметные рубрики» (MeSH), включая все подзаголовки и синонимы, и это было объединено с поиском по ключевым словам. Поисковые термины включали «ожирение», «бариатрическая хирургия», «средства против ожирения» и (до беременности или до зачатия) adj3 (ожирение, или масса тела или ИМТ). Поиск ограничивался исследованиями на людях и работами на английском языке. Соответствующие руководящие принципы также были проверены на предмет использования тех же критериев в Национальном центре обмена рекомендациями и Национальном институте поиска доказательств в области здравоохранения (NICE).

Там, где это возможно, рекомендации основаны на имеющихся доказательствах. Области, в которых отсутствуют доказательства, выделены и отмечены как «Рекомендации по улучшению клинической практики, основанные на клиническом опыте группы разработчиков руководства». Дополнительную информацию об оценке доказательств и оценке рекомендаций можно найти в Приложении I.

## 4. Ведение до беременности

### 4.1 Как следует вести женщин детородного возраста с ожирением, желающих забеременеть в условиях первичной медицинской помощи?

Службы первичной медицинской помощи должны обеспечивать всем женщинам детородного возраста возможность оптимизировать свою массу тела до беременности. Консультации о массе тела и образе жизни следует давать во время консультирования до зачатия или консультаций по контрацепции. Массу тела и ИМТ следует измерять, чтобы побудить женщин оптимизировать их до беременности. □



Женщины детородного возраста с ИМТ  $30 \text{ кг/м}^2$  и выше должны получать информацию и советы о рисках ожирения во время беременности и родов, а также получать поддержку для снижения массы тела до зачатия и между беременностями в соответствии с клиническими рекомендациями NICE (CG) [189].

Женщины должны быть проинформированы о том, что снижение массы тела между беременностями снижает риск мертворождения, гипертонических осложнений и макросомии плода. Снижение массы тела увеличивает шансы на успешные вагинальные роды после кесарева сечения (VBAC).

#### Уровень доказательств от 2- до 2++

По сравнению с женщинами с нормальным ИМТ перед беременностью, у беременных с ожирением повышен риск:

- выкидыша [20],
- гестационного диабета [16],
- преэклампсий [21],
- венозной тромбозболии (ВТЭ) [22, 23],
- индуцированных родов [24],
- дисфункциональных или продолжительных родов [25],
- кесарева сечения [26],
- осложнений при анестезии [27–31],
- послеродового кровотечения (РРН) [32],
- раневых инфекций [15],
- смертности [33].

Женщины с весом превышающим нормальный имеют меньше шансов начать и поддерживать грудное вскармливание, чем женщины с нормальным весом [34].

#### Уровень доказательств 2++

Младенцы матерей с ожирением подвергаются повышенному риску врожденных аномалий [35], мертворождения [12, 36], недоношенности [8], макросомии [9, 15] и неонатальной смерти [9, 36]. Внутриутробное воздействие материнского ожирения также связано с повышенным риском развития ожирения и метаболических нарушений у младенца [37]. Женщинам должна быть оказана поддержка в похудении до зачатия и между беременностями в соответствии с NICE CG189 [38]. Пожалуйста, смотрите Приложение II для получения дополнительной информации о рисках.

#### Уровень доказательств 2++

Существует доказательство того, что у женщин с ожирением потеря массы тела между беременностями снижает риск мертворождения, [39–42] гипертонических осложнений [40] и макросомии. Снижение массы тела также линейно увеличивает шансы на успешные вагинальные роды после кесарева сечения (VBAC) [43].

#### 4.2 Какие пищевые добавки следует рекомендовать женщинам с ожирением, желающим забеременеть?

Женщинам с ИМТ  $30 \text{ кг/м}^2$  и более, желающим забеременеть, следует рекомендовать ежедневно принимать 5 мг фолиевой кислоты, начиная не менее чем за 1 месяц до зачатия и продолжая в течение первого триместра беременности.

Тучные женщины подвержены высокому риску дефицита витамина D. Тем не менее, хотя добавка витамина D может гарантировать, что у женщин достаточный уровень витамина D, фактические данные о том, следует ли рутинно назначать витамин D для улучшения исходов у матерей и детей, остаются неопределенными.

#### Уровень доказательств 1++

В общей материнской популяции систематический обзор пяти исследований, включающий 7391 беременность (2033

беременности с дефектом нервной трубки [NTD] и 5358 – без NTD в истории), продемонстрировал, что ежедневное добавление фолиевой кислоты в дозах в диапазоне от 0,36 мг (360 микрограммов) до 4 мг (4000 микрограммов) в день с другими витаминами и минералами и без них, до зачатия и до 12 недель беременности предотвращает повторное развитие этих дефектов. Тем не менее нет достаточных данных, чтобы определить, снижает ли фолиевая кислота риск других врожденных дефектов.

#### Уровень доказательств 2++

Женщины с высоким ИМТ имеют повышенный риск развития NTD. При этом мета-анализ 12 наблюдательных когортных исследований показал ОР 1,70 (95% ДИ: 1,34–2,15) и 3,11 (95% ДИ: 1,75–5,46) для женщин, определенных как тучные и с тяжелым ожирением соответственно по сравнению с женщинами с нормальной массой тела [35].

#### Уровень доказательств 2+

Данные перекрестных исследований показывают, что по сравнению с женщинами с ИМТ менее  $27 \text{ кг/м}^2$  женщины с ИМТ  $27 \text{ кг/м}^2$  и выше реже используют пищевые добавки и реже получают фолиевую кислоту с пищей. Кроме того, у них был более низкий уровень фолиевой кислоты в сыворотке крови даже после назначения фолиевой кислоты.

#### Уровень доказательств 2-

Результаты приведенных выше исследований показывают, что женщины, страдающие ожирением, должны получать более высокие дозы фолиевой кислоты, чтобы минимизировать повышенный риск развития NTD у плода.

Несмотря на то что были проведены некоторые исследования, в которых предполагалось наличие связи между приемом фолиевой кислоты в высоких дозах и более отдаленными исходами, включая астму у детей [46,47] и онкологические процессы у матери, причинно-следственная связь не была установлена, и единодушным является тот факт, что фолиевая кислота в высоких дозах безопасна [48]. Тем не менее существует неопределенность относительно того, является ли 5 мг подходящей дозой [49] и снижает ли прием добавок риск развития NTD в той же степени у тучных, как и у беременных без ожирения.

#### Уровень доказательств 2+

ИМТ перед беременностью находится в обратной зависимости от концентрации витамина D в сыворотке крови среди беременных женщин. Женщины с ожирением (ИМТ  $30 \text{ кг/м}^2$  и выше) подвержены повышенному риску дефицита витамина D по сравнению с женщинами с нормальной массой тела (ИМТ менее  $25 \text{ кг/м}^2$ ). Также было установлено, что уровни витамина D в пуповинной крови у детей, рожденных матерями с ожирением, ниже, чем у детей, рожденных от женщин, не страдающих ожирением [50].

Основным источником витамина D является его синтез при воздействии на кожу солнечных лучей. Однако в Великобритании количество солнечного света соответствующей длины волны ограничено, особенно зимой. Исследование, проведенное в Великобритании, установило, что примерно 1/4 четверть женщин Великобритании в возрасте от 19 до 24 лет и 1/6 женщин в возрасте от 25 до 34 лет подвержены риску дефицита витамина D. Одного воздействия солнечного света на кожу матери может быть недостаточно для достижения оптимального уровня витамина D, необходимого при беременности, и рекомендуемой пероральной дозы 10 мкг витамина D в день для всех беременных и кормящих женщин обычно не может быть достигнуто только с приемом пищи.



**Уровень доказательств 1+**

В Кокрановском обзоре сделан вывод о том, что добавление витамина D беременным женщинам в однократно или продолжительно повышает уровень 25-гидроксивитамина D в сыворотке крови и может снизить риск низкой массы тела при рождении, преждевременных родов и преэклампсии. Однако когда кальций и витамин D принимаются одновременно, риск преждевременных родов увеличивается. Поэтому клиническая значимость повышенных концентраций 25-гидроксивитамина D в сыворотке остается неясной.

**Уровень доказательств 1++**

В многоцентровом исследовании было рандомизировано 569 беременных женщин, получавших плацебо, и 565 женщин, получавших холекальциферол 1000 ед./сут (25 мкг/сут). В общей сложности, у 370 (65%) новорожденных в группе плацебо и 367 (65%) новорожденных в группе холекальциферола проводили двухэнергетическую рентгеновскую абсорбциометрию, данные которой были проанализированы. Содержание минеральных веществ в костях всего тела у детей, рожденных от матерей, получавших холекальциферол 1000 ед./сут, существенно не отличалось от таковых у младенцев, рожденных от матерей, получавших плацебо (61,6 г [95% ДИ: 60,3–62,8] против 60,5 г [95% ДИ: 59,3–61,7] соответственно;  $P=0,21$ ). Тем не менее прием женщинами добавок с холекальциферолом 1000 ед./сут во время беременности действительно продемонстрировал, что эта доза была достаточной для того, чтобы гарантировать, что у большинства беременных женщин было достаточно витамина D и что эта доза безопасна [53].

**5. Оказание антенатальной помощи****5.1 Где и как следует оказывать антенатальную помощь?**

Уход за женщинами с ожирением во время беременности может быть интегрирован во все антенатальные женские клиники с четкими местными правилами и рекомендациями по уходу. D

**Уровень доказательств 4**

В соответствии со стандартами менеджмента рисков материнства Clinical Negligence Scheme for Trusts (CNST) [54] рекомендует, чтобы службы охраны материнства разработали и внедрили надежные методы для управления рисками, связанными с ожирением и постоянного предоставления всесторонней и надлежащей междисциплинарной помощи. Конкретные рекомендации включают в себя требование обеспечить для всех женщин с ИМТ 30 кг/м<sup>2</sup> и выше междисциплинарную помощь, документированные дородовые консультации и внутривидовых рисках и рекомендовать им проводить роды в консультативных отделениях (CLU) для тех, у кого ИМТ 35 кг/м<sup>2</sup> и выше. Это может оказаться невозможным в районах с высокой распространенностью ожирения из-за дефицита персонала и ресурсов. Поэтому важно, чтобы все медицинские работники, предоставляющие уход во время беременности и родов, были осведомлены о рисках для матери и плода и конкретных мерах, необходимых для их минимизации [55]. Предоставление помощи должно быть организовано в зависимости от местных потребностей и доступных услуг.

**5.2 Какое оборудование и персонал необходимы?**

Все родильные дома должны иметь документированную оценку риска, касающуюся наличия средств для ухода за беременными женщинами с ИМТ 30 кг/м<sup>2</sup> и выше. Эта оценка риска должна касаться следующих вопросов: V

- рабочее пространство
- доступность, включая ширину дверного проема и порогов

- безопасные рабочие нагрузки для оборудования и полов
- соответствующая одежда для больных
- хранение оборудования
- транспорт
- штатное расписание
- наличие и процесс закупки специального оборудования, включая:
  - большие манжеты для измерения артериального давления,
  - компрессионные чулки подходящего размера и пневматические компрессионные устройства,
  - сидячие весы,
  - большие стулья без подлокотников,
  - большие инвалидные коляски,
  - кушетки для ультразвукового сканирования,
  - кровати для палат и родов,
  - матрацы,
  - операционные столы,
  - подъемно-транспортное оборудование.

Родильные дома должны иметь централизованный список всех средств и оборудования, необходимых для обеспечения безопасного ухода за беременными женщинами с ИМТ 30 кг/м<sup>2</sup> и выше. В список должны быть включены данные о безопасных рабочих нагрузках, размерах продукта, а также о том, где находится конкретное оборудование и как получить к нему доступ. V

У женщин с ИМТ 40 кг/м<sup>2</sup>, перемещение и манипуляции с которыми могут оказаться необычайно трудными, следует провести оценку риска перемещения и манипуляций в третьем триместре беременности, чтобы определить необходимые требования для родов. D

Для некоторых женщин с ИМТ меньше или больше 40 кг/м<sup>2</sup> может быть полезной оценка требований к перемещению и манипуляциям в третьем триместре. Это должно решаться на индивидуальной основе. V

**Уровень доказательств 4**

Минимальным требованием к услугам по охране материнства в соответствии со стандартами CNST по менеджменту рисков для беременных CNST NHS является наличие подходящего оборудования для женщин с высоким ИМТ. Рекомендуется, чтобы у отделений был документированный протокол для регулярной оценки этого состояния [54]. Также признано, что для родильных отделений рекомендуется использовать ультразвуковой аппарат, а также очень длинные спинальные и эпидуральные иглы, постоянно доступные в течение всего процесса родов.

В оценке риска перемещений пациентов с ожирением были определены пять областей: факторы пациента; оборудование; связь; планировка помещений, а также организационные и кадровые вопросы [56]. Необходимо перечислить имеющееся оборудование для перемещения вместе с предельным весом и местом хранения [57]. Это включает в себя стулья, кровати, операционные столы и транспортное оборудование, такое, как подъемники и оборудование для бокового перемещения. Курсы по перемещению и манипуляциям должны быть обязательными и включать лечение для пациентов с ожирением III степени [57].

**6. Измерение массы тела, роста и ИМТ****6.1 Когда и как часто следует измерять материнскую массу тела, рост и ИМТ?**

У всех беременных женщин следует измерять массу тела и рост с использованием соответствующего оборудования, а их ИМТ рассчитывать при посещении женской консультации. Измерения должны быть документированы в истории и электронной информационной системе пациента. D



Для женщин с ожирением во время беременности следует рассмотреть вопрос о взвешивании в течение третьего триместра, чтобы можно было составить соответствующие планы для оборудования и персонала, необходимые во время родов. ✓

#### Уровень доказательств 2+

Надлежащий уход за женщинами с ожирением возможен только при последовательной идентификации тех женщин, которые подвергаются риску. NICE CG62 «Аntenатальная помощь при неосложненных беременностях» [58] рекомендует измерять рост и массу тела матери при обследовании (в идеале на 10-й неделе беременности) и рассчитывать ИМТ женщины. Полуструктурированные интервью с медицинскими работниками в правительственных учреждениях северо-восточного региона Англии показали, что в некоторых случаях используются самоотчеты пациентов о себе, а не измерения роста и массы тела при визите, из-за отсутствия соответствующего оборудования [3]. Систематический обзор, включавший 62 исследования, показал, что женщины недооценивали свою массу тела при беременности (от -2,94 до -0,29 кг) и при родах (от -1,28 до -0,07 кг), а также занижали набор массы тела при беременности (0,33–3 кг). Тем не менее величина ошибки была небольшой и незначительно влияла на связь между массой тела беременных и результатами родов. В обзоре сделан вывод о том, что хотя измерение массы тела при визите является предпочтительным, самоотчет является экономически эффективным и практичным подходом к ее измерению [59].

Обязательные поля данных о росте и массе тела в электронных информационных системах пациента и функциональные возможности, позволяющие автоматически рассчитывать ИМТ, могут быть полезны для того, чтобы позволить местным организациям достичь 100% соответствия этому стандарту.

#### 6.2 Каково допустимое увеличение массы тела при беременности у женщин с ожирением?

Отсутствует консенсус по оптимальному увеличению массы при беременности. До тех пор, пока не появятся дополнительные данные, требования по здоровому питанию могут быть более уместны, чем назначение ориентиров увеличения массы тела. ✓

#### Уровень доказательств 2++

Отсутствует консенсус относительно оптимального набора массы тела при беременности [60]. Рекомендации Института медицины (IoM, США) касаются различных диапазонов увеличения массы тела для женщин с нормальной массой тела, избыточной массой тела и ожирением [61]. Эти рекомендации используются наиболее широко, но не приняты в качестве стандарта в клинической практике [60, 62, 63]. Первоначальные рекомендации были сфокусированы на убедительных доказательствах, подтверждающих необходимость адекватного увеличения массы тела во время беременности для предотвращения ограничения роста плода. Позднее рекомендации были расширены и теперь включают рекомендации для беременных женщин с избыточной массой тела и ожирением. Однако из-за отсутствия контролируемых исследований рекомендуемые диапазоны увеличения массы тела для каждой категории ИМТ были разработаны с использованием имеющихся данных обсервационных исследований, посвященных профилактике рождения младенцев с низкой и большой массой тела для гестационного возраста, снижению частоты кесарева сечения и сокращению сохранения набранной массы тела в послеродовой период.

Примечательно, что при подготовке этих руководящих принципов IoM не включало гестационный диабет и преэклампсию, общие неблагоприятные исходы у беременных женщин с ожирением. Исследования показали, что руководящие принципы IoM должны быть изменены в соответствии со степенью ожирения [64]. До тех пор, пока не появятся дополнительные данные, требования по здоровому питанию могут быть более уместны, чем назначение ориентиров увеличения массы тела.

### 7. Предоставление информации во время беременности

#### 7.1 Каковы клинические риски материнского ожирения для здоровья матери и плода при беременности?

Всем беременным женщинам с ИМТ 30 кг/м<sup>2</sup> и выше должна быть предоставлена точная и доступная информация о рисках, связанных с ожирением во время беременности, и о том, как их можно минимизировать. Женщинам должна быть предоставлена возможность обсудить эту информацию. D

#### Уровень доказательств от 2+ до 2++

Консультирование до зачатия дает уникальную возможность проинформировать женщин с ожирением, планирующих беременность, о потенциальных преимуществах достижения здоровой массы тела перед беременностью и о повышенном риске, связанном с ожирением матери. Хотя предварительные советы и уход – идеальный сценарий, многие женщины впервые обращаются, будучи уже беременными. Этим женщинам должна быть предоставлена ранняя возможность обсудить потенциальные риски и варианты лечения с медицинским работником. Цель состоит в том, чтобы предоставить соответствующую информацию, которая дает возможность женщине активно взаимодействовать с медицинскими работниками и получать услуги, которые ей доступны. Соответствующая информация будет включать данные о повышенном риске развития гестационного диабета, преэклампсии и макросомии плода, что требует:

- повышенного уровня мониторинга матери и плода;
- снижения вероятности плохой ультразвуковой визуализации ребенка и связанными с этим трудностями наблюдения за плодом и скрининга на аномалии развития;
- снижение вероятности возникновения проблем с внутриутробным мониторингом плода, анестезией и кесаревым сечением, что потребует участия старшего акушера и анестезиолога, а также оценки антенатальной анестезии;
- необходимости уделять приоритетное внимание безопасности матери в любое время.

Поэтому следует по возможности проводить консультирование до зачатия [65, 66].

#### 7.2 Какие советы по диетологии и физическим упражнениям следует предлагать при беременности?

В соответствии с Руководящим принципом NICE по общественному здравоохранению на ранних сроках беременности следует обратиться за рекомендациями к квалифицированному диетологу. ✓

Многие женщины и их партнеры разделяют ранее существовавшие социальные и культурные убеждения относительно диеты при беременности и увеличения массы тела [67]. Эти мнения следует учитывать при обсуждении важности здорового питания и соответствующих упражнений во время беременности, чтобы предотвратить чрезмерное увеличение массы тела и возникновение гестационного диабета [63].



### 7.3 Какова роль препаратов против ожирения во время беременности?

Препараты против ожирения или для похудения не рекомендуются применять во время беременности. [C]

Препараты против ожирения или для снижения массы тела используются для лечения ожирения у женщин репродуктивного возраста. На сегодня имеется мало информации о влиянии препаратов против ожирения на плод, и доступ к большинству препаратов против ожирения (за исключением орлистата) ограничен.

Орлистат является ингибитором липазы, который действует путем ингибирования поглощения пищевых жиров. Хотя данные ограничены, было проведено исследование с использованием Шведского медицинского регистра рождений в течение 1998–2011 гг. Среди 392 126 новорожденных 248 подвергались воздействию орлистата на ранних сроках беременности – у них не наблюдалось увеличения риска пороков развития (относительный риск [OR] 0,42, 95% ДИ: 0,11–1,07) [68].

#### Уровень доказательств 2+

Фентермин/топирамат способствует снижению аппетита и уменьшению потребления пищи. Точный механизм действия топирамата на потерю массы тела не известен, но может быть связан с подавлением аппетита и появления ощущения повышенной сытости [69]. Использование топирамата во время беременности связано с оральными расщелинами. Мета-анализ всех исследований, в которых сообщалось о женщинах, подвергшихся воздействию топирамата во время беременности, включал 3420 пациентов и 1 204 981 контролей. Отношение шансов появления оральных расщелин после воздействия топирамата в первом триместре составило 6,26 (95% ДИ: 3,13–12,51; P=0,00001) [69].

#### Уровень доказательств 2++

Топирамат и фентермин также индивидуально выделяются с грудным молоком, и поэтому комбинация фентермин/топирамат может присутствовать в грудном молоке. Поэтому лечение любым из этих препаратов не рекомендуется во время кормления грудью из-за неизвестных рисков для младенца.

#### Уровень доказательств 4

Лорказерин гидрохлорид является агонистом серотониновых рецепторов и высокоселективным по отношению к специфическому рецептору серотонина 5-HT<sub>2C</sub>, который участвует в регуляции аппетита [70]. Считается, что лорказерин стимулирует чувство насыщения, что приводит к потере массы тела в результате снижения общего потребления пищи. Нет данных о безопасности лорказерина при беременности у человека. В исследованиях на животных хотя воздействие лорказерина во время эмбриогенеза и не продемонстрировало тератогенности или эмбриолетальности, на поздних сроках беременности приводило к снижению массы тела при рождении, которая сохранялась до зрелого возраста. Поэтому лорказерин противопоказан при беременности [71, 72].

## 8. Оценка риска при беременности у женщин с ожирением

### 8.1 Какие конкретные оценки риска необходимы для анестезирующих средств?

Беременные женщины с ИМТ 40 кг/м<sup>2</sup> и выше должны быть направлены к акушеру-анестезиологу для оценки необходимости родового обследования. [D]

Должны быть оценены трудности с доступом к венам и региональной и общей анестезией. Кроме того, должен быть обсужден и задокументирован план анестезии при родах. Междисциплинарное обсуждение и планирование должны проводиться там, где выявлены значительные потенциальные трудности.

