

[illegible]



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.

ЗДОРОВЬЕ ЖЕНЩИНЫ 3 (139)/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

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 № 4 от 10.04.2019 г.

Подписано к печати 30.04.2019 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 3 (139)/2019

ДИСТАНЦИОННОЕ ОБУЧЕНИЕ

- Placenta praevia i Placenta accreta:**
сучасні методи діагностики і розродження
О.В. Голяновський, І.М. Іванкова,
Ю.В. Слободян8

АКТУАЛЬНЫЕ ТЕМЫ

- Пути улучшения репродуктивных исходов**
при применении ВРТ – современная
доказательная база и практическое значение.....15
- Форум Экспертов во вспомогательных**
репродуктивных технологиях стран СНГ
«Пути улучшения репродуктивных исходов
при ВРТ», 15–16 марта, г. Тбилиси
(Грузия) 18
- Changes in the function of the fetoplacental**
complex under the influence of the hepatitis
B virus
N.Y. Kurtash, L.V. Pakharensko 22
- Актуальні питання збереження**
репродуктивного здоров'я дівчат-підлітків
з вульвовагінальними інфекціями
Н.К. Сіліна, Г.М. Коваль, Т.А. Титова,
О.І. Погоріла, Т.М. Сіліна 25

В ПОМОЩЬ ПРАКТИЧЕСКОМУ ВРАЧУ

- Сучасні передумови до профілактики**
та лікування генетично зумовлених порушень
фолатного обміну у подружніх пар
з репродуктивними розладами в анамнезі
З.І. Россоха 31
- Відновлення репродуктивної функції жінок**
після органозберігальних операцій на яєчниках
А.В. Бойко 35
- Клінічний досвід в оптимізації репаративних**
процесів шийки матки після
деструктивно-хірургічних втручань
О.А. Таран, О.В. Булаченко, Д.Г. Коньков,
Т.В. Лобастова 38
- Особливості вагітності, пологів, стану плода**
та новонародженого у жінок з невиношуванням
в анамнезі (Ретроспективний аналіз)
Н.М. Гичка 44
- Роль лабораторних досліджень у діагностиці**
причин аномальних маткових кровотеч
О.А. Бурка, Т.М. Тутченко 49
- Особливості контрольованої стимуляції**
яєчників у поганих відповідачів
Г.В. Стрелко 53

Журнал «Здоровье женщины» индексируется и/или представлен здесь:

- «Библиометрика украинской науки»
- «Научная периодика Украины» (Национальной библиотеки Украины имени В.И. Вернадского)
- Google Scholar
- Copernicus International
- Science Index (eLIBRARY.RU)
- CrossRef (статьям журнала присваивается цифровой идентификатор объекта (DOI))
- INFOBASEINDEX
- ReaserchBib
- SIS
- Directory of Research Journals Indexing (DRJI)
- Open Academic Journals Index (OAJI)
- Bielefeld Academic Search Engine (BASE)
- International Innovative Journal Impact Factor (IIJIF)
- Hinari



ПОЛІЖИНАКС®

Ністатин, Неоміцин, Поліміксин В

Комбінація широкого спектра дії
для ефективного лікування вагініту*

3 активні речовини*

Ністатин
Неоміцин
Поліміксин В

Бактерії
Грам +

Гриби роду
Candida

Бактерії
Грам -



ПОЛІЖИНАКС

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



ПОЛІЖИНАКС ВІРГО

Для застосування у дитячій
гінекологічній практиці.

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

РП Поліжинакс №UA/101930/01 Наказ МОЗ 29.12.14 № 1019
РП Поліжинакс Вірго №UA/72540/01 Наказ МОЗ 07.08.14 №545

Лікування вагініту,
спричиненого чутливими
мікроорганізмами:*

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

Профілактика
інфекційних
ускладнень:*

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



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

* Інструкція для медичного застосування препарату "Поліжинакс" та "Поліжинакс Вірго".
Матеріал для розповсюдження в рамках спеціалізованих семінарів, конференцій, симпозіумів з медичної тематики та у спеціалізованих виданнях, призначених для медичних та фармацевтичних працівників.
Характеристики препарату дивіться на стор. 64

флебодіа 600МГ діосмін

Дві проблеми – одне рішення!



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

біль • тяжкість • трофічні розлади

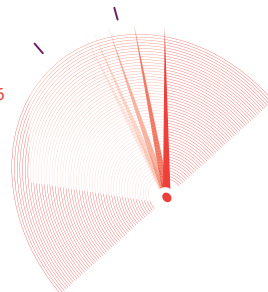
1 таблетка
на добу



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

біль • набряк • кровотеча

3 таблетки
на добу



Флеботонік та ангіопротектор³

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

Склад лікарського засобу: 1 таблетка містить діосмін, що відповідає діосміну безводного чистого 600 мг. Фармакотерапевтична група. Ангіопротектори. Капіляростабілізуючі засоби. Біофлавоноїди. Код АТС C05C A03. Показання для застосування: для полегшення симптомів, обумовлених лімфовенозною недостатністю, таких як відчуття тяжкості у нижніх кінцівках; біль, трофічні розлади; у комплексному лікуванні загострення геморою; як додатковий метод лікування підвищеної ламкості капілярів, порушення мікроциркуляції. Спосіб застосування та дози. Для перорального застосування. При хронічній лімфовенозній недостатності: 1 таблетка на день вранці перед сніданком. Тривалість курсу лікування визначає лікар залежно від перебігу захворювання. Тривалість лікування залежить від показань до застосування та від стадії захворювання. Середня тривалість лікування складає 2 місяці. При гострому геморої: 2-3 таблетки на день під час прийому їжі протягом 7 днів, у разі необхідності, лікування продовжують по 1 таблетці 1 раз на добу до 1 – 2 місяців. Якщо після лікування геморою залишилися симптоми захворювання, необхідно звернутися до проктолога для корекції лікування. Максимальна добова доза – 1800 мг (3 таблетки). Протипоказання. Підвищена чутливість до компонентів препарату, особливо у пацієнтів, схильних до алергічних реакцій на кошеніль червону А (Е 124). Препарат звичайно не рекомендується застосовувати у період годування груддю. Побічні ефекти. Можливі алергічні реакції, включаючи шкірні висипання, свербіж. Рідко можливі диспептичні розлади, головний біль.

Регістраційне посвідчення № UA/8590/01/01 Наказ Міністерства охорони здоров'я України 01.08.18 № 1422

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

СОДЕРЖАНИЕ 3 (139)/2019

АКУШЕРСТВО

Симптоматическая терапия вульварного и промежностного варикоза у беременных
О.В. Дженина, В.Ю. Богачев, В.Н. Лобанов, А.Л. Боданская 60

Гестаційний процес та пологова діяльність у вагітних з різними типами вегетативної регуляції
Р.Р. Ткачук 65

ГИНЕКОЛОГИЯ

Фитопрепараты в лечении гинекологических больных с выраженной масталгией
А.Г. Кедрова, С.А. Леваков..... 72

Особенности субъективных проявлений, стадийность неоплазии половых органов в постменопаузальный период
М.А. Гарашова 77

Порушення менструальної функції у жінок із дифузною дисплазією грудних залоз
Ю.П. Вдовиченко, С.Є. Гладенко 81

ЛЕКЦИИ И ОБЗОРЫ

Прогнозування прееклампсії (Огляд літератури)
Т.Г. Романенко, Т.М. Ігнатюк, О.М. Суліменко, Н.В. Єсип 87

Плацента як дзеркало вагітності (Огляд літератури)
А.А. Живецька-Денисова, І.І. Воробйова, В.Б. Ткаченко, Вол.В. Подольський, В.Г. Тиха..... 101

МЕЖДУНАРОДНЫЕ ПРОТОКОЛЫ

Цервікальна недостатність та цервікальний серкляж 107

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 залоз¹

усуває напругу і набряк
молочної залози²

зменшує рівень пролактину,
доведено плацебо-
контрольованими
дослідженнями³



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. Источник: данные MDM за 1-3 квартал 2017

2. Wuttke W. et al. Behandlung zyklusabhängiger Brustschmerzen mit einem Agnus castus haltigen Arzneimittel. Geburtshilfe und Frauenheilkunde 1997; 57, 569-574; Halaska et. al. Treatment of cyclical mastalgia with a solution containing a vitex Agnus castus extract: results of a placebo controlled double blind study. The breast 1999, 8, 175-181

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

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

Виробник: Біонорика (Німеччина).

Розкриваючи силу рослин

Запалення нирок? Цистит?

Канефрон® Н

німецька якість фітопрепарату

значний досвід призначень
різним віковим групам
та категоріям пацієнтів¹⁻³

потенціювання
протизапальної терапії⁴



Канефрон® Н. Таблетки, вкриті оболонкою: 1 таблетка містить порошок висушених лікарських рослин: трави золототисячнику 18 мг, кореня любистку 18 мг, листя розмарину 18 мг. **Краплі оральні:** 100 г крапель містять 29 г водно-спиритового 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 доказательству. 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 - Калвядз 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 3 (139)/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

OUR SUBSCRIPTION INDEX: 74598

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

Circulation – 5500 copies.

Periodicity – 10 issues per year. The journal is registered by
the State Committee of Information Policy, Television and
Radio Broadcasting. Certificate of registration of
KB №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 №4 from 10.04.2019.

Passed for printing 30.04.2019

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

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. Tsytkun

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

OUR SUBSCRIPTION INDEX: **74598**

TABLE OF CONTENTS №3 (139)/2019

DISTANCE LEARNING

Placenta praevia and Placenta accreta: modern methods of diagnosis and delivery O.V. Golianovskiy, I.M. Ivankova, Yu.V. Slobodian	8
--	---

TOPICAL ISSUES

Ways to improve reproductive outcomes with the use of ART – a modern evidence base and practical significance.....	15
Changes in the function of the fetoplacental complex under the influence of the hepatitis B virus N.Y. Kurtash, L.V. Pakharensky	22
Actual issues of preserving the reproductive health of teenage girls with vulvovaginal infections N.K. Silina, H.M. Koval, T.A. Titova, O.I. Pogorila, T.M. Silina.....	25

FOR PRACTICING PHYSICIANS

Modern preconditions for the prevention and treatment of genetically determined disturbances of folate exchange in marital couples with reproductive disorders Z. Rossokha.....	31
Restoration of reproductive function of women after organ-preserving operations on ovaries. A.V. Boyko	35
The clinical experience for optimizing the reparative processes of the cervix after destructive surgical interventions O.A. Taran, O.V. Bulavenko, D.G. Konkov, T.V. Lobastova.....	38
Features of pregnancy, delivery, the condition of the fetus and newborn in women with miscarriage in history (Retrospective analysis) N.M. Hychka	44

The role of laboratory tests in the evaluation of abnormal uterine bleeding causes O.A. Burka, T.M. Tutchenko	49
Features of controlled ovarian stimulation in poor responders patients G.V. Strelko.....	53

OBSTETRICS

Symptomatic therapy for vulvar and perineal varicosities in pregnant women O.V. Dzhenina, V.Yu. Bogachev, V.N. Lobanov, A.L. Bodanskaya	60
Gestational process and labour activity in women with different types of vegetative regulation R.R. Tkachuk.....	65

GYNECOLOGY

Herbal medicinal products in a treatment of mastalgia in gynecologic patients A.G. Kedrova, S.A. Levakov	72
Features of subjective manifestations, staging of neoplasia of the genitals in the postmenopausal period M.A. Garashova	77
Disturbances menstrual function at women with diffuse dysplasia of mammary glands Yu.P. Vdovichenko, S.E. Gladenko	81

LECTURES AND REVIEWS

Prediction preeclampsia T.G. Romanenko, T.M. Ignatyk, O.M. Sulimenko, N.V. Yesyp	87
Placenta – mirror of pregnancy (Literature review) A.A. Zhivetskaya-Denisova, I.I. Vorobyova, V.B. Tkachenko, V.V. Podolskiy, V.G. Tykha	101

INTERNATIONAL PROTOCOLS

Cervical Insufficiency and Cervical Cerclage	107
---	-----

Placenta praevia і Placenta accreta: сучасні методи діагностики і розродження

О.В. Голяновський, І.М. Іванкова, Ю.В. Слободян

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

У статті представлені дані останніх рандомізованих досліджень і опублікованих у 2018 році двох керівництв Королівського коледжу акушерів-гінекологів Великої Британії щодо епідеміології, факторів ризику, сучасних методів діагностики, алгоритмів розродження й інноваційних хірургічних методів допомоги у разі передлежання і прироснення плаценти (pl. praevia/accreta). З точки зору доказової медицини висвітлено актуальність проблеми стосовно антенатальної діагностики патології плацентації для прогнозування і профілактики життєво небезпечних геморагічних ускладнень. Наведено дані, що свідчать про необхідність мультидисциплінарного підходу до розродження вагітних у разі встановлення діагнозу *placenta percreta* з проведенням донного кесарева розтину і гістеректомії без спроби відділення плаценти. Надані останні дані будуть корисні для практикуючих акушерів-гінекологів з метою оптимального ведення і розродження вагітних з цією тяжкою акушерською патологією.

Ключові слова: передлежання плаценти, аномально інвазивна плацента, прироснення плаценти, *placenta accreta*, *placenta praevia*, *placenta increta/percreta*.

Епідеміологія

Частота аномального прикріплення плаценти становить 1–2% від загальної кількості кровотеч. Водночас патологія плацентації є однією з основних причин життєво небезпечних масивних кровотеч (45%), а 50% жінок з цією патологією потребують масивної інфузійно-трансфузійної терапії [1, 2, 4, 18].

Частота неправильної плацентації збільшилася у 10 разів за останні 20 років і тепер спостерігається у 9,3–10% жінок у поєднанні з *placenta praevia* і у 0,004% вагітних без передлежання плаценти, або від 1 на 533 до 1 на 7000 пологів [2, 7, 33].

Placenta praevia і *placenta accreta* пов'язані із високою захворюваністю та смертністю матерів і новонароджених. Частота випадків *placenta praevia* і *placenta accreta* останнім часом підвищилася і продовжує зростати через вищу частоту кесарева розтину, вік матерів та застосування допоміжних репродуктивних технологій (ДРТ). Це збільшує вимоги до ведення вагітності й пологів. Як у вагітних, породіль, так і у новонароджених найбільшу кількість ускладнень спостерігають, коли *placenta accreta/praevia* діагностують лише під час розродження!

Основним ускладненням патології плацентації є масивна кровотеча, яка виникає або перед пологами, або під час розродження і намагання відділити аномально інвазивну плаценту. Варіабельність крововтрати у таких випадках, за даними різних авторів, коливається від 1900,0 до 7800,0 мл. Кровотечі, що пов'язані з патологією плацентації, виникають раптово, призводять до масивної крововтрати і часто ускладнюються коагулопатичними порушеннями. Традиційно найбільш доступним, успішним та адекватним методом лікування у такій ситуації є проведення гістеректомії [6, 24, 29, 31].

Placenta praevia

Визначення місця локалізації плаценти є однією з перших цілей рутинного трансабдомінального акушерського ультразвукового дослідження (ТАУЗД) II триместра вагітності (18⁺–21⁺6 тижнів). За проведення трансабдомінально-

го УЗД *placenta praevia* визначають як плаценту, розміщену у нижньому сегменті матки, а ступінь передлежання оцінюють залежно від відстані між нижнім краєм плаценти та внутрішнім вічком шийки матки:

- ступінь I – *minor praevia* – нижній край плаценти знаходиться посередині нижнього сегмента матки;
- ступінь II – *marginal praevia* – нижній край плаценти сягає внутрішнього вічка;
- ступінь III – *partial praevia* – плацента частково перекриває внутрішнє вічко;
- ступінь IV – *complete praevia* – плацента перекриває внутрішнє вічко повністю.

Ступені I і II часто визначають як «несуттєве» передлежання плаценти, тоді як ступені III та IV належать до «суттєвого» передлежання. Нещодавно під час мультидисциплінарного семінару Американського інституту застосування ультразвуку в медицині (AIUM) було рекомендовано припинити використання термінів «*marginal praevia*» та «*partial praevia*». Це свідчить про те, що у тих випадках, коли плацента локалізується безпосередньо над внутрішнім вічком, рекомендується використовувати термін «*placenta praevia*». Отже, у клінічній практиці слід виділяти *повне, неповне передлежання плаценти* і *низьке прикріплення плаценти*.

У терміні вагітності, що перевищує 18 тиж, розміщення плаценти слід описувати як «низьке», якщо її край знаходиться на відстані менше 20 мм від внутрішнього вічка. Якщо край плаценти знаходиться на відстані 20 мм або більше від внутрішнього вічка за даними ТАУЗД або ТВУЗД, розміщення плаценти розцінюють як нормальне. Ця нова класифікація дозволяє краще визначати ризики перинатальних ускладнень, таких, як кровотеча в антенатальний період та масивна післяпологова кровотеча (ППК), і потенційно може сприяти поліпшенню акушерського менеджменту вагітної у випадку передлежання плаценти.

Якщо за рутинного другого УЗД (18–21 тиж) виявлено низьке розміщення плаценти (менше 20 мм від внутрішнього вічка) або діагностовано її передлежання (перекриття вічка частково чи повне), УЗД при подальшому спостереженні, включаючи ТВУЗД, рекомендують виконувати на 32-у тиждень вагітності, щоб виявити персистенцію передлежання або низьке розміщення плаценти [1, 2, 6, 7].

У безсимптомних жінок з персистенцією передлежання або низьким розміщенням плаценти, що виявлені на 32-у тиждень вагітності, рекомендується додаткове проведення ТВУЗД приблизно на 36-у тиждень вагітності, щоб мати аргументи при визначенні способу розродження. *Коротка за даними ТВУЗД шийка матки до 34 тиж вагітності збільшує ризик передчасних пологів та масивної кровотечі при кесареву розтині* [8, 9, 10].

Жінок з асимптомним передлежанням плаценти у III триместрі вагітності слід проконсультувати щодо ризику передчасних пологів і акушерських кровотеч, а догляд за нею має бути адаптований до її індивідуальних потреб з перебуванням в акушерському стаціонарі III рівня надання акушерської і неонатологічної допомоги.

Токоліз для жінок із симптомами передлежання або низького розміщення плаценти може бути застосований протягом 48 год, щоб забезпечити уведення кортикостеро-

ідів в антенатальний період. Якщо розродження терміново необхідне через показання з боку матері чи плода, пролонгування вагітності за допомогою токолізу застосовувати не слід [2,14 (дані 2018)].

Для жінок із симптомами передлежання або низького розміщення плаценти і вагінальними кровотечами в анамнезі або іншими супутніми факторами ризику передчасних пологів необхідно розглянути передчасне розродження у терміні 34^{+0} – 36^{+6} тижнів вагітності [1, 2].

Терміни розродження необхідно адаптувати відповідно до антенатальних симптомів, а для жінок з неускладненим передлежанням плаценти пологи слід планувати у термін від 36^{+0} до 37^{+0} тижнів вагітності [1, 2].

Для виконання кесарева розтину у жінок з передлежанням або низьким розміщенням плаценти безпечною і пов'язаною з низькими ризиками виникнення кровотечі вважають регіонарну анестезію порівняно із загальною. Жінок з переднім передлежанням або низьким розміщенням плаценти слід попередити про можливу необхідність переходу до загальної анестезії та отримати на це інформовану згоду [39–46].

Рівень доказовості 1-. Дані РДК, у якому порівнювали застосування регіонарної анестезії із загальною при виконанні кесарева розтину з приводу передлежання плаценти, включаючи пацієнток з *placenta accreta*, засвідчили, що потреби у переливанні крові (хоча ступінь крововтрати не оцінювали) є вищими у групі загальної анестезії [2].

Розродження. Слід розглянути можливість використання передопераційної та/або інтраопераційної ультрасонографії, щоб точно визначити локалізацію плаценти та оптимальне місце для здійснення розрізу матки під час кесарева розтину [6, 8, 15].

Якщо розріз матки здійснено крізь плаценту, слід негайно перетиснути пуповину після народження плода, щоб уникнути надмірної крововтрати у нього [2].

Якщо при застосуванні фармакологічних засобів не вдається досягти контролю кровотечі, слід якомога швидше розпочати внутрішньоматкову тампонаду та/або застосування хірургічних методів гемостазу. За можливості необхідно терміново застосовувати інтервенційні радіологічні техніки [55, 57, 59].

Виконання гістеректомії рекомендується, якщо консервативні медикаментозні та хірургічні втручання виявились не ефективними [12, 20, 27].

Placenta accreta

Placenta accreta – це гістопатологічний термін, який 1937 року дослідники F.C. Irving та A.T. Hertig [3] вперше визначили як «аномальне повне або часткове прикріплення плаценти до стінки матки, виявлене після народження немовляти». Проте автори не включили до дослідження випадки аномально інвазивної плацентації. Отже, їхній опис обмежувався аномальним прикріпленням плаценти. Сучасні патологи залежно від глибини інвазії плацентарних ворсин підрозділяють *placenta accreta* на [1, 2]:

- *Pl. creta* або *adherenta* (75,0%) – щільне прикріплення ворсин без досягнення децидуальної оболонки;
- *Pl. increta* (18,0%) – ворсини глибоко проникають у міометрій до серозної оболонки матки;
- *Pl. percreta* (7,0%) – плацентарні ворсини перфорують усю стінку матки, і плацента може вrostати у суміжні тазові органи, такі, як, наприклад, сечовий міхур.

Випадки *placenta accreta* також часто розподіляють на **тотальне, часткове чи вогнищеве (фокальне) прирощення** відповідно до кількості залучення плацентарної тканини. В одному й тому самому випадку можуть спільно існувати варіанти прирощення плаценти на різну глибину.

В останнє десятиліття навіть сам цей патологічний стан отримав багато різних назв, причому особливо популярною стала назва «патологічне прикріплення плаценти». Ця термінологія спочатку використовувалась у XIX столітті для опису клінічних ускладнень, пов'язаних із затримкою відділення плаценти. Використання такої термінології вводить в оману, оскільки «патологічне прикріплення» не охоплює інший кінець спектра, що відповідає випадкам аномальної інвазії плаценти (*increta* та *percreta*), а вони, зазвичай, мають найгірші клінічні наслідки. Для цього необхідно застосовувати термінологію, що об'єднала б як аномалії прикріплення, так і усі види інвазії прирослої плаценти. Отже, **термін *placenta accreta* узагальнює цілий спектр розладів: від аномального прикріплення до глибокої інвазії плацентарної тканини (*placenta accreta spectrum disorder* – PAS).**

У 90-і роки минулого століття смертність від *placenta percreta* сягала 7% від випадків материнської смертності. У більш пізніх дослідженнях великих серій випадків повідомлялося про зниження материнської смертності. Цей показник має покращитися завдяки скринінгу на патологічне прирощення плаценти у жінок групи високого ризику та плануванню пологів у спеціалізованих центрах.

Фактори ризику аномально інвазивної плаценти (Pl. accreta)

Основними факторами ризику розвитку різних видів *placenta accreta* є *pl. accreta/praevia* в анамнезі, кесарів розтин в анамнезі та інші оперативні втручання на матці, включаючи повторний кюретаж. Цей ризик зростає зі збільшенням числа кесаревих розтинів [30, 31, 32].

*Кесарів розтин асоціюється з підвищенням ризиком *placenta praevia* при наступних вагітностях. Цей ризик зростає зі збільшенням числа кесаревих розтинів. Застосування допоміжних репродуктивних технологій, трофобластичні хвороби в анамнезі та паління матерів підвищують ризик *placenta praevia/accreta* [16, 30].*

Рівень доказовості 2+. Усі епідеміологічні дослідження останніх двох десятиліть у всьому світі продемонстрували пряму асоціацію між збільшенням числа кесаревих розтинів і частотою виникнення різних видів *placenta accreta* (аномальне прикріплення чи інвазія плаценти) під час наступних вагітностей. Оглядове акушерське дослідження, проведене у Північній Європі 2016 року, встановило, що ризик інвазивної плацентації збільшується у сім разів після одного кесарева розтину в анамнезі.

Ультразвукові ознаки Pl. accreta (сіра шкала):

- Втрата анехогенної ретроплацентарної зони
- Наявність непостійної анехогенної ретроплацентарної зони
- Стоншення або відсутність гіперехогенної межі між маткою та сечовим міхуром
- Наявність локальних екзофітних мас, що проникають у сечовий міхур
- Патологічні плацентарні лакуни.

Доплерографічні ознаки Pl. accreta (кольоровий доплер):

- Дифузний або локальний лакунарний кровообіг
- Васкулярні озера з турбулентним кровообігом (пікова систолічна швидкість вище 15 см/с)
- Підвищена васкуляризація межі між маткою та сечовим міхуром
- Значне розширення судин надпериферійної субплацентарної зони.

Тримірний енергетичний доплер:

- Численні когерентні судини через товщу межі між маткою та сечовим міхуром (базальна площа)
- Підвищена васкуляризація (бокова площа)
- Нерозподілені котиледони та інтравільозний кровообіг, хаотичні гілки, обвідні судини (бокова площа).

Клініцисти мають знати, що діагностичне значення МРТ та ультразвукової візуалізації під час діагностики різних видів *placenta accreta* є аналогічним у випадку їхнього виконання досвідченими фахівцями [6, 7].

Рівень доказовості 2++. МРТ усе частіше використовують для пренатальної діагностики різних видів *placenta accreta*. Основними МРТ-ознаками *placenta accreta* є аномальне випинання матки, темні інтраплацентарні смуги на Т2-зважених зображеннях, неоднорідна інтенсивність сигналу у межах плаценти, дезорганізована васкуляризація плаценти та порушення у зоні між маткою і плацентою. Систематичний огляд виявив, що більшість досліджень мають невеликий розмір вибірки, і, отже, чутливість та специфічність МРТ під час діагностики *placenta accreta* коливаються у широких межах – від 75 до 100% та від 65 до 100% відповідно.

Антенатальна діагностика різних видів *placenta accreta* в антенатальний період має вирішальне значення при плануванні ведення вагітності та, як свідчать результати дослідження, відіграє роль у зменшенні материнської захворюваності і смертності [6, 7, 8].

Фахівці жіночих консультацій мають зважати на підвищений ризик *placenta accreta* за наявності в анамнезі кесарева розтину та «переднього» низького розміщення або патологічного прикріплення плаценти.

Рівень доказовості 4. Материнські ускладнення при різних видах *placenta accreta* насамперед є результатом масивної кровотечі. Середньозважена оцінка крововтрати у когорті пацієнток з *placenta accreta* коливається від 1900,0 до 7800,0 мл, а середня кількість доз перелитої крові дорівнює 5. Антенатальна діагностика *placenta accreta* знижує рівень крововтрати та материнську захворюваність під час пологів [57, 67, 68, 69].

Рівень доказовості 2+. Популяційні дослідження встановили, що різні види *placenta accreta* залишаються недіагностованими перед пологами у половині – двох третинах випадків. У дослідженні серії випадків зі спеціальних центрів приблизно одну третину випадків *placenta accreta* не було діагностовано під час вагітності.

Рівень доказовості 4. У жінок з різними видами *placenta accreta* часто виникає необхідність у догляді мультидисциплінарною командою у пологовому відділенні з можливістю проведення інтенсивної терапії матерів та новонароджених. Для надання такої допомоги необхідно встановити діагноз в антенатальний період.

Розродження жінок з діагнозом різних видів *placenta accreta* слід здійснювати на III рівні акушерсько-неонатологічної допомоги або у спеціалізованому центрі з логістичною підтримкою для негайного доступу до препаратів крові, відділення інтенсивної терапії дорослих пацієнтів та VITH із залученням міждисциплінарної команди, яка має досвід виконання складних операцій на тазових органах [11, 13, 17, 19].

Планування розродження жінок з різними видами *placenta accreta*

Так само, як і у випадках передлежання плаценти, слід визначати клінічні фактори для встановлення термінів призначення кортикостероїдів та оптимального гестаційного віку розродження жінок з різними видами *placenta accreta*.

Рівень доказовості 2+. Дані трьох нещодавно проведених в окремих установах ретроспективних когортних досліджень засвідчили, що у жінок з кесаревим розтином в анамнезі, з пренатальним діагнозом *placenta accreta* за відсутності факторів ризику передчасних пологів розродження безпечно планувати на 36–37-у тижні вагітності. Було встановлено, що ті вагітні, які не мали факторів ризику передчасних пологів, мали низький ризик незапланованого розродження до 36 тиж [10–12, 17].

Рівень доказовості 2+. Основним ризиком під час пологів, пов'язаним з *placenta accreta*, є масивна кровотеча та асоційовані з нею ускладнення, такі, як коагулопатія, мультисистемна органна недостатність та смерть. Багато жінок з *placenta accreta* потребують масивної трансфузійної терапії (8 або більше доз), а середня кількість тромбоцитів у них є нижчою порівняно з масивними ППК, що виникли з інших причин.

Згідно з попередньою версією рекомендацій, Національне агентство з безпеки пацієнтів у співпраці з RCOG та Королівським коледжем акушерок створили експертну робочу групу для розроблення алгоритму ведення пацієнток з *placenta accreta* [1, 2]. Було узгоджено шість елементів належного догляду. Після цього алгоритм медичного догляду було перевірено в шести відділеннях протягом п'ятимісячного пілотного періоду дослідження та встановлено, що він є як доступним, так і практично корисним. Контрольовані клінічні наслідки підтвердили високі показники захворюваності, пов'язані з цим станом.

Шість необхідних елементів для забезпечення належного догляду вагітних з діагностованою *pl. accreta*:

- консультант-акушер планує і безпосередньо контролює пологи;
- консультант-анестезіолог виконує планування та безпосередній контроль анестезії під час пологів;
- доступність крові і продуктів крові для трансфузії;
- участь міждисциплінарної команди в передопераційному плануванні;
- обговорення та узгодження, включаючи можливі втручання (такі, як гістеректомія, залишення плаценти *in situ*, застосування аутогемотрансфузії та інтервенційної радіології);
- локальна доступність відділення інтенсивної терапії і реанімації II рівня.

Рекомендації Американського коледжу акушерів-гінекологів (ACOG) наголошують, що для підвищення безпеки пацієнтів важливим є ведення пологів досвідченим акушерським колективом, до складу якого входить акушер-хірург разом з іншими хірургічними фахівцями, такими, як урологи, хірурги загальної практики та хірурги-гінекологи й онкологи, доступні за необхідності.

Методи як загальної, так і регіонарної анестезії продемонстрували безпечність при виконанні хірургічних процедур у разі наявності *pl. accreta*; рішення про використання певного типу анестезіологічної техніки необхідно приймати індивідуально.

Хірургічні підходи, які слід застосовувати для жінок з *placenta accreta*

Вибір хірургічної техніки залежить від локалізації плаценти з патологічним прирощенням, глибини її інвазії та поширенням у параметрії, що визначається за допомогою УЗД та/або МРТ перед розродженням, за візуальним оцінюванням матки у момент операції і клінічними симптомами, тобто наявністю або відсутністю кровотечі.

Слід віддати перевагу виконанню кесарева розтину з гістеректомією, коли плацента залишається *in situ*, над спробою відокремити її від стінки матки.

Хірургічні методи зі збереженням матки (метропластика) можуть застосовуватись лише хірургами, які працюють у командах і мають відповідні знання для ведення подібних випадків, після відповідної консультації пацієнток стосовно ризиків і з отриманням інформованої згоди [12, 27].

На сьогодні не існує достатньо даних, щоб рекомендувати рутинне застосування стентів сечоводів у випадку *placenta accreta*. Використання стентів може бути доцільним при інвазії плацентарної тканини у сечовий міхур [21, 24, 35, 36].

Рівень доказовості 2++. Так, за даними систематичного огляду та мета-аналізу (2017) діагностики та результатів

лікування *placenta accreta*, елективний або невідкладний кесарів розтин з гістеректомією виконували у 208 (89,7%) з 232 випадків [7].

Рівень доказовості 2++. Ретроспективне дослідження 57 випадків з підозрою на *placenta accreta* встановило суттєве скорочення захворюваності, якщо плацента залишалась на місці і було виконано елективну гістеректомію, порівняно з початковими спробами відділення плаценти. Спроба відділення плаценти підвищує ризик кровотечі й гістеректомії до 100% випадків.

Існують обмежені докази підтримки хірургічного втручання зі збереженням матки при *placenta accreta*; жінок необхідно поінформувати про високий ризик розвитку післяпологових та вторинних ускладнень, включаючи необхідність виконання вторинної гістеректомії [12].

Пропонують такі чотири варіанти хірургічного втручання у разі *pl. accreta* [1, 2]:

1. Первинна гістеректомія після вилучення плода, без спроби відділення плаценти.
2. Вилучення плода, не порушуючи плаценти; при ушиванні розрізу плацента залишається *in situ*.
3. Вилучення плода, не порушуючи плаценти, з подальшим частковим висіченням стінки матки (площа імплантатції плаценти) і ушиванням матки.
4. Вилучення плода, не порушуючи плаценти і залишаючи її *in situ*, з наступною елективною вторинною гістеректомією через 3–7 днів після первинної процедури.

Останні публікації стосуються проведених когортних досліджень, що описують використання *інтервенційної радіології* [57–60] для асистенції при хірургічному та консервативному менеджменті *placenta accreta* з різною успішністю. Основною метою цієї процедури є зменшення ризику інтраопераційної кровотечі під час кесарева розтину при антенатально діагностованих випадках *placenta accreta*. Було запропоновано різні комбінації, включаючи інтраопераційну емболізацію внутрішньої клубової артерії та/або післяопераційну емболізацію маткової та внутрішньої клубової артерії, або балонну оклюзію черевної аорти. Остання методика все частіше використовується в Китаї. Проте методологія цих досліджень дуже неоднорідна, без даних про діагностику різного ступеня інвазії ворсин хоріона та змінних пошкоджувальних факторів, таких, як плацентарна позиція та кількість кесаревих розтинів в анамнезі. Були також опубліковані невеликі когортні дослідження з використанням турнікетів (пристрій для перев'язування судин) та хірургічного перев'язування артерій.

Вичікувальна тактика (залишення плаценти *in situ*)

Виконання елективної перипартальної гістеректомії може бути неприйнятним для жінок, які бажать зберегти матку, або коли хірургічна команда вважає це втручання недоцільним. У таких випадках слід залишити плаценту *in situ* [76, 2].

Placenta praevia и Placenta accreta: современные методы диагностики и родоразрешения А.В. Голяновский, И.М. Иванкова, Ю.В. Слободян

В статье представлены данные последних рандомизированных исследований и опубликованных в 2018 году двух руководств Королевского колледжа акушеров-гинекологов Великобритании по эпидемиологии, факторам риска, современным методам диагностики, алгоритмам родоразрешения и инновационным хирургическим методам лечения при предлежании и приращении плаценты (*pl. praevia/accreta*). С точки зрения доказательной медицины освещена актуальность проблемы в аспекте антенатальной диагности-

ки. Коли плаценту залишають *in situ*, необхідно провести локальні заходи для забезпечення регулярного огляду, ультразвукового обстеження та доступу до надання невідкладної медичної допомоги, якщо жінка зазнає таких ускладнень, як кровотеча або інфекція [1, 2, 69].

За вичікувальної тактики не повинна застосовуватись ад'ювантна терапія метотрексатом, оскільки вона має непереконливі переваги і значні несприятливі наслідки [1, 76].

У випадку непередбачуваного діагнозу *placenta accreta*, який встановлюють після народження дитини, плаценту слід залишити *in situ* і здійснити екстрену гістеректомію.

ВИСНОВКИ

Передлежання плаценти:

- антенатальна діагностика передлежання та низького розміщення плаценти;
- виявлення та лікування анемії в антенатальний період;
- розробити та задокументувати відповідний план пологів, що включає встановлення ризиків та показань до гістеректомії і гемотрансфузії;
- залучення місцевого банку крові та гематолога до ведення жінок з передлежанням плаценти та атипичними антитілами;
- відповідальне матеріально-технічне забезпечення розродження;
- застосування сучасних хірургічних підходів;
- уведення стероїдів в антенатальний період між 34⁺⁰ та 35⁺⁶ тижнями вагітності;
- інформування жінок, які наполягають на виконанні кесарева розтину за немедичними показаннями, про ризик виникнення передлежання плаценти та *placenta accreta* та їхні наслідки при наступних пологах.

Різні види *placenta accreta*:

- УЗ-діагностика в антенатальний період з підтвердженням діагнозу після розродження;
- задокументувати відповідний антенатальний план пологів, що включає обговорення з жінками та їхніми партнерами ризиків і показань до гемотрансфузії та гістеректомії;
- урахування всіх елементів догляду, що перевіряються перед проведенням елективного хірургічного втручання у жінок з *placenta accreta*:
- консультант-акушер планує і безпосередньо контролює пологи;
- консультант-анестезіолог виконує планування та безпосередній контроль анестезії під час пологів;
- доступність консервованої крові і препаратів крові;
- забезпечення участі міждисциплінарної команди в перидопераційному плануванні;
- обговорення та узгодження, включаючи можливі втручання (такі, як гістеректомія, залишення плаценти *in situ*, застосування аутогемотрансфузії та інтервенційної радіології);
- локальна доступність відділення інтенсивної терапії і реанімації III рівня.

ки патології плацентации для прогнозування і профілактики жизнеугрожающих геморрагических осложнений. Приведены данные, свидетельствующие о необходимости мультидисциплинарного подхода к родоразрешению беременных в случае установления диагноза *placenta percreta* с проведением донного кесарева сечения и гистеректомии без попытки отделения плаценты.

Предоставленные последние данные будут полезны для практикующих акушеров-гинекологов с целью оптимального ведения и родоразрешения беременных с этой тяжелой акушерской патологией.

Ключевые слова: предлежание плаценты, аномально инвазивная плацента, приращение плаценты, *placenta accreta*, *placenta praevia*, *placenta increta/percreta*.

Placenta praevia and Placenta accreta: modern methods of diagnosis and delivery

O.V. Golanovskiy, I.M. Ivankova, Yu.V. Slobodian

The article presents data from recent randomized trials and published in 2018 two guidelines from the Royal College of Obstetricians and Gynecologists of Great Britain on epidemiology, risk factors, modern diagnostic methods, modern algorithms and innovative surgical methods in cases of placenta (pl. praevia/accreta). From the point of view of evidence-based medicine, the relevance of the problem in the

aspect of antenatal diagnosis of placental pathology for prediction and prevention of life-threatening hemorrhagic complications is highlighted. Data are presented indicating the need for a multidisciplinary approach to pregnancy in the case of diagnosis of placenta percreta with cesarean section and hysterectomy without attempting to separate the placenta. The given data will be useful for practitioners of obstetrician-gynecologists for the purpose of optimal management and delivery of pregnant women with this difficult obstetric pathology.

Key words: placenta previa, abnormal invasive placenta, placenta accreta, placenta accreta spectrum disorders, increta/percreta.

Сведения об авторах

Голяновский Олег Владимирович – Кафедра акушерства и гинекологии № 1 Национальной медицинской академии последипломного образования имени П.Л. Шупика, 04107, м. Киев, ул. Багговутовская, 1. E-mail: golyanovskiyoleg@yahoo.com

Иванкова Ирина Николаевна – Кафедра акушерства и гинекологии № 1 Национальной медицинской академии последипломного образования имени П.Л. Шупика, 04107, м. Киев, ул. Багговутовская, 1. E-mail: irina_ivankova@ukr.net

Слободян Юлия Васильевна – Кафедра акушерства и гинекологии № 1 Национальной медицинской академии последипломного образования имени П.Л. Шупика, 04107, м. Киев, ул. Багговутовская, 1; тел.: (044) 489-49-35. E-mail: slobodyaniuliia@gmail.com

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Allen L, Jauniaux E, Hobson S, Papillon-Smith J, Michael A. Belfort for the FIGO. Placenta Accreta Diagnosis and Management: Expert Consensus Panel. Int J Obstet Gynecol. 2018; Vol.140, 3; P. 281-290. <https://doi.org/10.1002/ijgo.12409>
- Placenta Praevia and Placenta Accreta: Diagnosis and Management (Green-top Guideline No. 27a); ERM Jauniaux Z, Alfirevic AG, Bhide MA, Belfort GJ, Burton SL, Collins S, Doman et al.; RCOG: 27/09/2018. <https://www.rcog.org.uk/en/guidelines-researchservices/guidelines/gtg27a/>.
- Irving FC, Hertig AT. A study of placenta accreta. Surg Gynec Obstet. 1937; 64: 178–200.
- Clausen, C, Lonn, L, Langhoff-Roos, J. Management of placenta percreta: A review of published cases. Acta Obstet Gynecol Scand. 2014; 93: 138–143.
- Amsalem, H, Kingdom, JC, Farine, D, et al. Planned caesarean hysterectomy versus "conserving" caesarean section in patients with placenta accreta. J Obstet Gynaecol Can. 2011; 33: 1005–1010.
- Jauniaux E, Collins, SL, Jurkovic, D, Burton, GJ. Accreta placental: A systematic review of prenatal ultrasound imaging and grading of villous invasiveness. Am J Obstet Gynecol. 2016; 215: 712–721.
- Jauniaux E, Bidhe, A. Prenatal ultrasound diagnosis and outcome of placenta previa accreta after caesarean delivery: A systematic review and meta-analysis. Am J Obstet Gynecol. 2017; 217: 27–36.
- Esakoff, TF, Handler, SJ, Granados, JM, Caughey, AB. PAMUS: Placenta accreta management across the United States. J Matern Fetal Neonatal Med. 2012; 25: 761–765.
- Jolley, JA, Nageotte, MP, Wing, DA, Shrivastava, V. Management of placenta accreta: A survey of Maternal-Fetal Medicine practitioners. J Matern Fetal Neonatal Med. 2012; 25: 756–760.
- Wright, JD, Silver, RM, Bonanno, C, et al. Practice patterns and knowledge of obstetricians and gynecologists regarding placenta accreta. J Matern Fetal Neonatal Med. 2013; 26: 1602–1609.
- Walker, MG, Allen, L, Windrim, RC, et al. Multidisciplinary management of invasive placenta previa. J Obstet Gynaecol Can. 2013; 35: 417–425.
- Grace Tan, SE, Jobling, TW, Wallace, EM, McNeillage, LJ, Manolitsas, T, Hodges, RJ. Surgical management of placenta accreta: A 10-year experience. Acta Obstet Gynecol Scand. 2013; 92: 445–450.
- Shamshirsaz, AA, Fox, KA, Salmarian, B, et al. Maternal morbidity in patients with morbidly adherent placenta treated with and without a standardized multidisciplinary approach. Am J Obstet Gynecol. 2015; 212: 218.e1–218.e9.
- Eller, AG, Porter, TF, Soisson, P, Silve, RM. Optimal management strategies for placenta accreta. BJOG. 2009; 116: 648–654.
- Warshak, CR, Ramos, GA, Eskander, R, et al. Effect of predelivery diagnosis in 99 consecutive cases of placenta accreta. Obstet Gynecol. 2010; 115: 65–69.
- Wright, JD, Pri-Paz, S, Herzog, TJ, et al. Predictors of massive blood loss in women with placenta accreta. Am J Obstet Gynecol. 2011; 205: 38.e1–38.e6.
- Al-Khan, A, Gupta, V, Illsley, NP, et al. Maternal and fetal outcomes in placenta accreta after institution of team-managed care. Reprod Sci. 2014; 21: 761.
- Seoud, MA, Nasr, R, Berjawi, GA, et al. Placenta accreta: Elective versus emergent delivery as a major predictor of blood loss. J Neonatal Perinatal Med. 2017; 10: 9–15.
- Eller, AG, Bennett, MA, Sharshiner, M, et al. Maternal morbidity in cases of placenta accreta managed by a multidisciplinary care team compared with standard obstetric care. Obstet Gynecol. 2011; 117: 331–337.
- Camuzcuoglu, A, Vural, M, Hilali, NG, et al. Surgical management of 58 patients with placenta praevia percreta. Wien Klin Wochenschr. 2016; 128: 360–366.
- Norris, BL, Everaert, W, Posma, E, et al. The urologist's role in multidisciplinary management of placenta percreta. BJU Int. 2016; 117: 961–965.
- Wright, JD, Herzog, TJ, Shah, M, et al. Regionalization of care for obstetric hemorrhage and its effect on maternal mortality. Obstet Gynecol. 2010; 115: 194–200.
- Brookfield, KF, Goodnough, LT, Lyell, DJ, Butwick, AJ. Perioperative and transfusion outcomes in women undergoing cesarean hysterectomy for abnormal placentation. Transfusion. 2014; 54: 1530–1536.
- Woldu, SL, Ordone, MA, Devin, PC, Wright, JD. Urologic considerations of placenta accreta: A contemporary tertiary care institutional experience. Urol Int. 2014; 93: 74–79.
- Smulian, JC, Pascual, AL, Hesham, H, et al. Invasive placental disease: The impact of a multi-disciplinary team approach to management. J Matern Fetal Neonatal Med. 2017; 30: 1423–1427.
- Silver, RM, Fox, KA, Barton, JR, et al. Center of excellence for placenta accreta. Am J Obstet Gynecol. 2015; 212: 561–568.
- Brennan, DJ, Schulze, B, Chetty, N, et al. Surgical management of abnormally invasive placenta: A retrospective cohort study demonstrating the benefits of a standardized operative approach. Acta Obstet Gynecol Scand. 2015; 94: 1380–1386.
- Green, L, Knight, M, Seeney, F, et al. The haematological features and transfusion management of women who required massive transfusion for major obstetric haemorrhage in the UK: A population based study. Br J Haematol. 2016; 172: 616–624.
- Shamshirsaz, AA, Fox, KA, Erfani, H, et al. Multidisciplinary team learn-
- ing in the management of the morbidly adherent placenta: Outcome improvements over time. Am J Obstet Gynecol. 2017; 216: 612.e1–612.e5.
- Bowman, ZS, Manuck, TA, Eller, AG, Simon, M, Silver, RM. Risk factors for unscheduled delivery in patients with placenta accreta. Am J Obstet Gynecol. 2014; 210: 241.e1–241.e6.
- Rac, MW, Wells, CE, Twickler, DM, Moschos, E, McIntire, DD, Dashe, JS. Placenta accreta and vaginal bleeding according to gestational age at delivery. Obstet Gynecol. 2015; 125: 808–813.
- Robinson, BK, Grobman, WA. Effectiveness of timing strategies for delivery of individuals with placenta previa and accreta. Obstet Gynecol. 2010; 116: 835–842.
- Breyman, C, Milman, N, Mezzacasa, A, Bernard, R, Dudenhausen, J; FER-ASAP Investigators. Ferric carboxymaltose vs. oral iron in the treatment of pregnant women with iron deficiency anemia: An international, open-label, randomized controlled trial (FER-ASAP). J Perinat Med. 2017; 45: 443–453.
- Wong, L, Smith, S, Gilstrap, M, et al. Safety and efficacy of rapid (1,000 mg in 1 hr) intravenous iron dextran for treatment of maternal iron deficient anemia of pregnancy. Am J Hematol. 2016; 91: 590–593.
- Tam Tam, KB, Dozier, J, Martin, JN. Approaches to reduce urinary tract injury during management of placenta accreta, increta, and percreta: A systematic review. J Matern Fetal Neonatal Med. 2012; 25: 329–334.
- Abbas, F, Talati, J, Wasti, S, Akra, S, Ghaffar, S, Qureshi, R. Placenta percreta with bladder invasion as a cause of life threatening hemorrhage. J Urol. 2000; 164: 1270–1274.
- Matsubara, S, Kuwata, T, Usui, R, et al. Important surgical measures and techniques at cesarean hysterectomy for placenta previa accreta. Acta Obstet Gynecol.

- col Scand. 2013; 92: 372–377.
38. Belfort, MA, Shamshirzad, AA, Fox, KA. A technique to positively identify the vaginal fornices during complicated postpartum hysterectomy. *Am J Obstet Gynecol*. 2017; 217: 222.e1–222.e3.
39. Iosco, A, Shatalin, D, Butwick, AJ, Ginosar, Y, Orbach-Zinger, S, Weiniger, CF. Israeli survey of anesthesia practice related to placenta previa and accreta. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2016; 60: 457–464.
40. Iwata, A, Murayama, Y, Itakura, A, Baba, K, Seki, H, Takeda, S. Limitations of internal iliac artery ligation for the reduction of intraoperative hemorrhage during cesarean hysterectomy in cases of placenta previa accreta. *J Obstet Gynaecol Res*. 2010; 36: 254–259.
41. Lilker, SJ, Meyer, RA, Downey, KN, Macarthur, AJ. Anesthetic considerations for placenta accreta. *Int J Obstet Anesth*. 2011; 20: 288–292.
42. Taylor, NJ, Russell, R. Anaesthesia for abnormally invasive placenta: A single-institution case series. *Int J Obstet Anesth*. 2017; 30: 10–15.
43. Munoz, LA, Mendoza, GJ, Gomez, M, Reyes, LE, Arevalo, JJ. Anesthetic management of placenta accreta in a low-resource setting: A case series. *Int J Obstet Anesth*. 2015; 24: 329–334.
44. Kocaoglu, N, Gunusen, I, Karaman, S, Ergenoglu, AM, Firat, V. Management of anesthesia for cesarean section in parturients with placenta previa with/without placenta accreta: A retrospective study. *Ginek Pol*. 2012; 83: 99–103.
45. Nguyen-Lu, N, Carvalho, JC, Kingdom, J, Windrim, R, Allen, L, Balki, M. Mode of anesthesia and clinical outcomes of patients undergoing Cesarean delivery for invasive placenta: A retrospective cohort study of 50 consecutive cases. *Can J Anaesth*. 2016; 63: 1233–1244.
46. Hong, JY, Jee, YS, Yoon, HJ, Kim, SM. Comparison of general and epidural anesthesia in elective cesarean section for placenta previa totalis: Maternal hemodynamics, blood loss and neonatal outcome. *Int J Obstet Anesth*. 2003; 12: 12–16.
47. Butwick, AJ, Carvalho, B, El-Sayed, YY. Risk factors for obstetric morbidity in patients with uterine atony undergoing cesarean delivery. *Br J Anaesth*. 2014; 113: 661–668.
48. Walker, MG, Pollard, L, Talati, C, et al. Obstetric and anaesthesia checklists for the management of morbidly adherent placenta. *J Obstet Gynaecol Can*. 2016; 38: 1015–1023.
49. WOMAN Trial Collaborators. Effect of early tranexamic acid administration on mortality, hysterectomy, and other morbidities in women with post-partum haemorrhage (WOMAN): An international, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2017; 389: 2105–2116.
50. Simonazzi, G, Bisulli, M, Saccone, G, Moro, E, Marshall, A, Berghella, V. Tranexamic acid for preventing postpartum blood loss after cesarean delivery: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2016; 95: 28–37.
51. Lakshmi, SD, Abraham, R. Role of prophylactic tranexamic acid in reducing blood loss during elective cesarean section: A randomized controlled study. *J Clin Diagn Res*. 2016; 10: 17–21.
52. Ray, I, Bhattacharya, R, Chakraborty, S, Bagchi, C, Mukhopadhyay, S. Role of Intravenous tranexamic acid on caesarean blood loss: A Prospective randomised study. *J Obstet Gynaecol India*. 2017; 66: 347–352.
53. Maged, AM, Helal, OM, Elsherbin, MM, et al. A randomized placebo-controlled trial of preoperative tranexamic acid among women undergoing elective cesarean delivery. *Int J Gynecol Obstet*. 2015; 131: 265–268.
54. Chou, MM, Kung, HF, Hwang, JI, Chen, WC, Tseng, JJ. Temporary prophylactic intravascular balloon occlusion of the common iliac arteries before cesarean hysterectomy for controlling operative blood loss in abnormal placentation. *Taiwan J Obstet Gynecol*. 2015; 54: 493–498.
55. Luo, F, Xie, L, Xie, P, Liu, S, Zhu, Y. Intraoperative aortic balloon occlusion in patients with placenta previa and/or placenta accreta: A retrospective study. *Taiwan J Obstet Gynecol*. 2017; 56: 147–152.
56. Takahashi, H, Ohkuchi, A, Usui, R, Suzuki, H, Baba, Y, Matsubara, S. Factors contributing to massive blood loss on peripartum hysterectomy for abnormally invasive placenta: Who bleeds more? *Obstet Gynecol Int*. 2016; 2016: 5349063.
57. Teixidor Vinas, M, Chandrarahan, E, Moneta, MV, Belli, AM. The role of interventional radiology in reducing haemorrhage and hysterectomy following caesarean section for morbidly adherent placenta. *Clin Radiol*. 2014; 69: e345–e351.
58. Ballas, J, Hull, AD, Saenz, C, et al. Preoperative intravascular balloon catheters and surgical outcomes in pregnancies complicated by placenta accreta: A management paradox. *Am J Obstet Gynecol*. 2012; 207: 216.e1–216.e5.
59. Cali, G, Forlani, F, Giambanco, L, et al. Prophylactic use of intravascular balloon catheters in women with placenta accreta, increta and percreta. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2014; 179: 36–41.
60. Carnevale, FC, Kondo, MM, Oliveira Sousa, W, et al. Perioperative temporary occlusion of the internal iliac arteries as prophylaxis in cesarean section at risk of hemorrhage in placenta accreta. *Cardiovasc Intervent Radiol*. 2011; 34: 758–764.
61. D'Souza, DL, Kingdom, JC, Amsalem, H, Beecroft, JR, Windrim, RC, Kachura, JR. Conservative management of invasive placenta using combined prophylactic internal iliac artery balloon occlusion and immediate postoperative uterine artery embolization. *Can Assoc Radiol*. 2015; 66: 179–184.
62. Duan, XH, Wang, YL, Han, XW, et al. Caesarean section combined with temporary aortic balloon occlusion followed by uterine artery embolisation for the management of placenta accreta. *Clin Radiol*. 2015; 70: 932–937.
63. Kidney, DD, Nguye, AM, Ahdoot, D, Bickmore, D, Deutsch, LS, Majors, C. Prophylactic perioperative hypogastric artery balloon occlusion in abnormal placentation. *Am J Roentgenol*. 2001; 176: 1521–1524.
64. Dubois, J, Garel, L, Grignon, A, Lema, M, Leduc, L. Placenta percreta: Balloon occlusion and embolization of the internal iliac arteries to reduce intraoperative blood losses. *Am J Obstet Gynecol*. 1997; 176: 723–726.
65. Minas, V, Gul, N, Shaw, E, Mwenenchanya, S. Prophylactic balloon occlusion of the common iliac arteries for the management of suspected placenta accreta/percreta: Conclusions from a short case series. *Arch Gynecol Obstet*. 2015; 291: 461–465.
66. Mok, M, Heidemann, B, Dundas, K, Gillespie, I, Clark, V. Interventional radiology in women with suspected placenta accreta undergoing caesarean section. *Int J Obstet Anesth*. 2008; 17: 255–261.
67. Panici, PB, Anceschi, M, Borgia, ML, et al. Intraoperative aorta balloon occlusion: Fertility preservation in patients with placenta previa accreta/increta. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2012; 25: 2512–2516.
68. Shih, JC, Liu, KL, Shyu, MK. Temporary balloon occlusion of the common iliac artery: New approach to bleeding control during cesarean hysterectomy for placenta percreta. *Am J Obstet Gynecol*. 2005; 193: 1756–1758.
69. Sivan, E, Spira, M, Achiron, R, et al. Prophylactic pelvic artery catheterization and embolization in women with placenta accreta: Can it prevent caesarean hysterectomy? *Am J Perinatol*. 2010; 27: 455–461.
70. Tan, CH, Tay, KH, Sheah, K, et al. Perioperative endovascular internal iliac artery occlusion balloon placement in management of placenta accreta. *Am J Roentgenol*. 2007; 189: 1158–1163.
71. Salim, R, Chulski, A, Romano, S, Garmi, G, Rudin, M, Shalev, E. Precaesarean prophylactic balloon catheters for suspected placenta accreta: A randomized controlled trial. *Obstet Gynecol*. 2015; 126: 1022–1028.
72. Bodner, LJ, Noshier, JL, Gribbin, C, Siegel, RL, Beale, S, Scorza, W. Balloon-assisted occlusion of the internal iliac arteries in patients with placenta accreta/percreta. *Cardiovasc Intervent Radiol*. 2006; 29: 354–361.
73. Shrivastava, V, Nageotte, M, Mayo, C, Haydo, M, Wing, D. Case-control comparison of cesarean hysterectomy with and without prophylactic placement of intravascular balloon catheters for placenta accreta. *Am J Obstet Gynecol*. 2007; 197: 402.e1–402.e5.
74. Levine, AB, Kuhlman, K, Bonn, J. Placenta accreta: Comparison of cases managed with and without pelvic artery balloon catheters. *J Matern Fetal Med*. 1999; 8: 173–176.
75. Clausen, C, Stensballe, J, Albrechtsen, CK, Hanse, MA, Lonn, L, Langhoff-Roos, J. Balloon occlusion of the internal iliac arteries in the multidisciplinary management of placenta percreta. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2013; 92: 386–391.
76. Sentilhes, L, Goffinet, F, Kayem, G. Management of placenta accreta. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2013; 92: 1125–1134.
77. Greenberg, JI, Suliman, A, Iranpou, P, Angle, N. Prophylactic balloon occlusion of the internal iliac arteries to treat abnormal placentation: A cautionary case. *Am J Obstet Gynecol*. 2007; 197: 470.e1–470.e4.
78. Sewell, MF, Rosenblum, D, Ehrenberg, H. Arterial embolus during common iliac balloon catheterization at cesarean hysterectomy. *Obstet Gynecol*. 2006; 108: 746–748.
79. Teare, J, Evans, E, Belli, A, Wendler, R. Sciatic nerve ischaemia after iliac artery occlusion balloon catheter placement for placenta percreta. *Int J Obstet Anesth*. 2014; 23: 178–181.
80. Choularas, S, Hickling, DJ, Tuck, JS. Thromboembolism of the leg following prophylactic balloon occlusion of the uterine arteries. *BJOG*. 2009; 116: 1278–1279.
81. Gagnon, J, Boucher, L, Kaufman, I, Brown, R, Moore, A. Iliac artery rupture related to balloon insertion for placenta accreta causing maternal hemorrhage and neonatal compromise. *Can J Anaesth*. 2013; 60: 1212–1217.
82. Bishop, S, Butler, K, Monaghan, S, Chan, K, Murphy, G, Edozie, L. Multiple complications following the use of prophylactic internal iliac artery balloon catheterisation in a patient with placenta percreta. *Int J Obstet Anesth*. 2011; 20: 70–73.
83. Matsueda, S, Hidaka, N, Kondo, Y, Fujiwara, A, Fukushima, K, Kato, K. External iliac artery thrombosis after common iliac artery balloon occlusion during cesarean hysterectomy for placenta accreta in cervico-isthmus pregnancy. *J Obstet Gynaecol Res*. 2015; 41: 1826–1830.
84. Dilauro, MD, Dason, S, Athreya, S. Prophylactic balloon occlusion of internal iliac arteries in women with placenta accreta: Literature review and analysis. *Clin Radiol*. 2012; 67: 515–520.
85. Neb, H, Zacharowski, K, Meybohm, P. Strategies to reduce blood product utilization in obstetric practice. *Curr Opin Anaesthesiol*. 2017; 30: 294–299.
86. McDonnell, NJ, Kennedy, D, Long, LJ, Gallagher-Swann, MC, Paech, MJ. The development and implementation of an obstetric cell salvage service. *Anaesth Intensive Care*. 2010; 38: 492–499.
87. Elagamy, A, Abdelaziz, A, Eliaithy, M. The use of cell salvage in women undergoing cesarean hysterectomy for abnormal

mal placentation. Int J Obstet Anesth. 2013; 22: 289–293.

88. Lew, E, Tagore, S. Implementation of an obstetric cell salvage service in a tertiary women's hospital. Singapore Med J. 2015; 56: 445–449.

89. Albright, CM, Rouse, DJ, Werner, EF. Cost savings of red cell salvage during cesarean delivery. Obstet Gynecol. 2014; 124: 690–696.

90. Esper, SA, Waters, JH. Intra-operative cell salvage: A fresh look at the indications

and contraindications. Blood Transfus. 2011; 9: 139–147.

91. Weiniger, CF, Kabiri, D, Ginosar, Y, Ezra, Y, Shachar, B, Lyell, DJ. Suspected placenta accreta and cesarean hysterectomy: Observational cohort utilizing an intra-operative decision strategy. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2016; 198: 56–61.

92. Belfort, MA, Shamshiraz, AA, Fox, K. Minimizing blood loss at cesarean-hysterectomy for placenta previa percreta. Am J Obstet Gynecol. 2017; 216: 78.e1–78.e2.

93. Rossetti, D, Vitale, SG, Bogani, G, Rapisarda, AM, Gulino, FA, Frigerio, L. Usefulness of vessel-sealing devices for peripartum hysterectomy: A retrospective cohort study. Updates Surg. 2015; 67: 301–304.

94. Arendas, K, Lortie, KJ Singh, SS. Delayed laparoscopic management of placenta increta. J Obstet Gynaecol Can. 2012; 34: 186–189.

95. Smith, DD, Perez-Delboy, A, Burke, WM, Tergas, AI. Buttock necrosis after

uterine artery embolization for delayed hysterectomy in placenta percreta. Case Rep Obstet Gynecol. 2016; 2016: 6921280.

96. Rupley, DM, Tergas, AI, Palmerola, KL, Burke, WM. Robotically assisted delayed total laparoscopic hysterectomy for placenta percreta. Gynecol Oncol Rep. 2016; 17: 53–55.

97. Skinner, BD, Golichowski, AM, Raff, GJ. Laparoscopic-assisted vaginal hysterectomy in a patient with placenta percreta. JSLS. 2012; 16: 143–147.

Стаття поступила в редакцію 22.04.2019

ТЕСТОВІ ЗАПИТАННЯ (одна або декілька правильних відповідей)

1. З чим пов'язано зростання частоти патології плацентізації за останні 10 років в Україні?

- ☐ Збільшення кількості пологів
- ☐ Зростання відсотку кесарева розтину
- ☐ Широке впровадження допоміжних репродуктивних технологій.

2. Скільки ступенів передлежання плаценти виділяють за останньою класифікацією?

- ☐ Три ступені
- ☐ П'ять ступенів
- ☐ Чотири ступені.

3. Яка варіабельність крововтрати за наявності pl. accreta?

- ☐ 1500,0–2000,0 мл
- ☐ 1900,0–7800,0 мл
- ☐ 2500,0–3500,0 мл.

4. За клінічною класифікацією передлежання плаценти виділяють:

- ☐ Повне, неповне передлежання; низьке прикріплення плаценти
- ☐ Центральне, крайове, бокове передлежання плаценти
- ☐ Центральне, неповне передлежання; низька плацентация.

5. З якого терміну вагітності можна встановити діагноз передлежання плаценти?

- ☐ 14–15 тиж
- ☐ Після 18 тиж
- ☐ 28–30 тиж.

6. Оптимальним терміном розродження вагітних з безсимптомним передлежанням плаценти є:

- ☐ 33–34 тиж
- ☐ 38–39 тиж
- ☐ 36–37 тиж.

7. Дефініція pl. accreta узагальнює таку патологію:

- ☐ Placenta adherenta, placenta increta, placenta percreta
- ☐ Аномально інвазивна плацента
- ☐ Pl. increta, pl. percreta.

8. Найбільш значущими предикторами placenta accreta є:

- ☐ Кесарів розтин в анамнезі
- ☐ Placenta praevia
- ☐ Застосування допоміжних репродуктивних технологій
- ☐ Екстрагенітальна патологія.

9. Діагноз аномально інвазивної плаценти антенатально найбільш точно встановлюють за допомогою:

- ☐ МРТ
- ☐ УЗД, доплерографії і МРТ
- ☐ УЗД
- ☐ Комп'ютерної томографії.

10. Якщо діагноз placenta percreta встановлено інтраопераційно (під час кесарева розтину), то ваші дії будуть наступними:

- ☐ Корпоральний кесарів розтин без спроби відділення плаценти з проведенням гістеректомії без придатків матки
- ☐ Кесарів розтин за стандартною методикою зі спробою відділення плаценти й намаганням проведення органозберігальної операції
- ☐ Корпоральний кесарів розтин без спроби відділення плаценти, залишення плаценти у матці й відтермінування виконання гістеректомії.

11. Який рівень надання акушерсько-неонатологічної допомоги у разі діагностування placenta percreta?

- ☐ III рівень надання допомоги мультидисциплінарною командою
- ☐ Можливе проведення кесарева розтину і гістеректомії на районному рівні
- ☐ Надання допомоги у спеціалізованих центрах.

12. Які інноваційні методи використовують з метою мінімізації ускладнень за антенатально встановленого діагнозу placenta percreta з можливим впровадженням у стінку сечового міхура?

- ☐ Стентування сечоводів до проведення кесарева розтину
- ☐ Балонна тимчасова оклюзія черевної аорти
- ☐ Емболізація або перев'язування внутрішніх клубових артерій
- ☐ Використання cell salvage
- ☐ Усе перераховане.

Пути улучшения репродуктивных исходов при применении ВРТ – современная доказательная база и практическое значение

В мировой медицинской практике проблема невынашивания беременности остается одной из наиболее актуальных. Частота этой патологии в популяции колеблется от 10 до 20%, а в группе беременных после циклов ВРТ достигает 30%, причем половина всех случаев приходится на срок гестации до 12 нед. Из числа гестагенных препаратов, разрешенных к применению при беременности, широко известен дидрогестерон. В странах СНГ препарат зарегистрирован для применения при угрожающем выкидыше и привычном невынашивании (на фоне установленного дефицита прогестерона), а также для лечения бесплодия, обусловленного недостаточностью лютеиновой фазы, в том числе с использованием методов ВРТ.

На сегодня ВРТ прочно заняли свое место в комплексе медицинского лечения бесплодия и пользуются все большей популярностью во врачебной практике. Поддержка лютеиновой фазы в циклах, независимо от применяемой методики, положительно влияет на эффективность программ ВРТ. Данный обзор посвящен международной исследовательской программе по изучению эффектов дидрогестерона – LOTUS, которая стала самым мощным из регистрационных исследований по применению гестагенов в поддержке лютеиновой фазы при применении ВРТ. Результаты исследований уровня доказательности А (Cochrane 2018) продемонстрировали лучшую эффективность дидрогестерона в отношении частоты наступления беременности и живорождения в сравнении с препаратами микронизированного вагинального прогестерона, что позволяет рекомендовать его в качестве нового стандарта, способного улучшить исходы беременностей при рациональном использовании в практической работе.

Ключевые слова: прогестерон, дидрогестерон, микронизированный прогестерон, невынашивание, вспомогательные репродуктивные технологии.

Вспомогательные репродуктивные технологии (ВРТ) сегодня – это уникальные методики лечения бесплодия, позволяющие обеспечить бесплодной паре долгожданную беременность и рождение здорового ребенка. Арсенал методов ВРТ велик и имеет тенденцию к постоянному совершенствованию, основанному на накоплении практического опыта и получении новых данных клинических исследований.

При применении ВРТ с использованием аналогов гонадотропин-рилизинг-гормона поддержка лютеиновой фазы (ЛФ), как правило, проводится рутинно с целью компенсации в лютеиновую фазу недостаточности прогестерона, вызванной стимуляцией яичников [1, 2]. Поддерживающую терапию прогестероном или человеческим хорионическим гонадотропином (ХГЧ) назначают часто, хотя по сравнению с терапией прогестероном применение ХГЧ ассоциировано с более высоким риском развития синдрома гиперстимуляции яичников [3]. Выводы, сделанные в систематическом обзоре, демонстрируют, что применение прогестагенов при ВРТ доказано влияет на увеличение частоты живорождений [3]. Прогестерон может применяться перорально, интравагинально, ректально, подкожно или внутримышечно, хотя

в большинстве центров ВРТ по всему миру распространен интравагинальный способ применения [4–6]. Действительно, пероральный прием препаратов микронизированного прогестерона ассоциирован с низкой биодоступностью (из-за мощного эффекта первого прохождения через печень), вызывает побочные эффекты, в частности сонливость [7], а ежедневные внутримышечные инъекции болезненны и могут привести к формированию локального абсцесса [8]. В то же время интравагинальное применение прогестерона может сопровождаться раздражением во влагалище, выделениями и влагалищными кровотечениями [8]. Следовательно, для поддержки лютеиновой фазы при ВРТ необходим эффективный препарат, с высоким профилем безопасности и переносимости, который будет удобен для применения и соответственно сопровождаться более высокой приверженностью пациенток к назначенной терапии (комплаентностью) и более высокой степенью их удовлетворенности лечением.