#### Уровень доказательств 4

Руководство Ассоциации акушеров-анестезиологов и Ассоциации анестезиологов Великобритании и Ирландии по акушер-анестезиологическим услугам [66] рекомендует, чтобы акушер-анестезиолог проводил родовое обследование всех беременных женщин с ИМТ 40 кг/м<sup>2</sup> и более.

#### Уровень доказательств 2-

Ожирение является фактором риска для многих осложнений, связанных с анестезией, и было определено как значительный фактор риска для материнской смертности, связанной с анестезией. Исследование данных системы акушерского надзора Великобритании показало, что 1/4 случаев остановки сердца у матери была связана с анестезией. Из этого числа 75% женщин страдали ожирением [27]. Частота эпидуральных осложнений у женщин с ожирением III степени (масса тела более 136 кг) составила 17% в когортном исследовании по сравнению с 3% – в контрольной группе (масса тела менее 113 кг) [31]. Ожирение во время беременности связано с повышенным риском возникновения проблем с дыхательными путями, включая осложненную вентиляцию при помощи маски [73] и неудачную интубацию [28, 29], более высокий риск десатурации при возникновении затруднений [28] и послеоперационного ателектаза. Рекомендации Ассоциации акушеров-анестезиологов подчеркивают важность вдумчивого формирования планов как первичных, так и вторичных вариантов принудительной вентиляции [74, 75]. Ожирение также связано со значительно большим объемом желудка у рожениц [77]. Увеличение числа трудностей, связанных с обеспечением общей и региональной анестезии при ожирении, может привести к увеличению времени принятия решения для женщин, которым требуется кесарево сечение 1-й или 2-й категории [30].

Женщины с ожирением III степени будут подвергаться наибольшему риску, и рекомендуется ориентировать использование местных анестезиологических ресурсов в этой группе женщин. Родильные службы могут принять решение об использовании более низкого порога ИМТ, принимая во внимание местную распространенность материнского ожирения. Каждой женщине должен быть дан совет по поводу анестезии во время родов после индивидуальной оценки рисков.

### 8.2 Какие конкретные оценки риска необходимы для предотвращения пролежней?

Женщинам с ИМТ 40 кг/м<sup>2</sup> и выше в третьем триместре беременности должна быть проведена документированная оценка риска квалифицированным специалистом для рассмотрения вопросов жизнеспособности тканей. Она должна включать использование утвержденной шкалы для подтверждения клинического суждения. [D]

#### Уровень доказательств 4

ИМТ, превышающий 40 кг/м<sup>2</sup>, является фактором риска развития пролежней [77, 78]. Неподвижность также является фактором риска [79]. Должна проводиться документированная оценка риска возникновения пролежней с использованием утвержденной шкалы для подтверждения клинического суждения согласно Руководству NICE [80]. Следует проводить переоценку риска, если произошли изменения в кли-



ническом статусе. Те, кого определяют как находящегося в группе риска, должны иметь планы для оценки кожи, ухода за кожей, частоты перемещения и устройств перераспределения давления [80].

## 9. Особые соображения по скринингу, диагностике и ведению материнских заболеваний у женщин с ожирением

### 9.1 Какие особые соображения рекомендуются для скрининга, диагностики и ведения гестационного диабета у женщин с ожирением?

Все беременные женщины с ИМТ 30 кг/м<sup>2</sup> и выше [B] должны пройти обследование на гестационный диабет в соответствии с рекомендациями NICE или Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN).

#### Уровень доказательств от 2- до 2++

Национальные рекомендации, в том числе Рекомендация NICE 3 «Диабет во время беременности: ведение от зачатия до послеродового периода» [81], и рекомендации SIGN [82], предлагают обследовать всех беременных женщин с ИМТ 30 кг/м<sup>2</sup> и выше на гестационный диабет.

#### Уровень доказательств 2++

Известно, что материнское ожирение является важным фактором риска развития гестационного диабета. В ряде крупных когортных исследований сообщается о трехкратном увеличении риска по сравнению с женщинами с нормальной массы тела [6, 8, 15, 16, 83]. Большое проспективное когортное исследование установило, что у женщин с ожирением и гестационным диабетом риск врожденных аномалий повышен в три раза [84]. Кроме того, вторичный анализ исследования гипергликемии и неблагоприятных результатов беременности показал, что гестационный диабет и ожирение у матери были независимо связаны с неблагоприятными исходами беременности, что оказывает еще большее влияние при их сочетании [85].

### 9.2 Какие особые соображения рекомендуются для скрининга, диагностики и ведения гипертонических осложнений беременности у женщин с ожирением?

Для измерений артериального давления, проводимых при первой и всех последующих родовых консультациях, следует использовать манжеты соответствующего размера. Используемый размер манжеты должен быть отражен в медицинской документации. [C]

Клиницистам следует помнить, что у женщин с ожирением II степени и выше риск преэклампсии выше, чем у женщин с нормальным ИМТ. [B]

Женщинам с более чем одним умеренным фактором риска (ИМТ 35 кг/м<sup>2</sup> и выше, первая беременность, материнский возраст более 40 лет, преэклампсия в семье и многоплодная беременность) может быть полезен прием ацетилсалициловой кислоты по 150 мг ежедневно с 12 нед беременности до рождения ребенка. [B]

Женщины, у которых развиваются гипертонические осложнения, должны лечиться в соответствии с NICE CG107. [V]

#### Уровень доказательств 2+

Влияние трех различных размеров манжеты (стандартная – 12\*23 см; большая – 15\*33 см и бедренная – 18\*36 см) на измерение артериального давления (84 000 измерений) были оценены у 1240 взрослых. Различия в показаниях между тре-

мя манжетами были самыми маленькими у лиц без ожирения и постепенно увеличивались с увеличением окружности рук в популяции с ожирением. При использовании слишком большой манжеты была выявлена меньшая ошибка, чем при использовании слишком маленькой манжеты [86].

#### Уровень доказательств 2++

Систематический обзор и мета-анализ 29 проспективных когортных исследований с участием в общей сложности 1 980 761 участника выявил, что по сравнению с женщинами с ИМТ от 18,5 кг/м<sup>2</sup> до 24,9 кг/м<sup>2</sup> соотношение риска для преэклампсии у женщин с избыточной массой тела, ожирением и тяжелым ожирением составило 1,70 (95% ДИ: 1,60–1,81; P<0,001), 2,93 (95% ДИ: 2,58–3,33; P<0,001) и 4,14 (95% ДИ: 3,61–4,75; P<0,001) соответственно [87].

#### Уровень доказательств 2++

Умеренные факторы риска развития преэклампсии включают ИМТ 35 кг/м<sup>2</sup> и более, первую беременность, возраст матери более 40 лет, семейный анамнез преэклампсии и многоплодную беременность. Обсуждается мнение Группы по разработке рекомендаций NICE88, что женщинам с более чем одним умеренным фактором риска может быть полезен прием ацетилсалициловой кислоты в дозе 75 мг ежедневно с 12-й недели беременности до рождения ребенка [88, 89].

#### Уровень доказательств 1+

Более поздние данные многоцентрового рандомизированного плацебо-контролируемого исследования, а также систематический обзор и мета-анализ позволяют предположить, что женщинам с высоким риском преэклампсии может быть полезен прием ацетилсалициловой кислоты по 150 мг ежедневно с 12-й недели беременности [90, 91].

#### Уровень доказательств 1-

Одно рандомизированное исследование [92] показало, что это преимущество может быть усилено, если ацетилсалициловую кислоту принимать вечером, а не днем.

#### Уровень доказательств 2-

NICE CG10788 также рекомендует советовать женщинам, у которых была преэклампсия, достичь и поддерживать ИМТ в пределах здорового диапазона (18,5–24,9 кг/м<sup>2</sup>; в соответствии с NICE CG43 профилактики ожирения) до следующей беременности. Одно ретроспективное когортное исследование показало, что риск рецидива преэклампсии у женщин, перенесших ее при первой беременности, линейно возрастает с увеличением ИМТ [93].

### 9.3 Какие особые соображения рекомендуются для профилактики, скрининга, диагностики и лечения венозной тромбоэмболии (ВТЭ) у женщин с ожирением?

Клиницистам следует помнить, что женщины с ИМТ 30 кг/м<sup>2</sup> или выше уже имеют существующий фактор риска развития ВТЭ во время беременности. [B]

Оценка риска должна быть индивидуально обсуждена, определена и задокументирована при первом родовом посещении, во время беременности (если диагностировано или развивается интеркуррентное заболевание), во время родов и после родов. Антенатальную и послеродовую тромбопрофилактику следует рассматривать в соответствии с RCOG GTG № 37a. [D]

Острую ВТЭ у беременных с ожирением следует лечить в соответствии с RCOG GTG № 37b. [V]



**Уровень доказательств 2+**

Ожирение является фактором риска возникновения ВТЭ [22, 23, 94–97], при этом риск развития тромбоэмболии легочной артерии (скорректированный ОР [сОР] 14,9, 95% ДИ: 3,0–74,8) выше, чем при тромбозе глубоких вен (сОР 4,4, 95% ДИ: 1,6–11,9). Оценка риска и использование тромбопрофилактики при ожирении должны проводиться в соответствии с RCOG GTG № 37a [98] и рассматриваться в соответствии с RCOG GTG № 37b [99].

**Уровень доказательств 4**

RCOG рекомендует регулярно измерять пиковую анти-Ха-активность у женщин массой тела 90 кг и более на терапевтических дозах низкомолекулярного гепарина (НМГ) [99].

**Уровень доказательств 2--**

Два исследования, одно проспективное (n=85) и одно случай-контроль (n=40), исследовали дозу профилактического НМГ на основе массы тела и последующих уровней анти-Ха у женщин с ожирением III степени. В обоих исследованиях было установлено, что основанное на массе тела дозирование НМГ превосходило фиксированные дозы при обращении вспять повышенной тромбофлотической тенденции при ожирении III степени [100, 101].

#### 9.4 Какие особые соображения рекомендуются для скрининга, диагностики и лечения проблем психического здоровья у женщин с ожирением?

Женщины с ИМТ 30 кг/м<sup>2</sup> или выше подвергаются повышенному риску возникновения проблем с психическим здоровьем, и поэтому их следует обследовать во время беременности. D

Отсутствуют достоверные доказательства, чтобы рекомендовать конкретное вмешательство в образ жизни, чтобы предотвратить депрессию и беспокойство у беременных женщин с ожирением. V

**Уровень доказательств 2++**

Систематический обзор и мета-анализ показали, что беременные женщины, страдающие ожирением, подвергаются повышенному риску возникновения проблем с психическим здоровьем во время беременности [102]. У женщин с ожирением и избыточной массой тела распространенность симптомов депрессии была значительно выше, чем у женщин с нормальной массой тела и более высокими оценками распространенности медианы. Это было обнаружено во время беременности (ожирение 33,0%; избыточная масса тела 28,6%; нормальная масса тела 22,6%) и в послеродовой период (ожирение 13,0%; избыточная масса тела 11,8%; нормальная масса тела 9,9%). Женщины с ожирением также имели более высокие шансы антенатальной тревожности (ОШ 1,41; 95% ДИ: 1,10–1,80). В нескольких исследованиях среди женщин с ожирением выявлено повышенный риск в отношении послеродовой тревожности [103–105], расстройств пищевого поведения [106, 107] или антенатальных серьезных психических заболеваний [103, 108].

**Уровень доказательств 2+**

В трех рандомизированных контролируемых исследованиях было изучено влияние вмешательства в образ жизни, включая рекомендации по потреблению пищи и физической активности у беременных женщин с ожирением. И хотя они продемонстрировали снижение прибавки массы тела в гестационный период, они дали противоречивые результаты в отношении уровней депрессии и тревожности [109–111].

**Уровень доказательств 4**

В соответствии с рекомендациями NICE CG192, 112 женщины с ИМТ 30 кг/м<sup>2</sup> или выше должны пройти обследование на наличие проблем с психическим здоровьем.

**10. Антенатальный скрининг**

В Великобритании беременным женщинам предлагается антенатальный скрининг на анеуплоидию плода, включая три-сомию 21 (синдром Дауна), с использованием комбинированного скрининга в первом триместре или биохимического скрининга во втором триместре. Кроме того, женщинам предлагается сканирование аномалий плода между 18+0 и 20+6 неделями беременности для выявления структурных нарушений.

**Уровень доказательств 2++**

Комплексный мета-анализ Stothard и соавторов [113] показал, что беременные женщины с ожирением (ИМТ 30 кг/м<sup>2</sup> и выше) подвержены повышенному риску ряда структурных аномалий (табл. 2). Данные исследования Consortium on Safe Labour дополнительно разделили беременных женщин с ожирением на две группы (с гестационным диабетом и без) и продемонстрировали, что даже при отсутствии гестационного диабета у беременных с ожирением сохраняется риск развития врожденных пороков сердца (ОР 1,18; 95% ДИ: 1,02–1,36) [7].

#### 10.1. Какие особые соображения имеются при скрининге хромосомных аномалий во время беременности у пациентов с ожирением?

Всем женщинам должен быть предложен дородовой скрининг хромосомных аномалий. Тем не менее женщин следует информировать, что некоторые формы скрининга хромосомных аномалий будут несколько менее эффективны при повышенном ИМТ. D

Следует рассматривать использование трансвагинального ультразвука для женщин, у которых трудно достичь приемлемой визуализации затылочной кости при трансабдоминальном УЗД. V

Тучным беременным женщинам следует предлагать диагностическое тестирование с использованием инвазивных методов, если с помощью скрининговых тестов установлено, что они подвергаются высокому риску.

Таблица 2

#### Риск структурных аномалий у беременных женщин с ожирением

Структурная аномалия	ОР	95% ДИ
Дефекты нервной трубки	1,80	1,62–2,15
Spina bifida	2,24	1,86–2,69
Сердечно-сосудистые аномалии	1,30	1,12–1,51
Аномалии перегородок	1,20	1,09–1,31
Расщелина нёба	1,23	1,03–1,40
Расщелина губы и нёба	1,20	1,03–1,40
Аноректальная атрезия	1,48	1,12–1,97
Гидроцефалия	1,68	1,19–2,36
Аномалии конечностей	1,34	1,03–1,73

**Уровень доказательств 2++**

Исследование по оценке риска в первом и втором триместрах [114] продемонстрировало, что ИМТ матери оказывает существенное влияние на успех в получении точных из-



мерений затылочной кости. Другие исследования [115, 116] подтвердили этот вывод и показали, что для получения измерений требуется дополнительное время, и даже тогда у этих женщин выше вероятность неудачных попыток измерения затылочной кости, требующих повторных посещений.

#### Уровень доказательств 2+

Ретроспективное когортное исследование, проведенное Tsai и соавторами [117], показало, что доля беременных женщин, прошедших скрининг в первом триместре, обратно пропорциональна их ИМТ (64% женщин с ИМТ 18–24,9 кг/м<sup>2</sup> против 61% женщин с ИМТ выше 30 кг/м<sup>2</sup> и 47%, если ИМТ превышает 40 кг/м<sup>2</sup>;  $P < 0,001$ ). Тем не менее дальнейший анализ тех, кто завершил скрининг с использованием специальных ультразвуковых маркеров, не выявил различий в частоте выявления между группами (47% для женщин с нормальной или избыточной массой тела по сравнению с 17% для женщин с ожирением;  $P = 0,20$ ).

При неудачном скрининге в первом триместре должен быть предложен скрининг во втором триместре с сывороточными маркерами.

#### Уровень доказательств 2+

Неинвазивное пренатальное тестирование (NIPT) включает обнаружение свободных фракций ДНК плода в материнской сыворотке для получения результатов. Показано, что они уменьшаются с увеличением материнской массы тела. Специфические тесты на ожирение недоступны, и женщины должны быть проинформированы об ограничениях этих тестов [118, 119]. Поэтому результаты скрининга трисомии с NIPT могут быть менее эффективными для беременных женщин с ожирением.

#### Уровень доказательств 2+

После полного консультирования может быть предложено диагностическое тестирование, учитывая ограничения для скрининговых тестов у женщин с ожирением. Ретроспективное когортное исследование показало, что женщины с ИМТ от 30 до 40 кг/м<sup>2</sup> не имеют повышенного риска потери плода, связанного с биопсией ворсин хориона или амниоцентезом. Более высокие показатели потерь наблюдались у женщин с ожирением III степени после амниоцентеза (ОР 2,2, 95% ДИ: 1,2–3,9) [120].

### 10.2 Какие особые соображения имеются при скрининге структурных аномалий во время беременности с ожирением у матери?

Следует предлагать скрининговые и диагностические тесты на структурные аномалии, несмотря на их ограничения для популяции с ожирением. Однако женщин следует информировать, что для беременных с ожирением все формы скрининга структурных аномалий являются более ограниченными. [C]

#### Уровень доказательств 2++

Материнское ожирение является ограничивающим фактором при скрининге структурных аномалий во время беременности из-за затруднений в точной визуализации структур плода с увеличением ИМТ [121]. Повышенная экзогенность жировой ткани и повышенное поглощение ультразвукового луча брюшным жиром приводит к снижению четкости и плохому качеству изображения. Это приводит к уменьшению количества аномалий, обнаруживаемых при сканировании аномалий плода в среднем триместре, у беременных с ожирением, с повышенным риском пропущенных диагнозов аномалий плода (аОР 0,7; 95% ДИ: 0,7–0,9;  $P = 0,001$ ) [114, 122]. Данные из Ис-

следования FaSTER показали более низкую чувствительность и более высокий уровень ложноотрицательных результатов выявления маркеров множественной анеуплоидии (ИМТ менее 25 кг/м<sup>2</sup>, чувствительность 32% и 68% ложноотрицательных результатов по сравнению с ИМТ более 30 кг/м<sup>2</sup>, чувствительность 22% и 78% ложноотрицательных результатов).

#### Уровень доказательств 2--

Это может привести к необходимости выделения дополнительного времени для сканирования аномалий плода. Повторные сканирования, включая рассмотрение трансвагинального подхода, также могут потребоваться для завершения процесса скрининга. Исследование Hender и соавторов [123], проведенное методом «случай-контроль», в котором рассматривалось повторное исследование структур сердца у беременных с избыточной массой тела и не страдающих ожирением беременных, показало, что повторная ультразвуковая визуализация при более позднем сроке беременности может улучшить выявление структурных нарушений сердца. Тем не менее показатели неоптимальных оценок оставались значительно выше в группе с ожирением.

### 11. Наблюдение за плодом

#### 11.1 Как и когда следует осуществлять наблюдение за плодом в антенатальный период?

В соответствии с рекомендациями RCOG GTG № 31 при каждом антенатальном визите после 24 нед беременности рекомендуется последовательное измерение длины от дна матки до симфиза (SFH), поскольку это улучшает прогнозирование случаев рождения малого для гестационного возраста плода. [B]

Женщины с ИМТ более 35 кг/м<sup>2</sup> чаще имеют неточные измерения SFH и должны быть направлены для последовательной оценки размера плода с помощью ультразвука. [V]

Там, где внешняя пальпация технически затруднена или невозможна для оценки положения плода, ультразвуковое исследование может рассматриваться как альтернативный или дополнительный метод. [V]

#### Уровень доказательств 4

В NICE CG62 «Антенатальная помощь при неосложненных беременностях» [58] и RCOG GTG № 31 «Исследование и ведение плода, малого для гестационного возраста» [124]:

- SFH с использованием или без использования индивидуальных измерений SFH [125, 126].
- Ультразвуковое сканирование с использованием или без использования индивидуальных карт.
- Клиническая оценка и пальпация живота.

У женщин с ожирением все эти методы технически более сложны, что повышает риск получения ложных отрицательных результатов. Это особенно касается женщин с ожирением III степени.

При отсутствии качественных данных рекомендуется соблюдать рекомендации NICE CG6258 и RCOG GTG № 31124 для женщин с ожирением, чтобы обеспечить безопасное и стандартизированное оказание медицинской помощи.

#### 11.2 Как и когда следует контролировать состояние плода во время родов?

При отсутствии качественных доказательств внутритробный мониторинг плода у женщин с ожирением в родах должен проводиться в соответствии с рекомендациями NICE CG190. [V]



**Уровень доказательств 4**

Нет данных в поддержку постоянного мониторинга состояния плода во время родов при отсутствии других сопутствующих заболеваний, а также медицинских или акушерских осложнений. NICE CG190 «Менеджмент здоровых женщин и детей во время родов» [127] рекомендует предлагать женщинам с низким уровнем риска прерывистый мониторинг сердцебиения плода с использованием стетоскопа Пинарда или ультразвукового доплера.

**11.3 Как и когда следует проводить мониторинг состояния плода при пролонгированной беременности у женщин с ожирением?**

Отсутствуют точные данные, чтобы рекомендовать рутинный мониторинг пролонгированной беременности. Тем не менее беременные женщины, страдающие ожирением, должны знать, что они подвержены повышенному риску мертворождения. D

**Уровень доказательств 2+**

Частота перинатальной смертности и внутриутробных нарушений постепенно увеличивается после 37 нед беременности [128], а у женщин с ожирением повышен риск мертворождения (ИМТ более 35 кг/м<sup>2</sup> по сравнению с 20–25 кг/м<sup>2</sup>; ОР 3,9; 95% ДИ: 2,44–6,22) [12]. Женщины с ожирением также подвержены повышенному риску пролонгированной беременности [12]. Ретроспективное когортное исследование 29 224 женщин пришло к выводу, что женщины с более высоким ИМТ имели повышенный риск пролонгированной беременности и индукции родов: с ОР 1,24 (95% ДИ 1,14–1,34) для избыточной массы тела, ОР 1,52 (95% ДИ: 1,37–1,10) для ожирения I степени, ОР 1,75 (95% ДИ: 1,48–2,07) для ожирения II степени и ОР 2,27 (95% ДИ: 1,78–2,89) для ожирения III степени. Приблизительно 60% первородящих женщин с ожирением и 90% повторнородящих женщин с ожирением рожали после индукции родов [129].