Дидрогестерон – широко известный пероральный ретро-прогестерон, зарегистрированный по таким акушерским показаниям, как угрожающий выкидыш и привычное невынашивание беременности (на фоне установленного дефицита прогестерона), а также лечение бесплодия, обусловленного недостаточностью ЛФ [9]. С 1960 г. дидрогестерон широко применяется во всем мире по различным показаниям. Имеются данные, что дидрогестерон принимали в общей сложности более 113 млн женщин разных стран, причем 20 млн из них принимали дидрогестерон во время беременности. Дидрогестерон, в отличие от микронизированных прогестеронов, обладает бóльшим сродством к прогестероновым рецепторам, более высокой биодоступностью и исключительно прогестагенной активностью, поэтому для стимуляции секреторной трансформации эндометрия он может применяться в более низких дозах [10]. Данные проспективных клинических исследований продемонстрировали, что для поддержки лютеиновой фазы при ВРТ эффективность низких доз перорального дидрогестерона сопоставима с эффективностью микронизированного вагинального прогестерона (МВП) в стандартной дозе. Кроме того, дидрогестерон не обладает сродством к андрогеновым, эстрогеновым, а также глюкокортикоидным или минералокортикоидным рецепторам [11], что говорит о более благоприятном профиле его безопасности и переносимости в период беременности в отношении как матери, так и плода [12]. Это подтверждают данные проспективных клинических исследований – пероральный дидрогестерон обладает такой же хорошей переносимостью, но при этом – более высокой, чем при применении МВП, степенью удовлетворенности пациенток своим лечением [3, 5, 7, 13, 14].

На сегодня в арсенале врача имеется большой выбор препаратов, обладающих прогестагенным действием, но все они различаются химической структурой и особенностями биологических эффектов. Критично важно, что в акушерской практике и репродуктологии разрешено применять лишь дидрогестерон и микронизированные прогестероны (их безопасность доказана при гестации и при применении репродуктивных технологий) [9].

Дискуссии ученых по поводу оптимального пути введения препаратов прогестерона для поддержки лютеиновой фазы ведутся более двух десятилетий. В литературных источниках имеются сведения об исследованиях, в которых сравнивали эффективность применения вагинальной и внутримышечной форм прогестерона. Тем не менее убедительных доказательств относительно преимуществ одной из них не получено. Так, в Кокрановском обзоре (Glujovsky D. et al., 2010) [16] были проанализированы результаты рандомизированных исследований эффективности вагинального или внутримышечного введения прогестерона при выполнении подготовки эндометрия к пересадке замороженных или донорских эмбрионов. В результате не было обнаружено статистически значимых различий в отношении частоты живорождения, частоты наступления беременности или частоты выкидыша. Следует отметить, что самое крупное из включенных в этот мета-анализ исследований насчитывало лишь 354 участницы; частота живорождений оценивалась только в одном испытании [16].

Противоречивые результаты были получены и в нескольких ретроспективных исследованиях, в которых сравнивали вагинальный и внутримышечный прогестерон при переносе криоконсервированных эмбрионов [7]. В ходе анализа исходов 194 циклов обнаружена более высокая частота живорождения при введении прогестерона внутримышечно один раз в 3 дня в дополнение к ежедневному вагинальному применению по сравнению с использованием только монотерапии препаратом прогестерона вагинально [17].

Несмотря на то что микронизированный прогестерон используется с 80-х годов XX столетия, вследствие его низкой и изменчивой биодоступности, вызывающей такие побочные эффекты, как сонливость, тошнота и головная боль, при пероральном приеме требуется применение высоких доз [6]. По этим причинам микронизированный прогестерон используется вагинально. Однако такой подход имеет недостатки: интравагинальный микронизированный прогестерон не может полностью абсорбироваться, может вызывать вагинальным кровотечением и вызывать местное раздражение [3, 19].

Менее удобен и внутримышечный путь введения прогестерона, так как требует помощи медперсонала. Кроме того, этот способ применения препарата связан с более частым развитием побочных эффектов, как системных, так и местных (аллергические реакции, болезненность, уплотнение или воспаление в месте инъекции). Поэтому, с точки зрения комплаенса, внутримышечное введение прогестерона также менее предпочтительно [15].

При выборе наиболее подходящего лекарственного препарата необходимо учитывать его прогестагенную активность, селективность, биодоступность и путь введения [20].

Селективность во многом обусловлена характером физико-химического взаимодействия препарата с клеточными рецепторами [21]. Принципиальное значение имеет высокая селективность вводимого извне гестагена в акушерстве, так как для сохранения беременности необходимо взаимодействие только с рецепторами прогестерона, только прогестагенный эффект и активация только определенной группы генов (≈ 1800). Применение неселективных гестагенов или высоких доз прогестерона (селективность теряется с повышением дозы!), метаболиты которых активируют эстрогеновые рецепторы, приводит к активации 2400 генов! Связывающая способность дидрогестерона (препарат Дуфастон®) к прогестероновым рецепторам в 1,5 раза выше, чем у микронизированного прогестерона, поэтому он может в минимальной терапевтической дозе обеспечить необходимые для сохранения беременности гестагенные и иммуномодулирующие эффекты [19].

Проанализировав результаты исследований, авторы Кокрановского обзора (van der Linden M. et al., 2012) пришли к

выводу о преимуществе дидрогестерона по сравнению с микронизированным прогестероном для поддержки ЛФ при использовании ВРТ [23]. С целью подтверждения этого вывода и внесения в инструкции показания к применению дидрогестерона для поддержки ЛФ при использовании ВРТ инициировано проведение двух регистрационных исследований III фазы – LOTUS I (дидрогестерон в сравнении с МВП в капсулах) и LOTUS II (дидрогестерон в сравнении с вагинальным гелем, содержащим 8% прогестерона) [24].

Результаты исследования LOTUS I. Международное рандомизированное двойное слепое, дважды затемненное в параллельных группах плацебо-контролируемое исследование LOTUS I было проведено в 38 медицинских центрах с августа 2013 по март 2016 г. [25]. В исследование LOTUS I были включены 1031 женщина репродуктивного возраста (от 18 до 42 лет) с диагностированным бесплодием, планирующих проведение ЭКО/ИКСИ. Участницы были рандомизированы на две группы: первая группа пациенток получала дидрогестерон (10 мг 3 раза в сутки перорально) и капсулы плацебо вагинально; вторая группа – микронизированный вагинальный прогестерон (200 мг 3 раза в сутки в капсулах) и плацебо в таблетках перорально. Прием препаратов начинали в день пункции яичников и извлечения ооцитов и продолжали до 12 нед гестации при условии положительного результата теста на беременность через 2 нед после переноса эмбрионов и при отсутствии выкидыша в дальнейшем [24].

Первостепенная задача исследования состояла в том, чтобы продемонстрировать, что дидрогестерон обладает не меньшей эффективностью (non-inferiority) по сравнению с МВП. Основным критерием достижения этой цели являлось наличие сердцебиений плода к 12-й неделе гестации (10-я неделя лечения) по данным трансвагинального УЗИ. Предел сопоставимой (не меньшей) эффективности, равный 10%, был выбран в соответствии с результатами регистрационных исследований препаратов, показанных для поддержки ЛФ при применении ВРТ.

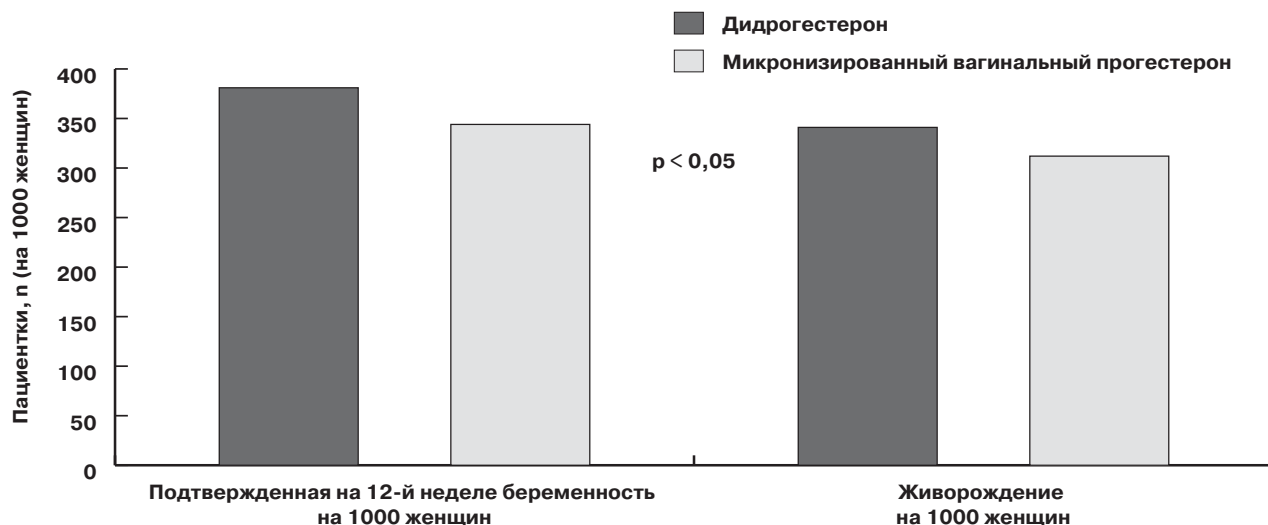
В соответствии с полученными результатами цель была достигнута – дидрогестерон по эффективности не только не уступал микронизированному прогестерону (частота наступления беременности составила 37,6 и 33,1% в группах дидрогестерона и МВП соответственно), но также в группе дидрогестерона отмечена более высокая (на 4,7%) частота развития беременности в сравнении с группой МВП [24].

Еще один важнейший показатель успешности ВРТ – частота живорождения – был также выше в группе дидрогестерона на 4,9% по сравнению с группой микронизированного прогестерона (соответственно 34,6 и 29,9%).

Оба исследуемые в этой программе препарата были сопоставимы по профилю безопасности. При определении общей частоты возникновения побочных эффектов в обеих группах также получены сопоставимые результаты: 56,0% в группе дидрогестерона и 54,0% – в группе микронизированного прогестерона [26].

Представляют интерес результаты данного исследования относительно состояния новорожденных. По результатам физикального обследования у большинства из них не наблюдалось отклонений от нормы. Частота развития, как минимум, одного серьезного нежелательного явления у новорожденных также была сопоставимой в обеих группах (4,2% в группе дидрогестерона и 5,7% в группе микронизированного прогестерона). Чаще всего наблюдалась недоношенность: семь случаев зафиксировано в группе дидрогестерона и девять – в группе МВП [26].

Основываясь на анализе аспектов безопасности, авторы данного исследования пришли к выводу, что на популяционном уровне профиль безопасности препаратов для матери и плода в двух группах сопоставим [24].



Сравнительная эффективность гестагенов в поддержке лютеиновой фазы при применении ВРТ

Адаптировано из C. Bloeker H и соавт. Fertility and Sterility, 2018

Результаты исследования LOTUS II. Многоцентровое рандомизированное открытое исследование III фазы с тестированием гипотезы сопоставимости препаратов LOTUS II проводилось в 37 центрах ВРТ в 10 странах мира в период с августа 2015 по май 2017 г. [27]. В общей сложности 1034 женщины репродуктивного возраста (от 18 до 42 лет), которым проводилось лечение бесплодия с применением ВРТ, были рандомизированы в группы: дидрогестерона ($n=520$) – 30 мг и 8% геля микронизированного вагинального прогестерона ($n=514$) – 90 мг в сутки для поддержки ЛФ при применении ВРТ. Первичным показателем эффективности было наличие сердцебиения плода на 12-й неделе беременности, подтвержденное при трансвагинальном ультразвуковом исследовании [27].

Согласно полученным результатам, частота развития беременности была сопоставима в обеих группах (38,7% (191/494) и 35,0% (171/489) в группах перорального дидрогестерона и геля МВП соответственно). Показатели живорождений в анализе полной выборки составили 34,4% (170/494) и 32,5% (159/489) в группе перорального дидрогестерона и геля МВП соответственно. В большинстве случаев при проведении физикального обследования новорожденных сразу после родов патологических отклонений не обнаруживали в обеих терапевтических группах (92,2 и 93,5% новорожденных в группах перорального дидрогестерона и геля МВП соответственно). Средняя масса тела новорожденных была схожей в двух терапевтических группах ($2,9 \pm 0,7$ кг и $3,0 \pm 0,7$ кг в группах перорального дидрогестерона и геля МВП соответственно). Рост, окружность головы и оценка по шкале Апгар также были сопоставимы в этих двух группах [27].

Таким образом, дидрогестерон хорошо переносился и имел схожий с гелем МВП профиль безопасности, однако применение дидрогестерона отличалось большей удовлет-

воренностью пациенток лечением. Терапия содержащим микронизированный прогестерон гелем в большей степени ассоциировалась с местным раздражением слизистой оболочки половых путей, вагинальными выделениями и кровотечением [28]. Кроме того, возраст матери, ВРТ-центр проведения исследования и день переноса эмбриона были независимыми значимыми предикторами для показателей эффективности. Не было выявлено значимого влияния лечения на частоту развития нежелательных явлений, относящихся к «врожденным, наследственным или генетическим нарушениям» [28].

Результаты программы LOTUS. Данные исследовательской программы LOTUS, включающие два рандомизированных исследования III фазы, указывают на достоверно более высокие показатели частоты продолжающейся беременности и частоты живорождения ($p < 0,05$) у женщин, получавших пероральный дидрогестерон для поддержки ЛФ в циклах ЭКО со свежими эмбрионами, по сравнению с женщинами из групп микронизированного вагинального прогестерона (рисунок).

При этом не выявлено значимых различий в частоте развития нежелательных явлений, относящихся к «врожденным, наследственным или генетическим нарушениям».

ВЫВОДЫ

На основании полученных сведений подходы к поддержке лютеиновой фазы при проведении программ ВРТ, в которых нуждаются примерно 1,6 млн женщин во всем мире, могут быть пересмотрены. Дидрогестерон может успешно заменить микронизированный прогестерон в качестве стандартной терапии для поддержки лютеиновой фазы в циклах ВРТ, в том числе принимая во внимание таблетированную форму выпуска как наиболее удобную.

Форум Экспертов во вспомогательных репродуктивных технологиях стран СНГ «Пути улучшения репродуктивных исходов при ВРТ», 15–16 марта, г. Тбилиси (Грузия)

15–16 марта 2019 года в г. Тбилиси (Грузия) состоялся Форум Экспертов во вспомогательных репродуктивных технологиях (ВРТ) стран СНГ «Пути улучшения репродуктивных исходов при ВРТ», в работе которого приняли участие ведущие специалисты-эксперты в области репродуктологии, акушерства и гинекологии Армении, Беларуси, Грузии, Казахстана, Узбекистана, Украины, Туркменистана. Итогом работы после обсуждения современных научных данных и обмена практическим опытом как репродуктологов, так и акушеров стала принятая «Резолюция СНГ Форума Экспертов во ВРТ» (Тбилиси, 15–16 марта 2019 г.):

1. ВРТ в странах СНГ являются востребованным и эффективным методом решения проблем бесплодия, количество циклов имеет тенденцию к росту во всех странах, показатели эффективности *Pregnancy rate* регулярно мониторируются и составляют 38,4% (среднее значение от представленных данных по странам), что соответствует международным стандартам.

2. ВРТ постоянно совершенствуются, применяется весь спектр методик, некоторые технологии являются уникальными научно-практическими достижениями мирового масштаба (пронуклеарный перенос), тенденции развития технологий соответствует мировым трендам (снижение количества переносимых эмбрионов, селекция эмбрионов, тенденция к увеличению доли циклов с замороженными эмбрионами, применение методик IMSI, PGD, PGS).

3. Поддержка лютеиновой фазы в циклах, независимо от применяемой методики, положительно влияет на эффективность программ ВРТ.

4. Программа исследований LOTUS является самым мощным из регистрационных исследований по применению гестагенов в поддержке лютеиновой фазы при ВРТ.

5. Дидрогестерон, согласно кумулятивным результатам программы исследований LOTUS, продемонстрировал лучшую эффективность в отношении частоты наступления беременности и живорождения в сравнении с препаратами вагинального микронизированного прогестерона.

6. Дидрогестерон хорошо переносился, нежелательные явления на фоне лечения соответствовали уже известному его профилю безопасности и переносимости, их количество

находилось в рамках ожидаемого для этой группы пациенток. Была отмечена более высокая приверженность пациенток терапии в группе дидрогестерона.

7. Собранные во время родов данные о безопасности новорожденных были схожими в обеих группах. Большинство новорожденных родились без выявленных во время медицинского осмотра патологий.

8. *Учитывая результаты исследований эффективности и безопасности применения дидрогестерона для поддержки лютеиновой фазы при ВРТ, а также регистрацию показаний в странах СНГ, рекомендация использования дидрогестерона как нового стандарта в поддержке лютеиновой фазы при ВРТ является обоснованной.*

9. Обсуждение вопросов преемственности репродуктологов и акушеров является важным в достижении общей цели – *home baby rate*.

10. Самые большие риски, ассоциированные с ВРТ, связаны с многоплодной беременностью. Увеличение частоты наступления многоплодной беременности при ВРТ приводит к рождению детей с низкой массой тела. Риск многоплодной беременности может быть уменьшен при переносе лишь одного селективного эмбриона.

11. Серьезными факторами риска являются: возраст матери, эндокринные расстройства, СПКЯ, субфертильность, стимуляция яичников и использование инвазивных процедур: ИКСИ, PGD и т.д.

12. Снижения частоты врожденных пороков развития плода при бесплодии в результате тяжелого мужского фактора можно добиться за счет инъекции спермиев с лучшей морфологией при помощи процедуры IMSI.

13. Показатель частоты угрозы выкидыша у пациенток после применения ВРТ увеличивается по сравнению со спонтанным зачатием.

14. *Обоснованно рекомендовать гестаген в поддержке лютеиновой фазы, который также доказано эффективен в отношении снижения риска угрозы выкидыша. Таким гестагеном является дидрогестерон, что подтверждается исследованиями уровня доказательности А (Систематический обзор Cochrane 2018) и рекомендациями экспертов ведущих международных медицинских научных сообществ (Европейский клуб гестагенов, 2015).*

Полумисков Вадим Евгеньевич	Врач-репродуктолог высшей категории, к.мед.н., медицинский директор клиники «Институт Репродуктивной Медицины», г. Алматы, Казахстан
Валиев Равиль Камильевич	Врач высшей категории, к.мед.н., главный врач Международного клинического центра репродуктологии «PERSONA», г. Алматы, Казахстан
Мустафин Рамиль Табрисович	Врач высшей категории, к.мед.н., медицинский директор клиники «Астана ЭКОЛАЙФ», г. Астана, Казахстан
Сармұлдаева Шолпан Куанышбековна	К.мед.н., доцент, зав.кафедрой акушерства и гинекологии КазМУНО, заместитель главного врача родильного дома «Ева», г. Алматы, Казахстан
Грищенко Ольга Валентиновна	Д.мед.н., профессор, зав.каф. перинатологии, акушерства и гинекологии ХМАПО (Харьковской медицинской академии последипломного образования), г. Харьков, Украина

АКТУАЛЬНЫЕ ТЕМЫ

Грищенко Николай Григорьевич	Д. мед. н., профессор, зав. кафедрой акушерства и гинекологии ХНУ им. В.Н. Каразина, директор Клиники репродуктивной медицины им. акад. В.И. Грищенко, г. Харьков, Украина
Зукин Валерий Дмитриевич	Вице-президент Украинской ассоциации репродуктивной медицины, член правления Европейского общества репродукции человека и эмбриологии (ESHRE), член Американской ассоциации репродуктивной медицины (ASRM), к.мед.н., г. Киев, Украина
Шемякина Наталья Николаевна	Заведующая родильным отделением родильного дома «Лелека», к.мед.н., г. Киев, Украина
Данкович Наталия Александровна	К.мед.н., доцент кафедры акушерства, гинекологии и репродуктологии НМАПО им. П.Л. Шупика, врач высшей категории, генеральный директор МЦ «Мати та дитина», д.мед.н., г. Киев, Украина
Зеленская Марина Владимировна	К.мед.н., доцент кафедры акушерства, гинекологии и репродуктологии НМАПО им. П.Л. Шупика, врач высшей категории, медицинский директор МЦ «Мати та дитина», г. Киев, Украина
Сиренко Вера Юрьевна	Гинеколог-эндокринолог, репродуктолог, заведующая отделом IVF IRM, к.мед.н., г. Киев, Украина
Тишкевич Олег Леонидович	Директор Центра вспомогательной репродукции «Эмбрио», акушер-гинеколог, репродуктолог, организатор здравоохранения, и.о. председателя правления Белорусского общественного медицинского объединения репродукции человека (БОМО Репродукции Человека), г. Минск, Беларусь (участвовал в митинге по вебекс связи)
Седракян Асмик Айрапетовна	Врач-репродуктолог, МЦ «Астхик», г. Ереван, Армения
Мкртчян Марина Яковлевна	К.мед.н., акушер-гинеколог, репродуктолог, клинический руководитель отделения репродуктологии МЦ «Астхик», г. Ереван, Армения
Максудова Мухайё Мансуровна	Центр здоровья женщин, акушер-гинеколог-репродуктолог, член ассоциации Акушеров-гинекологов Узбекистана, соискатель уч. степени к.мед.н. на базе кафедры Акушерства-гинекологии РНИЦАГ, член рабочей группы при Олий Мажлис и МинЗдрав по проекту закона об охране репродуктивного здоровья граждан, г. Ташкент, Узбекистан
Юлдашева Сурая Зарифовна	Врач акушер-гинеколог высшей категории, репродуктолог «Fertility connected», член Европейской ассоциации репродукции человека ESHRE, член российской ассоциации репродукции человека (РАРЧ), г. Ташкент, Узбекистан
Таганова Оразтач Тагановна	Акушер-гинеколог, репродуктолог. Дирекция международных Медицинских центров, международный центр «Эне Мяхри», г. Ашхабад, Туркменистан
Антелава Тамара Зурабовна	Д. мед. н., Эксперт Здравоохранения Грузии, Координатор акушерско-гинекологического направления, профессор кафедры Гинекологии ТМУ, г. Тбилиси, Грузия
Хонелидзе Наталья Лериевна	Клиника оплодотворения и репродуктивного здоровья «In vitro», клинический директор, профессор, Президент Ассоциации оплодотворения и репродуктивной медицины IN VITRO, г. Тбилиси, Грузия
Андгуладзе София Георгиевна	Licensing and PermiT Compliance Coordinator/ Gynecologist, г. Тбилиси, Грузия
Гвенетадзе Арсен Мурадович	Директор репродуктивной клиники им. З. Сабахтарашвили, профессор, Президент ассоциации RPL в Грузии, г. Тбилиси, Грузия
Немсадзе Мамука Шакроевич	Руководитель акушерско-гинекологической службы в Клинической больнице № 5, г. Тбилиси, Грузия
Даварашвили Давид Ильич	Клинический директор DDC, Доктор Медицины, г. Тбилиси, Грузия
Кристесашвили Джанара Ильинишна	Центр репродуктивной медицины «Универси», заместитель директора, профессор, кафедра акушерства-гинекологии-репродуктологии, медицинский факультет ТГУ им.И.Джавахишвили. Вице-президент Грузинской Ассоциации репродуктивного здоровья, г. Тбилиси, Грузия

Шляхи поліпшення репродуктивних результатів при застосуванні ДРТ – сучасна доказова база і практичне значення

У світовій медичній практиці проблема невиношування вагітності залишається однією з найбільш актуальних. Частота цієї патології у популяції коливається від 10 до 20%, а в групі вагітних після циклів ДРТ досягає 30%, причому половина всіх випадків припадає на термін гестації до 12 тиж. З числа гестагенних препаратів, дозволених до застосування під час вагітності, широко відомий дидрогестерон. У країнах СНД препарат зареєстрований для застосування при загрозовому викидні та звичному невиношуванні (на тлі встановленого дефіциту прогестерону), а також для лікування безплідності, зумовленої недостатністю лютеїнової фази, у тому числі з використанням методів ДРТ.

На сьогодні ДРТ міцно посіли своє місце у комплексі медичного лікування безплідності і користуються все більшою популярністю у лікарській практиці. Підтримання лютеїнової фази у циклах, незалежно від застосовуваної методики, позитивно впливає на ефективність програм ДРТ. Даний огляд присвячений міжнародній дослідницькій програмі з вивчення ефектів дидрогестерону – LOTUS, яка стала найпотужнішим з реєстраційних досліджень щодо застосування гестагенів у підтриманні лютеїнової фази при застосуванні ДРТ. Результати досліджень рівня доказовості А (Cochrane 2018) продемонстрували кращу ефективність дидрогестерону щодо частоти настання вагітності і живонародження порівняно з препаратами мікронізованого вагінального прогестерону, що дозволяє рекомендувати його у якості нового стандарту, здатного поліпшити результати вагітностей у разі раціонального використання у практичній роботі.

Ключові слова: прогестерон, дидрогестерон, мікронізований прогестерон, невиношування, допоміжні репродуктивні технології.

Ways to improve reproductive outcomes with the use of ART – a modern evidence base and practical significance

In the world of medical practice, the problem of miscarriage remains one of the most pressing. The frequency of this pathology in the population ranges from 10 to 20%, and in the group of pregnant women after ART reaches 30%, with half of all cases occurring during the gestation period up to 12 weeks. Among the gestagen drugs approved for use during pregnancy, didrogestrone is widely known. In the CIS countries, the drug was registered with a threatening miscarriage and habitual miscarriage (against the background of an established progesterone deficiency), as well as in the treatment of infertility due to insufficiency of the luteal phase, including using methods of ART.

Currently, ART has firmly taken its place in the complex medical treatment of infertility and is becoming increasingly popular in medical practice. Support for the luteal phase in cycles, regardless of the method used, has a positive effect on the effectiveness of ART. This review is devoted to the international research program on the study of the effects of didrogestrone – LOTUS, which has become the most powerful of the registration studies on the use of gestagens in supporting the luteal phase in ART. The results of studies of the level of evidence A (Cochrane 2018) demonstrated the best efficacy of didrogestrone in relation to the incidence of pregnancy and live birth compared to vaginal micronized progesterone, which made it possible to recommend it as a new standard that can improve the outcome of pregnancy with rational use in practice.

Key words: progesterone, dydrogestrone, micronized progesterone, miscarriage, assisted reproductive technologies.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

- Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. 2008. Progesterone supplementation during the luteal phase and in early pregnancy in the treatment of infertility: an educational bulletin. *Fertil Steril*. 90:150-153.
- Palomba S, Santagni S, La Sala GB. 2015. Progesterone administration for luteal phase deficiency in human reproduction: an old or new issue? *J Ovarian Res*. 8:77.
- Van der Linden M, Buckingham K, Farquhar C, Kremer JA, Metwally M. 2015. Luteal phase support for assisted reproduction cycles. *Cochrane Database Syst Rev*. 7:CD009154.
- Vaisbuch E, Leong M, Shoham Z. 2012. Progesterone support in IVF: is evidence-based medicine translated to clinical practice? A world-wide web-based survey. *Reprod Biomed Online*. 25:139-145.
- Fadi Ghazi Mirza, Ameet Patki, Claire Pexman-Fieth. 2016. Применение дидрогестерона на ранних сроках беременности (оригинальный перевод). *Репродуктивная эндокринология*. 4(30):46-55.
- Бизадзе ВО, Акиншина СВ, Хизроева ДХ, Макашария НА, Стулева НС, Машкова ТМ. 2014. Патогенетическое обоснование применения натурального прогестерона в акушерской практике. *Акушерство, гинекология и репродукция*. 2:79-88.
- Shapiro D, Boostanfar R, Silverberg K, Yanushpolsky EH. 2014. Examining the evidence: progesterone supplementation during fresh and frozen embryo transfer. *Reprod Biomed Online*. 29:1-14.
- Ghanem ME, Al-Boghdady LA. 2012. Luteal Phase Support in ART: an Update. <http://cdn.intechopen.com/pdfs-wm/41085.pdf> (21 October 2016, date last accessed).
- Симоновская ХЮ, Алеев ИА; под ред. Радзинского ВЕ. 2015. Невынашивание беременности: доказательная база дидрогестерона. *Новости доказательной медицины дидрогестерона по профилактике и лечению невынашивания беременности. Информационное письмо*. М.: Редакция журнала Status Praesens. 24.
- Schindler AE. 2009. Progestational effects of dydrogestrone in vitro, in vivo and on the human endometrium. *Maturitas*. 65:3-11.
- Schindler AE, Campagnoli C, Druckmann R, Huber J, Pasqualini JR, Schweppe KW, Thijssen JH. 2008. Classification and pharmacology of progestins. *Maturitas*. 61:171-180.
- Mirza FG, Patki A, Pexman-Fieth C. 2016. Dydrogestrone use in early pregnancy. *Gynecol Endocrinol*. 32:97-106.
- Tomic V, Tomic J, Klacik DZ, Kasum M, Kuna K. 2015. Oral dydrogestrone versus vaginal progesterone gel in the luteal phase support: randomized controlled trial. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 186:49-53.
- Saharkhiz N, Zamaniyan M, Salehpour S, Zadehmodarres S, Hoseini S, Cheraghi L, Seif S, Baheiraei N. 2016. A comparative study of dydrogestrone and micronized progesterone for luteal phase support during in vitro fertilization (IVF) cycles. *Gynecol Endocrinol*. 32:213-217.
- Зайченко АВ. 2015. Фармакология прогестинов: что нового? (Доклад на Конференции «Современные подходы к терапии невынашивания беременности», 14 апреля 2015 года, г. Минск. Медицинские новости. Хроника. 4:43-45.
- Glujovsky D, Pesce R, Fiszbajn G. et al. 2010. Endometrial preparation for women undergoing embryo transfer with frozen embryos or embryos derived from donor oocytes. *Cochrane Database Syst Rev*. Jan 20; (1): CD006359.
- Devine K, Richter KS, Widra E A. 2018. Vitified blastocyst transfer cycles with the use of only vaginal progesterone replacement with Endometrin have inferior ongoing pregnancy rates: results from the planned interim analysis of a three-arm randomized controlled noninferiority trial. *Fertility and Sterility*. 109(2):266-275.
- Devine K, Bishop LA, Richter KS, Patounakis G, Andriani L, Moon K. 2017. Diminished ovarian reserve as measured by means of baseline follicle-stimulation hormone and antral follicle count is not associated with pregnancy loss in younger in vitro fertilization patients. *Fertil Steril*. 108(6):980-987.
- Ших ЕВ. 2010. Клинико-фармакологические аспекты применения дидрогестерона для сохранения беременности. *Акушерство, гинекология, репродукция*. 2:6-9.
- Schindler AE, Carp H, Druckmann R et al. 2015. European Progestin Club Guidelines for prevention and treatment of threatened or recurrent (habitual) miscarriage with progestogens. *Gynecol. Endocrinol*. 15:1-3. [PMID: 25976550].
- Торшин ИЮ, Громова ОА. 2012. Экспертный анализ данных в молекулярной фармакологии. М.: МЦНМО: 747.
- Howard Carp. 2015. Обзор клинических исследований применения дидрогестерона при привычном невынашивании беременности / адаптировано Шурыпак СА. *Здоровье женщины*. 4(100):80-86.
- Van der Linden M, Buckingham K, Farquhar C et al. 2012. Luteal phase support for assisted reproduction cycles. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. Issue 8. Art. No.: CD009154.
- Поддержка лютеиновой фазы в циклах ВРТ: доказательная база эффективности дидрогестерона. Репринт (В. Лисица). 2018. Медицинские аспекты здоровья женщины. 4 (117):2-7.
- A Multicenter Study Comparing the Efficacy, Safety and Tolerability of Oral Dydrogestrone 30 mg Daily Versus Intravaginal Micronized Progesterone Capsules 600 mg Daily for Luteal Support in In-Vitro Fertilization (Lotus I). - URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01850030?term=LOTUS+I&rank=1>.
- Tournaye H, Sukhikh G, Kahler E, Griesinger G. 2017. A Phase III randomized controlled trial comparing the efficacy, safety and tolerability of oral dydrogestrone versus micronized vaginal progesterone for luteal support in in vitro fertilization. *Hum. Reprod.*:1-9.
- Griesinger G, Blockeel C, Сухих ГТ, Patki A, Dhorepatil B, Yang DZ, Chen ZJ, Kahler E, Pexman-Fieth C, Tournaye H. 2018. Пероральный дидрогестерон в сравнении с интравагинальным гелем микронызированной прогестерона для поддержки лютеиновой фазы при проведении ЭКО: рандомизированное клиническое исследование. *Human Reproduction*: 1-10, doi:10.1093/humrep/dey306
- Griesinger G, Blockeel C, Kahler E, Pexman-Fieth C. 2018. Use of oral dydrogestrone for luteal phase support in fresh IVF an increase in live birth rate: an integrated individual patient data analysis of the LOTUS phase III trial program. *ASRM Abstracts. Fertility and Sterility*. 110(4):90.

Матеріал підготовлений Е.Н. Гончук по заказу ООО «Абботт Україна»

Статья поступила в редакцию 09.04.2019

Дуфастон®

дидрогестерон

БУДУЩЕЕ СТАНДАРТОВ В ПОДДЕРЖКЕ ЛЮТЕИНОВОЙ ФАЗЫ ПРИ ВРТ^{1,2}

Дуфастон® повышал частоту
наступления беременности[§]
и живорождения*

в сравнении с микронизированным
прогестероном³

№1
БРЕНД В МИРЕ
для терапии прогестероновой
недостаточности⁴



§ подтвержденную на 12 нед беременности

* на 4,7% и 4,9% соответственно в исследовании меньшей эффективности
ЛФ- лютеиновая фаза; ВРТ- вспомогательные репродуктивные технологии

Краткая информация о препарате Дуфастон®.

Регистрационное удостоверение МЗ Украины: UA/3074/01/01 от 16.08.2017, действительно бессрочно. **Состав.** 1 таблетка содержит 10 мг дидрогестерона. **Лекарственная форма.** Таблетки, покрытые пленочной оболочкой. **Показания.** Нерегулярные менструальные циклы; эндометриоз; дисменорея; бесплодие, вызванное лютеиновой недостаточностью; поддержка лютеиновой фазы при использовании вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ); угрожающий и привычный выкидыш, связанный с прогестероновой недостаточностью. Дуфастон® можно применять как циклическое дополнение к терапии эстрогенами у женщин с интактной маткой: для предупреждения гиперплазии эндометрия в период менопаузы; при дисфункциональных маточных кровотечениях; при вторичной аменорее. **Противопоказания.** Неподтвержденное, вазгинальное кровотечение; имеющиеся серьезные заболевания печени в прошлом, в случае, если показатели функции печени не нормализовались; следует учитывать противопоказания для эстрогенов, при их применении в сочетании с прогестенами, такими как дидрогестерон; установленная повышенная чувствительность к активному веществу или к любому другому компоненту препарата; установленные или подозреваемые прогестагензависимые новообразования (например менингиома). Лечение с целью поддержки лютеиновой фазы при применении вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) следует прекратить, если диагностирован аборт/выкидыш. **Способ применения и дозы.** **Нерегулярные менструальные циклы.** Длина цикла 28 дней может быть достигнута путем назначения 1 таблетки Дуфастон® в сутки с 11-го по 25-й день цикла. **Эндометриоз.** От 1 до 3 таблеток Дуфастон® в сутки с 5-го по 25-й день цикла или непрерывно в течение всего цикла. Дозы, кратные 10 мг в сутки, следует распределить равномерно в течение суток. Рекомендуется назначить высшую дозу на начальном этапе лечения. **Дисменорея.** От 1 до 2 таблеток Дуфастон® в сутки с 5-го по 25-й день цикла. Дозы, кратные 10 мг в сутки, следует распределить равномерно в течение суток. Рекомендуется назначить высшую дозу на начальном этапе лечения. **Бесплодие, вызванное лютеиновой недостаточностью.** 1 таблетка Дуфастон® в сутки с 14-го по 25-й день цикла. Это лечение следует продолжить в течение минимум 6 последовательных циклов. Рекомендуется продолжить лечение в течение первых месяцев беременности в тех же дозах, как и для привычного аборта. **Поддержка лютеиновой фазы при применении вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ)** 1 таблетка Дуфастон® 3 раза в день (30 мг в сутки). Лечение начинают со дня забора ооцитов и продолжают в течение 10 недель, если беременность подтверждается. **Угроза аборта.** Начальная доза: 4 таблетки Дуфастон® сразу, затем по 1 таблетке Дуфастон® каждые 8 часов. Дозы, кратные 10 мг в сутки, следует равномерно распределить в течение суток. Рекомендуется назначить высшую дозу на начальном этапе лечения. Если симптомы не исчезают или вновь появляются во время лечения, дозу необходимо увеличить на 1 таблетку Дуфастон® каждые 8 часов. После того, как симптомы исчезают, эффективную дозу необходимо сохранять в течение одной недели, после чего ее можно постепенно уменьшить. Если симптомы появляются снова, лечение должно быть немедленно возобновлено с дозированной, которая оказалась эффективной. **Привычный аборт.** Лечение необходимо начать до зачатия. 1 таблетка Дуфастон® в сутки до 20-й недели беременности, после чего можно постепенно снижать дозу. Если симптомы угрозы прерывания беременности появляются во время лечения, лечение следует продолжить, как это описано в случае угрозы аборта. **Дисфункциональные маточные кровотечения.** 2 таблетки Дуфастон® в сутки в течение 5-7 дней в сочетании с эстрогеном. Через несколько дней после окончания такого лечения появится кровотечение отмены. С целью профилактики кровотечения Дуфастон® назначать по 1 таблетке в сутки с 11-го по 25-й день цикла. В случае кистозной геморрагической метроррапии назначать 1 таблетку Дуфастон® в сутки с 11-го по 25-й день цикла. В некоторых случаях может оказаться необходимым назначение эстрогена в течение первой половины цикла. Через несколько дней после прекращения такого лечения появится кровотечение отмены. Такое лечение следует продолжить в течение нескольких циклов. **Вторичная аменорея.** Для лечения одновременно необходимо назначить эстроген. Эстроген назначить с 1-го по 25-й день цикла, с 11-го по 25-й день в сочетании с 1 таблеткой Дуфастон® в сутки. Для создания предположительно для последующих циклов терапии начинать на 5-й день после начала кровотечения путем назначения эстрогенов (с 5-го по 25-й день). Дуфастон® 10 мг назначать с 11-го по 25-й день. **Для предупреждения гиперплазии эндометрия в период менопаузы.** В течение каждого 28-дневного цикла терапии эстрогенами принимать только эстроген в течение первых 14 дней, и в течение последующих 14 дней принимать 1 или 2 таблетки, содержащие 10 мг дидрогестерона, дополнительно к терапии эстрогенами. В случае дозирования 10 мг дидрогестерона 2 раза в сутки прием таблеток следует распределить в течение суток. Кровотечение отмены обычно возникает при применении дидрогестерона. **Побочные реакции.** При применении дидрогестерона в клинических исследованиях по показаниям без лечения эстрогенами чаще всего сообщалось о следующих побочных реакциях: мигрень/головная боль, тошнота, менструальные расстройства и боль/чувствительность молочных желез*. Полный перечень побочных реакций представлен в инструкции для медицинского применения лекарственного средства Дуфастон® от 20.09.2017. **Применение в период беременности или кормления грудью.** Дидрогестерон можно применять в период беременности по четким показаниям. Не следует принимать Дуфастон® в период кормления грудью. **Дети.** Из-за отсутствия данных о безопасности и эффективности применения Дуфастон® детям не рекомендуется назначать препарат этой категории пациентов. **Особенности применения.** В случае привычного или угрожающего аборта необходимо определить и проверить в период лечения жизнеспособность плода, чтобы убедиться, что беременность продолжается и эмбрион живой. Если любое из указанных ниже нарушений возникает впервые или ухудшается во время применения препарата, должен быть рассмотрен вопрос о прекращении лечения: чрезвычайно сильная головная боль, мигрень или симптомы, которые могут указывать на ишемию головного мозга; значительное повышение артериального давления; возникновение венозной тромбоэмболии. **Упаковка.** По 14, или 20, или 28 таблеток в блистере; по 1 блистеру в картонной коробке. **Категория отпуска.** По рецепту. Полная информация о препарате находится в инструкции по медицинскому применению лекарственного средства Дуфастон® от 20.09.2017.

Для публикации в специализированных изданиях, предназначенных для медицинских и фармацевтических работников, медицинских учреждений.

1. Griesinger G., Fertility and Sterility® Vol. 109, No. 5, May 2018, 2. Инструкция по медицинскому применению препарата Дуфастон®, 3. H. Tourayne H., Hum Reprod 2017; 32 (5): 1019–1027, 4. Internal calculations by Abbott based on IQVIA Database, Analytics Link MAT12 2017.

**Женщина
ПРЕЖДЕ ВСЕГО**

За дополнительной информацией Вы можете обратиться
в представительство компании «Абботт Лабораториз ГмБх» в Украине:
01010, Киев, ул.Московская 32/2, 7 этаж, тел. +380444986080, факс: +380444986081

Abbott
UADUSTO180177

Changes in the function of the fetoplacental complex under the influence of the hepatitis B virus

N. Y. Kurtash, L. V. Pakharenko

SHEE «Ivano-Frankivsk National Medical University»

The leading clinical syndrome in pregnant women with HBV-infection is placental dysfunction, which is due to morphological and functional changes in the placenta and manifests itself as a violation of the state of the fetus and its development.

The objective: of the study was to eliminate perinatal and obstetric complications in pregnant women with HBV-infection based on the detection of echoscopic deviations of the fetoplacental complex.

Materials and methods. 228 women were examined in the period of 30–34 weeks of gestation: the basic group (146 pregnant women with HBV-infection) and the control group (82 pregnant women without HBV-infection).

Results. The most common symptom of ultrasound in pregnant women with hepatitis B was thickening myometrium, as changes in the thickness and structure of the placenta. It is necessary to note the presence of low attachment of the placenta in women with HBV-infection. In women of the basic group, asymmetric form of the fetal growth retardation was diagnosed in $21,23 \pm 3,38\%$ women of the basic group, subcompensated respiratory movements – $34,93 \pm 3,95\%$ and subcompensated fetal activity – $41,10 \pm 4,07\%$, as well as a violation of fetal tones – $30,14 \pm 3,80\%$, with a reliability of $p < 0,05$ compared with the control group. In the presence of HBV-infection, ultrasound changes were particularly demonstrative from such indicators as premature placenta maturation to grade 1 – in $37,57 \pm 4,01\%$; myometrium pathology in the placental zone – $44,52 \pm 4,11\%$; the combination of thinning or thickening with premature ripening – $47,26 \pm 4,13\%$; polyhydramnios – $52,74 \pm 4,13\%$ and oligohydramnios – $25,34 \pm 3,60\%$ ($p < 0,05$).

Conclusion. Thus, placental dysfunction in pregnant women with HBV-infection develops under the influence of various factors, the leading of which is the virus of hepatitis B.

Key words: hepatitis B, HBV-infection, pregnancy, placenta.

Recently, the number of pregnant women with HBV-infection has increased significantly, including Ukraine. Increasing the frequency of HBsAg detection in pregnant women is a particular concern for obstetricians and the infectious diseases doctors, primarily due to significant adverse affects the course of pregnancy, childbirth, perinatal loss, and vertical transmission of hepatitis B pathogen from mother to child [3, 4, 5, 6]. According to the clinical orders of the Ministry of Health of Ukraine, pregnant women are screened for the detection of HBsAg, but those with positive results are often limited to measures aimed at preventing the vertical transmission of the virus, and do not pay sufficient attention to the evaluation of the violation of the function of the fetoplacental complex. More attention is paid to laboratory monitoring of liver function, but critically evaluation of the function of the placenta is not checked enough. In such pregnant women, in addition to changes in the hepatobiliary system, there are violations of the functions of the fetoplacental complex [1].

The leading clinical syndrome is placental dysfunction, which is due to morphological and functional changes in the placenta, manifests itself as a violation of the state of the fetus and its de-

velopment. The problem of placental dysfunction, which is based on the violation of compensatory and adaptive mechanisms, is relevant, due to its negative influence on the fetus and the numerous complications of childbirth, high perinatal mortality and the presence of neuro-psychiatric disorders in children [2].

An urgent method for evaluating the work of the fetoplacental complex remains an ultrasound examination. In this regard, it is possible to assume a significant frequency of changes in the hormonal function of the fetoplacental complex of this contingent in pregnant women and the deviation in echoscope research, which will enable to identify and develop the algorithms for effective diagnosis and prevention of complications.

The objective: of the study was to eliminate perinatal and obstetric complications in pregnant women with HBV-infection based on the detection of echoscopic deviations of the fetoplacental complex.

MATERIALS AND METHODS

228 women were examined in the period of 30–34 weeks of gestation. The basic group consisted of 146 pregnant women with HBV-infection, and 82 pregnant women with negative markers of viral hepatitis B were included in the control group. HBV-infection was diagnosed in laboratory conditions using the immune-enzyme method, the pregnant women with positive HBsAg formed basic group. All women in the basic group were consulted by the infectious disease doctor and they did not need antiviral therapy. Clinical examination was carried out on the basis of Ivano-Frankivsk Clinical Maternity Hospital (Ivano-Frankivsk, Ukraine).

For the study of the functional state of the fetoplacental complex, the main functional indicators were assessed: clinical (uterine and fetal growth dynamics), echographic (main fetal size, placental status and amount of amniotic fluid). Echoscopic examination of the fetus and placenta was performed on a VOLUSON 730 EXPERT device in real time.

Criteria for the inclusion of pregnant women in the study were: history of HIV-infection, verified by the detection of specific markers of HBV infection (the positive HBsAg), absence of other diseases of the hepatobiliary system. All women with HBV-infection were consulted by an infectious disease doctor and they did not need antiviral therapy and had a negative result of the polymerase chain reaction to the subject of DNA detection of the hepatitis B virus.

Computer programs based on Microsoft Excel (calculation of relative values, their errors, t-test) were developed. Part of the tasks was calculated using licensed statistical packages of Microsoft Excel, including descriptive statistics programs. The reliability of the obtained indicators was confirmed by calculating the error ($\pm m$) for the relative values of the well-known formula. The probability of the difference in the data in the comparable groups, taking into account the large number of observations and the proximity as a result of this to the normal distribution, was proved on the basis of the calculation of the coefficient t (Student) and the determination of the accuracy error-free prediction table (p). The difference was considered to be significant at $p < 0.05$.

Table 1

Parameters of ultrasound examination in pregnant women of both groups, abs., (M±m) %

Indicator of ultrasound examination	Basic group (n=146)	Control group (n=82)
Hypertonus of myometrium	46 (31,51±3,84) *	-
Localization of the placenta:		
– on the anterior wall	34 (23,29±3,50)	22 (26,83±4,89)
– on the posterior wall	97 (66,44±3,91)	45 (54,88±5,50)
– laterally	-	5 (6,10±2,64)
– near the fundus	15 (10,27±2,51)	10 (12,20±3,61)
Low placentation	42 (28,77±3,75)*	3 (3,66±2,07)
Placental thickness:		
– normal indicators	91 (62,33±4,01) *	72 (87,80±3,61)
– more than normal indicators	10 (6,85±2,09)	5 (6,10±2,64)
– less than normal indicators	45 (30,82±3,82)*	5 (6,10±2,64)
Changes in placental structure	32 (21,92±3,42)*	5 (6,10±2,64)

Note: * – probability of the difference of indicator relative to control group (p<0,05).

Table 2

Echography of the placenta and volume of amniotic fluid in 30-34 weeks of pregnancy, abs., (M±m) %

Indicator of ultrasound examination	Basic group (n=146)	Control group (n=82)
The structure of the placenta:		
– maturation is ahead of I degree gestational age	55 (37,57±4,01) *	-
– pathology of myometrium in the zone of placentation	65 (44,52±4,11) *	-
– a combination of thinning or thickening with premature maturation	69 (47,26±4,13) *	-
Volume of amniotic fluid:		
– polyhydramnios	77 (52,74±4,13) *	3 (3,66±2,07)
– oligohydramnios	37 (25,34±3,60) *	-

Note: * – probability of the difference of indicator relative to control group (p<0,05).

RESULTS OF THE RESEARCH AND THEIR DISCUSSION

The results of clinical observations of the complicated pregnancy, childbirth, and postpartum period in women with HBV infection, raise the question of possible mechanisms for influencing the viral infection to the state of the fetoplacental complex. The diversity of the functions of the placenta and their disorders in the etiopathogenesis of many pathological conditions of the fetus and infant has led to the study of the physical parameters of the placenta, which was detected by ultrasound scanning.

Determination of localization of the placenta in the uterine cavity in women of the basic group did not reveal any significant differences in the location of the placenta in comparison with controls. Indirect signs of placental insufficiency may be the thickness of the placenta, which is detected by ultrasound examination. We have noted the decrease in the thickness of the placenta in each fifth case with viral hepatitis in the history, which is much more frequent than in the control group. Reducing the thickness of the placenta can be explained, first, by the presence of placental retardation, more pronounced changes in blood circulation, violation of trophic functions and hypoxia, which is observed in pregnant women with HBV-infection.

The most common symptom of ultrasound in pregnant women with hepatitis B was thickening of myometrium, as changes in the thickness and structure of the placenta. It is necessary to note about the early formation of hypotension, which was confirmed by the presence of low attachment of the placenta in women with HBV-infection (Table 1).

Functional evaluation of the fetal condition was carried out according to the following parameters: fetometry of the fetus, the nature of respiratory movements, motor activity and fetal tone.

In the 30–34 weeks of pregnancy in women of the control group, changes in the echographic parameters of the functional state of the fetus were absent. In contrast, in patients with vi-

ral hepatitis B, they were characterized by significant disorders. Thus, asymmetric form of the fetal growth retardation was diagnosed in 31 (21,23±3,38%) women of the basic group, subcompensated respiratory movements – 51 (34,93±3,95%) and subcompensated fetal activity – 60 (41,10±4,07%), as well as a violation of fetal tones – 44 (30,14±3,80%), with a reliability of p<0.05 compared with the control group. Prognostically very unfavorable was the presence in rare cases of decompensated forms of respiratory movements and motor activity of the fetus.

As is known, the indirect sign of placental dysfunction is the thickness of the placenta, which is detected by ultrasound. The reduction in the thickness of the placenta was noted by us in every third case of viral hepatitis in the history, which is much more frequent than in the control group. The decrease in the thickness of the placenta was explained by the presence of placental retardation, more pronounced changes in blood circulation, violation of trophic functions and hypoxia, which is observed in pregnant women with HBV-infection.

When evaluating the echographic indicators of the placenta and volume of amniotic fluid in 30–34 weeks, changes in the control group were absent. In the presence of HBV infection, ultrasound changes were particularly demonstrative from such indicators as premature placenta maturation to grade 1 – in 37,57±4,01%; myometrium pathology in the placental zone – 44,52±4,11%; the combination of thinning or thickening with premature ripening – 47,26±4,13%; polyhydramnios – 52,74±4,13% and oligohydramnios – 25,34±3,60%.

In the presence of viral hepatitis, echographic signs of compensated and subcompensated placental insufficiency were much more frequent, and the decompensated form was diagnosed only in 8 (5,48±1,88%) pregnant women.

As the results of clinical trials performed in pregnant women with hepatitis B virus are often marked placental dysfunction markers, their timely diagnosis will allow to begin adequate

treatment and prevent the development of obstetric and perinatal complications.

CONCLUSIONS

Thus, placental dysfunction in pregnant women with HBV-

Изменения функции фетоплацентарного комплекса под влиянием вируса гепатита В Н.Я. Курташ, Л.В. Пахаренко

Ведущим клиническим синдромом у беременных с HBV-инфекцией является дисфункция плаценты, которая обусловлена морфофункциональными изменениями в плаценте и проявляется нарушением состояния плода и его развития.

Цель исследования: диагностика перинатальных и акушерских осложнений у беременных с HBV-инфекцией на основе выявления эхокопических отклонений фетоплацентарного комплекса.

Материалы и методы. Было обследовано 228 женщин в 30–34 нед беременности: основная группа – 146 беременных с HBV-инфекцией и контрольная группа – 82 беременные без HBV-инфекции.

Результаты. Наиболее частым симптомом при проведении УЗИ у беременных с гепатитом В было утолщение миометрия, а также изменение толщины и структуры плаценты. Необходимо отметить наличие низкой плацентации у женщин с HBV-инфекцией. У женщин основной группы асимметричную форму задержки развития плода диагностировано у $21,23 \pm 3,38\%$, субкомпенсированные дыхательные движения – у $34,93 \pm 3,95\%$, субкомпенсированную активность плода – у $41,10 \pm 4,07\%$, а также нарушение его тонуса – у $30,14 \pm 3,80\%$ с достоверностью $p < 0,05$ по сравнению с контрольной группой. При наличии HBV-инфекции ультразвуковые изменения были особенно показательными: преждевременное созревание плаценты 1-й степени выявлено у $37,57 \pm 4,01\%$; патологию миометрия в плацентарной зоне – у $44,52 \pm 4,11\%$; сочетание истончения или утолщения с преждевременным созреванием – у $47,26 \pm 4,13\%$; многоводие – у $52,74 \pm 4,13\%$ и маловодие – у $25,34 \pm 3,60\%$ ($p < 0,05$).

Заключение. Таким образом, дисфункция плаценты, обнаруженная у беременных с HBV-инфекцией, развивается под влиянием различных факторов, основным из которых является вирус гепатита В.

Ключевые слова: гепатит В, HBV-инфекция, беременность, плацента.

infection develops under the influence of various factors, the leading of which is the viral infection with hepatitis B. The results should be taken into account when developing an algorithm for diagnosis, treatment and prophylactic measures in pregnant women with HBV-infection.

Зміни функції фетоплацентарного комплексу під впливом вірусу гепатиту В Н.Я. Курташ, Л.В. Пахаренко

Провідним клінічним синдромом у вагітних з HBV-інфекцією є плацентарна дисфункція, яка зумовлена морфологічними і функціональними змінами плаценти і проявляється порушенням стану плода і його розвитку.

Мета дослідження: діагностика перинатальних та акушерських ускладнень у вагітних з HBV-інфекцією на підставі виявлення ехокопичних відхилень фетоплацентарного комплексу.

Матеріали та методи. Було обстежено 228 жінок у 30–34 тиж вагітності: основна група – 146 вагітних з HBV-інфекцією та контрольна група – 82 вагітні без HBV-інфекції.

Результати. Найбільш поширеним ультразвуковим симптомом у вагітних з гепатитом В було потовщення міометрія, зміни товщини і структури плаценти. Необхідно відзначити наявність низького прикріплення плаценти у жінок з HBV-інфекцією. У жінок основної групи асиметричну форму затримки розвитку плода діагностовано у $21,23 \pm 3,38\%$, субкомпенсовані дихальні рухи – у $34,93 \pm 3,95\%$, субкомпенсовану активність плода – у $41,10 \pm 4,07\%$, а також порушення його тонусу – у $30,14 \pm 3,80\%$ за достовірності $p < 0,05$ порівняно з контрольною групою. За наявності інфекції HBV зміни ультразвукової картини були особливо показовими: дострокове дозрівання плаценти 1-го ступеня виявлено у $37,57 \pm 4,01\%$; патологію міометрія у плацентарній зоні – у $44,52 \pm 4,11\%$; поєднання стоншення або потовщення з передчасним дозріванням – у $47,26 \pm 4,13\%$; багатоводдя – у $52,74 \pm 4,13\%$ і маловоддя – у $25,34 \pm 3,60\%$ ($p < 0,05$).

Заключення. Отже, плацентарна дисфункція, виявлена у вагітних з HBV-інфекцією, розвивається під впливом різних факторів, основним з яких є вірус гепатиту В.

Ключові слова: гепатит В, HBV-інфекція, вагітність, плацента.

Сведения об авторах

Курташ Наталия Ярославовна – Кафедра акушерства и гинекологии Ивано-Франковского национального медицинского университета, 76018, г. Ивано-Франковск, ул. Галицкая, 2; тел.: (050) 677-75-75. E-mail: tasha_9@ukr.net

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

REFERENCES

1. Hay J.E. Liver disease in pregnancy / J.E. Hay // Hepatology. – 2008. – Vol. 47, N 3. – P. 1067–1076.
2. Hunt K. Definitions and reporting of placental insufficiency in biomedical journals: a review of the literature / K. Hunt, S.H. Kennedy, M. Vatis // Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. – 2016. – Vol. 205. – P. 146–149.
3. Maternal Hepatitis B Infection and Pregnancy Outcomes in the United States: A Population-Based Cohort Study / K.L. Bajema, H.C. Stankiewicz Karita, M.W. Tenforde [et al.] // Open Forum Infectious Diseases. – 2018. – Art No 5 (6).
4. Maternal HBsAg carriers and adverse pregnancy outcomes: a hospital-based prospective cohort analysis / Q.Y. Cai, H.Y. Liu, W.H. Han [et al.] // J. Viral. Hepat. – 2019. – doi: 10.1111/jvh.13105.
5. Maternal Hepatitis B Virus Infection and Pregnancy Outcomes: A Hospital-based Case-control Study in Wuhan, China / Z. Wan, A. Zhou, H. Zhu [et al.] // J. Clin. Gastroenterol. – 2018. – Vol. 52, N 1. – P. 73–78.
6. Maternal hepatitis B surface antigen carrier status and its impact on neonatal outcomes: a cohort study of 21947 singleton newborns in China / J. Tan, S. Huang, G. He [et al.] // J. Matern. Fetal. Neonatal. Med. – 2017 – Vol. 30, N 18. – P. 2219–2224.

Статья поступила в редакцию 22.04.2019

Актуальні питання збереження репродуктивного здоров'я дівчат-підлітків з вульвовагінальними інфекціями

Н.К. Сіліна¹, Г.М. Коваль², Т.А. Титова³, О.І. Погоріла³, Т.М. Сіліна³

¹ДУ «Інститут педіатрії, акушерства та гінекології імені академіка О.М. Лук'янової НАМН України», м. Київ

²ДВНЗ «Ужгородський національний університет»

³Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, м. Київ

Мета дослідження: вивчення клініко-соціальних аспектів здоров'я дівчат-підлітків, виявлення вульвовагінальних інфекцій та комплексне їх лікування препаратом Дораміцин з профілактикою дисбіозу піхви препаратом Бревелак.

Матеріали та методи. Були використані анамнестичні, загальні клініко-статистичні та сучасні методи мікробіологічних досліджень із застосуванням вагітесту Citolab для визначення рН середовища піхви. На підставі їхніх результатів діагностували вульвовагініт в обстежених 56 дівчат-підлітків 16–18 років, які мали статеві стосунки. За основу встановлення діагнозу були взяті критерії згідно з Європейськими рекомендаціями 2011 р. щодо ведення пацієнток із синдромом патологічних виділень з піхви (2011 European (IUSTI/WHO) Guideline on the Management of Vaginal Discharge). Усім пацієнткам було проведено комплексне лікування антибактеріальним препаратом Дораміцин за схемою з профілактикою дисбіозу вагіни препаратом Бревелак. Контроль якості лікування виконували на 30-у та 90-у добу після закінчення терапії.

Результати. Сексуальна поведінка молоді в Україні значно змінилася за останні десятиріччя з більш ризикованим та розкутим відношенням до сексуальних питань. Середній вік сексуального дебюту серед дівчат-підлітків становить у середньому 15,1 року. А це актуалізує проблему інфекцій, які передаються статевим шляхом, їхнє раннє виявлення та своєчасне лікування. Нами був проведений аналіз динаміки анамнестичних та клініко-лабораторних показників у 56 дівчат-підлітків 16–18 років з вульвовагінітом до та після комплексного лікування із застосуванням антибактеріального препарату Дораміцин з профілактикою дисбіозу піхви препаратом Бревелак. У пацієнток групи дослідження лікування було ефективним, зі швидким настанням позитивних результатів та повною клінічною відповіддю у 91,6% випадків, відновленням мікрофлори та рН вагінального середовища ($M \pm m$) $4,3 \pm 0,2$ (за норми $<4,5$), відсутністю рецидивів через 30 та 90 днів після закінчення лікування.

Заклучення. Зміна сексуальної поведінки молоді аргументує необхідність проведення інформаційної кампанії для підлітків та їхніх сімей з метою раннього виявлення та ефективного лікування інфекцій, що передаються статевим шляхом. А за комплексного підходу у лікуванні вульвовагінітів у дівчат-підлітків антибактеріальним препаратом Дораміцин і пробіотиком Бревелак ефективність застосованої терапії становить 91,1%.

Ключові слова: дівчата-підлітки, вульвовагініт, лікування, Дораміцин, Бревелак.

Проблема репродуктивного здоров'я підлітків набула особливого значення за наявності глибокої демографічної кризи в Україні. За останні десятиріччя спостерігається негативна тенденція – погіршення репродуктивного здоров'я дівчат. Сексуальна поведінка сучасної молоді в країні значно

змінилася і характеризується більш розкутим відношенням до питань сексу. Про це свідчать поширення дошлюбних статевих контактів, зниження віку початку статевого життя, часта зміна статевих партнерів [1, 2]. Це призводить до виникнення запальних процесів жіночих статевих органів, їхньої хронізації, що у подальшому призводить до безплідності та акушерських ускладнень. Доведено, що майже 80% дівчат-підлітків мають екстрагенітальні захворювання у поєднанні з хронічною гінекологічною патологією [8, 11].

А соціальна значущість здоров'я дітей, зокрема підліткового віку, зумовлена тим, що саме вони становлять репродуктивний, інтелектуальний, економічний, соціальний, політичний та культурний потенціал суспільства. Тому раннє виявлення та призначення адекватної терапії, а в подальшому – профілактика вульвовагінальних інфекцій у дівчат-підлітків позитивно позначиться на їхньому здоров'ї та якості життя. Особливу загрозу для репродуктивного здоров'я жінок становлять хронічні запальні захворювання статевих органів, які у разі несвоечасної діагностики та лікування впливають на ризик виникнення інших порушень репродуктивного здоров'я, таких, як: безплідність, порушення менструального циклу, гіперпластичні зміни статевих органів та інші ускладнення, що виникають у поєднанні зі змінами вегетативного гомеостазу [3, 12]. Складні умови сучасного життя, що виражаються не тільки у змінах соціально-економічних умов, погіршенні екологічної ситуації та поширенні інфекцій, у тому числі і тих, що передаються статевим шляхом, призводять до зменшення кількості жінок, у яких вагітність і пологи перебігають без ускладнень [4, 13].

Важливість проблеми полягає у тому, що останніми роками питома вага запальних захворювань жіночих статевих органів серед іншої гінекологічної патології збільшується. Інфікованість населення саме молодого репродуктивного віку є загрозою не тільки для здоров'я населення нашої країни, але й несприятливим фактором, що може впливати на стан здоров'я майбутніх поколінь [10].

Мета дослідження: вивчення клініко-соціальних аспектів здоров'я дівчат-підлітків, виявлення вульвовагінальних інфекцій та комплексне їх лікування препаратом Дораміцин з профілактикою дисбіозу піхви препаратом Бревелак.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Були використані анамнестичні, загальні клініко-статистичні та сучасні методи мікробіологічних досліджень із застосуванням вагітесту Citolab для визначення рН середовища піхви. На підставі їхніх результатів діагностували вульвовагініт в обстежених 56 дівчат-підлітків 16–18 років, які мали статеві стосунки. За основу встановлення діагнозу були взяті критерії згідно з Європейськими рекомендаціями 2011 р. щодо ведення пацієнток із синдромом патологічних виділень з піхви (2011 European (IUSTI/WHO) Guideline on the Management

of Vaginal Discharge). Проведені мікроскопія вагінальних мазків на флору та цитологію, бактеріальний посів вагінальних виділень з мікробіологічною діагностикою. Усім пацієнткам було проведено комплексне лікування антибактеріальним препаратом Дораміцин за схемою з профілактикою дисбіозу піхви препаратом Брелвек. Контроль якості лікування виконували на 30-у та 90-у добу після закінчення терапії. Установлювали критерії вицікування: відсутність скарг, клінічних проявів вульвовагініту протягом 6 міс, лабораторне підтвердження відсутності вульвовагінальної інфекції.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

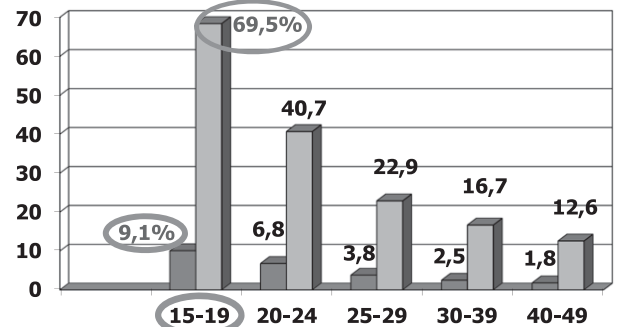
Підлітковий вік – це один з критичних періодів життя, для якого притаманні бурхливі темпи зростання та змін, які поступають лише таким у малюковому віці. Тривалість й характерні особливості цього періоду залежать від часу, культури та соціально-економічної ситуації. За останнє десятиріччя цей період зазнав багаточисленних змін, які характеризуються більш раннім настанням статевої зрілості, раннім сексуальним дебютом, ризикованою статевою поведінкою, більш відтермінованим віком вступу у шлюб, урбанізацією, глобальною комунікацією й змінами сексуальних відносин та форм поведінки (малюнок).

Багато підлітків стикаються з тиском обставин, під впливом яких починають вживати алкоголь, наркотичні речовини чи палити й вступають у сексуальні відносини у ранньому віці, наражаючи себе на ризик отримання травм, настання небажаної вагітності та захворювань, що передаються статевим шляхом. Ризикова статева поведінка або навпаки – тверде переконання підлітка у необхідності утримання від раннього статевого життя, вживання наркотичних речовин або правильний спосіб життя можуть мати довготривалий позитивний або негативний вплив на здоров'я та благополуччя у майбутньому. Тому саме у цьому віці дорослі мають унікальні можливості для того, щоб зорієнтувати підлітків на формування поведінки, яка зберігає здоров'я.

Аналіз даних щодо статевого розвитку підлітків та знань щодо сексуальної поведінки за результатами опитування учасників когортного дослідження «Сім'я та діти України» у м. Кам'янське, проведений відділом медичних та психосоціальних проблем здоров'я сім'ї Інституту педіатрії, акушерства та гінекології НАМН України, де було проаналізовано відповіді 474 з 1072 опитаних підлітків, а саме – 239 (50,4%) хлопчиків та 235 (49,6%) дівчат (середній вік опитуваних – 16,2 року), довів, що середній вік перших статевих відносин у дівчат-підлітків становив 15,1 року, у хлопчиків – 14,7 року. У групі підлітків з досвідом статевого життя 18% осіб мали статеві відносини часто та майже 8% – постійно (табл. 1, 2).

За даними опитування більшість підлітків, які відповіли на запитання, вважали, що оптимальним віком для початку

Сексуальна активність жінок України
(%, за даними МДОУ-2017)



■ 2 і більше статевих партнерів ■ ризикований статевий акт
Сексуальна поведінка жінок України

Таблиця 1

Середній вік першого сексуального досвіду

Показник	Хлопці	Дівчата	Усього
Середнє	14,7	15,1	14,9
Медіана	15	15	15
Мінімум	12	13	12
Максимум	17	16	17
Не відповіли, n (%)	4 (10,5)	4 (18,2)	8 (13,3)

Таблиця 2

Сексуальні стосунки тих, хто мав досвід статевого життя у 16–18 років, n (%)

Показник	Хлопці	Дівчата	Усього
Ні	5 (13,2)	9 (40,9)	14 (23,3)
Інколи	23 (60,5)	7 (31,8)	30 (50,0)
Часто	7 (18,4)	4 (18,2)	11 (18,3)
Постійно	3 (7,9)	1 (4,5)	4 (6,7)
Не відповіли	0 (0)	1 (4,5)	1 (1,7)
Усього	38 (100,0)	22 (100,0)	60 (100,0)

статевого життя є вік 16–18 років. Тільки 13,4% респондентів відповіли, що початок статевого життя є оптимальним у шлюбі. Під час анкетування 235 дівчат-підлітків 16–18 років у 58 з них, які мали статеві стосунки, були скарги на:

- виділення зі статевих шляхів,
- періодично виникаючий біль униз живота,
- біль під час статевого акту,
- свербіж та дискомфорт у ділянці піхви.

Таблиця 3

Клініко-лабораторні показники пацієнток з вульвовагінітом до і після лікування, абс. число(%)

Скарги та результати клінічних досліджень		До лікування	На 30-у добу після лікування
Свербіж, подразнення вульви		25 (50,2)	2 (3,6)
Біль під час статевого акту		23 (60,5)	3 (5,4)
Гіперемія та набряк слизової оболонки піхви		17 (30,4)	0
Лейкоцитоз виділень з піхви		54 (93)	12 (6,7)
Мікрофлора піхви:	грампозитивні палички	8 (14,3)	38 (67,9%)
	змішана флора	43 (76,8)	18 (32,1%)
	кокова	5 (8,9)	0
рН вагінального середовища (M±m) 4,72±0,12 (за норми <4,5)		48 (75)	6 (10,7)

Були проведені:

- гінекологічний огляд,
- мікроскопія та цитологія мазків з шийки матки,
- бакпосів вагінальних виділень,
- визначення рН вагінального середовища за допомогою Citolab-тесту.

Під час гінекологічного огляду шийки матки та стінок піхви виявлена гіперемія, набряк слизової оболонки, рясні виділення у 38 (68%). Під час бактеріоскопічного дослідження лейкоцитоз виділень із піхви спостерігався у 54 (93%) пацієнтів. При обстеженні за допомогою бактеріологічних та бактеріоскопічних методів були виявлені мікроорганізми, що асоційовані з вульвовагінітом. Також виявлені полімікробні асоціації з різним ступенем етіологічної значущості асоціатів. Змішані інфекції або інфекції, що розвинулися на тлі вираженого дисбалансу складу мікробіоценозу піхви, спостерігалися у 76,8% пацієнток (табл. 3).

Серед мікроорганізмів, які відіграють роль у розвитку даної патології виділяють:

- *Gardnerella vaginalis*,
- *Mycoplasma hominis*,
- *Mycoplasma genitalium*,
- *Ureaplasma urealyticum*,
- *Ureaplasma parvum*,
- *Atopobium vaginae*,
- *Bacteroides*,
- *Prevotella*,
- *Porphyromonas*,
- *Peptostreptococcus*,
- *Fusobacterium nucleatum*,
- *Enterococcus*,
- *M. Eubacterium*,
- *Clostridium*,
- *Dialister*,
- *Lachnobacterium*,
- *Listeria monocytogenes*,
- *Megasphaera*,
- *Mobiluncus*,
- *Leptotrichia*,
- *Sneathia*,
- *Veillonella*,
- *Candida spp.*,
- *Streptococcus spp.*,
- *Staphylococcus spp.* та інші [9, 13].

Останнім часом виникла проблема підвищення резистентності мікроорганізмів до препаратів, що найбільш використовують під час лікування захворювань жіночої статеві сфери, які переважно належать до груп нітроїмідазолів та фторхінолонів [9]. Тому виникає необхідність аналізу можливості застосування антибіотиків інших груп, зокрема групи макролідів, а саме спіраміцину, для лікування вульвовагінітів з урахуванням чутливості до нього окремих складових цього поліетіологічного захворювання. Дораміцин – це антибіотик групи макролідів, який чинить бактерицидну дію. Чутливість до спіраміцину має багато мікроорганізмів. А з мікрофлори, яка є асоційованою з бактеріальним вагінозом, до спіраміцину мають чутливість мікроорганізми:

- *Bacteroides*,
- *Prevotella*,
- *Porphyromonas*,
- *Peptostreptococcus*,
- *Enterococcus*,
- *Eubacterium*,
- *Clostridium*,
- *Mobiluncus*,
- *Ureaplasma urealyticum*,
- *Streptococcus spp.*,
- *Staphylococcus spp.* [10].

Дораміцин є брендовою назвою антибактеріального препарату спіраміцин виробництва WORLD MEDICINE ILAC SAN. VE TIC. A.S., Turkey. Якість виробництва цього препарату підтверджено сертифікатом GMP. Абсорбція спіраміцину є швидкою, проте неповною і не залежить від прийому їжі. Після перорального вживання 6 000 000 МО спіраміцину максимальна концентрація у плазмі становить 3,3 мкг/мл. Період напіввиведення з плазми становить близько 8 год. Спіраміцин не проникає крізь гематоенцефалічний бар'єр. Високі концентрації Дораміцину виявляють в органах і тканинах малого таза: маткових трубах, яєчниках, міометрії [6, 9]. Препарат справляє додатково протизапальний, антиоксидантний та імуномодулювальний ефекти, а також він практично не має негативного впливу на мікрофлору кишечника, не спричинює його дисбіозу [7]. Доведена наявність чутливості до Дораміцину переважної більшості мікроорганізмів, асоційованих з вульвовагінітами, а доцільність призначення препарату пояснюється також його активністю щодо умовно-патогенної флори.

Тому всім пацієнткам під час комплексного лікування неспецифічних вульвовагінітів цей препарат призначали по 1 таблетці, яка містить спіраміцину 3 000 000 МО, 2 рази на день від 10 днів до 14 днів з урахуванням персоніфікації. Уже на 7-у добу лікування 38 (67,8%) пацієнток скарг не пред'являли. У вагінальних виділеннях на 30-у добу після лікування лейкоцитоз зменшився до 6,7% (12 пацієнток) порівняно з 93% (54 пацієнтки) до лікування (див. табл. 3).

Під час визначення рН вагінального середовища за допомогою Citolab-тесту виявляли лужну реакцію, яка становила ($M \pm m$) $4,62 \pm 0,12$ (при нормі $< 4,5$) у 48 (78%) пацієнток. Нормальний мікробіотоп піхви відіграє важливу роль у забезпеченні колонізаційної резистентності статевих шляхів, виконує захисну, ферментативну та вітаміноутворювальну функцію, що значуще впливає на морфофункціональний стан репродуктивного тракту і жіночого організму у цілому. Тому досить важливо призначати пробіотик під час антибактеріальної терапії.

Усім обстеженим для корекції нормобіоценозу був призначений Бревелак – комбінований пробіотик, до складу якого входять штами лакто- та біфідобактерій: *Lactobacillus helveticus*, *Lactococcus lactis ssp. lactis*, *Bifidobacterium longum*, *Lactobacillus rhamnosus*, *Bifidobacterium breve*, *Streptococcus thermophilus*, *Bifidobacterium bifidum*, *Lactobacillus casei*, *Lactobacillus plantarum*, що розщеплюють вуглеводи з утворенням молочної кислоти. Створене кисле середовище сприяє розвитку біфідобактерій, які становлять 85–95% нормальної мікрофлори організму. Комбінація пробіотичних культур і вітамінів, які входять до складу препарату, приводить до стимуляції захисних механізмів кишечника і таким чином підвищує стійкість організму, забезпечує нормальне функціонування нервової, серцево-судинної, травної, ендокринної систем організму. Рекомендували вживати Бревелак по 1 капсулі 3 рази на день протягом 30 діб. Через місяць після закінчення лікування рН вагінального середовища відновилося до кислої реакції ($M \pm m$) $4,3 \pm 0,2$ (норма $< 4,5$) у 50 (89,3%) пацієнток порівняно з 8 (14,3%) до лікування.

Отже, проведений аналіз динаміки анамнестичних та клініко-лабораторних показників у дівчат-підлітків 16–18 років з вульвовагінітом із застосуванням комплексного підходу до лікування антибактеріальним препаратом Дораміцин, з профілактикою дисбіозу піхви препаратом Бревелак засвідчив, що лікування було ефективним, з швидким настанням позитивних змін на 7–10-у добу та повною клінічною відповіддю у 91,1% випадків і відсутністю рецидивів через 30 та 90 діб після закінчення терапії.

ВИСНОВКИ

1. Сексуальна поведінка молоді в Україні значно змінилася за останні десятиріччя з більш ризикованим та розкритим відношенням до сексуальних питань. Тому необхідно проводити інформаційну компанію серед підлітків та їхніх сімей з метою раннього виявлення та ефективного лікування інфекцій жіночих статевих органів.

2. В обстежених дівчат-підлітків виявляли мікробні асоціації, представлені умовно-патогенною та резистентною мікрофлорою, яка у великій кількості може бути причиною запальних процесів жіночих статевих органів, що призводить до значних порушень репродуктивного здоров'я.

3. Під час бактеріоскопічного дослідження вагінальних виділень у 58 дівчат-підлітків, які мали статеві стосунки та хронічні запалення статевих органів, виявлені мікроорганізми, що асоційовані з вульвовагінітом. У переважній більшості з них виявляли у складі патологічної мікробіоти мікрофлору, чутливу до Дораміцину.

4. Застосування препарату Дораміцин у комплексній терапії вульвовагінітів у дівчат-підлітків має свою високу ефективність, тому доцільне використання його у якості препарату вибору. Майже у 91,1% випадків спостерігалася повна клінічна відповідь.

Актуальные вопросы сохранения репродуктивного здоровья девочек-подростков с вульвовагинальными инфекциями

Н.К. Силина, Г.Н. Коваль, Т.А. Титова, О.И. Погорила, Т.Н. Силина

Цель исследования: изучение клинико-социальных аспектов здоровья девочек-подростков, выявление вульвовагинальных инфекций и комплексное их лечение препаратом Дорамидин с профилактикой влагалища препаратом Бревелак.

Материалы и методы. Были использованы анамнестические, общие клинико-статистические и современные методы микробиологических исследований с применением вагистеста Citolab для определения pH среды влагалища. На основании их результатов диагностировали вульвовагинит у обследованных 56 девочек-подростков 16–18 лет, которые имели половые отношения. За основу установления диагноза были взяты критерии согласно Европейским рекомендациям 2011 по ведению пациенток с синдромом патологических выделений из влагалища (2011 European (IUSTI / WHO) Guideline on the Management of Vaginal Discharge). Всем пациенткам было проведено комплексное лечение антибактериальным препаратом Дорамидин по схеме с профилактикой дисбактериоза влагалища препаратом Бревелак. Контроль качества лечения выполняли на тридцатой и девяностых сутках после окончания терапии.

Результаты. Сексуальное поведение молодежи в Украине характеризуется более раскованным отношением к вопросам секса. Средний возраст первых половых отношений среди девушек-подростков составляет в среднем 15,1 года. А это актуализирует проблему инфекций, передающихся половым путем, их раннее выявление и своевременное лечение. Нами был проведен анализ динамики анамнестических, клинико-лабораторных показателей у 56 девочек-подростков 16–18 лет с вульвовагинитом до и после комплексного лечения с использованием антибактериального препарата Дорамидин с профилактикой дисбиоза влагалища препаратом Бревелак. У пациенток группы исследования лечение было эффективным, с быстрым наступлением позитивных изменений, восстановлением микрофлоры и pH вагинальной среды ($M \pm m$) $4,3 \pm 0,2$ (при норме $< 4,5$), полным клиническим ответом в 91,1% случаев и отсутствием рецидивов через 30 и 90 дней после окончания лечения.

Заключение. Изменение сексуального поведения молодежи аргументирует необходимость проведения информационной кампании для подростков и их семей с целью раннего выявления и эффективного лечения инфекций, передающихся половым путем. А при комплексном подходе в лечении вульвовагинитов у девочек-подростков антибактериальным препаратом Дорамидин и пробиотиком Бревелак эффективность примененной терапии составляет 91,1%.

Ключевые слова: девочки-подростки, вульвовагинит, лечение, Дорамидин, Бревелак.

Actual issues of preserving the reproductive health of teenage girls with vulvovaginal infections

N.K. Silina, H.M. Koval, T.A. Titova, O.I. Pogorila, T.M. Silina

The objective: study of clinical and social aspects of teenage girls' health, detection of vulvovaginal infections and their complex treatment with doramycin and the prevention of vaginal dysbiosis by brevelac.

Materials and methods. In this work, anamnestic, general clinical-statistical and modern methods of microbiological examination such as the vaginal test "citolab" were used to determine the pH of the vagina environment. On this basis vulvovaginitis diagnosed in 56 surveyed teen girls 16–18 years who have had sexual relations. Based on the diagnosis criteria have been taken according to the European guidelines for the management of patients with vaginal pathologies (2011 European (IUSTI / WHO) Guideline on the Management of Vaginal Discharge). All patients had a complex treatment by antibacterial drugs Doramitsyn according the scheme and for the prevention of vagina dysbiosis Brevelac has been applied. Quality control was performed at 30 and 90 days after discontinuation of therapy.

Results. The sexual behavior of young people in Ukraine has changed dramatically over the past decades with a more risky and overwhelming attitude towards sexual issues. The average age of the first sexual contact among teenage girls is an average of 15.1 years. And this actualizes the problem of sexually transmitted infections, their early detection and timely treatment. We conducted an analysis of the dynamics of anamnestic, clinical and laboratory indicators in teen girls aged 16–18 years with vulvovaginitis treated with antibacterial drug Doramycin with the prevention of vaginal dysbiosis with Brevelac. In patients of the study group, the treatment was effective with a rapid onset of positive results with a complete clinical response in 91.1% of cases, with the restoration of the microflora and pH of the vaginal medium ($M \pm m$) $4,3 \pm 0,2$ (at normal pH $< 4, 5$) and with no recurrence after 30 and 90 days after treatment.

Conclusion. Changing the sexual behavior of young people argued the need for information company to be conducted for teens and their families with the aim of early detection and effective treatment of sexually transmitted infections. An integrated approach in the treatment of vulvovaginitis in teenage girls with antibacterial drug Doramycin and probiotic Brevelac is effective in 91,1% cases of applied therapy.

Key words: teenage girls, vulvovaginitis, treatment, Doramycin, Brevelac.

Сведения об авторах

Силина Наталья Константиновна – Отделение медицинских и психосоциальных проблем здоровья семьи, ГУ «Институт педиатрии акушерства и гинекологии им. акад. Е.М. Лукьяновой НАМН Украины», 04050, г. Киев, ул. Платона Майбороды, 8; тел.: (044) 484-18-71

Коваль Галина Николеевна – Кафедра микробиологии, вирусологии и иммунологии с курсом инфекционных заболеваний, ГВУЗ «Ужгородский национальный университет», 88000, г. Ужгород, пл. Народная, 3; тел.: (0312) 61-33-21

Титова Татьяна Анатольевна – Кафедра семейной медицины и амбулаторно-поликлинической помощи Национальной медицинской академии последипломного образования имени П.Л. Шупика, 01032, г. Киев, ул. Сакаганского, 100; тел.: (044) 288-10-33

Погорила Оксана Ивановна – Кафедра семейной медицины и амбулаторно-поликлинической помощи Национальной медицинской академии последипломного образования имени П.Л. Шупика, 01032, г. Киев, ул. Сакаганского, 100; тел.: (044) 288-10-33

Силина Татьяна Николаевна – Кафедра семейной медицины и амбулаторно-поликлинической помощи Национальной медицинской академии последипломного образования имени П.Л. Шупика, 01032, г. Киев, ул. Сакаганского, 100; тел.: (044) 288-10-33

ДОРАМІЦИН

16-членний макролід природного походження¹

СПІРАМІЦИН –
препарат
вибору
в період
вагітності¹



spiramycin 3 000 000 MO

Дотепер не було виявлено ніяких
тератогенних чи фетотоксичних ефектів
при широкому застосуванні препарату
вагітним жінкам¹

Антибактеріальна, протизапальна та імуномодуюча дія^{1,2}
Лікування інфекцій у вагітних¹

¹ Інструкція. ² Страчунский Л.С., Козлов С.Н. Макролиды в современной клинической практике. УДК 616. 2007 год. (<http://www.antibiotic.ru/books/macrolid/mcd11.shtml>)

ДОРАМІЦИН. Склад: діюча речовина: *spiramycin*; 1 таблетка – 3 000 000 МО. **Показання.** Лікування інфекцій, спричинених мікроорганізмами, чутливими до спіраміцину: підтверджений тонзиліфарингіт; гострий синусит; суперінфекція при гострому бронхіті; негоспітальна пневмонія; інфекції шкіри з доброякісним перебігом; інфекції ротової порожнини; негенококові генітальні інфекції; токсоплазмоз у вагітних жінок. **Протипоказання.** Дораміцин протипоказаний: пацієнтам з гіперчутливістю до спіраміцину або однієї з допоміжних речовин препарату; пацієнтам, які належать до групи ризику подовження QT-інтервалу. В комбінації з лікарськими засобами, які викликають шлуночкову тахікардію типу «пірует». **Побічні реакції.** Диспепсія, зокрема біль у шлунку, нудота, блювання, діарея. Висипання, кропив'янка. Транзиторна парестезія, головний біль, запаморочення, загальна слабкість. Подовження інтервалу QT, шлуночкова аритмія, шлуночкова тахікардія. **Категорія відпуску.** За рецептом. **Виробники.** Абді ІБРАХІМ Ілач Санай ве Тіджарет А.Ш., Туреччина; УОРЛД МЕДІЦИН ІЛАЧ САН. ВЕ ПДДЖ. А.Ш., Туреччина. **Заявник.** УОРЛД МЕДІЦИН ІЛАЧ САН. ВЕ ПДДЖ. А.Ш., Туреччина. **ЗАТВЕРДЖЕНО** Наказ МОЗ України №77 від 09.02.2016 р. РП №УА/14899/01/01. Інформація надана скорочено. З повною інформацією про препарат можна ознайомитися в інструкції для медичного застосування препарату. Інформація для медичних та фармацевтичних працівників, а також для розповсюдження в рамках спеціалізованих заходів з медичної тематики. Інформація про рецептурний лікарський засіб для професійної діяльності спеціалістів у галузі охорони здоров'я.



WORLD MEDICINE
Pharmaceutical Company

Тел.: (044) 495 25 30 / e-mail: info@wm-marketing.com.ua

www.worldmedicine.ua

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Анфілова М.Р. Соціальний портрет сучасного підлітка із захворюваннями, що передаються статевим шляхом // Український журнал дерматології, венерології та косметології. – 2012. – № 3 (46). – С. 44–47.
2. Астахов В.М., Марван Ауссі. Сучасні погляди на мікроекосистему піхви // Ж. «Медико-социальные проблемы семьи». – 2013. – Т. 18, № 1. – С. 113–115.
3. Бенюк В.О., Щерба О.А. Особливості функціонального стану слизової оболонки піхви та шийки матки за умов мікст-інфекції // Здоровье женщины. – 2013. – № 3 (79). – С. 71–75.
4. Грищенко О.В., Козуб Т.А. Новые подходы в комплексной терапии воспалительных заболеваний органов малого таза у женщин репродуктивного возраста // Здоровье женщины. – 2017. – № 2 (118). – С. 41–44.
5. Кононова И.Н., Обоскалов Т.А. Персонализированный подход к коррекции биоценоза влагалища // Гинекология. – 2015. – № 02. – С. 17–20.
6. Клінічне ведення пацієнток зі скаргами на патологічні вагінальні виділення міжнародні рекомендації Королівського коледжу акушерства і гінекології Великої Британії і Британської асоціації сексуального здоров'я і ВІЛ (2012 р.) // Жіночий лікар. – 2013. – № 2. – С. 48–54.
7. Лахно И.В., Грищенко О.В. Ступенчатая терапия вагинального дисбиоза: мозаика доказательств // Репродуктивная эндокринология. – К., 2016. – № 2 (28). – С. 58–59.
8. Подольский Вл.В. Клинико-эпидемиологическая характеристика женщин фертильного возраста с хроническими воспалительными заболеваниями половых органов // Акушерство и гинекология. – 2013. – № 4. – С. 61–66.
9. Подольський Вл.В. Оптимізація лікування хронічних запальних захворювань статевих органів у жінок фертильного віку з урахуванням міжнародного досвіду: методичні рекомендації (№ 94/2017) / Вл.В. Подольський, В.В. Подольський, П.В. Федорич. – К., 2018. – 12 с.
10. Федорич П.В., Примак А.В., Ковалова Т.С. Бактеріальний вагіноз: сучасний погляд на проблему. Раціональна терапія та реабілітаційні заходи щодо способу життя пацієнток // Український журнал дерматології, венерології, косметології. – 2013. – № 3 (50). – С. 86–94.
11. Якубовський Д.С., Широбоков В.П., Антипкин Ю.Г., Татарчук Т.Ф., Димент Г.С. Микробиом и здоровье женщины // Репродуктивна ендокринологія. Альманах репродуктивного здоров'я. – К., 2015. – С. 26–48.
12. Zozaya M., Ferris M.J., Siren J.D., et al. Bacterial communities in penile skin, male urethra, and vaginas of heterosexual couples with and without bacterial vaginosis // Microbiome. – 2016. – Vol. 4. – N 6. – P. 161–166. doi:10.1186/s40168-016-0161-6.
13. Woods JL, Scurlock AM, Hensel DJ. Pelvic inflammatory disease in the adolescent: understanding diagnosis and treatment as a health care provider. *Pediatr Emerg Care*. 2013 Jun; 29 (6):7 20-5. doi: 10.1097/PEC.0b013e318294dd7b.
14. Dalhoff A. Resistance surveillance studies: a multifaceted problem--the fluoroquinolone example. *Infection*. 2012 Jun; 40 (3): 239-62. doi: 10.1007/s15010-012-0257-2. Epub 2012 Mar 30.

Статья поступила в редакцию 19.04.2019

Сучасні передумови до профілактики та лікування генетично зумовлених порушень фолатного обміну у подружніх пар з репродуктивними розладами в анамнезі

З.І. Россоха

ДЗ «Референс-центр з молекулярної діагностики МОЗ України», м. Київ
ДУ «Інститут генетичної та регенеративної медицини НАМНУ», м. Київ

У статті проаналізовано клінічні рекомендації щодо пре-концепційного вживання препаратів фолієвої кислоти подружніми парами при плануванні вагітності та оціненні особливостей фолатного статусу у 206 подружніх пар з репродуктивними розладами в анамнезі. Гіпергомоцистеїнемія, зумовлена поліморфізмом генів фолатного обміну, виявлена у 28,64% пацієнтів із подружніх пар з репродуктивними розладами, а у 9,70% випадків – в обох із подружньої пари. Фолатний статус в 11,65% пацієнтів з генотипом 677TT/1298AA порівняно з іншими варіантами за геном *MTHFR* достовірно відрізнявся підвищенням рівня гомоцистеїну у плазмі крові та зниженням рівня фолієвої кислоти у сироватці крові. Інші випадки гіпергомоцистеїнемії були зумовлені гетерозиготними варіантом *MTHFR* у поєднанні з варіантами генів *MTRR*, *MTR1* і впливом додаткових чинників ризику.

Необхідно здійснювати персоналізовану стратегію у плануванні прекоцепційного періоду для подружніх пар з репродуктивними розладами в анамнезі, спираючись на застосування оптимальної дози фолієвої кислоти – не менше 800 мкг щоденно у полівітамінних препаратах (з іншими вітамінами групи В).

Ключові слова: репродуктивні розлади, фолієва кислота, гіпергомоцистеїнемія, подружні пари, генотип, вагітність.

Минуло декілька десятиріч після встановлення важливого значення фолієвої кислоти у профілактиці вад нервової трубки (ВНТ). Отриманий успіх було реалізовано у концепцію обов'язкового вживання подружжям препаратів фолієвої кислоти (ФК) не менше двох місяців перед зачаттям, про що було зазначено у національних протоколах країн з досить різним економічним розвитком та іншими передумовами. У більшості клінічних протоколів та рекомендацій, урахувавши національні, передбачено вживання ФК подружніми парами та особами репродуктивного віку у дозі 400–800 мкг на добу, а жінкам з початку II триместра вагітності і до завершення годування груддю – 800 мкг. Із загального правила завжди існували виключення, коли дозу препарату збільшували у зв'язку зі станом здоров'я жінки та зачаттям чи народженням дітей з вадами розвитку. На сьогодні вживання збільшеної дози ФК (до 5 мг) є рекомендованим для жінок з ожирінням, цукровим діабетом, целиацією, серпоподібно-клітинною анемією та таласемією, при епілепсії, а також за наявності в анамнезі випадків ВНТ та інших. Причому добове вживання ФК збільшується, починаючи з прекоцепційного періоду. А от що стосується передумов до виконання рекомендацій, то у США, наприклад, визначена добова фізіологічна доза ФК і для різних вікових груп, і для жінок репродуктивного віку, яка призначається на тлі загальнонаціональної програми фортифікації продуктів харчування.

Сумарно ФК, за визначенням окремих керівництв, повинна становити не менше 600 мкг (мінімум), урахувавши і надходження з їжею, тобто у тому числі забезпечення природними фолатами [3, 6, 7, 10, 14, 15, 17].

Для реалізації програми фортифікації у популяційних вибірках у США було прораховано вплив доданої до продуктів харчування ФК на зниження рівня гомоцистеїну (ГЦ), який є важливим клінічним маркером порушень фолатного обміну, як спадкових так і набутих. Метою фортифікації було не тільки зниження частоти вад розвитку, але й скорочення числа серцево-судинних захворювань. І у окремих дослідженнях було повідомлено про зниження частоти розвитку ВНТ, інсультів за наявності загальнонаціональної програми фортифікації продуктів харчування, але за цим успіхом з'явилися повідомлення і про несприятливі наслідки [3, 7, 5].

Тривалий час вважали, що надмірне вживання препаратів ФК не може чинити шкідливий вплив, оскільки надлишок цього водорозчинного вітаміну виводиться з організму. Але пізніше з'явилися повідомлення, що при збільшенні споживання ФК (вище 1050 мкг на добу) збільшується ризик розвитку окремих онкологічних захворювань. А у дітей від матерів, які вживали підвищені дози ФК (вище 1050 мкг на добу), була підвищена частота розвитку когнітивних розладів. Деякі автори, проаналізувавши велику низку джерел, зробили висновок, що для осіб репродуктивного віку корисною є добова доза від 400 до 1050 мкг на добу, а вищі та нижчі дози чинять шкідливий вплив [3].

Слід зазначити, що у США рекомендовану добову дозу 400 мкг вживають жінки і чоловіки репродуктивного віку профілактично та у прекоцепційний період за наявної фортифікації продуктів харчування. Тобто реальна добова доза буде залежати від індивідуального споживчого кошика та вживання інших нутрієнтів, а у зв'язку з цим реальним може бути дійсно надмірне споживання. З огляду на це, особливої уваги заслуговують рекомендації ВООЗ від 2012 року, у яких було рекомендовано контролювати в осіб репродуктивного віку рівень ФК та заліза у сироватці крові і при цьому наведено їхні цільові показники, яких треба дотримуватися [20].

Зважаючи на виявлену нами частоту поширення генетично зумовленої гіпергомоцистеїнемії (ГГЦ) у жінок та чоловіків із безплідністю нествановленого генезу та ранніми репродуктивними втратами [2, 5], а також наявними випадками гіперфолатемії (ГФ) [18], важливим питанням стало визначення наявних передумов до персоналізованих призначень оптимальної дози ФК з урахуванням індивідуальних генетичних особливостей.

Мета дослідження: аналіз наявних клінічних рекомендацій та оцінювання стану фолатного обміну і особливостей генетичного поліморфізму *MTHFR* у подружніх парах з репродуктивними розладами (безплідністю нествановленого генезу та ранніми репродуктивними втратами).

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

До проведення дослідження було залучено 206 подружніх пар із репродуктивними розладами: 69 пар – із первинною безплідністю невстановленого генезу тривалістю понад 5 років та 137 пар – з ранніми репродуктивними втратами в анамнезі, які увійшли до основної групи.

До групи порівняння увійшли 35 подружніх пар, у яких народилося у шлюбі одна чи дві доношених дитини (у фізіологічних пологах, без ускладненого перебігу вагітності).

Критеріями виключення з дослідження були:

- аномалії каріотипу,
- ожиріння,
- соматична та онкологічна патологія,
- гострі та хронічні інфекційні захворювання в обох членів подружньої пари,
- азооспермія та/чи наявність делецій Y-хромосоми у чоловіків.

В усіх пацієнтів було проведено медико-генетичне консультування, аналіз наявних клініко-лабораторних та інструментальних досліджень, у тому числі показників фолатного обміну, стандартними методами (ГЦ у плазмі крові, ФК у сироватці крові). Пацієнти заповнили опитувальний лист, у якому надано інформацію про особливості способу життя (дієту, споживання алкоголю, кави, куріння, рухову активність, регіон походження та регіон проживання тощо). Подружніми парами було надано інформовану згоду на участь у дослідженні, на яке одержано дозвіл комітету з біоетики. Для всіх подружніх пар проведено аналіз поліморфізму генів фолатного обміну *MTHFR* (C677T, rs1801133 та A1298C, rs1801131), *MTRR* (A66G, rs1801394), *MTR1* (A2756G, rs1805087) із застосуванням рутинних молекулярно-генетичних технологій [4].

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ
ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Молекулярно-генетичний аналіз поліморфізму *MTHFR* (C677T, rs1801133 та A1298C, rs1801131) протягом багатьох років був рутинною практикою для діагностики спадкової тромбофілії, оцінювання ризику повторних ранніх репродуктивних втрат, ризику ГЦ та вад розвитку у нащадків. Але починаючи із 2015 року, у США із клінічних протоколів було виключено рекомендації щодо генетичного тестування *MTHFR* та визначення рівня ГЦ для зазначеної патології. R. Reilly та співавтори відзначили, що генетичний аналіз *MTHFR* для виявлення груп ризику щодо лікування та профілактики ГЦ є вкрай необхідним переважно для країн без фортифікації продуктів харчування [1, 5, 19]. Саме тому в Україні подібні дослідження та персоналізований аналіз фолатного статусу є необхідними для вибору оптимальних лікувально-профілактичних заходів, оскільки неодноразово повідомлялося про підвищення ризику небажаних репродуктивних наслідків за наявності у жінок 677TT- і 677CT-варіантів гена *MTHFR*, а також ГЦ. При цьому були висловлені припущення про переважний вплив на підвищення ризику варіанта гена, а не безпосередньо ГЦ [1, 8, 9, 13, 16, 21].

У європейських країнах, як і багатьох інших, де не прийнята програма фортифікації продуктів харчування. Планування прекоцепційного періоду, а також профілактика та лікування ГЦ і пов'язаної з нею тромбофілії є надзвичайно актуальними питаннями. Концентрація ГЦ більше 12 мкмоль/л розглядається у європейських консенсусах як ГЦ, а концентрація більше 10 мкмоль/л – як критична щодо лінійного зростання показника залежно від дози адитивного чинника (куріння, споживання кави, вживання алкоголю, тощо). Особливістю генетичного ри-

Таблиця 1

Активність ензиму метилентетрагідрофолатредуктази (МТГФ) залежно від комбінацій генотипів за геном *MTHFR* (за літературними даними)

Genotype	677CC 2 normal 677s	677CT heterozygous one 677 variant	677TT homozygous two 677 variants
1298AA two normal 1298s	100% enzyme activity	66% enzyme activity	25% enzyme activity
1298AC heterozygous one 1298 variant	83% enzyme activity	48% enzyme activity	not analyzed
1298CC homozygous two 1298 variants	61% enzyme activity	not analyzed	not analyzed

Adapted from data presented by van der Put et al.¹

зику виникнення ГЦ та іншої патології є те, що наявність «несприятливих» варіантів генів (мутацій) фолатного обміну не завжди супроводжується розвитком клінічних відхилень. Це гени схильності, що підвищують ризик за додаткового впливу адитивних чинників, які добре охарактеризовані. Серед провідних адитивних чинників ГЦ розглядають куріння, споживання кави, шоколаду, вживання алкоголю, нераціональне харчування, включаючи голодування, стан здоров'я пацієнтів (ожиріння, цукровий діабет, епілепсія) та медичні втручання (призначення оральних контрацептивів, кортикостероїдів) тощо. Навіть за відсутності мутацій під впливом зазначених чинників може виникати набута ГЦ [1, 5].

У Міжнародній класифікації хвороб 10-го перегляду (МКХ-10) з 2018 р. ГЦ, пов'язану з мутаціями у генах фолатного обміну, визначено як аутосомно-рецесивне спадкове метаболічне захворювання. Однуклеотидний поліморфізм у структурі генів змінює активність ферментів фолатного обміну, але не спричиняє 100% метаболічний блок, тому виразних метаболічних порушень та ранніх клінічних проявів, як при гомоцистинурії несподіється, не спостерігається [11]. Ризик відхилень підвищується під впливом зазначених вище адитивних чинників. 677CT- та 677TT-генотипи за геном *MTHFR* найбільш виразно впливають на зміну активності ензиму, знижуючи її до 25–30% за наявності гомозиготного варіанта [1, 3, 5, 7]. Загалом активність ензиму метилентетрагідрофолатредуктази (МТГФ) залежить від комбінації генотипів за двома алейними варіантами гена *MTHFR* (табл. 1).

Згідно даним у табл. 1 та повідомленням інших дослідників, у популяційних вибірках ніколи не виявляють три комбінації генотипів за алейними варіантами гена *MTHFR*: 677TT/1298AC, 677TT/1298CC, 677CT/1298CC у зв'язку з екстремально низькою активністю МТГФ [5]. Носії цих генотипів гинуть антенатально у різні терміни гестації. Виживаність нащадків з іншими генотипами, тобто маловиразний клінічний ефект від наявної зміни ензиматичної активності, свідчить про те, що наведене зниження ферментативної активності не є критичним та добре компенсується у разі призначення особам репродуктивного віку ФК у дозі 400–800 мкг щодобово, що підтверджується клінічними протоколами та рекомендаціями, прийнятими у розвинених країнах. Але оцінювання поширення варіантів гена *MTHFR* та їхніх поєднань з іншими варіантами генів фолатного обміну у національних популяційних вибірках з різними захворюваннями є надзвичайно важливим для розуміння передумов того, кому та скільки призначати препаратів ФК.

У проаналізованій нами загальній вибірці із 206 подружніх пар з основної групи з репродуктивними розладами (206 чоловіків та 206 жінок, пов'язаних спільним способом життя) та 35 подружніх пар з групи порівнян-

Таблиця 2

Поширення комбінацій генотипів за геном *MTHFR* залежно від прогнозованої для них активності МТГФ в основній групі та групі порівняння, %

Комбінації генотипів у групах: основна/порівняння	677СС	677СТ	677ТТ
1298АА	10,92/22,85	25,48/24,28	11,65/7,14
1298АС	23,05/25,71	19,17/15,71	-/-
1298СС	9,71/4,28	-/-	-/-

Таблиця 3

Показники фолатного обміну залежно від комбінацій генотипів за геном *MTHFR* та прогнозованої активності МТГФ в основній групі

Комбінації генотипів: ГЦ (мкмоль/л)/ ФК (нг/мл)	677СС	677СТ	677ТТ
1298АА	10,55±1,56/ 12,73±1,13	11,11±0,34/ 11,30±0,58	16,94±2,22/ 9,15±0,86
1298АС	9,29±0,27/ 10,06±0,60	11,29±0,75/ 11,11±0,74	-/-
1298СС	9,39±0,34/ 10,59±0,85	-/-	-/-

ня було зіставлено частоту поєднань генотипів за геном *MTHFR*. Під час оцінювання розподілу комбінацій генотипів за геном *MTHFR*, урахувавши прогнозовану активність МТГФ у двох групах (табл. 2), виявлено, що виражені відмінності між групами (але недостовірні) стосувалися частоти виявлення комбінацій із гомозиготними генотипами 677СС, 677ТТ, 1298СС – фактично з найбільшою (10,92% порівняно з 22,85%), найменшою (11,65% порівняно з 7,14%), проміжною ферментативною активністю (9,71% порівняно з 4,28%). При цьому ГЦ (ГЦ ≥ 12 мкмоль/л) в обстежених нами 412 пацієнтів з репродуктивними розладами у подружжі була виявлена у 118 осіб (28,64 %) та у 20 (9,70%) обстежених подружніх пар (ГЦ у чоловіка та дружини).

В обстежених пацієнтів основної групи було проаналізовано показники фолатного обміну залежно від комбінацій генотипів за геном *MTHFR* та прогнозованої активності МТГФ (табл. 3). Як видно з табл. 3, найгірший фолатний статус – достовірне підвищення рівня ГЦ у плазмі крові ($p < 0,05$) та зниження рівня ФК у сироватці крові ($p < 0,05$), були характерні для пацієнтів з генотипом 677ТТ/1298АА за геном *MTHFR*, а зважаючи на дані табл. 2, кількість пацієнтів в основній групі становить 11,65%.

При проведенні розрахунку ризику ГЦ із використанням методу логістичної регресії було виявлено асоціацію із генотипом 677ТТ/1298АА за геном *MTHFR* (30,5% порівняно з 4,08%), а також, поєднаннями гетерозиготних варіантів генів *MTHFR* з *MTRR* чи *MTR1* (31,35% порівняно з 13,6%). У проведеному нами раніше дослідженні було встановлено, що генетичний ризик репродуктивних розладів достовірно залежить від варіантів за генами *MTRR* та *MTR1* [4]. Це пов'язано, на нашу думку, з необхідністю обов'язкового додаткового забезпечення кофакторами фолатів, вітамінами групи В осіб репродуктивного віку. Але стан забезпечення вітамінами групи В є менш дослідженим і, на жаль, обов'язкове їхнє вживання у прекоцепційний період не є рекомендованим. Зважаючи на доступні рекомендації щодо лікування ГЦ [12] та виявлені нами особливості генетичного ризику репродуктивних розладів необхідно обов'язково призначати пацієнтам та особам групи ризику полівітамінні препарати з ФК або у випадку призначення моновітамінного препарату ФК обов'язково додатково призначати вітаміни групи В. Важливою відмінністю полівітамінних препаратів є наявність у їхньому складі декількох вітамінів групи В та ФК у дозі 800 мкг, що рекомендовано у США для жінок, починаючи з прекоцеп-

ційного періоду, на тлі здійснюваної фортифікації продуктів харчування [6,10,14,15].

Важливими чинниками ризику виникнення ГЦ в обстежених нами подружніх парах основної групи у поєднанні з генетичним поліморфізмом були:

- відсутність прекоцепційного вживання ФК – 10,67%,
- нераціональне харчування (надмірне споживання м'яса) – 9,70%,
- куріння – 11,16%.

Особливості впливу зазначених чинників необхідно урахувати, оскільки зниження фолатного статусу асоційоване не тільки зі зростанням ризику репродуктивних розладів, але й кардіоваскулярних захворювань. Незважаючи на те що для поліморфних варіантів гена *MTHFR*, які знижують активність МТГФ, в окремих дослідженнях була доведена асоціація із ВНТ, вадами серця, анемією, прееклампсією, затримкою внутрішньоутробного розвитку плода та аутизмом, Н.Н. Moussa та співавтори в огляді американських та канадських протоколів відзначили ефективність наявних профілактичних стратегій з доброю дозою ФК 400–800 мкг. Окрім того, ними було зроблено акцент на тому, що профілактика ускладнень вагітності і відхилень у нащадків залежить від терміну початку та тривалості вживання ФК [15]. І саме тому прекоцепційна підготовка у подружній парі згідно з клінічними рекомендаціями є край необхідною.

ВИСНОВКИ

1. Гіпергомоцистеїнемія (ГЦ) виявлена у 28,64 % осіб із подружніх пар з репродуктивними розладами, а у 9,70% випадків – в обох із подружньої пари. Фолатний статус в 11,65% пацієнтів з генотипом 677ТТ/1298АА за геном *MTHFR* достовірно відрізнявся наявним підвищенням рівня гомоцистеїну у плазмі крові та зниженням рівня фолієвої кислоти у сироватці крові.

2. У подружніх пар з репродуктивними розладами необхідно проводити генетичне тестування варіантів за генами фолатного обміну та оцінювання фолатного статусу для виявлення пацієнтів з ГЦ та підвищенням її ризиком розвитку для персоналізованої профілактики і лікування.

3. Перспективними напрямками наукових досліджень є розроблення і оцінювання ефективності індивідуальних стратегій профілактики ускладнень вагітності та патології у нащадків залежно від визначених комбінацій генотипів у конкретній подружній парі.

Современные предпосылки к профилактике и лечению генетически обусловленных нарушений фолатного обмена у супружеских пар с репродуктивными расстройствами в анамнезе З.И. Россоха

В статье проанализированы клинические рекомендации по прекоцепционному употреблению препаратов фолиевой кислоты супружескими парами при планировании беременности и оценены особенности фолатного статуса у 206 супружеских пар с репродуктивными расстройствами в анамнезе. Гипергомоцистеинемия, обусловленная полиморфизмом генов фолатного обмена, обнаружена у 28,64% пациентов из супружеских пар с нарушением репродукции, а в 9,70% случаев – у обоих из супружеской пары. Фолатный статус у 11,65% пациентов с генотипом 677TT / 1298AA по сравнению с другими вариантами по гену MTHFR достоверно отличался повышением уровня гомотеина в плазме крови и снижением уровня фолиевой кислоты в сыворотке крови. Другие случаи гипергомоцистеинемии были обусловлены гетерозиготными вариантами MTHFR в сочетании с вариантами генов MTRR, MTR1 и влиянием дополнительных факторов риска.

Необходимо осуществлять персонализированную стратегию в планировании прекоцепционного периода для супружеских пар с репродуктивными расстройствами в анамнезе, опираясь на применение оптимальной дозы фолиевой кислоты – не менее 800 мкг ежедневно в поливитаминных препаратах (с другими витаминами группы В).

Ключевые слова: репродуктивные расстройства, фолиевая кислота, гипергомоцистеинемия, супружеские пары, генотип, беременность.

Modern preconditions for the prevention and treatment of genetically determined disturbances of folate exchange in marital couples with reproductive disorders Z. Rossokha

The clinical recommendations for the preconceptional consumption of folic acid in married couples during pregnancy planning are analyzed and peculiarities of folic acid status in 206 couples with reproductive disorders are estimated in the article. Hyperhomocysteinemia, due folate related genes polymorphism, was detected in 28,64% patients from couples with reproductive disorders, and in 9,70% of cases – in both of the couples. Folate status of 11,65% patients with 677TT /1298AA genotype compared to other variants of MTHFR gene was significantly different with increasing homocysteine level in blood plasma and decreasing folic acid level in serum. Other cases of hyperhomocysteinemia were due to the heterozygous variants of MTHFR in combination with MTRR, MTR1 genes variants and the effects of additional risk factors.

It is necessary to implement a personalized strategy for preconception period planning in married couples with reproductive disorders based on the use of an optimal dose of folic acid of (at least 800 micrograms) in multivitamins (with other vitamins of group B).

Key words: reproductive disorder, folic acid, hyperhomocysteinemia, couples, genotype, pregnancy.

Сведения об авторе

Россоха Зоя Ивановна – ГУ «Референс-центр по молекулярной диагностике МЗ Украины»; 04112, г. Киев, ул. Дорогожицкая, 9, тел.: (044) 205-48-13, e-mail zoiroh071@gmail.com; отдел генетической диагностики ГУ «Институт генетической и регенеративной медицины НАМН»; 04114, г. Киев, ул. Вышгородская, 67; тел.: (044) 206-18-96.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Горовенко Н.Г., Россоха З.И., Кир'яченко С.П. (2013). Роль генетического тестирования в диагностике и лечении наследственной тромбофилии в акушерско-гинекологической практике (обзор клинических протоколов и рекомендаций). Медицинские аспекты здоровья женщины 6(70): 5-9.
2. Горовенко Н.Г., Россоха З.И., Кир'яченко С.П., Шейко Л.П., Бришева Л.И. (2018). Особливості міжгенної та ген-факторної взаємодії у чоловіків із подружніх пар з безпліддям та репродуктивними втратами. Український медичний часопис 5 (127) – Том 2 – IX/X:28-31. DOI 10.32471/umj.1680-3051.127.131826
3. Громова О.А., Серов В.Н., Торшин И.Ю., Керимкулова Н.В., Лиманова О.А. Роль витаминно-минеральных комплексов с фолиевой кислотой в профилактике врожденных пороков сердца и дефектов нервной трубки. (2015). Эффективная фармакотерапия. Акушерство и гинекология 4: 4-12. http://umedp.ru/magazines/effektivnaya_farmakoterapiya_akusherstvo_i_ginekologiya_4_2015.html.
4. Россоха З.И., Кир'яченко С.П., Горовенко Н.Г. (2018). Порівняльна оцінка моделей генетичного ризику репродуктивних розладів, зумовлених поліморфізмом MTHFR, MTRR, MTR1. Медичні перспективи 18 (2)-Том XXIII:85-91. <https://doi.org/10.26641/2307-0404.2018.2.133943>
5. Россоха З.И., Кир'яченко С.П., Горовенко Н.Г. (2018). Роль міжгенної взаємодії MTHFR, MTRR, MTR1 у розвитку порушень фолатного обміну у пацієнтів із репродуктивними розладами. Український медичний часопис 3(2) (125) – XI/XII: 35-39. <https://doi.org/10.32471/umj.1680-3051.125.126970>
6. Cordero A.M., Crider K.S., Rogers L.M., Cannon M.J., Berry R.J. Optimal Serum and Red Blood Cell Folate Concentrations in Women of Reproductive Age for Prevention of Neural Tube Defects: World Health Organization Guidelines. (2015). Morbidity and Mortality Weekly Report 64 (15):421-423.
7. Castillo-Lancellotti C., Tur J.A., Uauy R. (2012). Impact of folic acid fortification of flour on neural tube defects: a systematic review. Public Health Nutrition 16(5), 901–911. doi:10.1017/S1368980012003576
8. Danielsson K. Homocysteine and Recurrent Miscarriage. Elevated Levels of Homocysteine and Pregnancy Complications. (2018). <https://www.verywellfamily.com/homocysteine-and-miscarriage-what-you-should-know-2371792?print>
9. D'Uva M., Di Micco P., Strina I., Alviggi C., Iannuzzo M., Ranieri A., Mollo A., De Placido G. Hyperhomocysteinemia in women with unexplained sterility or recurrent early pregnancy loss from Southern Italy: a preliminary report. (2007). Thrombosis Journal 5:10 doi:10.1186/14778-9-9560-5-10
10. Folic Acid Supplementation for the Prevention of Neural Tube Defects US Preventive Services Task Force Recommendation Statement. (2017). JAMA 317(2):183-189. doi:10.1001/jama.2016.19438.
11. Mandava P., Lutsep H.L. (2017) Homocystinuria/Homocysteinemia. Medscape. <https://emedicine.medscape.com/article/1952251-print>
12. Maron B.A., Loscalzo J. The Treatment of Hyperhomocysteinemia. (2009). Annu Rev Med. 60: 39–54. doi:10.1146/annurev.med.60.041807.123308.
13. Mascarenhas M., Habeebullah S., Sridhar M.G. Revisiting the Role of First Trimester Homocysteine as an Index of Maternal and Fetal Outcome. (2014). Journal of Pregnancy. Article ID 123024, 6 pages, <http://dx.doi.org/10.1155/2014/123024>
14. Mills J.L. (2017). Strategies for Preventing Folate-Related Neural Tube Defects Supplements, Fortified Foods, or Both? JAMA 317(2): 144-145.
15. Moussa H.N., Nasab S.H., Haidar Z.A., Blackwell S.C., Sibai B.M. Folic acid supplementation: what is new? Fetal, obstetric, long-term benefits and risks. (2016). Future Sci. OA 2(2): FSO116. www.future-science.com/10.4155/fsoa-2015-0015
16. Mukhopadhyay I., Pruthviraj V., Rao P. S., Biswas M. Hyperhomocysteinemia in recurrent pregnancy loss and the effect of folic acid and vitamin B12 on homocysteine levels: a prospective analysis. (2017). Int J Reprod Contracept Obstet Gynecol. Jun;6(6):2258-2261. DOI: <http://dx.doi.org/10.18203/2320-1770.ijrcog20172013>
17. Neural tube defects. Practice Bulletin No. 187. American College of Obstetricians and Gynecologists. (2017). Obstet Gynecol 130:e279–90
18. Rossokha Z., Gorovento N. Assessment of the individual folic acid doses requirement for patients with reproductive disorders. (2017). XII World Congress of Perinatal Medicine. Oral Presentation. Journal of Perinatal Medicine (45):349. <https://www.degruyter.com/downloadpdf/j/jpme.2017.45.issue-s2/jpm-2017-2008/jpm-2017-2008.pdf>.
19. Hickey S.E., Curry C.J., Toriello H.V. ACMG Practice Guideline: lack of evidence for MTHFR polymorphism testing. (2013). Genet Med 15(2):153–156. doi:10.1038/gim.2012.165
20. Serum and red blood cell folate concentrations for assessing folate status in populations. Vitamin and Mineral Nutrition Information System. World Health Organization. (2012). https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/75584/WHO_NMH_NHD_EPG_12.1_eng.pdf?sequence=1
21. Zhang R., Huo C., Wang X., Mu B.J., Wang J. MTHFR C677T and A1298C Polymorphisms and Fetal Congenital Heart Disease Risk. (2018). Cell Physiol Biochem 45:2483-2496. DOI: 10.1159/00048826.

Статья поступила в редакцию 22.04.2019

Відновлення репродуктивної функції жінок після органозберігальних операцій на яєчниках

А.В. Бойко

Медичний інститут Сумського державного університету МОН України,
Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, м. Київ

Мета дослідження: вивчення особливостей відновлення репродуктивної функції жінок після органозберігальних операцій на яєчниках.

Матеріали та методи. Було досліджено морфофункціональний стан яєчників у 100 пацієнток: з простою серозною цистаденомою (n=50) і зрілою тератоною (n=50) – до і після органозберігальних операцій (кістектомія, резекція). З урахуванням об'єму виконаного оперативного втручання обстежених було розподілено на групи. До комплексу проведених досліджень були включені клінічні, ендокринологічні, біохімічні, морфологічні та статистичні методи.

Результати. У жінок, що перенесли органозберігальні операції з приводу доброякісних пухлин яєчників, найуразливішим залишається репродуктивне здоров'я. Результати проведеного дослідження продемонстрували, що пацієнтки з нормальним оваріальним резервом у більшості спостережень мають незмінні показники фертильності. Ускладнення вагітності частіше виявлялися у пацієнток з помірно зниженим і низьким оваріальним резервом, що необхідно ухвалювати під час ведення вагітності у даних хворих. Ці дані підтверджують думку про те, що у зв'язку з високою частотою безплідності у пацієнток із зниженим оваріальним резервом після оперативного втручання у пізній репродуктивний період показано використання допоміжних репродуктивних технологій для реалізації репродуктивної функції.

Заключення. Отримані дані необхідно ухвалювати під час розроблення алгоритму діагностичних, лікувально-профілактичних та реабілітаційних заходів.

Ключові слова: доброякісні пухлини яєчників, репродуктивний вік, відновлення репродуктивної функції.

Одне з перших місць серед новоутворень жіночих статевих органів посідають кісти і доброякісні пухлини яєчників (ДПЯ) [1–2]. Частота кіст і ДПЯ, за даними різних авторів, за останніх 10–15 років виросла з 6 до 25% [3–4].

Різноманітність клінічних проявів, труднощі диференціальної діагностики призводять до зростання числа оперативних втручань на яєчниках, втрати працездатності і порушення репродуктивного здоров'я у жінок, що підкреслює не лише медичний, але і соціальний, і економічний аспект даної патології [5–7]. До сьогодні не систематизовані дані щодо впливу органозберігальних операцій на яєчниках на особливості відновлення репродуктивної функції жінок.

Незважаючи на проведені дослідження, присвячені вивченню репродуктивного здоров'я жінок з кістами і ДПЯ [1–7], на сьогодні не вирішена проблема ефективного відновлення репродуктивної функції жінок із ДПЯ.

Мета дослідження: вивчення особливостей відновлення репродуктивної функції жінок після органозберігальних операцій на яєчниках.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Згідно з поставленою метою, було досліджено морфофункціональний стан яєчників у 100 пацієнток: з простою серозною цистаденомою (СЦА; n=50) – група СЦА і зрілою

тератоною (ЗТ; n=50) – група ЗТ до і після органозберігальних операцій (кістектомія, резекція). Паралельно оцінювали менструальну і репродуктивну функції. Оперативне втручання всім пацієнткам виконували лапароскопічним доступом за загальноприйнятою методикою.

З урахуванням об'єму виконаного оперативного втручання, обстежених жінок було розподілено на три групи.

До 1-ї групи увійшли 50 пацієнток, у яких вилучення пухлини не супроводжувалося видаленням яєчничової тканини, що надалі було підтверджене гістологічно і розцінене як кістектомія.

До 2-ї групи увійшли 50 обстежених, у яких за відсутності упевненості у повноцінному видаленні капсули утворення була виконана економна резекція яєчника. При цьому резекцію частіше виконували у пацієнток з простою СЦА (56,0%), ніж із ЗТ яєчника (44,0%).

У 3-ю (контрольну) групу включено 30 здорових жінок, зіставних за віком, з регулярним менструальним циклом, які мають спонтанну овуляцію і які не отримували гормональної терапії протягом 1,5 року.

До комплексу проведених досліджень були включені клінічні, ендокринологічні, біохімічні, морфологічні та статистичні методи.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Під час аналізу анамнезу було визнано доцільним розглядати дані пацієнток до оперативного втручання залежно від морфологічної структури утворення.

Вік всіх обстежених хворих коливався від 18 до 40 років, становлячи у середньому $27 \pm 4,8$ року. Більшість пацієнток із ЗТ знаходилися у віці до 30 років, з СЦА – понад 30 років. При обох морфологічних варіантах утворень кістектомія і резекція були виконані з однаковою частотою у всі вікові періоди.

Приводом для госпіталізації слугувало виявлення об'ємного утворення у ділянці придатків матки під час профілактичного огляду і ультразвукового сканування. За екстремними показаннями з клінікою «гострого живота» госпіталізовані 12,0% хворих, інші пацієнтки госпіталізовані у плановому порядку – 88,0%.

Під час госпіталізації до стаціонару характер скарг обстежених хворих був неспецифічний. Так, найчастішою скаргою обстежених була скарга на біль у нижніх відділах живота різного ступеня (78,0%). Больовий синдром був найбільш виражений у пацієнток з СЦА. Слід зазначити, що величина яєчника перевищувала 75–120 мм у діаметрі, і біль, мабуть, був зумовлений порушенням живлення у капсулі утворення. Другою за частотою скаргою була скарга на порушення менструального циклу – 14,0%. Порушення функції сусідніх органів (дизурія, закрепи), збільшення живота в об'ємі спостерігалися у кожній десятій хворій (10,0%).

Клінічні прояви захворювання під час госпіталізації до стаціонару були відсутні у 22,0% хворих, у яких новоутворення яєчників діагностовані під час профілактичного огляду гінеколога або виявилися випадковою знахідкою при ультразвуковому дослідженні.

Згідно з даними вивчення менструальної функції відзна-

чено, що середній вік настання менархе становив $13,8 \pm 1,2$ року, що, практично, відповідає такому у популяції. Настання менархе у віці до 12 років спостерігалось у 26,0% пацієнток, у половини хворих – 46,0% – у віці 12–15 років. Пізні менархе спостерігалось у 28,0% хворих. Лише у кожній шостій (16,0%) обстеженої – у віці понад 16 років. Слід зазначити, що пізні менархе частіше виявлялися у хворих з СЦА – 38,0%. Тривалість менструального циклу коливалась від 23 до 32 днів ($29,3 \pm 0,5$ доби). Середня тривалість менструальної кровотечі становила $6,52 \pm 0,2$ доби (3–8 днів).

Згідно з отриманими результатами, більшість вагітностей в анамнезі були у пацієнток із СЦА – 68,0%, серед них у кожній третій фіксували артифіційні аборти – 33,8%. Число мимовільних абортів в 1,7 рази вище в обстежених з СЦА порівняно із ЗТ. Підвищення частоти абортів у співвідношенні до частоти пологів вище у пацієнток із ЗТ – 28,0% і 20,0% відповідно.

Передчасні пологи і вагітності, що не розвиваються, частіше фіксували у пацієнток з СЦА, рідше – у хворих із ЗТ – 6,0% і 4,0%; 2,0% і 2,0% відповідно.

Привертає на себе увагу великий відсоток пацієнток, які запобігають вагітності: як у спостережуваних з СЦА – 36,0%, так і із ЗТ – 26,0% відповідно.

Вивчення гінекологічного анамнезу у хворих з пухлинами яєчника виявило наявність гінекологічних захворювань у більшості обстежених – 60,0%. Найчастішою гінекологічною патологією є запальні захворювання матки і придатків матки, які діагностували у 36,0% пацієнток. Кожна третя хвора (32,0%) тривалий час (від 2 міс до 1,2 року) отримувала антибактеріальну терапію і фізіолікування в амбулаторних умовах. Утворення яєчників в анамнезі виявляли у кожній шостій хворій (16,0%). У той самий час, на відміну від пацієнток із ЗТ, найчастіше в обстежених із СЦА фіксували:

- захворювання шийки матки (псевдоерозія, лейкоплакія, поліп слизової оболонки каналу шийки матки, ерозійний ектропіон) – 12,0% і 22,0% відповідно;
- патологію ендометрія (залозисто-кістозна гіперплазія ендометрія, залозисто-фіброзний поліп ендометрія) – 6,0% і 10,0% відповідно.

Про відсутність гінекологічних захворювань інформували 40,0% обстежених, з них 22,0% пацієнток тривалий час (більше 5 років) не спостерігалися у гінеколога.

Найчастішою соматичною патологією виявилися захворювання травного тракту (хронічний гастродуоденіт, виразка хвороба, хронічний коліт), які діагностували у 62,0% пацієнток. Захворювання гепатобіліарної системи діагностовані у кожній четвертій хворій (24,0%) і не різнилися по групах. Гіпертонічна хвороба виявлена у 30,0% обстежених, варикозне розширення вен нижніх кінцівок відзначене у 16,0% пацієнток. Порушення жирового обміну найчастіше виявляли у пацієнток з СЦА – 10,0% порівняно із ЗТ – 6,0%.

Достовірних відмінностей у кількості перенесених оперативних втручань між групами не було. Оперативні втручання на органах черевної порожнини і малого таза раніше виконані у більшості (68,0%) хворих. Найчастіше фіксували апендектомію – у кожній п'ятій пацієнтки (24,0%).

Отже, вивчення анамнестичних даних в обстежених пацієнток виявило більш виражені порушення менструальної і репродуктивної функцій, високу частоту гінекологічної і соматичної патології і оперативних втручань у пацієнток з об'ємними утвореннями яєчників порівняно з контрольною групою.

Спираючись на визначені варіанти стану оваріального резерву на підставі УЗ-критеріїв і біохімічних параметрів, проведено аналіз показників репродуктивної функції залежно від ступеня зниження оваріального резерву і об'єму операції.

Аналізуючи показники репродуктивної функції до оперативного втручання, не виявлено достовірних відмінностей у реалізації репродуктивного потенціалу по групах ($p > 0,05$). У той самий час при вивченні безплідності виявлено залежність від рівня зниження оваріального резерву. У зв'язку з цим

спробували виявити патологічні чинники, які були причиною інфертильності. Так, безплідність у 1-й групі діагностували у 22,0% пацієнток, у 2-й групі – у 24,0%. У більшості пацієнток виявлено поєднання декількох чинників порушення репродуктивної системи. Привертає на себе увагу відсутність явних причин безплідності у пацієнток з низьким оваріальним резервом (підгрупа В), що, можливо, зумовлено пізнім репродуктивним віком даного контингенту хворих.

Вивчення репродуктивної функції через 12 міс після операції виявило, що настання вагітності спостерігалось у 26,0% пацієнток у 1-й групі, які перенесли кістектомію, і у 18,0% – у 2-й групі після резекції яєчника. Запобігали вагітності у 1-й групі 30,0% спостережуваних, у 2-й групі – 28,0%. Слід зазначити, що артифіційні аборти виконані у 4,0% обстежених 1-ї групи і у 2,0% – 2-ї групи. Число вагітностей, що закінчилися своєчасними пологамі, переважало у пацієнток з незмінним оваріальним резервом (підгрупа А) – 34,0% в обох групах. У спостережуваних з помірно зниженим оваріальним резервом (підгрупа Б) пологамі закінчилися 12,0% гестацій. Під час аналізу перебігу вагітності встановлено, що серед пацієнток з незмінним оваріальним резервом – у підгрупі А – ускладнень не зафіксовано. У той самий час у всіх 8,0% пацієнток підгрупи Б, у яких вагітність закінчилася пологамі, її перебіг ускладнювався: загрозой переривання вагітності – у 4,0%, плацентарною дисфункцією – у 4,0%. Ретроспективне вивчення особливостей перебігу І і ІІ триместрів за результатами медичної документації виявило прогестерондефіцитний стан у 4,0% обстежених і порушення системи гемостазу (гіперкоагуляція) у 2,0% спостережуваних. Такі несприятливі результати, як вагітність, що не розвивається, і мимовільний аборт, фіксували у 6,0% обстежених у підгрупі А і у 10,0% – у підгрупі Б. У пацієнток з низьким оваріальним резервом (підгрупа В) настання вагітності діагностували лише у 8,0%, що закінчилася: мимовільними абортами – у 4,0%; вагітностями, що не розвиваються, – у 4,0%.

Через 12 міс після операції число вагітностей, що закінчилися своєчасними пологамі, переважало у пацієнток з незмінним оваріальним резервом (підгрупа А). У хворих з підгрупи Б передчасні пологи фіксували у кожній другій, у підгрупі В своєчасні пологи не зафіксовані в жодній спостережуваній. Слід зазначити, що у підгрупі Б у 2 рази частіше, ніж у підгрупі А, діагностували такі ускладнення, як прееклампсія, загроза переривання вагітності і розвиток плацентарної дисфункції.

Під час вивчення репродуктивної функції через 2 роки після оперативного втручання виявлено, що кількість вагітностей, що настали, була в 1,3 рази менше порівняно з дослідженням через 1 рік. У хворих після кістектомії з приводу доброякісних пухлин яєчника кількість вагітностей становила 18,0%, а у спостережуваних після резекції – в 1,5 рази менше – 14,0%. Слід зазначити, що 34,0% пацієнток у 1-й групі і 40,0% – у 2-й групі запобігали вагітності.

Отже, зі всіх спостережуваних, які перенесли органозберігальні операції на яєчниках і планували реалізацію репродуктивної функції, вагітність настала через 2 роки лише у кожній другій (50,0%). При цьому відсоток своєчасних пологів у підгрупі А був в 2 рази вищий, ніж у підгрупі Б. Найгірші показники реалізації дітородної функції зафіксовані в обстежених з низьким оваріальним резервом (підгрупа В), що характеризуються наявністю таких ускладнень: мимовільні викидні (4,0%); вагітність, що не розвивається (2,0%).

Аналіз перебігу вагітностей, що настали через 2 роки після операції, свідчив про те, що їхній перебіг у більшості жінок мав низьку особливостей. Зокрема, у 4 вагітних з помірно зниженим оваріальним резервом (підгрупа Б) гестація ускладнилася низкою патологічних станів: загрозой переривання вагітності (2), прееклампсією середнього ступеня тяжкості (1), плацентарною дисфункцією (1). При цьому у 2 пацієнток фіксували передчасні пологи.

Слід зазначити, що пацієнтки обстежуваних груп спостерігалися у лікаря з ранніх термінів вагітності, у зв'язку з чим

існували всі можливості для проведення відповідної корекції.

Під час аналізу безплідності у пацієнток після оперативного лікування виявлено, що кількість інфертильних пацієнток збільшилася у 1,2–1,3 разу як у 1-й групі, так і у 2-й групі.

Під час зіставлення отриманих результатів з варіантами оваріального резерву, встановлено, що більшість пацієнток з безплідністю належала до підгрупи В. При цьому кількість спостережуваних зі зниженим оваріальним резервом, таких, що входять до підгрупи В, після операції збільшилося більшою мірою після резекції яєчника.

Як свідчать отримані дані, кількість спостережуваних з безплідністю більша у 2-й групі – у пацієнток, що перенесли резекцію яєчника.

Аналізуючи дітородну функцію залежно від об'єму оперативного втручання, встановлено, що найвища частота настання вагітності і найнижчі показники ускладнень відзначено у спостережуваних, що перенесли кістектомію.

Восстановление репродуктивной функции женщин после органосохраняющих операций на яичниках А.В. Бойко

Цель исследования: изучение особенностей восстановления репродуктивной функции женщин после органосохраняющих операций на яичниках.

Материалы и методы. Было исследовано морфофункциональное состояние яичников у 100 пациенток: с простой серозной цистаденомой (n=50) и зрелой тератомой (n=50) – до и после органосохраняющих операций (кистэктомия, резекция). С учетом объема выполненного оперативного вмешательства обследованные были распределены на группы. В комплекс проведенных исследований были включены клинические, эндокринологические, биохимические, морфологические и статистические методы.

Результаты. У женщин, перенесших органосохраняющие операции по поводу доброкачественных опухолей яичников, наиболее уязвимым остается репродуктивное здоровье. Результаты проведенного исследования продемонстрировали, что пациентки с нормальным оваріальним резервом в большинстве наблюдений имеют неизменные показатели фертильности. Осложнения беременности чаще выявляли у пациенток с умеренно сниженным и низким оваріальним резервом, что необходимо учитывать при ведении беременности у данных больных. Эти данные подтверждают мнение о том, что в связи с высокой частотой бесплодия у пациенток со сниженным оваріальним резервом после оперативного вмешательства в поздний репродуктивный период показано использование вспомогательных репродуктивных технологий для реализации репродуктивной функции.

Заключение. Полученные данные необходимо учитывать при разработке алгоритма диагностических, лечебно-профилактических и реабилитационных мероприятий.

Ключевые слова: доброкачественные опухоли яичников, репродуктивный возраст, восстановление репродуктивной функции.

ВИСНОВКИ

Усе викладене вище свідчить про те, що у жінок, що перенесли органозберігальні операції з приводу доброякісних пухлин яєчників, найуразливішим залишається репродуктивне здоров'я. Результати проведеного дослідження продемонстрували, що пацієнтки з нормальним оваріальним резервом у більшості спостережень мають незмінні показники фертильності. Ускладнення вагітності частіше виявляли у пацієнток з помірно зниженим і низьким оваріальним резервом, що необхідно урахувати під час ведення вагітності у даних хворих. Ці дані підтверджують думку про те, що у зв'язку з високою частотою безплідності у пацієнток зі зниженим оваріальним резервом після оперативного втручання у пізній репродуктивний період показано використання ДРТ для реалізації репродуктивної функції.

Отримані дані необхідно урахувати під час розроблення алгоритму діагностичних, лікувально-профілактичних та реабілітаційних заходів.

Restoration of reproductive function of women after organ-preserving operations on ovaries. A.V. Boyko

The objective: to study features of restration of reproductive function of women after organ-preserving operations on ovaries.

Materials and methods. Investigated morfofunctionale condition of ovaries at 100 patients with a simple serous cystadenoma (n=50) and a mature teratoma (n=50) – before organ-preserving operations (cystectomy, resection). Taking into account the volume of the executed operative measure, surveyed were distributed on groups. The complex of the conducted researches included clinical, endocrinologic, biochemical, morphological and staticsti methods.