**Уровень доказательств 4**

Окончательные рекомендации по наблюдению за плодом затруднены в связи с отсутствием рандомизированных контролируемых исследований, демонстрирующих, что наблюдение за плодом перед родами снижает перинатальную заболеваемость или смертность при поздних сроках или перенашивании беременности. Американский Колледж акушерства и Гинекологии предполагает, что на основании эпидемиологических данных, связывающих длительность гестации с мертворождением, следует указывать наблюдение за плодом на или после 41-й недели беременности [130]. Нет никаких определенных исследований, определяющих оптимальный тип или частоту такого наблюдения и нет конкретных данных для женщин с ожирением.

**12. Планирование родов**

Планирование родов – это динамичный процесс, требующий постоянного наблюдения за прогрессом беременности женщины и развитием осложнений в течение антенатального периода. При обсуждении родов с женщиной важно учитывать сопутствующие заболевания у матери, осложнения у плода и доступ к услугам по экстренным родам и реанимации новорожденных, если это необходимо.

**Уровень доказательств 4**

Это требует междисциплинарного, индивидуального подхода с учетом мнения женщины и ее партнера и может вовлекать акушерку, акушера и анестезиолога и заблаговременное предвидение потенциальных осложнений у матери и плода, которые могут возникнуть во время родов [12].

**12.1 Что следует обсуждать с женщинами, страдающими ожирением, в отношении родов?**

Беременные женщины с ожирением должны провести осознанное обсуждение со своим акушером и анестезиологом (если клинически показано) плана родов, который должен быть задокументирован в их антенатальной истории. C

Повторнородящим женщинам с низким уровнем риска может быть предложен выбор условий планирования родов в MLUs с четкими критериями для раннего обращения к CLUs в случае возникновения осложнений. V

Активное ведение третьего периода должно быть рекомендовано для снижения риска возникновения послеродовых кровотечений. A

**Уровень доказательств 2++**

Материнское ожирение связано с повышенной частотой индукции родов (ОР 1,70; 95% ДИ: 1,64–1,76) [15], увеличением длительности родов (ОР 1,26; 95% ДИ: 1,16–1,37) [14] и внутриродовым кесаревым сечением (ОР 1,52; 95% ДИ: 1,30–1,79) [14]. Кроме того, эта группа женщин также подвержена повышенному риску осложнений, включая дислоцию плечиков (ОШ 2,9; 95% ДИ: 1,4–5,8) [24], и имеет более высокую частоту потребности в дополнительной анальгезии при родах (ОР запроса на эпидуральную анестезию 1,20; 95% ДИ: 1,18–1,23) [9].

В национальном проспективном когортном исследовании The Birthplace в Англии [131] сообщалось, что женщинам с низким уровнем риска следует предложить выбор места рождения, включая CLU и MLU. Риск нежелательных явлений редок, а вмешательства незначительны. Запланированные роды в акушерских отделениях поддерживаются обученными акушерками NHS с четкими критериями для раннего обращения к CLUs в случае возникновения осложнений, связанными с обширной сетью служб скорой помощи.

Вторичный анализ исследования The Birthplace, посвященный влиянию материнского ожирения на исходы антенатального периода у женщин с низким уровнем риска, показал, что внутриродовой риск может быть ниже, чем предполагалось ранее (скорректированный ОР 1,12; 95% ДИ: 1,02–1,23 для ИМТ более 35 кг/м<sup>2</sup> по сравнению с женщинами с низким риском и нормальной массой тела) [14].

**Уровень доказательств от 1 до 2++**

NICE CG190127 рекомендует женщинам с ИМТ более 35 кг/м<sup>2</sup> плановые роды в акушерском отделении. Для тех, у кого ИМТ составляет от 30 кг/м<sup>2</sup> до 35 кг/м<sup>2</sup>, выбор места родов должен быть индивидуальным.

**Уровень доказательств 4**

NICE CG6258 рекомендует, чтобы медицинские работники обсуждали роды с беременными женщинами до 36-й недели беременности. Это обсуждение должно включать план родов, план анестезии и ведение пролонгированной беременности.

Женщины с ожирением должны быть информированы о возможных внутриродовых осложнениях при обсуждении родов. Вопросы, которые следует обсудить, включают потенциальные анестезиологические и акушерские осложнения, наличие старшего врача-акушера и анестезиолога, немедленный доступ к операционной и реанимационному центру для новорожденных. Однако, учитывая вторичный анализ исследования The Birthplace, в котором рассматриваются внутриутробные риски при ожирении у матери, следует учитывать паритет при оценке места рождения и риска родов в MLU.



**Уровень доказательств 2++**

Sebire и соавторы [15] сообщили, что беременные женщины с ожирением подвергаются повышенному риску послеродовых кровотечений (ОР 1,39; 95% ДИ: 1,32–1,46) даже после корректировки способа родоразрешения. Женщинам с материнским ожирением следует рекомендовать активное ведение третьего периода родов. Показано, что профилактическое применение утеротоников при третьей стадии родов снижает риск возникновения послеродовых кровотечений [132].

**12.2 Является ли материнское ожирение показанием для индукции родов?**

*Избирательная индукция родов у женщин с ожирением может снизить вероятность кесарева сечения без увеличения риска неблагоприятных исходов. Способ индукции следует обсуждать с каждой женщиной в индивидуальном порядке.* [B]

**Уровень доказательств 2+**

Ретроспективное когортное исследование 74 725 женщин с ожирением сравнивало перинатальные исходы elective индукции родов на 37-й неделе беременности и выжидательную тактику. Вероятность кесарева сечения была ниже среди женщин с плановой индукцией родов на 37-й неделе беременности (ОР 0,55; 95% ДИ: 0,34–0,90) и на 39-й неделе беременности (ОР 0,77; 95% ДИ: 0,63–0,95) по сравнению с выжидательной тактикой. Среди повторнородящих женщин с предшествующими вагинальными родами elective индукция родов на 37-й (ОР 0,39; 95% ДИ: 0,24–0,64), 38 (ОР 0,65; 95% ДИ: 0,51–0,82) и 39 (ОР 0,67; 95% ДИ: 0,56–0,81) неделях беременности была связана с более низкими шансами кесарева сечения. Кроме того, elective индукция родов на 38, 39-й и 40-й неделях беременности была связана с более низкими шансами макросомии. Не было различий в вероятности оперативных родов, разрывов, травм плечевого сплетения или респираторного дистресс-синдрома. Это исследование привело к выводу, что избирательная индукция родов у женщин с ожирением может снизить риска кесарева сечения, не увеличивая риск неблагоприятных исходов [133].

**Уровень доказательств 2++**

Систематический обзор и мета-анализ проспективных, ретроспективных, когортных и случай-контрольных исследований с участием 1 443 449 беременных женщин в странах с высоким и средним уровнем дохода пришли к выводу, что ожирение у матери связано с чрезмерным ростом плода и макросомией, с общим нескорректированным ОР 2,42 (95% ДИ: 2,16–2,72) для детей, больших для гестационного возраста, выше 90-го перцентиля; ОР 2,17 (95% ДИ: 1,92–2,45) для массы при рождении более 4000 г; ОР 2,77 (95% ДИ: 2,22–3,45) для массы тела при рождении более 4500 г [134].

**Уровень доказательств 1+**

Систематический обзор рандомизированных исследований индуцированных родов при подозрении на макросомию плода в 2016 году позволил сделать вывод, что выборочная индукция родов не снижает риска повреждения плечевого сплетения. Тем не менее индукция родов приводит к снижению средней массы тела при рождении, уменьшению количества переломов и случаев дистонии плечиков. Авторы пришли к выводу, что хотя необходимы дальнейшие исследования для определения оптимального срока беременности для индукции и диагностики макросомии, можно рассмотреть вопрос об индукции родов, когда макросомия может быть уверенно идентифицирована, и следует обсудить варианты индукции и выжидательной тактики [135].

**12.3 Является ли материнское ожирение показанием к кесареву сечению?**

*Решение женщины с материнским ожирением родить с помощью запланированного кесарева сечения должно предусматривать междисциплинарный подход с учетом сопутствующих заболеваний, осложнений и желаний женщины.* [C]

**Уровень доказательств 2--**

Беременные женщины с более высоким ИМТ имеют повышенный риск кесарева сечения. Систематический обзор и мета-анализ 11 когортных исследований [136] пришла к выводу, что риск кесарева сечения увеличивался на 50% у женщин с избыточной массой тела и более чем вдвое у женщин с ожирением (объединенное ОР у женщин с избыточной массой тела 1,53; 95% ДИ: 1,48–1,58; у женщин с ожирением – 2,26; 95% ДИ: 2,04–2,51; с ожирением III степени – 3,38; 95% ДИ: 2,49–4,57). Однако решение относительно способа ведения родов должно быть индивидуальным и учитывать сопутствующие заболевания, обстоятельства и пожелания женщины. Рекомендуется междисциплинарный подход и поощряется обсуждение этого вопроса между акушером, анестезиологом, акушеркой и женщиной в антенатальный период. Оценка шейки матки должна приниматься во внимание, поскольку было показано, что у беременных, страдающих ожирением, с неблагоприятной оценкой шейки матки, скорее всего, будет неудачная индукция, что приведет к кесареву сечению [137]. Однако ретроспективное когортное исследование, проведенное Subramaniam и соавторами [138], показало, что плановое кесарево сечение у женщин с ожирением III степени не связано со снижением заболеваемости по сравнению с индуцированными родами.

Беременные женщины с ожирением, которым необходимо родоразрешение путем экстренного кесарева сечения, подвергаются повышенному риску значительной заболеваемости и смертности. Это следует учитывать при планировании родов и способа родов. Для лиц с ожирением III степени может потребоваться дополнительное специальное оборудование. Детальный план по акушерскому и анестезиологическому лечению должен быть составлен до родов и документирован в истории женщины.

**12.4 Является ли макросомия и ожирение у матери показанием для индукции родов и/или кесарева сечения?**

*Если есть подозрение на макросомию, можно рассмотреть вопрос об индукции родов. Родители должны обсуждать варианты индукции родов и выжидательной тактики.* [B]

Кокрановский обзор 135 доказательств относительно индукции родов, проводимой в предполагаемый термин родов или около этого времени, при макросомии плода показал снижение риска дистонии плечиков и переломов у плода независимо от материнского ИМТ. Результаты также показали отсутствие изменений в риске кесарева сечения. Чтобы предотвратить один перелом, необходимо индуцировать роды у 60 женщин.

**Уровень доказательств 2+**

Эти данные были подтверждены рандомизированным контролируемым исследованием Boulvain и соавторов [139], в котором обследовались беременные с ожирением. В этом исследовании сравнивались индукция родов между 37+0 и 38+6 неделями беременности с выжидательной тактикой при



продолжительной беременности, которая определялась по расчетной массе плода, превышающей 95-й перцентиль. Это исследование показало снижение частоты дистокции плечиков в группе индукции родов (ОР 0,47; 95% ДИ: 0,26–0,86), но не было зарегистрировано случаев травм плечевого сплетения или внутричерепного кровоизлияния ни в одной группе.

#### Уровень доказательств 1+

Мета-анализ, проведенный Magro-Malosso и соавторами [140] у женщин без диабета, не показал, что индукция родов при макросомии плода, диагностированной с помощью антенатальной ультразвуковой оценки массы тела плода, предотвращает дистокцию плечиков (ОР 0,57; 95% ДИ: 0,30–1,08). Тем не менее он показал снижение риска переломов у плода (ОР 0,17; 95% ДИ: 0,03–0,79).

#### Уровень доказательств 1++

Boulvain и соавторы [139] и Magro-Malosso и соавторы [140] действительно показали, что плоды из группы с индукцией родов имели увеличение риска повышения уровня билирубина до более 250 ммоль/л (9% в группе индукции против 3% в группе выжидательной тактики;  $P=0,0004$ ; ОР 3,03; 95% ДИ: 1,60–5,74) и фототерапии (11% в индукционной группе против 7% в группе выжидательной тактики;  $P=0,03$ ; ОР 1,68; 95% ДИ: 1,07–2,66).

### 12.5 Как следует осуществлять помощь женщинам с ожирением и предшествующим кесаревым сечением?

Женщины с ИМТ 30 кг/м<sup>2</sup> или выше должны принять индивидуальное решение относительно вагинальных родов с рубцом на матке после обоснованного обсуждения и рассмотрения всех соответствующих клинических факторов. √

#### Уровень доказательств 4

Риски и преимущества вагинальных родов с рубцом на матке описаны в RCOG GTG № 45 «Рождение после предыдущего кесарева сечения» [141].

#### Уровень доказательств 2--

По сравнению с беременными, не страдающими ожирением, беременные женщины с ожирением имеют дополнительные риски, которые необходимо учитывать при принятии решений. Ожирение является фактором риска для неудачных вагинальных родов с рубцом на матке. Ретроспективное когортное исследование, проведенное Durnwald и соавторами [142], показало, что только 54,6% беременных с ожирением имели успешные вагинальные роды с рубцом на матке по сравнению с 70,5% тех, кто имел нормальный ИМТ ( $P=0,003$ ). Примечательно, что у тех, кто имел нормальный ИМТ при принятии решения, но впоследствии имел ИМТ с ожирением при рождении, также были успешные вагинальные роды с рубцом на матке по сравнению с теми, кто поддерживал нормальный ИМТ во время беременности (56,6% против 74,2%;  $P=0,006$ ). Этот вывод был воспроизведен несколькими другими исследованиями [143, 144].

Ожирение III степени ассоциируется с повышенным уровнем разрыва матки во время родовых схваток [143–145] и травмами новорожденных. Неотложное кесарево сечение у женщин с ожирением связано с повышенным риском серьезной материнской заболеваемости, поскольку и операционные и анестезиологические осложнения [146] чаще встречаются у этих женщин, чем у женщин с нормальным ИМТ. Это также следует учитывать при обсуждении рисков и преимуществ вагинальных родов с рубцом на матке.

### 13. Уход во время родов

#### 13.1 Где должны рожать женщины с ожирением?

Материнское ожирение I и II степени само по себе не является основанием для рекомендации родов в CLU, но указывает на то, что может потребоваться дальнейшее рассмотрение условий проведения родов. D

Дополнительные внутриродовые риски при ожирении у матери и дополнительный уход, который может быть предоставлен в CLU, должны быть обсуждены с женщиной, чтобы она могла сделать осознанный выбор относительно планируемого места рождения. √

#### Уровень доказательств 2++

Женщины с ожирением подвержены значительно более высокому риску возникновения дистокции плечиков, экстренного кесарева сечения и атонического послеродового кровотечения после вагинальных родов, но не кесарева сечения [147]. В этих ситуациях жизненно важно немедленное акушерское вмешательство. Кроме того, дети, рожденные от матерей с ожирением, в 1,5 раза чаще попадают в отделение интенсивной терапии новорожденных, чем дети, рожденные от матерей с нормальной массой тела [10–12, 15, 16, 24, 137, 148].

### 13.2 Какие коммуникации необходимы во время родов у женщин с ожирением?

Дежурный анестезиолог, обслуживающий родильное отделение, должен быть проинформирован обо всех женщинах с ожирением III степени, поступивших в родильное отделение. Это сообщение должно быть задокументировано акушеркой. √

Возможность ранней оценки позволит дежурному анестезиологу просмотреть документацию дородовой консультации по анестезии, выявить потенциальные трудности с региональной и/или общей анестезией и при необходимости предупредить старших коллег. Ранняя эпидуральная анестезия может быть целесообразной в зависимости от клинического сценария.

### 13.3 Какую акушерскую помощь следует оказывать женщинам с ожирением во время родов?

Женщины с ожирением III степени, которые находятся в стационаре, должны получать непрерывную акушерскую помощь с учетом дополнительных мер по предотвращению пролежней и мониторингу состояния плода. √

#### Уровень доказательств 4

Непрерывная акушерская помощь рекомендуется для всех рожавших женщин по установленным правилам согласно NICE CG190.127.

Женщины с ожирением III степени нуждаются в особой бдительности в отношении ухода за зонами давления и обеспечения нормального прогресса в родах. Мониторинг сердечного ритма плода может быть проблемой, и требуется тщательное наблюдение с использованием кожного электрода на голове плода или ультразвуковой оценки сердцебиения плода, если это необходимо.

### 13.4 Какие специфические вмешательства могут потребоваться во время родов у женщин с ожирением?

При отсутствии актуальных доказательств внутриродовая помощь должна оказываться в соответствии с NICE CG190. √



Женщины с ИМТ 40 кг/м<sup>2</sup> или выше должны иметь венозный катетер, установленный в начале родов, и следует рассмотреть вопрос об установке второго. [V]

Хотя активное ведение третьей стадии родов рекомендовано для всех женщин, повышенный риск развития послеродового кровотечения у женщин с ИМТ более 30 кг/м<sup>2</sup> делает это еще более важным. [B]

#### Уровень доказательств 2+

Систематический обзор восьми исследований [149], включавший 364 771 женщину, пришел к выводу, что здоровые нерожавшие женщины с ожирением требуют повышенного уровня вмешательств во время родов по сравнению с женщинами с нормальной массой тела. Вмешательства включали раннюю госпитализацию, искусственный разрыв плодных оболочек, эпидуральную аналгезию, индукцию родов и стимулирование родов. Для оценки материнских и неонатальных результатов с использованием вмешательств и без них необходимы дополнительные исследования. Внутриродовой уход должен предоставляться в соответствии с NICE CG190.127.

Установление венозного катетера у женщин с ожирением III степени будет труднее, чем у женщин с ожирением I и II степеней. Важно, чтобы это не делалось впервые в чрезвычайной ситуации, когда требуется срочный венозный доступ для внутривенного введения лекарств или для реанимации.

#### Уровень доказательств 1++

Женщины с ожирением подвергаются повышенному риску развития послеродовых кровотечений. Существуют убедительные данные по общей материнской популяции, что активное ведение третьего периода родов снижает риск возникновения послеродовых кровотечений, послеродовой анемии и необходимости переливания крови [150]. Активное ведение третьей стадии родов у всех женщин связано со снижением частоты пролонгированного третьего периода родов и со снижением использования препаратов окситоцина.

**13.5 Какие конкретные хирургические методы рекомендуются для выполнения кесарева сечения у женщин с ожирением, включая разрез, ушивание?**

Существует мало качественных данных, подтверждающих преимущества использования одного хирургического подхода по сравнению с другим. Поэтому хирургические подходы должны следовать NICE CG132, но врачи могут решить, что альтернативные подходы заслуживают внимания в зависимости от индивидуальных обстоятельств. [V]

Хирургический доступ к матке может быть очень проблематичным у некоторых женщин с ожирением из-за наличия большой жировой прослойки. Важно, чтобы во время хирургического вмешательства присутствовал дополнительный опытный ассистент. Несколько различных хирургических подходов были описаны для женщин с ожирением, в том числе вертикальные и поперечные разрезы кожи, чтобы избежать ретракции кожно-жировой фартука [151–157]. По сравнению с поперечными разрезами через кожно-жировой фартук, вертикальные разрезы над кожно-жировым фартуком ассоциируются с повышенной операционной заболеваемостью, включая кровотечение и классическую гистеротомию [144], и длительной послеоперационной гипоксемией и респираторной недостаточностью [158, 159]. Имеются противоречивые данные о том, повышен ли риск хирургических инфекций: увеличивается [151, 157, 160, 161], уменьшается

[155] или не изменяется [154, 162–164] при вертикальных разрезах. Альтернативный подход заключается в использовании поперечного разреза над кожно-жировым фартуком, а не вертикального разреза кожи [165], но существует мало доказательств клинических исходов после этого подхода.

**13.6 Какой послеоперационный уход за раной рекомендуется после кесарева сечения у женщин с ожирением?**

Женщины с ожирением I степени или выше, перенесшие кесарево сечение, подвергаются повышенному риску раневой инфекции и должны получать профилактические антибиотики во время операции. [A]

Женщинам, перенесшим кесарево сечение с толщиной подкожного жира более 2 см, следует наложить швы на пространство подкожной клетчатки, чтобы снизить риск раневой инфекции и расхождения швов раны. [A]

Нет достаточных доказательств хорошего качества, чтобы рекомендовать рутинное использование перевязок с отрицательным давлением, ретракторов и введения подкожных дренажей для снижения риска раневой инфекции у женщин с ожирением, которым требуется кесарево сечение. [B]

#### Уровень доказательств 1++

Ретроспективное обсервационное исследование 287 213 одноплодных беременностей [15] показало ОР 2,24 (95% ДИ: 1,91–2,64) для раневой инфекции у женщин с ожирением по сравнению со здоровыми женщинами. Систематический обзор рандомизированных исследований среди женщин, перенесших плановое или незапланированное кесарево сечение [166], показал, что частота случаев раневых инфекций была значительно снижена с помощью антибиотикопрофилактики по сравнению с отсутствием профилактики. По сравнению с плацебо или отсутствием лечения применение профилактических антибиотиков у женщин, перенесших кесарево сечение, снизило частоту раневой инфекции (ОР 0,40; 95% ДИ: 0,35–0,46; 82 исследования; 14 407 женщин), эндометрита (0,38 ОР; 95% ДИ: 0,34–0,42; 83 исследования; 13 548 женщин) и серьезных инфекционных осложнений у матери (ОР 0,31; 95% ДИ: 0,20–0,49; 32 исследования; 6159 женщин). Наложение швов на подкожную клетчатку должно выполняться в соответствии с рекомендациями по кесареву сечению NICE CG13. 167.

В двух контролируемых испытаниях [168, 169] было рандомизировано 76 и 91 женщина соответственно с толщиной подкожного жира, по крайней мере, 2 см, с наложением или не наложением швов в подкожной клетчатке. Мета-анализ [167] этих рандомизированных контролируемых исследований показал, что наложение швов в подкожном пространстве снижало частоту раневых осложнений (ОР 0,42; 95% ДИ: 0,22–0,81).