Results. The women who have undergone organ-preserving operations concerning benign tumors of ovaries, to the most vulnerable still have reproductive health. Results of the conducted research showed that patients with normal ovariale reserve in the majority of observations have not changed indicators of fecundity. Complications of pregnancy were more often taped at patients with moderate depression and low ovariale reserve that it is necessary to consider when conducting pregnancy at these patients. The data obtained by us confirm opinion that in connection with the high frequency of sterility at patients with the lowered ovariale reserve after an operative measure in the late reproductive period use of auxiliary genesial technologies for realization of reproductive function is shown.

Conclusion. The obtained data need to be considered when developing algorithm of diagnostic, treatment-and-prophylactic and rehabilitational actions.

Key words: benign tumors of ovaries, reproductive age, restoration of reproductive function.

Сведения об авторах

Бойко Алесь Валерьевна – Кафедра акушерства и гинекологии медицинского института Сумского государственного университета МОН Украины, 40018, г. Сумы, ул. Санаторная, 31; тел.: (0542) 66-09-48

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

- Зварич Л.І., Луценко Н.С., Шаповал О.С., 2015. Частота функціональних кіст яєчників у жінок репродуктивного віку в структурі гінекологічної патології // Сучасні медичні технології : 2 : 3 : 79–83.
- Кузнецова Е.П., 2010. Современные представления об этиологии и патогенезе опухолевидных образований и доброкачественных опухолей яичников // Саратовский научно-медицинский журнал : 6 : 3 : 552–558.
- Резниченко Г.И., Шаповал О.С., 2015. Особенности реализации репродуктивной функции у женщин с доброкачественными опухолевидными образованиями яичников // Здоровье женщины : 2 (98) : 104–107.
- Серебренникова К.Г., Кузнецова Е.П., Халилов Р.З., 2010. Факторы

- риска развития опухолевидных образований и доброкачественных опухолей яичников // Уральский медицинский журнал : 6 (71) : 111–115.
- Шаповал О.С., 2016. Кісти яєчників. Аналіз структури патології у жінок репродуктивного віку / О.С. Шаповал // Scientific journal "ScienceRise: Medical Science" : 9 (5) : 75–79.
- Shapoval O., 2016. Clinical and Diag-

- nostic Parallels, Therapeutical Strategies in Benign Ovarian Tumor-Like Formations // The Science Advanced : Issue 02 : DOI: 10.15550/ASJ.2016.02.027 : 27–33.
- Vorontsova L.L., Shapoval O.S., 2015. Pathogenetic rationale for the use of immunomodulating and systemic enzyme therapy in treatment of nulliparous women with endometriod ovary tumors // Journal of Education, Health and Sport : 1 : 5 : 75–86.

Статья поступила в редакцию 01.04.2019

Клінічний досвід в оптимізації репаративних процесів шийки матки після деструктивно-хірургічних втручань

О.А. Таран, О.В. Булаченко, Д.Г. Коньков, Т.В. Лобастова

Вінницький національний медичний університет імені М.І. Пирогова

Мета дослідження: оцінити терапевтичну схему, спрямовану на покращання регенерації епітелію слизової оболонки шийки матки після проведення лазерної вапоризації у жінок репродуктивного віку із ЦІН 1, з включенням вагінального гелю на основі декаметоксину та гіалуронової кислоти.

Матеріали та методи. Обстежено 60 жінок репродуктивного віку з ЦІН 1, підтвердженої гістологічним дослідженням, яким була виконана лазерна вапоризація. До основної клінічної групи увійшли 30 жінок, яким призначали вагінальнийгель на основі декаметоксину та гіалуронової кислоти (Гінодек®) 5 мл на 7–10-у добу після проведення лазерної вапоризації курсом 14 днів. До групи порівняння увійшли 30 пацієнток, яким після лазерної деструкції шийки матки була призначена стандартна терапія. За допомогою кольпоскопії проводили візуальний контроль репаративних процесів шийки матки. За результатами мікробіологічного дослідження проводили оцінювання біоценозу піхви. Визначали профіль безпеки терапевтичної схеми з включенням до неї вагінального гелю на основі декаметоксину та гіалуронової кислоти (Гінодек®).

Результати. Було доведено, що використання вагінального гелю Гінодек® у пацієнток із ЦІН 1 після лазерної вапоризації приводило до більш швидкої та повноцінної епітелізації ранової поверхні, ніж використання стандартної терапії (ВР 1,56; 95% ДІ: 1,08–2,26; $p=0,02$). Через 2 міс після застосування вагінального гелю на основі декаметоксину та гіалуронової кислоти визначали достовірне збільшення кількості випадків нормалізації вагінальної мікробіоти (ВР 1,44; 95% ДІ: 1,04–2,00; $p=0,03$), збільшення кількості лактобацил у вагінальному секреті (ВР 1,50; 95% ДІ: 1,03–2,19; $p=0,04$) та зменшення кількості випадків вагінального кандидозу (ВР 1,27; 95% ДІ: 1,005–1,61; $p=0,045$). Не було відзначено жодної побічної дії на організм жінки під час використання вагінального гелю Гінодек® як за час проведення терапії, так і у більш пізній період.

Заключення. Отримані результати свідчили про пришвидшення репаративних процесів шийки матки, зниження мікробного ефекту та безпечність під час використання вагінального гелю Гінодек® після проведення лазерної вапоризації у жінок із ЦІН 1.

Ключові слова: цервікальна неоплазія, лазерна вапоризація, вагінальна мікробіота, епітелізація, Гінодек®.

За останні 15 років захворюваність на рак шийки матки у жінок репродуктивного віку підвищилася більш ніж у два рази, посідаючи перше місце серед всіх онкологічних захворювань у жінок віком до 30 років. У структурі смертності від злоякісних новоутворень жінок молодше 30 років рак шийки матки становить 9,8%, а у віці 30–39 років – 21,7% [6].

У гінекологічній практиці велике значення мають передракові внутрішньоепітеліальні ураження високого та низького ступеня, рання діагностика яких дозволяє провести своєчасне та адекватне лікування. Цервікальна інтраепітелі-

альна неоплазія (ЦІН) – це зміни епітелію шийки матки, які полягають у порушенні стратифікації середнього і базального шару з порушенням шаруватості. Сприятливим тлом для формування передракової неоплазії шийки матки є тривале інфікування ВПЛ, порушення тканинного гомеостазу внаслідок взаємопов'язаних дисбалансів резидентної мікрофлори, місцевого імунітету і клітинних змін епітеліального шару [1, 5].

З огляду на те, що цервікальна неоплазія є етапом до малігнізації плоского епітелію, основним завданням лікаря-гінеколога стає попередження прогресування неоплазії у преінвазивний та інвазивний рак шийки матки. Останні дані свідчать про те, що мажор-класи ураження шийки матки (ЦІН 2, ЦІН 3) слід розглядати з позиції хірургічного лікування, у той час як ураження легкого ступеня (ЦІН 1) можуть бути проліковані шляхом консервативної терапії. Але за відсутності ефекту від консервативної терапії у пацієнток з ВПЛ протягом 2 років рекомендовані хірургічні методи лікування, оскільки у 12–25% жінок з ВПЛ та ЦІН 1 протягом 4 років може відбутися прогресія цервікальної неоплазії [4].

За даними літератури, найпоширенішими є методи, в основі яких лежить використання у якості лікувального впливу методів діатермокоагуляції, радіохвильового впливу, енергії квантового випромінювання (лазери) та низьких температур (кріодеструкція) [2, 4, 7].

Діатермокоагуляція донедавна була найпоширенішим методом лікування. Фактором впливу діатермокоагуляції є тепло, яке утворюється під час проходження струму через тканину. Частота рецидивів захворювань при використанні даного методу доходить до 60%. Висока травматичність методу створює небезпеку кровотечі, рубцевої деформації шийки матки, що є можливою причиною скасування застосування діатермокоагуляції для лікування захворювань шийки матки у жінок репродуктивного віку.

Механізмом дії кріодеструкції шийки матки є миттєва та інтенсивна кристалізація води у зоні впливу [7]. У результаті усі мембранні структури клітин руйнуються, відбуваються порушення мікроциркуляції на тканинному рівні та ішемія. Проте зазначений метод лікування уражень шийки матки також має недоліки: відносно невелика й недостатньо контрольована глибина лікувального впливу, необхідність захоплення великих ділянок прилеглої тканини, крім того, неможливість локального видалення патологічної ділянки з мінімальною травматизацією підлеглих тканин. Відносно висока частота рецидивів захворювань шийки матки після проведення даної терапії спостерігається у 15–40% випадків [2].

До переваг лазерної терапії належать:

- незначна травматизація тканин,
- відсутність стенозу каналу шийки матки,
- стерилізувальний ефект лазерного випромінювання,
- відносно рідкісні випадки кровотечі,
- контроль глибини впливу,
- можливість захоплення великих за площею уражень.

Загоєння «лазерних» ран відбувається швидко за рахунок меншої лейкоцитарної інфільтрації, що виникає під час формування лазерного дефекту тканин, скорочення фаз ексудації та проліферації [3].

Принцип роботи радіохвильової хірургії полягає не в коагуляції тканини, а в її випаровуванні шляхом порушення стабільності власних електромагнітних диполів води, з яких складається тканина. Відзначаються висока атравматичність, значна легкість розтину тканин та хороший гемостаз, відсутність грубого струпа, менш виражені рубцеві зміни шийки матки. До переваг методу належать: мінімальний набряк тканин, який скорочує фазу ексудації, відсутність болю під час операції й у післяопераційний період, стерилізувальний ефект випромінюваних радіохвиль [4].

Проте слід зазначити, що будь-яка післяопераційна травма шийки матки є причиною пошкодження фізіологічного бар'єра. Цервікальний слиз у каналі не утримується, що супроводжується зниженням місцевого імунітету та подальшим проникненням інфекції. Передракові стани, що становлять високий ризик виникнення раку шийки матки, часто формуються на тлі рубцевої деформації шийки матки, коли відбувається порушення іннервації, рецепції й трофіки шийки [3]. Саме тому підвищення частоти хірургічних втручань на шийці матки в Україні при передраковій та фоновій патології у жінок репродуктивного віку підтверджує необхідність досліджень оптимізації репаративних процесів шийки матки із використанням високоефективних мультикомпонентних лікарських засобів.

Зазначеним вище характеристикам відповідає вагінальний гель Гінодек®, до складу якого входить декаметоксин та гіалуронова кислота. Гінодек® підтримує рН та вологість слизової оболонки піхви і шийки матки, завдяки чому допомагає формувати нормальну мікрофлору, захищає від різних інфекційних агентів, усуває дискомфорт та сухість у статевих органах. Декаметоксин чинить антимікробну, протигрибкову дію та концентрується на цитоплазматичній мембрані (ЦПМ) мікробної клітини і з'єднується з фосфатидними групами ліпідів мембран, порушуючи проникність ЦПМ мікроорганізмів. Декаметоксин високоактивний стосовно мікроорганізмів, стійких до антибіотиків. Декаметоксин не всмоктується слизовими оболонками, не пошкоджує шкірою та рановою поверхнею. Гіалуронова кислота має властивість зв'язувати воду, чим забезпечує підтримання вологості у слизовій оболонці піхви, проявляє регенерувальні та ранозагоювальні властивості, а також покращує відновлювальні процеси у слизовій оболонці піхви та шийки матки.

Мета дослідження: оцінити терапевтичну схему, спрямовану на покращання регенерації епітелію слизової оболонки шийки матки після проведення деструктивно-хірургічного втручання — лазерної вапоризації у жінок репродуктивного віку із ЦІН 1, з включенням вагінального гелю на основі декаметоксину та гіалуронової кислоти (Гінодек®).

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Об'єктом для дослідження репаративних процесів шийки матки та відновлення біоценозу піхви після проведення лазерної вапоризації стали 60 жінок репродуктивного віку з ЦІН 1, підтвердженої гістологічно. Дослідження було проведено на клінічній базі кафедри акушерства і гінекології № 1 ВНМУ імені М.І. Пирогова за період березень 2017 – квітень 2019 р.

Пацієнтам проводили обстеження, що включало кольпоскопію, цитологічне, гістологічне та мікробіологічне дослідження. Комплексне лікування полягало у проведенні лазерної вапоризації шийки матки з подальшим призначен-

ням препарату для регенерації епітелію слизової оболонки шийки матки.

Лазерну вапоризацію здійснювали при застосуванні діодного лазера «Ліка-хірург» (далі ЛГ), що працює в інфрачервоному діапазоні, з довжиною хвилі 940 нм, терапевтичною вихідною потужністю 18 Вт (свідчення про державну реєстрацію № 4710/2006). Під час оброблення за допомогою лазера патологічної ділянки застосовували вплив розфокусованим лазером приблизно 1 см². Лікування лазерним методом проводили у першу фазу менструального циклу за наявності мазків 2-го ступеня чистоти.

Залежно від умов дослідження хворі були розподілені на дві групи:

- до основної клінічної групи увійшли 30 жінок, яким призначали вагінальний гель Гінодек® 5 мл на 7–10-у добу після проведення лазерної вапоризації курсом 14 днів;
- до групи порівняння увійшли 30 пацієнток, яким після лазерної вапоризації шийки матки була призначена стандартна терапія, що не передбачала використання 0,1% гіалуронової кислоти та 0,02% декаметоксину.

Критерії включення у дослідження:

1. Згода та можливість брати участь у дослідженні
2. Вік від 18 до 40 років
3. Наявність ЦІН 1 (із гістологічною верифікацією).

Критерії виключення з дослідження:

1. Клінічне підтвердження наявності інфекційного або запального процесу у ділянці оперативного втручання
2. Наявність інфекційного процесу в організмі хворої, що може зумовити інфікування рани
3. Наявність цукрового діабету
4. ВІЛ-інфекція, СНІД
5. Імуносупресивні стани, що не пов'язані з ВІЛ/СНІД
6. Вік понад 40 років.

Усім жінкам було рекомендовано не застосовувати спринцювання, інтравагінальні або системні протимікробні препарати, крім призначеної терапії, а також обов'язково утримуватися від статевих життів.

Першочергові критерії оцінювання ефективності:

- Візуальне визначення стану слизової оболонки: епітелію, ранової поверхні, наявності/відсутності запального/некротичного процесу.

Другорядні критерії оцінювання ефективності:

- Визначення біоценозу піхви (згідно з результатами мікробіологічного дослідження).

Критерії оцінювання безпеки:

- Контроль за переносимістю та станом пацієнтів, які отримували у схемі лікування вагінальний гель Гінодек®.

Матеріалом для бактеріоскопічного та бактеріологічного досліджень було вагінальне відокремлюване, забір якого здійснювали з заднього склепіння піхви, а транспортування проводили в анаеробних умовах.

Первинний огляд після лікування проводили через 1 міс, у першу фазу менструального циклу, оскільки початкова епітелізація триває більше 24 днів. Через 2 міс було виконано бактеріоскопічне дослідження. Через 3 міс усім пацієнткам була виконана кольпоскопія та проведено бактеріологічне та цитологічне дослідження. Остаточний огляд виконували через 6 міс після проведення терапії (кольпоскопія, цитологічне дослідження та ВПЛ-тестування).

Варіаційно-статистичне оброблення результатів дослідження було виконане за допомогою програм SPSS Statistics 22 и StatSoft «Statistica 13» з визначенням основних варіаційних показників: середніх величин (М), середніх похибок (m), середньоквадратичних відхилень (p). При різних видах статистичного аналізу критичне значення рівня значущості приймали рівним 0,05.

Таблиця 1

Вагінальна мікробіота у жінок з патологією шийки матки залежно від виду післяопераційної терапії через 2 міс після лазерної вапоризації, абс. число/%

Лактобактерії	Основна група, n=30	Група порівняння, n=30
10^6-10^8	24/80,0*	16/53,3
10^5-10^6	3/10,0	9/30,0*
<10 ⁵	3/10,0	5/16,7

Примітка. * – Відмінності статистично значущі у межах групи дослідження ($p < 0,05$).

Таблиця 2

Склад анаеробної умовно-патогенної флори у жінок з патологією шийки матки через 3 міс після деструктивно-хірургічної терапії

Показник	Основна група, n=30		Група порівняння, n=30	
	Абс. число	%	Абс. число	%
Gard.vag./ Prev.bivia/ Porph.spp.	-	-	6	20,0
Eubacterium spp.	2	6,7	8	26,7
Sneathia spp/ Lepto.spp./ Fusobac.spp.	2	6,7	5	16,7
Megasphaera spp/ Veillonella spp/ Dialister spp.	-	-	3	10,0
Lachnobac.spp/ Clostr.spp	-	-	4	13,3
Mobiluncus/ Corynebac.spp	1	3,3	6	20,0
Peptostreptococcus	-	-	2	6,7
Atopobium vaginae	1	3,3	5	16,7

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Під час аналізу результатів лікування ЦІН 1 виділяли наступні визначення:

- повний ефект – наявність завершеного процесу епітелізації, що характеризувалося кольпоскопічними ознаками багатоплощового плоского епітелію по всій поверхні екзоцервікса через 1 міс після лікування;
- відсутність або неповний ефект – наявність неповної епітелізації шийки матки або збереження патологічної ділянки меншого діаметра протягом трьох місяців після констатації неповного ефекту;
- рецидив – повторна поява того самого захворювання шийки матки через три та більше місяців після досягнення повного ефекту.

Через 1 міс після лазерної вапоризації шийки матки візуально було відзначено зменшення зони набряку та гіперемії у пацієнток основної клінічної групи порівняно із аналогічним пейзажем у групі порівняння. У пацієнток із ЦІН 1 (основна клінічна група) повну епітелізацію відзначали у 25 (83,3%) жінок, які отримували вагінальний гель Гінодек®. Тоді як у пацієнток групи порівняння повна епітелізація через 1 міс була діагностована у 16 (53,3%) випадках (ВР 1,56; 95% ДІ: 1,08–2,26; $p=0,02$). До того ж хотілося б відзначити, що рясні водянисті або сукровичні виділення у пацієнток основної клінічної групи тривали $15,2 \pm 2,4$ доби, що було менше, ніж у жінок групи порівняння – $23,2 \pm 3,6$ доби, хоча й зазначена відмінність не була достовірною. У групі порівняння процеси репарації були дещо сповільнені: у 5 жінок визначені ознаки запалення шийки матки, в одному випадку діагностовано некротичні зміни.

Бактеріологічне дослідження, проведене через 2 міс, виявило, що у більшості обстежених жінок клінічних груп даного проспективного дослідження якість вагінального вмісту відповідала показникам нормоценозу. У 26 пацієнток з основної групи відзначали нормальний стан генітального біоценозу (86,7%), при цьому подібний результат у групі порівняння був діагностований лише у 18 (60,0%) пацієнток (ВР 1,44; 95% ДІ: 1,04–2,00; $p=0,03$).

Аналіз вагінальної мікробіоти груп клінічного дослідження допоміг встановити зміни кількості лактобацил через 3 міс після оперативного лікування (табл. 1).

В основній клінічній групі (ЦІН 1) у 24 (80,0%) пацієнток, які використовували вагінальний гель Гінодек® після проведення лазерної вапоризації інтраепітеліальних уражень шийки матки, виявлено достовірно більшу кількість лактобацил у вагінальному секреті порівняно із 16 (53,3%) представниками з групи порівняння (ВР 1,50; 95% ДІ: 1,03–2,19; $p=0,04$).

Під час дослідження мікробіоценозу піхви ми також звертали увагу на кількісний склад умовно-патогенних мікроорганізмів у цервікальному слизі (табл. 2). Було відзначено, що внаслідок використання вагінального гелю Гінодек® курсом 14 днів відбулося достовірне зменшення показників анаеробної умовно-патогенної флори порівняно з такими у жінок з групи порівняння.

По-перше, в основній групі була відсутня Gardnerella vaginalis та ін., тоді як у групі порівняння подібна знахідка була виявлена у 6 пацієнток (20,0%). Кількість випадків діагностики Eubacterium spp. була достовірно нижчою після лікування гелем Гінодек® у групах жінок з ЦІН 1, ніж у пацієнток з ЦІН 1 після стандартної терапії (ВР 1,27; 95% ДІ: 1,005–1,61; $p=0,045$). Також хотілося б зазначити через 3 міс від початку деструктивно-хірургічної терапії порівняльне зменшення випадків діагностування комплексу Mobiluncus/ Corynebac spp. після лікування пацієнток із ЦІН 1 (ВР 1,21; 95% ДІ: 1,00–1,46; $p=0,05$).

Під час аналізу структури збудників урогенітальної інфекції у хворих жінок з ЦІН 1 привернула увагу майже повна відсутність патогенів у цервікальному слизі (табл. 3). Уреаплазмозна інфекція була виявлена у 5 (16,7%) пацієнток групи порівняння та лише в 1 (3,3%) жінки, яка у післяопераційний період використовувала вагінальний гель Гінодек® (ВР 1,16; 95% ДІ: 0,97–1,40; $p=0,09$).

Хоча й кандидоз був діагностований у 10 (16,7%) хворих на ЦІН 1 жінок через 3 міс після проведеної комбінованої терапії, хотілося б відзначити, що у більшості випадків кількість збудників (Candida albicans) була незначно збільшена ($10^{2,5}-10^{4,0}$). При тому, що міжгруповий аналіз свідчив про достовірне переважання випадків вагінального кандидозу у пацієнток, які не отримували місцево 0,1% гіалуронової кислоти та 0,02% декаметоксину (ВР 1,27; 95% ДІ: 1,005–1,61; $p=0,045$).

Структура збудників урогенітальних інфекцій у жінок з інтраепітеліальною неоплазією шийки матки за 3 міс після лазерної вапоризації

Збудники урогенітальної інфекції	ЦІН 1			
	Основна група, n=30		Група порівняння, n=30	
	Абс. число	%	Абс. число	%
Chlamidia trachomatis	-	-	-	-
Trichomonas vaginalis	-	-	-	-
Herpes simplex virus II	-	-	-	-
Cytomegalovirus	-	-	-	-
Мікоплазмозна інфекція	-	-	1	3,3
Уреаплазмозна інфекція	1	3,3	5	16,7
Кандидоз	2	6,7	8	26,7

Через три місяці після оперативного лікування однією з особливостей репаративних процесів після впливу лазера, виявлених за допомогою кольпоскопії, була виражена васкуляризація епітеліальної поверхні. Нормальна кольпоскопічна картина (або повна епітелізація) характеризувалася наявністю багат шарового плоского епітелію по всіх зонах та квадрантах шийки матки, епітеліальний стик збережений, строма звичайна, судини задовільно реагували на 3% розчин оцтової кислоти, проба Шиллера була позитивною. Стосовно часу повної репарації післяопераційних ранових дефектів шийки матки, то у пацієнток груп клінічного дослідження вони визначалися у термін $31,4 \pm 3,6$ доби та $37,9 \pm 4,1$ доби відповідно для жінок основної групи та групи порівняння. Загоєння операційної рани у пацієнток основної клінічної групи (із використанням вагінального гелю Гінодек®) відбувалося на тлі формування нижнього струпа, без подальшого розвитку рубцевої тканини.

Під час проведення цитологічного дослідження після трьох місяців від завершення терапії в обох групах відзначали достовірне поліпшення якості цитологічної картини: зменшення кількості спостережень цитологічної картини третього класу та збільшення цитологічних змін, характерних для першого-другого класів.

Не було виявлено жодної побічної дії на організм жінок під час використання вагінального гелю Гінодек®, як за час проведення терапії, так і у більш пізній період.

На нашу думку, хороший терапевтичний ефект при використанні вагінального гелю Гінодек® був пов'язаний із тим, що

він підтримує рН та вологість слизової оболонки піхви і шийки матки, завдяки чому усуваються дискомфорт та сухість. Декаметоксин чинить антимікробну, протигрибкову дію, концентрується на цитоплазматичній мембрані мікробної клітини та з'єднується з фосфатидними групами ліпідів мембран, порушує проникність зазначеної мембрани мікроорганізмів. Гіалуронова кислота як природний полісахарид покриває слизову оболонку піхви та шийки матки, створює захисний бар'єр, сприяє загоєнню, знімає запальну реакцію, забезпечує підтримання вологості у слизовій оболонці піхви та шийки матки.

ВИСНОВКИ

1. Використання вагінального гелю на основі декаметоксину та гіалуронової кислоти (Гінодек®) у пацієнток із ЦІН 1 після лазерної вапоризації приводило до більш швидкої та повноцінної епітелізації ранової поверхні, ніж використання стандартної терапії (ВР 1,56; 95% ДІ: 1,08–2,26; $p=0,02$), що відповідає терапевтичним цілям лікаря.

2. Через 2 міс після застосування вагінального гелю Гінодек® спостерігалось достовірне збільшення кількості випадків нормалізації вагінальної мікробиоти (ВР 1,44; 95% ДІ: 1,04–2,00; $p=0,03$), збільшення кількості лактобацил у вагінальному секреті (ВР 1,50; 95% ДІ: 1,03–2,19; $p=0,04$).

3. Не було відзначено жодної побічної дії на організм жінок при використанні вагінального гелю Гінодек®, як за час проведення терапії, так й у більш пізній період, що свідчить про високий профіль безпеки.

безопасности терапевтической схемы с включением в нее вагинального геля на основе декаметоксина и гиалуроновой кислоты (Гинодек®).

Результаты. Было доказано, что использование вагинального геля Гинодек® у пациенток с ЦИН 1 после лазерной вапоризации приводило к более быстрой и полноценной эпителизации раневой поверхности, чем использование стандартной терапии (ОР 1,56; 95% ДИ: 1,08–2,26; $p=0,02$). Через 2 мес после применения вагинального геля Гинодек® определяли достоверное увеличение количества случаев нормализации вагинальной микробиоты (ОР 1,44; 95% ДИ: 1,04–2,00; $p=0,03$), увеличение количества лактобацилл в вагинальном секрете (ОР 1,50; 95% ДИ: 1,03–2,19; $p=0,04$) и уменьшение количества случаев вагинального кандидоза (ОР 1,27; 95% ДИ: 1,005–1,61; $p=0,045$). Не было отмечено ни одного побочного действия на организм женщин при использовании вагинального геля Гинодек®, как за время проведения терапии, так и в более поздний период.

Заключение. Полученные результаты свидетельствовали об ускорении репаративных процессов шейки матки, снижении микробного эффекта и о безопасности при использовании вагинального геля Гинодек® после проведения лазерной вапоризации у женщин с ЦИН 1.

Ключевые слова: цервикальная неоплазия, лазерная вапоризация, вагинальная микробиота, эпителизация, Гинодек®.

Клинический опыт в оптимизации репаративных процессов шейки матки после деструктивно-хирургических вмешательств О.А. Таран, О.В. Булаченко, Д.Г. Коньков, Т.В. Лобастова

Цель исследования: оценка терапевтической схемы, направленной на улучшение регенерации эпителия слизистой оболочки шейки матки после проведения лазерной вапоризации у женщин репродуктивного возраста с ЦИН 1, с включением вагинального геля на основе декаметоксина и гиалуронової кислоти.

Материалы и методы. Обследовано 60 женщин репродуктивного возраста с ЦИН 1, подтвержденной гистологическим исследованием, которым была выполнена лазерная вапоризация. В основную клиническую группу вошли 30 женщин, которым назначали вагинальный гель на основе декаметоксина и гиалуронової кислоти (Гинодек®) 5 мл на 7–10-е сутки после проведения лазерной вапоризации курсом 14 дней. В группу сравнения вошли 30 пациенток, которым после лазерной деструкции шейки матки была назначена стандартная терапия. С помощью кольпоскопии проводили визуальный контроль репаративных процессов шейки матки. По результатам микробиологического исследования проводили оценку биоценоза влагалища. Оценивали профиль

The clinical experience for optimizing the reparative processes of the cervix after destructive surgical interventions

O.A. Taran, O.V. Bulavenko, D.G. Konkov, T.V. Lobastova

The objective: to evaluate the therapeutic approach in order to improve regenerate the epithelium of the cervical mucosa and restore of the vaginal biocenosis after laser vaporization in women of reproductive age with CIN I with including the vaginal gel which consist of decametoxinum and hyaluronic acid.

Materials and methods. 60 women of reproductive age were examined with CIN I, confirmed by histological examination, which underwent laser vaporization. The main clinical group (n=30), for patients were prescribed 5 ml vaginal gel which consist of decametoxinum and hyaluronic acid (Ginodek®) for 7–10 days after laser vaporization with a course of 14 days. The comparison group were consisted of 30 patients who, after laser destruction of the cervix, were prescribed standard therapy. We were used colposcopy for visual inspection of the cervical

reparative processes. According to the results of a microbiological study, the vaginal biocenosis was evaluated. The side effects that were associated with the use of Ginodek® vaginal gel were evaluated.

Results. It was proved that the use of vaginal gel Ginodek® in patients with CIN I after laser vaporization resulted in faster and more complete epithelialization of the wound surface than the standard therapy (RR 1,56; 95% CI: 1,08–2,26; p=0,02). 2 months after the application of vaginal gel Ginodek®, we found significant increasing cases of normalization of vaginal microbiota (RR 1,44; 95% CI: 1,04–2,00; p=0,03), increase in the number of lactobacilli in the vaginal secretion (RR 1,50; 95% CI: 1,03–2,19; p=0,04) and a decrease in the number of cases of vaginal candidiasis (RR 1,27; 95% CI: 1,005–1,61; p=0,045). Not a single adverse effects on were noted when using vaginal gel Ginodek®, both during the course of therapy and at a later date.

Conclusion. The obtained results were testified to the acceleration of the reparative processes of the cervix, the reduction of the microbial effect and safety when using vaginal gel Ginodek® after laser vaporization in women with CIN I.

Key words: cervical neoplasia, laser vaporization, vaginal microbiota, epithelialization, Ginodek®.

Сведения об авторах

Таран Оксана Анатольевна – Кафедра акушерства и гинекологии № 1 Винницкого национального медицинского университета имени Н.И. Пирогова, 21018, г. Винница, ул. Пирогова, 56; тел.: (097) 538-12-06. E-mail: admission@vsmu.vinnica.ua

ORCID: 0000-0002-8808-7539

Булаченко Ольга Васильевна – Кафедра акушерства и гинекологии № 2 Винницкого национального медицинского университета имени Н.И. Пирогова, 21018, г. Винница, ул. Пирогова, 56

ORCID: 0000-0003-1207-9046

Коньков Дмитрий Геннадьевич – Кафедра акушерства и гинекологии № 1 Винницкого национального медицинского университета имени Н.И. Пирогова, 21018, г. Винница, ул. Пирогова, 56

ORCID: 0000-0002-9375-7509

Лобастова Татьяна Валериевна – Кафедра акушерства и гинекологии № 1 Винницкого национального медицинского университета имени Н.И. Пирогова, 21018, г. Винница, ул. Пирогова, 56

ORCID: 0000-0002-4480-5957

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Сучасний погляд на оптимальну терапію ВПЛ-асоційованої патології шийки матки на тлі вагінального дисбіозу / О.А. Таран, О.В. Булаченко, Д.Г. Коньков, Т.В. Лобастова // Репродуктивна ендокринологія. – 2018. – № 6 (44). – С. 16–20.
2. Arbyn M, Redman CWE, Verdoodt F, [et al.]. 2017. Incomplete excision of cervical precancer as a predictor of treatment failure: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Oncol*. 18(12):1665–79.
3. Castanon A, Landy R, Brocklehurst P, [et al.]. 2014. Risk of preterm delivery with increasing depth of excision for cervical intraepithelial neoplasia in England: nested case-control study. *BMJ*. 349:g6223.
4. Ebisch RM, Rovers MM, Bosgraaf RP, [et al.]. 2016. Evidence supporting see-and-treat management of cervical intraepithelial neoplasia: a systematic review and meta-analysis. *BJOG*. 123(1):59–66.
5. Kwasniewski W., Wolun-Cholewa M., Kotarski J. [et al.]. 2018. Microbiota dysbiosis is associated with HPV-induced cervical carcinogenesis. *Oncol Lett*. 16(6):7035–47.
6. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. 2016. Cancer statistics. *CA Cancer J Clin*. 66:7–30.
7. Spinillo A, Gardella B, Iacobone AD, Dominoni M, Cesari S, Alberizzi P. 2016. Outcome of persistent low-grade cervical intraepithelial neoplasia treated with loop electrosurgical excision procedure. *J Low Genit Tract Dis*. 20(4):307–11.

Статья поступила в редакцию 22.04.2019



10 РОКІВ

СУДИННОЇ ТЕРАПІЇ В УКРАЇНІ

ТІВОРТІН®

СТВОРЕНИЙ ДЛЯ ФІЗІОЛОГІЧНОГО
ПЕРЕБІГУ ВАГІТНОСТІ

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



Перегляньте відео механізму
дії Тівортину на ендотелій



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

Тівортін® р-н для інфузій. Лікарська форма: р-н для інфузій у флаконах по 100 мл. Склад: 100 мл розчину містять 4,2 г аргініну гідрохлориду (в 100 мл міститься 20 ммоль аргініну гідрохлориду). Тівортін® аспартат. Лікарська форма: р-н для перорального застосування у флаконах 100 і 200 мл. Склад: 5 мл розчину містять L-аргініну аспартату 1 г (L-аргініну — 0,57 г, кислоти аспаргінової — 0,43 г). Фізико-хімічні властивості: прозора, ледь жовтуватого кольору рідина з характерним карамельним запахом, солодка на смак. **ПОКАЗАННЯ ДЛЯ ЗАСТОСУВАННЯ.** Захворювання серцево-судинної системи: у комплексній терапії ішемічної хвороби серця і хронічної серцевої недостатності, атеросклероз судин серця та периферичних судин, гіперхолестеринемія, артеріальна гіпертензія, стани після перенесеного гострого інфаркту міокарда, міокардіопатії, діабетична ангіопатія. Захворювання нервової системи: атеросклероз судин мозку, стани після перенесеного гострого порушення мозкового кровообігу. Захворювання дихальної системи: хронічні обструктивні захворювання легень, інтерстиціальна пневмонія, ідіопатична легенева гіпертензія, хронічна постемболічна легенева гіпертензія. Захворювання травної системи: гострі і хронічні гепатити різної етіології, печінкова недостатність, печінкова енцефалопатія, спричинена гіперамоніємією. **ПОБІЧНІ РЕАКЦІЇ.** Рідко — відчуття легкого дискомфорту в шлунку і кишечнику, нудота безпосередньо після застосування препарату, яка зникає самостійно. Головний біль, відчуття жару, флебіт у місці введення розчину. Рідко — алергічні реакції. **ПРОТИПОКАЗАННЯ.** Перчуливість до препарату, гіперхлоремічний ацидоз, діти до 18 років. **ВЗАЄМОДІЯ З ІНШИМИ ЛІКАРСЬКИМИ ПРЕПАРАТАМИ.** Спільне застосування амінофіліну з аргініном може супроводжуватися підвищенням вмісту інсуліну в крові; спіронолактону з аргініном — підвищенням рівня калію в крові. Аргінін несумісний із тіопенталом. **СПОСІБ ЗАСТОСУВАННЯ І ДОЗИ.** Тівортін® р-н для інфузій. Препарат вводиться внутрішньовенно крапельно зі швидкістю 10 крапл./хв за перші 10–15 хв, потім швидкість введення можна збільшити до 30 крапл./хв. Добова доза препарату становить 100 мл розчину. При тяжких порушеннях кровообігу в центральних і периферичних судинах, гіпоксії, астенічних станах доза препарату може бути збільшена до 200 мл/добу (по 100 мл двічі на добу). Максимальна швидкість введення не має перевищувати 20 ммоль/год. Курс терапії: 7–10 днів. Тівортін® аспартат. Вживають всередину, під час їжі. При ішемічній хворобі серця, атеросклерозі судин серця та головного мозку, атеросклерозі периферичних судин, діабетичній ангіопатії, гіперхолестеринемії, станах після перенесеного гострого інфаркту міокарда й гострого порушення мозкового кровообігу, артеріальній гіпертензії по 5 мл (1 мірна ложка — 1 г препарату) 3–8 разів/добу. При хронічних обструктивних захворюваннях легень, інтерстиціальній пневмонії, ідіопатичній легеневій гіпертензії, хронічній постемболічній легеневій гіпертензії, гострих і хронічних гепатитах різної етіології, печінковій недостатності, печінковій енцефалопатії — 5 мл 3–6 разів/добу. При гіпоксичних та астенічних станах — 5 мл 4–8 разів/добу. Максимальна добова доза — 8 г. Тривалість курсу терапії — 8–15 днів, за необхідності курс лікування повторюють. РП МОЗ України №UA/9941/01/01, №UA/8954/01/01.

¹Інформація наведена у скороченому вигляді. За повною інформацією звертайтеся до інструкції з медичного застосування препарату. Інформація для професійної діяльності медичних і фармацевтичних працівників. Для розповсюдження у спеціалізованих виданнях, розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики.

¹Новый подход к терапии плацентарной дисфункции с использованием L- аргинина. - СС. Лубяная, И.В. Стрикакова. Здоровье женщины, №8 (54), 2010г.

ЮРІЯ-ФАРМ

www.uf.ua

ТОВ «Юрія-Фарм»

03038, м. Київ, вул. М. Амосова, 10.

Тел.: 044-275-01-08

www.tivortin.com



Особливості вагітності, пологів, стану плода та новонародженого у жінок з невиношуванням в анамнезі (Ретроспективний аналіз)

Н.М. Гичка

Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, м. Київ
Київський міський пологовий будинок № 3

Перинатальні аспекти невиношування вагітності, попри успіхи у вивченні патогенетичних механізмів недоношування вагітності, продовжують залишатися провідними у сучасному акушерстві. Питання прогнозування, попередження та профілактики перинатальних ускладнень потребують чіткого розуміння механізму впливу загрози мимовільного викидня та передчасних пологів на плід.

Мета дослідження: вивчення частоти і причин передчасних пологів, що впливають на основні показники результатів недоношування вагітності, для удосконалення організаційних заходів, спрямованих на профілактику перинатальних і акушерських ускладнень та поліпшення медичної допомоги недоношеним новонародженим.

Матеріали та методи. Було проведено ретроспективний клініко-статистичний аналіз 1976 історій вагітності та пологів жінок, які знаходилися на лікуванні та розродженні у Київському міському пологовому будинку № 3 за 2014–2018 роки. Особливу увагу приділяли аналізу показників біофізичного профілю плода, який проводили у 140 вагітних. Задля поглибленого вивчення причин і наслідків передчасних пологів проаналізовані результати 83 гістоморфологічних досліджень плацент після передчасних пологів.

Результати. До основних факторів розвитку невиношування вагітності, згідно з отриманими результатами, належать юний та пізній репродуктивний вік вагітних, низький соціальний статус, пізнє взяття на облік у жіночій консультації, супутня екстрагенітальна та гінекологічна патологія. До основних ускладнень гестації в обстежених вагітних належали загроза переривання вагітності у I та II триместрах та передуюча госпіталізації загроза передчасних пологів. Пологи обтяжувалися передчасним розривом плодового міхура, аномаліями плодової діяльності, ручним обстеженням стінок порожнини матки. Ранній неонатальний період у недоношених новонароджених ускладнювався патологією, зумовленою перш за все незрілістю органів та систем. Патоморфологічне обстеження плацент після передчасних пологів виявило клітинно-паренхіматозний тип плацентарної недостатності. Аналіз результатів імунологічної реактивності засвідчив збільшення рівня алоантігенів плодового походження у вагітних з невиношуванням.

Заклучення. Проведений ретроспективний клініко-статистичний аналіз частоти і перебігу передчасних пологів за останні п'ять років виявив низку соціально-побутових і медично-біологічних чинників, що спричиняють індукцію недоношування і негативно впливають на функціональний стан плода і відповідно можуть мати прогностичний характер.

Ключові слова: вагітність, невиношування, передчасні пологи, біофізичний профіль плода, перинатальні ускладнення.

Перинатальні аспекти невиношування вагітності, попри успіхи у вивченні патогенетичних механізмів недоно-

шування вагітності, продовжують залишатися провідними у сучасному акушерстві [1, 2, 3, 11]. Питання прогнозування, попередження та профілактики перинатальних ускладнень потребують чіткого розуміння механізму впливу загрози мимовільного викидня та передчасних пологів на плід [4, 5, 6, 13]. Зазначені ускладнення вагітності зумовлюють тяжкі зміни у системі мати–плацента–плід та у більшості випадків реалізуються у плацентарну дисфункцію, яка й впливає на формування перинатальних порушень та їхніх наслідків [7, 10, 11, 12, 16].

На сьогодні актуальним вважається вивчення несприятливих причин ante- і інтранатального періоду, що впливають на частоту перинатальних ускладнень серед недоношених новонароджених. У зв'язку з цим виникає необхідність у вирішенні проблеми адекватності і доцільності лікувально-профілактичних і реабілітаційних заходів, що впливають на питому вагу перинатальних ускладнень при недоношуванні [9, 14, 17].

Мета дослідження: вивчення частоти і причин передчасних пологів, що впливають на основні показники результатів недоношування вагітності, для удосконалення організаційних заходів, спрямованих на профілактику перинатальних і акушерських ускладнень та поліпшення медичної допомоги недоношеним новонародженим.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Для досягнення поставленої мети проведений ретроспективний клініко-статистичний аналіз 1976 історій вагітності та пологів жінок, які знаходилися на лікуванні та розродженні у Київському міському пологовому будинку № 3 за 2014–2018 роки. Особливу увагу приділяли аналізу показників біофізичного профілю плода, який оцінювали у 140 вагітних: 60 вагітних із загрозою передчасних пологів (основна група) і 90 вагітних з фізіологічним перебігом вагітності (контрольна група). Задля поглибленого вивчення причин і наслідків передчасних пологів були проаналізовані результати 83 гістоморфологічних досліджень плацент після передчасних пологів.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Частота невиношування за останні роки стрімко зростає і за даними аналізу становить 4,5–5,2% за відсутності достовірного зниження частоти передчасних пологів і з тенденцією до зростання показника перинатальної смертності серед недоношених новонароджених.

За останні роки невиношування як патологічний перебіг вагітності спостерігався у породіль у віці в середньому від 25 до 35 років з вираженою тенденцією до зростання серед неповнолітніх вагітних. Слід зазначити, що, за даними нашого пологового будинку, зросла частота першороділей серед неповнолітніх, яка становить 1,77–2,7% випадків. Заслугує уваги факт зростання частоти юних першороділей віком до 16 років за останні роки у 5

разів. Аналогічної тенденції зазнали показники кількості вагітних пізнього репродуктивного віку, що збільшилися у середньому у 3 рази порівняно з показниками попередніх п'яти років. Юний вік першовагітних так само, як і пізній репродуктивний вік, є періодами, для яких характерний прогестероновий дефіцит: у першому випадку – у результаті недорозвиненості репродуктивної системи, а у другому – унаслідок поступового згасання її функції [8, 15, 18]. Виходячи з цього, доцільно розглядати юний та пізній репродуктивний вік як чинник високого ризику щодо розвитку невиношування вагітності і, як наслідок, плацентарної дисфункції.

Задовільний соціальний стан з достатнім матеріальним забезпеченням відзначали лише у 5,1% випадків. Переважна більшість – 94,9% – відносили себе до категорії малозабезпечених з високим психоемоційним напруженням. Незаміжні жінки серед тих, що народили передчасно, становили 19,9%. Слід відзначити, що за останні роки спостерігається тенденція до збільшення даної категорії вагітних. Майже 54% жінок інформували про часті сімейні конфлікти і пов'язаний з ними психоемоційний дискомфорт.

Серед жінок з передчасними пологами заслуговує на увагу факт зростання частоти взяття на облік у жіночій консультації щодо вагітності у пізні терміни гестації і особливо кількості вагітних, які зовсім не були на обліку. Несвочасне взяття вагітних на облік з причини пізнього звернення, у свою чергу, призводило до виникнення низки ускладнень, наслідком яких стали передчасні пологи у майже 28% жінок.

Привертає на себе увагу факт високого відсотка супутньої екстрагенітальної патології в обстежених вагітних. Патологію серцево-судинної системи реєстрували у 19,6% вагітних, захворювання сечостатевої системи – у 15,8%, респіраторного тракту – у 32,7% з чіткою тенденцією до зростання їхньої частоти протягом аналізованого періоду. Патології гепатобіліарної системи, ендокринні порушення, зокрема частота ожиріння і цукрового діабету у вагітних з невиношуванням, коливалась у межах 0,52–7,39%.

Слід відзначити високий відсоток обтяженого гінекологічного анамнезу у вагітних з передчасним перериванням вагітності та передчасними пологами в анамнезі, який сягав 79,1%. Аналізуючи гінекологічну захворюваність, необхідно зазначити високий рівень запальних захворювань шийки матки – 17,9%, порушень менструального циклу – 18,8%, фонових та передракових захворювань шийки матки – 14,4%, операції на придатках матки відзначено в анамнезі у 24,3% вагітних.

Високою частотою недоношування вагітності характеризувались повторновагітні, особливо повторновагітні першороділлі – 78,5%. У першовагітних частота недоношування становила 21,5% ($p < 0,05$).

Ускладнення акушерського анамнезу до моменту госпіталізації в обстежених жінок характеризувалося наявністю перш за все поєднання кількох ускладнень гестації. Мимовільне переривання вагітності у ранні терміни відзначали у 15,7%, а передчасні пологи – у 27,5%. Сукупність звичного невиношування вагітності становила 13,46 $\pm$ 0,84%. Загроза переривання вагітності спостерігалася у 32,3%, гестоз першої половини вагітності – у 12,2%.

Провідними факторами несприятливого впливу на стан недоношеного новонародженого є ускладнення під час перебігу передчасних пологів. Так, частота передчасного вилиття навколоплідних вод становила 42,1%. Аномалії пологової діяльності виявлені у 39,6% випадків, та слід зауважити, що передчасні пологи зі швидким та стрімким перебігом діагностували у 16,2% випадків, а слабкість пологової діяльності – у 22,4% породіль. Ручне обстеження стінок матки проводили у 28,4% випадків передчасних пологів.

Частота операцій кесарева розтину при недоношуванні за обстежений період становила 4,66 $\pm$ 0,17%, що значно нижче показника у загальній популяції жінок. Основною причиною кесарева розтину при передчасних пологах у 24,1% виявилось передчасне відшарування нормально розташованої плаценти, гострий дистрес плода – у 20,6%, прееклампсія середнього та тяжкого ступеня – у 17,2%. У 10,3% показанням до кесарева

розтину стала кровотеча у зв'язку з передлежанням плаценти, у 3,4% випадків таким показанням стали відповідно та зове передлежання, рубець на матці, резус-конфлікт, тяжка форма цукрового діабету та випадіння петель пуповини.

Проведений аналіз засвідчив, що показники перинатальних втрат після оперативного втручання і при передчасних пологах через природні статеві шляхи статистично достовірно між собою не відрізнялися.

Важливо зазначити, що високий показник перинатальної смертності спостерігався у недоношених дітей із масою тіла 1000–1499 г і становив 366,4 $\pm$ 18,4%. Перинатальна смертність недоношених дітей із масою тіла 1500–1999 г становила 242 $\pm$ 15,6%. Показник перинатальної смертності плодів із масою тіла 2000–2499 г був вірогідно ($p < 0,001$) менший за такий серед плодів із масою тіла менше 2000 г і за період, що вивчався, становив 64,8 $\pm$ 6,2%.

За даними патолого-анатомічних досліджень, основною причиною мертвонароджуваності недоношених дітей встановлено асфіксію (73,4%) в антенатальний період. Серед причин мертвонароджень при недоношеності 17,4% займають вади внутрішньоутробного розвитку, 6,9% випадків належить внутрішньоутробному інфікуванню плода і 2,3% становить пологова травма.

Результати аналізу показників ранньої неонатальної смертності (РНС) виявили корелятивну залежність частоти відповідно до гестаційного терміну і маси тіла при народженні. Показник РНС серед глибоко недоношених становив 183,1 $\pm$ 52,7%, новонароджених з масою тіла 1500–1999 г – 144,8 $\pm$ 31,3%, а народжених з масою тіла 2000–2499 г – 33,4 $\pm$ 4,9% ($p < 0,05$). Аналізуючи причини смерті недоношених новонароджених, слід відзначити, що достовірно знизилась за останні роки частота респіраторного дистрес-синдрому (РДС) за наявності зростання частоти внутрішньочерепних крововиливів гіпоксичного генезу і вроджених вад розвитку. Серед ускладнень перебігу раннього неонатального періоду у недоношених новонароджених діагностовані гіпоксично-ішемічна енцефалопатія – 76,9 $\pm$ 8,2% випадків, внутрішньоплункові крововиливи – 50,3 $\pm$ 4,7%, вроджена гіпотрофія – 43,1 $\pm$ 5,7% випадків. РДС серед недоношених новонароджених становить 57,1%, ознаки гестаційної незрілості встановлені у 53,5% випадків, реалізація внутрішньоутробної інфекції діагностована у 19,4% випадків, геморагічний синдром – у 5,61% і набряковий синдром – у 4,1% випадків.

Стан новонародженого у постнатальний період залежить значною мірою від характеру перебігу антенатального розвитку. Під час загрози недоношування можливі порушення функцій органів і систем плода, котрі у подальшому несприятливо впливають на адаптаційно-гомеостатичні механізми новонародженого. Вивчення характеру порушень фетоплацентарної системи при невиношуванні і її вплив на основні системи і органи внутрішньоутробного плода представляє теоретичний і практичний інтерес. Особливе значення має розроблення методів прогнозування, профілактики та впливу на адаптаційно-гомеостатичні механізми плода і новонародженого.

Об'єктивні методи діагностики патологічних змін стану плода сприяють своєчасній їхній медикаментозній корекції на етапах, коли ці порушення мають функціональний, зворотний характер, а також застосуванню оптимальної тактики ведення вагітності і передчасних пологів.

З метою оптимізації методів діагностики стану плода у вагітних із загрозою передчасних пологів було проведено ретроспективне вивчення біофізичного профілю плода (БФП) за комплексною методикою А.М. Vintzileos. Для розрахунку нормативних показників біофізичного профілю плода проаналізовано 140 історій вагітності та пологів. Для вивчення особливостей стану плода при зазгоді передчасних пологів у термінах гестації 28–30 тиж було обстежено 60 вагітних, які увійшли до основної групи, і 90 пацієнток з фізіологічним перебігом вагітності у термінах 28–37 тиж з встановленим строкком гестації, які увійшли до контрольної групи.

Під час госпіталізації у перший день до акушерського відділення в основній групі відзначено зниження БФП порівняно з контрольною групою – у 78% спостережень за рахунок 1-го і 3-го ступеня зрілості плаценти, у 55% – внаслідок пригнічення реактивності серцевого ритму плода, у 48% – за рахунок зниження дихальних рухів, у 10% – зниження рухової активності плода і у 15% – за рахунок маловоддя. У середньому БФП до лікування у термінах гестації 28–30 тиж становив $7,93 \pm 0,81$ бала. При динамічному спостереженні за вагітними зазначеної групи ($n=44$) на тлі медикаментозних препаратів було встановлено, що у 36% випадків оцінка біофізичних параметрів підвищилась, у 33% – результати досліджень залишалися стабільними і в 30% випадків оцінка БФП плода знизилась і в середньому становила $7,79 \pm 0,48$ бала і не відрізнялась від показника при першому обстеженні ($p > 0,05$). Слід відзначити достовірну різницю у показниках БФП плода при загрозі передчасних пологів з оцінкою показника контрольної групи ($p < 0,05$).

У вагітних з загрозою передчасних пологів у термінах гестації 31–34 тиж сумарна оцінка біофізичних характеристик становила $7,79 \pm 0,48$ бала. Зниження БФП плода, порівняно з контрольною групою, зафіксовано у 58,3% спостережень за рахунок 3-го ступеня зрілості плаценти, у 69,2% – внаслідок пригнічення реактивності серцевого ритму плода, у 58,4% – зниження дихальних рухів, у 51,6% випадків – тонуса плода і у 56,7% випадків – за рахунок маловоддя.

Середня оцінка БФП плода у процесі динамічного спостереження становила $8,22 \pm 0,30$ бала. Причому 8-бальна оцінка виявлена у 16 випадках обстежених вагітних. Найменша, 6-бальна, оцінка виявлена у 8 випадках.

Аналізуючи результати абсолютних показників при загрозі передчасних пологів у термінах гестації 34 – 36+6 тиж, слід відзначити майже у два рази зменшення фізіологічного показника частоти дихальних рухів порівняно з контрольною групою та в 1,2 разу порівняно з групою у терміні гестації 31 – 33+6 тиж. Разом з тим встановлено зростання даного показника в 1,5 разу порівняно з групою у термінах гестації 28–30 тиж. На зазначені результати вплинули в основному показники варіабельності частоти дихальних рухів у відповідних групах. Показники генералізованих рухів плода в термінах гестації 34 – 36+6 тиж були зниженими в 1,5 разу порівняно з контрольною групою, в 1,2 разу порівняно з групою в 31 – 33+6 тиж і в 1,3 разу порівняно з групою у 28–30 тиж. З нашої точки зору, на стан показників генералізованих рухів плода в обстеженій групі вагітних вплинуло підвищення частоти передчасного дозрівання плаценти, а також і показника стану маловоддя. Установлено корелятивну залежність підвищення частоти маловоддя зі зростанням терміну гестації, що, безумовно, впливає на функціональний стан плода. Частота маловоддя у термінах гестації 28–30 тиж діагностована при загрозі передчасних пологів у 21,6%, відповідно у термінах гестації 31 – 33+6 тиж – у 28,3% і в термінах гестації 34 – 36+6 тиж – у 43,3%.

Результати ультразвукової фетометрії виявили фізіологічні показники росту і розвитку у 41 (68,3%) плода, що на 8,4% менше, ніж в обстежених у термінах гестації 31 – 33+6 тиж, і на 11,7% менше, ніж у відповідній групі у термінах гестації 28–30 тиж. Дані фетометрії плода виявили залежність частоти гіпотрофії від терміну гестації. Так, в основній групі у термінах гестації 28–30 тиж гіпотрофія плода діагностована у 13,3% пацієнток, у термінах гестації 31 – 33+6 тиж – у 23,3% і відповідно у групі з терміном гестації 34 – 36+6 тиж – у 35% випадків. Представлені дані засвідчують несприятливий вплив загрози передчасних пологів на фетометричні показники плода, і останні залежать як від тривалості стану загрози переривання вагітності, так і стану фетоплацентарного комплексу.

Установлені морфологічні особливості плацент при передчасних пологах, які, з нашої точки зору, зумовлюють клітинно-паренхіматозний тип плацентарної недостатності. Дані висновки базуються на аналізі проведених гістоморфологічних обстежень 83 плацент після передчасних пологів.

При мікроскопії плацент обстеженої групи було виявлено порушення плодово-материнського кровообігу у формі розширення, повнокров'я судин і набряк строми певної частини ворсин, яке спостерігалось у 31 (37,3%) випадку; у 23 (27,7%) – поодинокі та діapedезні крововиливи, у 29 (34,9%) – потовщення стінок артерій великих ворсин та у 30 (36,1%) випадках – дрібні інфаркти ворсин.

Термінальні ворсини представляють не більше третини усіх ворсин і становлять $31,4 \pm 1,2\%$ при контрольних значеннях $46,2 \pm 1,1\%$ ($p < 0,05$). Термінальні ворсини містять 2–7 капілярів, найчастіше – 3–4 і в середньому становлять $4,1 \pm 0,2\%$ при контрольних значеннях $5,6 \pm 0,1\%$ ($p < 0,05$). Вони розташовуються як поблизу поверхні ворсин, так і в їхній центральній частині. Поряд з широкими синусоїдними капілярами спостерігаються гемокапіляри малого діаметра. Ендотелій капілярів місцями виглядає набряклим, що, безумовно, впливає на діаметр останніх і (при передчасних пологах) у середньому становить $8,7 \pm 0,3$ мкм при контрольних значеннях $12,3 \pm 0,3$ мкм ($p < 0,05$).

Строма ворсин, особливо великого діаметра, містить помірну кількість фібробластичних елементів. Середні показники строми ворсин при передчасних пологах становлять $40,1 \pm 3,8\%$, при контрольних значеннях – $38,6 \pm 3,5\%$ ($p > 0,05$). У частині плацент спостерігається набряк строми ворсин малого діаметра та нерівність їхніх контурів.

Показник термінальних ворсин у плаценті при передчасних пологах у середньому становив $30,2 \pm 1,6\%$, при контрольних значеннях – $38,0 \pm 1,8\%$ ($p < 0,05$). Заслужує уваги той факт, що у разі зменшення відсотку термінальних ворсин загальна площа поперечного перетину становить у середньому $163,3 \pm 7,4$ мкм², при контрольних значеннях – $112,8 \pm 4,2$ мкм² ($p < 0,05$). Це, можливо, пов'язано з компенсаторно-приспосувальною реакцією плаценти, хоча питома площа достовірно менша в основній групі порівняно з контрольною.

Кількість синцитіальних вузлів на ворсинах хоріона різниться у значних межах. В одних плацентах їх не виявляють, а в інших вони можуть виявлятися майже у третини ворсин малого діаметра. У всіх випадках наявність синцитіальних вузлів спостерігається у тих ворсинах, які містять не менше 5 капілярів синусоїдного типу. Спостерігається наявність потовщених безядерних ділянок синцитіотрофобласта, котрі вплинули на товщину останніх і становили у середньому $3,8 \pm 0,11$ мкм при контрольних значеннях $2,3 \pm 0,07$ мкм ($p < 0,05$).

Септи плаценти при передчасних пологах часто мають слабо розвинену строму і інколи можуть складатися з елементів цитотрофобласта. Останній характеризується значною поліхромністю ядер. Великі ділянки поверхні септ можуть бути вкриті фібриноідом. Якщо при фізіологічному перебігу вагітності фібриноід відіграє роль імунного захисту і належить до компенсаторно-приспосувальних механізмів, то встановлене достовірне зростання плодового фібриноїду $6,4 \pm 1,4\%$ (контроль – $4,2 \pm 0,8\%$) і тенденція до зростання материнського фібриноїду, з нашої точки зору, порушують кровообіг у фетоплацентарній системі. Останнє підтверджується показниками стану міжворсинчастого простору, котрий в основній групі становить $21,2 \pm 1,6\%$ і відрізняється від показника контрольної групи – $28,4 \pm 3,17\%$ ($p < 0,05$).

У зв'язку із викладеним вище слід припустити, що недооцінювання може бути зумовлене порушеннями гомеостазу імунних взаємовідносин між материнським і плодовим організмом. Ураховуючи діагностовані структурні зміни фетоплацентарного комплексу після закінчення вагітності, збільшується проникність для клітин плодового походження, вони потрапляють у кров матері. Це є суттєвим фактором для зміни імунологічної рівноваги між матір'ю та плодом і спричинює індукцію пологової діяльності. Для встановлення можливості міграції клітин плодового походження через фетоплацентарний бар'єр та їхньої кількості і визначення стану імунної реактивності материнського організму

на наявність алоантігену використали методику неінвазивної діагностики і візуалізації плодових ядерних еритроцитів.

Було виявлено характерні особливості, котрі зумовлюють вплив імунологічної реактивності на індукцію недоношування вагітності. Якщо під час фізіологічних пологів частота виявлення ядерних алоантігенів плодового походження становить $9,4 \pm 0,8\%$, то під час передчасних пологів зростає в 1,7 разу і становить $20,1 \pm 1,6\%$ ($p < 0,05$). Слід відзначити достовірну різницю між показником алоантігенів під час термінових пологів ($9,4 \pm 0,8\%$) та у разі загрози недоношування ($18,7 \pm 1,2$). Також було встановлено достовірну різницю між показником алоантігенів під час загрози недоношування та відповідним показником при передчасних пологах на тлі тенденції до збільшення кількості алоантігенів під час фізіологічного перебігу вагітності та пологів ($p > 0,05$).

ВИСНОВКИ

Проведений ретроспективний клініко-статистичний аналіз частоти і перебігу передчасних пологів за останні п'ять років виявив низку соціально-побутових і медично-біологічних чинників, що спричиняють індукцію недоношування і негативно впли-

вають на функціональний стан плода і відповідно можуть мати прогностичний характер. До основних чинників розвитку передчасних пологів належать юний та пізній репродуктивний вік вагітних, низька матеріальна забезпеченість, пізнє взяття на облік у жіночій консультації, а також високий відсоток екстрагенітальної та гінекологічної патології в анамнезі. Аналіз перебігу раннього неонатального періоду у недоношених новонароджених виявив значний відсоток патологічних станів, пов'язаних у першу чергу з незрілістю органів і систем, несприятливим перебігом вагітності та ускладненнями під час передчасних пологів.

Вплив загрози передчасних пологів на функціональний стан плода особливо несприятливо проявляється у 28–30 тиж гестації і характеризується зниженням компенсаторно-присосувальних механізмів плода.

Аналіз морфологічного дослідження плацент засвідчив наявність імунної сенсibiлізації материнського організму алоантігенами плодового походження, що, у свою чергу, впливає на морфофункціональні особливості фетоплацентарного комплексу. Викладені вище результати зумовлюють необхідність впровадження методу корекції з впливом на функціональний стан плода, перебігу вагітності та передчасних пологів.

Особенности беременности, родов, состояния плода и новорожденного у женщин с невынашиванием в анамнезе (Ретроспективный анализ)

Н.М. Гычка

Перинатальные аспекты невынашивания беременности, несмотря на успехи в изучении патогенетических механизмов недоношивания беременности, продолжают оставаться ведущими в современном акушерстве. Вопросы прогнозирования, предупреждения и профилактики перинатальных осложнений требуют четкого понимания механизма влияния угрозы самопроизвольного выкидыша и преждевременных родов на плод. **Цель исследования:** изучение частоты и причин преждевременных родов, влияющих на основные показатели результатов недоношивания беременности, для усовершенствования организационных мероприятий, направленных на профилактику перинатальных и акушерских осложнений и улучшения медицинской помощи недоношенным новорожденным.

Материалы и методы. Был проведен ретроспективный клинико-статистический анализ 1976 историй беременности и родов женщин, находившихся на лечении и родоразрешении в Киевском городском роддоме № 3 за 2014–2018 годы. Особое внимание уделяли анализу показателей биофизического профиля плода, который проводили у 140 беременных. Для углубленного изучения причин и последствий преждевременных родов были проанализированы результаты 83 гистоморфологических исследований плаценты после преждевременных родов.

Результаты. К основным факторам развития невынашивания беременности, согласно полученным результатам, относятся юный и поздний репродуктивный возраст беременных, низкий социальный статус, позднее взятие на учет в женской консультации, сопутствующая экстрагенитальная и гинекологическая патология. К основным осложнениям беременности у обследованных беременных относились угроза прерывания беременности в I и II триместрах и предшествующая госпитализации угроза преждевременных родов. Роды обременялись преждевременным разрывом плодного пузыря, аномалиями родовой деятельности, ручным обследованием стенок полости матки. Ранний неонатальный период у недоношенных новорожденных усложнялся патологией, обусловленной прежде всего незрелостью органов и систем. Патоморфологическое обследование плаценты после преждевременных родов выявило клеточно-паренхиматозный тип плацентарной недостаточности. Анализ результатов иммунологической реактивности показал увеличение уровня алоантігенів плодового происхождения у беременных с невынашиванием.

Заключение. Проведенный ретроспективный клинико-статистический анализ частоты и течения преждевременных родов за последние пять лет выявил ряд социально-бытовых и медико-биологических факторов, способствующих индукции недоношивания и негативно влияющих на функциональное состояние плода, что соответственно может иметь прогностический характер.

Ключевые слова: беременность, невынашивание, преждевременные роды, биофизический профиль плода, перинатальные осложнения.

Features of pregnancy, delivery, the condition of the fetus and newborn in women with miscarriage in history (Retrospective analysis)

N.M. Hychka

Perinatal aspects of miscarriage, despite advances in the study of the pathogenetic mechanisms of prematurity of pregnancy, continue to be leading in modern obstetrics. The issues of forecasting, prevention and prevention of perinatal complications require a clear understanding of the mechanism of the impact of the threat of spontaneous miscarriage and premature birth on the fetus.

The objective: to study the frequency and causes affecting the main indicators of the results of preterm pregnancy to improve organizational measures aimed at the prevention of perinatal and obstetric complications and improve medical care for preterm infants.

Materials and methods. We conducted a retrospective clinical and statistical analysis of 1976 histories of pregnancy and childbirth of women who were treated and delivered in the Kiev City Maternity Hospital No. 3 for 2014–2018 years. Particular attention was paid to the analysis of indicators of the fetal biophysical profile, which was performed in 140 pregnant women. For in-depth study of the causes and consequences of preterm birth, we analyzed the results of 83 histomorphological studies of placenta in preterm birth.

Results. The main factors of the development of miscarriage, according to the results obtained by us are the young and late reproductive age of pregnant women, low social status, late registration in the women's clinic, concomitant extragenital and gynecological pathology. Prior to the main pregnancy complications in the examined pregnant women, the threat of abortion in the first and second trimesters and the threat of premature birth preceding hospitalization were considered. Childbirth was burdened with premature rupture of the fetal bladder, abnormalities of labor, manual examination of the walls of the uterine cavity. Early neonatal period in premature newborns was complicated by pathology caused primarily by immaturity of organs and systems. Pathomorphological examination of the placenta after premature birth revealed a cell-parenchymal type of placental insufficiency. Analysis of the results of immunological reactivity showed an increase in alloantigens of fetal origin in pregnant women with miscarriage.

Conclusion. A retrospective clinical and statistical analysis of the frequency and course of preterm birth over the past five years revealed a number of social, medical and biological factors that contribute to the induction of prematurity and adversely affect the functional state of the fetus and, accordingly, may have a prognostic character.

Key words: pregnancy, miscarriage, premature birth, fetal biophysical profile, perinatal complications.

Сведения об авторе

Гычка Назарий Михайлович – Кафедра акушерства и гинекологии № 3 Национального медицинского университета имени А.А. Богомольца, Киевский городской родильный дом № 3, 03148, г. Киев, ул. В. Кучера, 7. E-mail: nmhychka@gmail.com
ORCID ID 0000-0001-9863-6207

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Аналіз смертності та наслідків передчасних пологів: від новонародженої дитини до дорослої людини. Частина 2 серії «Передчасні пологи» (2011). З турботою про жінку. 3 (24): 26–31.
2. Антипкин Ю.Г., Давыдова Ю.В. (2012). Основные направления развития перинатальной медицины. Репродуктив. эндокринология. 2: 5–7.
3. Бенюк В.О., Диндар О.А. (2014). Цитокіновий профіль і імуністохімічний стан ендометрію жінок із невиношуванням вагітності на тлі надлишкової маси тіла та метаболічного синдрому. Імунологія та алергологія: наука і практика. 4: 33–37.
4. Венцківська І.В., Страшко І.В., Венцківський К.О., Загородня О.С. (2017). Передчасний розрив плодових оболонок: нові генетичні чинники та можливий патогенез їхньої реалізації. Здоров'я жінчини. 2 (118): 26–29.
5. 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.
6. Веропотвелян П.Н., Белая В.В., Веропотвелян Н.П. (2014). Современные клинические подходы к лечению угрожающих преждевременных родов. Здоровье женщины. 3: 78–83.
7. Іванюта С.О. (2012). Передчасні пологи (Клінічна лекція). Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина. II. 1(3): 71–75.
8. Назаренко Л.Г., Круглова Н.А. (2014). О влиянии прогестероновой поддержки на психоэмоциональное состояние беременных с риском невынашивания. Жіночий лікар. 2: 46–51.
9. Піпорова В.І., Місюра А.Г. (2015). Клінічні варіанти перебігу передчасного розриву плодових оболонок. Перинатальні аспекти. Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології. Тернопіль, 2: 147–149.
10. Тихомиров А.Л., Лубнин Д.М. (2008). Привычное невынашивание. М.: 44.
11. Anum E.A., Springel E.H. et al. (2009) Genetic contributions to disparities in preterm birth. Pediatr. Res. 65 (1): 1–9.
12. Boots C.E. Bernardi L.A., Stephenson M.D. (2014). Frequency of euploid miscarriage is increased in obese women with recurrent early pregnancy loss. Fertility and Sterility. 102 (2): 455–459.
13. Campbell S. (2014). Мы более не можем не делать ничего для предотвращения преждевременных родов. Здоровье женщины. 2: 17–20.
14. Chrousos G.P. (2009). Stress and Disorders of the Stress System. Nat. Rev. Endocrinol. 5: 374–381.
15. Dodd J.M., Crowther C.A. (2009). The role of progesterone in prevention of preterm birth. Int. J. Womens Health. 1: 73–84.
16. Hubinont C., Debieve F. (2012). Профілактика передчасних пологів: новини токолізу. Жіночий лікар. 2: 21–24.
17. Phibbs C.S., Baker L.C., Caughey A.B. (2007). Level and volume of neonatal intensive care and mortality in very-low-birth-weight infants. N. Engl. J. Med. 356: 2165–2175.
18. Schindler A.E. Carp H., Druckmann R., Genazzani A.R. et al. (2015). Рекомендации Европейского клуба прогестинов по профилактике и лечению гестагенами угрожающего или привычного невынашивания беременности. Здоровье женщины. 6: 29–31.