#### Уровень доказательств 2++

Систематический обзор и мета-анализ в неакушерской популяции [170], который включал девять рандомизированных контролируемых исследований и 15 обсервационных исследований, пришли к выводу, что использование терапии ран с отрицательным давлением значительно уменьшало количество инфекций в рандомизированных контролируемых исследованиях (ОШ 0,56; 95% ДИ: 0,32–0,96; P=0,04) и обсервационных исследованиях (ОШ 0,30; 95% ДИ: 0,32–0,42; P<0,00001). Было обнаружено, что эти результаты согласуются в «чистой» и «загрязненной» хирургии с различными типами процедур, но не в ортопедической или травматической хирургии.



**Уровень доказательств от 2- до 1+**

Тем не менее недостаточно доказательств для рекомендации использования повязок с отрицательным давлением в акушерской популяции, страдающей ожирением [156, 157]. Данные относительно других методов уменьшения инфицирования в месте хирургического вмешательства, включая введение подкожных дренажей [171, 172] и использование ретракторов барьерного типа [173, 174], ожидаются в результатах продолжающихся исследований.

**14. Послеродовая помощь и наблюдение в послеродовой период****14.1 Как можно оптимизировать начало и поддержание грудного вскармливания у женщин с ожирением?**

Ожирение связано с низкой частотой начала и поддержания грудного вскармливания. Женщины с ИМТ 30 кг/м<sup>2</sup> и выше должны получать соответствующие консультации специалиста и поддержку в дородовой и послеродовой периоды относительно преимуществ, начала и поддержания грудного вскармливания. □

**Уровень доказательств 2++**

Материнское ожирение связано с физиологической поддержкой лактогенеза, более низкой частотой начала грудного вскармливания и более ранним его прекращением, а также более ранним переходом на твердую пищу [40, 175, 176].

**Уровень доказательств 3**

Это, вероятно, имеет многофакторное происхождение и может быть связано с восприятием женщинами грудного вскармливания, трудностями в правильном позиционировании ребенка и возможностью нарушения выделения пролактина в ответ на сосание.

**Уровень доказательств 1+**

Данные, полученные в результате рандомизированных контролируемых исследований [178, 179] среди населения в целом по материнству, показывают, что обучение и поддержка грудного вскармливания связаны с более высокими показателями начала грудного вскармливания и, в некоторых случаях, с более длительным периодом грудного вскармливания.

Необходима специальная поддержка грудного вскармливания в послеродовой период, так как начало грудного вскармливания, вероятно, будет более сложным, чем для других групп женщин. Требуется дополнительная помощь для обеспечения частого и эффективного сцеживания молока для стимулирования лактогенеза, а также помощь в случае физических затруднений при прикладывании новорожденного к большой груди [180–182].

**14.2. Какую постоянную помощь, включая послеродовую контрацепцию, следует предоставлять женщинам с ожирением после беременности?**

Материнское ожирение следует учитывать при принятии решения относительно наиболее подходящей формы послеродовой контрацепции. □

**Уровень доказательств от 2 до 2++**

Рекомендации в отношении послеродовой контрацепции должны предоставляться в соответствии с руководствами Faculty of Sexual and Reproductive Healthcare [183, 184], в которых признается, что женщины с ожирением подвергаются повышенному риску ВТЭ, если они принимают гормональные противозачаточные таблетки.

**14.3 Как следует информировать женщин с ожирением о долгосрочных рисках для их здоровья и здоровья их детей?**

Обратитесь к руководству NICE CG189. Женщинам с ожирением I степени и выше следует по-прежнему предлагать советы по питанию после родов от надлежащим образом подготовленного специалиста с целью снижения массы тела в соответствии с рекомендациями NICE по общественному здравоохранению [27]. □

Женщины, у которых был диагностирован гестационный диабет, должны иметь послеродовое наблюдение в соответствии с Рекомендацией NICE [3].

**Уровень доказательств 1-**

Клиницисты должны обратиться к руководству NICE CG189 [38]. В небольшом количестве рандомизированных контролируемых исследований [185–187] оценивалось влияние послеродовых вмешательств в образ жизни для снижения массы тела. Модификация диетического и физического поведения связана со значительным уменьшением массы тела по сравнению с отсутствием вмешательства в образ жизни. Родильные службы должны определить, какие услуги доступны на местном уровне, чтобы обеспечить дальнейшее наблюдение.

**Уровень доказательств 1+**

Систематический обзор и мета-анализ [188] показали, что женщины с гестационным сахарным диабетом имели повышенный риск развития сахарного диабета 2-го типа по сравнению с женщинами с нормогликемической беременностью (ОР 7,43; 95% ДИ: 4,79–11,51). В более раннем систематическом обзоре [189] наблюдалось резкое увеличение заболеваемости сахарным диабетом 2-го типа в течение первых 5 лет после беременности с гестационным диабетом. Однако через 5 лет конверсия гестационного диабета в сахарный диабет 2-го типа оказалась на плато.

**Уровень доказательств 2+**

Данные обсервационного когортного исследования, где 330 датских женщин с гестационным диабетом, проходили лечение диетой, продемонстрировали, что у 41% этих женщин развился сахарный диабет в течение 10 лет наблюдения [80]. Это отражает удвоение риска по сравнению с более ранней когортой из 241 женщины с гестационным диабетом, за которой следила та же исследовательская группа 10 лет назад. Было установлено, что беременность с избыточной массой тела (ОР 2,0; 95% ДИ: 1,1–3,4) или ожирением (ОР 2,6; 95% ДИ: 1,5–4,5) является существенным фактором риска развития сахарного диабета 2-го типа у этих женщин.

**14.4 Какая общественная поддержка может быть оказана для обеспечения минимального увеличения массы тела во время беременности или минимизации рисков будущей беременности?**

Женщинам должна оказываться поддержка для уменьшения массы тела после родов и им следует предлагать направление в службы контроля за массой тела, если они есть. □

**Уровень доказательств 4**

Даже умеренное увеличение массы тела в послеродовой период связано с повышенным риском неблагоприятных исходов при последующих беременностях, включая гипертоническую болезнь, сахарный диабет и мертворождение [190]. Следует уделять больше внимания вмешательствам, чтобы помочь женщинам снизить свою массу тела после беременности для достижения нормального ИМТ.



## 15. Ведение беременности после бариатрических операций

## 15.1 Каковы клинические риски предшествующих бариатрических операций для здоровья матери и плода во время беременности?

Рекомендуемый минимальный период ожидания после бариатрической операции до следующей беременности составляет 12–18 мес, чтобы обеспечить стабилизацию массы тела и правильную идентификацию и лечение любой возможной недостаточности питательных веществ, которая может не проявляться в течение первых месяцев.

## Уровень доказательств 2+

Мета-анализ 11 когортных исследований [191] сравнил данные женщин с ожирением, перенесших бариатрическую операцию, с данными женщин, страдающих ожирением, которые не подвергались бариатрическому вмешательству. Анализ показал, что женщины, перенесшие бариатрическую операцию, имели меньшие шансы на возникновение гестационного диабета (ОР 0,31; 95% ДИ: 0,15–0,65), гипертонических расстройств (ОР 0,42; 95% ДИ: 0,23–0,78) и макросомии (ОР 0,40; 95% ДИ: 0,24–0,67). Тем не менее шансы рождения детей с низкой для гестационного возраста массой тела были увеличены (ОР 2,16; 95% ДИ: 1,38–2,66).

## Уровень доказательств 2++

В другом систематическом обзоре и мета-анализе 17 нерандомизированных когортных исследований и исследований «случай-контроль» [192] был сделан вывод о том, что у женщин с ожирением, перенесших бариатрические операции, были ниже частота:

- преэклампсии (ОР 0,45; 95% ДИ: 0,25–0,80;  $P=0,007$ );
  - гестационного диабета (ОР 0,47; 95% ДИ: 0,40–0,56;  $P<0,001$ );
  - шансов рождения детей с большой для гестационного возраста массой тела (ОР 0,46; 95% ДИ: 0,34–0,62;  $P<0,001$ ).
- В то же время наблюдались более высокие шансы:
- рождения детей с низкой для гестационного возраста массой тела (ОР 1,93; 95% ДИ: 1,52–2,44;  $P<0,001$ ),
  - преждевременных родов (ОР 1,31; 95% ДИ: 1,08–1,58;  $P=0,006$ ),
  - госпитализации новорожденных в отделение интенсивной терапии (ОР 1,33; 95% ДИ: 1,02–1,72;  $P=0,03$ ),
  - материнской анемии (ОР 3,41; 95% ДИ: 1,56–7,44;  $P=0,002$ ).

## Уровень доказательств 2++

Обзор существующих данных [193] позволил сделать вывод, что общие акушерские исходы после бариатрической операции лучше, чем у женщин с ожирением III степени, которые находятся на консервативном лечении. Наблюдалось снижение распространенности гестационного сахарного диабета, связанных с беременностью гипертонических рас-

стройств, макросомии и врожденных дефектов. Тем не менее риск потенциальной нехватки питательных веществ у матери и рождения детей с низкой для гестационного возраста массой тела нельзя упускать из виду. Результаты, касающиеся частоты преждевременных родов и количества кесаревых сечений, менее последовательны.

## 15.2 Как следует наблюдать во время беременности женщин, которые ранее перенесли бариатрические операции?

Женщины, перенесшие ранее бариатрические операции, имеют беременность с высокой степенью риска и должны находиться под наблюдением в антенатальный период.

Женщины с предшествующей бариатрической операцией должны наблюдаться диетологом и пройти скрининг аномалий во время беременности.

Женщины с предшествующей бариатрической операцией должны быть направлены к диетологу на консультацию относительно специализированных потребностей в питании.

Беременность может усугубить дефицит питательных веществ, предшествующий беременности. Женщины, особенно те, у которых мальабсорбционные процедуры включают анатомические изменения в пищеварительном тракте, подвержены высокому риску дефицита питательных микроэлементов (включая витамин  $B_{12}$ , железо, фолаты и жирорастворимые витамины) и макроэлементов (главным образом жиров и белков).

## Уровень доказательств 4

Несколько исследований [194–197] оценивали состояние питания женщин во время беременности после бариатрической операции. Хотя они ограничены небольшими размерами выборки и отсутствием соответствующих контролей, у этих женщин повышенный риск развития анемии и дефицита витамина  $B_{12}$ . Соответствующую информацию следует запрашивать у команды бариатрических хирургов.

Основным направлением медицинской помощи будет назначение витаминно-минеральных препаратов во время беременности, которая требует специальной диетической поддержки [198]. На основании этих данных Американская ассоциация клинической эндокринологии, Общество по борьбе с ожирением и Американское общество по метаболической и бариатрической хирургии рекомендует, чтобы у женщин, перенесших хирургическую операцию, оценивалось питание и проводился скрининг каждый триместр [199]. Однако несмотря на то что добавки могут частично компенсировать дефицит питательных веществ [200], существует мало доказательств того, какими должны быть оптимальные базовые добавки в клинической практике.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. NMPA Project Team. National Maternal and Perinatal Audit: Clinical Report 2017. London: RCOG; 2017.
2. World Health Organization. Obesity: preventing and managing the global epidemic. WHO Technical Report Series. Geneva: WHO; 2000.
3. Heslehurst N, Lang R, Rankin J, Wilkinson JR, Summerbell CD. Obesity in pregnancy: a study of the impact of maternal obesity on NHS maternity services. BJOG 2007;114:334–42.
4. Kanagalingam MG, Forouhi NG, Greer IA, Sattar N. Changes in booking body mass index over a decade: retrospective analysis from a Glasgow Maternity Hospital. BJOG 2005;112:1431–3.
5. Aune D, Saugstad OD, Henriksen T, Tonstad S. Maternal body mass index and the risk of fetal death, stillbirth, and infant death: a systematic review and meta-analysis. JAMA 2014;311:1536–46.
6. Bhattacharya S, Campbell DM, Liston WA, Bhattacharya S. Effect of Body Mass Index on pregnancy outcomes in nulliparous women delivering singleton babies. BMC Public Health 2007; 7:168.
7. Brite J, Laughon SK, Troendle J, Mills J. Maternal overweight and obesity and risk of congenital heart defects in offspring. Int J Obes (Lond) 2014;38:878–82.
8. Callaway LK, Prins JB, Chang AM, McIntyre HD. The prevalence and impact of overweight and obesity in an Australian obstetric population. Med J Aust 2006;184:56–9.
9. Cedergren MI. Maternal morbid obesity and the risk of adverse pregnancy outcome. Obstet Gynecol 2004;103:219–24.
10. Denison FC, Norrie G, Graham B, Lynch J, Harper N, Reynolds RM. Increased maternal BMI is associated with an increased risk of minor complications during pregnancy with consequent cost implications. BJOG 2009;116:1467–72.
11. Denison FC, Norwood P, Bhattacharya S, Duffy A, Mahmood T, Morris C, et



- al. Association between maternal body mass index during pregnancy, short-term morbidity, and increased health service costs: a population-based study. *BJOG* 2014;121:72–81; discussion 82.
12. Denison FC, Price J, Graham C, Wild S, Liston WA. Maternal obesity, length of gestation, risk of postdates pregnancy and spontaneous onset of labour at term. *BJOG* 2008;115:720–5.
13. Gaillard R, Steegers EA, Hofman A, Jaddoe WW. Associations of maternal obesity with blood pressure and the risks of gestational hypertensive disorders. The Generation R Study. *J Hypertens* 2011;29:937–44.
14. Hollowell J, Pillas D, Rowe R, Linsell L, Knight M, Brocklehurst P. The impact of maternal obesity on intrapartum outcomes in otherwise low risk women: secondary analysis of the Birthplace national prospective cohort study. *BJOG* 2014;121:343–55.
15. Sebire NJ, Jolly M, Harris JP, Wadsworth J, Joffe M, Beard RW, et al. Maternal obesity and pregnancy outcome: a study of 287,213 pregnancies in London. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2001;25:1175–82.
16. Weiss JL, Malone FD, Emig D, Ball RH, Nyberg DA, Comstock CH, et al. FASTER Research Consortium. Obesity, obstetric complications and cesarean delivery rate—a population-based screening study. *Am J Obstet Gynecol* 2004;190:1091–7.
17. Zhou A, Xiong C, Hu R, Zhang Y, Bassig BA, Triche E, et al. Pre-pregnancy BMI, gestational weight gain, and the risk of hypertensive disorders of pregnancy: a cohort study in Wuhan, China. *PLoS One* 2015;10:e0136291.
18. Lisonkova S, Muraca GM, Potts J, Liauw J, Chan WS, Skoll A, et al. Association Between Prepregnancy Body Mass Index and Severe Maternal Morbidity. *JAMA* 2017;318:1777–86.
19. Knight M, Kenyon S, Brocklehurst P, Neilson J, Shakespeare J, Kurinczuk JJ, editors, on behalf of MBRRACE-UK. Saving Lives, Improving Mothers' Care – Lessons Learned to Inform Future Maternity Care from the UK and Ireland Confidential Enquiries into Maternal Deaths and Morbidity 2009–12. Oxford: National Perinatal Epidemiology Unit, University of Oxford; 2014.
20. Lashen H, Fear K, Sturdee DW. Obesity is associated with increased risk of first trimester and recurrent miscarriage: matched case-control study. *Hum Reprod* 2004;19:1644–6.
21. O'Brien TE, Ray JG, Chan WS. Maternal body mass index and the risk of preeclampsia: a systematic overview. *Epidemiology* 2003;14:368–74.
22. Jacobsen AF, Skjeldstad FE, Sandset PM. Ante- and postnatal risk factors of venous thrombosis: a hospital-based case-control study. *J Thromb Haemost* 2008;8:905–12.
23. Larsen TB, Sørensen HT, Gislum M, Johnsen SP. Maternal smoking, obesity, and risk of venous thromboembolism during pregnancy and the puerperium: a population-based nested case-control study. *Thromb Res* 2007;120:505–9.
24. Usha Kiran TS, Hemmadi S, Bethel J, Evans J. Outcome of pregnancy in a woman with an increased body mass index. *BJOG* 2005;112:768–72.
25. Carlson NS, Hernandez TL, Hurt KJ. Parturition dysfunction in obesity: time to target the pathobiology. *Reprod Biol Endocrinol* 2015;13:135.
26. Chu SY, Kim SY, Schmid CH, Dietz PM, Callaghan WM, Lau J, et al. Maternal obesity and risk of cesarean delivery: a meta-analysis. *Obes Rev* 2007;8:385–94.
27. Beckett VA, Knight M, Sharpe P. The CAPS Study: incidence, management and outcomes of cardiac arrest in pregnancy in the UK: a prospective, descriptive study. *BJOG* 2017;124:1374–81.
28. Juvén P, Lavaut E, Dupont H, Lefevre P, Demetriou M, Dumoulin JL, et al. Difficult tracheal intubation is more common in obese than in lean patients. *Anesth Analg* 2003;97:595–600, table of contents.
29. Lundström LH, Møller AM, Rosenstock C, Astrup G, Wetterslev J. High body mass index is a weak predictor for difficult and failed tracheal intubation: a cohort study of 91,332 consecutive patients scheduled for direct laryngoscopy registered in the Danish Anesthesia Database. *Anesthesiology* 2009;110:266–74.
30. Members of the Working Party, Nightingale CE, Margason MP, Shearer E, Redman JW, Lucas DN, et al; Association of the Anaesthetists of Great Britain; Ireland Society for Obesity and Bariatric Anaesthesia. Peri-operative management of the obese surgical patient 2015: Association of Anaesthetists of Great Britain and Ireland Society for Obesity and Bariatric Anaesthesia. *Anaesthesia* 2015;70:859–76.
31. Tonidandel A, Booth J, D'Angelo R, Harris L, Tonidandel S. Anesthetic and obstetric outcomes in morbidly obese parturients: a 20-year follow-up retrospective cohort study. *Int J Obstet Anesth* 2014;23:357–64.
32. Fyfe EM, Thompson JMD, Anderson NH, Groom KM, McCowan LM. Maternal obesity and postpartum haemorrhage after vaginal and caesarean delivery among nulliparous women at term: a retrospective cohort study. *BMC Pregnancy Childbirth* 2012;12:112.
33. Dinatale A, Ermito S, Fonti I, Giordano R, Cacciatore A, Romano M, et al. Obesity and fetal-maternal outcomes. *J Prenat Med* 2010;4:5–8.
34. Amir LH, Donath S. A systematic review of maternal obesity and breastfeeding intention, initiation and duration. *BMC Pregnancy Childbirth* 2007;7:9.
35. Rasmussen SA, Chu SY, Kim SY, Schmid CH, Lau J. Maternal obesity and risk of neural tube defects: a metaanalysis. *Am J Obstet Gynecol* 2008;198:611–9.
36. Kristensen J, Vestergaard M, Wisborg K, Kesmodel U, Secher NJ. Pre-pregnancy weight and the risk of stillbirth and neonatal death. *BJOG* 2005;112:403–8.
37. Norman JE, Reynolds RM. The consequences of obesity and excess weight gain in pregnancy. *Proc Nutr Soc* 2011;70:450–6.
38. National Institute of Health and Care Excellence. Obesity: identification, assessment and management. Clinical guideline 189. London: NICE; 2014.
39. Knight-Agarwal CR, Williams LT, Davis D, Davey R, Cochrane T, Zhang H, et al. Association of BMI and interpregnancy BMI change with birth outcomes in an Australian obstetric population: a retrospective cohort study. *BMJ Open* 2016;6:e010667.
40. McBain RD, Dekker GA, Clifton VL, Mol BW, Grzeskowiak LE. Impact of inter-pregnancy BMI change on perinatal outcomes: a retrospective cohort study. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2016;205:98–104.
41. Salihi HM. Maternal obesity and stillbirth. *Semin Perinatol* 2011;35:340–4.
42. Whiteman VE, Crisan L, McIntosh C, Alio AP, Duan J, Marty PJ, et al. Interpregnancy body mass index changes and risk of stillbirth. *Gynecol Obstet Invest* 2011;72:192–5.
43. Callegari LS, Sterling LA, Zelek ST, Hawes SE, Reed SD. Interpregnancy body mass index change and success of term vaginal birth after cesarean delivery. *Am J Obstet Gynecol* 2014;210:330.e1–7.
44. De-Regil LM, Pe-na-Rosas JP, Fernandez-Gaxiola AC, Rayco-Solon P. Effects and safety of periconceptional oral folate supplementation for preventing birth defects. *Cochrane Database Syst Rev* 2015;(12):CD007950.
45. Mojtabai R. Body mass index and serum folate in childbearing age women. *Eur J Epidemiol* 2004;19:1029–36.
46. Zetstra-van der Woude PA, De Walle HE, Hoek A, Bos HJ, Boezen HM, Koppelman GH, et al. Maternal high-dose folic acid during pregnancy and asthma medication in the offspring. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2014;23:1059–65.
47. Wang T, Zhang HP, Zhang X, Liang ZA, Ji YL, Wang G. Is folate status a risk factor for asthma or other allergic diseases? *Allergy Asthma Immunol Res* 2015;7:538–46.
48. Moussa HN, Hosseini Nasab S, Haidar ZA, Blackwell SC, Sibai BM. Folic acid supplementation: what is new? Fetal, obstetric, long-term benefits and risks. *Future Sci OA* 2016;2:FSO116.
49. Stern SJ, Matok I, Kapur B, Koren G. Dosage requirements for periconceptional folic acid supplementation: accounting for BMI and lean body weight. *J Obstet Gynaecol Can* 2012;34:374–8.
50. Bodnar LM, Catov JM, Roberts JM, Simhan HN. Prepregnancy obesity predicts poor vitamin D status in mothers and their neonates. *J Nutr* 2007;137:2437–42.
51. Office for National Statistics. National Diet and Nutrition Survey: Vol. 4: Nutritional Status (Anthropometry and Blood Analytes), Blood Pressure and Physical Activity. London: ONS; 2004.
52. De-Regil LM, Palacios C, Lombardo LK, Pe-na-Rosas JP. Vitamin D supplementation for women during pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev* 2016;(1):CD008873.
53. Cooper C, Harvey NC, Bishop NJ, Kennedy S, Papageorgiou AT, Schoenmakers I, et al. Maternal gestational vitamin D supplementation and offspring bone health (MAVIDOS): a multicentre, double-blind, randomised placebo-controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2016;4:393–402.
54. NHS Litigation Authority. Clinical Negligence Scheme for Trusts: Maternity Clinical Risk Management Standards. Version 1. London: NHS Litigation Authority; 2013.
55. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. Management of Women with Obesity in Pregnancy. London: RCOG/CMACE; 2010.
56. Health and Safety Executive. RR573 - Risk assessment and process planning for bariatric patient handling pathways. Merseyside: HSE; 2007.
57. The Association of Anaesthetists of Great Britain and Ireland. Peri-operative management of the morbidly obese patient. London: AAGBI; 2007.
58. National Institute for Health and Care Excellence. Antenatal care for uncomplicated pregnancies. Clinical guideline 62. Manchester: NICE; 2017.
59. Headen I, Cohen AK, Mujahid M, Abrams B. The accuracy of self-reported pregnancy-related weight: a systematic review. *Obes Rev* 2017;18:350–69.
60. Scott C, Andersen CT, Valdez N, Mardones F, Nohr EA, Poston L, et al. No global consensus: a cross-sectional survey of maternal weight policies. *BMC Pregnancy Childbirth* 2014;14:167.
61. Yaktine AL, Rasmussen KM, editors. Weight Gain During Pregnancy: Reexamining the Guidelines. Washington DC: National Academies Press; 2009.
62. Koletzko B, Bauer CP, Bung P, Cremer M, Flothkotter M, Hellmers C, et al. German national consensus recommendations on nutrition and lifestyle in pregnancy by the 'Healthy Start - Young Family Network'. *Ann Nutr Metab* 2013;63:311–22.
63. National Institute for Health and Care Excellence. Weight management before, during and after pregnancy. Public health guideline 27. Manchester: NICE; 2010.
64. Faucher MA, Barger MK. Gestational weight gain in obese women by class of



- obesity and select maternal/newborn outcomes: a systematic review. *Women Birth* 2015;28:e70–9.
65. Moos MK, Dunlop AL, Jack BW, Nelson L, Coonrod DV, Long R, et al. Healthier women, healthier reproductive outcomes: recommendations for the routine care of all women of reproductive age. *Am J Obstet Gynecol* 2008;199 Suppl 2:S280–9.
66. Association of Anaesthetists of Great Britain and Ireland and Obstetric Anaesthetists' Association. OAA/AAGBI Guidelines for Obstetric Anaesthetic Services 2013. London: OAA/AAGBI; 2013.
67. Keely A, Cunningham-Burley S, Elliott L, Sandall J, Whittaker A. "If she wants to eat ... and eat and eat ... fine! It's gonna feed the baby": pregnant women and partners' perceptions and experiences of pregnancy with a BMI >40 kg/m<sup>2</sup>. *Midwifery* 2017;49:87–94.
68. Kallen BA. Antiobesity drugs in early pregnancy and congenital malformations in the offspring. *Obes Res Clin Pract* 2014;8:e571–6.
69. Alsaad AM, Chaudhry SA, Koren G. First trimester exposure to topiramate and the risk of oral clefts in the offspring: a systematic review and meta-analysis. *Reprod Toxicol* 2015;53:45–50.
70. Wong D, Sullivan K, Heap G. The pharmaceutical market for obesity therapies. *Nat Rev Drug Discov* 2012;11:669–70.
71. Fantasia HC. New developments in the pharmacologic treatment of obesity. *Nurs Womens Health* 2013;17:53–62.
72. U.S. Food & Drug Administration. Belviq. Silver Spring, Maryland, USA: FDA; 2012 [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\_docs/label/2012/022529lbl.pdf]. Accessed 2018 Aug 1.
73. Kheterpal S, Han R, Tremper KK, Shanks A, Tait AR, O'Reilly M, et al. Incidence and predictors of difficult and impossible mask ventilation. *Anesthesiology* 2006;105:885–91.
74. Frerik C, Mitchell VS, McNarry AF, Mendonca C, Bhargava R, Patel A, et al. Difficult Airway Society 2015 guidelines for management of unanticipated difficult intubation in adults. *Br J Anaesth* 2015;115:827–48.
75. Mushambi MC, Kinsella SM, Popat M, Swales H, Ramaswamy KK, Winton AL, Quinn AC; Obstetric Anaesthetists' Association; Difficult Airway Society. Obstetric Anaesthetists' Association and Difficult Airway Society guidelines for the management of difficult and failed tracheal intubation in obstetrics. *Anaesthesia* 2015; 70:1286–306.
76. Roberts RB, Shirley MA. Reducing the risk of acid aspiration during cesarean section. *Anesth Analg* 1974;53:859–68.
77. Drake DJ, Swanson M, Baker G, Pokorny M, Rose MA, Clark-Reed L, et al. The association of BMI and Braden total score on the occurrence of pressure ulcers. *J Wound Ostomy Continence Nurs* 2010;37:367–71.
78. VanGilder C, MacFarlane G, Meyer S, Lachenbruch C. Body mass index, weight, and pressure ulcer prevalence: an analysis of the 2006–2007 International Pressure Ulcer Prevalence Surveys. *J Nurs Care Qual* 2009;24:127–35.
79. Lindgren M, Unosson M, Fredrikson M, Ek AC. Immobility—a major risk factor for development of pressure ulcers among adult hospitalized patients: a prospective study. *Scand J Caring Sci* 2004;18:57–64.
80. National Institute for Health and Care Excellence. Pressure ulcers: prevention and management. clinical guideline 179. Manchester: NICE; 2014.
81. National Institute for Health and Care Excellence. Diabetes in pregnancy: management from preconception to the postnatal period. NICE Guideline 3. Manchester: NICE; 2015.
82. Scottish Intercollegiate Guidelines Network. Management of diabetes: a national clinical guideline. Number 116. Edinburgh: SIGN; 2010.
83. Bianco AT, Smilen SW, Davis Y, Lopez S, Lapinski R, Lockwood CJ. Pregnancy outcome and weight gain recommendations for the morbidly obese woman. *Obstet Gynecol* 1998;91:97–102.
84. Moore LL, Singer MR, Bradlee ML, Rothman KJ, Milunsky A. A prospective study of the risk of congenital defects associated with maternal obesity and diabetes mellitus. *Epidemiology* 2000;11:689–94.
85. Catalano PM, McIntyre HD, Cruickshank JK, McCance DR, Dyer AR, Metzger BE, et al. HAPO Study Cooperative Research Group. The hyperglycemia and adverse pregnancy outcome study: associations of GDM and obesity with pregnancy outcomes. *Diabetes Care* 2012;35:780–6.
86. Maxwell MH, Waks AU, Schroth PC, Karam M, Dornfeld LP. Error in blood-pressure measurement due to incorrect cuff size in obese patients. *Lancet* 1982;2:33–6.
87. Wang Z, Wang P, Liu H, He X, Zhang J, Yan H, et al. Maternal adiposity as an independent risk factor for pre-eclampsia: a meta-analysis of prospective cohort studies. *Obes Rev* 2013;14:508–21.
88. National Institute of Health and Care Excellence. Hypertension in pregnancy: diagnosis and management. Clinical guidelines 107. Manchester: NICE; 2011.
89. Schumann NL, Brinsden H, Lobstein T. A review of national health policies and professional guidelines on maternal obesity and weight gain in pregnancy. *Clin Obes* 2014;4:197–208.
90. Rolnik DL, Wright D, Poon LC, O'Gorman N, Syngelaki A, de Paco MC, et al. Aspirin versus Placebo in Pregnancies at High Risk for Preterm Preeclampsia. *N Engl J Med* 2017;377: 613–22.
91. Roberge S, Nicolaides K, Demers S, Hyett J, Chaillet N, Bujold E. The role of aspirin dose on the prevention of preeclampsia and fetal growth restriction: systematic review and meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol* 2017;216:110–20.
92. Ayala DE, Uceda R, Hermida RC. Chronotherapy with low-dose aspirin for prevention of complications in pregnancy. *Chronobiol Int* 2013;30:260–79.
93. Chen Q, Wei J, Tong M, Yu L, Lee AC, Gao YF, et al. Associations between body mass index and maternal weight gain on the delivery of LGA infants in Chinese women with gestational diabetes mellitus. *J Diabetes Complications* 2015;29: 1037–41.
94. James AH, Jamison MG, Brancaccio LR, Myers ER. Venous thromboembolism during pregnancy and the postpartum period: incidence, risk factors, and mortality. *Am J Obstet Gynecol* 2006;194:1311–5.
95. Kane EV, Calderwood C, Dobbie R, Morris C, Roman E, Greer IA. A population-based study of venous thrombosis in pregnancy in Scotland 1980–2005. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2013;169:223–9.
96. Knight M; UKOSS. Antenatal pulmonary embolism: risk factors, management and outcomes. *BJOG* 2008;115:453–61.
97. Simpson EL, Lawrenson RA, Nightingale AL, Farmer RD. Venous thromboembolism in pregnancy and the puerperium: incidence and additional risk factors from a London perinatal database. *BJOG* 2001;108:56–60.
98. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. Reducing the Risk of Venous Thromboembolism during Pregnancy and the Puerperium. Green-top Guideline No. 37a. London: RCOG; 2015.
99. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. Reducing the Risk of Venous Thromboembolic Disease in Pregnancy and the Puerperium: Acute Management. Green-top Guideline No. 37b. London: RCOG; 2015.
100. Ismail SK, Norris L, O'Shea S, Higgins JR. Weight-adjusted LMWH prophylaxis provides more effective thrombin inhibition in morbidly obese pregnant women. *Thromb Res* 2014;134:234–9.
101. Overcash RT, Somers AT, LaCoursiere DY. Enoxaparin dosing after cesarean delivery in morbidly obese women. *Obstet Gynecol* 2015;125:1371–6.
102. Molyneux E, Poston L, Ashurst-Williams S, Howard LM. Obesity and mental disorders during pregnancy and postpartum: a systematic review and meta-analysis. *Obstet Gynecol* 2014; 123:857–67.
103. Ban L, Gibson JE, West J, Fiaschi L, Oates MR, Tata LJ. Impact of socioeconomic deprivation on maternal perinatal mental illnesses presenting to UK general practice. *Br J Gen Pract* 2012;62:e671–8.
104. Micali N, Simonoff E, Treasure J. Pregnancy and post-partum depression and anxiety in a longitudinal general population cohort: the effect of eating disorders and past depression. *J Affect Disord* 2011;131:150–7.
105. Rallis S, Skouteris H, Wertheim EH, Paxton SJ. Predictors of body image during the first year postpartum: a prospective study. *Women Health* 2007;45:87–104.
106. Easter A, Bye A, Taborelli E, Corfield F, Schmidt U, Treasure J, et al. Recognising the symptoms: how common are eating disorders in pregnancy? *Eur Eat Disord Rev* 2013;21:340–4.
107. Bulik CM, Von Holle A, Hamer R, Knoph Berg C, Torgersen L, Magnus P, et al. Patterns of remission, continuation and incidence of broadly defined eating disorders during early pregnancy in the Norwegian Mother and Child Cohort Study (MoBa). *Psychol Med* 2007;37:1109–18.
108. Bodin R, Lundgren M, Brandt L, Reutjens J, Kieler H. Antipsychotics during pregnancy: relation to fetal and maternal metabolic effects. *Arch Gen Psychiatry* 2012;69:715–21.
109. Bogaerts AF, Devlieger R, Nuyts E, Witters I, Gyselaers W, Guelinckx I, et al. Anxiety and depressed mood in obese pregnant women: a prospective controlled cohort study. *Obes Facts* 2013;6:152–64.
110. Claesson IM, Sydsjö G, Brynhildsen J, Cedergren M, Jeppsson A, Nyström F, et al. Weight gain restriction for obese pregnant women: a case-control intervention study. *BJOG* 2008;115:44–50.
111. Dodd JM, Crowther CA, Robinson JS. Dietary and lifestyle interventions to limit weight gain during pregnancy for obese or overweight women: a systematic review. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2008;87:702–6.
112. National Institute of Health and Care Excellence. Antenatal and postnatal mental health: clinical management and service guidance. Clinical guideline 192. Manchester: NICE; 2014.
113. Stothard KJ, Tennant PW, Bell R, Rankin J. Maternal overweight and obesity and the risk of congenital anomalies: a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2009;301:636–50.
114. Aagaard-Tillery KM, Flint Porter T, Malone FD, Nyberg DA, Collins J, Comstock CH, et al. Influence of maternal BMI on genetic sonography in the FaSTER trial. *Prenat Diagn* 2010;30:14–22.
115. Gandhi M, Fox NS, Russo-Stieglitz K, Hanley ME, Matthews G, Rebarber A. Effect of increased body mass index on first-trimester ultrasound examination for aneuploidy risk assessment. *Obstet Gynecol* 2009;114:856–9.
116. Thornburg LL, Mulconry M, Post A, Carpenter A, Grace D, Pressman EK. Fetal nuchal translucency thickness evaluation in the overweight and obese gravida. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2009;33:665–9.



117. Tsai LJ, Ho M, Pressman EK, Thornburg LL. Ultrasound screening for fetal aneuploidy using soft markers in the overweight and obese gravida. *Prenat Diagn* 2010;30:821–6.
118. Canick JA, Palomaki GE, Kloza EM, Lambert-Messerlian GM, Haddow JE. The impact of maternal plasma DNA fetal fraction on next generation sequencing tests for common fetal aneuploidies. *Prenat Diagn* 2013;33:667–74.
119. Ashoor G, Syngelaki A, Poon LC, Rezende JC, Nicolaides KH. Fetal fraction in maternal plasma cell-free DNA at 11–13 weeks' gestation: relation to maternal and fetal characteristics. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2013;41:26–32.
120. Harper LM, Cahill AG, Smith K, Macones GA, Odibo AO. Effect of maternal obesity on the risk of fetal loss after amniocentesis and chorionic villus sampling. *Obstet Gynecol* 2012;119:745–51.
121. Phatak M, Ramsay J. Impact of maternal obesity on procedure of mid-trimester anomaly scan. *J Obstet Gynaecol* 2010;30:447–50.
122. Chung JH, Pelayo R, Hatfield TJ, Speir VJ, Wu J, Caughey AB. Limitations of the fetal anatomic survey via ultrasound in the obese obstetrical population. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2012;25:1945–9.
123. Hendler I, Blackwell SC, Bujold E, Treadwell MC, Mittal P, Sokol RJ, et al. Suboptimal second-trimester ultrasonographic visualization of the fetal heart in obese women: should we repeat the examination? *J Ultrasound Med* 2005;24:1205–9; quiz 1210–1.
124. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. The Investigation and Management of the Small-for-Gestational-Age Fetus. Green-top Guideline No. 31. London: RCOG; 2014.
125. Bailey SM, Sarmandal P, Grant JM. A comparison of three methods of assessing inter-observer variation applied to measurement of the symphysis-fundal height. *Br J Obstet Gynaecol* 1989;96:1266–71.
126. Morse K, Williams A, Gardosi J. Fetal growth screening by fundal height measurement. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2009;23:809–18.
127. National Institute of Health and Care Excellence. Intrapartum care for healthy women and babies. Clinical guideline CG190. Manchester: NICE; 2017.
128. Smith GC. Life-table analysis of the risk of perinatal death at term and post term in singleton pregnancies. *Am J Obstet Gynecol* 2001;184:489–96.
129. Arrowsmith S, Wray S, Quenby S. Maternal obesity and labour complications following induction of labour in prolonged pregnancy. *BJOG* 2011;118:578–88.
130. American College of Obstetricians and Gynecologists. Practice bulletin no. 146: management of late-term and postterm pregnancies. *Obstet Gynecol* 2014;124:390–6.
131. Birthplace in England Collaborative Group, Brocklehurst P, Hardy P, Hollowell J, Linsell L, Macfarlane A, McCourt C, et al. Perinatal and maternal outcomes by planned place of birth for healthy women with low risk pregnancies: the Birthplace in England national prospective cohort study. *BMJ* 2011;343:d7400.
132. Mavrides E, Allard S, Chandrakan E, Collins P, Green L, Hunt BJ, et al. Prevention and management of postpartum haemorrhage. *BJOG* 2016;124:e106–49.
133. Lee VR, Darney BG, Snowden JM, Main EK, Gilbert W, Chung J, et al. Term elective induction of labour and perinatal outcomes in obese women: retrospective cohort study. *BJOG* 2016;123:271–8.
134. Gaudet L, Ferraro ZM, Wen SW, Walker M. Maternal obesity and occurrence of fetal macrosomia: a systematic review and meta-analysis. *Biomed Res Int* 2014;2014:640291.
135. Boulvain M, Irion O, Dowswell T, Thornton JG. Induction of labour at or near term for suspected fetal macrosomia. *Cochrane Database Syst Rev* 2016;(5):CD000938.
136. Poobalan AS, Aucott LS, Gurung T, Smith WC, Bhattacharya S. Obesity as an independent risk factor for elective and emergency caesarean delivery in nulliparous women—systematic review and meta-analysis of cohort studies. *Obes Rev* 2009;10:28–35.
137. Wolfe H, Timofeev J, Tefera E, Desale S, Driggers RW. Risk of caesarean in obese nulliparous women with unfavourable cervix: elective induction vs expectant management at term. *Am J Obstet Gynecol* 2014;211:e1–5.
138. Subramaniam A, Jauk VC, Goss AR, Alvarez MD, Reese C, Edwards RK. Mode of delivery in women with class III obesity: planned caesarean compared with induction of labor. *Am J Obstet Gynecol* 2014;211: 700.e1–700.e9.
139. Boulvain M, Senat MV, Perrotin F, Winer N, Beucher G, Subtil D, et al. Groupe de Recherche en Obstétrique et Gynécologie (GROG). Induction of labour versus expectant management for large-for-date fetuses: a randomised controlled trial. *Lancet* 2015;385:2600–5.
140. Magro-Malosso ER, Saccone G, Chen M, Navathe R, Di Tommaso M, Berghella V. Induction of labour for suspected macrosomia at term in non-diabetic women: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *BJOG* 2017;124:414–21.
141. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. Birth after Previous Caesarean Birth. Green-top Guideline No. 45. London: RCOG; 2015.
142. Durmwald CP, Ehrenberg HM, Mercer BM. The impact of maternal obesity and weight gain on vaginal birth after caesarean section success. *Am J Obstet Gynecol* 2004;191:954–7.
143. Juhasz G, Gyamfi C, Gyamfi P, Tocco K, Stone JL. Effect of body mass index and excessive weight gain on success of vaginal birth after caesarean delivery. *Obstet Gynecol* 2005;106:741–6.
144. Hibbard JU, Gilbert S, Landon MB, Hauth JC, Leveno KJ, Spong CY, et al. National Institute of Child Health and Human Development Maternal-Fetal Medicine Units Network. Trial of labor or repeat caesarean delivery in women with morbid obesity and previous caesarean delivery. *Obstet Gynecol* 2006;108: 125–33.
145. Goodall PT, Ahn JT, Chapa JB, Hibbard JU. Obesity as a risk factor for failed trial of labor in patients with previous caesarean delivery. *Am J Obstet Gynecol* 2005;192:1423–6.
146. Saravanakumar K, Rao SG, Cooper GM. The challenges of obesity and obstetric anaesthesia. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2006;18:631–5.
147. Blomberg M. Maternal obesity and risk of postpartum hemorrhage. *Obstet Gynecol* 2011;118:561–8.
148. Heslehurst N, Rankin J, Wilkinson JR, Summerbell CD. A nationally representative study of maternal obesity in England, UK: trends in incidence and demographic inequalities in 619 323 births, 1989–2007. *Int J Obes (Lond)* 2010;34:420–8.
149. Carlson NS, Lowe NK. Intrapartum management associated with obesity in nulliparous women. *J Midwifery Womens Health* 2014;59:43–53.
150. Begley CM, Gyte GM, Murphy DJ, Devane D, McDonald SJ, McGuire W. Active versus expectant management for women in the third stage of labour. *Cochrane Database Syst Rev* 2010;(7): CD007412.
151. Bell J, Bell S, Vahratian A, Awonuga AO. Abdominal surgical incisions and perioperative morbidity among morbidly obese women undergoing caesarean delivery. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2011;154:16–9.
152. Brocato BE, Thorpe EM Jr, Gomez LM, Wan JY, Mari G. The effect of caesarean delivery skin incision approach in morbidly obese women on the rate of classical hysterotomy. *J Pregnancy* 2013;2013:890296.
153. Edwards RK, Kumar R, Zhi D, Szychowski J, Subramaniam A, Lefkowitz EJ, et al. Gravidas with class III obesity: evaluating the abdominal skin microbiota above and below the panniculus. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2016;29:3312–6.
154. Houston MC, Raynor BD. Postoperative morbidity in the morbidly obese parturient woman: supraumbilical and low transverse abdominal approaches. *Am J Obstet Gynecol* 2000;182:1033–5.
155. Marrs CC, Moussa HN, Sibai BM, Blackwell SC. The relationship between primary caesarean delivery skin incision type and wound complications in women with morbid obesity. *Am J Obstet Gynecol* 2014;210:319.e1–4.
156. McLean M, Hines R, Polinkovsky M, Stuebe A, Thorp J, Strauss R. Type of skin incision and wound complications in the obese parturient. *Am J Perinatol* 2012;29:301–6.
157. Wall PD, Deucy EE, Glantz JC, Pressman EK. Vertical skin incisions and wound complications in the obese parturient. *Obstet Gynecol* 2003;102:952–6.
158. Elman A, Langonnet F, Dixsaut G, Hay JM, Guignard J, Dazza F, et al. Respiratory function is impaired less by transverse than by median vertical supraumbilical incisions. *Intensive Care Med* 1981;7:235–9.
159. Vaughan RW, Wise L. Choice of abdominal operative incision in the obese patient: a study using blood gas measurements. *Ann Surg* 1975;181:829–35.
160. Thornburg LL, Linder MA, Durie DE, Walker B, Pressman EK, Glantz JC. Risk factors for wound complications in morbidly obese women undergoing primary caesarean delivery. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2012;25:1544–8.
161. Alanis MC, Villers MS, Law TL, Steadman EM, Robinson CJ. Complications of caesarean delivery in the massively obese parturient. *Am J Obstet Gynecol* 2010;203:271.e1–7.
162. Myles TD, Gooch J, Santolaya J. Obesity as an independent risk factor for infectious morbidity in patients who undergo caesarean delivery. *Obstet Gynecol* 2002;100:959–64.
163. Stamilio DM, Scifres CM. Extreme obesity and postcaesarean maternal complications. *Obstet Gynecol* 2014;124:227–32.
164. Wolfe HM, Gross TL, Sokol RJ, Bottoms SF, Thompson KL. Determinants of morbidity in obese women delivered by caesarean. *Obstet Gynecol* 1988;71:691–6.
165. Tixier H, Thouvenot S, Coulange L, Peyronel C, Filipuzzi L, Sagot P, et al. Caesarean section in morbidly obese women: supra or subumbilical transverse incision? *Acta Obstet Gynecol Scand* 2009;88:1049–52.
166. Small FM, Grivell RM. Antibiotic prophylaxis versus no prophylaxis for preventing infection after caesarean section. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;(10):CD007482.
167. National Institute of Health and Care Excellence. Caesarean Section. Clinical Guideline 132. Manchester: NICE; 2011.
168. Allaire AD, Fisch J, McMahon MJ. Subcutaneous drain vs. suture in obese women undergoing caesarean delivery. A prospective, randomized trial. *J Reprod Med* 2000;45:327–31.
169. Cetin A, Cetin M. Superficial wound disruption after caesarean delivery: effect of the depth and closure of subcutaneous tissue. *Int J Gynaecol Obstet* 1997;57:17–21.