Статья поступила в редакцию 22.04.2019

Роль лабораторних досліджень у діагностиці причин аномальних маткових кровотеч

О.А. Бурка^{1,3}, Т.М. Тутченко^{2,3}, А.В. Шумицький³

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

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

³МЛ ДІЛА, м. Київ

У статті представлений аналіз даних перегляду класифікаційної системи аномальних маткових кровотеч (АМК), здійсненого FIGO у 2018 році. Відповідно до цієї класифікаційної системи виділяють 9 груп етіологічних факторів АМК, розділених на 2 категорії: переважно структурні (поліп, аденоміоз, міома матки, злоякісні процеси) і переважно функціональні (коагулопатія, овуляторна дисфункція, ендометріальна патологія, некласифіковані причини). При цьому характерно переважання тих чи інших причин у різні вікові періоди життя жінок, часто спостерігається поєднання декількох причин. Детально розглянуті сучасні можливості лабораторної діагностики овуляторних дисфункцій, а також патології ендометрія, зокрема хронічного ендометриту – часто недооціненої причини АМК.

Ключові слова: аномальні маткові кровотечі; овуляторна дисфункція; хронічний ендометрит; імуністехімія; CD138; інфекції, що передаються статевим шляхом.

Більше 30% жінок протягом життя стикаються з проблемою маткових кровотеч. Це одна з основних причин звернення по медичну допомогу жінок різних (від періоду пубертату до перименопаузи) вікових груп (мал. 1).

Маткові кровотечі – вагомий чинник порушення фізичного, психічного та соціального благополуччя жінки.

У 2011 році робочою групою з порушень менструального циклу Міжнародної федерації гінекологів і акушерів (International Federation of Gynecology and Obstetrics, FIGO) розроблені нові підходи до термінології, пов'язаної з аномальними матковими кровотечами (АМК) [1].

Запропонована нова номенклатура АМК була спрямована на спрощення опису клінічної картини і заміщення таких амбівалентних термінів, як «менорагія», «метрорагія», «поліменорея» і «дисфункціональні маткові кровотечі», на такі, що точно відображають їхню суть [1].

У 2018 році FIGO здійснила перегляд класифікації АМК з доповненнями і уточненнями [2].

Аномальна маткова кровотеча (АМК) – узагальнювальне поняття для будь-якого відхилення менструального циклу від норми, що включає зміни регулярності і частоти менструацій, тривалості кровотечі або кількості крові, що втрачається [1]. До АМК не належать кровотечі з шийки матки і піхви, кровотечі, пов'язані з вагітністю.

АМК у 30% жінок протягом життя



Основна причина звернень і хірургічних втручань

Мал. 1. Поширеність аномальних маткових кровотеч (АМК)

Тяжка (рясна) менструальна кровотеча (ТМК) є найбільш поширеною скаргою при АМК. Її визначають як «надмірну менструальну крововтрату, що порушує фізичний стан, соціальні, емоційні та/або матеріальні умови життя жінки. Даний симптом може бути ізольованим або поєднуватися з іншими» [1]. У частини жінок з ТМК відсутні будь-які типові причини (міома, овуляторна дисфункція тощо). Було встановлено, що у таких випадках збільшена крововтрата під час менструації є наслідком особливості утворення простагландинів у міо- та ендометрії. Розроблені рекомендації спеціально для цієї категорії жінок [3].

Хронічна АМК – аномальна за обсягом, регулярністю та/або частотою маткова кровотеча, яка спостерігається протягом більшості з останніх 6 міс.

Гостра АМК є епізодом настільки рясної кровотечі, що вимагає термінового втручання лікаря з метою запобігання подальшій крововтраті. Гостра АМК може виникнути на тлі існуючої хронічної АМК або з'явитися вперше [1].

За оновленою класифікаційною системою FIGO 2018 тривалість нормального менструального циклу становить від 24 до 38 днів, а тривалість менструальної кровотечі ≤8 днів. Варіабельність тривалості міжменструального періоду при регулярних менструаціях становить не більше 7–9 днів в залежності від віку.

Окрім уніфікованої термінології (FIGO system1), у 2011 році була створена, а у 2018 році модифікована класифікаційна система АМК, яка враховує можливі взаємопов'язані причини кровотеч у кожному окремо взятому клінічному випадку (FIGO system2 – PALM-COEIN). У цій класифікаційній системі представлено 9 основних категорій:

P – polyp (поліп),
A – adenomyosis (аденоміоз),
L – leiomyoma (лейоміома),
M – malignancy (злоякісні процеси),

C – coagulopathy (коагулопатія),
O – ovulatory dysfunction (овуляторна дисфункція),
E – endometrial (ендометріальна патологія),
I – iatrogenic (ятрогенні причини),
N – not otherwise classified (некласифіковані причини).

За першими літерами латинських назв цих категорій створена назва класифікації та мнемонічний прийом: PALM-COEIN (PALM – долоня, COEIN – співзвучно «монета»).

Передбачається можливість співіснування декількох етіологічних факторів АМК: наприклад, міоми матки, поліпа ендометрія і овуляторної дисфункції.

У цілому компоненти групи PALM належать до *структурних причин*, які можуть бути оцінені за допомогою методів візуалізації та/або патогістології. Група категорій COEIN включає причини, не пов'язані зі структурною патологією, тобто *функціонального характеру*, для діагностики яких необхідні здебільшого лабораторні дослідження.

Користуватися класифікацією PALM-COEIN необхідно виключно з огляду на клінічну ситуацію.

Для різних вікових груп характерно переважання тих чи інших причин. Так, у *дівчат-підлітків* провідними причина-

Таблиця 1

Основні методи діагностики хронічних АМК

Категорії класифікації PALM-COEIN, FIGO 2018		Основні діагностичні методи	
P-polyp (поліп)		УЗД, соногістерографія, гістероскопія, ПГД	
A-adenomyosis (аденоміоз)		УЗД, гістероскопія	
L-leiomyoma (лейоміома)		УЗД, соногістерографія, гістероскопія	
M-malignancy (малігнізація)		УЗД, гістероскопія, ПГД	
C-coagulopathy (коагулопатія)		- Оцінка клінічних факторів (табл.2) - За наявності анамнестичних/клінічних ознак коагулопатії – дообстеження за участі гематолога	Всім жінкам з хронічними АМК – визначення дефіциту заліза - залізо - трансферин - насичення трансферину залізом
O-ovulatory dysfunction (овуляторна дисфункція)		Гормональне обстеження для діагностики: - СПКЯ (мал.2) - Гіперпролактинемії (мал.2) - Тиреоїдної дисфункції (мал. 2) - Гіпо- та гіпергонадотропної дисфункції (мал.2)	
E-endometrial (ендометріальні порушення)		- Діагностика гіперплазії ендометрія (УЗД, гістероскопія, ПГД) - Діагностика хронічного ендометриту (ПГД, імуногістохімія, мікробіологічне дослідження) (мал.3)	
I-iatrogenic (ятрогенні)		Наприклад коагулограма на автоматичному аналізаторі при постійному прийомі антикоагулянтів пацієнтками з імплантатами включаючи кардіостимулятори	
N-not otherwise classified (некласифіковані)		-	

ми АМК є порушення овуляції різної етіології (фізіологічна як етап становлення репродуктивної функції, чутливість до стресових впливів та коливань маси тіла). Також маткові кровотечі при регулярному циклі, починаючи з менархе, є показанням для обстеження на коагулопатії (табл. 2). У той самий час структурні причини спостерігаються в підлітковому віці досить рідко і полягають в аномаліях розвитку матки [4].

Найбільш частими причинами АМК у *репродуктивному віці* є аденоміоз, міома матки, які нерідко поєднуються з транзитними порушеннями овуляції. Найпоширенішою причиною хронічної ановуляції у репродуктивному віці є СПКЯ [5].

У *пізньому репродуктивному віці* і *перименопаузі* на перше місце виходять структурні та ендометріальні причини АМК, зокрема, гіперплазія ендометрія, яка є наслідком хронічної ановуляції й інсулінорезистентності у репродуктивному віці [5]. Продовжують зберігати свою актуальність міоми матки й аденоміоз [1, 2]. Зазначені поширені патології можуть поєднуватись з інтермітуючими порушеннями овуляції та іншими некласифікованими причинами.

Причини АМК із категорії COEIN (зокрема, порушення овуляції при СПКЯ, метаболічному синдромі, неадекватні впливи гормональних препаратів та, можливо, хронічний

ендометрит) призводять у більш старшому віці до розвитку гіперплазії і раку ендометрія – причин з категорії PALM.

Діагностика порушень овуляції як причини АМК у жінок репродуктивного віку

Досить надійною діагностичною ознакою ановуляції є порушення менструального циклу. Причини оліго- та ановуляції у жінок репродуктивного віку є різними, об'єм лабораторних обстежень залежить від клінічних даних. Найпоширенішою (від 6 до 15% у популяції залежно від діагностичних критеріїв) ендокринопатією, що супроводжується оліго- та ановуляцією, є *синдром полікістозних яєчників* (СПКЯ) [5, 6]. СПКЯ все ще є діагнозом виключення, що вимагає ретельної диференціальної діагностики з усіма іншими можливими причинами ановуляції і гіперандрогенії. Поширеними причинами ановуляції можуть бути також тиреоїдна дисфункція та пов'язана чи не пов'язана з нею гіперпролактинемія.

Гіпоталамічний (стресовий) аменореї часто передують періоди олігоовуляції і гіпоестрогенних АМК як її наслідку.

Аналогічним чином *аменореї на тлі передчасного виснаження оваріального резерву (передчасна яєчникова недостатність)* та *при менопаузі* часто передують досить тривалі періоди оліго- та ановуляції, які супроводжуються АМК.

Лабораторні дослідження для діагностики вище згаданих патологій представлені на мал. 2.

Патологія ендометрія як причина АМК

Патологія ендометрія посідає чільне місце серед причин АМК у жінок репродуктивного і перименопаузального віку. Вона часто поєднується з іншими структурними і функціональними причинами (міома матки, порушення овуляції).

Недооцінювання ендометріального фактора, особливо хронічного ендометриту, як причини АМК часто призводить до низької ефективності лікування (персистенція кровотеч після видалення вузлів, корекції функції яєчників або медикamentозного лікування аденоміозу).

Діагностика патології ендометрія складається із візуальних методів (переважно УЗД), гістологічного та імуногістохімічного дослідження за показаннями (мал. 3).

Таблиця 2

Оцінка ризику наявності коагулопатії як причини АМК

За наявності наведених нижче факторів жінці показано дообстеження за участю гематолога	
1	Тяжкі менструальні кровотечі, починаючи з менархе
2	Наявність одного з нижче наведених анамнестичних фактів: - Післяпологова кровотеча - Кровотеча під час хірургічного втручання - Кровотеча під час стоматологічного втручання
3	Наявність двох з нижче наведених симптомів: - Виникнення гематом 1–2 рази на місяць - Носові кровотечі 1–2 рази на місяць - Часті кровотечі з ясен - Сімейний анамнез коагулопатій

В ПОМОЩЬ ПРАКТИЧЕСКОМУ ВРАЧУ

Синдром полікістозних яєчників	КДЛ 403 «Оцінка СПКЯ» (ФСГ, ЛГ, ДГЕА-с, ІВТ, АМГ, індекс НОМА) КДЛ 406 «Оцінка СПКЯ максі» (Прл, ТТГ, ФСГ, ЛГ, ДГЕА-с, 17-ОНР, андростендіон, ІВТ, АМГ, індекс НОМА)
Гіперпролактинемія	Пролактин, пролактин-молекулярні форми
Тиреоїдна дисфункція	КДЛ 42 «Оцінка аутоімунного статусу ЩЗ» (ТТГ, Т4 вільний, АТПО)
Гіпогонадотропна дисфункція (гіпоталамічна/стресова аменорея)	КДЛ 65 «Оцінка гормональної осі гіпофіз-яєчник» (Прл, ФСГ, ЛГ, Е2)
Гіпергонадотропна дисфункція (передчасна яєчникова недостатність, перименопауза)	КДЛ 99 «Оціни репродуктивний вік» (ФСГ, АМГ, інгібін В)
Гіперкортицизм	Кортизол в добовій сечі, кортизол в слині (нічний)

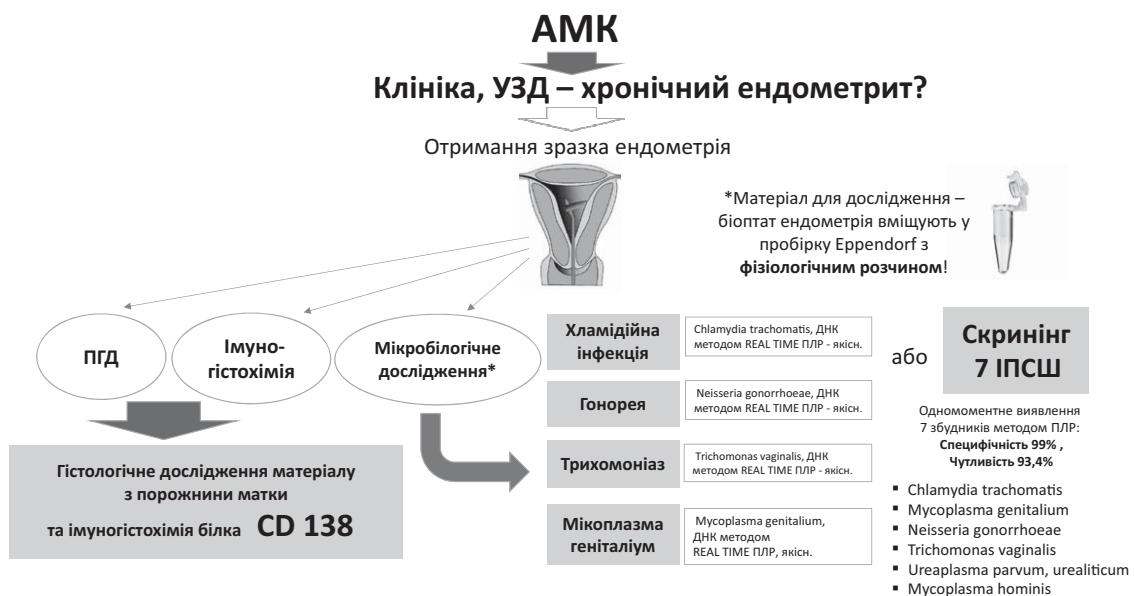
ФСГ – фолікулостимулювальний гормон; ЛГ – лютеїнізуючий гормон; Прл – пролактин; ТТГ – тиреотропний гормон; ДГЕА-с – дигідроепіандростерону сульфат; 17-ОНР – 17-гідроксипрогестерон; ІВТ – індекс вільного тестостерону; АМГ – антимюллерів гормон; АТПО – антитіла до тиреопероксидази, Е2 – естрадіол

Для попередження інтерферувального впливу препаратів біотину* на результат лабораторних досліджень МЛ ДІЛА використовує біотиннезалежні методики імуноаналізу.

- ✓ *Вживання біотину (вітамін В7) може значно впливати на результати лабораторних досліджень гормонів.
- ✓ У багатьох лабораторних тест-системах використовується технологія на основі біотину.
- ✓ Оскільки біотин входить до великої кількості вітамінних комплексів та косметичних засобів, майже неможливо виключити наявність його супрафізіологічних концентрацій в організмі будь-якого індивіда.

У 2017 році Управлінням з контролю за харчовими продуктами та лікарськими засобами (Food and Drug Administration, FDA) США видано рекомендації щодо попередження інтерферувального впливу препаратів біотину на результат лабораторних досліджень.

Мал. 2. Пропозиції МЛ ДІЛА у лабораторній діагностиці причин порушення овуляції



Мал.3. Лабораторні методи діагностики ендометріальних причин АМК, пропозиції МЛ ДІЛА

В перегляді класифікаційної системи FIGO 2018 наголошується на необхідності приділення належної уваги запальним процесам ендометрія (хронічний ендометрит) у жінок з АМК [2]. Визнається доцільність діагностики інфекцій, що передаються статевим шляхом (ІПСШ), зокрема хламідійної інфекції [7, 8].

Діагностика хронічного ендометриу є предметом наукових досліджень і дискусій, які з відкриттям існування мікробіому порожнини матки виходять на новий рівень [9].

На сьогодні імуногістохімічне дослідження з визначен-

ням білка CD138 вважається «золотим стандартом» діагностики хронічного ендометриу [9].

Сучасні лабораторні методи дозволяють ефективно діагностувати наявність інфекційних агентів у різних біологічних матеріалах, у тому числі у біоптатах ендометрія.

Отже, повне оцінювання всіх можливих етіологічних факторів АМК, яке є єдиним шляхом до ефективного лікування, включає клініко-анамнестичні, візуальні, інструментальні та лабораторні методи обстеження.

Роль лабораторных исследований в диагностике причин аномальных маточных кровотечений

О.А. Бурка, Т.Н. Тутченко, А.В. Шумицкий

В статье представлен анализ данных пересмотра классификационной системы аномальных маточных кровотечений (АМК), осуществленного FIGO в 2019 году. Согласно этой классификационной системе, выделяют 9 групп этиологических факторов АМК, разделенных на 2 категории: преимущественно структурные (полип, аденомиоз, миома матки, злокачественные процессы) и преимущественно функциональные (коагулопатии, овulatory дисфункция, патология эндометрия, неклассифицированные причины). При этом характерно превалирование тех или иных причин в разные возрастные периоды жизни женщин, часто наблюдается сочетание нескольких причин. Детально рассмотрены современные возможности лабораторной диагностики овulatory дисфункций, а также патологии эндометрия, в частности хронического эндометрита – часто недооцененной причины АМК.

Ключевые слова: аномальные маточные кровотечения; овulatory дисфункция; хронический эндометрит; иммуногистохимия; CD138; инфекции, передающиеся половым путем.

The role of laboratory tests in the evaluation of abnormal uterine bleeding causes

O.A. Burka, T.M. Tutchenko, A.V. Shumytskyi

The article presents an analysis of data from the revision of the classification system of abnormal uterine bleeding (AUB) carried out by FIGO in 2019. According to this classification system, there are 9 groups of etiological factors of AUB, divided into 2 categories: mainly structural (polyp, adenomyosis, uterine myoma, malignant processes) and mainly functional (coagulopathy, ovulatory dysfunction, endometrial pathology, unclassified causes). This is characterized by the prevalence of certain causes in different age periods of the life of women, often a combination of several causes is present.

Contemporary possibilities of laboratory diagnostics of ovulatory dysfunctions, as well as endometrial pathologies, in particular chronic endometritis as often underestimated cause of AUB, are considered in detail.

Key words: AUB, ovulatory dysfunction, chronic endometritis, immunohistochemistry, CD138, sexually transmitted diseases.

Сведения об авторах

Бурка Ольга Анатольевна – Кафедра акушерства и гинекологии № 1 Национального медицинского университета имени А.А. Богомольца, МЛ ДИЛА, 01033, г. Киев, ул. Саксаганского, 67Б. E-mail: olga.burka@dila.com.ua

ORCID: 0000-0003-0133-9885

Тутченко Татьяна Николаевна – ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии имени академика Е.М. Лукьяновой НАМНУ», МЛ ДИЛА, 01033, г. Киев, ул. Саксаганского, 67Б.

ORCID: 0000-0002-3003-3650

Шумицкий Андрей Владимирович – МЛ ДИЛА, 01033, г. Киев, ул. Саксаганского, 67Б.

ORCID: 0000-0002-3104-4511

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Munro MG, Critchley HOD, Fraser IS. (2011). The FIGO classification of causes of abnormal uterine bleeding in the reproductive years. *Fertil Steril*. 95(7):2204-2208.e3. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0015028211005097>
2. Munro MG, Critchley HOD, Fraser IS, FIGO Menstrual Disorders Committee. (2019). Corrigendum to "The two FIGO systems for normal and abnormal uterine bleeding symptoms and classification of causes of abnormal uterine bleeding in the reproductive years: 2018 revisions" [Int J Gynecol Obstet 143(2018) 393-408.]. *Int J Gynecol Obstet*. 144(2):237-237. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30609040>
3. van den Brink MJ, Saaltink AL, Groenhof F, Kollen BJ, Berger MY, Lisan-van Leeuwen Y, et al. (2017). Incidence and treatment of heavy menstrual bleeding in general practice. *Fam Pract*. 34(6):673-8. <http://academic.oup.com/fampra/article/34/6/673/3861727>
4. Kolhe S. (2018). Management of abnormal uterine bleeding - focus on ambulatory hysteroscopy. *Int J Womens Health*. 10:127-36. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29606892>
5. Teede HJ, Misso ML, Costello MF, Dokras A, Laven J, Moran L, et al. (2018). Recommendations from the international evidence-based guideline for the assessment and management of polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod*. 33(9):1602-18. <https://academic.oup.com/humrep/article/33/9/1602/5056069>
6. Бурка ОА, Тутченко ТМ. (2019). Modern approaches to diagnostics of hyperandrogenism distributed forms in reproductive aged women. *Reprod Endocrinol*. 0(46):39-45. <http://reproduct-endo.com/article/view/168055>
7. Amer M, El-Sokkary M, El-Shokry M, Mohamed H. (2013). The Prevalence of Chlamydia Infection in Patients with Chronic Endometritis. *Ain Shams Med J*. 64(10-12):767-78. <http://platform.almanhal.com/CrossRef/Preview/?ID=2-68926>
8. Toth M, Patton DL, Esquenazi B, Shevchuk M, Thaler H, Divon M. (2007). Association Between Chlamydia trachomatis and Abnormal Uterine Bleeding. *Am J Reprod Immunol*. 57(5):361-6. <http://doi.wiley.com/10.1111/j.1600-0897.2007.00481.x>
9. Moreno I, Fransiak JM. (2017). Endometrial microbiota—new player in town. *Fertil Steril*. 108(1):32-9. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S001502821730417X>

Статья поступила в редакцию 22.04.2019

Особливості контрольованої стимуляції яєчників у поганих відповідачів

Г.В. Стрелко

Медичний центр «Айвімед», м. Київ

Мета дослідження: визначення оптимального протоколу стимуляції яєчників у жінок зі зниженою оваріальною відповіддю з дослідженням його ефективності за кількістю отриманих ооцитів, дроблення ембріонів, показниками вагітності та імплантації.

Матеріали та методи. Проведено дослідження ефективності схеми контрольованої стимуляції яєчників у жінок-поганих відповідачів з використанням пролонгованого фолікулостимулювального гормону (ФСГ) у протоколі із застосуванням антагоністів гонадотропін-рилізінг-гормону порівняно з модифікованим протоколом з поєднанням застосування інгібіторів ароматаз (летрозол) та гонадотропінів.

Результати. Доведено, що стимуляція яєчників із використанням корифолітропіну- α та інгібітору ароматази є ефективною у лікуванні пацієнтів з поганою реакцією на стимуляцію. Сприйняття пацієнтами протоколів із застосуванням корифолітропіну- α доводить кращу переносимість порівняно з традиційними протоколами у зв'язку з меншою кількістю ін'єкцій, що знижує ймовірність дострокового припинення лікування. Модифіковані протоколи з використанням інгібіторів ароматази слід застосовувати у випадках оптимізації фінансових витрат під час проведення протоколу контрольованої стимуляції овуляції при схожому результаті.

Заключення. Представлені результати дослідження доводять ефективність застосованих схем з метою контрольованої стимуляції яєчників у поганих відповідачів. Використання корифолітропіну- α та інгібітору ароматази летрозолу у поєднанні з додатковими дозами ФСГ та антагоністами гонадотропін-рилізінг-гормону спрощує дизайн схеми стимуляції, мінімізує кількість ін'єкцій зі скороченням тривалості циклу та оптимізує фінансові витрати пацієнток.

Ключові слова: контрольована стимуляція яєчників, погані відповідачі, корифолітропін- α , інгібітори ароматази.

Низька відповідь яєчників (НВЯ) у програмах допоміжних репродуктивних технологій (ДРТ) є важливою проблемою сучасної репродуктивної медицини через високу частоту і тенденцію зростання у міру збільшення частки поганих відповідачів серед жінок пізнього репродуктивного віку з безплідністю, що зумовлює зниження ефективності програм ДРТ [4, 5]. У літературі цей патологічний стан відомий також під назвою «бідна відповідь яєчників». Засіданням спеціальної проблемної групи Європейського співтовариства репродукції людини та ембріології ERSHE, що відбулося у м. Болонья (Італія) у 2011 р., було створено вперше затверджене до практичного застосування єдине визначення «поганих відповідачів» (Болонські критерії):

1) пізній репродуктивний вік матері (≥ 40 років) або будь-який інший фактор ризику НВЯ (оперативні втручання на яєчниках, синдром полікістозних яєчників, перенесені запальні захворювання тощо);

2) НВЯ у попередньому циклі контрольованої оваріальної стимуляції (КОС) (≤ 3 ооцити у стандартному протоколі стимуляції);

3) низький тест оваріального резерву (ОРТ) (тобто кількість чистих антральних фолікулів (ЧАФ) $< 5-7$ або рівень антимюллерова гормону (АМГ) $< 0,5-1,1$ нг/мл).

Два з цих критеріїв дають змогу вживати термін «поганий відповідач» щодо пацієнтки. Два епізоди НВЯ після максимальної стимуляції більшість дослідників вважають достатніми для визначення поганого відповідача за відсутності пізнього репродуктивного віку матері або зниженого ОРТ. Прогностичні критерії, такі, як пізній репродуктивний вік пацієнтки або знижені показники ОРТ, відміна у попередньому циклі екстракорпорального запліднення (ЕКЗ), отримання менше чотирьох ооцитів у попередньому циклі, сьогодні найчастіше використовують для оцінювання ризику НВЯ [6, 7, 8].

Основною проблемою під час використання ДРТ є вибір оптимального протоколу стимуляції, адже існує велика кількість гонадотропінів, доз та схем їхнього застосування.

Найбільш широко використовувані протоколи контрольованої стимуляції яєчників (КСЯ) у поганих реципієнтів включають стимуляцію з високими дозами фолікулостимулювального гормону (ФСГ) – 300–450 МЕ/добу, щоб збільшити кількість фолікулів та ооцитів [1, 2]. Додавання лютеїнізуючого гормону (ЛГ) на ранній фолікулярній фазі може сприятливо впливати на якість ооцитів і, також, якість ембріона. Проте наявні докази щодо додавання рекомбінантного ЛГ до ФСГ не є остаточними [3]. Застосування низької дози людського менопаузального гонадотропіну (ЛМГ) або додавання чистого ЛМГ, де він є джерелом активності ЛГ, продемонструвало збільшення кількості та поліпшення якості ооцитів [1, 2, 3]. Початок стимуляції із застосуванням ЛГ одночасно з ФСГ з метою покращання рекрутингу фолікулів не виявило будь-якої клінічної користі [8].

Агоністи широко застосовуються у поганих респондентів, які проходять лікування за програмами ДРТ, щоб запобігти передчасному ендогенному збільшенню рівня ЛГ. Так званий довгий протокол із застосуванням агоністів гонадотропних рилізінг-гормонів збільшує як тривалість лікування, так і загальну дозу гонадотропінів, необхідних для розвитку фолікулів у поганих відповідачів. Дійсно, агоністи через їхній початковий ефект спалаху (збільшення рівнів гонадотропних гормонів) можуть допомогти у наборі фолікулів. Отже, короткий протокол із застосуванням агоністів гонадотропних рилізінг-гормонів, в якому розпочато введення агоніста на ранній фолікулярній фазі до введення гонадотропіну, є одним з найбільш широко використовуваних коротких протоколів з агоністами у поганих відповідачів [9]. Деякі клініцисти віддають перевагу застосуванню мікродоз агоністів гонадотропних рилізінг-гормонів та ультракоротким протоколам, прагнучи звести до мінімуму пригнічення функції гіпофізу, хоча вони і не продемонстрували достовірного поліпшення клінічних результатів [10].

Протоколи із застосуванням антагоністів гонадотропних рилізінг-гормонів все частіше застосовуються у протоколах контрольованої супервуляції у жінок зі зниженим оваріальним резервом, які пройшли лікування за програмами ДРТ протягом останнього десятиліття. Антагоністи забезпечують

ефективну профілактику передчасного збільшення рівня ЛГ, не продовжуючи тривалість лікування. Досягнуті показники вагітності аналогічні короткому протоколу із застосуванням агоністів гонадотропних рилізінг-гормонів. Два мета-аналізи не виявили різниці у частоті настання вагітності між протоколами з антагоністами та агоністами [1, 2].

Природний цикл ДРТ використовується як альтернатива схемам високих доз препаратів у поганих відповідачів для зменшення використання гонадотропінів, з можливим покращенням якості ооцитів та зменшенням фінансового навантаження, що притаманне схемам із використанням високих доз препаратів [3]. Модифікований натуральний цикл ДРТ з додаванням антагоністів і низьких доз ФСГ [6, 8] або мінімальної стимуляції, поєднуючи оральні антиестрогени (кломіфен, тамоксифен) або зворотні інгібітори ароматаз (летразол) разом з невеликими дозами гонадотропінів [2] для збільшення кількості фолікулів та успішного отримання ооцитів, можуть вважатись альтернативою протоколам з високими дозами у жінок із зниженим оваріальним резервом. Зняття з програми у природних циклах може становити 50%. Установлено, що частота настання вагітності становить 8–18%, і ці протоколи можуть бути альтернативою для поганих відповідачів, коли найбільш часто використовували протоколи з високими дозами ФСГ не працюють [4].

У жінок зі значним зниженням оваріального резерву всі методи та підходи дають низьку результативність. Отже, інколи питання може полягати в оптимізації фінансових витрат під час проведення протоколу КОС при схожому результаті.

Мета дослідження: визначення оптимального протоколу стимуляції яєчників у жінок зі зниженою оваріальною відповіддю з дослідженням його ефективності за кількістю отриманих ооцитів, дроблення ембріонів, показниками вагітності та імплантації.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Для вирішення поставленої мети було проспективно обстежено 278 жінок з безплідністю та зниженою відповіддю на стимуляцію. Показаннями до включення пацієнток у дослідження була наявність мінімум двох з критеріїв бідної оваріальної відповіді згідно з Болонськими критеріями 2011 р. З дослідження були виключені жінки з:

- аномальним каріотипом,
- гострими запальними захворюваннями будь-якої локалізації на початок лікувальної програми ДРТ,
- вродженими вадами розвитку або набутими деформаціями порожнини матки, за яких неможлива імплантація ембріона(ів) та виношування вагітності,
- доброякісними пухлинами матки, що деформують порожнину матки та(або) вимагають оперативного лікування,
- злоякісними новоутвореннями будь-якої локалізації.

Клінічне обстеження пацієнток проводили за спеціально розробленою анкетною, яка включала перш за все детальний збір анамнестичних даних, стан менструальної та репродуктивної функції, гінекологічний та соматичний статус. Прогнозування відповіді яєчників на стимуляцію проводили шляхом визначення оваріального резерву, а саме – за допомогою оцінювання сонографічних та ендокринних показників на 2-й або 3-й день спонтанного менструального циклу до початку контрольованої стимуляції яєчників. Саме сироватковий рівень АМГ продемонстрував найкращу кореляцію з кількістю ооцитів порівняно з іншими предикторами оваріальної відповіді. Визначення рівня АМГ проводили методом твердофазного імуноферментного аналізу (ELISA) з тест-системами Beckman Coulter (США).

Ультразвукове сканування проводили на апаратах PHILIPS ATL-HDI 4000, PHILIPS HD 11-XE. Ехографічно визначали топографію, розміри, контури, ехоструктуру мат-

ки та її придатків з визначенням об'єму яєчників та кількості антральних фолікулів: об'єм яєчника вираховували за формулою:

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

де L – повздовжній, W – передньозадній, T – поперечний розмір яєчника, кількість фолікулів діаметром 2–10 мм, середній діаметр найбільшого фолікула як половина придатку його двох перпендикулярних розмірів.

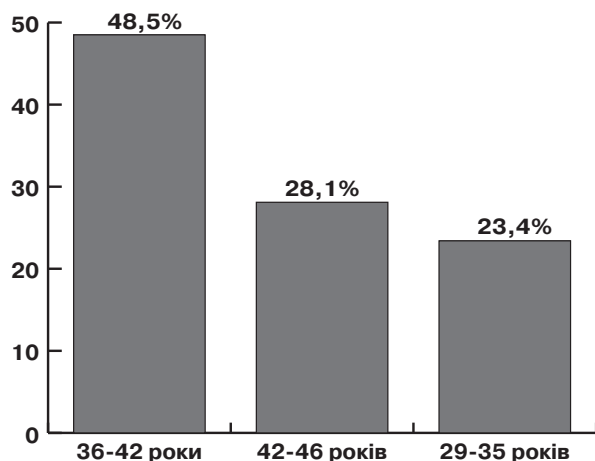
Ехографію під час первинного обстеження проводили у ранню фолікулярну фазу циклу, у процесі подальшого спостереження – за показаннями. У процесі стимуляції супер-овуляції проводили ультразвуковий моніторинг для динамічного оцінювання зростання та дозрівання фолікулів у яєчниках (функціонально зрілий фолікул розмірами 18–20 мм), приросту ендометрія. Ультразвукову діагностику вагітності виконували на 21-й день після перенесення ембріона з контролем серцебиття у терміні 4–5 тиж.

Для вибору оптимального протоколу стимуляції яєчників всі обстежені жінки із поганою відповіддю на стимуляцію були розподілені на групи.

До основної групи увійшли 118 пацієнток, які з метою КСЯ отримували новий гормональний препарат для лікування безплідності, що належить до нового класу рекомбінантних гонадотропінів пролонгованої дії – корифолітропін- α . Особливістю цієї молекули є вдвічі більший період напіввиведення порівняно зі стандартним рекомбінантним ФСГ. Ця властивість дозволяє ініціювати та підтримувати мультифолікулярний ріст протягом 7 днів після одноразової підшкірної ін'єкції. Згідно з даними літератури, корифолітропін- α у дозі 150 мкг ініціює у середньому трохи сильнішу відповідь яєчників порівняно з добовою щоденною дозою ФСГ 200 МЕ. Це дозволило використовувати препарат з метою КСЯ у поганих відповідачів у поєднанні з додатковими дозами ФСГ та антагоністами гонадотропін-рилізінг-гормону (ГнРГ) для спрощення дизайну схеми стимуляції, мінімізації кількості ін'єкцій та скорочення тривалості циклу.

До групи порівняння увійшли 86 жінок, у яких для КСЯ був використаний так званий модифікований протокол стимуляції з поєднанням застосування інгібіторів ароматаз (летрозол) та гонадотропінів. Летрозол вводили з 3-го дня менструального циклу протягом 5 днів з додатковим використанням рекомбінантного ФСГ у дозі 150–300 МО з останнього дня використання летрозола. На локальному рівні інгібітори ароматаз приводять до транзиторної гіперандрогенії за рахунок гальмування конверсії андрогенів в естрогени та стимулюють генну експресію рецепторів ФСГ, що сприяє зменшенню кількості доз ФСГ для контрольованої стимуляції яєчників. Крім того, летрозол не має антиестрогенового ефекту, на центральному рівні знижує концентрацію сироваткових естрогенів і, таким чином, стимулює викід ФСГ з подальшим ростом фолікулів. Фолікулярний ріст та дозрівання ооцитів при використанні даного препарату є наслідком збільшення внутрішньофолікулярного рівня андрогенів, які посилюють ефект ФСГ. Для попередження овуляторного піку ЛГ підшкірно вводили антагоніст ГнРГ – генірелікс у дозі 0,25 мг з моменту досягнення фолікулом діаметра 14 мм або приблизно з 6-го дня стимуляції, включаючи день введення тригера. Тривалість стимуляції, кратність та дозу введених препаратів визначали за даними гормонального та ультразвукового моніторингу до дня введення тригера фінального дозрівання ооцитів. У якості тригера фінального дозрівання ооцитів у жінок-поганих відповідачів даної групи також використовували поєднаний тригер ЛХГ + а-ГнРГ (ЛХГ у дозі 10 000 ОД та 0,2 мг агоніста ГнРГ).

Під час проведення дослідження у 74 жінок діагностовано вкрай низький оваріальний резерв як за анамнестичними даними, так і за основними його маркерами – рівнем АМГ та кількістю антральних фолікулів. Цю категорію жінок вважа-



Мал. 1. Розподіл обстежених жінок за віком (n=278), %

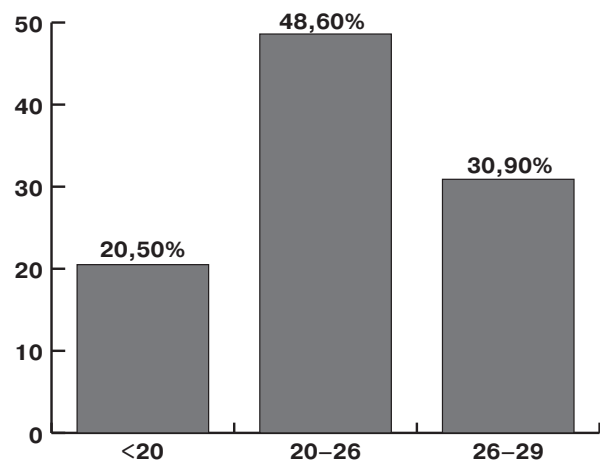
ли як неперспективну для отримання власного ооцита у програмі ЕКЗ, що було пояснено пацієнткам та запропоновано досягнення вагітності з використанням ооцитів донора (з виключенням із проведеного дослідження).

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Отже, середній вік пацієнток, що лікувалися з приводу безплідності, становив $38,6 \pm 3,9$ року, а саме – віком 29–35 років було 65 (23,4%) жінок, 36–42 роки – 135 (48,5%) та віком понад 42 роки – 78 (28,1%) пацієнток (мал. 1).

Щодо індексу маси тіла (ІМТ), то середній його показник в обстежених жінок становив $23,8 \pm 1,4$. Тобто переважна більшість жінок мала його нормальні показники, а саме – у 135 (48,6%) пацієнток ІМТ становив 20–26, у 86 (30,9%) спостерігалися дещо підвищені показники – 26–29 та у 57 (20,5%) жінок – <20 (мал. 2).

Серед соматичної патології у жінок з безплідністю, у яких застосовували програму КСЯ, у значній кількості випадків діагностували захворювання серцево-судинної системи (ССС) – 86 (30,9%), а саме: гіпертонічна хвороба – у 69 (24,8%), вегетосудинна дистонія – у 17 (6,1%). Крім того, у пацієнток спостерігалася значна кількість випадків захворювань трав-



Мал. 2. Розподіл обстежених жінок за індексом маси тіла, %

ного тракту – ТТ (40,6%), а саме: хронічний гастродуоденіт – у 19 (6,8%) випадках, хронічний холецистит – у 25 (8,9%), хронічний панкреатит – у 24 (8,6%). Привертає на себе увагу велика кількість випадків захворювань внутрішніх органів запального генезу, а саме: у 28 (10,1%) жінок з безплідністю діагностовано хронічний пієлонефрит, хронічний тонзиліт спостерігався у 18 (6,5%) пацієнток, а також виявили значну кількість випадків аутоімунної патології – 68 (24,5%) (табл. 1).

Отже, кожна друга пацієнтка має екстрагенітальну патологію, яка може впливати на репродуктивний потенціал, однак ця патологія була у стадії компенсації та не була протипоказанням та причиною відмови від лікування з приводу безплідності.

Аналіз менструальної функції засвідчив, що більшість жінок з безплідністю мали регулярний менструальний цикл (МЦ) – 176 (63,3%), при цьому регулярний менструальний цикл спостерігався переважно у жінок у віці до 42 років – 154 (55,4%) з тривалістю 28–30 діб. У групі жінок віком 42–46 років – у 63 (22,6%) пацієнток – спостерігалися порушення МЦ з перевагою його скорочення до 22–24 діб, при цьому у даній віковій групі значно частіше виявляли олігоменорею – у 34 (12,2%) та аномальні маткові кровотечі – у 16 (5,7%) пацієнток (табл. 2).

Таблиця 1

Структура соматичної патології у жінок досліджуваних груп, n=278

Показник	Абс. число	%
Захворювання ССС:	86	30,9
гіпертонічна хвороба	69	24,8
вегетосудинна дистонія	17	6,1
Захворювання ТТ:	113	40,6
хронічний холецистит	25	8,9
хронічний гастродуоденіт	19	6,8
хронічний панкреатит	24	8,6
виразкова хвороба	4	1,4
жовчнокам'яна хвороба	26	9,3
дискінезія ЖВШ	15	5,6
Захворювання сечовивідної системи:	40	14,4
хронічний пієлонефрит	28	10,1
сечокам'яна хвороба	6	2,2
хронічний цистит	6	2,2
Захворювання дихальних шляхів:	23	8,3
хронічний бронхіт	5	1,8
хронічний тонзиліт	18	6,5
Аутоімунні захворювання	68	24,5

Таблиця 2

Характеристика менструальної функції жінок з безплідністю, абс. число/%

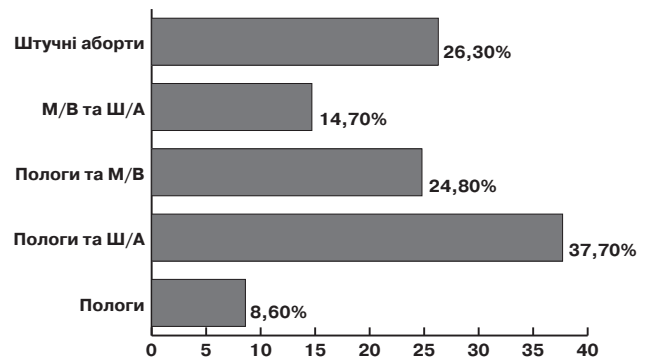
Характеристика	29–35 років, n=65	36–42 років, n=135	42–46 років, n=78
Тривалість менструації:			
– менше 3 дб	1/0,4	11/3,9	31/11,2
– 3–6 дб	58/20,8	112/40,3	24/8,6
– більше 6 дб	6/2,1	12/4,3	23/8,2
Крововтрата:			
– незначна	3/1,1	9/3,2	34/12,2
– помірна	57/20,5	106/38,1	23/8,2
– значна	5/1,8	20/7,2	21/7,5
Тривалість циклу:			
– тривалий (30–35 дб)	5/1,8	22/7,9	9/3,2
– короткий (21–24 доби)	4/1,4	16/5,7	61/21,9
– звичайний (27–28 дб)	56/20,1	97/34,8	8/2,8
Ациклічні кровотечі	5/1,8	11/3,9	16/5,7
Нерегулярний МЦ	16/5,8	30/10,8	63/22,6
Регулярний МЦ	49/17,6	105/37,7	15/5,5

Під час вивчення репродуктивної функції встановлено, що первинна безплідність спостерігалася у 132 (47,4%) та вторинна – у 146 (52,6%) випадках. Аналізуючи репродуктивний анамнез пацієнток з вторинною безплідністю, виявлено, що лише 24 (8,6%) пацієнтки мали в анамнезі пологи, у 105 (37,7%) пацієнток були як пологи, так і штучні аборти, у 69 (24,8%) – пологи та мимовільні викидні, у 41 (14,7%) – мимовільні та штучні аборти. Привертає на себе увагу достатньо високий відсоток жінок, репродуктивний анамнез яких включав лише штучні аборти, – 73 (26,3%) (мал. 3).

Щодо гінекологічного анамнезу, то основні гінекологічні захворювання у жінок досліджуваних груп представлені у табл. 3.

Під час аналізу структури гінекологічних захворювань у жінок з безплідністю привертає на себе увагу значний відсоток патології, переважно пов'язаної з інфекційним чинником, а саме – хронічний сальпінгоофорит виявили в анамнезі 154 (55,4%) жінок з безплідністю, вагініт, цервіцит – 76 (27,3%) пацієнток. Це дозволяє припустити, що одним з чинників порушень фолікулогенезу в активному репродуктивному віці можуть бути запальні захворювання статевих органів. Крім цього, значна кількість жінок з безплідністю скаржилася на наявність патології, пов'язаної з гормональним дисбалансом, а саме – аномальних маткових кровотеч в анамнезі – 32 (11,5%), кіст яєчників – 68 (25,5%). Міому матки діагностовано у 61 (21,9%) пацієнтки з безплідністю, генітальний ендометріоз (аденоміоз, ендометріодні кісти яєчників) – у 51 (18,3%) пацієнтки, апоплексію яєчника виявлено в анамнезі у 62 (22,3%) пацієнток та позаматкову вагітність – у 32 (11,5%).

Про оперативні втручання на внутрішніх статевих органах в анамнезі інформували 84 (30,2%) пацієнтки, яким було проведено у загальній кількості 134 оперативних втручання (табл. 4).



Мал. 3. Репродуктивний анамнез обстежених жінок (n=278), %

Отже, під час вивчення об'єму оперативних втручань встановлено, що найбільш часто у жінок з безплідністю виконували операції на яєчниках, загальна кількість яких становила 65 (23,4%). При цьому, оцінюючи обґрунтованість хірургічного втручання, тільки у кожному другому випадку шляхом гістологічного дослідження була підтверджена наявність у видаленій тканині яєчника ендометріодних кіст, тератом, серозних цистаденом. В інших випадках результати дослідження матеріалу свідчили про наявність функціональних кіст або були відсутні зовсім.

Отже, анамнестичні дані стосовно соматичної патології, репродуктивного, гінекологічного анамнезу у жінок з безплідністю свідчать про можливість прогнозування бідної оваріальної відповіді у циклах КОС лікування безплідності.

Таблиця 3

Структура гінекологічної патології жінок з безплідністю, n=278

Нозологія	Абс. число	%
Хронічний сальпінгоофорит	154	55,4
Вагініт, цервіцит, ерозія шийки матки	76	27,3
Міома матки	61	21,9
Генітальний ендометріоз	51	18,3
Кісти яєчників	68	24,5
Аномальні маткові кровотечі	32	11,5
Апоплексія яєчника	62	22,3
Позаматкова вагітність	32	11,5

Таблиця 4

Об'єми оперативних втручань у пацієнток з безплідністю, n=278

Показник	Абс. число	%
Операції на маткових трубах:		
– сальпінгооваріолізис	24	8,6
– сальпінгонеостомія	14	5,0
– тубектомія	9	3,2
Операції на яєчниках:		
– резекція яєчників	23	8,3
– енуклеація кіст яєчників	33	11,9
– овариоектомія (аднексектомія)	9	3,2
Операції на матці:		
– консервативна міомектомія	15	5,4
– Коагуляція вогнищ ендометріозу	7	2,5

Таблиця 5

Рівень антимюллєрова гормону в обстежених жінок, n=278

Показник АМГ	Абс. число	%
1,1–2,5 нг/мл	76	27,3
0,5–1,1 нг/мл	128	46,0
< 0,4 нг/мл	78	26,7

Таблиця 6

Рівень АМГ відповідно до віку обстежених жінок, абс. число/%

Показник АМГ, нг/мл	29–35 років, n=65	36–41 рік, n=135	42–46 років, n=78
1,1–2,5	36/12,9	36/12,9	4/1,4
0,5–1,1	28/10,1	84/30,2	16/5,7
< 0,4	1/0,4	15/5,4	58/20,8

Таблиця 7

Кількість антральних фолікулів (КАФ) в обстежених жінок залежно від віку

Показник	29–35 років, n=65	36–41 рік, n=135	42–46 років, n=78
КАФ	6,5±2,5	4,5±2,3	1,5±1,2

Таблиця 8

Кількість антральних фолікулів (КАФ) відповідно до віку обстежених жінок, абс. число/%

КАФ	29–35 років, n=65	36–41 рік, n=135	42–46 років, n=78
Більше 5	34/12,2	39/14,0	3/1,1
Менше 5	31/11,1	96/34,5	77/27,6

Це констатує наявність складного контингенту для реалізації репродуктивної функції.

Наступним етапом дослідження стало вивчення оваріального резерву обстежених жінок шляхом дослідження рівня АМГ та кількості антральних фолікулів за даними ультразвукового обстеження. Так, за результатами дослідження рівня АМГ 76 (27,3%) пацієнток мали нормальний показник антимюллєрова гормону, а саме – середній показник становив $1,9 \pm 0,49$ нг/мл, знижений рівень гормону виявили у 128 (46,0%) пацієнток – середній показник становив $0,9 \pm 0,18$ нг/мл та у 78 (26,7%) пацієнток з безплідністю діагностували виснаження яєчників з середнім показником АМГ $0,2 \pm 0,16$ нг/мл (табл. 5).

При цьому більшість пацієнток з виснаженням яєчників знаходилася у віковій групі від 42 до 46 років, а саме – у 58 (20,8%) випадків у пацієнток даної вікової групи фіксували виснаження яєчників, у 16 (5,7%) випадках – знижений оваріальний резерв та у 4 (1,4%) рівень АМГ був на нижній межі норми. У групі жінок віком 36–41 рік у 84 (30,2%) випадках діагностований знижений показник АМГ, у 15 (5,4%) – виснаження яєчників та у 36 (12,9%) – нормальний рівень АМГ. У групі жінок з безплідністю більш молодшого віку

36 (12,9%) пацієнток мали нормальні показники АМГ та 28 (10,1%) – знижені (табл. 6).

Щодо кількості антральних фолікулів (КАФ), то вона корелювала з показником АМГ та з віком пацієнток. Отже, у віці 29–35 років середня КАФ становила $6,5 \pm 2,5$, причому КАФ більше 5 мали 34 (12,2%) пацієнтки; у віці 36–41 рік середня кількість фолікулів була $4,5 \pm 2,3$ у 96 (34,5%) – менше 5 та у віковій групі 42–46 років середня кількість фолікулів становила $1,5 \pm 1,2$ у 77 (27,%) випадках (табл. 7, 8).

Отже, у результаті проведеного дослідження у 74 (26,6%) жінок діагностовано вкрай низький оваріальний резерв як за анамнестичними даними, так і за основними його маркерами – рівнем АМГ та КАФ. Ці жінки мали порушення менструального циклу за типом скорочення або олігоменореєю, з рівнем АМГ менше 0,4 нг/мл та КАФ $0,9 \pm 0,8$, причому 58 (20,8%) пацієнток були старшої вікової групи та 16 (5,8%) – віком до 42 років. Дану категорію жінок вважали як неперспективну для отримання власного ооцита у програмі ЕКЗ, що було пояснено пацієнткам та запропоновано досягнення вагітності з використанням ооцитів донора.

Жінки з нормальним оваріальним резервом та іншими факторами прогнозування бідної оваріальної відповіді на

Таблиця 9

Протокол контрольованої стимуляції яєчників корифолітропіном-α (n=118)

Призначення	Корифолітропін- α, мкг	Додатковий ФСГ, МО	Антагоніст ГнРГ
Погані відповідачі з низьким овариальним резервом (АМГ <1,1 нг/мл)	150	300	Стандартний – з 6-го дня стимуляції або за наявності фолікула >14 мм

Таблиця 10

Модифікований протокол контрольованої стимуляції яєчників (n=86)

Призначення	Летрозол, мг	Додатковий ФСГ, МО	Антагоніст ГнРГ
Погані відповідачі зі зниженим рівнем АМГ (<1,1 нг/мл)	5	150–300	Стандартний – з 6-го дня стимуляції або за наявності фолікула >14 мм

Таблиця 11

Ефективність запропонованих схем КСЯ у жінок досліджуваних груп, абс. число/%

Показник	Основна група, n=118	Група порівняння, n=86
Кількість ооцитів	3,0 ± 0,8*	2,7 ± 0,7
Кількість ембріонів	1,8 ± 0,6*	1,7 ± 0,7
Вагітність на цикл	23/19,4*	14/16,3
Вагітність на перенесення	25/21,2*	15/17,4
Частота імплантації	17/14,4*	12/13,9
Частота викиднів	15/12,7*	12/13,9

Примітка. * – Основна група щодо групи порівняння (p>0,05).

контрольовану стимуляцію та пацієнтки зі зниженим овариальним резервом віком до 42 років (204 хворі) були залучені до програми КСЯ.

Пацієнтки були проспективно рандомізовані на дві групи на підставі режиму стимуляції яєчників: основна група – 118 пацієнток, у яких обрано протокол з використанням корифолітропіну-α протягом перших 7 днів стимуляції, а потім рекомбінантний ФСГ у протоколі з антагоністами ГнРГ (табл. 9); група порівняння – 86 пацієнток, які отримували модифікований протокол з використанням інгібіторів ароматази (летрозол) з додатковим використанням рекомбінантного ФСГ у дозі 150–300 МО з останнього дня застосування летрозола (табл. 10).

У дослідженні ефективності запропонованих схем для поганих відповідей проаналізовано результат стимуляції, кількість отриманих ооцитів, дроблення ембріонів, а також показники вагітності та імплантації.

У табл. 11 представлені дані щодо кількості отриманих ооцитів та ембріонів у результаті КСЯ у жінок досліджуваних груп, а також частоти вагітності на цикл, вагітності на перенесення, імплантації та викиднів.

Отже, статистично вірогідних відмінностей між основною групою та групою порівняння не виявлено щодо кількості отриманих ооцитів (3,0±0,8 та 2,7±0,7 відповідно) та кількості ембріонів (1,8±0,6 та 1,7±0,7 відповідно). Вищі, хоч і не статистично значущі, результати спостерігалися на користь основної групи проти групи порівняння за частотою вагітності за цикл (відповідно 19% та 16,3%), частотою настання вагітності на перенесення (21,6% та 17,9% відповідно) і частотою імплантації (відповідно 14,7% та 13,4%). Також частота викиднів була зіставною між пацієнтами, які отримували корифолітропін-α, та тими, хто отримував модифікований протокол стимуляції з використанням інгібітору ароматазу та гонадотропінів (12,5% та 14,2% відповідно).

ВИСНОВКИ

Результати дослідження демонструють, що стимуляція яєчників із застосуванням корифолітропіну-α або з використанням модифікованого протоколу із застосуванням інгібіторів ароматази (летрозол) є ефективною для лікування пацієнтів з поганою відповіддю щодо кількості отриманих ооцитів та ембріонів в результаті КСЯ, а також частоти вагітності на цикл та на перенесення, частоти імплантації та викиднів. Стосовно сприйняття пацієнтами, то протоколи із застосуванням корифолітропіну-α доводять кращу переносимість порівняно з традиційними протоколами за рахунок зменшення кількості ін'єкцій, що знижує ймовірність дострокового припинення лікування. Модифіковані протоколи з використанням інгібіторів ароматази слід застосовувати у випадках оптимізації фінансових витрат під час проведення протоколу КОС при схожому результаті.

Щодо проблеми збільшення кількості частки жінок із безплідністю та зниженою відповіддю на стимуляцію взагалі, то слід зробити висновки, що жінок віком 20–30 років необхідно інформувати про невідворотне зниження фертильності з віком (після 37–40 років), у тому числі і в разі застосування допоміжних репродуктивних технологій (ДРТ). Єдина методика ДРТ, успішність якої не зменшується, – це лікування із застосуванням яйцеклітин донора.

Зважаючи на зниження фертильності після 35 років та збільшення часу, необхідного для настання вагітності у даному віці, жінок старшого віку необхідно направити на обстеження з приводу безплідності у разі відсутності вагітності через 6 міс намагань завагітнити.

Визначення овариального резерву має бути запропоноване жінкам віком ≥ 35 років або жінкам віком < 35 років у разі наявності факторів ризику зменшеного овариального резерву, таких, як, наприклад, єдиний яєчник, попередні хірургічні втручання на яєчниках, біда відповідь на стимуляцію, попередня хіміотерапія, або опромінення, або безплідність нез'ясованого генезу. Визначення овариального резерву перед проведенням циклів ДРТ може бути корисним, але не дозволяє чітко передбачати вірогідність настання вагітності у разі знижених показників. Частота настання вагітності при проведенні стимулювальної терапії є низькою у жінок віком понад 40 років. У разі відсутності вагітності після декількох циклів гормональної стимуляції яєчників необхідно запропонувати ЕКЗ, адже на сьогодні цей метод лікування безплідності дає найкращі результати за найкоротший термін.

Особенности контролируемой стимуляции яичников у плохих ответчиков Г.В. Стрелко

Цель исследования: определение оптимального протокола стимуляции яичников у женщин со сниженным овариальным ответом с исследованием его эффективности по количеству полученных ооцитов, дробления эмбрионов, показателям беременности и имплантации.

Материалы и методы. Проведено исследование эффективности схемы контролируемой стимуляции яичников у женщин-плохих ответчиков с использованием пролонгированного фолликуло-стимулирующего гормона (ФСГ) в протоколе с применением антагонистов гонадотропин-рилизинг-гормона в сравнении с модифицированным протоколом с сочетанным применением ингибиторов ароматазы (летрозол) и гонадотропинов.

Результаты. Доказано, что стимуляция яичников с использованием корифоллитропина-α и ингибитора ароматазы является эффективной в лечении пациенток с плохой реакцией на стимуляцию. Восприятие пациентами протоколов с использованием корифоллитропина-α доказывает лучшую переносимость по сравнению с традиционными протоколами в связи с меньшим количеством инъекций, что снижает вероятность досрочного прекращения лечения. Модифицированные протоколы с использованием ингибиторов ароматазы необходимо выбирать в случаях оптимизации финансовых затрат во время проведения протокола контролируемой стимуляции овуляции при идентичном результате.

Заключение. Представленные результаты исследования доказывают эффективность применяемых схем с целью контролируемой стимуляции яичников у плохих ответчиков. Использование корифоллитропина-α и ингибитора ароматазы летрозола в сочетании с дополнительными дозами ФСГ и антагонистами гонадотропин-рилизинг-гормона упрощает дизайн схемы стимуляции, минимизирует количество инъекций с укорочением длительности цикла и оптимизирует финансовые затраты пациенток.

Ключевые слова: контролируемая стимуляция яичников, корифоллитропин-α, плохие ответчики, ингибиторы ароматазы.

Features of controlled ovarian stimulation in poor responders patients G.V. Strelko

The objective: search for an optimal protocol for ovarian stimulation in women with a reduced ovarian response with investigation of its effectiveness by studying the number of oocytes obtained, embryo quality, as well as pregnancy and implantation rate.

Materials and methods. The study of the effectiveness of the controlled ovarian stimulation regimen in poor responders women using long acting FSH in the protocol with GnRH antagonists compared with the modified protocol combining the use of aromatase inhibitors (letrozole) and gonadotropins was conducted.

Results. The stimulation of the ovaries with Coriophylotropin alfa and the aromatase inhibitor has been shown to be effective in the treatment of patients with a poor response to stimulation. Patient perceptions of coriophylotropin-alpha protocols show better tolerability than traditional protocols due to fewer injections, which reduces the likelihood of early termination of treatment. Modified protocols with the use of aromatase inhibitors should be used in cases of optimization of financial expenses during the CSR protocol with a similar result.

Conclusion. The results of the study prove the effectiveness of the stimulation regimens used in controlled ovarian stimulation for poor responders. The use of coriophylotropin alfa and aromatase inhibitor letrozole in combination with additional FSH doses and gonadotropin-releasing hormone antagonists simplifies the design of the stimulation regimen, minimizes the number of injections with shorter stimulation and optimizes patient financial costs.

Key words: controlled ovarian stimulation, poor responders, coriophylotropin alpha, aromatase inhibitors.

Сведения об авторе

Стрелко Галина Владимировна – Медицинский центр «Айвимед», 03186, г. Киев, ул. Авиаконструктора Антонова, 2-Б; тел.: (050) 547-66-65. E-mail: galina911@i.ua
ORCID 360006896894

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. N.P. Polyzos and P. Devroey, "A systematic review of randomized trials for the treatment of poor ovarian responders: is there any light at the end of the tunnel?" *Fertility and Sterility*, vol. 96, no. 5, pp. 1058.e7–1061.e7, 2011. View at Publisher · View at Google Scholar · View at Scopus
2. S.D. Keay, N.H. Liversedge, R.S. Mathur, and J.M. Jenkins, "Assisted conception following poor ovarian response to gonadotrophin stimulation," *The British Journal of Obstetrics and Gynaecology*, vol. 104, no. 5, pp. 521–527, 1997. View at Publisher · View at Google Scholar · View at Scopus
3. Z. Ben-Rafael, D. Bider, U. Dan, M. Zolti, D. Levran, and S. Mashiach, "Combined gonadotropin releasing hormone agonist/human menopausal gonadotropin therapy (GnRH-a/hMG) in normal, high, and poor responders to hMG," *Journal of In Vitro Fertilization and Embryo Transfer*, vol. 8, no. 1, pp. 33–36, 1991. View at Publisher · View at Google Scholar · View at Scopus
4. J.M. Jenkins, D.W. Davies, H. Devonport, F.W. Anthony, S.C. Gadd, and R.H.G.M. Watson Masson, "Comparison of "poor" responders with "good" responders using a standard busarelin/human menopausal gonadotrophin regime for in-vitro fertilization," *Human Reproduction*, vol. 6, no. 7, pp. 918–921, 1991. View at Google Scholar · View at Scopus
5. E.S. Surrey and W.B. Schoolcraft, "Evaluating strategies for improving ovarian response of the poor responder undergoing assisted reproductive techniques," *Fertility and Sterility*, vol. 73, no. 4, pp. 667–676, 2000. View at Publisher · View at Google Scholar · View at Scopus
6. E.M. Kolibianakis, C.A. Venetis, K. Diedrich, B.C. Tarlatzis, and G. Griesinger, "Addition of growth hormone to gonadotrophins in ovarian stimulation of poor responders treated by in-vitro fertilization: a systematic review and meta-analysis," *Human Reproduction Update*, vol. 15, no. 6, pp. 613–622, 2009. View at Publisher · View at Google Scholar · View at Scopus
7. A.P. Ferraretti, A. La Marca, B.C.J.M. Fauser, B. Tarlatzis, G. Nargund, and L. Gianaroli, "ESHRE consensus on the definition of "poor response" to ovarian stimulation for in vitro fertilization: the Bologna criteria," *Human Reproduction*, vol. 26, no. 7, pp. 1616–1624, 2011. View at Publisher · View at Google Scholar · View at Scopus
8. M.J. Faddy, R.G. Gosden, A. Gougeon, S.J. Richardson, and J.F. Nelson, "Accelerated disappearance of ovarian follicles in mid-life: implications for forecasting menopause," *Human Reproduction*, vol. 7, no. 10, pp. 1342–1346, 1992. View at Google Scholar · View at Scopus
9. D. de Ziegler, B. Borghese, and C. Chapron, "Endometriosis and infertility: pathophysiology and management," *The Lancet*, vol. 376, no. 9742, pp. 730–738, 2010. View at Publisher · View at Google Scholar · View at Scopus
10. L. Benaglia, E. Somigliana, V. Vighi, G. Ragni, P. Vercellini, and L. Fedele, "Rate of severe ovarian damage following surgery for endometriomas," *Human Reproduction*, vol. 25, no. 3, pp. 678–682, 2010. View at Publisher · View at Google Scholar · View at Scopus

Статья поступила в редакцию 18.04.2019

Симптоматическая терапия вульварного и промежностного варикоза у беременных

О.В. Дженина¹, В.Ю. Богачев², В.Н. Лобанов¹, А.Л. Боданская³

¹ООО «Первый флебологический центр», г. Москва, Россия

²ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова», г. Москва, Россия

³ГКБ № 1 им. Н.И. Пирогова, г. Москва, Россия

РОССИЙСКИЙ ВЕСТНИК АКУШЕРА-ГИНЕКОЛОГА 5, 2018

Цель исследования – оценка эффективности симптоматической системной фармакотерапии содержащими диосмин препаратами (Флебодиа 600) беременных с болевым синдромом при вульварном и промежностном варикоze.

Материал и методы. Обследованы 310 беременных в возрасте от 17 лет до 41 года с варикозно-расширенными венами в области промежности и наружных гениталий во II и III триместрах беременности. Ведущей причиной обращения к флебологу у 202 беременных послужили распирающие боли в области промежности. С целью купирования боли 192 беременные получали диосмин 600 мг/сут (Флебодиа 600). Интенсивность болевого синдрома оценивалась беременными самостоятельно с помощью цифровой рейтинговой шкалы (Numeral Rating Scale – NRS).

Результаты. Результаты наблюдения позволяют говорить о положительном влиянии диосмина (Флебодиа 600) на субъективные и объективные проявления варикозного расширения вен промежности и наружных гениталий у беременных. При этом эффективность зависит от выраженности болевого синдрома на момент начала фармакотерапии и ее длительности. Каких-либо побочных эффектов, в том числе осложнений беременности и родов, за время исследования не наблюдалось.

Заключение. Целесообразно более активное и раннее использование фармакотерапии с помощью флеботропных препаратов на основе диосмина (Флебодиа 600) у пациенток с болевым синдромом при изолированном вульварном и промежностном варикоze в течение II и III триместров беременности, а также проведение дальнейшего мониторинга вне беременности с плановым устранением резидуальных расширенных вен с помощью малоинвазивных способов.

Ключевые слова: промежностный варикоz, вульварный варикоz, беременность, веноактивные препараты, диосмин.

Беременность является одним из ведущих факторов риска развития хронических заболеваний вен (ХЗВ) у женщин. Уже при первой беременности отношения шансов для варикозной трансформации расценивается равным 1,3, а каждая последующая беременность ассоциирована с дополнительным увеличением этого показателя [1–3]. Базой служат как системные предпосылки – физиологические изменения гормонального фона, в частности, уровня прогестерона, прямо провоцирующего вазодилатацию и снижение тонуса венозной стенки, так и локальные – рост интравенозного давления под воздействием увеличенного объема циркулирующей крови, повышения внутрибрюшного давления и компрессии магистральных вен таза беременной маткой.

Клинические проявления обычно затрагивают венозное русло нижних конечностей и таза, при этом не менее чем у 10–12% беременных наблюдается изолированное расширение вен промежности и гениталий. Помимо самого факта появления варикозных узлов на половых губах, в области промежности, паховых областях и надлобковой зоне, пациенток могут беспокоить чувство тяжести в промежности, тянущая и распирающая боль в области варикозных узлов, которая обычно усиливается при изменении положе-

ния тела, при стоянии, напряжении мышц брюшной стенки и тазового дна. Все это, особенно в сочетании с часто сопутствующими дизурическими расстройствами и зудом, приводит к снижению качества жизни женщин, прогрессирующему одновременно с нарастанием срока беременности. Однако необходимо отметить, что в подавляющем большинстве случаев – до 90–98% такой вариант варикозной трансформации быстро регрессирует в раннем послеродовом периоде и рецидивы в дальнейшем провоцируются только повторными беременностями [4, 5].