170. De Vries FE, Wallert ED, Solomkin JS, Allegranzi B, Egger M, Dellinger EP, et al. A systematic review and meta-analysis including GRADE qualification of the risk of surgical site infections after prophylactic negative pressure wound therapy compared with conventional dressings in clean and contaminated surgery. *Medicine (Baltimore)* 2016;95:e4673.
171. Hellums EK, Lin MG, Ramsey PS. Prophylactic subcutaneous drainage for prevention of wound complications after cesarean delivery—a metaanalysis. *Am J Obstet Gynecol* 2007;197: 229–35.
172. Gates S, Anderson ER. Wound drainage for caesarean section. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;(12):CD004549.
173. Hinkson L, Siedentopf JP, Weichert A, Henrich W. Surgical site infection in cesarean sections with the use of a plastic sheath wound retractor compared to the traditional self-retaining metal retractor. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2016;203: 232–8.
174. Scolari Childress KM, Gavard JA, Ward DG, Berger K, Gross GA. A barrier retractor to reduce surgical site infections and wound disruptions in obese patients undergoing cesarean delivery: a randomized controlled trial. *Am J Obstet Gynecol* 2016;214:285.e1–10.
175. Garcia AH, Voortman T, Baena CP, Chowdhury R, Muka T, Jaspers L, et al. Maternal weight status, diet, and supplement use as determinants of breastfeeding and complementary feeding: a systematic review and meta-analysis. *Nutr Rev* 2016;74: 490–516.
176. Preusting I, Brumley J, Odibo L, Spatz DL, Louis JM. Obesity as a Predictor of Delayed Lactogenesis II. *J Hum Lact* 2017;33: 684–91.
177. Keely A, Lawton J, Swanson V, Denison FC. Barriers to breast-feeding in obese women: a qualitative exploration. *Midwifery* 2015;31:532–9.
178. Balogun OO, O'Sullivan EJ, McFadden A, Ota E, Gavine A, Garner CD, et al. Interventions for promoting the initiation of breastfeeding. *Cochrane Database Syst Rev* 2016;11:CD001688.
179. McFadden A, Gavine A, Renfrew MJ, Wade A, Buchanan P, Taylor JL, et al. Support for healthy breastfeeding mothers with healthy term babies. *Cochrane Database Syst Rev* 2017;2: CD001141.
180. Brown D, Baker G, Hoover K. Breastfeeding tips for women with large breasts. *J Hum Lact* 2013;29:261–2.
181. Jevitt C, Hernandez I, Groer M. Lactation complicated by overweight and obesity: supporting the mother and newborn. *J Midwifery Womens Health* 2007;52:606–13.
182. Mok E, Multon C, Piquel L, Barroso E, Goua V, Christin P, et al. Decreased full breastfeeding, altered practices, perceptions, and infant weight change of pre-pregnant obese women: a need for extra support. *Pediatrics* 2008;121:e1319–24.
183. Faculty of Sexual & Reproductive Healthcare. UK Medical Eligibility Criteria for Contraceptive Use. London: FSRH; 2016.
184. Faculty of Sexual & Reproductive Healthcare. Contraception After Pregnancy. London: FSRH; 2017.
185. Leermakers EA, Anglin K, Wing RR. Reducing postpartum weight retention through a correspondence intervention. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1998;22:1103–9.
186. Lovelady CA, Garner KE, Moreno KL, Williams JP. The effect of weight loss in overweight, lactating women on the growth of their infants. *N Engl J Med* 2000;342:449–53.
187. O'Toole ML, Sawicki MA, Artal R. Structured diet and physical activity prevent postpartum weight retention. *J Womens Health (Larchmt)* 2003;12:991–8.
188. Bellamy L, Casas JP, Hingorani AD, Williams D. Type 2 diabetes mellitus after gestational diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2009;373:1773–9.
189. Kim C, Newton KM, Knopp RH. Gestational diabetes and the incidence of type 2 diabetes: a systematic review. *Diabetes Care* 2002;25:1862–8.
190. Poston L, Caleyachetty R, Cnattingius S, Corvalan C, Uauy R, Herring S, et al. Preconceptional and maternal obesity: epidemiology and health consequences. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2016;4:1025–36.
191. Yi XY, Li QF, Zhang J, Wang ZH. A meta-analysis of maternal and fetal outcomes of pregnancy after bariatric surgery. *Int J Gynaecol Obstet* 2015;130:3–9.
192. Galazis N, Docheva N, Simillis C, Nicolaides KH. Maternal and neonatal outcomes in women undergoing bariatric surgery: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2014;181:45–53.
193. Gonzalez I, Lecube A, Rubio MA, Garcia-Luna PP. Pregnancy after bariatric surgery: improving outcomes for mother and child. *Int J Womens Health* 2016;8:8721–9.
194. Dias MC, Fazio Ede S, de Oliveira FC, Nomura RM, Faintuch J, Zugai M. Body weight changes and outcome of pregnancy after gastroplasty for morbid obesity. *Clin Nutr* 2009;28:169–72.
195. Jans G, Guelinckx I, Voets W, Galjaard S, Van Haard PM, Vansant GM, et al. Vitamin K1 monitoring in pregnancies after bariatric surgery: a prospective cohort study. *Surg Obes Relat Dis* 2014;10:885–90.
196. Mead NC, Sakakatos P, Sakellariopoulos GC, Adonakis GL, Alexandrides TK, Kalfarentzos F. Pregnancy outcomes and nutritional indices after 3 types of bariatric surgery performed at a single institution. *Surg Obes Relat Dis* 2014;10:1166–73.
197. Carreau AM, Nadeau M, Marceau S, Marceau P, Weisnagel SJ. Pregnancy after bariatric surgery: Balancing risks and benefits. *Can J Diabetes* 2017;41:432–8.
198. Kominarek MA. Preparing for and managing a pregnancy after bariatric surgery. *Semin Perinatol* 2011;35:356–61.
199. Mechanick JL, Youdim A, Jones DB, Garvey WT, Hurley DL, McMahon MM, et al. Clinical practice guidelines for the perioperative nutritional, metabolic, and nonsurgical support of the bariatric surgery patient—2013 update: cosponsored by American Association of Clinical Endocrinologists, The Obesity Society, and American Society for Metabolic & Bariatric Surgery. *Obesity (Silver Spring)* 2013;21 Suppl 1:S1–27.
200. Devlieger R, Guelinckx I, Jans G, Voets W, Vanholsbeke C, Vansant G. Micronutrient levels and supplement intake in pregnancy after bariatric surgery: a prospective cohort study. *PLoS ONE* 2014;9:e114192.
201. Vahratian A, Zhang J, Troendle JF, Savitz DA, Siega-Riz AM. Maternal pre-pregnancy overweight and obesity and the pattern of labor progression in term nulliparous women. *Obstet Gynecol* 2004;104:943–51.
202. Chu SY, Kim SY, Lau J, Schmid CH, Dietz PM, Callaghan WM, et al. Maternal obesity and risk of stillbirth: a metaanalysis. *Am J Obstet Gynecol* 2007;197:223–8.



# Дисменорея та ендометріоз у підлітків

Погляд комітету експертів Американського коледжу акушерів і гінекологів

Номер 760

Комітет з Охорони здоров'я підлітків

Дана концепція експертів була розроблена Комітетом з Охорони здоров'я підлітків Американського коледжу акушерів і гінекологів у співпраці з членами комітету Geri D. Hewitt, MD та Karen R. Gerancher, MD.

20 лютого 2018 року *Dysmenorrhea and endometriosis in the adolescent.*

ACOG Committee Opinion No. 760. American College of Obstetricians and Gynecologists.

Obstet Gynecol 2018;132:e249–58.

Дисменорея, або біль під час менструації, є одним з найбільш поширених менструальних симптомів серед дівчат-підлітків та молодих жінок. У більшості підлітків, які страждають на дисменорею, вона має первинний характер.

Первинна дисменорея – це болючі менструації за відсутності патології з боку органів таза. За наявності у пацієнта даних, які свідчать про первинну дисменорею, слід розпочати емпіричне лікування. Якщо пацієнт не відчуває клінічного покращення протягом 3–6 місяців від початку терапії, то акушер-гінеколог має провести обстеження на виявлення можливих вторинних причин захворювання та дотримання схеми лікування.

До вторинної дисменореї належать болючі менструації, що виникають у результаті патології органів таза або внаслідок вже діагностованого захворювання. Ендометріоз є основною причиною вторинної дисменореї у підлітків. У пацієнтів зі стійкою клінічно вираженою дисменореєю, яка не піддається лікуванню гормональною терапією та нестероїдними протизапальними засобами, особливо якщо за даними анамнезу, фізичного обстеження та ультразвукового дослідження органів таза не була встановлена інша причина хронічного тазового болю або вторинної дисменореї, слід думати про ендометріоз.

Вогнища ендометріозу можуть виглядати по-різному у підлітків та у дорослих жінок. Для підлітків характерні світлі та червоні вогнища ендометріозу. Їх важко ідентифікувати гінекологам, які необізнані щодо ендометріозу у підлітків. Ендометріоз у підлітків вважається хронічним захворюванням із можливістю прогресування у разі недотримання лікування. Метою терапії є зменшення симптомів, запобігання прогресуванню хвороби та безплідності у майбутньому. Терапія має бути індивідуальною. Акушер-гінеколог має враховувати вибір пацієнта, необхідність у контрацепції, протипоказання до гормональної терапії, побічну дію, а також повинен проконсультувати підлітка та його родину про варіанти лікування.

## Рекомендації та висновки

Американський коледж акушерів і гінекологів надає наступні рекомендації та висновки:

- У більшості підлітків дисменорея має первинний характер. *Первинна дисменорея* – це болючі менструації за відсутності патології з боку органів таза. Первинна дисменорея починається у підлітків переважно із встановленням овуляторних циклів, як правило, протягом 6–12 місяців від початку менархе.

- До вторинної дисменореї належать болючі менструації, що виникають у результаті патології органів таза або внаслідок вже діагностованого захворювання.

- Найбільш поширеною причиною вторинної дисменореї є ендометріоз.

- У більшості підлітків з дисменореєю діагностовано її первинну форму. Такі пацієнти будуть реагувати на лікування нестероїдними протизапальними препаратами (НПЗП),

або на гормональну супресивну терапію, або на обидва види лікування. Проте стан деяких пацієнтів, у яких спершу можна запідозрити симптоми, що відповідають клінічній картині вторинної дисменореї, та які не піддаються емпіричній терапії первинної дисменореї, потребує подальшого оцінювання.

- Ультразвукове обстеження органів малого таза слід додатково провести при вторинній дисменореї, незважаючи на результати гінекологічного огляду.

- Будь-яка обструктивна аномалія жіночих статевих органів, наприклад, дівочої плівки, піхви, мюллерових проток, може бути причиною вторинної дисменореї.

- Хоча справжня поширеність ендометріозу серед підлітків невідома, проте у двох третин дівчат-підлітків з хронічним тазовим болем або дисменореєю, які не відповідають на гормональне лікування та терапію НПЗП, під час діагностичної лапароскопії буде виявлено ендометріоз.

- Ендометріоз візуально може виглядати у підлітків по-іншому, ніж у дорослих жінок. У підлітків ендометріодні ураження переважно світлі та червоні і їх важко ідентифікувати гінекологам, які необізнані щодо підліткового ендометріозу.

- Під час проведення діагностичної лапароскопії з приводу дисменореї, або хронічного болю, або обох патологій слід розглянути питання про встановлення під час хірургічного втручання внутрішньоматкової системи, що вивільняє левоноргестрел (ЛНГ-ВМС), для мінімізації болю при її введенні.

- Рекомендованим лікуванням ендометріозу у підлітків є консервативна хірургічна терапія з діагностичною та лікувальною метою у поєднанні з супресивною терапією для попередження проліферації ендометрія.

- У пацієнтів з ендометріозом, які страждають на стійкий біль незважаючи на консервативну хірургічну терапію та гормональне лікування, часто дієвим є призначення агоністів гонадотропін-рилізінг-гормонів (ГрПГ) протягом 6 місяців разом із терапією «прикриття».

- Нестероїдні протизапальні препарати слід вважати першочерговими засобами для полегшення болю у підлітків з ендометріозом.

- Підліткам не слід тривало призначати наркотичні препарати з метою лікування болю при ендометріозі без спеціалізованого нагляду.

## Передумови

Дисменорея, або біль під час менструації, є найбільш поширеним менструальним симптомом у дівчат-підлітків та молодих жінок. Частота патології є різною та становить від 50% до 90% [1]. Через значне поширення дисменореї серед підлітків та її вплив на погіршення щоденної активності акушер-гінекологам слід бути готовими діагностувати та лікувати дану патологію.

## Визначення дисменореї

У більшості підлітків дисменорея є *первинною*. Це означає наявність болючих менструацій за відсутності патології



органів таза [2]. Зазвичай первинна дисменорея починається у підлітків із встановленням овуляторних менструальних циклів, як правило, протягом 6–12 місяців після настання менархе. Патолофізіологічно це пов'язано із простагландінами та лейкотрієнами, які є медіаторами запалення. Результати дослідження, у якому визначали активність простагландину F2a (PGF2a) у менструальній крові з тампонів, свідчать, що у жінок з дисменореєю активність PGF2a була вдвічі більшою, ніж у жінок без дисменореї [3]. Крім того, у дівчат-підлітків із дисменореєю були виявлені більші рівні лейкотрієнів у сечі, що додатково підтверджує думку про значення цих медіаторів запалення у генезі дисменореї [4].

Вторинна дисменорея – це болучі менструації, що виникають у результаті патології органів таза або внаслідок вже діагностованого захворювання. Найбільш частою причиною вторинної дисменореї є ендометріоз [5, 6]. До інших причин вторинної дисменореї належать аденоміоз, інфекційні захворювання, різні види міом, аномалії мюллерових проток, обструктивні аномалії жіночих статевих органів та кісти яєчників (вставка 1). На відміну від дисменореї, *хронічний тазовий біль* – це біль у ділянці таза тривалістю 6 місяців та більше, що може мати постійний, періодичний характер та бути циклічним або ациклічним [7].

### Симптоми дисменореї

Деякі супутні захворювання у підлітків з дисменореєю значно впливають на їхній стан та мають бути виявлені акушерами-гінекологами. До симптомів, пов'язаних з дисменореєю у підлітків, належать нудота, блювання, діарея, головний біль, спазми м'язів [8]. Пацієнти з тяжкою дисменореєю частіше скаржаться на поганий сон, включаючи розлади засинання, тривалості сну, відчуття висипання, ніж хворі з легкою формою захворювання [9]. Унаслідок всіх цих споріднених симптомів дисменорея є основною причиною звичних нетривалих прогулів дівчат-підлітків у школі [8]. У дослідженні продемонстровано, що 12% дівчат-підлітків та молодих жінок у віці 14–20 років кожен місяць не відвідують школи або не виходять на роботу з причини дисменореї та майже кожна четверта особа займається кожного місяця самолікуванням без отримання консультації лікаря, який би міг встановити причину болю [10]. Слід відзначити, що майже у двох третин підлітків з хронічним ациклічним болем діагностовано ендометріоз під час лапароскопії [11].

У дослідженні 2015 року значна кількість дівчат-підлітків (середній вік 17,2 року), у яких під час лапароскопічного втручання встановлено ендометріоз, скаржились на ациклічний біль, не пов'язаний з менструацією, 56% респондентів повідомили, що до операції мали щонайменше один симптом з боку травного тракту, та 52% – один симптом з боку сечостатевої системи [12].

Також у дівчат-підлітків був встановлений зв'язок між передменструальним синдромом та дисменореєю [13]. Дослідження, проведене серед японських старшокласників, продемонструвало, що частота поширення передменструального синдрому та передменструального дисфоричного розладу зростала із тяжкістю дисменореї [14]. Крім того, у підлітків з дисменореєю наявний підвищений ризик виникнення депресії та тривожності [15]. Результати опитувальників якості життя підлітків з дисменореєю свідчили про негативний вплив даної патології на фізичне та психосоціальне функціонування [16].

### Оцінка первинної дисменореї

Підлітки досить часто відкладають звернення по медичну допомогу. У них також відзначається більш тривалий час для встановлення діагнозу тазового болю (до 5,4 року) порівняно з часом встановлення діагнозу (1,9 року) у жінок, у яких симптоми з'явилися у дорослому віці [17]. Однак відкладання звернення до лікаря, а відповідно, і обстеження,

### Вставка 1. Причини вторинної дисменореї

Ендометріоз  
Вроджені обструктивні вади розвитку мюллерових проток  
Стеноз шийки матки  
Кісти яєчників  
Поліпи матки  
Лейоміома матки  
Аденоміоз  
Запальні захворювання органів таза  
Спайковий процес у порожнині таза

*Передруковано з Harel Z. Dysmenorrhea in adolescents and young adults: an update on pharmacological treatments and management strategies. Expert Opin Pharmacother 2012;13:2157–70.*

встановлення діагнозу та лікування є спільним для пацієнтів з дисменореєю різного віку. Наведені факти також зумовлюють труднощі щодо страхового відшкодування та відчутної недостатності знань, часу та зацікавленості лікаря у станах, пов'язаних із хронічним болем [18].

Спочатку у всіх пацієнтів з дисменореєю проводять збір анамнезу хвороби, а також з'ясовують особливості гінекологічного, менструального, сімейного та психосоціального анамнезу з метою виявлення у пацієнта наявності первинної дисменореї або симптомів, які свідчать про вторинну дисменорею. Якщо у пацієнта є симптоми, характерні тільки для первинної дисменореї, то проведення гінекологічного обстеження не є необхідним. Однак гінекологічний огляд потрібний за наявності клінічної картини інфекцій, що передаються статевим шляхом. Лікарі повинні запідозрити вторинну дисменорею у разі, коли пацієнт заявляє про:

- тяжку дисменорею, яка з'явилась одразу після менархе або при прогресуванні захворювання,
- наявність аномальної маткової кровотечі (як значні менструальні виділення, так і нерегулярні кровотечі),
- біль у середині циклу або непов'язаний з менструацією,
- безплідність,
- недостатню ефективність емпіричного медикаментозного лікування,
- неповність сімейного анамнезу щодо ендометріозу, аномалій нирок, інших вроджених вад (хребет, аномалії серцевої або шлунково-кишкової систем) або диспауренії.

Крім того, щоб скоротити час для встановлення діагнозу та початку лікування, акушери-гінекологи мають бути обізнані в особливостях культури суспільства щодо відношення до менструальної функції. Це може мати значення під час збору анамнезу – як комфортно пацієнт, зокрема підліток, може обговорювати проблеми, пов'язані з менструацією. Поведінка батьків також може відігравати важливу роль у тому, як молодий пацієнт повідомляє та сприймає біль, а також про його занепокоєння щодо наявності болю [19].

### Менеджмент первинної дисменореї

За наявності в анамнезі хвороби даних, за якими можна думати про первинну дисменорею, слід розпочати емпіричне лікування. Медикаментозне, а також додаткові та альтернативні методи лікування є потужними засобами для полегшення болю.

### Нестероїдні протизапальні препарати

Оскільки НПЗП інгібують фермент циклооксигеназу і таким чином блокують синтез простагландинів, вони вважаються препаратами першої лінії. Дані свідчать, що НПЗП значно краще, ніж плацебо, забезпечують полегшення болю при первинній дисменореї, хоча і не було доведено переваги будь-якого окремого НПЗП щодо безпеки та ефективності



**Нестероїдні протизапальні препарати, які застосовуються під час менструації  
при лікуванні первинної дисменореї у підлітків та молодих жінок**

Препарат	Доза
Ібупрофен (Ibuprofen)	Початкова доза 800 мг, потім 400–800 мг кожні 8 год за необхідності
Напроксен натрій (Naproxen sodium)	Початкова доза 440–550 мг, потім 220–550 мг кожні 12 год за необхідності
Мефенамінова кислота (Mefenamic acid)	Початкова доза 500 мг, потім 250 мг кожні 6 год за необхідності
Целекоксиб <sup>††</sup> (Celecoxib)	Початкова доза 400 мг, потім 200 мг кожні 12 год за необхідності

Примітки: \* – для жінок віком понад 18 років; † – специфічний інгібітор циклооксигенази-2.