Несмотря на частоту распространения данной патологии, междисциплинарный ее характер и социально значимый контингент больных, медицинское сообщество уделяет ей значительно меньше внимания, чем проблеме ХЗВ в целом или же синдрому тазового венозного полнокровия. Использование только эластической компрессии нижних конечностей и топических средств, рекомендуемых обычно врачами-хирургами, малоэффективно. Более того, зачастую беременная с болевым синдромом на фоне выраженного вульварного варикоза не получает даже таких рекомендаций, а выслушивает совет «потерпеть до родов». Подобная выжидательная тактика обусловлена несколькими причинами.

Согласно Российским клиническим рекомендациям по диагностике и лечению хронических заболеваний вен, во II и III триместрах беременности возможен прием веноактивных препаратов, если польза от применения превышает потенциальные негативные реакции. Применение в I триместре в Рекомендациях не комментируется. Вместе с тем одобренные МЗ РФ инструкции по применению ряда флеботоников, содержащих диосмин (**Флебодиа 600**), допускают применение при беременности без ограничения по сроку гестации в ситуациях, если ожидаемая польза превышает потенциальный риск. До настоящего времени в клинической практике не было сообщений о случаях мальформационного или фетотоксического действия на плод при применении диосмина у беременных. В это же время данные крупного эпидемиологического исследования с участием почти 9 тыс. беременных, которым назначались флеботропные препараты (в 75% наблюдений по причине варикозной болезни и в 25% – по поводу геморроя), не выявили отрицательного влияния лекарственной терапии на исходы беременности и родов. Несмотря на это современные веноактивные препараты, не проникающие через плаценту и не оказывающие косвенного негативного воздействия на течение беременности и родов, которые могли бы положительно влиять на флебогемодинамику и улучшать состояние пациенток, используются на практике достаточно редко [6, 7]. С другой стороны, направление беременных с данной венозной патологией на консультацию именно к специалисту-флебологу все еще не распространено.

Определенные ограничения медикаментозного лечения также связаны с отсутствием варикозной болезни малого таза среди зарегистрированных показаний практически при применении всех флеботропов, хотя факторы риска и основные механизмы расширения вен малого таза и вен нижних конечностей совпадают, а субъективные проявления в виде распирающей

боли в нижних отделах живота и промежности соответствуют аналогичной венозной боли при варикозной болезни нижних конечностей, отек промежности – венозному отеку голеней и т.д. Экспертным сообществом варикозная болезнь малого таза в настоящее время рассматривается как одна из форм ХЗВ, соответственно основные принципы лечения – как минимум консервативного – распространяются и на данную патологию.

Опыт работы Московского городского флебологического центра при ГКБ № 1 и Первого флебологического центра Москвы показал высокую потребность в консультациях, связанных именно с такой формой варикозной болезни вен малого таза.

Цель данного исследования – оценка эффективности симптоматической системной фармакотерапии содержащими диосмин препаратами (**Флебодиа 600**, «Laboratoires INNOTHERA», Франция) беременных с болевым синдромом при вульварном и промежностном варикозе.

Материал и методы

В 2014–2017 гг. в Московский городской флебологический центр при ГКБ № 1 им. Н.И. Пирогова и Первый флебологический центр обратились 310 беременных с жалобами на появление варикозно-расширенных вен в области промежности и наружных гениталий. Возраст пациенток составил от 17 лет до 41 года (Me=32 года), срок беременности при первом обращении составил от 18 до 37 нед (Me=31 нед). У большинства пациенток (167 женщин) до настоящей беременности уже была одна доношенная беременность, в 62 наблюдениях в анамнезе имели место двое срочных родов, при этом на развитие аналогичных варикозных изменений вен в течение предыдущих доношенных беременностей указали 41,3 и 95,2% женщин в соответствующих подгруппах (**рис. 1**).

Анализ жалоб показал, что ведущей причиной обращения к флебологу – у 202 беременных (65,2% от общего числа пациенток) – послужили распирающая боль в промежности. Дополнительно к болевому синдрому в 10,3% наблюдений 32 женщины указывали на отек промежности. В оставшихся наблюдениях беспокоил сам факт появления расширенных вен в области гениталий. Также поводом для консультации во всех наблюдениях явилась потребность как у самой беременной, так и у наблюдающего ее акушера-гинеколога в оценке флебологом возможности самостоятельного родоразрешения.

По результатам осмотра у всех 310 пациенток диагноз варикозного расширения вен промежности и гениталий был подтвержден: выявлены варикозно-расширенные вены на больших половых губах и в области промежности, полностью сжимаемые при пальпации, без признаков воспаления окружающих мягких тканей. В 18% наблюдений пальпация крупных варикозных узлов сопровождалась умеренной болезненностью и дискомфортом. У 47 больных также обнаружены варикозно-трансформированные подкожные вены в паховых областях и надлобковой зоне без клинических признаков варикотромбофлебита. Во всех этих наблюдениях ожидаемые роды были вторыми или третьими, и пациентки указывали на наличие промежностного варикоза в течение предыдущей бе-

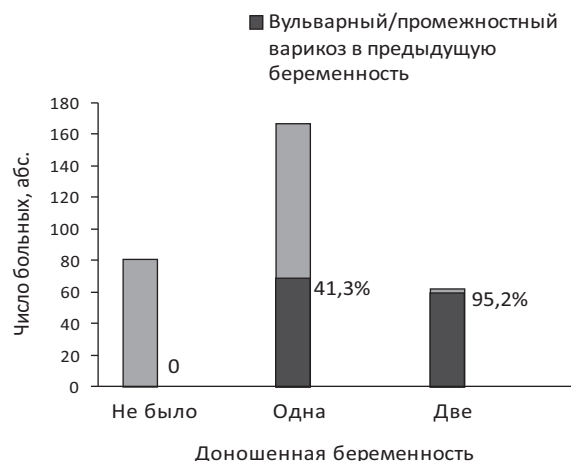


Рис. 1. Распределение пациенток по числу доношенных беременностей и наличию вульварного/промежностного варикоза в анамнезе

ременности. Отек промежности при осмотре выявлен только у 5 среди 32 беременных с соответствующими жалобами, гестационный срок у них на момент осмотра превышал 32 нед.

Дополнительно у 217 пациенток диагностированы ХЗВ с локализацией на нижних конечностях: С1а класс по классификации CEAP (clinical, etiological, anatomical, pathophysiological) – у 42,7% беременных, С1s – у 24,2%, С2а – у 17,8% и С2s – у 15,3%. Класс С2 встречался преимущественно у пациенток с повторными беременностями. Осложненных форм ХЗВ выявлено не было. Прямой корреляции между выраженностью варикозной трансформации поверхностных вен нижних конечностей и объемом расширенных вен промежности/гениталий, а также тяжестью болевого синдрома не отмечено.

Всем беременным, предъявлявшим жалобы на наличие болевого синдрома со стороны расширенных вен промежности/гениталий (202 пациентки), было предложено самостоятельно оценить его интенсивность с помощью цифровой рейтинговой шкалы (Numeral Rating Scale – NRS). На **рис. 2** представлено распределение интенсивности болевого синдрома по степени: слабую (до 3 баллов) боль отметили 32, средней интенсивности (3–6 баллов) – 107, сильную (7–8 баллов) – 63 беременные.

В большинстве наблюдений (143 больные из 202) болевой синдром более 5 баллов по NRS имел место у пациенток с гестационным сроком 28 нед и больше. Лишь у 11 больных, имевших срок беременности до 28 нед, уровень боли составил 7–8 баллов (**рис. 3**). В 16 наблюдениях пациентки при беременности менее 28 нед отметили боль средней интенсивности – 3–4 балла по шкале NRS, но указали, что болевой синдром хоть и снижает качество жизни, не требует при этом медикаментозного сопровождения.

Слабая боль		Боль средней интенсивности				Сильная боль			
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
32 беременных		16 беременных		91 беременная		63 беременных			
		107 беременных							

Рис. 2. Выраженность болевого синдрома (баллы) у беременных с вульварным и промежностным варикозом по шкале NRS

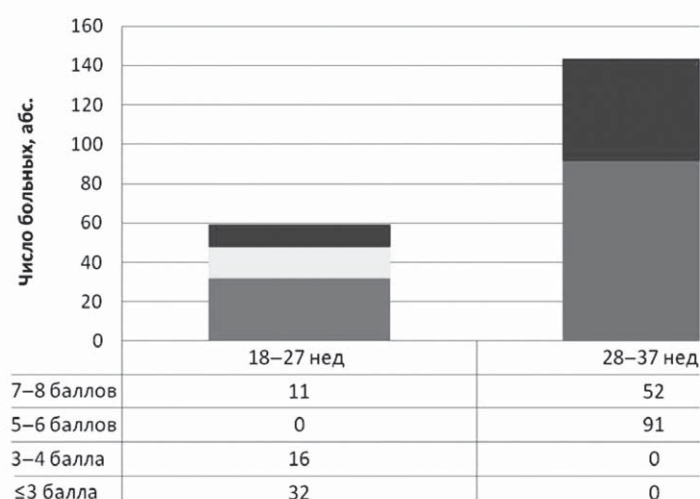


Рис. 3. Выраженность болевого синдрома и срок беременности на момент первого обращения к флебологу

Отек промежности наблюдался у беременных, указавших интенсивность болезненных ощущений в 7 баллов и более, с большим объемом варикозной трансформации.

Всем 143 пациенткам с жалобами на боль (5 баллов и больше по шкале NRS) и отек промежности с гестационным сроком от 28 до 37 нед был рекомендован прием диосмина в дозе 600 мг/сут (**Флебодиа 600** по 1 таблетке 1 раз в сутки, «Laboratoires INNOTHERA», Франция) – от момента обращения к флебологу и до достижения 38–39 нед беременности.

При первичном обращении в сроке менее 28 нед в большинстве наблюдений субъективная симптоматика была выражена слабо (< 4 баллов по шкале NRS), отек промежности отсутствовал, что позволило планировать возможное (при прогрессировании болевого синдрома) начало системной фармакотерапии на 26–28-й неделе с последующей плановой отменой препарата в 38–39 нед. В 11 наблюдениях при развитии вульварного и промежностного варикоза в сроки 18–20 нед беременности выраженность боли составляла 7–8 баллов по шкале NRS, в связи с чем терапия веноактивными препаратами проводилась двумя курсами: от 18–20-й до 26–27-й недели и повторно от 30 до 38 нед. Плановая отмена диосмина в сроке 38–39 нед беременности во всех наблюдениях была обусловлена рекомендациями фирмы-производителя («Laboratoires INNOTHERA», Франция), существовавшими на момент проведения исследования.

Беременным, у которых отсутствовали болевой и отечный синдромы на момент обращения к флебологу (107 человек), медикаментозная терапия при первом визите не назначалась, но пациентки были предупреждены о потенциальном появлении вышеуказанных жалоб и информированы о возможности приема в таком случае диосмина 600 мг/сут (**Флебодиа 600** по 1 таблетке 1 раз в сутки).

В тех случаях, когда вульварный/промежностный варикоз сопровождался расширением поверхностных вен нижних конечностей, дополнительно был рекомендован к ежедневному ношению компрессионный трикотаж – соответствующие стандарту RAL чулки до паха или колготы для беременных (модель на выбор самой пациентки): при C1s – 1-й компрессионный класс с давлением 18–21 мм рт.ст., при C2s – 2-й компрессионный класс с давлением 23–32 мм рт.ст. При наличии C2a был назначен трикотаж как 2-го, так и 1-го класса компрессии в зависимости от выраженности варикозной трансформации.

Статистический анализ осуществлялся с использованием t-критерия Стьюдента для связанных выборок, нулевая гипотеза отвергалась при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Первый контрольный осмотр проводился в сроке 38–39 нед беременности. Минимальная продолжительность фармакотерапии составила 2 нед, максимальная – 10 нед, в 11 наблюдениях было проведено 2 курса по 8 нед с промежутком между курсами 4 нед. Среди 154 пациенток с выраженностью болевого синдрома >5 баллов по шкале NRS, получавших диосмин 600 мг/сут согласно плановым рекомендациям, на момент первой консультации отметили полное купирование жалоб 56 (36,36%) беременных, уменьшение болевого синдрома на 2 балла и более – 98 (63,64%) беременных. Ухудшения состояния не отметила ни одна пациентка из этой группы. У пациенток, у которых при первом визите был выявлен отек промежности, нарастания его не зафиксировано.

У 9 из 16 пациенток с уровнем боли 3–4 балла и гестационным сроком до 28 нед на момент первой консультации, а также у 29 из 108 пациенток, не отметивших субъективных проявлений при первом визите к флебологу, в дальнейшем произошло ухудшение состояния – нарастание/появление распирающей боли в промежности и по ходу варикозно-расширенных вен в области гениталий до 5–6 баллов по шкале NRS – в связи с чем пациентки начали прием **Флебодиа 600** по 1 таблетке 1 раз в день согласно рекомендациям. На фоне терапии болевой синдром исчез полностью в 58,6% наблюдений, а в оставшихся 41,4% уменьшился до 1–2 баллов. Отека промежности у пациенток этой группы при контрольном осмотре выявлено не было.

Распределение по уровню болевого синдрома, суммарные результаты применения диосмина представлены на рис. 4 и в таблице. На рис. 4 визуализировано соотношение болевого синдрома разной степени до терапии и после. Увеличение числа пациенток с болью средней интенсивности в последние сроки беременности (последний осмотр проводился в 38–39 нед) связано как с улучшением состояния у женщин с исходной интенсивностью болевого синдрома 5 баллов и более по шкале NRS, так и с появлением болевых ощущений у беременных, не отмечавших ранее какой-либо субъективной симптоматики.

В целом полное купирование болевого синдрома отметили только беременные, имевшие интенсивность боли на момент начала терапии не выше 6 баллов по шкале NRS. При этом практически 1/4 больных (17 из 63 женщин) с исходным уровнем боли в 7–8 баллов указали на отсутствие какой-либо динамики на фоне приема диосмина – ни явного улуч-

Суммарная динамика интенсивности болевого синдрома на фоне приема диосмина 600 мг/сут

Интенсивность боли по шкале NRS, баллы	Изменение интенсивности боли, абс. число (%)				Итого
	купирование	уменьшение	ухудшение	без динамики	
5–6	61 (47,29)	68 (52,71)	-		129
7–8	-	46 (73,01)	-	17 (26,99)	63

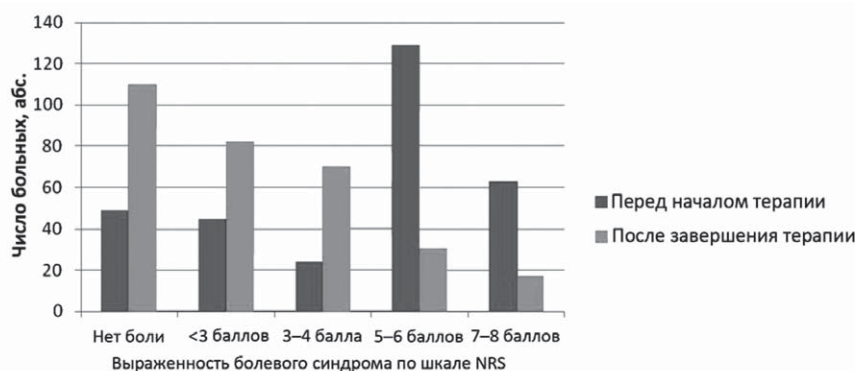


Рис. 4. Интенсивность болевого синдрома до курса приема диосмина 600 мг/сут и после него

шения состояния, ни прогрессирования болевого синдрома. Принимая также во внимание, что статистически значимые различия средних значений балльной оценки болевого синдрома ($p < 0,05$) до лечения и после него были получены у пациенток с длительностью приема диосмина 600 мг/сут не менее 3 нед, можно обсуждать вопрос о целесообразности более раннего начала терапии флеботропными препаратами не дожидаясь максимальной интенсивности боли и поздних гестационных сроков.

Также 37 женщин с сопутствующей патологией вен нижних конечностей и соответствующими субъективными проявлениями (11 человек с C1s и 26 человек с C2s классами по классификации CEAP) на фоне приема диосмина (**Флебодиа 600**) отметили исчезновение тяжести, распирания и чувства отечности голени, боли по ходу варикозно-расширенных вен на голени и/или бедре. Однако улучшение состояния достигнуто не только с помощью фармакотерапии, необходимо учитывать эффект от регулярного ношения компрессионного трикотажа.

Во всех наблюдениях при контрольном осмотре варикозные узлы оказались «ненапряженными» и полностью сжимались при пальпации, что расценивалось как отсутствие значимого риска спонтанного разрыва в родах. Противопоказаний к родоразрешению через естественные родовые пути отмечено не было.

Осложнений беременности, которые можно было бы связать с приемом флеботропных препаратов, при контрольном дородовом осмотре также зафиксировано не было.

Второй контрольный осмотр был проведен через 10–12 мес после родов. Среди 310 женщин, обратившихся в связи с развитием варикозной трансформации вен промежности и гениталий на фоне беременности, резидуальный варикоз в области промежности и больших половых губ был выявлен только у 4 (1,29%) больных. Жалобы на отек промежности, хроническую тазовую боль отсутствовали. У 1 пациентки в течение 5 мес после родоразрешения сохранялась боль по ходу расширенной вены в области большой половой губы, но ее интенсивность по шкале NRS снизилась до 3 баллов (8 баллов определялись в III триместре беременности и предродового периода). В настоящее время всем этим пациенткам планируется проведение склерооблитерации расширенных поверхностных вен после восстановления регулярного менструального цикла.

Анализ акушерского анамнеза показал, что каких-либо осложнений родоразрешения и послеродового периода, которые можно было бы связать с применением диосмина 600 мг/сут, не выявлено. В большинстве наблюдений роды были самостоятельными. У 8,7% женщин проведено оперативное родоразрешение как в плановом, так и экстренном порядке по акушерским (рубец на матке после предыдущего кесарева сечения, тазовое предлежание крупного плода, клинически узкий таз, прогрессирующая гипоксия плода) или общесоматическим (миопия высокой степени, посттравматическая эпилепсия) показаниям.

При родоразрешении через естественные родовые пути наблюдений спонтанного разрыва варикозных узлов зафиксировано не было. Рождения детей с врожденными пороками развития у женщин, принимавших во время беременности диосмин в дозе 600 мг/сут (**Флебодиа 600**, «Laboratoires INNOTHERA», Франция), отмечено не было.

Выводы

1. Рассмотренный вариант венозной патологии не является жизнеугрожающим состоянием, но при этом приводит к значительному снижению качества жизни больных.

2. Несмотря на то что ни одна из форм ХЗВ не может быть полностью ликвидирована с помощью медикаментозной терапии, результаты наблюдения позволяют говорить о положительном влиянии диосмина (**Флебодиа 600**, «Laboratoires INNOTHERA», Франция) на субъективные и объективные проявления варикозного расширения вен промежности и наружных гениталий у беременных. При этом играет роль выраженность болевого синдрома на момент начала фармакотерапии.

3. Целесообразно более активное и раннее использование фармакотерапии с помощью флеботропных препаратов на основе диосмина у пациенток с болевым и, возможно, отечным синдромом при изолированном вульварном и промежностном варикозе не только в течение II и III триместров беременности, но, при необходимости, и в I триместре, что допускается новой редакцией инструкции по применению. Необходимо проведение дальнейшего мониторинга вне беременности с плановым устранением резидуальных расширенных вен с помощью малоинвазивных способов (склеротерапия, минифлебэктомия, лазерная термооблитерация).

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Symptomatic therapy for vulvar and perineal varicosities in pregnant women

O.V. Dzhenina, V.Yu. Bogachev, V.N. Lobanov, A.L. Bodanskaya

Objective – to evaluate the efficiency of symptomatic systemic pharmacotherapy with diosmin-containing drugs (Phlebodia 600) in pregnant women with pain syndrome and vulvar and perineal varicosities. Subject and methods. Examinations were made in 310 pregnant women aged 17 to 41 years with and varicose veins in the perineum and external genitalia in the second and third trimesters of pregnancy. Bursting perineal pain was the leading reason why 202 pregnant women visited a phlebologist. 192 pregnant women received diosmin 600 mg/day (Phlebodia 600) for pain relief. The pregnant women independently assessed the intensity of pain syndrome, by using a Numerical Rating Scale (NRS).

Results. The follow-up results may suggest that diosmin (Phlebodia 600) has a positive effect on the subjective and objective manifestations of varicose veins of the perineum and external genitals in pregnant women. In this case, its efficacy depends on the degree of pain syndrome at the beginning of pharmacotherapy and its duration. No side effects, including pregnancy and labor complications, were observed during the investigation.

Conclusion. It is advisable to more actively and early use pharmacotherapy with diosmin-based phlebotropic drugs (Phlebodia 600) in patients with pain syndrome and isolated vulvar and perineal varicosities during the second and third trimesters of pregnancy, as well as to further monitor with the planned elimination of residual varicose veins with minimally invasive techniques in the non-pregnant state.

Key words: perineal varicosity, perineal varicosity, pregnancy, venoactive drugs, diosmin.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Международная исследовательская программа VEIN CONSULT. <http://www.veinconsult.com> [International research programme. VEIN CONSULT. <http://www.veinconsult.com>].
2. Савельев В.С., Кириенко А.И., Богачев В.Ю. Хронические заболевания вен в Российской Федерации. Результаты международной исследовательской программы VEIN CONSULT. Флебология. 2010;4:3:9-12. [Savel'ev VS, Kirienko AI, Bogachev VYu. Chronic vein diseases in Russian in Russian Federation. The results of International research programme. VEIN CONSULT. Flebologiya. 2010;4:3:9-12. (In Russ.)].
3. Bromen K, Pannier-Fischer F, Stang A, Rabe E, Bock E, Jockel K-H. Should

sex specific differences in venous diseases be explained by pregnancies and hormone intake? Gesundheitswesen. 2004;66:3: 170-174.

4. Dodd H, Wright HP. Vulval varicose veins in pregnancy. BMJ. 1959;1:831-832.

5. Van Cleef J-F. Treatment of vulvar and perineal varicose veins. Phlebology. 2011;18:1:38.

6. Российские клинические рекомендации по диагностике и лечению ХЗВ// Флебология. – 2018. – Т. 12, № 3. – С. 146–240.

7. Lacroix I, Beau AB, Hurault-Delarue C. First epidemiological data for venotonics in pregnancy from the EFEMERIS database. Phlebology. 2016;31:344-348.

ПОЛІЖИНАКС (POLYGYNAX)

Склад: діючі речовини: neomycin sulfate, polymyxin B sulfate, nystatin;

1 капсула вагінальна містить неоміцину сульфат 35 000 МО, поліміксину В сульфат 35 000 МО, ністатин 100 000 МО;

допоміжні речовини: диметикон 1000, Тедозол 63, олія соєва гідрогенізована, желатин, гліцерин, вода очищена.

Лікарська форма. ПОЛІЖИНАКС. Капсули вагінальні. **ПОЛІЖИНАКС ВІРГО.** Емульсія вагінальна, у капсулах.

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

Показання.

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

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

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

Протипоказання. Підвищена чутливість до будь-якого компонента (комбінації компонентів) препарату. Через наявність олії соєвої Поліжинакс протипоказаний пацієнтам з алергією до сої та арахісу.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій. Препарат може блокувати дію місцевих сперміцидних контрацептивів. Слід мати на увазі, що Поліжинакс при одночасному застосуванні з латексним презервативом підвищує ризик розриву останнього.

Застосування у період вагітності або годування груддю. У клінічних дослідженнях Поліжинаксу на даний час не було відзначено та не повідомлялося про випадки виникнення вад розвитку або фетотоксичності. Спостережень за

вагітністю, що зазнала впливу цього лікарського засобу, недостатньо, щоб виключити будь-який ризик. Тому застосування препарату у період вагітності можливе лише за призначенням лікаря у тих випадках, коли очікувана користь для матері перевищує потенційний ризик для плода. Через відсутність даних щодо проникнення препарату у грудне молоко застосування цього препарату слід уникати у період годування груддю.

Спосіб застосування та дози. ПОЛІЖИНАКС. Дорослим застосовувати інтравагінально ввечері перед сном 1 капсулу на добу. Курс лікування – 12 діб, профілактичний курс – 6 діб. Не слід переривати курс лікування під час менструації. **ПОЛІЖИНАКС ВІРГО.** Необхідно надрізати загострений кінець капсули ножицями. Після цього вміст 1 капсули ввести інтравагінально ввечері перед сном, протягом 6 днів поспіль. Не припиняти лікування під час менструації.

Побічні реакції. У поодиноких випадках виникають реакції місцевого подразнення, включаючи почервоніння, набряк, свербіж слизової оболонки піхви, контактний дерматит. Можлива наявність підвищеної чутливості у пацієнтів до допоміжного компонента препарату олії соєвої. При застосуванні препарату можливі алергічні реакції, включаючи анафілактичний шок, кропив'янку.

При вагінальному застосуванні аміноглікозидів іноді проявляються побічні реакції. Але у зв'язку з коротким рекомендованим терміном лікування препаратом ризик виникнення системних токсичних ефектів (наприклад, на нирки, органи слуху) є мінімальним.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник. Виробник відповідальний за пакування, контроль і випуск серії: Іннотера Шузі, Франція/Innothera Chouzy, France.

Повна інформація про препарат міститься в інструкції для медичного застосування препарату.

Реєстраційне посвідчення ПОЛІЖИНАКС №UA/10193/01/01 Наказ Міністерства охорони здоров'я України 29.12.14 № 1019

ЗМІНИ ВНЕСЕНО Наказ Міністерства охорони здоров'я України 21.06.2018 № 1192

Реєстраційне посвідчення ПОЛІЖИНАКС ВІРГО №UA/7254/01/01 Наказ Міністерства охорони здоров'я України 07.08.14 №545

ЗМІНИ ВНЕСЕНО Наказ Міністерства охорони здоров'я України 21.06.2018 № 1192

Гестаційний процес та пологова діяльність у вагітних з різними типами вегетативної регуляції

Р.Р. Ткачук

Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, м. Київ
Київський міський центр репродуктивної та перинатальної медицини

Мета дослідження: аналіз частоти розвитку гестаційних ускладнень та виникнення аномалій пологової діяльності у вагітних з різними типами порушень вегетативної регуляції. **Матеріали та методи.** Обстежено 129 жінок. Оцінювання типу вегетативної регуляції здійснювали шляхом реєстрації часових та спектральних параметрів варіабельності серцевого ритму на підставі проведення комп'ютерної кардіоінтервалографії із застосуванням діагностичної системи «CardioLab Bebica». До основної групи увійшли 66 вагітних з встановленими розладами вегетативної регуляції; 63 пацієнтки з нормальним станом вегетативного забезпечення, збалансованим рівнем симпатичної та парасимпатичної активності, оптимальним рівнем функціонування регуляторних систем сформували контрольну групу.

Для оцінювання стану системи мати–плацента–плід проводили ультразвукове дослідження з доплерометрією.

Результати. За результатами дослідження встановлено достовірне підвищення активності центрального контуру регуляції у вагітних з вегетативною дисфункцією. У контрольній групі дані кардіоінтервалографії свідчать про збалансовану діяльність вегетативної нервової системи. На тлі виявленої вегетативної дисфункції у жінок основної групи достовірно частіше відзначали ускладнення вагітності та пологів, ніж у вагітних контрольної групи. Аномалії пологової діяльності частіше виникали у вагітних основної групи: у жінок з парасимпатичним типом вегетативного забезпечення відзначено підвищену частоту дискоординованої пологової діяльності, у пацієнток з перевагою симпатичної та гуморальної регуляції відзначено підвищену частоту слабкості пологової діяльності; на тлі зниження діяльності обох відділів у вагітних спостерігалась підвищена частота швидких пологів. У пацієнток основної групи частота ургентного оперативного розродження була достовірно вищою, у тому числі і через неефективність медикаментозної корекції аномалій пологової діяльності.

Заклучення. Використання кардіоінтервалографії є інформативним для діагностики розладів вегетативної регуляції та адаптивних порушень, які можуть бути передумовами розвитку гестаційних ускладнень та аномалій пологової діяльності. Використання аналізу варіабельності серцевого ритму у вагітних дозволить покращити раннє прогнозування гестаційної патології та патологічного пологового процесу, знизити ризик акушерських та перинатальних ускладнень.

Ключові слова: варіабельність серцевого ритму, вегетативна регуляція, гестаційні ускладнення, аномалії пологової діяльності.

Відомо, що результат пологів багато у чому залежить від характеру, якості та ефективності пологової діяльності. Аномалії пологової діяльності (АПД) стабільно посідають 2–3-є місця у структурі екстреного абдомінального розродження, досягаючи, за даними літератури, від 12 до 37%. Відсутність помітних зрушень у лікуванні аномалій скоротливої діяльності матки зумовлена не тільки різноманітністю причин, але і тим, що немає єдиного погляду на патогенез цього важкого ускладнення пологового акту [1].

Велика увага до проблеми АПД зумовлена тим, що виражені форми АПД нерідко призводять до затяжних пологів, наростання безводного проміжку, розвитку інфекційних ускладнень, супроводжуються необхідністю оперативного розродження, підвищенням частоти післяпологових кровотеч, травматизму матері і плода, народженням дітей з гіпоксично-ішемічними ураженнями центральної нервової системи, підвищенням перинатальної захворюваності і смертності [1].

Стійке збільшення кількості АПД ставить перед лікарями завдання допологового прогнозування розвитку даної патології. Можна не сумніватися, що для розроблення найбільш ефективних методів профілактики і терапії АПД потрібні фундаментальні знання про механізми, що забезпечують ініціацію та нормальне прогресування пологової діяльності [1].

Основними етіологічними моментами, що призводять до розвитку клінічних проявів АПД, є функціональні порушення центральної нервової системи (ЦНС), вегетативні та ендокринні порушення в організмі вагітної [2].

Усі зазначені фактори спричиняють:

- естрогенну недостатність, внаслідок чого відсутнє достатнє «дозрівання» шийки матки і розгортання нижнього сегмента матки до терміну пологів;
- зменшення утворення специфічних α - і β -адреноблокаторів, які визначають синхронність процесів скорочення і розслаблення матки, релаксацію нижнього сегмента і шийки матки;
- зниження синтезу і порушення співвідношення простагландинів E2 і F2 α ;
- зміну ритмічного викиду окситоцину;
- зниження швидкості і взаємодії біохімічних процесів у міометрії, що підтримують енергетичне забезпечення матки;
- відхилення у діяльності головної регулювальної системи – вегетативної, яка забезпечує комплекс механізмів з координації пологової діяльності [3].

Вегетативна регуляція скорочень матки здійснюється через медіатори, головними з яких є ацетилхолін, адреналін і норадреналін. Під час фізіологічного перебігу вагітності переважає тонус адренергічної системи. У розвитку пологової діяльності встановлений вплив серотоніну і катехоламінів. Вони фіксуються у міоцитах, забезпечують наростаючу інтенсивність обмінних процесів і підвищують контрактильні властивості білків [4].

Адреналін збуджує скоротливу активність невагітної матки і гальмує спонтанну пологову діяльність, у той час як норадреналін зумовлює скорочення вагітної матки. Ацетилхолін здійснює стимулювальний ефект на м'язи матки. Є підстави вважати, що адренергічна іннервація підвищує чутливість міометрія до окситоцину, серотоніну, а можливо, і до простагландину F2 α , а також впливає на кровотік у маткових судинах, зменшення якого стимулює початок пологів [4].

Порушення кортико-вісцеральної регуляції призводить до того, що імпульси, які надходять з матки у підкіркові утворення, недостатньо регулюються корою голов-

ного мозку. У результаті збільшується концентрація про-стагландинів, ендогенного окситоцину, адреналіну і ацетилхоліну, які здійснюють потужний вплив на скоротливу функцію міометрія. Перезбудження симпатoadреналової і парасимпатичної нервової систем і переважання утеротонічних гормонів материнського походження призводить до розвитку АПД [5].

Ситуація, що склалася, потребує подальшого вивчення патогенезу та етіологічних факторів АПД, дає можливість більш широких перспектив використання сучасних методів моніторингу пологового акту, що дозволить знайти шляхи профілактики та лікування порушень скоротливої діяльності матки [5].

Відомо, що пологи – це рефлекторний акт, що виникає завдяки взаємодії всіх систем організму матері і плода. Пологи виникають тільки за наявності сформованої пологової домінант, у якій беруть участь нервові центри і виконавчі органи. У формуванні пологової домінант мають значення вплив статевих гормонів на різні утворення у центральній та периферійній нервовій системі. Тому вкрай необхідним є об'єктивне інтеграційне оцінювання готовності жіночого організму до пологів [6].

Для цих цілей може бути використана кардіоінтервалографія (КІГ). Даний метод є способом інтегрального оцінювання функціонального стану нервової системи організму в цілому, оскільки включає в себе складний комплекс міжцентральної взаємодії дихального і серцевого центрів [6].

В основі КІГ лежить аналіз послідовності кардіоінтервалів та варіабельності серцевого ритму, у якій закодована інформація про формування гомеостазу, зміни вегетативної регуляції на всіх рівнях, компенсаторні реакції організму і його адаптаційні можливості. Завдання КІГ – дати можливість оцінити функціональний стан усього організму, виходячи з уявлень про багаторівневу систему регуляції вісцеральних функцій [7].

Мета дослідження: аналіз перебігу вагітності та пологів у жінок з різними типами порушень вегетативної регуляції.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

За час дослідження обстежено 129 вагітних, які знаходились на лікуванні в акушерському відділенні Київського міського центру репродуктивної та перинатальної медицини, що є клінічною базою кафедри акушерства, гінекології та репродуктології Українського державного інституту репродуктології Національної медичної академії післядипломної освіти імені П.Л. Шупика.

У всіх жінок проводили загальноклінічне та спеціальне акушерське обстеження згідно з протоколами діагностики та лікування, затвердженими Міністерством охорони здоров'я України. Усі дослідження здійснювали після отримання інформованої згоди пацієнтки на проведення додаткових методів дослідження.

Із дослідження виключені пацієнтки з ендокринною патологією, тяжкою екстрагенітальною патологією, аномаліями розвитку внутрішніх статевих органів тощо.

Оцінювання вихідного вегетативного статусу здійснювали шляхом реєстрації параметрів варіабельності серцевого ритму (BCP) на підставі проведення комп'ютерної КІГ за допомогою апарату «Кардіолаб Бебікард».

При цьому реєстрували наступні часові показники:

1. SDNN, мс – середньоквадратичне відхилення послідовних RR-інтервалів, показник сумарного ефекту вегетативної регуляції кровообігу, відображає загальний тонус ВНС;

2. pNN50, % – кількість пар послідовних RR-інтервалів, що розрізняються більш ніж на 50 мс за період запису; розглядається як міра переваги парасимпатичної ланки регуляції над симпатичною;

3. Амплітуда моди (АМо), % – частка RR-інтервалів аналізованого часового ряду, відповідних до значень моди, показник активності симпатичної ланки регуляції;

4. Варіаційний розмах (ВАР), мс – різниця між тривалістю найбільшого і найменшого RR-інтервалу аналізованого часового ряду, умовний параметр активності парасимпатичної нервової системи;

5. RMSSD, мс – середньоквадратична відмінність між тривалістю сусідніх RR-інтервалів, активність парасимпатичної ланки вегетативної регуляції;

6. Індекс напруження (ІН) – міра переваги активності центральних механізмів регуляції над автономними;

7. Коефіцієнт варіації (CV) – сумарний ефект вегетативної регуляції (ВР) кровообігу, сумарна варіабельність серцевого ритму, показник відновлення функціональних резервів організму;

8. Індекс вегетативної рівноваги (ІВР) – свідчить про співвідношення активності симпатичного і парасимпатичного відділів нервової системи;

9. Вегетативний показник ритму (ВПР) – інтегральний (вторинний) показник; чим менший ВПР, тим більше вегетативний баланс зміщений в парасимпатичний бік.

Під час спектрального аналізу BCP виділяли три головних спектральних компоненти:

– високочастотний (HighFrequency – HF) з частотою 0,4–0,15 Гц (2,5–6,5 с),

– низькочастотний (LowFrequency – LF) з частотою 0,15–0,04 Гц (6,5–25 с),

– наднизькочастотний (VeryLowFrequency – VLF) з частотою 0,04–0,003 Гц (25–333 с).

Для кожного зі спектральних діапазонів обчислювали абсолютну сумарну потужність у діапазоні – TP (Total Power) – сума потужностей у діапазонах HF, LF і VLF.

За даними спектрального аналізу серцевого ритму обчислювали також індекс централізації: $IC = (HF+LF)/VLF$ та індекс ваго-симпатичної взаємодії: LF/HF .

Одним з методів оцінювання адаптаційних реакцій було обчислення показника активності регуляторних систем (ПАРС). На підставі аналізу значень ПАРС (виражались у балах від 1 до 10) діагностували наступні функціональні стани:

1. Стан оптимального (робочого) напруження регуляторних систем, необхідний для підтримання активної рівноваги організму з навколишнім середовищем (норма – ПАРС 1–2).

2. Стан помірного напруження регуляторних систем, коли для адаптації до умов навколишнього середовища організму потрібні додаткові функціональні резерви (ПАРС 3–4).

3. Стан вираженого напруження регуляторних систем, пов'язаний з активною мобілізацією захисних механізмів, у тому числі з підвищенням активності симпатoadреналової системи і системи гіпофіз–надниркові залози (ПАРС 4–6).

4. Стан перенапруження регуляторних систем, для якого характерна недостатність захисно-приспосовувальних механізмів, їхня нездатність забезпечити адекватну реакцію організму на вплив факторів навколишнього середовища. Тут надмірна активація регуляторних систем вже не підкріплюється відповідними функціональними резервами (ПАРС 6–7).

5. Стан виснаження регуляторних систем, за якого активність керуючих механізмів знижується і з'являються ознаки патології (ПАРС 7–8).

6. Зрив адаптації, коли домінують специфічні патологічні відхилення і здатність адаптаційних механізмів до саморегуляції частково або повністю порушена (ПАРС 8–10).

За результатами КІГ виділені 2 групи вагітних, для яких характерні певні показники вегетативної реактивності:

Таблиця 1

Показники діяльності ВНС в обстежених вагітних

Показник	Основна група, n=66		Контрольна група, n=63		p
Загальний рівень регуляції ВНС					
	Med	LQ-UQ	Med	LQ-UQ	
SDNN, мс	29±19	10–48	74,5±10,5	64–85	<0,05
CV, %	6±3	3–9	20±6	14–26	<0,05
TP, %	3088±2738	350–5826	2999,5±1124,5	1875–4124	>0,05
ВАР, мс	257,5±148,5	109–406	273,5±39,5	234–313	>0,05
Активність СНС					
LF, мс²	1219,5±248,5	971–1468	549,5±190,5	359–740	<0,05
АМо, %	84,5±18,5	66–103	38±8	30–46	<0,05
Активність ПНС					
RMSSD, мс	28±23	5–51	32±17	15–49	>0,05
pNN50, %	12±12	0–24	13±12	1–25	>0,05
HF, мс²	445,5±131,5	314–577	977,5±177,5	800–1155	<0,05
HF norm, %	35±20	15–55	44,5±31,5	13–76	>0,05
Симпато-парасимпатичний баланс					
LF/HF	3,31±2,49	0,82–5,8	3,63±3,31	0,32–6,94	>0,05
IC	13,76±2,67	11,09–16,43	6,03±2,45	3,58–8,48	<0,05
IBP	413,5±49,5	364–463	149±49	100–198	<0,05
ВПР	11±2	9–13	6±1	5–7	<0,05
IH (SI)	329±86	243–415	92±36	56–128	<0,05

Таблиця 2

Оцінка регуляторних систем в обстежених вагітних

Показник	Основна група, n=66		Контрольна група, n=63		p
	Абс. число	%	Абс. число	%	
ПАРС 1–3	12	18,2	56	88,9	<0,05
ПАРС 4–5	13	19,7	7	11,1	>0,05
ПАРС 6–7	15	22,7	-	-	<0,05
ПАРС 8–10	26	39,4	-	-	<0,05

1. Основна група – 66 вагітних з порушенням вегетативної регуляції (вегетативною дисфункцією);

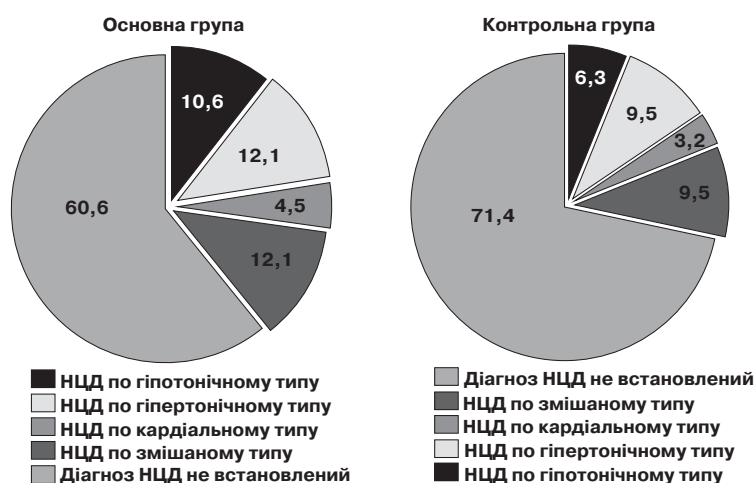
2. Контрольна група – 63 вагітні з нормальними гестаційними змінами кардіоваскулярного гомеостазу.

Інші показники, наведені у табл. 1, характеризують стан вегетативної рівноваги, рівень активності симпатичного відділу (LF та АМо) та парасимпатичного відділу ВНС (RMSSD, pNN50, HF). Ці показники свідчать про наявність

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Під час проведення КІГ встановлені наступні параметри варіабельності ритму серця: у контрольній групі виявлено переважання нормотонії, в основній групі відзначений незадовільний адаптаційно-трофічний вплив ВНС у бік парасимпатикотонії, посилення симпатичних впливів чи зриву діяльності обох відділів ВНС (табл. 1).

Зокрема, показники SDNN, CV, TP, ВАР, які характеризують загальний рівень регуляції серцевого ритму, у контрольній групі свідчать, що процес регуляції фізіологічних функцій характеризується переважанням автономних (сегментарних) впливів в управлінні, відображаючи оптимальне функціонування ВНС. У вагітних основної групи було виявлено достовірне зниження рівнів SDNN та CV порівняно з контролем, що свідчить про залучення центрального контуру регуляції у загальне управління гестаційним процесом.



Мал. 1. Частота діагностування ВСД за клінічними даними в обстежуваних вагітних, %

Таблиця 3

Детальна характеристика показників КІГ в основній групі

Показник	Кількість жінок	ПАРС	ІН	SDNN	LF	VLF
Симпатикотонія	25	1–8	75–382	24–59	86–1479	228–1062
Ваготонія	14	1–8	18–64	65–101	1003–3536	1088–3630
Гуморально-метаболична регуляція	14	4–10	160–973	17–38	66–377	78–694
Зниження впливів обох відділів ВНС	13	7–9	323–615	18–30	61–233	73–293

Таблиця 4

Гестаційні ускладнення у досліджуваних підгрупах вагітних, n (%)

Показник	Основна група, n=66				Контрольна група, n=63
	1-а підгрупа	2-а підгрупа	3-я підгрупа	4-а підгрупа	
Загроза переривання вагітності	6 (24)	1 (7,1)	8 (57,1)	9 (69,2)	6 (9,5)
Плацентарна дисфункція	14 (56)	5 (35,7)	9 (64,3)	7 (53,9)	9 (14,3)
Прееклампсія	20 (80)	-	9 (64,3)	-	5 (7,9)
Передчасні пологи	-	-	2 (14,3)	8 (61,5)	2 (3,2)
Відшарування плаценти	2 (8)	-	1 (7,1)	-	1 (1,6)
Маловоддя	3 (12)	-	1 (7,1)	2 (15,4)	1 (1,6)
Порушення кровотоку	14 (56)	-	8 (57,1)	-	5 (7,9)

відхилень у діяльності обох відділів ВНС різного характеру у жінок основної групи. У контрольній групі дані показники свідчать про хороший функціональний стан, високі адаптаційні можливості та високу стресостійкість організму.

У той самий час діагноз вегетосудинної дистонії (ВСД, НЦД, СВД) лікарем-терапевтом встановлений у 18 (28,6%) пацієнток контрольної групи та у 26 (39,4%) вагітних основної групи (мал. 1).

Показник активності регуляторних систем (ПАРС) є характеристикою типу адаптаційної реакції на стрес.

Як видно з табл. 2, у 88,9% жінок контрольної групи відзначається стан оптимального напруження регуляторних систем, необхідний для підтримання активної рівноваги організму з навколишнім середовищем. У решти 11,1% пацієнток виявлене помірно напруження адаптаційних механізмів для забезпечення адекватного гестаційного гомеостазу. Структура регуляторних характеристик у жінок основної групи була представлена наступним чином: нормоадаптивний стан – у 18,2% вагітних, у 19,7% жінок – помірно напруження регуляторних механізмів ВНС. У 22,7% пацієнток основної групи відзначений стан перенапруження адаптаційно-приспосувальних реакцій та у 39,4% – виснаження регуляторних систем ВНС із залученням незамінних ресурсів організму та формуванням патологічних станів.

Ураховуючи дані КІГ у жінок основної групи, виділені показники варіабельності серцевого ритму, які свідчать про характер вегетативної дисфункції та вид порушення вегетативної регуляції (табл. 3).

У 25 вагітних основної групи зі зниженням/різким зниженням показників LF, VLF та посиленням/різким посиленням стресового індексу (ІН) встановлене посилення симпатичних впливів, що може свідчити про можливі патологічні зміни у регуляції серцевого ритму та судинного тону.

У 14 жінок з нормальним значенням VLF, різким зниженням індексу напруження та різким зростанням рівня LF встановлене істотне переважання парасимпатичних впливів (ваготонія).

Нормальна чи підвищена варіабельність серцевого ритму (SDNN), різко посилена діяльністю симпатично-

го відділу ВНС (ІН) та різке виснаження діяльності вазомоторного та підкіркового центрів (LF і VLF) у 14 обстежених основної групи свідчить про перехід регуляції з рефлексно-вегетативного рівня на більш низький гуморально-метаболичний, який не здатний швидко забезпечувати гомеостаз.

У 13 пацієнток з ригідним ритмом, відсутністю хвилюватої структури, підвищенням SDNN, різким зростанням ІН та різким зниженням LF і VLF діагностоване зниження регуляторних впливів обох відділів ВНС та функціональних можливостей серця, зрив вегетативної регуляції, що є ознакою патологічних станів.

Отже, за даними аналізу основних показників ВСР для визначення особливостей гестаційного та пологового процесу вагітні основної групи розподілені на кілька підгруп:

- 1-а – посилення симпатичних впливів;
- 2-а – істотне переважання парасимпатичних впливів;
- 3-я – гуморально-метаболичний механізм регулювання;
- 4-а – ригідний ритм, зрив вегетативної регуляції.

За результатами дослідження, з ускладнень гестаційного періоду в основній групі у 3,7 рази частіше, ніж у контрольній групі, відзначали ознаки плацентарної дисфункції (53% проти 14,3% відповідно; $p < 0,05$), у 3,8 разів частіше – загрозу переривання вагітності (36,4% проти 9,5%; $p < 0,05$). Частота гіпертензивних розладів в основній групі у 5,6 рази перевищувала таку у контрольній – 43,9% проти 7,9% ($p < 0,05$). Маловоддя виявлене у 6 (9,1%) вагітних основної групи та у 1 (1,6%) пацієнтки контрольної групи ($p > 0,05$). Детальна структура гестаційних ускладнень у виділених підгрупах вагітних основної групи наведена у табл. 4.

Загрозу переривання вагітності найчастіше діагностували у жінок з ригідним кардіоритмом та у вагітних з гуморально-метаболичним рівнем регуляції (69,2% та 57,1% відповідно). Ознаки плацентарної дисфункції (ПД) виявлені у 14 (56%) вагітних з симпатикотонією, у 5 (35,7%) пацієнток з підвищеним парасимпатичним тону, у 9 (64,3%) жінок 3-ї підгрупи та у 7 (53,9%) – зі зривом вегетативної регуляції.

Частота виявлення аномалій пологової діяльності та результати їхньої корекції у досліджуваних групах

Показник	Основна група, n=66		Контрольна група, n=63		Р
	Ефективна медикаментозна корекція АПД	Оперативне розродження у зв'язку з АПД	Ефективна медикаментозна корекція АПД	Оперативне розродження у зв'язку з АПД	
Аномалії пологової діяльності	25 (37,9)		7 (11,1)		<0,05
Швидкі/стрімкі пологи	4 (6,1)		2 (3,2)		>0,05
Результати корекції АПД	11 (52,4)	10 (47,6)	4 (80)	1 (20)	<0,05
Слабкість пологової діяльності (СПД)	10 (15,2)		2 (3,2)		<0,05
Результати корекції СПД	6 (60)	4 (40)	1 (50)	1 (50)	>0,05
Дискоординована пологова діяльність (ДПД)	11 (16,7)		3 (4,8)		<0,05
Результати корекції ДПД	5 (45,5)	6 (54,5)	3 (100)	-	<0,05

Гіпертензивні розлади виявляли тільки у двох підгрупах: у 20 (80%) пацієнток з симпатикотонією та у 9 (64,3%) жінок з перевагою гуморально-метаболічної регуляції. У пацієнток контрольної групи частота виявлення гіпертензивних розладів становила 7,9% (5 вагітних).

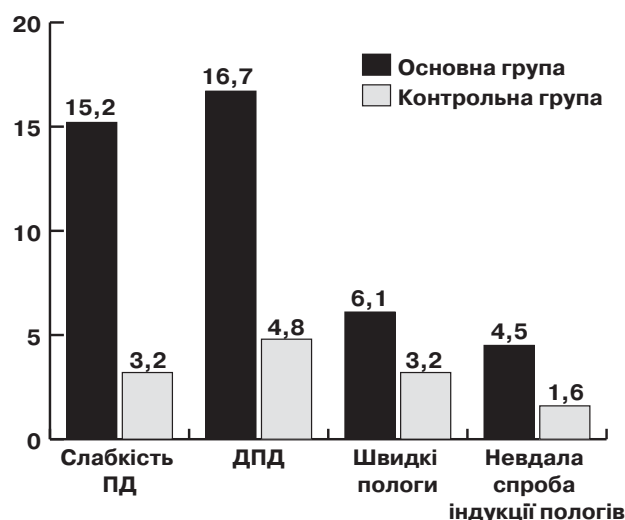
Наявність олігогідроамніона була підтверджена результатами УЗД у 3 (12%) вагітних 1-ї підгрупи, в 1 (7%) пацієнтки 3-ї підгрупи та у 2 (15,4%) жінок 4-ї підгрупи. Передчасні вагінальні пологи відбулись у 10 (15,2%) жінок основної групи та у 2 (3,2%) жінок контрольної групи ($p<0,05$). Так, у 2 (14,3%) вагітних 3-ї підгрупи та у 8 (61,5%) пацієнток 4-ї підгрупи пологи відбулись у терміні 32–36 тиж. Передчасне відшарування плаценти виявлене у 3 (4,5%) жінок основної групи та в 1 (1,6%) вагітної контрольної групи ($p>0,05$).

Порушення плодово-плацентарного кровотоку різних ступенів діагностоване у 22 (33,3%) пацієнток основної групи та у 5 (7,9%) жінок групи контролю ($p<0,05$). Так, у 14 (56%) жінок з гіперсимпатикотонією та у 8 (57,1%) пацієнток з гуморально-метаболічним рівнем регуляції спостерігалось зниження діастолічного компонента, С/Д-співвідношення в артерії пуповини (АП) дорівнювало $3,34\pm 0,16$ та $3,19\pm 0,22$ відповідно, що відображало сповільнення руху крові у фазу діастолі внаслідок підвищення судинного опору плодової частини плаценти.

У вагітних з посиленням парасимпатичних впливів спостерігалось зниження діастолічного компонента та підвищення індексів судинного опору в АП (С/Д-співвідношення становило $2,48\pm 0,12$). У пацієнток 4-ї підгрупи доплерометричні показники в артерії пуповини характеризувалися низькою пульсацією та високим діастолічним компонентом (С/Д становило $2,21\pm 0,15$).

Термінальне порушення плодово-плацентарного кровотоку діагностоване у 4 (6,1%) жінок основної групи та в 1 (1,6%) вагітної контрольної групи ($p>0,05$). У 3 (12%) вагітних 1-ї підгрупи та в 1 (7,1%) жінки 3-ї підгрупи був виявлений нульовий/реверсний кровотік в АП. У зв'язку з цим таким пацієнткам було проведено ургентне оперативне розродження – у 31, 33, 36 та 38 тиж. Одна (1,6%) вагітна контрольної групи прооперована у 32 тиж у зв'язку з термінальними порушеннями плодово-плацентарного кровотоку.

В 1 вагітної з підвищеним тонусом симпатичного відділу ВНС діагностована антенатальна загибель плода у терміні 29 тиж на тлі порушення плодово-плацентарного кровотоку. В 1 жінки зі зниженим тонусом обох відділів ВНС виявлена заворта вагітність у терміні 20 тиж.



Мал. 2. Структура аномалій пологової діяльності у досліджуваних групах, %

Одним з показників ефективної роботи ВНС може бути тривалість пологів та характер пологової діяльності. За даними дослідження, тривалість пологів залежала від вихідного тону ВНС. Чим вираженішою була норма- і симпатикотонія, тим швидше за часом проходили пологи; при вихідній парасимпатикотонії пологова діяльність розвивалася повільніше. Тривалість пологів через природні пологові шляхи у контрольній групі варіювала у порівняно невеликих межах – від 5 год 30 хв у повторнороділей до 9 год 45 хв у першороділей. В основній групі тривалість пологів достовірно відрізнялась – 15 год 25 хв у першороділей та близько 8 год 10 хв у повторнороділей.

Результати дослідження свідчать, що у 50 (79,4%) вагітних контрольної групи відбулися нормальні пологи, в основній групі цей показник становив 47% (31 вагітна) ($p<0,05$).

У 25 (37,9%) вагітних основної групи розлади регуляторно-адаптаційних механізмів негативно позначились на характері пологової діяльності (мал. 2), у той час як у жінок контрольної групи аномалії пологової діяльності виявляли у 7 (11,1%) випадках ($p<0,05$). Так, передчасний розрив плодovих оболонок виявлений у 15 (22,7%) вагітних основної групи та у 10 (15,9%) жінок контрольної групи ($p>0,05$). Слабкість

пологові діяльності діагностована у 10 (15,2%) жінок основної групи та у 2 (3,2%) вагітних контрольної групи ($p < 0,05$). Дискоординовану пологову діяльність (ДПД) відзначали в 11 (16,7%) пацієнток основної групи та у 3 (4,8%) роділей контрольної групи ($p < 0,05$). Невдала спроба індукції пологів за наявності показань до неї відбулася у 3 (4,5%) випадках основної групи та в 1 (1,6%) вагітної контрольної групи ($p > 0,05$).

При цьому медикаментозна корекція аномальної пологової діяльності виявилась неефективною у 20% жінок контрольної групи та у 46,7% вагітних основної групи; $p < 0,05$ (табл. 5).

Ознаки дистресу плода виявлені у 9 (13,6%) вагітних основної групи та у 6 (9,5%) жінок контрольної групи ($p > 0,05$). Вакуум-екстракція плода була використана у 8 (12,1%) роділей основної групи та у 5 (7,9%) роділей контрольної групи ($p > 0,05$). Швидкі пологи спостерігалися у 4 (6,1%) жінок основної групи та у 2 (3,2%) роділей групи контролю ($p > 0,05$). Ургентним кесаревим розтином завершилися пологи у 8 (12,7%) жінок контрольної групи та у 21 (31,8%) роділілей основної групи ($p < 0,05$), з них ургентне оперативне розродження внаслідок неефективної корекції АПД провели в 1 (1,6%) та 10 (15,1%) вагітних відповідно (мал. 3).

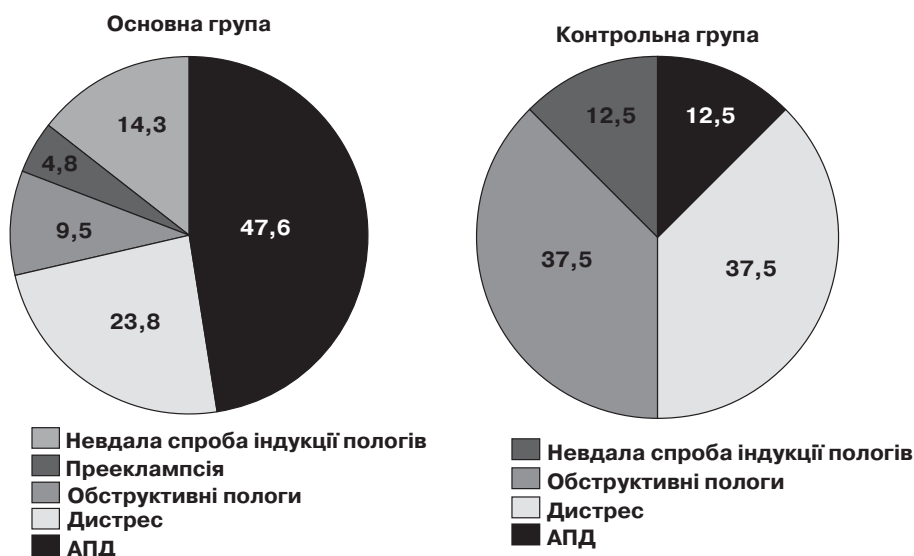
Детальна характеристика ускладнень пологового процесу у пацієнток основної групи:

- У вагітних з гіперсимпатикотонією тривалість пологів була більшою і становила для першороділей 11 год 20 хв, для повторнороділей – 8 год 50 хв. У жінок 2-ї підгрупи з підвищеним тонусом парасимпатичного відділу ВНС тривалість пологів становила 14 год 45 хв та 9 год 20 хв відповідно. У пацієнток зі зниженим тонусом обох відділів ВНС ці показники знаходилися у межах 8 год 05 хв та 5 год 40 хв відповідно. У жінок з гуморально-метаболічною регуляцією тривалість пологів корелювала з такою у жінок 1-ї підгрупи і становила 10 год 35 хв та 7 год 50 хв відповідно.

- У 8 (57,1%) роділей з парасимпатикотонією виявляли забарвлення амніотичної рідини меконієм під час вилиття навколоплідних вод, що, очевидно, пов'язано з активацією виділення меконію на тлі посиленої вагусної активності.

- У 9 (64,3%) жінок з активацією парасимпатичного відділу ВНС фіксували незадовільний прогрес пологів з розвитком дискоординованої пологової діяльності, у 5 з цих роділей пологи завершилися шляхом ургентного кесарева розтину. У підгрупі жінок з симпатикотонією відзначали переважно гіпотонічну дисфункцію матки – 8 (32%) роділей, 3 з них розроджені оперативно; 2 (8%) вагітні цієї підгрупи розроджені шляхом кесарева розтину у зв'язку з наростанням гіпертензії на тлі комплексної інтенсивної терапії.

- У підгрупі вагітних з гуморально-метаболічним рівнем регуляції пологи ускладнились слабкістю пологової діяльності у 2 (14,3%) жінок, дискоординованою пологовою діяльністю – в 1 (7,1%) роділі, 1 вагітна прооперована з приводу тяжкої прееклампсії. У підгрупі пацієнток з ригідним кардіоритмом та зниженням активності обох відділів ВНС відзначали найвищу частоту швидких пологів – 30,8%.



Мал. 3. Структура показань до оперативного розродження у досліджуваних групах

ВИСНОВКИ

1. Під час оцінювання скарг та клінічних показників реєстрували тільки 40% випадків порушень вегетативної регуляції, решта автономних розладів залишаються невідновленими. Це потребує пошуку інших методів вивчення вегетативних функцій організму вагітних.

2. Використання кардіоінтервалографії та аналізу варіабельності серцевого ритму дозволяє виділити групи вагітних з різними видами порушень вегетативної регуляції: симпатикотонією, активацією парасимпатичного відділу ВНС, переходом регуляції з рефлексного на гуморально-метаболічний рівень та жінок зі зниженням діяльності обох відділів ВНС.

3. У вагітних з патологічною регуляцією кардіоритму на фоні вегетативної дисфункції відзначено достовірно вищу частоту акушерських та перинатальних ускладнень.

4. У роділей з активацією симпатичної та гуморально-регуляції достовірно частіше виявляють плацентарну дисфункцію з розвитком порушень плодово-плацентарного кровотоку, гіпертензивні ускладнення та гіпотонічну дисфункцію матки під час пологів.

5. У пацієнток з перевагою парасимпатичної регуляції достовірно частіше реєструють дискоординовану пологову діяльність, яка у більшості випадків не піддається медикаментозній корекції, спричинює розвиток дистресу плода та підвищує частоту оперативного розродження.

6. У жінок з ригідним ритмом та зниженням діяльності обох відділів ВНС достовірно частіше фіксують загрозу переривання вагітності, передчасні пологи та надмірну пологову діяльність.

7. У пацієнток основної групи частота ургентного оперативного розродження була достовірно вищою, у тому числі і через неефективність медикаментозної корекції аномалій пологової діяльності.

8. Отримані результати свідчать про інформативність методу КІГ в діагностиці вегетативних порушень, ранньому виявленні гестаційних ускладнень та прогнозуванні характеру пологової діяльності з метою їхньої своєчасної корекції.

9. Визначення вихідного тону ВНС допоможе обрати диференційований підхід до ведення вагітності та пологів.

Гестационный процесс и родовая деятельность у беременных с различными типами вегетативной регуляции

Р.Р. Ткачук

Цель исследования: анализ частоты развития гестационных осложнений и аномалий родовой деятельности у беременных с различными типами нарушений вегетативной регуляции.

Материалы и методы. Обследовано 129 женщин. Оценку типа вегетативной регуляции осуществляли путем регистрации временных и спектральных параметров variability сердечного ритма на основании проведения компьютерной кардиоинтервалографии с применением диагностической системы «CardioLab Bebicard». В основную группу вошли 66 беременных с установленными нарушениями вегетативной регуляции; 63 пациентки с нормальным состоянием вегетативного обеспечения, сбалансированным уровнем симпатической и парасимпатической активности, оптимальным уровнем функционирования регуляторных систем сформировали контрольную группу.

Для оценки состояния системы мать–плацента–плод проводили ультразвуковое исследование с доплерометрией.

Результаты. По результатам исследования установлено достоверное повышение активности центрального контура регуляции у беременных с вегетативной дисфункцией. В контрольной группе данные кардиоинтервалографии свидетельствуют о сбалансированной деятельности вегетативной нервной системы. На фоне выявленной вегетативной дисфункции у женщин основной группы достоверно чаще отмечали осложнения беременности и родов, чем у беременных контрольной группы. Аномалии родовой деятельности чаще возникали у беременных основной группы: у женщин с парасимпатическим типом обеспечения отмечена повышенная частота дискоординированной родовой деятельности, у пациенток с преобладанием симпатической и гуморальной регуляции отмечена повышенная частота слабости родовой деятельности; на фоне снижения деятельности обоих отделов у беременных наблюдалась повышенная частота быстрых родов. У пациенток основной группы частота ургентного оперативного родоразрешения была достоверно выше, в том числе и из-за неэффективности медикаментозной коррекции аномалий родовой деятельности.

Заключение. Использование кардиоинтервалографии является информативным для диагностики расстройств вегетативной регуляции и адаптивных нарушений, которые могут быть предпосылками развития гестационных осложнений и аномалий родовой деятельности. Использование анализа variability сердечного ритма у беременных позволит улучшить раннее прогнозирование гестационной патологии и патологического родового процесса, снизить риск акушерских и перинатальных осложнений.

Ключевые слова: *variability сердечного ритма, вегетативная регуляция, гестационные осложнения, аномалии родовой деятельности.*

Gestational process and labour activity in women with different types of vegetative regulation

R.R. Tkachuk

The objective: is to analyze the frequency of gestational complications and labor abnormalities in pregnant women with different types of vegetative regulation disorders.

Materials and methods. 129 women were examined. The type of vegetative regulation was determined by recording the time and spectral parameters of heart rate variability by computer cardiointervalography with use of CardioLab Bebicard diagnostic system. The main group consisted of 66 pregnant women with established vegetative regulation disorders. 63 patients with a normal vegetative state, a balanced level of sympathetic and parasympathetic activity formed a control group. To assess the status of the mother–placenta–fetus, an ultrasound examination with dopplerometry was performed.

Results. A significant increase of the central regulatory circuit activity in pregnant women with vegetative dysfunction was established. The cardiointervalography indicate a balanced activity of the vegetative nervous system in the control group. The gestational complications were significantly more frequent in women of the main group in the context of detected vegetative dysfunction than in the control group. Labor anomalies were more common in pregnant women of the main group. Women with high parasympathetic activity noted an increased frequency of labor dystocia. In patients with a superiority of sympathetic and humoral regulation, an increased frequency of weakness of labour activity was observed. The fast deliveries often determined in pregnant women with decreased activity of both departments of autonomic nervous system. The incidence of urgent caesarian deliveries was significantly higher in the main group, including due to the ineffectiveness of the medical correction of labor abnormalities.

Conclusions. The cardiointervalography is informative for the diagnosis of vegetative regulation and adaptive disorders, which may be the prerequisites for the gestational complications and labor abnormalities development. Using the heart rate variability analysis in pregnant women will improve the early prediction of gestational pathology and pathological birth process, reduce the risk of obstetric and perinatal complications.

Key words: *heart rate variability, vegetative regulation, gestational complications, labor activity abnormalities.*

Сведения об авторе

Ткачук Рома Романовна – Кафедра акушерства, гинекологии и репродуктологии Национальной медицинской академии последипломного образования имени П.Л. Шупика, Киевский городской центр репродуктивной и перинатальной медицины, 04210, г. Киев, проспект Героев Сталинграда, 16; тел.: (044) 411-87-54

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Яннаева Н.Е. Современные представления о механизмах раскрытия шейки матки в родах и формирования дистонии шейки матки. Литературный обзор // Вестник Российского научного центра рентгенорадиологии Минздрава России. 1.10 (2010).
2. Дмитриева С.Л., Хлыбова С.В. Нарушения сократительной деятельности матки как одна из актуальных проблем

3. в современном акушерстве (обзор литературы) // Вятский медицинский вестник. (2011).
3. Сидорова И.С., Кулаков В.И., Макаров И.О. Руководство по акушерству. Учебное пособие. – М.: ОАО «Издательство «Медицина», 2006. – 841 с.
4. Ушакова Г.А. Петрич Л.Н. Современные представления о механизмах развития родовой деятельности.

- Обзор // Мать и дитя в Кузбассе. 2 (2016).
5. Железова М.Е. Быстрые роды в современном акушерстве // Практическая медицина. 1 (93) (2016).
6. Галустян М.З., Куценко И.И. Оценка регуляторно-адаптивных возможностей беременных в предродовом периоде, роды которых осложнились дискоординацией родовой деятельности

- сти и закончились оперативно // Материалы IX Всерос. науч. форума «Мать и дитя». М. (2007): 48-49.
7. Залевский Г.В., Кожевников В.Н., Костарев В.В. Эффективность психологической коррекции невротических расстройств с позиции кардиоритмографии // Сибирский психологический журнал. – 2013. – № 48. – С. 7–13.

Статья поступила в редакцию 05.04.2019

Фитопрепараты в лечении гинекологических больных с выраженной масталгией

А.Г. Кедрова¹, С.А. Леваков²

¹ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий Федерального медико-биологического агентства России», г. Москва, Россия

²ФГБОУДПО «Институт повышения квалификации Федерального медико-биологического агентства России», г. Москва, Россия

В настоящее время скрининг рака молочной железы путем цифровой маммографии улучшил диагностику начальных пролиферативных и регрессивных структурных изменений органа, проявляющихся в виде диффузных или диффузно-узловых деформаций тканей. Теперь все большее число женщин обращаются за консультациями по поводу повреждений молочной железы, которые в прошлом не оценивались, и это требует выработки специальной тактики наблюдения и терапии. Сегодня поиск маркеров прогноза и выбор адекватной терапии узловых и диффузных форм мастопатии – самые обсуждаемые вопросы клинических дискуссий, так как до 25% всех выявляемых случаев рака молочной железы составляет рак *in situ*. Настоящая статья посвящена переосмыслению проблемы фоновых дисгормональных изменений тканей молочной железы и выработке оптимального подхода в их лечении.