Передруковано з Harel Z. Dysmenorrhea in adolescents and young adults:

an update on pharmacological treatments and management strategies. *Expert Opin Pharmacother* 2012;13:2157–70.

[20]. Оскільки частота самолікування серед підлітків з дисменореєю є високою [10] та ймовірність терапії з дотриманням неправильних інтервалів, доз та термінів вживання препаратів є значною, то необхідним є навчання пацієнтів. Нетривалі освітні заходи можуть сприяти розширенню знань щодо лікування та зниження частоти болю, пов'язаного з дисменореєю [21]. Персонал у школах також має бути обізнаним стосовно потреби у самостійному лікуванні підлітків під час навчання. Пацієнти, можливо, потребуватимуть дозволу на застосування ліків під час перебування у школі.

Акушери-гінекологи мають рекомендувати застосовувати НПЗП в індивідуальних дозах (таблиця 1). Медикаменти є найбільш ефективними при вживанні за 1–2 дні до початку менструації та протягом перших 2–3 днів під час менструальної кровотечі [22]. Вживання препарату разом із їжею та збільшення споживання рідини може пом'якшити побічні ефекти з боку травного тракту та нирок. Якщо один препарат не забезпечує достатнього полегшення болю, то можна спробувати інший. Оскільки призначення опіоїдів дітям протягом 7 днів може призвести до виникнення залежності, що може стати наслідком появи специфічних симптомів відміни препарату при раптовому припиненні їхнього вживання [23], опіоїди (включаючи трамадол) не слід застосовувати для лікування дисменореї. Гіпералгезія, стан підвищеної чутливості до болю, може також виникати у результаті багаторазового вживання опіоїдів та може призвести до потреби у призначенні більших доз [24]. Разом з ризиками фізичної та наркотичної залежності зазначені ефекти роблять опіоїди недоречними для лікування дисменореї у підлітків.

### Гормональні препарати

Якщо вживання НПЗП не забезпечує достатнього покращання стану при дисменореї, слід звернути увагу на гормональні препарати, які також ідеально підходять у якості терапії першої лінії. Вживання НПЗП може бути продовжено або додано до гормонального лікування за необхідності. Кілька гормональних контрацептивів є ефективними під час лікування дисменореї, включаючи комбіновані оральні контрацептиви, контрацептивні пластирі, вагінальні кільця, імплант з одним прогестинним компонентом, внутрішньом'язове або підшкірне введення депо-метрооксипрогестерону ацетату та ЛНГ-ВМС [25]. Кожний метод має свої переваги та побічні ефекти, а рішення щодо використання певного варіанта лікування повинно бути прийнято пацієнтом.

Механізм дії гормональної терапії, ймовірно, пов'язаний із запобіганням виникненню гіперплазії ендометрія та блокуванням овуляції або обома наведеними ефектами, що зменшує синтез простагландинів та лейкотриєнів [22]. Порівняно з циклічним вживанням комбінованих оральних контрацептивів безперервна схема лікування даними препаратами може

привести до більш швидкого полегшення болю, проте можливий також довготривалий ефект при обох схемах терапії [26]. Хоча Управлінням із санітарного нагляду за якістю харчових продуктів та медикаментів (Food and Drug Administration – FDA, США) не доведено дієвості застосування норетистерону ацетату як контрацептивного засобу, його вживання у безперервному режимі у дозі 5 мг привів до подібного ефекту, як і циклічної схеми комбінованих гормональних контрацептивів. Це свідчить про те, що норетистерону ацетат також є дієвим у зменшенні дисменореї у жінок віком 18–23 роки [1]. Агоністи гонадотропін-релізінг-гормонів не рекомендуються для емпіричного лікування у пацієнтів з підозрою на первинну дисменорею через можливість їхнього впливу на мінеральну щільність кісток [27].

### Додаткові та альтернативні методи лікування

Деякі пацієнти та їхні родичі хотіли б застосовувати додаткові та альтернативні методи терапії. У підлітків слід розпитати, які альтернативні методи лікування вони вже використовували. Існують багатообіцяючі, хоча і обмежені дані про переваги фізичного навантаження та застосування тепла при дисменореї [28]. Беручи до уваги низький ризик шкоди та низьку вартість лікування за допомогою тепла та фізичних вправ, а також додатковий позитивний вплив фізичного навантаження на здоров'я, обидва варіанти терапії можуть бути підтримані.

До дієтичних добавок, щодо яких можуть бути обмежені докази стосовно їхньої потенційної користі, належать пажитник, імбир, валеріана, кмин іранський, сульфат цинку, рибаційний жир та вітамін B1 [29]. Нещодавнє дослідження з участю дівчат-підлітків, вік яких у середньому становив 14,72 року, встановило зменшення поширеності дисменореї при вживанні значних доз вітаміну D щотижня протягом 9 тижнів [30]. Однак інші дослідження демонструють обмежений ефект вітаміну D. Підшкірна стимуляція нервів за допомогою електричного струму, акупунктура, рослинні препарати та йога продемонстрували покращання стану при дисменореї у деяких дослідженнях, проте новітні дослідження не підтримують ці методи у якості першої лінії додаткової та альтернативної терапії [22]. Дані щодо безпеки застосування та ефективності рослинної терапії є недостатньо зрозумілими.

### Хірургічні підходи під час лікування первинної дисменореї

Для лікування первинної дисменореї було запропоноване хірургічне лікування. Однак систематичний огляд виявив недостатньо доказів, щоб рекомендувати абляцію маткових нервів або пресакральну нейроектомію при дисменореї [31]. Радикальні операції та втручання із необоротним ефектом, такі, як абляція та гістеректомія, не слід застосовувати у підлітків.



### Подальші заходи при первинній дисменореї

Незалежно від виду обраної терапії, пацієнтів із діагнозом первинної дисменореї слід спостерігати з метою оцінювання ефективності лікування. Діагноз первинної дисменореї підтверджується у разі успішного результату терапії. До методик, які можуть бути використані для визначення дисменореї як під час первинного звернення, так і при оцінюванні ефективності лікування, належать візуальні аналогові шкали та числові шкали. Обидва види шкал є надійними, дійсними та перекладені на найбільш вживані мови, а також прості у виконанні та заповненні [32].

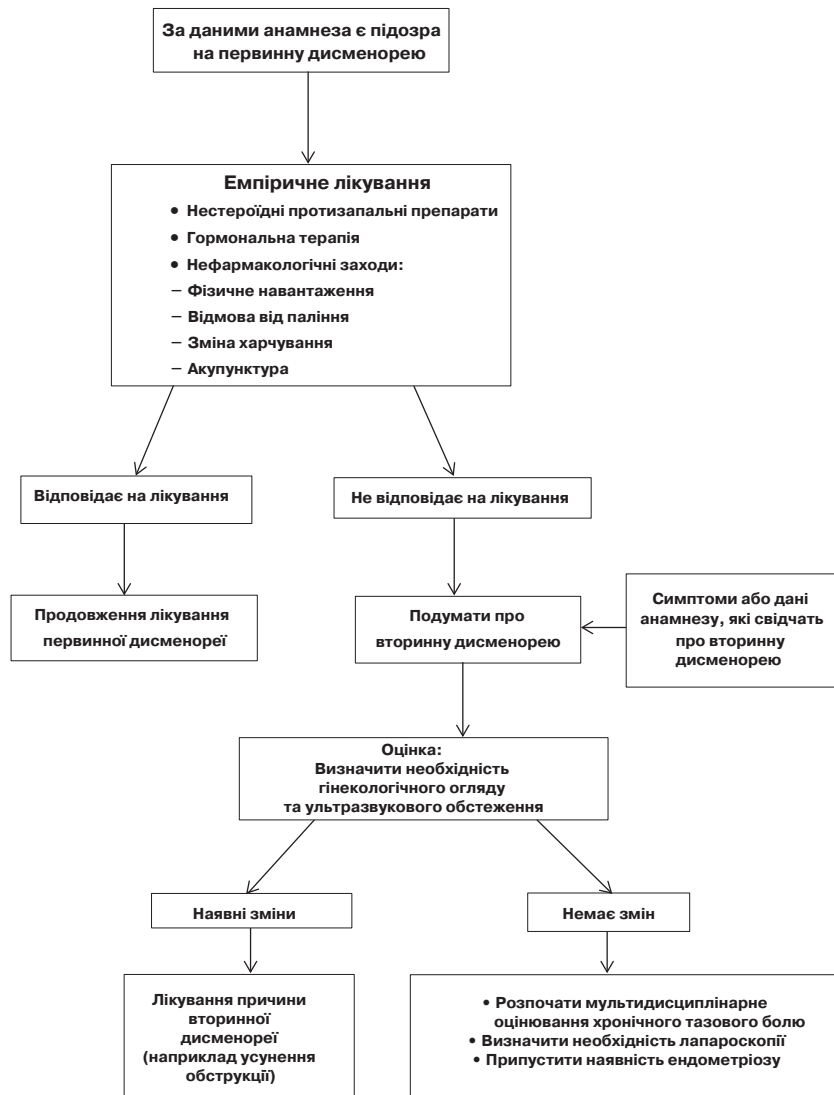
Якщо пацієнт не відчуває клінічного покращання протягом 3–6 місяців від початку терапії, то акушеру-гінекологу слід провести обстеження на встановлення можливих вторинних причин дисменореї та правильності методу лікування. Підлітки можуть не дотримуватись схеми терапії та конфліктувати з батьками стосовно вживання ліків. Також додатковими труднощами можуть бути забудькуватість, неорганізованість, фінансові витрати та доступ до аптеки. Огляд літератури засвідчив, що підтримка соціуму та однолітків були ключовим моментом при оцінюванні дотримання правильності вживання ліків. Слід відзначити, що підлітків турбує факт захворювання та невпевненість в оточенні, а також те, що вони будуть вживати препарати, знаходячись поряд з однолітками, та що однолітки дізнаються про їхній стан [33]. Крім того, в огляді зазначено, що недотримання рекомендацій щодо вживання препаратів може призвести до непорозумінь між підлітками та їхніми батьками. Такий конфлікт може виникнути з батьками, котрі не вважають за необхідне залучати підлітків до прийняття рішень, що перешкоджає набуттю самостійності та відповідальності підлітка за лікування, або, навпаки, з батьками, які не демонструють підтримки та заохочення до лікування [33].

Вирішення цих проблем із пацієнтами та обговорення методів їхнього подолання є корисним. Після підтвердження дотримання правильності лікування можна додатково спробувати інший гормональний засіб протягом 3 місяців.

### Оцінка при підозрі на вторинну дисменорею

У більшості підлітків дисменорея має первинний характер та добре піддається емпіричному лікуванню за допомогою НПЗП, гормональної супресії або обох зазначених методів [34]. Однак деякі пацієнти, у яких початково були симптоми, що свідчать про вторинну дисменорею, або ті, у яких емпіричне лікування первинної дисменореї було неефективним, потребують подальшого обстеження (мал. 1). Крім того, якщо у пацієнта біль триває протягом 3–6 місяців, слід провести більш детальний аналіз з метою виявлення причин хронічного тазового болю з вивченням анамнезу та цілеспрямовано визначити інші фактори болю з боку шлунково-кишкової, сечовидільної, кістково-м'язової систем та психосоціального стану.

З метою встановлення можливих причин вторинної дисменореї необхідно розглянути доцільність проведення гіне-

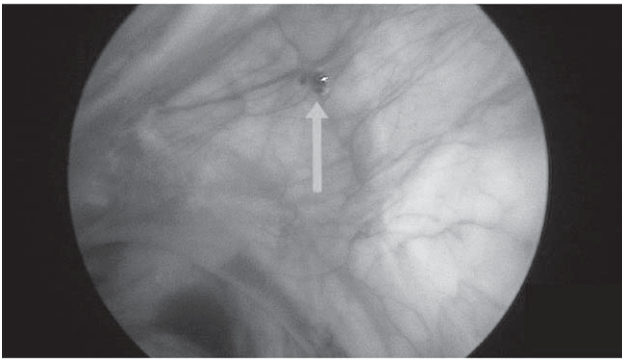


Мал. 1. Тактика за наявності дисменореї у підлітків

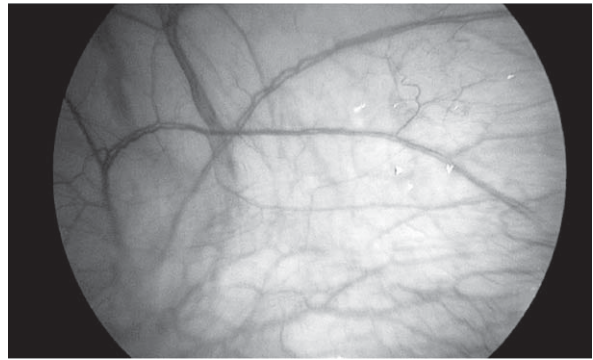
кологічного огляду. У разі правильного роз'яснення та підтримки багато підлітків, які не живуть статевим життям, є толерантними до проведення такого обстеження. Гінекологічний огляд дає можливість встановити такі причини вторинної дисменореї, як ендометріоз, обструктивні вади розвитку жіночих статевих органів, збільшення матки або її неправильну форму, драгливість шийки матки та наявність виділень (запальні захворювання органів малого таза), утвори у порожнині таза (кісти яєчників), вагінізм та інші розлади тазового дна.

Під час обстеження на вторинну дисменорею незалежно від результатів гінекологічного огляду слід провести ультразвукове дослідження органів таза. Ультрасонографія є найбільш доречним специфічним методом зображення для встановлення причин вторинної дисменореї, включаючи такі, як обструктивні аномалії репродуктивного тракту, міома матки, тубоваріальні пухлини та ендометріоми [35]. Ультразвукове обстеження є допоміжним методом для діагностики ендометріом яєчників та неінформативним для виявлення ендометріїдних вогнищ неясного походження [35]. Хоча магнітно-резонансна томографія може бути необхідною для подальшого встановлення аномалій мюллерових проток, вона є фінансово витратною у якості початкового скринінгу [36]. Незважаючи на те що чутливість магнітно-резонансної томо-





**Мал. 2.** Червоне незапального характеру ендометріоїдне включення у правій параоваріальній ямці, яке характерне для підлітків. (Зображення надано Geri Hewitt, MD, Nationwide Children's Hospital, Columbus, Ohio)



**Мал. 3.** Світле везикулярне ендометріоїдне включення на передній стінці очеревини, яке характерне для підлітків. (Зображення надано Geri Hewitt, MD, Nationwide Children's Hospital, Columbus, Ohio)

графії для діагностики ендометріом яєчників є такою самою, як і ультразвукового дослідження, не доведено її користі для виявлення перитонеальних вогнищ ендометріозу та визначення ступеня поширення хвороби [36].

Відсутність змін при ультразвуковому обстеженні органів таза та гінекологічному огляді не виключає наявності можливого ендометріозу.

#### Аномалії репродуктивного тракту

Будь-яка обструктивна аномалія репродуктивного тракту, чи то дівочої плівки, піхви або мюллерових проток, може бути причиною вторинної дисменореї. Реальна частота аномалій репродуктивного тракту є невідомою, але частота поширення їх серед молодих жінок становить 0,1–3,8%. Аномалії статевих органів, як обструктивного, так і необструктивного характеру, також асоціюються з наявністю ендометріозу [37]. У пацієнтів з аномаліями розвитку уrogenітального синуса та аноректальними вадами розвитку існує підвищений ризик розвитку вад репродуктивного тракту. Таких пацієнтів слід спостерігати щодо утруднення відтоку крові під час періоду статевого дозрівання та становлення менструальної функції.

Метою лікування пацієнтів з вадами розвитку репродуктивного тракту обструктивного характеру є відновлення можливості постійного відтоку крові для зниження інтенсивності симптомів, запобігання розвитку ендометріозу та спайок, які можуть виникнути вторинно внаслідок ретроградного відтоку крові. Ендометріоз, виникнення якого пов'язане з обструктивними аномаліями, можна коригувати хірургічним шляхом та після відновити відтік крові по статевих шляхах [37]. Однак існують повідомлення про стійкий ендометріоз незважаючи на хірургічне втручання при обструктивних аномаліях [38].

#### Підозра на ендометріоз

Ендометріоз є основною причиною вторинної дисменореї у підлітків. Ендометріоз слід припускати у пацієнтів зі стійкою клінічно вираженою дисменореєю, яка не піддається лікуванню гормональними препаратами та НПЗП, особливо якщо за даними анамнезу, фізичного обстеження та ультразвукового дослідження органів таза не було діагностовано іншої причини хронічного тазового болю або вторинної дисменореї. Наявність ендометріозу у родині також повинно насторожувати, оскільки факт даної патології у родичів першого покоління підвищує ризик розвитку ендометріозу у 7–10 разів [39]. З метою оцінювання впливу симптоматики на функціональну активність підлітків доцільним буде з'ясувати, чи пропускають вони школу або участь у спортивних та інших позакласних заходах.

Ендометріоз є найбільш частою знахідкою у молодих жінок, яким проводили лапароскопічне втручання з приводу хронічно-

го тазового болю [6]. Хоча справжня поширеність ендометріозу серед підлітків є невстановленою, принаймні у двох третин дівчат-підлітків із хронічним тазовим болем та дисменореєю, які не відповідають на гормональне лікування та терапію НПЗП, виявляють ендометріоз під час діагностичної лапароскопії.

Ендометріоз є хірургічним та патогістологічним діагнозом у підлітків, який встановлюють на підставі наявності залоз та стромы ендометрія у зразках тканин, розташованих поза порожниною матки, взятих при біопсії. Пацієнтам з дисменореєю, стійкою до лікування, та у яких не було встановлено її причин, слід розповісти про високу ймовірність ендометріозу та ризики і переваги діагностичної лапароскопії. Перевагами лапароскопії є підтвердження або заперечення наявності ендометріозу або інших причин хронічного болю, таких, як адгезивний процес. Лапароскопія також надає можливість лікування ендометріозу за допомогою коагуляції, абляції або резекції видимих імплантів, а спайкового процесу – шляхом адгезіолізу. Ризики лапароскопічного втручання пов'язані з побічними ефектами анестезії, венозною тромбоемболією, кровотечею, інфекційним процесом, інфікуванням рани, утворенням сполук та пошкодженням прилеглих структур.

Після спільного прийняття рішення деякі пацієнти разом із їхніми родичами та акушерами-гінекологами можуть обрати медикаментозну терапію ендометріозу без підтвердженого патогістологічного діагнозу, щоб уникнути лапароскопічного втручання.

#### Лапароскопія при ендометріозі

Ендометріоз візуально може виглядати у підлітків по-іншому, ніж у дорослих жінок. У підлітків ендометріоїдні вогнища переважно є світлими та червоними і можуть важко виявлятися гінекологами, які необізнані щодо підліткового ендометріозу (мал. 2 та 3). До методів покращання візуалізації ендометріоїдних уражень належать переміщення лапароскопа на відстань декількох міліметрів від очеревини (методика збільшення) та наповнення порожнини таза сольовим розчином та ніби «занурення» лапароскопа у нього [27]. При підозрі на ендометріоз із уражених тканин слід взяти зразок на біопсію, а вогнища, що візуалізуються, слід зруйнувати, висікти або провести їх абляцію під час лапароскопії [27]. Іноді результат біопсії підозрілого ураження не підтверджує наявність ендометріозу, а візуальної діагностики може бути достатньо, щоб розпочати лікування.

Американський коледж акушерів і гінекологів не рекомендує проводити «стрипінг очеревини» у підлітків на підставі теоретичних передумов (наприклад, утворення спайок, які зумовлюють виникнення кишкової непрохідності, або безплідності, або обох видів патології, та стійкий біль). Крім



того, даних про короткострокові та віддалені наслідки оперативного втручання недостатньо.

У більшості підлітків лапароскопічно діагностують ранні стадії ендометріозу (I або II стадії згідно з класифікацією Американського товариства репродуктивної медицини) [40], хоча є низка останніх повідомлень, що у молодих жінок наявний більш виражений ступінь хвороби [12, 41, 42]. Під час обговорення з родиною хірургічної картини хвороби важливо роз'яснити, що стадія та локалізація ендометріозу безпосередньо не пов'язані з частотою та вираженістю симптомів [43]. Незважаючи на те що переважно у підлітків діагностується більш рання стадія захворювання, вони можуть відзначати інтенсивний біль, тому що світлі та червоні ураження є більш метаболічно активними та асоціюються з більш вираженою запальною реакцією, ніж вогнища кольору «порохового опіку», які виявляють у дорослих жінок [22].

Під час проведення пацієнту діагностичної лапароскопії з приводу дисменореї та хронічного болю або обох видів патологій слід розглянути можливість встановлення ЛНГ-ВМС під час оперативного втручання з метою мінімізувати біль при введенні спіралі. Установлено, що ЛНГ-ВМС зменшує біль, який пов'язаний як з дисменореєю, що не відповідає на оральні контрацептиви, так і біль при дисменореї, який пов'язаний з ендометріозом [44], хоча Управлінням з санітарного нагляду за якістю харчових продуктів та медикаментів (Food and Drug Administration – FDA, США) не доведено, що ВМС-ЛНГ усуває біль, пов'язаний з ендометріозом. У підлітків з ендометріозом не слід застосовувати оофоректомію та гістеректомію.

### Менеджмент ендометріозу у підлітків

Ендометріоз у підлітковому віці вважається хронічним захворюванням з можливістю прогресування, якщо його не лікувати [45]. Метою терапії є полегшення симптомів, запобігання прогресуванню хвороби, попередження безплідності у майбутньому. Не існує єдиного найкращого методу лікування. Терапія має бути індивідуальною, а акушеру-гінекологу слід враховувати вибір пацієнта, необхідність у контрацепції, протипоказання до гормональної терапії, можливі побічні ефекти, а також проконсультувати підлітка та його родину про варіанти лікування.