Ключевые слова: диффузная дисгормональная дисплазия молочных желез, Мастодион[®], масталгия, предменструальный синдром, *Vitex agnus-castus*.

Введение

В последние годы повышенная информированность общественности о раке молочной железы (РМЖ) и широкое применение маммографического скрининга привели к увеличению числа биопсий, выполняемых с целью оценки клинических или рентгенологических изменений тканей молочной железы (МЖ), часто вызванных дисгормональными расстройствами. Влияние гормональных нарушений имеет выраженное системное значение, встречается у 70% женщин репродуктивного возраста и проявляется в виде предменструального синдрома (ПМС), дисфорических, вазомоторных и психических расстройств (табл. 1) [1].

Одним из наиболее распространенных и пугающих женщин симптомов ПМС является боль в груди – предменструальная мастодиния (наблюдается почти у каждой 5-й женщины). Когда эта боль становится ярко выраженной, она классифицируется как масталгия (тяжелая мастодиния) [2, 3]. Распространенность клинически значимой масталгии у женщин, проходящих ультразвуковой или рентгенологический скрининг РМЖ, составляет 69% [1]. Ранняя диагностика и лечение масталгии всегда были важной задачей для акушеров-гинекологов, так как болевые ощущения продолжительностью более 5 дней влияют на сексуальную, соматическую и социальную жизнь пациенток. Часто циклические изменения, вызывающие тяжесть в МЖ, связаны с латентной гиперпролактинемией, которая характеризуется секреторными эпизодами высвобождения пролактина гипофизом в ответ на стресс и нарушения фазы глубокого сна [4].

Скрытая гиперпролактинемия может вызывать недостаточность желтого тела, которая является общей причиной эндокринологических расстройств. ПМС, предменструальная мастодиния, фиброзно-кистозная мастопатия и бесплодие часто имеют общие корни и потому требуют системного подхода к лечению. Коррекция гормональных нарушений наиболее логична путем назначения гормональных препара-

тов, однако большинство женщин в силу различных причин отказываются их принимать. При этом ряд плацебо-контролируемых исследований предоставили доказательства того, что на предменструальную боль в груди благотворно влияют экстракты некоторых растений, например плодов древо-видного кустарника Витекса священного (*Vitex agnus-castus* (VAC)), которые используются в медицине на протяжении уже многих лет. Достоверно известно, что регулярный прием комбинированных препаратов, содержащих VAC, в частности Мастодиона[®], приводит к снижению функционально повышенного уровня пролактина, восстановлению соотношения эстрогены/прогестерон и соотношения метаболитов эстрогенов, нормализации пролиферативных процессов, психоэмоционального и вегетативного фона [5, 6].

Цель настоящего исследования – изучить данные по эффективности применения препарата Мастодион[®] у гинекологических больных с диффузной дисгормональной дисплазией молочных желез (ДДМЖ), осложненной масталгией.

Материалы и методы

Из 10 206 женщин, прикрепленных к нескольким лечебным учреждениям Федерального медико-биологического агентства России, основываясь на данных ежегодных профилактических осмотров за 2014 и 2016 гг., мы отобрали 486 (4,7%) пациенток репродуктивного возраста с требующими диспансерного наблюдения гинекологическими заболеваниями. В эту группу вошли женщины с миомой матки, эндометриозом, бесплодием. Среди них 127 (2,1%) женщин имели жалобы на существенную боль и нагрубание МЖ, что явилось показанием к углубленному обследованию этой подгруппы пациенток (табл. 2). Именно эта подгруппа пациенток и составила исследуемую когорту. По характеру масталгии эти пациентки были разделены на 2 группы: в группу I вошли 96 женщин с циклической масталгией, а в группу II – 31 женщина с нециклической масталгией.

Таблица 1

Наиболее распространенные симптомы предменструального синдрома [1]

Симптом	Частота встречаемости, %
Соматические симптомы:	
боль в животе	63
вздутие живота	59
мастодиния	56
себорея/потливость	55
головная боль	37
Психические симптомы:	
напряжение/моторные волнения	63
агрессия	54
неспособность сосредоточиться	52
раздражительность	49
усталость	47
депрессия	46
тревожность	33

Таблица 2

Характеристика гинекологических больных с масталгией по данным объективных исследований

Показатель	Циклическая масталгия (n=96)	Нециклическая масталгия (n=31)
Средний возраст обследованных женщин, лет	46,3±3,6	38,5±4,2
Число выполненных ультразвуковых исследований молочных желез и зон региональных лимфатических узлов, n/%	72/75,0	27/87,1
Число маммографий, выполненных по показаниям или у женщин старше 35 лет, n/%	24/25,0	4/12,9
Число выполненных пункционных биопсий, n/%	6/6,2	15/48,4
Число случаев впервые диагностированной атипической гиперплазии молочной железы, n/%	2/2,1	6/19,4
Число случаев ДДМЖ: узловая форма, n диффузная форма, n	12/12,5 84/87,5	17/54,8 14/45,2
Число пациенток с симптомами предменструального синдрома, n/%	69/71,8	5/16,1
Число пациенток с умеренно выраженным болевым синдромом, n/%	87/90,6	25/80,6
Число пациенток с выраженным болевым синдромом, n/%	9/9,4	6/19,4

Примечание. ДДМЖ — диффузная дисгормональная дисплазия молочных желез.

Для получения дополнительной информации о характере боли в МЖ пациентки заполняли анкету, где содержались вопросы о локализации и числе очагов боли, длительности болевого анамнеза, эффективности предшествующей терапии и применяемых анальгетиках, влиянии боли на физическую активность и продолжительность ночного сна. Степень тяжести болевого синдрома оценили у 38 пациенток 1-й группы и у 16 пациенток 2-й группы с использованием модифицированного краткого вопросника боли МакГилла (Shortform McGill Pain Questionnaire, SF-MPQ) [7].

На основании полученных данных все пациентки были разделены на 2 подгруппы: пациентки с умеренно выраженным болевым синдромом — когда женщина спокойно объясняла свои ощущения, боль не мешала сну и снималась парацетамолом или другими стандартными нестероидными противовоспалительными препаратами (НПВП), и пациентки с выраженным болевым синдромом — когда НПВП практически не помогали, женщина плохо спала, с трудом подбирала комфортную для груди одежду, сообщала о приступообразных эпизодах.

Для снижения выраженности болевого синдрома и лечения ДДМЖ пациенткам были даны рекомендации касательно питания, двигательной активности, правильного

выбора бюстгальтера, а также был рекомендован растительный комбинированный препарат Мастодинон® в виде таблеток, режим приема — 1 таблетка 2 раза в день в течение 6 мес. Оценка эффекта проводилась как по субъективным ощущениям пациенток (динамика болевого синдрома и выраженность симптомов ПМС), так и по объективным данным ультразвукового исследования (УЗИ) или маммографии. Дополнительные данные, не вошедшие в таблицу, но учитываемые при выделении группы больных повышенного онкологического риска, взяты из анкет, заполненных пациентками. Характер менструальной функции (время наступления менархе, продолжительность менструального цикла, регулярность циклов), родов, кормления грудью и другие характеристики в группах были практически одинаковыми. Все пациентки сдали анализы на вирус иммунодефицита человека, сифилис и гепатиты, большинство пациенток получали препараты для коррекции микробиоценоза влагалища.

Статистическая обработка данных проведена с использованием методов описательной статистики и корреляционного анализа, расчеты проводились с использованием пакетов прикладных программ Excel (Microsoft, США) и Statistica 7.0 (StatSoft, США).

Таблица 3

Динамическая характеристика больных с масталгией через 4–8 мес терапии

Параметр	Циклическая масталгия (n=63), n/%	Нециклическая масталгия (n=15), n/%
Число пациенток, принимавших Мастодинон® >4 мес	41/65,1	11/73,3
Число пациенток, прекративших прием Мастодинона® по различным причинам	22/34,9	4/26,7
Число выполненных ультразвуковых исследований молочных желез и зон региональных лимфатических узлов	63/100	15/100
Число дополнительных маммографий, выполненных по показаниям или в виде динамического контроля	17/27,0	2/13,3
Число пациенток с симптомами предменструального синдрома после лечения Мастодиноном®	5/12,2	0
Число пациенток с симптомами предменструального синдрома, прекративших прием Мастодинона® или не принимавших его	13/59,1	2/50,0
Число пациенток с болевым синдромом в молочной железе после лечения Мастодиноном®	7/17,1	8/72,7
Число пациенток с болевым синдромом в молочной железе, прекративших прием Мастодинона® или не принимавших его	17/77,3	3/75,0

Влияние препаратов, содержащих экстракт *Vitex agnus-castus*, на предменструальный синдром и диффузную дисгормональную дисплазию молочных желез с симптомами мастодинии по данным плацебо-контролируемых клинических исследований

Исследование	Характеристика групп пациенток	Схема терапии	Критерии оценки	Комментарии
A. Milewicz и соавт., 1993 [13]	11 женщин с ПМС и гиперпролактинемией, средний возраст 30 лет	Все пациентки получали 20 мг сухого экстракта плодов VAC (Strotan) в течение 3 мес	Базальный ПМС в динамике: пролактин, прогестерон II фазы	Уменьшение степени выраженности ПМС у 9 женщин в опытной группе и у 2 – в контрольной
S. Turner, S. Mills, 1993 [14]	817 женщин в возрасте 18–46 лет	600 пациенток получали 600 мг сухого экстракта плодов VAC 3 раза в день в течение 3 мес, 217 пациенток получали плацебо	Менструальный дистресс-опросник	Не отмечено значимых различий
C.H. Lauritzen и соавт., 1997 [15]	57 женщин с ПМС, средний возраст 46 лет	3,5–4,2 мг сухого экстракта плодов VAC (Agnolyt) против пиридоксина в контрольной группе в течение 3 мес	Шкала оценки предменструального напряженного состояния	Значительное уменьшение выраженности симптомов ПМС по сравнению с группой пиридоксина
W. Wuttke и соавт., 1997 [16]	104 женщины с ПМС и мастодинией	66 пациенток получали по 40 мг сухого экстракта плодов VAC, 38 пациенток – плацебо; проведены 3 цикла терапии	Визуальная аналоговая оценка мастодинии	Значительное уменьшение симптомов мастодинии при приеме VAC по сравнению с группой плацебо
M. Halaska и соавт., 1999 [17]	97 женщин с ПМС и мастодинией	48 пациенток получали сухой экстракт плодов VAC, 49 пациенток – плацебо; проведены 3 цикла терапии	Визуальная аналоговая оценка мастодинии	Значительное уменьшение симптомов мастодинии при приеме VAC по сравнению с группой плацебо
L. Ma и соавт., 2010 [18]	64 женщины с ПМС и масталгией	31 пациентка получала 40 мг сухого экстракта плодов VAC, 33 пациентки – плацебо, назначаемое в лютеиновую фазу; проведены 3 цикла терапии	Тяжесть симптомов ПМС и масталгии	Значительное уменьшение тяжести симптомов при приеме VAC по сравнению с группой плацебо (85% против 56% соответственно)
E.B. Kilicdag и соавт., 2004 [19]	40 женщин с мастодинией и 40 – с латентной гиперпролактинемией	40 мг сухого экстракта плодов VAC 2 раза в день против 2,5 мг бромокриптина 2 раза в день ежедневно в течение 3 мес	Дискомфорт в груди	Оба препарата эффективны, однако побочных эффектов меньше у VAC
M. Pakgohar и соавт., 2009 [20]	89 женщин с ПМС	39 пациенток получали 4,3–4,8 мг сухого экстракта плодов VAC, 50 пациенток – плацебо	Тяжесть симптомов ПМС, диагностированного врачом общей практики	Значительное уменьшение тяжести симптомов при приеме VAC по сравнению с группой плацебо (61% против 29% соответственно)
L. Ciotta и соавт., 2011 [21]	57 женщин с ПМС	В течение 2 мес 31 пациентка получала 20 мг сухого экстракта плодов VAC, 26 пациенток – 20–40 мг флуоксетина	Тяжесть симптомов ПМС	Значительное уменьшение тяжести симптомов ПМС отмечено в обеих группах
M. Zamani и соавт., 2012 [22]	128 женщин с ПМС	В течение 6 сут до ожидаемого менструального кровотечения 62 пациентки получали 40 капель экстракта VAC, 66 пациенток – плацебо; проведены 6 циклов терапии	Выбор по критериям DSM-IV	Значительно лучшие эффекты в группе VAC по сравнению с группой плацебо

Примечание. VAC – *Vitex agnus-castus*, ПМС – предменструальный синдром.

Результаты

По результатам контрольных осмотров, выполненных в период от 4-го до 8-го месяца после начала терапии, нам удалось оценить в динамике состояние только 78 (61,4%) пациенток. Результаты оценки суммированы в табл. 3.

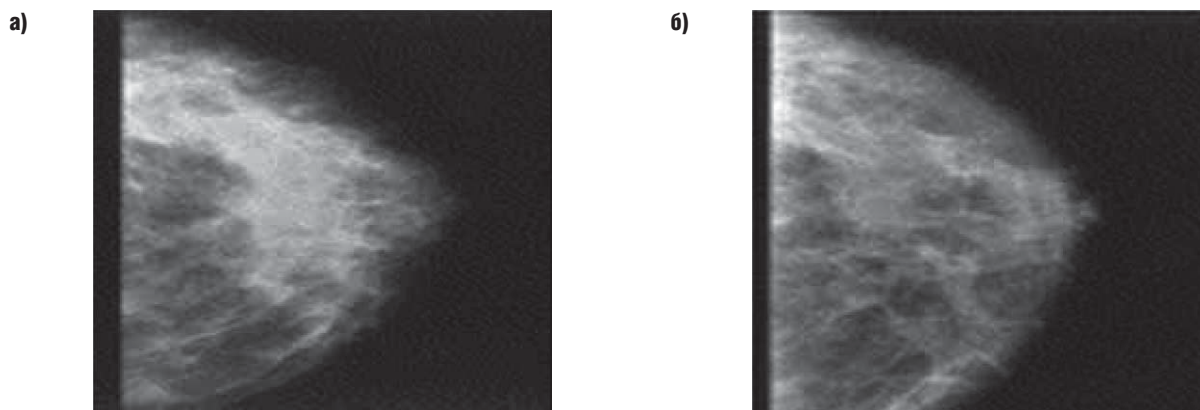
Анализ повторно обследованных пациенток показал, что только 66,7% женщин принимали Мастодион® более 4 мес, каждая 3-я пациентка по различным причинам не принимала препарат. Снижение тяжести или исчезновение ПМС отметили 47 (90,4%) пациенток, принимавших Мастодион® в течение 6 мес, и только 22 (42,3%) пациентки, отменившие прием препарата. Значительное уменьшение болевого синдрома в МЖ отметили 37 (71,1%) пациенток, длительно принимавших Мастодион®, и лишь 7 (26,9%) пациенток, прекративших его прием.

Анализ данных УЗИ или маммографии не выявил выраженных значимых изменений ткани МЖ, однако у 5 паци-

енток четко зафиксировано снижение отечности и рентгенологической плотности ткани МЖ. Эти женщины отметили улучшение самочувствия и отсутствие ПМС уже после 2 мес приема препарата.

В итоге состоянии женщин с различными формами диффузной мастопатии было достоверно лучше после терапии Мастодионом®, чем без нее. В среднем к 6-му месяцу приема препарата в 71% наблюдений отмечен положительный ответ в виде исчезновения или снижения тяжести масталгии. Результаты в группе терапии были в 2,6 раза лучше, чем в группе без лечения.

Таким образом, можно заключить, что комбинированный препарат Мастодион®, в состав которого входит не только известный и изученный экстракт VAC, но и экстракты стеблелиста, цикламена, чилибухи, ириса и лилии, является уникальной лекарственной композицией с высоким профилем безопасности для лечения масталгии и симптомов ПМС.



Радиологические признаки изменений в молочной железе до лечения (а) и после 6 мес лечения Мастодиноном® (б)

Обсуждение

Многие пациентки, страдающие предменструальной мастодинией, имеют высокие стрессовые уровни пролактина, что снижает выработку лютеинизирующего и фолликулостимулирующего гормонов, приводя к диспропорциям стероидных гормонов в лютеиновую фазу цикла [8–10]. Это может влиять на изменения в тканях МЖ, увеличивая ее плотность, зачастую неравномерно, и меняя рецепторный аппарат органа [11, 12]. Ряд исследований показали эффективность природных препаратов, содержащих ВАС, в терапии ПМС и ДДМЖ с симптомами мастодинии (табл. 4).

Изменения, проявляющиеся в виде ДДМЖ, с трудом визуализируются на маммограмме, так как представляют собой двусторонний процесс с медленным развитием. Незначительные отклонения могут быть найдены при сравнении симметричности МЖ, плотности ее тканей, степени развития трабекулярной ткани (линии Керли), ответа на сдавливание, равномерности и толщины кожи. Учитывая, что маммографическую плотность МЖ можно считать маркером риска развития рака, этот критерий сегодня изучается наиболее активно. Несмотря на то что последнее рандомизированное исследование в США [23] не выявило в отдаленной перспективе корреляции между развитием РМЖ и плотностью ткани МЖ, в нашем исследовании мы наблюдали снижение рентгенологической плотности ткани МЖ после приема Мастодинона® в течение более 6 мес (см. рисунок) при положительном клиническом эффекте и снижении интенсивности болевого синдрома.

Наиболее важным критерием эффективности терапии мы считаем снижение интенсивности болевого синдрома. Для его оценки необходимо определить специфический тип масталгии: диффузная двухсторонняя циклическая масталгия, диффузная двухсторонняя нециклическая масталгия, односторонняя диффузная нециклическая масталгия или локализованная боль в груди. Мы применили критерий циклическости, что, на наш взгляд, наиболее точно характеризовало гормональный дисбаланс женщины. Ноцицептивный соматический тип боли чаще всего соответствовал циклической двухсторонней масталгии, ассоциированной с функциональной гиперпролактинемией, поэтому такая боль лучше всего купировалась Мастодиноном®, так как активные дитерпены ВАС связывались с рецепторами дофамина D2 в лактотрофах гипофиза. Благодаря этому механизму действия наблюдалось уменьшение выраженности ПМС и болезненности МЖ. При хорошей переносимости Мастодинона® не уступает в эффективности основным стимуляторам центральных и периферических дофаминовых D2-рецепторов. В ответ на снижение уровня пролактина уменьшаются пролиферативная активность ткани МЖ и клинические симптомы мастодинии (масталгии). Наличие в Мастодиноне® флавоноидов с аффинностью к эстрогеновым рецепторам приводит к положительным эффектам

подготовки прогестероновых рецепторов и к гармонизации лютеиновой фазы цикла. Благодаря этому механизму уменьшается выраженность пременопаузальных симптомов. Флавоноиды, связывающиеся с опиоидными рецепторами μ и δ , также могут облегчать симптомы ПМС.

Заключение

Наше исследование не было классическим рандомизированным, в анализ были включены все пациентки, выявленные и пролеченные в нескольких лечебно-профилактических учреждениях городского здравоохранения и ведомственных женских консультациях в соответствии с общепринятыми рекомендациями для больных с гинекологической патологией и ДДМЖ. Среди выявленных пациенток с патологией МЖ только в группе высокого онкологического риска необходимы определение молекулярно-биологических маркеров РМЖ и/или морфологическая верификация диагноза. При этом вакуумная биопсия МЖ дает хороший информативный материал и в случае узловых форм ДДМЖ может являться методом базовой диагностики перед лечением.

Терапия Мастодиноном® при различных формах диффузной мастопатии достоверно улучшает качество жизни пациенток за счет значительного ослабления симптомов масталгии. Результаты в группе терапии Мастодиноном® были в 2,6 раза лучше, чем в группе без лечения: в среднем к 6-му месяцу терапии в 71% наблюдений был отмечен положительный ответ в виде исчезновения или снижения тяжести масталгии.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Herbal medicinal products in a treatment of mastalgia in gynecologic patients A.G. Kedrova, S.A. Levakov

Implementation of breast cancer screening using digital mammography improved the diagnosis of primary proliferative regressive structural changes in the breast, manifested as diffuse or diffusely-nodal deformations of tissues. Currently, women are significantly more likely to seek medical consultation for damages of the breast that could not be evaluated earlier. This requires the development of special tactics for their treatment and follow-up. Nowadays, searching for prognostic markers and choosing adequate therapy for nodular and diffuse mastopathy are among the most discussed issues in mammology, because up to 25% of all breast cancer cases are diagnosed during the in situ phase. In this article we try to reassess the problem of dyshormonal changes in the breast and develop an optimal approach to their treatment.

Key words: diffuse dyshormonal breast dysplasia, Mastodynon®, mastalgia, premenstrual syndrome, Vitex agnus-castus

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Seidlova-Wuttke D., Wuttke W. The premenstrual syndrome, premenstrual mastodynia, fibrocystic mastopathy and infertility have often common roots: effects of extracts of chasteberry (*Vitex agnus-castus*) as a solution. *Clinical Phytoscience* 2017;3:6. DOI: 10.1186/s40816-016-0038-z.
2. Halbreich U., Ben-David M., Assael M., Bornstein R. Serum-prolactin in women with premenstrual syndrome. *Lancet* 1976;2(7987):654–6. PMID: 60517.
3. Gumenyuk E.G. Some problems of premenstrual syndrome and alternative therapy. *Journal of obstetrics and gynecological diseases* 2010;2:38–45.
4. Зилбернагель С., Ланг Ф. Клиническая патофизиология. Атлас. М.: Практическая медицина, 2016. С. 282–284. [Silbermagl S., Lang F. Clinical pathophysiology. Atlas. Moscow: Prakticheskaya meditsina, 2016. Pp. 282–284. (In Russ.)].
5. Кулагина Н.В. Лечение диффузной дисгормональной дисплазии молочных желез у пациенток в периоде менопаузального перехода. *Акушерство и гинекология* 2016;11:136–42. [Kulagina N.V. Treatment of diffuse dysgормонаl breast dysplasia in women at menopausal transition. *Akusherstvo i ginekologiya* = Obstetrics and Gynecology 2016;11:136–42. (In Russ.)].
6. Высоцкая И. В., Летыгин В.П. Фармакологические эффекты и молекулярные механизмы действия лечебного фитопрепарата на основе *Vitex agnus-castus*. *Опухоли женской репродуктивной системы* 2017;1:14–9. [Vysotskaya I.V., Letyagin V.P., Pharmacological effects and molecular mechanisms of action of a herbal medicine containing *Vitex agnus-castus*. *Opukholi zhenskoy reproduktivnoy sistemy* = Tumors of Female Reproductive System 2017;1:14–9. (In Russ.)].
7. Williams A.C. Measures of function and psychology. In: Textbook of Pain. Eds.:P.D. Wall, R. Melzack. New York: Churchill Livingstone, 1999. Pp. 427–446.
8. Del Pozo E., Wyss H., Tollis G. et al. Prolactin and deficient luteal function. *Obstet Gynecol* 1979;53(3):282–6. PMID: 424097.
9. Damiano J.S., Wasserman E. Molecular pathways: blockade of the PRLR signaling pathway as a novel antihormonal approach for the treatment of breast and prostate cancer. *Clin Cancer Res* 2013;19(7): 1644–50. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-12-0138.
10. Schulz K.D., Del Pozo E., Lose K.H. et al. Successful treatment of mastodynia with the prolactin inhibitor bromocriptine (CB 154). *Arch Gynecol* 1975;220(1):83–7. PMID: 1243527.
11. Burton A., Maskarinec G., Perez-Gomez B. et al. Mammographic density and ageing: a collaborative pooled analysis of cross-sectional data from 22 countries worldwide. *PLoS Med* 2017;14(6):e1002335. DOI: 10.1371/journal.pmed.1002335.
12. Murta E.F., de Freitas M.M., Velludo M.A. Histologic changes in fibrocystic breast disease before and after treatment with bromocriptine. *Rev Paul Med* 1992;110(6):251–6. PMID: 1341021.
13. Milewicz A., Gejdel E., Sworen H. et al. *Vitex agnus-castus* extract in the treatment of luteal phase defects due to latent hyperprolactinemia. Results of a randomized placebo-controlled double-blind study. *Arzneimittelforschung* 1993;43(7):752–6. PMID: 8369008.
14. Turner S., Mills S. A double-blind clinical trial on a herbal remedy for premenstrual syndrome; a case study. *Complementary therapies in medicine* 1993;1(2):73–7. DOI: 10.1016/0965-2299(93)90096-V.
15. Lauritzen C.H., Reuter H.D., Repges R. et al. Treatment of premenstrual tension syndrome with *Vitex agnus-castus*: controlled, double-blind study versus pyridoxine. *Phytomedicine* 1997;4(3):183–9. DOI: 10.1016/S0944-7113(97)80066-9.
16. Wuttke W., Splitt G., Gorkow C., Sieder C. Treatment of cyclical mastalgia: Results of a randomized, placebo-controlled, double-blind study. *Geburtshilfe Frauenheilkd* 1997; 57: 569–74.
17. Halařka M., Rauř K., Běles P. et al. Treatment of cyclical mastodynia using an extract of *Vitex agnus-castus*: results of a double-blind comparison with a placebo. *Ceska Gynekol* 1998;63(5):388–92. PMID: 9818496.
18. Ma L., Lin S., Chen R., Wang X. Treatment of moderate to severe premenstrual syndrome with *Vitex agnus-castus* (BNO 1095) in Chinese women. *Gynec Endocrinol* 2010;26(8):612–6. DOI: 10.3109/09513591003632126.
19. Kilicdag E.B., Tarim E., Bagis T. et al. Fructus *Vitex agnus-castus* and bromocriptine for treatment of hyperprolactinemia and mastalgia. *Int J Gyn Obs* 2004;85(3):292–3.
20. Pakgohar M., Moradi M., Jamshidi A.H., Mehran A. Assessment of *Vitex agnus-castus* L. extract effect on treatment of premenstrual syndrome. *J Med Plants* 2009;8(32):98–107, 185.
21. Ciotta L., Pagano I., Stracquadanio M. et al. Psychic aspects of the premenstrual dysphoric disorders. New therapeutic strategies: our experience with *Vitex agnus-castus*. *Minerva Ginecol* 2011;63(3):237–45. PMID: 21654609.
22. Zamani M., Neghab N., Torabian S. Therapeutic effect of *Vitex agnus-castus* in patients with premenstrual syndrome. *Acta Med Iran* 2012;50(2):101–6. PMID: 22359078.
23. Burton A., Maskarinec G., Perez-Gomez B. et al. Mammographic density and ageing: a collaborative pooled analysis of cross-sectional data from 22 countries worldwide. *PLoS Med* 2017;14(6): e1002335. DOI: 10.1371/journal.pmed.1002335.

Особенности субъективных проявлений, стадийность неоплазии половых органов в постменопаузальный период

М.А. Гарашова

Азербайджанский Медицинский Университет, г. Баку

Цель исследования: определение структуры, стадии, выраженности субъективных проявлений опухолевых процессов репродуктивных органов.

Материалы и методы. Проведен ретроспективный анализ историй болезни 301 больной с опухолями репродуктивных органов в постменопаузальный период. Средний возраст пациенток составил $61,6 \pm 0,4$ года. Длительность постменопаузального периода колебалась в пределах $11,0 \pm 0,6$ года.

Результаты. Установлено, что у 28,9% женщин в период постменопаузы выявляли миому матки, у 29,4% – гиперпластические процессы эндометрия, у 21,6% – рак эндометрия, у 10,6% – рак яичников, у 5,6% – доброкачественные опухоли яичников, у 5,6% – рак шейки матки, у 1,7% – саркому матки.

У 68,8% больных рак яичников диагностировали на поздних стадиях с преобладанием выявления заболевания на III стадии опухолевого процесса (62,5%). Рак эндометрия диагностировали у 86,2% женщин на ранних стадиях опухолевого процесса. Частота диагностики рака эндометрия на поздних стадиях составляет 4,6%.

Из клинических проявлений опухолей половых органов в постменопаузе преобладают кровянистые выделения и кровотечения из наружных половых органов, боль внизу живота, учащенное сердцебиение и избыточное оволосение.

Заключение. Полученные результаты позволили установить, что постменопаузальный период является периодом высокого риска развития неопластических процессов органов репродуктивной системы.

Ключевые слова: опухоли половых органов, постменопаузальный период, рак эндометрия, рак яичников, миома матки, саркома матки, гиперплазия эндометрия.

Постменопаузальный период является периодом угасания функциональной активности яичников. Длительность постменопаузального периода колеблется в широких пределах, достигая 30–35 лет. В этот период с увеличением возраста женщин отмечается увеличение частоты развития неопластических процессов половых органов. Установлено, что ежегодно у 75 000 женщин в постменопаузальный период диагностируют злокачественные новообразования органов репродуктивной системы, включая рак яичников, эндометрия, шейки матки, влагалища, вульвы, маточных труб [2, 6, 7]. При этом большую часть этих неоплазий диагностируют впервые. Большинство этих новообразований протекает бессимптомно, что затрудняет своевременную диагностику и тем самым ухудшает прогноз заболевания [1, 4, 9].

По данным научных исследований, в перименопаузальный период причинами ациклических кровотечений были: миома матки (79%), аденомиоз (3%) [3, 10, 12]. Гистологические исследования соскоба эндометрия у женщин с ациклическими кровотечениями установило наличие:

- гиперплазии эндометрия без атипии – 60%;
- гиперплазии эндометрия с атипией – 1,4%;

- полипов эндометрия – 22,4%;
- секреторного типа эндометрия – 10%;
- пролиферативного типа эндометрия – 11% [3, 6, 11].

Одним из факторов риска развития патологии эндометрия в постменопаузальный период также является наличие ациклических маточных кровотечений.

Установлено, что причинами кровотечений в постменопаузальный период являются полипы эндометрия и канала шейки матки в 2–12% случаев, гиперплазия эндометрия – в 50%, карцинома эндометрия – в 10%, экзогенный прием эстрогенов – в 15–25%, наличие атрофического эндометрита и вагинита – в 60–70% случаев [6, 10, 11].

Наличие патологических маточных кровотечений увеличивает риск развития рака эндометрия [13]. Частота рака эндометрия и атипичной гиперплазии у женщин с аномальными маточными кровотечениями в перименопаузальный период представлена в табл. 1.

Была выявлена также взаимосвязь между развитием рака эндометрия и атипичической гиперплазии с возрастом. Риск возникновения рака эндометрия увеличивается у женщин в возрасте 45 лет и выше [12, 14].

В последние годы в научных исследованиях возраст женщины определяют как один из основных факторов риска развития рака эндометрия. Большинство женщин с раком эндометрия находятся в постменопаузальном периоде, у 15% женщин рак эндометрия приходится на возраст до 50 лет и только у 5% женщин – моложе 40 лет [2, 6, 11].

Эпидемиологические исследования, проводимые по определению факторов риска развития лейомиомы, установили, что раннее менархе (до 10 лет), позднее менархе (после 16 лет), стрессовые факторы, наличие процессов ремоделирования экстрацеллюлярного матрикса, постменопаузальный период, применение заместительной гормональной терапии, применение оральных контрацептивов, увеличивающих чувствительность эстрогеновых рецепторов матки, способствуют развитию и росту миоматозных узлов матки [4, 5, 9, 14].

По результатам проведенных научных исследований выявлено, что для опухолей репродуктивной системы характерна гетерогенность, которая обуславливает как разнообразие факторов риска, так и сложность и многообразие патологических механизмов [3, 5].

В структуре гинекологических заболеваний рак яични-

Таблица 1
Частота рака и атипичической гиперплазии эндометрия у женщин с маточными кровотечениями в постменопаузальный период по Pennant M.E. (2016)

Патология эндометрия	%
Рак эндометрия при:	
– патологических маточных кровотечениях	0,33
– меноррагии	0,11
– метроррагии	0,52
Атипичическая гиперплазия маточных кровотечений	1,31

Таблица 2

Стадии рака яичников по системе FIGO

Стадия рака яичников	Абс. число	%
I	3	9,4
II	7	21,9
III	20	62,5
IV	2	6,3

- хронических воспалительных заболеваний половых органов (39,4%),
- синильного вагинита (11,6%),
- миомы матки (10,8%),
- очаговой и диффузной гиперплазии эндометрия (7%),
- опущения внутренних половых органов (10,1%),
- синдрома поликистозных яичников (6,9%).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

При проведении настоящего исследования была определена частота опухолей органов репродуктивной системы в период постменопаузы.

Опухоли половых органов в постменопаузе:

- Миома матки (n=87) – 28,9%;
- Саркома матки (n=5) – 1,7%;
- Гиперпластические процессы эндометрия (n=69) – 29,4%:

1) Атипическая гиперплазия (n=37) – 12,3%;

2) Гиперплазия эндометрия (n=32) – 10,6%:

а) очаговая (полип) (n=13) – 4,3%;

в) диффузная (n=19) – 6,3%;

– Рак эндометрия (n=65) – 21,6%;

– Доброкачественные опухоли яичников (n=17) – 5,6%:

а) опухолевидные образования яичников (n=3) – 1,0%;

в) серозная цистаденома (n=7) – 2,3%;

с) муцинозная цистаденома (n=4) – 1,3%;

д) фиброма яичника (n=2) – 0,3%;

е) эндометриома (n=2) – 0,1%;

– Рак яичников (n=32) – 10,6%:

а) серозная аденокарцинома (n=26) – 8,6%;

в) муцинозная аденокарцинома (n=6) – 2,0%;

– Рак шейки матки (n=26) – 8,6%.

При этом у 57,4% больных в период постменопаузы преобладали доброкачественные новообразования, у 42,6% – злокачественные новообразования репродуктивных органов.

В результате данного исследования при выявлении были изучены стадии рака яичников и рака эндометрия.

Результаты определения стадийности рака яичников по FIGO представлены в табл. 2.

Как видно из табл. 2, в 62,5% случаев рак яичников выявляют на III стадии, в 21,9% – на II стадии опухолевого

Таблица 3

Стадии рака эндометрия по FIGO и TNM

Стадия рака эндометрия	TNM	Абс. число	%
I стадия: – IA (опухоль в пределах эндометрия или инвазия < 1/2 толщины миометрия) – IB (инвазия > 1/2 толщины миометрия)	T1a T1b	39 17	60 26,2
II стадия (опухоль распространяется на сторону шейки матки, но не выходит за пределы матки)	T2	6	9,2
III стадия: – IIIA (прорастание в серозную оболочку матки) – IIIC (метастазы в тазовых лимфоузлах)	T3A T3AN	1 2	1,5 3,1

ков находится на третьем месте по частоте заболеваемости после рака шейки матки и эндометрия и на первом месте – по показателям смертности [15].

Исследования у женщин в пре- и постменопаузальный периоды позволили установить различную частоту малигнизации опухолей яичников в зависимости от возраста. При этом частота доброкачественных опухолей яичников в перименопаузе составила 91,7%, в постменопаузе – 70,1%. Частота эпителиального рака яичников в перименопаузе составила 3,8%, а в постменопаузе – 17,6%. Среди доброкачественных опухолей яичников в перименопаузальный период преобладали: серозная цистаденома – 24,8%, эндометриома яичников – 17,3%, функциональные кисты – 11,7%, муцинозные опухоли – 8%, тератома – 8% [7, 15].

Следует отметить, что имеются ограниченные сведения о частоте неопластических процессов половых органов в постменопаузальный период, а данные о частоте и разнообразии субъективных проявлений доброкачественных и злокачественных новообразований органов репродуктивной системы противоречивы. Исходя из актуальности настоящей проблемы, определена цель данного исследования.

Цель исследования: определение структуры, стадии неоплазии, выраженности субъективных проявлений опухолей половых органов в постменопаузальный период.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведен ретроспективный анализ историй болезни 301 больной в постменопаузальный период с различными опухолями органов репродуктивной системы, проходивших обследование в Онкологической клинике Азербайджанского Медицинского Университета.

Средний возраст больных составил 61,6±0,4 года. Длительность постменопаузального периода была в среднем 11,0±0,6 года.

У женщин с опухолями репродуктивных органов в постменопаузе, включенных в ретроспективное исследование, отмечали высокую частоту:

- гипертонической болезни (17,5%),
- ожирения (12,2%),
- варикозного расширения вен нижних конечностей (7,9%),
- ишемической болезни сердца (5,3%),
- заболеваний нервной системы (6,6%),
- артроза/артрита (6,6%),
- перенесенных детских инфекционных заболеваний (13,6%),
- заболеваний мочевыделительной системы (5,3%).

Частота заболеваний щитовидной железы составила 4,2%, сахарного диабета – 3,8%. Следует отметить также высокую частоту оперативных вмешательств – 6,9%.

Изучение частоты гинекологических заболеваний у женщин с опухолями половых органов в постменопаузальный период позволило установить высокую частоту:

Таблица 4

Частота субъективных проявлений опухолей половых органов в постменопаузальный период

Жалобы	Абс. число	%
Боль внизу живота	136	13,9
Кровянистые выделения	171	17,5
Кровотечение	84	8,6
Увеличение объема живота	54	5,5
Недержание мочи	71	7,3
Чувство тяжести в животе	24	2,5
Затруднение дыхания	31	3,2
Избыточное оволосение	98	10,0
Нарушение дефекации	44	4,5
Диспареуния	32	3,3
Одышка	96	9,8
Учащенное сердцебиение	112	11,5
Болезненность и нагрубание грудных желез	23	2,4

Примечание. За 100% принято общее количество субъективных ощущений.

процесса. В 9,4% опухоль была ограничена 1 яичником (I стадия) и только в 6,3% было установлено наличие отдаленных метастазов – IV стадия опухолевого процесса.

Результаты исследования стадий рака эндометрия представлены в табл. 3.

Как видно из табл. 3, в 60% случаев рак эндометрия определяли на I стадии развития, когда опухоль располагалась в пределах эндометрия либо инвазировалась в миометрии <1/2 толщины. В 26,2% случаев отмечали инвазию опухолевого процесса в более 1/2 толщины миометрия. В 9,2% случаев рак эндометрия диагностировали во II стадии, когда имелось прорастание опухоли в сторону шейки матки. В единичных случаях (4,6%) отмечали прорастание серозной оболочки матки и наличие метастазов в тазовых лимфоузлах.

При проведении данного исследования была изучена частота предъявляемых жалоб у женщин с опухолями половых органов в постменопаузальный период. Частота встречаемых субъективных проявлений опухолей репродуктивной системы представлена в табл. 4.

Как видно из табл. 4, у больных с различными опухолями половых органов в постменопаузальный период отмечается высокая частота:

- кровянистых выделений (17,5%),
- боли внизу живота (13,9%),
- учащенного сердцебиения (11,5%),
- кровотечений (8,6%),
- недержания мочи (7,3%),
- избыточного оволосения (10,0%).

Особливості суб'єктивних проявів, стадійності неоплазії статевих органів у постменопаузальний період
М.А. Гарашова

Мета дослідження: визначення структури, стадії, вираженості суб'єктивних проявів пухлинних процесів репродуктивних органів.
Матеріали та методи. Проведений ретроспективний аналіз історій хвороби 301 хворої з пухлинами репродуктивних органів у постменопаузальний період. Середній вік пацієнток становив 61,6±0,4, року. Тривалість постменопаузального періоду коливалась у межах 11,0±0,6 року.

Результати. Установлено, що у 28,9% жінок у період постменопаузи виявляли міому матки, у 29,4% – гіперпластичні процеси ендометрія, у 21,6% – рак ендометрія, у 10,6% – рак яєчників, у 5,6% – доброякісні пухлини яєчників, у 5,6% – рак шийки матки, в 1,7% – саркому матки.

По результатам исследования было установлено, что из 30% больных с опухолями половых органов в постменопаузальный период у 78 (25,6%) женщин субъективные проявления наличия данных опухолей отсутствовали.

ВЫВОДЫ

Таким образом, в результате проведенного исследования у женщин в постменопаузальный период в 28,9% случаев определяется миома матки, в 29,4% – гиперпластические процессы эндометрия, в 21,6% – рак эндометрия, в 10,6% – рак яичников, в 5,6% – доброкачественные опухоли яичников, в 8,6% – рак шейки матки, в 1,7% – саркома матки. Рак у 68,8% больных диагностируют на поздних стадиях опухолевого процесса, с преимущественным выявлением на III стадии (62,5%). В отличие от рака яичников, рак эндометрия в 86,2% случаев диагностируют на I стадии опухолевого процесса. Частота диагностики рака эндометрия на поздних стадиях составила 4,6%.

Изучение субъективных проявлений различных опухолей половых органов показало, что каждая 4-я больная с опухолями органов репродуктивной системы в постменопаузальный период не предъявляла жалоб. Среди субъективных проявлений данных опухолей преобладали кровянистые выделения и кровотечения из половых путей, боль внизу живота, учащенное сердцебиение и избыточное оволосение.

Полученные результаты позволили установить, что постменопаузальный период является периодом высокого риска развития неопластических процессов органов репродуктивной системы.

У 68,8% хворих на рак яєчників діагностували на пізніх стадіях з переважанням виявлення захворювання на III стадії пухлинного процесу (62,5%). Рак ендометрія діагностували у 86,2% жінок на ранніх стадіях пухлинного процесу. Частота діагностики раку ендометрія на пізніх стадіях становить 4,6%.

З клінічних проявів пухлин статевих органів у постменопаузі преvalюють кров'яністі виділення та кровотечі із зовнішніх статевих органів, біль унизу живота, прискорене серцебиття і надмірне оволосіння.

Заключення. Отримані результати дозволили встановити, що постменопаузальний період є періодом високого ризику розвитку неопластичних процесів органів репродуктивної системи.

Ключові слова: пухлини статевих органів, постменопаузальний період, рак ендометрія, рак яєчників, міома матки, саркома матки, гіперплазія ендометрія.

Features of subjective manifestations, staging of neoplasia of the genitals in the postmenopausal period

M.A. Garashova

The objective: to determine the structure, the stage of detecting, the severity of subjective manifestations in the presence of tumor processes of the reproductive organs.

Materials and methods. A retrospective analysis of case histories of 301 patients with tumors of the reproductive organs in the postmenopausal period was carried out. The average age of patients was $61,6 \pm 0,4$ years. The duration of the postmenopausal period ranged from $11,0 \pm 0,6$ years.

Results. It was established that 28,9% of postmenopausal women have uterine fibroids, 29,4% have endometrial hyperplasia, 21,6% have endo-

metrial cancer, 10,6% – ovarian cancer, 5,6% – benign ovarian tumors, 5,6% – cervical cancer, 1,7% of patients have uterine sarcoma.

In 68,8% of patients, ovarian cancer is diagnosed in the late stages with a predominance of disease detection at stage III of the tumor process (62,5%). Endometrial cancer is diagnosed in 86,2% of patients in the early stages of the tumor process. The frequency of diagnosis of endometrial cancer in the later stages is 4,6%.

From the clinical manifestations of genital tumors in postmenopausal, vaginal bloody discharge and/or bleeding, abdominal pain, rapid heartbeat and excessive body hair growth predominate.

Conclusion. The results obtained allowed to establish that the postmenopausal period is a period of high risk for the development of neoplastic processes of the reproductive organs.

Key words: genital tumors, postmenopausal period, endometrial cancer, ovarian cancer, uterine myoma, uterine sarcoma, endometrial hyperplasia.

Сведения об авторе

Гарашова Мина Ариф кызы – Кафедра акушерства и гинекологии 1 Азербайджанского Медицинского Университета, AZ1000, г. Баку, Азербайджан, ул. Х.Шушинского, 24; тел: (+994) 215-49-01. E-mail: minagarashova@mail.ru

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Бочкарева Н.В., Коломиец Л.А., Кондакова И.В., Мунтян А.Б. Оценка риска развития рака эндометрия у больных с гиперпластическими процессами эндометрия и миомой матки в различные возрастные периоды // Журн. «Опухоли женской репродуктивной системы». – 2009. – № 1. – С. 102–107.
2. Давыдов А.И., Крыжановская О.В. Гиперпластические процессы эндометрия: концептуальные вопросы диагностики и лечения // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2009. – Т. 8, № 2. – С. 77–82.
3. Клинышкова Т.В., Фролова Н.Б., Мозговой С.И. Клинико-морфологическое обоснование оптимизации лечения больных с гиперплазией эндометрия // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2010. – № 3. – С. 16–20.
4. Baird D.D., Hill M.C., Schectman J.M., Hollis B.W. Vitamin D and the risk of uterine fibroids // Epidemiology. – 2013. – Vol. 24. – P. 447–453.
5. Bowden W., Skorupski J., Kovanci E., Rajkovic A. Detection of novel copy number variants in uterine leiomyomas using high resolution SNP arrays // Molec. Hum. Reprod. – 2009. – Vol. 15, № 9. – P. 563–568.
6. Brinton L.A., Sakoda L.C., Lissowska J., Sherman M.E., Chatterjee N. Reproductive risk factors for endometrial cancer among Polish women // Br.J.Cancer. – 2007. – № 96. – P. 1450–1456.
7. Hildebrand J.S., Gapstur S.M., Feigelson H.S., Teras L.R. Postmenopausal hormone use and incident ovarian cancer: Associations differ by regimen. // Int.J.Cancer. – 2010. – № 127. – P. 2928–2935.
8. Kho K.A., Lin K., Hechanova M., Richardson D.L. Risk of Occult Uterine Sarcoma in Women Undergoing Hysterectomy for Benign Indications // Am.J.Obstet.Gynecol. – 2016. – Vol. 127, № 3. – P. 468–473.
9. Laughlin S.K., Schroeder J.C., Baird D.D. New directions in the epidemiology of uterine fibroids // Seminars in Reproductive Medicine. – 2010. – Vol. 28, № 3. – P. 204–217.
10. Lieng M., Qvigstad E., Sandvik L et al. / Hysteroscopic resection of symptomatic and asymptomatic endometrial polyps // J.Minim Invasive Gynecol. – 2007, vfr-Apr, 14 (2), p. 189–94.
11. Lu L., Risch H., Irwin M.L., Mayne S.T. Long-term overweight and weight gain in early adulthood in association with risk of endometrial cancer // Int.J.Cancer. – 2011. – № 129. – P. 1237–1243.
12. Ma X., Zhao L.G., Sun J.W., Yang Y. Association between breastfeeding and risk of endometrial cancer: a meta-analysis of epidemiological studies // Eur.J.Cancer.Prev. – 2015.
13. Pennant M.E., Mehta R., Moody P., Hackett G., Prentice A. Premenopausal abnormal uterine bleeding and risk of endometrial cancer // BJOG. – 2017. – Vol. 124. – P. 404–411.
14. Saldana T.M., Moshesh M., Barid D.D. Self-reported family history of leiomyoma: not a reliable marker of high risk // Annals of Epidemiology. – 2013. – Vol. 23, № 5. – P. 286–290.
15. Wu A.H., Pearce C.L., Tseng C.C., Templeman C. Markers of inflammation and risk of ovarian cancer in Los Angeles County // Int.J.Cancer. – 2009. – № 124. – P. 1409–1415.

Статья поступила в редакцию 05.04.2019

Порушення менструальної функції у жінок із дифузною дисплазією грудних залоз

Ю.П. Вдовиченко, С.Є. Гладенко

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

Дифузні доброякісні дисплазії грудних залоз (ГЗ) – одна з частих патологій, з якими майже щоденно стикаються практикуючі лікарі. Вивчаючи механізми розвитку патологічних гінекологічних станів, дослідники дійшли висновку про існування патогенетичного зв'язку між циклічними змінами у репродуктивній системі і фізіологічними процесами, що відбуваються у ГЗ. Це дає можливість припустити високу ймовірність виникнення патологічних змін у ГЗ при різних гінекологічних захворюваннях, які розвиваються у результаті порушень гіпоталамо-гіпофізарно-яєчникової системи. Загальне залучення і єдність реакції органів репродуктивної системи на гормональний дисбаланс – головна передумова ризику розвитку доброякісних гіперпластичних і злоякісних процесів.

Актуальність вивчення репродуктивного здоров'я пацієнток з дисгормональною незапальною патологією статевих органів зумовлена неухильним збільшенням частки даної патології за останні роки у структурі гінекологічної захворюваності, омолодженням контингенту хворих, відсутністю єдиного алгоритму реабілітаційних заходів. З одного боку, ефективне лікування, що зменшує симптоматику, гарантує якість життя, з іншого – мастопатія є фактором ризику розвитку у подальшому злоякісної пухлини. Тому своєчасна корекція дисплазії може розглядатись як варіант первинної профілактики раку ГЗ. Вибір адекватної тактики ведення подібних пацієнтів із існуючого різноманіття лікарських форм – запорука успіху лікування.

Ключові слова: грудні залози, міома матки, дисгормональні захворювання грудних залоз, мастопатія, дифузна дисплазія, фіброзно-кістозна хвороба, гестагени, фітотерапія, трансдермальні гестагени.

Репродуктивна функція є найважливішим інтегральним показником здоров'я жінки, визначає якість її життя і потомства, а відповідно й здоров'я та якість життя нації [1]. Збереження та відновлення репродуктивного здоров'я жінки – важливе медичне та державне завдання з урахуванням сучасної демографічної ситуації в Україні, вирішення якого визначає можливості відтворення та збереження здорового генофонду [2, 3]. В умовах економічної нестабільності, зниження народжуваності та високого рівня загальної смертності проблеми охорони здоров'я набувають особливого значення [4].

Репродуктивна система жінки – найбільш динамічний біологічний об'єкт, який надзвичайно чутливо реагує на несприятливі зовнішні і внутрішні чинники появою нових адаптаційних реакцій, що набувають за певних умов властивостей патологічного процесу [5]. Спеціальні дослідження свідчать, що 40–60% жінок в активному репродуктивному віці страждають на гінекологічні захворювання, проте далеко не всі звертаються до лікаря по допомогу [6, 7].

Дисгормональні порушення – одна з поширених функціональних патологій репродуктивної системи у жінок різного віку, високу частоту яких пов'язують з погіршенням екологічних умов, прискоренням темпу життя сучасного суспільства, посиленням агресивності середовища існування

людини, необхідністю пристосування до підвищених інтелектуальних та психологічних навантажень, зі змінами режиму харчування, праці та відпочинку, хронічним стресом, а також змінами репродуктивної поведінки жінки [8]. Усе це призводить до погіршення роботи механізмів адаптації і зумовлює розвиток дисгормональних процесів у репродуктивній системі, які проявляються порушеннями менструального циклу (МЦ), безплідністю, невиношуванням вагітності, розвитком лейоміоми матки, ендометріозу, хронічного тазового болю, патологією грудних залоз (ГЗ) тощо [9–11]. Медична гострота проблеми дисгормональної патології визначається широким спектром клінічних проявів та тяжкістю наслідків захворювань, несвоєчасна діагностика та корекція яких призводять до того, що через первинні функціональні порушення у репродуктивній системі відбуваються стійкі органічні зміни з подальшою втратою або погіршенням фертильності, тривалою втратою працездатності або навіть інвалідизацією жінок репродуктивного віку [12].

У жіночому організмі ГЗ, так само, як матка, шийка матки, піхва і труби, є органами-мішенями, на які впливають гонадотропні і стероїдні гормони. Установлено прямий та/або непряний вплив таких гормонів, як прогестерон, естрадіол, пролактин, лютеїнізуючий (ЛГ), фолікулостимулювальний (ФСГ), соматотропний (СТГ) гормони, а також гормони щитоподібної залози (тироксин, трийодтиронін), кортизол, інсулін, андрогени, мелатонін та ін. [12]. Циклічні процеси, що відбуваються у ГЗ протягом МЦ, тісно пов'язані з нейроендокринними змінами на всіх рівнях гіпоталамо-гіпофізарно-яєчникової та наднирковозалозної систем [13]. Завдяки такому широкому спектру гормональних впливів ГЗ має високу схильність до розвитку різних патологічних дисгормональних процесів – мастопатій (синоніми: дисгормональні захворювання ГЗ – ДЗГЗ, фіброзно-кістозна хвороба – ФКХ), які можуть слугувати чинником ризику розвитку раку грудної залози (РГЗ) [14].

РГЗ – найбільш поширений тип раку і найчастіша причина смерті від нього серед жінок у всьому світі [14]. Рівень захворюваності на РГЗ в Україні у 2018 р. становив 61,2 випадки на 100 тис. жіночого населення. За даними Національного канцер-реєстру України, щорічний приріст цієї онкопатології перевищує 2%. Так, у 2018 р. в Україні зареєстровано 14 653 нових випадки захворювання, а загальна кількість померлих жінок від РГЗ становила 6235 осіб [3]. Разом зі зростанням захворюваності на РГЗ останніми десятиліттями все частіше його діагностують у молодих жінок. Установлено, що 37% хворих на РГЗ – особи репродуктивного віку [3].

Слід акцентувати увагу на тому, що стан ГЗ пов'язаний зі станом усього організму, саме тому загальне здоров'я, як у психічному, так і у соматичному аспекті, є запорукою збереження здорової ГЗ до глибокої старості. Зміни як гормональних, так і метаболічних співвідношень відбуваються задовго до виникнення морфологічного субстрату хвороби – пухлини. Позаяк порушення поділу та диференціації клітин в організмі можуть виникати внаслідок змін гормональних регуляторних механізмів, то перешкоджати формуванню

пухлини можуть як імунні, так і неімунні ефекторні механізми [12]. Деякі фахівці вважають мастопатію тим клінічним дзеркалом, у якому відображаються всі нейроендокринні та метаболічні негаразди жіночого організму. І саме від ступеня вираженості цих негараздів залежить форма захворювання ГЗ та можливість її прогресування і переходу у злоякісну стадію [15].

Маніфестація дисгормональних порушень переважно відбувається в активному репродуктивному віці, поштовхом до яких можуть бути субклінічні порушення ще з періоду статевого дозрівання [9, 12]. У структурі гінекологічної патології, за даними різних авторів, у підлітків на першому місці знаходяться порушення МЦ, які становлять майже 60% від усіх дисгормональних розладів і спочатку мають функціональний характер та пов'язані з дисбалансом гіпоталамо-гіпофізарно-яєчникової системи [7, 8, 13]. Несвоєчасна діагностика, як і неадекватна корекція цих функціональних змін у період становлення репродуктивної системи, призводять до переходу в стійку органічну патологію [12].

Найбільш частим наслідком дисгормональних порушень є порушення процесів повноцінної овуляції, що так само є підґрунтям ендокринних форм безплідності і невиношування вагітності незалежно від причин, які зумовили первинні злами репродуктивної системи [10]. Ановуляція стає причиною аномальних маткових кровотеч, а у 40% випадків – олігоменореї або аменореї [13]. Недостатність лютеїнової фази (НЛФ) діагностують у кожній другій пацієнтки з безплідністю на тлі регулярних менструацій [10]. Серед причин прогестеронової недостатності слід зазначити:

- порушення на рівні гіпоталамо-гіпофізарної регуляції,
- гіперпролактинемію,
- захворювання щитоподібної залози (гіпотиреоз, аутоімунний тиреоїдит),
- гіперандрогенію,
- первинну недостатність гонад (спадкову або набуту),
- запальні захворювання жіночих статевих органів,
- інтенсивні фізичні навантаження у поєднанні з низькокалорійною дієтою,
- психогенні і невrogenні розлади,
- дефіцит вітаміну D,
- ожиріння тощо.

Хронічний стрес і супутні йому вторинний імунodefіцит і розлади адаптації значно погіршують прогноз гінекологічних дисгормональних захворювань у зв'язку з підвищенням ризику розвитку гормонозалежної пухлинної патології і метаболічних порушень [16, 17].

Вивчаючи механізми розвитку патологічних гінекологічних станів, дослідники наголошують на існуванні їхнього патогенетичного зв'язку. Фізіологічні процеси, що відбуваються у ГЗ, тісно пов'язані із циклічними змінами у репродуктивній системі. Це дає можливість припустити високу ймовірність виникнення патологічних змін у ГЗ при різних гінекологічних захворюваннях, які розвиваються у результаті порушень гіпоталамо-гіпофізарно-яєчникової системи [12, 17, 18]. Загальне залучення і єдність реакції органів репродуктивної системи на гормональний дисбаланс – головна передумова ризику розвитку доброякісних гіперпластичних і злоякісних процесів [9, 17].

Доброякісні зміни ГЗ належать до найбільш поширених захворювань у жінок різних вікових груп. У 76–97,8% жінок репродуктивного віку з нейроендокринними гінекологічними захворюваннями виявлена патологічна перебудова ГЗ [18, 19]. У жінок, які мають нерегулярний МЦ (переважно за типом олігоменореї), ураження ГЗ відзначають у 64,5% випадків; при гінекологічних захворюваннях, які супроводжуються дисфункціональними матковими кровотечами, – у 57,6%; при вторинній аменореї – у 43,6%; серед жінок зі склерокістозним

ураженням яєчників – у 25%; у хворих на ендометріоз – у 76,7%, а у хворих з доброякісними пухлинами яєчників – у 69% випадків [20].

На сьогодні у всьому світі відзначається невпинний ріст захворювань жіночої сфери, які умовно можна поділити на дисгормональні, запальні і пухлинні. Серед дисгормональних захворювань часто спостерігаються доброякісні поєднані проліферативні процеси. Особливе місце серед них посідає дует міоми матки і ГЗ. Дані різних досліджень свідчать про те, що внаслідок дефіциту прогестерону відбувається морфофункціональна перебудова і матки, і ГЗ [19, 21–23]. Якщо у матці ці процеси супроводжуються гіперплазією ендометрія, то у ГЗ – набряком і гіпертрофією внутрішньочасточкової сполучної тканини, а надмірна проліферація епітелію проток, яка призводить до їхньої обструкції, при збереженій секретії в альвеолах спричинює збільшення і розвиток кістозних порожнин [24, 25].

У жінок репродуктивного віку, у яких діагностовано міому матки, патологічні зміни у ГЗ виявляють у 82% випадків, через це міому матки можна розглядати як маркер ризику розвитку патології ГЗ, включаючи рак [11]. У жінок з міомою матки патологію ГЗ виявляють у 92% випадків (у тому числі дифузну фіброзно-кістозну мастопатію – у 66%, фіброаденому – у 8%, рак ГЗ – у 18%) [24, 25].

Слід зазначити, що вирішальна роль у розвитку захворювань ГЗ сьогодні належить прогестерон-дефіцитним станам, за яких надмірний рівень естрогенів спричинює проліферацію тканин ГЗ і порушення рецепторного апарату [17, 20].

Клінічна практика підтверджує той факт, що більшість хворих з гінекологічними, а особливо – з дисгормональними розладами, страждають на ті чи інші захворювання ГЗ. При цьому до найбільшої групи ризику тяжкої патології ГЗ входять жінки з гіперпластичними процесами статевих органів [26]. Ізолюваних захворювань ГЗ взагалі не існує: їх діагностують у 76–80,8% гінекологічних хворих, і навпаки – гінекологічна захворюваність цього контингенту становить 115%, тобто на кожну жінку із захворюваннями ГЗ припадає більше одного гінекологічного діагнозу [27].

Іншим важливим патогенетичним ланцюгом, що впливає на розвиток доброякісної проліферації міометрія і залозистого епітелію ГЗ, є зміна концентрації пролактину, який бере участь у регуляції гіпоталамо-гіпофізарних взаємодій, хоча його роль у розвитку доброякісної дифузної проліферації дотепер до кінця не вивчена [28]. З одного боку, ріст вмісту пролактину у сироватці крові є маркером центральних гіпоталамо-гіпофізарних порушень у системі регуляції репродуктивної функції, але з іншого – його надмірна концентрація має прямий стимулювальний ефект на проліферативні процеси у периферійних органах-мішенях. На сьогодні немає єдиної моделі патогенетичної терапії, яка дозволила б надати рекомендації практикуючому лікарю щодо вибору раціональних медикаментозних комплексів, а також адекватної тривалості терапії. Безсумнівно, лікування повинно бути комплексним, довготривалим, урахувати гормональні, метаболічні особливості пацієнтки, її вік і супутню патологію [29].

Аналізуючи фактори ризику розвитку ДЗГЗ у жінок із гінекологічними захворюваннями, було встановлено, що до груп ризику з цією патологією насамперед належать жінки, у яких в анамнезі є:

- раннє менархе,
- альгодисменорея,
- зниження частоти народжуваності,
- переривання першої вагітності,
- виконання понад трьох медичних абортів,
- відсутність післяпологової лактації або довготривале годування дитини груддю (більше року),
- наявність екстрагенітальних захворювань – хвороб ор-

ганів травлення, кровообігу, ендокринної і кістково-м'язової систем, сполучної тканини, органів дихання і сечовидільної системи [12, 17, 18, 30].

До дисгормональних дисплазій ГЗ належать її дифузна та локальна (вузлова) форми. До дифузної форми можна зарахувати всі види так званих мастопатій, а до вузлової – доброякісні пухлини. Розподілення дисгормональних дисплазій на дифузну та вузлову має практичне значення: хворих із дифузними формами лікують консервативно, а з вузовими – оперативно [28].

Розрізняють дві основні форми мастопатії: непроліферативну і проліферативну. При непроліферативній формі основні зміни відбуваються у зв'язувальному апараті і сполучнотканинному каркасі ГЗ. Проліферативний процес характеризується збільшенням маси залозистої тканини, на тлі якої з'являються ділянки аденозу, розширюються і розгалужуються протоки ГЗ [28].

При мастопатії спостерігаються дифузні зміни структури однієї чи обох ГЗ. Тканини залози набувають тяжистості, зернистості, втрачають гомогенність. Патологоанатомічним змістом мастопатії є проліферація епітеліальної залозистої тканини з утворенням кіст, аденом; розростання сполучної тканини, внаслідок якого формуються фіброми чи ділянки дифузного фіброзу. Іноді проліферація епітеліальної тканини призводить до утворення внутрішньопротокових папілом. Залежно від переважання тих чи інших процесів мастопатії називають аденоматозними, фіброзними, кістозними, кістофіброзними, аденокістозними тощо [12, 28].

Вузлові форми дисгормональних дисплазій – це доброякісні пухлини (аденоми, фіброми, фіброаденоми, кісти), які розвиваються або у здорової, гомогенної, тканині ГЗ, або утворюються на фоні зернистої чи тяжистої дифузної мастопатії. Така пухлина є щільним вузлом, а кіста має еластичну консистенцію. Відмінною ознакою всіх доброякісних пухлин є різка межа з оточуючою тканиною, рухливість щодо суміжних тканин. Це виявляється при пальпації, під час ультразвукового дослідження, на рентгенограмі ГЗ (мамографія). Вирішальне значення для вибору методу лікування має диференціальна діагностика, під час якої визначають доброякісне чи злоякісне походження пухлинного вузла [31].

Доброякісна мастопатія характеризується порушенням диференціювання епітелію, його атипізмом, порушенням гістоструктури, але без інвазії базальної мембрани і з можливістю зворотного розвитку. Насамперед її виникнення пов'язане з порушенням балансу естрогенів. Дослідженнями стану ГЗ у жінок з явищами гіпер- і гіпоестрогенії доведено значне переважання дифузних і вогнищевих змін при гіперестрогенії. При гіпоестрогенних станах мастопатії, кісти ГЗ діагностують у 5% випадків, гіперплазії – в 7,5%, гіпоплазії – в 45% [17, 19].

Багаторічними дослідженнями щодо захворюваності на ДЗГЗ доведено, що дифузні форми становлять 77,9% від загальної кількості жінок із патологією ГЗ, вузлові – 8%, кісти – 5,6%, фіброаденоми – 3,7%, новоутворення – 4,4% [32]. Діагностика базувалась на огляді, пальпації, маммографії, ультразвуковому обстеженні, пункції вузлових утворень і цитологічному дослідженні пунктату. Завданням акушера-гінеколога є своєчасне виявлення ранніх проявів патології, поглиблене обстеження, взаємодія із суміжними спеціалістами, що зможе забезпечити своєчасне лікування.

При доброякісних гіперпластичних процесах ендометрія у 74,4% випадків виявляють дисгормональні гіперплазії ГЗ зі схильністю до розвитку проліферативних форм і вузлових утворень (злоякісних і доброякісних), формування яких відбувається на тлі абсолютної і відносної гіперестрогенії. При цьому 33,2% змін характеризується гіперплазією залозистого компонента за типом аденозу і залозисто-фіброз-

ної мастопатії, які можна розглядати як типові для цієї генітальної патології [32].

У хворих із синдромом полікістозних яєчників (СПКЯ) на тлі олігоменореї, стійкої ановуляції, підвищеного індексу ЛГ/ФСГ, низької або нормальної секреції естрогенів, низької секреції прогестерону у структурі патологічних змін ГЗ переважають інволютивні (82,1%). У 43% випадків вони поєднуються з помірною мастопатією. Наявність у пацієнток з СПКЯ гіперпластичних процесів матки супроводжується формуванням у ГЗ (53%) аденозу і залозисто-фіброзної мастопатії [7, 11, 28].

У ГЗ хворих на гіперандрогенію у 85% випадків діагностують дисгормональні гіперплазії, які розвиваються з переважанням фіброзного компонента (55%), аденозу і залозисто-фіброзної мастопатії (30%) [32].

Як вже зазначалось, у патогенезі розвитку патології ГЗ особливе місце посідає пролактин. Цей гормон не тільки безпосередньо впливає на розвиток проліферативних процесів у ГЗ, а й збільшує в них кількість рецепторів до естрогенів, підвищує їхню чутливість до найбільш активної фракції естрогенів – естрадіолу, що так само може спричинювати розвиток проліферативних процесів у тканинах залози [17].

Тиреоїдні гормони щитоподібної залози діють на ГЗ безпосередньо або через вплив на рецептори до інших гормонів, зокрема до пролактину. Вважається, що зниження функції щитоподібної залози підвищує ризик розвитку мастопатії більш ніж у 3 рази (30–35% хворих на ДЗГЗ відрізняються порушеннями тиреоїдного статусу) [33].

Печінка виступає як регулятор різних процесів, пов'язаних з метаболізмом гормонів: синтезу холестерину, гормонозв'язувальних білків крові, механізму інактивації естрогенів (виведення з жовчю у формі ефірів з сірчаною і глюкуроною кислотами). У 50–70% жінок з мастопатією виявляють захворювання гепатобіліарної системи, травного тракту (ТТ) [13, 15, 18].

Отже, результати наукових досліджень свідчать про те, що патогенез проліферативних дисплазій в органах репродуктивної системи жінок безпосередньо пов'язаний із гормональним дисбалансом: відносна гіперестрогенія, дефіцит прогестерону, підвищений рівень пролактину. Наслідком цього є морфофункціональна перебудова залозистого і стромального компонентів як у ГЗ, так і в матці.

У щоденній гінекологічній практиці поєднана патологія матки і ГЗ спостерігається доволі часто. Багатьма сучасними дослідженнями виявлений прямий сильний кореляційний зв'язок патології ГЗ з міомою матки (85%), аденоміозом (67%), гіперплазією ендометрія (82%) [34, 35]. Складність ведення таких хворих зумовлена наявністю багаточисленних скарг, особливостями діагностики і необхідністю застосування інвазивних процедур для розпізнавання аденоміозу, підслизової міоми матки і патології ендометрія, особливо на ранніх етапах їхнього розвитку, схильністю до одночасного виникнення значених патологічних станів ендометрія, а також ступенем вираження супутніх екстрагенітальних захворювань, які не дозволяють у достатньому об'ємі використовувати більшість гормональних і антигормональних препаратів.