Ендометріоз у дорослих і підлітків вважається запально-опосередкованим естрогензалежним розладом. Естроген, який продукується у яєчниках, і естроген, який синтезується локально ендометріюідними імплантатами внаслідок активності ароматази, сприяють збільшенню продукції простагландину, що призводить до виникнення болю [22]. Рекомендованим методом лікування ендометріозу у підлітків є консервативне хірургічне втручання з діагностичною та лікувальною метою у поєднанні одночасно з супресивною терапією, яка спрямована на запобігання проліферації ендометрія [27].

До першої лінії терапії у підлітків чи з хірургічно діагностованим чи пролікованим хірургічно ендометріозом або з підозрою на нього відносять супресивну гормональну терапію з використанням комбінованих гормональних контрацептивів у безперервному режимі, прогестинів або ЛНГ-ВМС, яка містить 52 мг левоноргестрелу. Усі ці методи довели свою ефективність [46]. Пацієнти можуть спробувати декілька різних видів гормональної супресії, поки вони не підберуть найкращий.

Оскільки ендометріоз є хронічним захворюванням, пацієнтам слід продовжувати гормональну супресію, поки вони не виявлять бажання завагітніти.

Вживання агоністів ГнРГ протягом 6 місяців разом із терапією «прикриття» часто є ефективним для пацієнтів з ендометріозом, у яких спостерігаються біль, стійкий до консервативного хірургічного лікування та супресивної гормональної терапії. Існують обмежені дані стосовно віддалених наслідків

застосування агоністів ГнРГ на мінералізацію кісткової тканини у пацієнтів-підлітків. Лейпролід застосовували у ранній підлітковий період для лікування передчасного статевого дозрівання, обструктивних аномалій, у якості терапії у трансгендерних пацієнтів та у тих осіб, які лікуються від ракових захворювань.

Акушер-гінеколог та пацієнт повинні обговорити потенційні ризики та переваги, беручи до уваги індивідуальні потреби пацієнта. Пацієнтам, які проходять лікування за допомогою агоністів ГнРГ, слід розпочати гормональну терапію «прикриття» для запобігання втратам кісткової тканини та уникнення появи менопаузальних симптомів. У дослідженні 2017 року встановлено, що підлітки, які вживали кон'югований естроген (0,625 мг) у комбінації з норетиндрону ацетатом (5 мг) щоденно в якості терапії «прикриття», мали кращу якість життя [47] та збереження щільності кісткової тканини [48], ніж підлітки, яким було призначено тільки норетиндрону ацетат. Немає необхідності у проведенні двоенергетичної рентгенівської абсорбціометрії перед початком терапії, під час лікування агоністами ГнРГ тривалістю менше 12 місяців або після лікування. Акушер-гінеколог повинен дати поради пацієнтові стосовно достатнього споживання кальцію та вітаміну D та щодо користі фізичного навантаження під час терапії агоністами ГнРГ. Після припинення вживання лейпроліду пацієнтам слід розпочати гормональну супресивну терапію у безперервному режимі.

Хоча рівень СА 125 у сироватці крові може бути підвищеним у пацієнтів з ендометріозом, Американський коледж акушерів і гінекологів не підтримує визначення рівня СА 125 з метою моніторингу лікування або у якості скринінгу щодо ендометріозу [49]. НПЗП мають бути основними засобами для зменшення болю у підлітків з ендометріозом. Підліткам не слід призначати наркотичні препарати довгостроково для лікування ендометріозу без спеціалізованого нагляду.

### Просвіта та підтримка

Підлітки з ендометріозом отримують тільки користь від навчання, підтримки та допомоги інших інтердисциплінарних заходів, таких, як біологічний зворотний зв'язок, товариство з менеджменту болю, акупунктура та рослинна терапія [27]. Відсутні дані про частоту безплідності у підлітків з ендометріозом, які отримані у результаті довготривалих повторних досліджень, а рання діагностика та лікування можуть у майбутньому забезпечити фертильність у популяції. Товариство ендометріозу Америки (The Endometriosis Foundation of America; [www.endofound.org](http://www.endofound.org)) та Асоціація ендометріозу (The Endometriosis Association; [www.endometriosisassn.org](http://www.endometriosisassn.org)) надають ресурси для підлітків та їхніх сімей.

Ця інформація розроблена як освітній ресурс для надання допомоги клініцистам у забезпеченні акушерської та гінекологічної допомоги, а використання цієї інформації є добровільним. Ця інформація не повинна розглядатися як така, що включає всі належні способи або методи лікування або у якості стандартів терапії. Вона не призначена для заміни незалежної професійної думки лікаря щодо лікування. У практичній діяльності різні варіанти можуть бути обґрунтованими, коли на підставі рішення лікаря певні дії показані при стані пацієнта, урахувавши, коли доступні ресурси та переваги у знаннях та технологіях є обмеженими. Американський коледж акушерів і гінекологів регулярно переглядає свої публікації; однак вони можуть не відображати останні дані. Будь-яке оновлення даного документа можна знайти за посиланням [www.acog.org](http://www.acog.org) або зателефонувавши до Ресурсного центру Американського коледжу акушерів і гінекологів.

Хоча Американський коледж акушерів і гінекологів докладає всіх зусиль, щоб надати точну та достовірну інформа-



цію, ця публікація надається «як є», без будь-яких гарантій точності і достовірності, явних чи неявних. Американський коледж акушерів і гінекологів не гарантує та не підтримує продукцію або послуги будь-якої фірми, організації або особи. Ні Американський коледж акушерів і гінекологів, ні його посадові особи, директори, члени, співробітники або агенти не несуть відповідальності за будь-які збитки, пошкодження або претензії стосовно будь-яких зобов'язань, включаючи прямі, спеціальні, непрямі збитки, понесені у зв'язку з цією публікацією або з посиланням на представлену інформацію.

Усі члени комітетів та автори Американського коледжу акушерів і гінекологів подали заяву про розкриття кон-

флікту інтересів, що стосується даної публікації. Будь-які потенційні конфлікти розглядаються та ведуться відповідно до Політики розкриття конфлікту інтересів Американського коледжу акушерів і гінекологів. Політику Американського коледжу акушерів і гінекологів можна знайти на сторінці [asog.org](http://asog.org).

Стосовно продуктів, які спільно розроблені з іншими організаціями, розкриття конфлікту інтересів представниками інших організацій розглядається цими організаціями. Американський коледж акушерів і гінекологів не вимагав та не приймав жодних комерційних пропозицій щодо розроблення змісту даного опублікованого матеріалу.

## СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

- Al-Jefout M, Nawaiseh N. Continuous norethisterone acetate versus cyclical drospirenone 3 mg/ethinyl estradiol 20 mg for the management of primary dysmenorrhea in young adult women. *J Pediatr Adolesc Gynecol* 2016;29:1437.
- Gant PA, McDonough PG. Adolescent dysmenorrhea. *Pediatr Clin North Am* 1981;28:389–95.
- Chan WY, Hill JC. Determination of menstrual prostaglandin levels in non-dysmenorrheic and dysmenorrheic subjects. *Prostaglandins* 1978;15:365–75.
- Harel Z, Lilly C, Riggs S, Vaz R, Drazen J. Urinary leukotriene (LT) E(4) in adolescents with dysmenorrhea: a pilot study. *J Adolesc Health* 2000;27:151–4.
- Laufer MR, Goitein L, Bush M, Cramer DW, Emans SJ. Prevalence of endometriosis in adolescent girls with chronic pelvic pain not responding to conventional therapy. *J Pediatr Adolesc Gynecol* 1997;10:199–202.
- Janssen EB, Rijkers ACM, Hoppenbrouwers K, Meuleman C, D'Hooghe TM. Prevalence of endometriosis diagnosed by laparoscopy in adolescents with dysmenorrhea or chronic pelvic pain: a systematic review. *Hum Reprod Update* 2013;19:570–82.
- Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. The initial management of chronic pelvic pain. Green-top Guideline No. 41. London (UK): RCOG; 2012. Available at: [https://www.rcog.org.uk/global-assets/documents/guidelines/gtg\\_41.pdf](https://www.rcog.org.uk/global-assets/documents/guidelines/gtg_41.pdf). Retrieved July 30, 2018.
- Klein JR, Litt IF. Epidemiology of adolescent dysmenorrhea. *Pediatrics* 1981;68:661–4.
- Woosley JA, Lichstein KL. Dysmenorrhea, the menstrual cycle, and sleep. *Behav Med* 2014;40:14–21.
- Zannoni L, Giorgi M, Spagnolo E, Montanari G, Villa G, Seracchioli R. Dysmenorrhea, absenteeism from school, and symptoms suspicious for endometriosis in adolescents. *J Pediatr Adolesc Gynecol* 2014;27:258–65.
- DiVasta AD, Vitonis AF, Laufer MR, Missmer SA. Spectrum of symptoms in women diagnosed with endometriosis during adolescence vs adulthood. *Am J Obstet Gynecol* 2018;218:324.e1–11.
- Dun EC, Kho KA, Morozov W, Kearney S, Zurawin JL, Nezhat CH. Endometriosis in adolescents. *SJLS* 2015;19(2):e2015.00019.
- Derman O, Kanbur NO, Tokur TE, Kutluk T. Premenstrual syndrome and associated symptoms in adolescent girls. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2004;116:201–6.
- Kitamura M, Takeda T, Koga S, Nagase S, Yaegashi N. Relationship between premenstrual symptoms and dysmenorrhea in Japanese high school students. *Arch Womens Ment Health* 2012;15:131–3.
- Balik G, Ustuner I, Ka, gırcı M, Sahin FK. Is there a relationship between mood disorders and dysmenorrhea? *J Pediatr Adolesc Gynecol* 2014;27:371–4.
- Nur Azurah AG, Sanci L, Moore E, Grover S. The quality of life of adolescents with menstrual problems. *J Pediatr Adolesc Gynecol* 2013;26:102–8.
- Greene R, Stratton P, Cleary SD, Ballweg ML, Sinai N. Diagnostic experience among 4,334 women reporting surgically diagnosed endometriosis. *Fertil Steril* 2009;91:32–9.
- Mann J, Shuster J, Moawad N. Attributes and barriers to care of pelvic pain in university women. *J Minim Invasive Gynecol* 2013;20:811–8.
- Boerner KE, Chambers CT, McGrath PJ, LoLordo V, Uher R. The effect of parental modeling on child pain responses: the role of parent and child sex. *J Pain* 2017;18:702–15.
- Marjoribanks J, Ayeleke RO, Farquhar C, Proctor M. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs for dysmenorrhoea. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2015, Issue 7. Art. No.: CD001751.
- Jung H, Lee J. The effectiveness of an educational intervention on proper analgesic use for dysmenorrhea. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2013;170:480–6.
- Harel Z. Dysmenorrhea in adolescents and young adults: an update on pharmacological treatments and management strategies. *Expert Opin Pharmacother* 2012;13:2157–70.
- Galinkin J, Koh JL. Recognition and management of iatrogenically induced opioid dependence and withdrawal in children. Committee on Drugs, Section on Anesthesiology and Pain Medicine, American Academy of Pediatrics. *Pediatrics* 2014;133:152–5.
- Volkow ND, McLellan AT. Opioid abuse in chronic pain—misconceptions and mitigation strategies. *N Engl J Med* 2016;374:1253–63.
- Noncontraceptive uses of hormonal contraceptives. Practice Bulletin No. 110. American College of Obstetricians and Gynecologists. *Obstet Gynecol* 2010;115:206–18.
- Dmitrov R, Kunselman AR, Legro RS. Continuous compared with cyclic oral contraceptives for the treatment of primary dysmenorrhea: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol* 2012;119:1143–50.
- Laufer MR. Helping “adult gynecologists” diagnose and treat adolescent endometriosis: reflections on my 20 years of personal experience. *J Pediatr Adolesc Gynecol* 2011;24 (5 suppl):s13–7.
- Chaudhuri A, Singh A, Dhalwal L. A randomised controlled trial of exercise and hot water bottle in the management of dysmenorrhoea in school girls of Chandigarh, India. *Indian J Physiol Pharmacol* 2013;57:114–22.
- Pattanittum P, Kurnyanone N, Brown J, Sangkomkhamhang US, Barnes J, Seyfoddin V, et al. Dietary supplements for dysmenorrhoea. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2016, Issue 3. Art. No.: CD002124.
- Bahrani A, Avan A, Sadeghnia HR, Esmaeili H, Tayefi M, Ghasemi F, et al. High dose vitamin D supplementation can improve menstrual problems, dysmenorrhea, and premenstrual syndrome in adolescents. *Gynecol Endocrinol* 2018;34:659–63.
- Proctor M, Latthe P, Farquhar C, Khan K, Johnson N. Surgical interruption of pelvic nerve pathways for primary and secondary dysmenorrhoea. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2005, Issue 4. Art. No.: CD001896. DOI: 10.1002/14651858.CD001896.pub2.
- Bourdrel N, Alves J, Pickering G, Ramilo I, Roman H, Canis M. Systematic review of endometriosis pain assessment: how to choose a scale? *Hum Reprod Update* 2015;21:136–52.
- Hanghoj S, Boisen KA. Self-reported barriers to medication adherence among chronically ill adolescents: a systematic review. *J Adolesc Health* 2014;54:121–38.
- Allen LM, Lam ACN. Premenstrual syndrome and dysmenorrhea in adolescents. *Adolesc Med State Art Rev* 2012;23:139–63.
- Eskenazi B, Warner M, Bonsignore L, Olive D, Samuels S, Vercellini P. Validation study of nonsurgical diagnosis of endometriosis. *Fertil Steril* 2001;76:929–35.
- Stratton P, Winkel C, Premkumar A, Chow C, Wilson J, Hearn-Stokes R, et al. Diagnostic accuracy of laparoscopy, magnetic resonance imaging, and histopathologic examination for the detection of endometriosis. *Fertil Steril* 2003;79:1078–85.
- Dietrich JE, Millar DM, Quint EH. Obstructive reproductive tract anomalies. *J Pediatr Adolesc Gynecol* 2014;27:396–402.
- Silveira SA, Laufer MR. Persistence of endometriosis after correction of an obstructed reproductive tract anomaly. *J Pediatr Adolesc Gynecol* 2013;26:e93–4.
- Malin LR, Buttram VC, Elias S, Simpson JL. Heritage aspects of endometriosis. II. Clinical characteristics of familial endometriosis. *Am J Obstet Gynecol* 1980;137:332–7.
- Revised American Society for Reproductive Medicine classification of endometriosis: 1996. *Fertil Steril* 1997;67:817–21.
- Seo J, Lee D, Yoon B, Choi D. The efficacy of postoperative cyclic oral contraceptives after gonadotropin-releasing hormone agonist therapy to prevent endometrioma recurrence in adolescents. *J Pediatr Adolesc Gynecol* 2017;30:223–7.
- Audebert A, Lecointre L, Afors K, Koch A, Wattiez A, Akladios C. Adolescent endometriosis: report of a series of 55 cases with a focus on clinical presentation and long-term issues. *J Minim Invasive Gynecol* 2015;22:834–40.
- Fedele L, Parazzini F, Bianchi S, Arcaini L, Candiani GB. Stage and localization of pelvic endometriosis and pain. *Fertil Steril* 1990;53:155–8.
- Bayer LL, Hillard PJ. Use of levonorgestrel intrauterine system for medical indications in adolescents. *J Adolesc Health* 2013;52:S54–8.
- Unger CA, Laufer MR. Progression of endometriosis in non-medically managed adolescents: a case series. *J Pediatr Adolesc Gynecol* 2011;24:e21–3.
- Yost J, Lalio AS, Hertweck P, Lovelless M. Use of the levonorgestrel intrauterine system in adolescents with endometriosis. *J Pediatr Adolesc Gynecol* 2013;26:120–4.
- Sadler Gallagher J, Feldman HA, Stokes NA, Laufer MR, Hornstein MD, Gordon CM, et al. The effects of gonadotropin-releasing hormone agonist combined with add-back therapy on quality of life for adolescents with endometriosis: a randomized controlled trial. *J Pediatr Adolesc Gynecol* 2017;30:215–22.
- DiVasta AD, Feldman HA, Sadler Gallagher J, Stokes NA, Laufer MR, Hornstein MD, et al. Hormonal add-back therapy for females treated with gonadotropin-releasing hormone agonist for endometriosis: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol* 2015;126:617–27.
- Management of endometriosis. Practice Bulletin No. 114. American College of Obstetricians and Gynecologists. *Obstet Gynecol* 2010;116:223–36.





# Елевіт® Пронаталь – вітамінно-мінеральний комплекс з потужною доказовою базою\*

- На **92%** знижує ризик розвитку дефектів нервової трубки\*
- На **58%** знижує ризик розвитку вад серця\*
- На **79%** знижує ризик розвитку вад сечостатевої системи\*
- На **81%** знижує ризик розвитку вад кінцівок\*



\*Czeizel A.E. Primary prevention of neural-tube defects and some other major congenital abnormalities: recommendations for the appropriate use of folic acid during pregnancy. Paediatr Drugs. 2000 Nov-Dec; 2 (6): 437–449.

Реклама лікарського засобу для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики.

Повну інформацію наведено в інструкції для застосування препарату. РП № UA/9996/01/01 від 01.08.2014. ТОВ «Байер», 04071, м. Київ, вул. Верхній Вал, 4-Б. У макеті використано графічне (художнє) зображення. L.UA.MKT.CH.06.2018.0202

\*\* Згідно з результатами дослідження, проведеного компанією Nicholas Hall Group of Companies за даними 2016 року, оприлюдненими 13 квітня 2017 року.



# Диклоберл®

diclofenac sodium



**93,9%\***

**„Золотий” стандарт  
проти запальної терапії!¹**



● Збалансований інгібітор ЦОГ²\*\*

- Більша ефективність, ніж у селективного інгібітора ЦОГ-2 мелоксикама³
- Показує однакову переносимість в порівнянні з селективним інгібітором ЦОГ-2 мелоксикамом⁴
- Не впливає на метаболізм хряща⁵\*\*
- 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:

Супозиторії: 1 супозиторій містить диклофенаку натрію 100 мг або 50 мг;  
Ампули: 1 мл розчину для ін'єкцій містить 25 мг (1 ампула містить 3 мл розчину для ін'єкцій, 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, більшові синдроми з боку хребта, Ревматичні захворювання позасуглобових м'язів і тканин. Посттравматичні і післяопераційні більшові синдроми, що супроводжуються запаленням і набряком, зокрема після стоматологічних та ортопедичних операцій, Гінекологічні захворювання, які супроводжуються болісним синдромом і запаленням, наприклад, первинна дисменорея та аднексит (супозиторії 100, 50 мг), Гострі напади подагри. Як допоміжний засіб при тяжких запальних захворюваннях ЛОР-органів, які супроводжуються болісним відчуттям, наприклад, при фарингітонзиліті, отиті (крім Диклоберл ретард та Диклоберл N75), Ниркова та біліарна колики, біль та набряк після травми і операції (Диклоберл N75).

**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. Пептична виразка або до будь-якого іншого компонента препарату. Високий ризик розвитку післяопераційних кровотеч, незгортання крові, порушення гемостазу, гемолітичних 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.

Проктит (для форми Диклоберл® супозиторії 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 достатньо дози 75-100 мг/добу (Диклоберл® пігулки, супозиторії та ретард). Добову дозу розподіляти на 2-3 прийоми (таблетки, супозиторії). Препарат Диклоберл® N75, розчин для ін'єкцій, не застосовують більше ніж 2 дні. У разі необхідності лікування можна продовжити таблетками або супозиторіями Диклоберл®. У тяжких випадках (наприклад, колики) 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, супозиторіями) до максимальної сумарної добової дози 150 мг диклофенаку натрію. В умовах нападу мігрені загальна добова доза диклофенаку не має перевищувати 175 мг для Диклоберл N75 та 200 мг для Диклоберл супозиторії. Для лікування первинної дисменореї сумарна добова доза для Диклоберл супозиторії 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, пекучість, екзантема, екзема, еритема, реакції гіперчутливості, такі як шкірний висип та свербіж; алергічний васкуліт, астма, підвищення рівня трансаміназ у крові, психотичні реакції, депресія, трижожність, нічні хапання сновидіння, безсоння.

**За повною детальною інформацією звертайтеся до інструкції для медичного застосування, затвердженої наказом МОЗ (Диклоберл® N75 від 10.07.2014 № 483, Диклоберл® супозиторії 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® супозиторії 50 мг та 100 мг, Диклоберл® ретард 100 мг: Берлін-Хемі АГ, Глінікер Вер 125, 12489 Берлін, Німеччина.

**Виробник** Диклоберл® N75: А. Менаріні Мануфактурінг Логістис енд Сервісес С.р.л., Віа Сете Санті 3, 50131 Флоренція (ФІ), Італія.

¹ Pavelka K. A comparison of the therapeutic efficacy of diclofenac in osteoarthritis: a systematic review of randomised controlled trials. *Current Medical Research and Opinion*. 2012 Jan;28(1): 163-73.

² Warner TD, Giuliano F, Vojnovic I, Buksa A, Mitchell JA and Vane JR. Nonsteroid drug selectivities for cyclo-oxygenase-1 rather than cyclo-oxygenase-2 are associated with human gastrointestinal toxicity: A full in vitro analysis. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* Vol. 96, pp. 7563-7568, June 1999. Pharmacology.

³ Hawkey C, Kahan A, Steinbrück K, Alegre C, 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, Velicet P and Liew PK. Oral meloxicam is effective in acute sciatica: two randomised, double-blind trials versus placebo or diclofenac. *Inflamm Res* 2001; 50(Supplement 1): S17-S23.

⁵ Biot L, Marcelis A, Devogelaer J-P, Manicourt 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.

За додатковою інформацією про препарат звертайтеся за адресою:

Представництво "Берлін-Хемі/А.Менаріні Україна ГмбХ" в Україні,  
02098, м. Київ, вул. Березняківська, 29, тел.: (044)494-33-88, факс: (044)494-33-89



**BERLIN-CHEMIE  
MENARINI**