Первинному клінічному огляду повинен передувати ретельний збір анамнезу пацієнтки. З'ясовується спадкова схильність до дисгормональної патології та РГЗ. Уточнюються скарги: хворобливість, набуття, набряк ГЗ, час їхньої появи, зв'язок з менструальним циклом або його порушеннями. Визначається наявність виділень з сосків, уточнюється час і причина їхньої появи, консистенція, колір, кількість. Гінекологічне обстеження включає: гінекологічний огляд, цитологічне дослідження на атипові клітини, кольпоскопію, дослідження виділень із піхви [36]. Хворі мають потребу у спеціальному обстеженні для уточнення гормональної актив-

ності яєчників, визначення рівня естрогенних впливів і виявлення зв'язку між появою патологічних симптомів і змін менструальної функції [36].

Під час об'єктивного обстеження відзначають симетрію ГЗ, наявність пухлиноподібних утворень, асиметричне втягнення сосків, рубцевих змін, шкірних втягнень, папілом, родимих плям на шкірі ГЗ. Ступінь розвитку ГЗ визначається за шкалою Tanner [12]. Мануальне дослідження включає в себе спочатку поверхневу, а потім глибоку пальпацію ГЗ. Визначається консистенція ГЗ, її симетричність, наявність ущільнень і їхній характер. Особливу увагу слід приділяти наявності вузлових утворень: розмір, щільність, однорідність, кількість, рухливість, зв'язок з підлеглими тканинами, шкірою. Перевіряється можливість зміщення шкіри та утворення шкірної складки над зоною вузла, визначається симптом «лимонної кірки» і фіксація шкіри навіть на обмеженій ділянці. Відзначають будь-які шкірні зміни у зоні утворення та регіональних відділах. Обов'язковим є обстеження аксиллярної зони з метою виявлення збільшених лімфатичних вузлів. Жінкам у віці 20–40 років рекомендується один раз на два роки проходити огляд і мануальне обстеження, а в разі потреби лікар може призначити додаткове [36].

Серед інструментальних методів дослідження поширені ультразвуковий (УЗД ГЗ) і рентгенологічний (мамографія). Згідно з Наказом МОЗ України від 30.06.2015 р. № 396, жінкам до 35 років не призначають маммографію (якщо для цього немає підстав), можна використовувати УЗД; за наявності у сімейному анамнезі РГЗ маммографію рекомендують проводити, починаючи з 35-річного віку, 1 раз на 1–2 роки (регулярно обстежуючи груди самостійно та у кабінеті лікаря); у віковому діапазоні 35–40 років усім жінкам одноразово проводять первинну маммографію для визначення структури тканини ГЗ; у віці 40–49 років пропонують проводити маммографію залежно від показань; у віці 50–69 років маммографію проводять 1 раз на 2 роки, ураховуючи результати попередніх обстежень, самообстежень та клінічних обстежень ГЗ [36]. До призначення терапії ФКХ чи гінекологічної патології, особливо гормональними препаратами, стан ГЗ повинен бути уточнений.

Єдність патогенезу процесів в органах-мішенях (матка і ГЗ) зумовлює пошук терапевтичних методів, які впливають на механізми, що запускають розвиток патологічного процесу. Тому лікування і профілактика поєднаних дисгормональних порушень повинні бути комплексними, включати немедикаментозну, медикаментозну негормональну і гормональну терапію [21, 29]. Крім того, зважаючи на особливості патогенезу і клінічної симптоматики, підхід до лікування таких пацієнток повинний бути індивідуальним після визначення клінічної форми, тяжкості перебігу і тривалості захворювання з урахуванням віку хворої, фази МЦ та наявності екстрагенітальних захворювань.

При консервативному лікуванні поєднаних патологій статевих органів і ГЗ, що ґрунтується на розумінні етіопатогенезу захворювання, в основі якого – гормональний дисбаланс, слід визначити стан гормональноактивних та гормональнозалежних органів. По-перше, треба дослідити статеві органи. Якщо виявлено патологію яєчників чи матки, то лікувальну програму спрямовують на корекцію генітального апарату. Лікування дисгормональних захворювань ГЗ проводять з урахуванням співвідношення між естрогенами та прогестинами, адже при збільшенні кількості естрогенів переважають проліферативні процеси в епітеліальній залозистій тканині, які зумовлюють розвиток аденом і кіст, а домінування прогестинів стимулює розростання сполучної тканини, призводить до розвитку фіброзу.

Відомо про залежність між функціональною активністю щитоподібної залози і естрогенутворювальною функцією яєчників, яка пригнічується при гіпертиреозі. Гормони щитоподібної залози зменшують також активність кори надниркових

залоз. Тому виявлення патології щитоподібної залози також визначає програму терапії. Об'єктом лікування хворих на фіброзну мастопатію на тлі гіпертиреозу має бути щитоподібна залоза. Важливого значення також набуває функціональний стан печінки, який у багатьох пацієнтів є порушеним.

На думку низки авторів, для попередження розвитку потенційних ускладнень при дисгормональних порушеннях і в якості підстави для проведення коригувального лікування жінкам рекомендується раціональний гігієнічний режим, регулювання дієтичного режиму, включення у раціон овочів, фруктів і вітамінних препаратів для поповнення природного дефіциту вітамінів, показані бальнеологічні та фізичні методи [28, 37].

За літературними даними, які ґрунтуються на клінічних дослідженнях, доведено ефективність застосування рослинних і гомеопатичних препаратів у терапії мастопатії, що особливо важливо при лікуванні хворих із міомою матки [23]. У різних варіантах клінічного перебігу деяких нозологій ефективність фіто- і гомеопатичних препаратів може досягати 40–87% [34].

Висока біологічна активність рослинних лікувальних засобів, що застосовуються для корекції розладів репродуктивної функції, відома давно, однак вивчення механізмів їхнього впливу на організм людини до кінця не завершено. Серед найбільш вивчених лікарських засобів у терапії поєднаних патологій жіночої сфери часто використовують *Vitex agnus-castus* (вітек священний), який чинить допамінергічну дію і знижує патологічний рівень пролактину. Консервативна терапія протягом 3 міс приводить до зниження гіперехогенності залозистого компонента (зменшення набряку тканин), скорочення кількості розширених проток, зменшення нерівності їхніх контурів і кишенькоподібних розширень у них, а також кількості невеликих кіст. Такі ефекти спостерігались у 81,9% пацієнток при фітотерапії та у 76,1% при гормональному лікуванні [38, 39].

Медикаментозна негормональна терапія включає як засоби не діючі, так і діючі на естрогенні рецептори. До медикаментозних засобів, не діючих на естрогенні рецептори, належать модулятори функції центральної і вегетативної нервових систем (психолептики, психоаналептики, центральні симпатолітики, холінолітики, антигістамінні препарати, вітаміни групи В та ін.) та засоби, що підвищують неспецифічну резистентність організму (вітаміни, мікроелементи, ензимні препарати, адаптогени з антиоксидантним ефектом). Для відновлення метаболічних процесів в організмі рекомендовано також застосовувати препарати, що поліпшують функцію печінки, чинять жовчогінну дію.

Нерідко у гінекологів виникають складності під час вирішення питань гормональної терапії гіперпластичних процесів ендометрія, ендометріозу, міоми матки і порушень репродуктивної функції у пацієнток з доброякісними захворюваннями ГЗ, а також під час вибору методу контрацепції [40]. Нині гормональне лікування рекомендується проводити тільки за відсутності повного ефекту від комплексної негормональної терапії з урахуванням факторів ризику розвитку раку, анамнезу, результатів клінічного обстеження, УЗД, маммографії [36]. Разом з оцінкою структурних змін необхідно враховувати наявність метаболічних та ендокринних змін в організмі. Залежно від клінічних проявів захворювання і наявності супутньої патології можуть бути використані: гестагени, агоністи гонадотропінів, пероральні контрацептиви і антиестрогени [20, 28].

Механізм дії гестагенів пов'язаний із пригніченням гіпофізарно-яєчникових зв'язків і зменшенням стимулюючого проліферацію впливу естрогенів на тканини ГЗ. Найчастіше у терапії мастопатій застосовують натуральні або синтетичні гестагени. Останні поділяють на похідні прогестерону або тестостерону (похідні левоноргестрелу або норстероїдів). Шляхи введення і режим використання зазвичай обирають з урахуванням співвідношення ризик/користь у конкретному

клінічному випадку. Препарати системної дії особливо показані у разі поєднання мастопатії з аденоміозом, гіперплазією ендометрія і міомою матки. Класичні лікарські форми – це норетистерон, дидрогестерон, мікронізований прогестерон перорального або інтравагінального застосування, які мають доведений профіль ефективності і безпеки. Жінкам репродуктивного віку для корекції порушень менструальної функції гестагени призначають за схемою комбінованої, або «врівноважувальної», терапії, коли прогестаген використовують у комбінації з естрогеном. Даний метод застосовують з метою запобігання розвитку гіперплазії та раку ендометрія. Комбіновану терапію можна проводити циклами, протягом яких окремі компоненти схеми вживають у певні дні місяця.

Під час вибору гормональних препаратів для лікування порушень менструальної функції у поєднанні з ДЗГЗ слід урахувати можливість появи небажаних побічних впливів. Абсолютними протипоказаннями до застосування гормонотерапії є тяжкі захворювання печінки, ензимопатії, тромбоемболічні захворювання, порушення мозкового кровообігу, наявність в анамнезі раку матки, ГЗ і раку екстрагенітальної локалізації [12, 17, 27].

Вітчизняними і закордонними дослідженнями було доведено значні переваги і високу ефективність трансдермального введення гестагенів під час лікування порушень репродуктивної функції і ГЗ [41, 42]. Для цього застосовують препарат-гель, що містить натуральний прогестерон. Засіб наносять на поверхню грудей, що дозволяє підвищити концентрацію прогестерону у тканинах ГЗ (у 10 разів вище, ніж у крові) і усунути дисбаланс між естрогенами і прогестероном. Спосіб введення дозволяє досягти бажаного ефекту на ГЗ без небажаних системних впливів. Це можна пояснити фармакодинамікою препарату: більша частина прогестерону через шкіру потрапляє до системного кровообігу безпосередньо, деяка кількість затримується у підшкірно-жировій клітковині і вивільняється у системний кровотік поступово. Оптимістичним є той факт, що у разі зовнішнього застосування препарат не піддається дії «першого проходження», що забезпечує більш високу його концентрацію у плазмі крові порівняно з пероральними формами [42].

Отже, лікувальний ефект досягається безпосередньо в органі-мішені, і препарат може призначатися у комбінації з різними видами медикаментозної терапії. Цей факт має вирішальне значення для молодих пацієнток (віком 15–30 років), адже у разі неефективності базової терапії вибір лікування повинен бути максимально обережним.

Адекватно підібране комплексне консервативне лікування дозволяє покращити якість життя 43,4% пацієнток із поєднаними захворюваннями ГЗ і статевих органів, зменшити прогресування і рецидив ДЗГЗ у хворих на міому матки з 36,7 до 15,9% [43]. Таке лікування сприяє усуненню гормонального дисбалансу, звууженню проток у ГЗ, зниженню активності проліферативних процесів, зменшенню утворення сполуч-

нотканинного компонента у ній, уповільнення росту міоми матки і відновлення менструальної функції.

Найбільш важливим під час призначення терапії хворим на мастопатію є індивідуальний підхід з максимальним урахуванням причин захворювання. Вважають, що одночасне лікування гінекологічної патології і ФКХ дає позитивні результати у переважній більшості хворих, особливо з ендокринними порушеннями МЦ. Вибір методу терапії залежить від чітко встановленого діагнозу, що ураховує клінічні прояви ФКХ, дані анамнезу і результати ендокринного, неврологічного та гінекологічного обстежень. Тільки такий комплексний підхід дозволить провести раціональне лікування, що виключає можливість небажаних ускладнень.

Отже, для акушерів-гінекологів є важливим обов'язкове обстеження ГЗ перед призначенням терапії гінекологічних захворювань, уточнення можливих причин патології ГЗ і вибір найбільш раціонального методу лікування. За відсутності запальної гінекологічної патології у жінок з дифузними формами ФКХ, насамперед при циклічному характері масталгії і у поєднанні з порушеннями МЦ, можливе застосування рослинних препаратів, зокрема тих, що містять *Vitex agnus-castus*, як першого етапу терапії даної патології [39].

У веденні пацієнток з ДЗГЗ важливим є узгоджена взаємодія різних спеціалістів. Саме гінеколог разом з онкологом визначають патогенез захворювання у конкретної пацієнтки і розробляють тактику спостереження та лікування. Згідно із сучасними принципами ведення жінок з доброякісними гіперплазіями ГЗ, недостатнім вважається тільки спостереження з періодичним проведенням УЗД та маммографії. Обов'язковим є призначення курсів комплексної патогенетичної терапії для стабілізації гормонального та імунного гомеостазу, нормалізації функції ТТ, стану центральної і вегетативної нервової систем.

Профілактичними заходами щодо появи ДЗГЗ є достатній рівень фізичної активності, переважання у раціоні продуктів з вмістом поліненасичених жирних кислот, морепродуктів, відмова від алкоголю і паління, обмеження кофеїну, шоколаду тощо.

Слід підкреслити, що консервативному лікуванню підлягають лише дифузні форми ФКХ. Хворі з вузловими формами мастопатії спостерігаються у мамологів, адже за доброякісним новоутворенням може ховатись рак, адекватне лікування якого є вкрай складною проблемою, доступною для вирішення тільки спеціалістам. Якщо рак виявлено на ранній стадії, то у 90% випадків він піддається успішному лікуванню [43]. Саме тому потрібна якісна та професійна робота з населенням як лікарів загальної практики, так і вузьких спеціалістів-онкологів, а також пацієнтських організацій. Широке впровадження профілактики дозволяє у багатьох випадках уникнути недуги та знизити захворюваність і смертність від раку.

Актуальність изучения репродуктивного здоровья пациенток с дисгормональной невоспалительной патологией половых органов обусловлена неуклонным увеличением доли данной патологии за последние годы в структуре гинекологической заболеваемости, омоложением контингента больных, отсутствием единого алгоритма реабилитационных мероприятий. С одной стороны, эффективное лечение уменьшает симптоматику, гарантирует качество жизни, с другой – мастопатия является фактором риска развития в дальнейшем злокачественной опухоли. Поэтому своевременная коррекция дисплазии может рассматриваться как вариант первичной профилактики рака ГЖ. Выбор адекватной тактики ведения подобных пациенток из существующего многообразия лекарственных форм – залог успеха лечения.

Ключевые слова: грудные железы, миома матки, дисгормональные заболевания грудных желез, мастопатия, диффузная дисплазия, фиброзно-кистозная болезнь, гестагены, фитотерапия, трансдермальные гестагены.

Нарушения менструальной функции у женщин с диффузной дисплазией грудных желез Ю.П. Вдовиченко, С.Е. Гладенко

Диффузные доброкачественные дисплазии грудных желез (ГЖ) – одна из частых патологий, с которыми почти ежедневно сталкиваются практикующие врачи. Изучая механизмы развития патологических гинекологических состояний, исследователи пришли к выводу о существовании патогенетической связи между циклическими изменениями в репродуктивной системе и физиологическими процессами, происходящими в ГЖ. Это дает возможность предположить высокую вероятность возникновения патологических изменений в ГЖ при различных гинекологических заболеваниях, развивающихся в результате нарушений гипоталамо-гипофизарно-яичниковой системы. Общее вовлечение и единство реакции органов репродуктивной системы на гормональный дисбаланс – главная предпосылка к развитию доброкачественных гиперпластических и злокачественных процессов.

Disturbances menstrual function at women with diffuse dysplasia of mammary glands Yu.P. Vdovichenko, S.E. Gladenko

Diffuse benign dysplasia of the mammary glands is one of the frequent pathologies that practitioners almost daily encounter. Studying the mechanisms of development of pathological gynecological conditions, the researchers concluded that there is a pathogenetic connection between cyclic changes in the reproductive system and the physiological processes occurring in the mammary glands. This makes it possible to assume a high probability of occurrence of pathological changes in the mammary glands in various gynecological diseases, developing as a result of disorders of the hypothalamic-pituitary-ovarian system. The general inhibition and unity of the reaction of the reproductive organs to hormonal imbalance is the main prerequisite for the development of benign hyperplastic and the risk of malignant processes.

The relevance of studying the reproductive health of patients with dyshormonal non-inflammatory pathology of the genital organs is due to the steady increase in the proportion of this pathology in recent years in the structure of gynecological morbidity, the rejuvenation of the patient population, and the lack of a single algorithm for rehabilitation measures. On the one hand, effective treatment reduces symptoms, guarantees quality of life, on the other hand, mastopathy is a risk factor for the development of a malignant tumor in the future. Therefore, timely correction of dysplasia can be considered as a variant of primary prevention of breast cancer. The choice of an adequate tactic to manage such patients from the existing variety of dosage forms is the key to the success of treatment.

Key words: mammary glands, uterine myoma, dyshormonal breast diseases, mastopathy, diffuse dysplasia, fibro-cystic disease, progestogens, phytotherapy, transdermal progestogens.

Сведения об авторах

Вдовиченко Юрий Петрович – Национальная медицинская академия последипломного образования имени П.Л. Шупика, 04112, г. Киев, ул. Дорогожицкая, 9. E-mail: pror-first@nmapo.edu.ua

Гладенко Светлана Евгеньевна – Национальная медицинская академия последипломного образования имени П.Л. Шупика, 04112, г. Киев, ул. Дорогожицкая, 9. E-mail: pror-first@nmapo.edu.ua

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Загальна теорія здоров'я та здоров'я-збереження: колективна монографія, за ред. ЮД Бойчука. 2017. Харків: Вид. Рокко СГ. 488.
2. Дудник СВ, Кошеля ІІ. 2016. Тенденції стану здоров'я населення України. Україна. Здоров'я нації. 4(40):67-77.
3. Щорічна доповідь про стан здоров'я населення, санітарно-епідемічну ситуацію та результати діяльності системи охорони здоров'я України 2017 рік. 2018. МОЗ України. ДУ УІСД МОЗ України. Київ: МВЦ Медінформ: 458.
4. Вероповтєв ПН. 2017. Репродуктивне здоров'я жінчини – одна із важливіших проблем государства. Медичні аспекти здоров'я жінчини. 3:34-46.
5. Шурпак СО, Пирогова ВІ. 2018. Репродуктивне здоров'я і коморбідні стани. Аспекти діагностики, лікування і реабілітації. Львів: Простір-М: 224.
6. Hammad AE. 2016. Women and health security. Wd Hlth Statist. Quart. 49(2):74-7.
7. Вольф М. фон, Шуте П. 2017. Гінекологічна ендокринологія і репродуктивна медицина, пер. с нем. під ред. ЕН Андреевой. М.: МЕДпресс-інформ: 512.
8. Радзинський ВЕ. 2011. Репродуктивне здоров'я: Учеб. посібник. М.: РУДН: 727.
9. Запорожан ВМ та ін. 2013. Акушерство та гінекологія: у 4-х т.: національний підручник. К.: ВСВ Медицина: 1032.
10. Корнацька АГ, Татарчук ТФ, Дубенко ОД. 2017. Безплідність та доброякісні захворювання молочної залози. Київ: 271.
11. Бабаєва НА, Ашрафян ЛА, Антонова ІБ, Алешікова ОІ, Івашіна СВ. 2017. Роль гормональних порушень в канцерогенезі опухолі жінки репродуктивної системи. Акушерство і гінекологія: новості, мнения, обучение. 1:76-82.
12. Рожкова НІ, Бенжон ВК, Каприн АД. 2016. Маммологія: національне керівництво. М.: ГЭОТАР-Медиа: 496.
13. Савельєва ГМ, Сухих ГТ, Серов ВН, Манухин ІБ, Радзинський ВЕ. 2017. Гінекологія: національне керівництво. М.: ГЭОТАР-Медиа: 1008.
14. Tracking Universal Health Coverage: 2017 Global Monitoring Report. 2017. WHO and the International Bank for Reconstruction and Development: 88.
15. Жабченко ІА. 2018. Фіброзно-кістозна хвороба молочних залоз: самостійне захворювання чи віддзеркалення негараздів жіночого організму? Слово о здоров'ї <http://ozdorovie.com.ua/fibroзно-kistochna-hvoroba-molochnih-zaloz-samostiynnezahvoryuvannya-chi-viddzerkalennya-negarazdiv-zhinochogo-organizmu/>
16. Гилязутдинов ІА. 2016. Нейроэндокринная патология в гинекологии и акушерстве: Руководство для врачей. М.: МЕДпресс-информ: 416.
17. Радзинський ВЕ. 2017. Медицина молочных желез и гинекологические болезни. Изд. 2-е, перераб. и доп. М.: StatusPraesens: 345.
18. Подзолкова НМ, Фадеев ІЕ, Полётова ТН, Сумятина ЛВ. 2016. Заболевания молочных желез в гинекологии. М.: ГЭОТАР-Медиа: 80.
19. Татарчук ТФ, Калугина ЛВ. 2013. К вопросу о профилактике и терапии гормонозависимых гиперпролиферативных заболеваний у женщин. Здоровье женщины. 7: 51-7.
20. Резніченко П, Резніченко НЮ, Потебня ВЮ. 2016. Лікування дисгормональних дисплазій грудних залоз. Здоровье женщины. 3(109): 93-102.
21. Шурпак СА. 2018. Оценка эффективности дифференцированной терапии сочетанной дисгормональной патологии репродуктивных органов у женщин фертильного возраста с коморбидными состояниями. Репродуктивное здоровье. Восточная Европа. 8(4): 534-544.
22. Адамьян ЛВ. 2015. Миома матки: диагностика, лечение и реабилитация: клинические рекомендации по ведению больных (проект). М.: 100.
23. Доброхотова ЮЗ, Ибрагимова ДМ, Сапрыкина ЛВ. 2018. Миома матки. М.: ГЭОТАР-Медиа: 96.
24. Yao JP, Hao YZ, Chang Q, Geng CY, Chen Y, Zhao WP, Song Y, Zhou X. 2017. Value of Ultrasonographic Features for Assessing Malignant Potential of Complex Cystic Breast Lesions J Ultrasound Med. 36(4): 699-704.
25. Caraleanu A, Socolov R, Rugina V, Gabia O, Caraleanu DM, Lupascu IA, Socolov D. 2016. Comparisons between the non-proliferative and proliferative therapy in fibrocystic mastosis. Rev Med Chir Soc Med Nat Iasi. 120(2): 321-7.
26. Zafrakas M, Grimbizis G, Timologou A, Tarlatzis BC. 2018. Endometriosis and ovarian cancer risk: a systematic review of epidemiological studies. Front. Surg. 1: 14.
27. Радзинський ВЕ, Ордиянц ІМ, Масленникова МН, Павлова ЕА, Карданова ВВ. 2017. Возможности терапии сочетания миомы матки и доброкачественных дисплазий молочных желез. Репродуктивная эндокринология. 4(36): 86-9.
28. Филиппов ОС. 2008. Доброкачественные заболевания молочных желез. М.: МЕДпресс-информ: 112.
29. Клинические рекомендации Российского общества онкомаммологов по профилактике рака молочной железы, дифференциальной диагностике, лечению предопухолевых и доброкачественных заболеваний молочных желез. 2016. Опухоли женской репродуктивной системы. 3(12): 43-52.
30. Манухин ІБ, Тумилович ЛГ, Геворкян МА, Манухина ЕМ. 2017. Гинекологическая эндокринология: клин. лекции. М.: ГЭОТАР-Медиа: 296.
31. Черенков ВГ, Петров АБ, Тверезовский СА, Строженков ММ. 2014. От патогенеза опухолей молочных желез и гинекологических болезней к практическому решению проблемы. Российский онкологический журнал. 5: 47-51.
32. Шурпак СО. 2018. Оцінка коморбідності в менеджменті пацієнток з дисгормональною доброякісною поєднаною проліферативною патологією репродуктивних органів. Збірник наукових праць Асоціації акушерів-гінекологів України. 1 (36): 67-72.
33. Пирогова ВІ, Шурпак СО, Малачинська МІ. 2016. Доброякісні поєднані дисгормональні проліферативні захворювання органів репродуктивної системи при дисфункції щитоподібної залози. Розробка комплексних лікувально-реабілітаційних заходів. З турботою про жінку. 3(69): 56-60.
34. Howard JW, Jones HW, Wentz AC, Burnett LS. 2017. Novak's textbook of gynecology. Baltimore: Williams & Wilkins: 919.
35. Rosenstock L, Cullen MR, Brodtkin C, Redlich C. 2016. Textbook of Clinical Occupational and Environmental Medicine. 3rd edition. Saunders: 1670.
36. Наказ МОЗ України від 30.06.2015 №396 Про затвердження уніфікованого клінічного протоколу первинної, вторинної (спеціалізованої), третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги «Рак молочної залози».
37. Радзинський ВЕ, Ордиянц ІМ, Масленникова МН, Павлова ЕА. 2012. Молочные железы и гинекологические болезни: от общности патогенетических воззрений к практическим решениям. Возможности оздоровления женщин с сочетанием миомы матки и доброкачественных дисплазий молочных желез. М.: Редакция журнала StatusPraesens: 16.
38. Торшин ІЮ, Громова ОА, Лиманова ОА. 2015. Систематический анализ состава и механизмов молекулярного воздействия стандартизованных экстрактов Vitex Agnus-castus. Трудный пациент. 1-2(13): 19-28.
39. Высоцкая ІВ, Летягин ВП. 2017. Фармакологические эффекты и молекулярные механизмы действия лечебного фитопрепарата на основе Vitex agnus-castus. Опухоли женской репродуктивной системы. 13(1): 14-19.
40. Vessey M, Yeates D. 2017. Oral contraceptives and benign breast disease: an update of findings in a large cohort study. Contraception. 76(6): 418-24.
41. Андреева ЕН, Рожкова НІ. 2016. Эффективность трансдермального геля, содержащего микронизированный прогестерон, в лечении фиброно-кистозной мастопатии. Результаты российского исследования. Акушерство и гинекология. 12: 1-6.
42. Беспалов ВГ, Негусторов ЮФ. 2017. Маммографическая плотность как критерий эффективности лечения мастопатии и снижения риска рака молочной железы. Опухоли женской репродуктивной системы. 13(2): 33-41.
43. Кравченко ДН, Пароконная АА, Нечушкин МІ, Нікітіна ЕА, Жукринова НД. 2018. Рак молочной железы у больных молодого возраста. Особенности прогноза и адьювантной гормонотерапии (обзор литературы). Опухоли женской репродуктивной системы. 14(3): 55-63.

Статья поступила в редакцию 22.04.2019

Прогнозування прееклампсії (Огляд літератури)

Т.Г. Романенко¹, Т.М. Ігнатюк², О.М. Суліменко¹, Н.В. Єсип¹

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

²МЦ «ISIDA-IVF», м. Київ

У статті наведено огляд сучасної літератури щодо прогнозування прееклампсії. Гіпертензивні розлади під час вагітності є однією з основних причин материнської і перинатальної захворюваності і смертності в усьому світі. Прогностична модель – це альтернативна основа для клінічної практики, що дає можливість для прогнозування результатів і прийняття рішень щодо їхнього поліпшення. Наведено прогностичну цінність та специфічність цих моделей для можливого їхнього впровадження у практику. Проведено огляд практичних рекомендацій основних світових профільних організацій щодо використання прогностичних моделей.

Ключові слова: прееклампсія, прогнозування, вагітність, материнська смертність, гіпертензія, біохімічні маркери, доплерометрія судин матково-плацентарного комплексу.

Гіпертензивні розлади стають дедалі більш поширеною проблемою, з якою стикаються жінки усього світу під час вагітності. Згідно з даними Всесвітньої Організації Охорони здоров'я (ВООЗ), у розвинених країнах на частку гіпертензивних ускладнень, які стали причиною материнської смертності, припадає близько 30% випадків. Разом з передчасним відшаруванням плаценти, затримкою росту плода і невиношуванням вагітності прееклампсія належить до «великих акушерських синдромів» (Great Obstetrical Syndromes), пов'язаних з патологією плацентації. Понад 75% материнської смертності припадає на чотири причини: прееклампсія, сепсис, кровотечі і екстрагенітальні захворювання [1–3].

Отже, прееклампсія спільно з інфекційними ускладненнями і акушерськими кровотечами становить «смертельну тріаду», що є основною причиною материнської смерті. Слід відзначити, що прееклампсія залишається однією з основних причин захворюваності новонароджених (640–780‰) та перинаталь-

ної смертності (18–30‰). Крім того, прееклампсія пов'язана зі стресом і подальшою післяпологовою депресією [4–6].

Згідно з ВООЗ, тяжка прееклампсія ускладнює від 2 до 8% всіх вагітностей і в структурі прямих причин материнської смертності (МС), як і раніше, посідає друге місце і становить близько 14%. Та все ж слід зазначити, що означені вище причини материнських втрат, пов'язаних з гіпертензивними розладами, на конгресі FIGO (2018 р.) у Ріо-де-Жанейро представлені як попереджувані, що спонукає медичну спільноту до пошуку ефективних та точних методів прогнозування виникнення цих гіпертензивних розладів, до спектра яких належить прееклампсія [7–9].

На сьогодні в Україні прийнято прогнозувати розвиток прееклампсії на підставі наявності у вагітної тих чи інших клініко-анамнестичних факторів ризику [10]. Західні джерела вважають за доцільне також групувати останні у дві категорії – чинники високого та помірного ризику [11]. Важливість їхнього диференціювання полягає у доцільності призначення ацетилсаліцилової кислоти (АСК) як засобу профілактики за конкретних умов.

У табл. 1 наведені відповідні категорії факторів ризику і тактика лікаря у випадку їхнього виявлення.

Однак ретроспективне оцінювання анамнестичних даних часто ускладнюється відсутністю достовірних записів в амбулаторних картах вагітних, власною необізнаністю жінки щодо наявності чи відсутності у неї тих чи інших медичних проблем та, у більш глобальному плані, недостатнім діагностуванням їх у населення країни в цілому. Також встановлено, що аналіз даних з анамнезу матері дозволив виявити лише 37% жінок з встановленим пізніше раннім маніфестом прееклампсії і 29% з пізнім маніфестом прееклампсії при показнику хибнопозитивних результатів на рівні 5% [12].

Таблиця 1

Фактори ризику розвитку прееклампсії та профілактика розвитку захворювання відповідно до групи ризику [11]

Рівень ризику	Фактори ризику	Рекомендації
Високий	Прееклампсія в анамнезі Багатоплідна вагітність Хронічна артеріальна гіпертензія Цукровий діабет 1-го або 2-го типу Захворювання нирок Аутоімунні захворювання (системний червоний вовчак, антифосфоліпідний синдром)	Рекомендовані низькі дози ацетилсаліцилової кислоти (АСК) за наявності одного чи більше факторів з даної групи
Помірний	Відсутність пологів в анамнезі Ожиріння (індекс маси тіла (ІМТ) >30 кг/м ²) Прееклампсія у близьких родичок (мати або сестра) Соціодемографічні фактори (приналежність до афроамериканців, низький соціально-економічний статус) Вік ≥35 років Окремі дані акушерського анамнезу (низька маса тіла дитини при народженні, малий для гестаційного віку плід при попередній вагітності, несприятливі наслідки попередньої вагітності, тривалий (>10 років) інтервал між вагітностями)	Вирішити питання про призначення низьких доз АСК у випадку наявності ≥2 факторів з даної групи
Низький	Попередня вагітність без ускладнень з терміновими пологами	Не рекомендоване застосування низьких доз АСК

У Великій Британії Національний інститут здоров'я і якості медичної допомоги (National Institute for Health and Clinical Excellence – NICE) встановив критерії оцінки високого ризику розвитку прееклампсії. До факторів високого ризику належать:

- гіпертензія при попередніх вагітностях,
- хронічна патологія нирок,
- аутоімунні захворювання,
- цукровий діабет,
- гіпертонічна хвороба.

До факторів помірного ризику належать:

- перша вагітність,
- вік 40 років і більше,
- інтервал між вагітностями більше 10 років,
- індекс маси тіла при першому візиті 35 кг/м²,
- епізоди прееклампсії у сімейно-му анамнезі [13].

У США, згідно з матеріалами Американського коледжу акушерства і гінекології (ACOG), розгляд медичної історії для оцінювання факторів ризику в даний час – найкращий і єдиний рекомендований скринінговий підхід щодо прееклампсії. Факторами ризику є:

- перша вагітність,
- вік понад 40 років,
- індекс маси тіла 30 кг/м²,
- вагітність, що настала внаслідок допоміжних репродуктивних технологій (ДРТ),

– прееклампсія при попередніх вагітностях,

- наявність прееклампсії у сімейному анамнезі,
- хронічна гіпертензія,
- хронічні захворювання нирок,
- цукровий діабет,
- системний червоний вовчак або тромбоемболія [14].

Згідно з рекомендаціями NICE, всім вагітним групи високого ризику повинні бути призначені низькі дози АСК. Однак ефективність скринінгу по материнським факторам згідно з NICE становить 41% для прееклампсії у терміні 32 тиж, 39% – при прееклампсії у терміні 37 тиж і 34% – у випадках прееклампсії у терміні 37 тиж.

У разі використання скринінгу, рекомендованого ACOG, прееклампсія до 32 тиж визначається у 94%, до 37 тиж – у 90% і при терміні понад 37 тиж – у 89%. Але хибнопозитивні результати становлять 64,2%. Отже, у випадках з рекомендаціями ACOG близько двох-трьох частин популяції класифікують як позитивні під час скринінгу [15].

Орієнтуючись на наявність факторів ризику у першу чергу береться до уваги наявність прееклампсії під час попередніх вагітностей. Однак достеменно відомо, що дане ускладнення може виникнути і без наявності факторів ризику, з одного боку, а з іншого боку – найчастіше це ускладнення розвивається при першій вагітності. Як в даних ситуаціях оцінити індивідуальний ризик для вагітної та не допустити першого епізоду прееклампсії? Крім того, якщо оцінити кількість вагітних, які повинні бути віднесені до групи високого ризику на підставі тільки факторів ризику (за умови досить високої поширеності у першу чергу цукрового діабету та ар-

теріальної гіпертензії), то стає зрозумілим, що багато жінок будуть віднесені до цієї групи високого ризику, але у частини з них прееклампсія не виникне і призначення АСК виявиться необґрунтованим.

Особлива проблема виникає у жінок з наявністю артеріальної гіпертензії до вагітності: як прогнозувати можливе приєднання прееклампсії? Як ефективно провести диференціальну діагностику у разі появи протеїнурії (або її збільшення) після 20 тиж вагітності, за наявності інших клінічних ознак прееклампсії (головний біль, набряки, порушення зору), при зниженні ефективності застосовуваних гіпотензивних препаратів (підвищення артеріального тиску на тлі схеми лікування, яка раніше дозволяла його успішно контролювати)? Тому постає проблема у пошуку інших клініко-лабораторних тестів, які б характеризувалися високою чутливістю та специфічністю, а також мали низьку інших переваг під час скринінгу. При цьому слід зазначити, що зростає значення диференційованого підходу до проблеми прогнозування раннього та пізнього маніфесту прееклампсії. Це пов'язано, у першу чергу, з вдосконаленням розуміння патогенезу цих захворювань, відмінності якого диктують потребу шукати різні клінічні та біохімічні маркери і фактори ризику. Зокрема варіантом ранньої прееклампсії вважають такий випадок захворювання, який розвинувся до 34 тиж вагітності. Ключовим у його розвитку вважають порушення процесів інвазії трофобласта, перебудови спіральних артерій та подальшої ендотеліальної дисфункції на основі дисбалансу біологічно активних речовин [16, 17].

		Істинний діагноз		
		Наявність захворювання	Відсутність захворювання	
Результат тесту	Позитивний	a Істиннопозитивні результати	b Хибнопозитивні результати	a+b
	Негативний	c Хибнонегативні результати	d Істиннонегативні результати	c+d
		a+c	b+d	

$$\text{Чутливість} = \frac{a}{a+c}$$

$$\text{Специфічність} = \frac{d}{d+b}$$

$$\text{Прогностична цінність позитивного результату (PPV)} = \frac{a}{a+b}$$

$$\text{Прогностична цінність негативного результату (NPV)} = \frac{d}{c+d}$$

$$\text{LR+} = \frac{a/(a+c)}{b/(b+d)}$$

$$\text{LR-} = \frac{c/(a+c)}{d/(b+d)}$$

Мал. 1. Параметри визначення прогностичної цінності діагностичних тестів [20]

Таблиця 2

Оцінювання прогностичної цінності тесту на базі аналізу LR+ (Positive likelihoodratio) та LR- (Negative likelihoodratio)

Рівень прогностичної цінності тесту	LR+	LR-
Низький	<5	>0,2
Помірний	5–9,9	0,11–0,1
Високий	≥10	≤0,1

Таблиця 3

Оцінювання прогностичної цінності тесту на базі аналізу площі під ROC-кривою (AUC)

Показник AUC	Рівень діагностичної цінності тесту
0,9–1,0	Excellent / Відмінний
0,8–0,9	Very good / Дуже добрий
0,7–0,8	Good / Добрий
0,6–0,7	Sufficient / Достатній / Задовільний
0,5–0,6	Bad / Низький / Поганий
<0,5	Test not usefull / Тест непридатний

Пізня преєклампсія, тобто та, яка розвинулася з 34 тиж гестації, зазвичай зумовлена наявністю у вагітної метаболічних та гемодинамічних порушень у прихованому стані. Тому тести, які могли б передбачити розвиток більш ранньої форми захворювання, не завжди з такою самою ефективністю можуть спрогнозувати настання пізньої преєклампсії [18, 19]. Окрім того, пошук ідеального тесту неефективний за умови оцінювання одного конкретного фактора – часто він ґрунтується на мультифакторному аналізі, що дозволяє підвищувати специфічність та чутливість тесту, що буде проілюстровано у подальшому описі. На сьогодні існує низка тестів, які з різним ступенем прогностичної точності свідчать про можливість розвитку преєклампсії у перспективі. Серед них є клініко-лабораторні параметри, які отримує лікар первинної ланки у ході спостереження за вагітною та які фіксуються у відповідній документації [10], і специфічні показники, які потребують виконання додаткових лабораторних та інструментальних тестів.

Також досить важливим є оцінювання площі під ROC-кривою (receiver operating characteristic curve – ROC-curve), зі збільшенням якої росте і прогностична цінність тесту [22] (табл. 3).

Клініко-інструментальні параметри

Вимірювання **артеріального тиску (АТ)** є не лише рутинною процедурою у ході спостереження вагітності, а й опцією, необхідною для власне діагностування наявності гіпертензивних розладів у вагітної. Межовий показник 140/90 є визнаним критерієм наявності артеріальної гіпертензії у вагітних та невагітних осіб загальної популяції [23]. Однак зважаючи на його походження саме з не акушерської практики, фахівці визнають, що для популяції молодих здорових вагітних жінок означені цифри можуть виявитися неактуальними [24]. Розвиток ускладнень гестації, які асоційовані з гіпертензивними розладами, трапляються і у жінок зі значеннями параметра, меншими за 140/90. Разом з тим, підвищення АТ з 32-го тижня вагітності може сигналізувати про розвиток преєклампсії навіть за цифр АТ, що не перевищують 140/90 [24]. Це ще раз свідчить про важливість регулярного спостереження за даним показником та ретельності фіксації отриманих результатів у медичній документації [10]. Також відзначають важливість вимірювання не лише систолічного АТ (САТ) і діастолічного АТ (ДАТ), а й обрахунку середнього АТ (СерАТ, MAP – mean arterial pressure) [25]. Однак конкретних порогових значень цього показника, які б свідчили про ризик розвитку преєклампсії, у літературі не наведено. Тим не менше, поєднаний аналіз даних анамнезу (гестаційний вік на момент

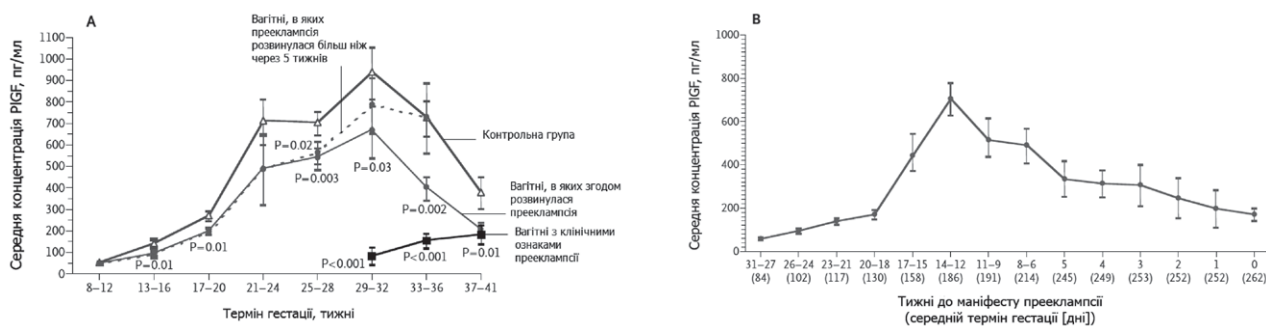
скринінгу, маса тіла та зріст жінки, расова приналежність, тютюнопаління, наявність хронічної гіпертензії, випадків преєклампсії у родині та у власне жінки при попередніх вагітностях) та СерАТ дозволив передбачити розвиток преєклампсії з помірною прогностичною цінністю [26], причому повторний аналіз у період з 20-го до 24-го тижня гестації як доповнення до такого у 11–13 тиж дозволив підвищити показники прогностичної цінності. Інше дослідження свідчило, що вимірювання СерАТ автоматизованим пристроєм дозволило виявити 60% жінок, у яких згодом розвинувся ранній маніфест преєклампсії [27].

І. Cetin зі співавторами у своєму дослідженні встановили, що навіть невеликі зміни АТ є маркером розвитку преєклампсії [28]. Жінки, у яких згодом розвивається преєклампсія, мають більш високі цифри САТ і СерАТ до настання клінічних симптомів преєклампсії [29].

В одному з мета-аналізів 2008 р., який включав понад 60 000 жінок, у тому числі 3300 випадків преєклампсії, констатовано, що СерАТ краще прогнозує преєклампсію у І або ІІ триместрі, ніж САТ або ДАТ [30]. Ще один тест, який рутинно використовується у клінічній практиці лікаря, є визначення **білка у сечі**, причому залежно від стану вагітної, рівня надання допомоги використовують або загальний аналіз сечі, експрес-тести, або ж визначення добової протеїнурії. Особливу увагу слід звернути на впровадження нових показників, а саме оцінювання мікроальбумінурії, яке хоча і показало високий рівень істинно негативних результатів, проте є проблемним у впровадженні у практику [31]. Аналогічно співвідношення альбумін/креатинін у сечі визначалося підвищенням у вагітних, у яких згодом розвинулася преєклампсія, однак у комбінації з іншими методами цей параметр не давав суттєвої переваги щодо прогностичної цінності тесту [12].

Серед інструментальних методів заслуговує на увагу доплерометрія судин матково-плацентарного комплексу. Вважається, що такі параметри, як індекс опору та індекс пульсації маткових артерій, мають важливе прогностичне значення щодо розвитку раннього маніфесту преєклампсії, позаяк незавершена перебудова спіральних артерій зі збереженням їхньої чутливості до вазопресорних речовин є ключовою ланкою патогенезу цього варіанта захворювання [32]. Зокрема, зростання індексу опору ще у 90-х роках минулого століття розглядалося як ймовірний предиктор розвитку поєднаної преєклампсії; чутливість методу була визнана на рівні 78%, специфічність – 45% [33].

Щодо конкретних досліджень у прогнозуванні розвитку преєклампсії, то складність їхнього адекватного оцінювання полягає у використанні різних показників та технік. Разом з



Мал. 2. Концентрація PIGF у сироватці крові у різні терміни гестації у здорових вагітних та тих, у яких з часом розвинулася пreeклampsія (А), і залежно від терміну до манифесту пreeклampsії (В) [50]

тим, більшість погоджується, що діагностична цінність методу є вищою у II триместрі, ніж у I [21]. Наголошується на недоцільності використання даного методу як скринінгового у жінок, які народжують вперше, у першій та ранній періоди II триместра [34]. Ще одним логічним заключенням є те, що метод недостатньо ефективний для прогнозування настання пізнього манифесту пreeклampsії, позаяк патогенез цієї форми відрізняється від такого для раннього манифесту пreeклampsії [35, 36].

Щодо використання методу у II триместрі, то у низці досліджень встановлено, що метод визначення індексу опору маткових судин має чутливість на рівні 26–89% та специфічність на рівні 86–96% [37]. На підставі показників LR+ і LR-, які становили 5,9 та 0,55 відповідно, встановлено, що метод має помірну прогностичну цінність щодо розвитку пreeклampsії. Інший огляд ставить на перше місце за параметрами прогностичної цінності визначення індексу пульсації разом з оцінюванням наявності так званого діастолічного нотчингу («віймки» на кривій діастолічного кровотоку), які дозволяють отримати тест з рівнем специфічності 98–99% [38].

В одному з останніх мета-аналізів встановлено, що виявлення величини індексу пульсації вище 90 перцентилів дозволяє встановити 59% випадків пreeклampsії [39]. Однак у цьому самому мета-аналізі відзначається, що проведення даного дослідження як скринінгового у II триместрі не вплинуло на рівень розвитку ускладнень для матері та плода, у тому числі перинатальних втрат. Тим не менше, використання доплерометричного дослідження фетоплацентарного кровотоку у поєднанні з оцінюванням показників АТ та індексу маси тіла жінки дозволяє покращити показники прогностичної цінності такого тестування [40].

Інша комбінація прогностичних маркерів – даних анамнезу (віку, маси тіла, паритету, виявлення пreeклampsії при попередніх вагітностях, передчасних пологів, наявності цукрового діабету та хронічної артеріальної гіпертензії) та показників САТ, ДАТ, СерАТ та індексу пульсації у початковому дослідженні демонструвала високу прогностичну цінність [41], однак перевірене дослідження виявило таку на рівні помірної [42]. Також використання цього методу у поєднанні з аналізом анамнезу пацієнтки дозволило з більш високою ефективністю прогнозувати настання пізнього манифесту пreeклampsії, хоча такий показник прогностичної цінності методу, як AUC, становив усього 0,66 за умов комбінування методів та 0,6 при ізольованому використанні доплерометрії (див. табл. 3).

В одну з прогностичних моделей попри дані щодо переважання ефективності доплерометрії у II триместрі все таки залучено цей показник до оцінювання для раннього прогнозування розвитку пreeклampsії. Вона включала дані анамнезу (наявність хронічної гіпертензії, пreeклampsії в анамнезі, передіснуючого цукрового діабету, індексу маси тіла ≥ 30 кг/м²), наявність білатерального діастолічного нотчингу при доп-

плерометрії кровотоку системи мати–плацента–плід, рівнів медіани (MoM) PAPP-A <10-го центиля та характеризувалася помірною прогностичною цінністю як під час первинного аналізу, так і під час перевірного дослідження [43]. Однак використана у дослідженні модель перевірного оцінювання викликає певні перестороги щодо правильності інтерпретування результатів [21]. Це ще раз доводить, що подальше вивчення теми та використання моделей оцінювання різних показників дозволить з максимальною ефективністю передбачати виникнення несприятливих станів під час вагітності.

Використання серологічних біомаркерів для прогнозування розвитку пreeклampsії

Існує низка ймовірних серологічних маркерів прогнозування настання пreeклampsії. Більшість з них продукуються клітинами трофобласта і забезпечують його інвазію та адекватну перебудову судинного русла матки [44]. Ангіогенез є ключовим процесом формування плацентарної васкулярної системи. Ангіогенні фактори і їхні рецептори є важливими регуляторами розвитку кровоносної системи плаценти [45]. Основними факторами процесу ангіогенезу є VEGF і PIGF. Добре вивченими сироватковими маркерами пreeклampsії є судинно-ендотеліальний фактор росту (VEGF) і плацентарний фактор росту (PlGF), а також їхні антагоністи – розчинна fms-тирозинкіназа-1 (sFlt-1) і розчинний ендоглін (sEng) [46–48].

Фактор росту плаценти (PlGF, PGF) – білок, що належить до родини факторів росту ендотелію і відіграє важливу роль в ангіогенезі [49]. Нормальна динаміка показника PlGF під час вагітності полягає у його поступовому зростанні протягом I та II триместрів з піковими показниками у 29–32 тиж і з подальшим його зниженням, тоді як у жінок з пreeклampsією він знижується. У ході досліджень було достовірно встановлено, що у разі вагітності, ускладненої пreeклampsією, рівень PlGF значно знижений щодо рівня для відповідного гестаційного віку. І найголовніше – таке зниження відзначається вже з I триместра, що дозволяє використовувати рівень PlGF у якості прогностичного маркера I триместра стосовно розвитку раннього пreeклampsії. Крім того, дослідження, присвячені оцінюванню рівня даного маркера, продемонстрували, що він має тенденцію до зниження за наявності у плода трисомії по 21-й хромосомі (мал. 2) [50–54].

Зрозуміло, що зниження його концентрації є логічним відображенням ендотеліальних порушень у системі циркуляції мати–плацента–плід [55]. Однак у низці проведених досліджень даного біомаркера визначено, що сам він має низьку прогностичну цінність [56].

Зокрема, проспективне когортне дослідження із залученням 722 жінок виявило низьку прогностичну цінність даного методу з рівнями чутливості 82%, специфічності – 65%, значеннями LR+, що становить 2,36, та LR- – 0,28 [55]. Ця група вчених також встановила характерну особливість щодо більш

вагомого прогностичного значення показника у II триместрі порівняно з I триместром за аналогією до доплерометричного дослідження [57]. Разом з тим, зменшення концентрації PlGF з високою чутливістю дозволяло визначити жінок з категорії ризику щодо розвитку пreeклампсії у терміні гестації до 35 тиж, яким у випадку розвитку захворювання буде показане термінове розродження протягом 14 днів. Пороговим значенням показника було обрано його рівень ≤ 100 пг/мл (< 5 центиля), однак зазначалося, що обрахунки у подальшому дозволять провести стратифікацію ризику залежно від різних рівнів концентрації біомаркера та відповідно проводити різну тактику ведення таких жінок [58]. Однак існують і дослідження, в яких використання даного маркера у I триместрі у комбінації з іншими методами дозволяє досягнути досить високої прогностичної цінності [50, 54, 59–62]. Також цікавим є припущення про більшу прогностичну ефективність маркера при використанні у популяції жінок із надмірною масою тіла та ожирінням, що відкриває нові можливі аспекти для дослідження даного питання [63].

Зокрема актуальним є поєднаний аналіз зміни концентрації **PGF** та **sFlt-1** – розчинної fms-подібної тирозинкінази-1. sFlt-1 є коротким фрагментом мембранозв'язаного Flt-1 білка, який циркулює у сироватці, є антиангіогенним фактором, що зв'язується з VEGF і PlGF і нейтралізує їхню активність, інактивуючи їх [64]. У низці досліджень показано зв'язок між збільшенням сироваткової концентрації sFlt-1 і розвитком пreeклампсії [46–48, 50, 65]. На відміну від жінок з нормальним перебігом вагітності, сироватковий рівень sFlt-1 починає зростати за 5 тиж до появи перших симптомів пreeклампсії і, у подальшому, прогресивно росте [66, 67]. Рівень sFlt-1 прямо корелює з тяжкістю захворювання, розвитком протеїнурії і гіпертензії. Це нахвилювало науковців на думку, що ранній аналіз даного показника дозволить передбачити розвиток цього ускладнення вагітності. Однак відмінність у концентрації даного фактора у крові жінок, у яких розвинулася пreeклампсія, та жінок з неускладненою вагітністю виявлена лише з 20-го тижня вагітності [68], хоча існує також дослідження, яке свідчить про наявність відмінностей у більш ранні терміни [69]. Тим не менше, вважається, що зростання концентрації даної речовини присутнє за 11–9 тиж до маніфесту пreeклампсії з особливо значущим зростанням за 5 тиж до маніфесту [50]. ACOG же наполягає на цифрі у 5 тиж, зазначаючи, що це є обмеженням використання тесту самостійно для профілактики пreeклампсії [11].

Один з мета-аналізів демонстрував дані щодо чутливості та специфічності визначення sFlt-1 на рівні 72% (обидва параметри) [70]. Також зазначалося, що сама лише зміна концентрації даного білка не має необхідних задовільних властивостей стосовно скринінгового тесту у терміні вагітності 19–25 тиж, що суттєво обмежує можливості його використання у якості раннього предиктора розвитку пreeклампсії [71]. Тому на особливу увагу заслуговує саме зміна **співвідношення sFlt-1/PGF**. У крові вагітних спостерігається значне підвищення концентрації sFlt-1 одночасно зі зниженням PlGF [72].

Один з нещодавніх мета-аналізів публікує результати огляду 20 досліджень: оцінювання співвідношення дозволяє передбачити пreeклампсію з чутливістю методу на рівні 0,78, специфічністю – 0,84, при показнику хибнонегативних результатів на рівні 22% та хибнопозитивних – 16%. Показник AUC становив 0,88 (див. табл. 3) [73], причому діагностична цінність була максимальною для раннього маніфесту пreeклампсії – менше 34 тиж (AUC=0,98). Попри те, що автори відзначають помірну прогностичну цінність тесту, його параметри є кращими порівняно з ізольованим використанням кожного з біомаркерів [70]. В іншому дослідженні зазначалося, що прогностична цінність даного тесту з пороговим значенням співвідношення у 70 становила:

чутливості – 78,1%, специфічності – 94% [74]. Також дане співвідношення дозволяє стратифікувати ризик розвитку ускладнень у жінок з передбачуваною пreeклампсією: ті, у кого даний показник вище 85, протягом двох тижнів від маніфесту частіше стикатимуться з такими ускладненнями, як поліорганні ураження, передчасні пологи, малий для гестаційного віку плід, потреба у перебуванні новонародженого у відділенні інтенсивної терапії. Разом з тим, при рівні співвідношення менше 85 розвиток даних ускладнень є менш ймовірним, навіть попри встановлення діагнозу пreeклампсії (у даному випадку її часто характеризують як «неангіогенна пreeклампсія») [75, 76]. Окрім того, означене співвідношення може бути корисним для прогнозування маніфесту пreeклампсії протягом чотирьох тижнів від проведення аналізу, таким чином даючи можливість відсіяти пацієнток з наявними клінічними ознаками, які, однак, не є достатніми для верифікації пreeклампсії [71].

Компанія Рош у період з грудня 2010 р. до січня 2014 р. провела прогнозування у вагітних з підозрою на пreeклампсію за допомогою ангіогенних біомаркерів sFlt-1/PlGF (PROGNOSIS), у якому були отримані докази того, що співвідношення sFlt-1/PlGF може бути використано для прогнозу пreeклампсії. У цьому дослідженні брали участь 30 медичних установ 14 країн світу, були обстежені більше 1270 вагітних. Завдяки даному мультицентровому дослідженню було доведено, що співвідношення sFlt-1/PlGF призначене для використання у якості допомоги у прогнозуванні пreeклампсії у вагітних з підозрою на пreeклампсію у поєднанні з іншими діагностичними та клінічними даними. У цьому випадку вдалося підтвердити діагноз за допомогою визначення sFlt-1/PlGF-індексу. Збільшення sFlt-1/PlGF-індексу у два рази за короткий термін свідчить про тяжкість захворювання і підкреслює правильність рішення про завершення вагітності шляхом кесарева розтину [72, 77]. Дослідження PROGNOSIS серед пацієнток з передбачуваною пreeклампсією встановило, що показник співвідношення sFlt-1/PlGF ≤ 38 мав значну прогностичну цінність щодо виключення розвитку пreeклампсії протягом наступного тижня після аналізу (NPV 99,3%). При цьому рівень співвідношення sFlt-1/PlGF > 38 з достатньою прогностичною цінністю свідчив на користь розвитку пreeклампсії протягом наступних 4 тиж після аналізу (PPV=36,7%) [78].

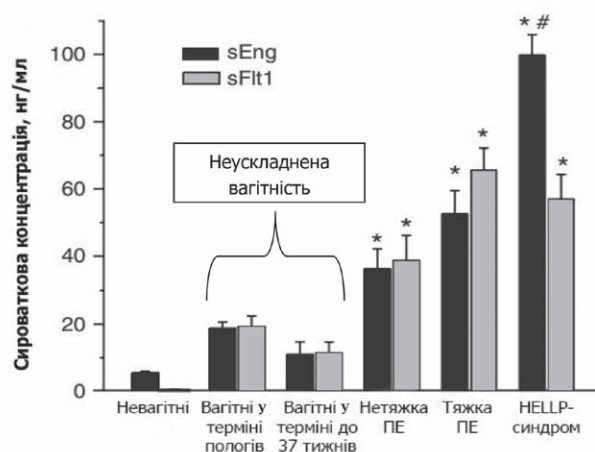
Більш нове дослідження також проілюструвало, що рівень співвідношення менше 38 є хорошим предиктором нерозвитку пreeклампсії протягом щонайменше наступного тижня з показником чутливості у 80,0% (95% CI: 51,9 to 95,7) та специфічності у 78,3% (NPV 99,3%) [79]. Аналогічно у разі показника співвідношення більше 38 протягом наступних чотирьох тижнів передбачити розвиток пreeклампсії вдалося з показником чутливості 66,2% (95% CI: 54,0 to 77,0) та специфічності на рівні 83,1% (PPV=36,7%; 95% CI: 28,4 to 45,7) [79].

В огляді 12-ї Бергмаєрської конференції, проведеної під егідою Міжнародної федерації клінічної хімії (IFCC), представлені дані зміни ангіогенних факторів при пreeклампсії. Виявлено, що на момент виникнення клінічних проявів пreeклампсії рівні sFlt-1 підвищені порівняно з такими у вагітних, які мають нормальний АТ. У жінок, схильних до пreeклампсії, рівні sFlt-1 підвищуються протягом всієї вагітності, але значна відмінність виявляється за 5–6 тиж до виявлення гіпертензії та протеїнурії [72]. Зміни рівнів ангіогенних білків не тільки цінні як тести діагностики пreeклампсії, але вони також дають можливість оцінювати ризик несприятливих наслідків вагітності, пов'язаних з пreeклампсією. Ангіогенні фактори на додаток до ранньої доклінічної діагностики пreeклампсії можуть виявитися корисними у проведенні диференціальної діагностики пreeклампсії з іншими судинними розладами вагітності (гестаційна і хронічна гіпертензія) [72].

Існує думка, що при поєднанні дослідження sFlt-1 і sEng (розчинного ендогліну) з доплером маткових артерій у II триместрі вагітності можна спрогнозувати ранній початок преєклампсії зі 100% чутливістю і 93% специфічністю [80]. Є дані, що сироватковий PlGF на 11–14-у тижнях у поєднанні з пульсативним індексом маткових артерій прогнозує преєклампсію на 90% (з хибним позитивним результатом 10%) [81]. Також важливою особливістю маркерів ангіогенезу є їхня здатність відіфференціювати власне преєклампсію від хронічної гіпертензії, яка з якихось причин не була виявлена раніше, та хронічної хвороби нирок, адже окремі ланки патогенезу даних захворювань, а також клінічні прояви позначених патологій перетинаються [82]. У даному випадку показники маркерів ангіогенезу виступають свого роду «патогенетичними проявами», характерними саме для преєклампсії. Зокрема у когорті вагітних з гіпертензією було виявлено, що рівні sFlt-1, sEng та співвідношення sFlt-1/PlGF суттєво вищі у жінок з поєднаною преєклампсією порівняно з такими у жінок з самостійною хронічною гіпертензією. Аналогічно показники PlGF були суттєво нижчими у жінок з поєднаною преєклампсією, ніж у тих, у кого артеріальна гіпертензія не була пов'язана з аномалією плацентації [83]. Також порівняно з жінками з хронічною хворобою нирок пацієнтки з преєклампсією демонстрували вищі рівні sFlt-1, співвідношення sFlt-1/PlGF, нижчі рівні PlGF [84]. Також корекція балансу проангіогенних та антиангіогенних факторів є можливою точкою впливу на прогрес даного захворювання. Сьогодні проводиться вивчення безпечності та ефективності використання статинів, які здатні збільшувати продукцію PlGF [85, 86].

Ще однією речовиною, значення якої у патогенезі преєклампсії також розглядають з позицій впливу на баланс у системі ангіогенних та антиангіогенних факторів, є **ендоглін** – мембранний глікопротеїн, що є одним зі складових елементів рецептора трансформівного фактора росту- β [87]. Ендоглін є розчинною формою рецептора до TGF- β_1 і TGF- β_2 , також потенційним антиангіогенним фактором, який впливає на зв'язування TGF- β_1 з рецептором, і тим самим знижує продукцію NO, перешкоджає вазодилатації і здатності ендотеліальних клітин формувати капіляри [88]. Даний рецептор експресується найчастіше на поверхні клітин ендотелію та синцитіотрофобласта [89]. При нормальній вагітності сироватковий рівень sEng знижується між II і III триместрами. Однак рівень даного фактора у жінок з преєклампсією в II триместрі зростає [80]. Доведено, що рівень sEng збільшується при розвитку преєклампсії [90, 91], причому він корелює з тяжкістю захворювання і знижується після пологів. Достатньо давно було з'ясовано підвищення концентрації даної речовини у сироватці крові вагітних з преєклампсією порівняно з жінками без ускладненого перебігу вагітності [92]. Окрім того, наводилися дані щодо зростання концентрації його у жінок з більш тяжким рівнем ураження (мал. 3) [92].

Існують суперечливі дані щодо рівня sEng при ранній і пізній преєклампсії. Так, деякі автори не виявляли відмінностей у рівні ендогліну при обох формах преєклампсії, тоді як в інших роботах було продемонстровано його значне збільшення у жінок з ранньою преєклампсією порівняно з пізньою. На думку дослідників, саме поєднання зміни рівнів sEng і sFlt може бути достовірним прогностичним маркером преєклампсії, а саме – щодо формування ранньої преєклампсії з чутливістю 100% і специфічністю близько 95%. Однак дослідження ендогліну як самостійного біомаркера представлені у досить невеликій кількості [70]. Тим не менше отримані дані щодо чутливості та специфічності на рівні 67%. Також слід відзначити, що тривають дослідження стосовно з'ясування власне функції даної сполуки у розвитку каскаду патологічних процесів при преєклампсії. На сьогодні цей показник в основному знайшов своє застосування у визначенні ефектив-



Примітки: * – $p < 0,05$ порівняно з вагітними у терміні до 37 тиж, # – $p < 0,05$ порівняно з випадками тяжкої преєклампсії.

Мал. 3. Різниця сироваткових концентрацій sEng та sFlt-1 у жінок з нормальним та ускладненим перебігом вагітності [92]

ності використання інгібіторів протонної помпи для лікування преєклампсії на етапі як доклінічних, так і подвійно сліпих рандомізованих плацебо-контрольованих досліджень, що є одним з нових напрямків досліджень у даній царині [93–98].

Ще одним біомаркером, роль якого у патогенезі преєклампсії досить тривало обговорюється, є фактор росту ендотелію судин (судинно-ендотеліальний фактор росту – VEGF). Слід зазначити, що це родина білків, які також відповідають за баланс ангіогенних/антиангіогенних сигналів у ході плацентації. VEGF має значення під час фізіологічного росту судин строми ворсин і плаценти за рахунок регуляції інвазивних властивостей цитотрофобласта. Однією з основних функцій VEGF у плаценті на пізніх термінах гестації є забезпечення підвищеної життєздатності клітин ендотелію і стабілізація судинного русла. Н. Celik та співавтори продемонстрували збільшення рівня циркулюючого VEGF при преєклампсії, в той час як S. Masouga та співавтори свідчать про зниження або відсутність змін концентрації VEGF. Слід зазначити, що VEGF стимулює утворення sFlt-1 у плаценті людини за допомогою дії на VEGF-2. Рівень VEGF залежить від рівня sFlt-1 і регулюється за рахунок зворотного зв'язку. Дисрегуляція цього механізму зворотного зв'язку може відігравати роль у патогенезі преєклампсії [99–103]. Однак за аналогією до ендогліну кількість публікацій щодо конкретних перспектив застосування даного показника є також мінімальною [70].

Підтвердженням відсутності адекватних досліджень його прогностичних можливостей є «ігнорування біомаркера» більшістю ключових керуючих документів провідних профільних організацій [104]. Попри це, в одній з нових публікацій наводяться дані про можливий новий ранній предиктор розвитку преєклампсії – співвідношення між pigment epithelium-derived factor (PEDF) та фактором росту ендотелію судин (vascular endothelial growth factor – VEGF) [105]. Однак дане питання потребує подальшого дослідження.

Відносно новий клас речовин, які активно вивчаються з позицій їхнього впливу на розвиток преєклампсії, є матриксні металопротеїнази (ММП – MMP) – клас протеолітичних ферментів, які широко представлені у різних типах тканин різних живих організмів. Сімейство позаклітинних цинкзалежних протеїназ, що гідролізують різні компоненти позаклітинного матриксу. На сьогодні з'являється все більше підтверджень того, що зміна активності MMP призводить до порушення інвазії трофобласта. Вважається, що адекватна інвазія трофобласта та перебудова спіральних артерій реалізуються саме

шляхом продукції матриксних металопротеїназ, і тому зміни їхньої концентрації у сироватці крові вагітних відображають порушення даного процесу, що у майбутньому можуть призвести до розвитку такого ускладнення, як пreeклампсія. Окрім того, саме матриксні металопротеїнази відіграють важливу роль у подальшому розвитку патологічних процесів при пreeклампсії – порушенні чутливості судин до констрикторних агентів та вазоконстрикції загалом, а також у цілому в ушкодженні ендотелію. Це робить їх привабливими біомаркерами для визначення жінок з високим ризиком розвитку пreeклампсії. Установлено, що значну роль у забезпеченні процесів розширення судин при імплантації відіграють зміни рівня експресії MMP у жінок з пreeклампсією порівняно з нормальним перебігом вагітності.

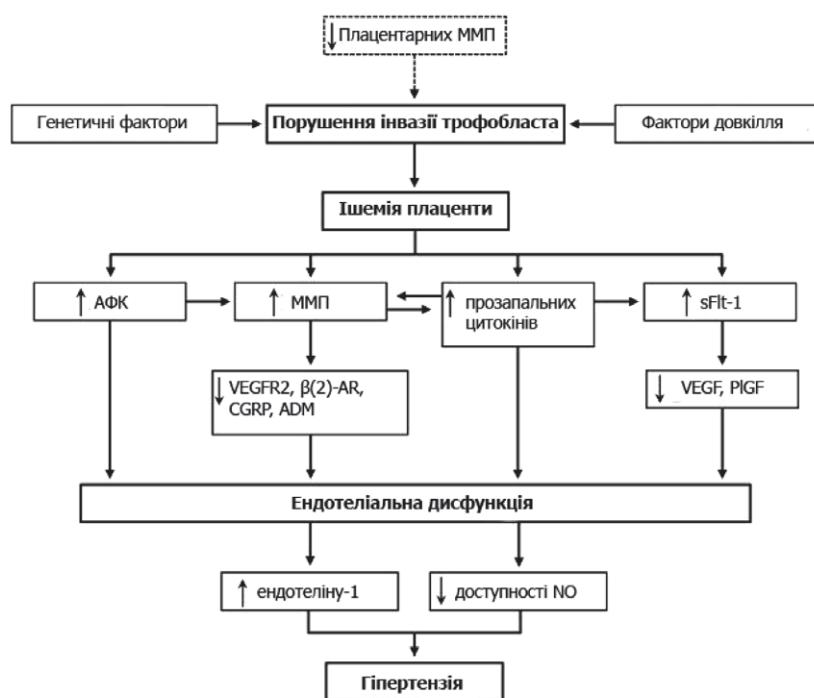
Ці дані підтверджені клінічними дослідженнями, у яких детально продемонстровано циркулюючі рівні MMP і їхні ендогенні інгібітори у жінок з гестаційною гіпертензією. Слід зазначити, що даний клас речовин є досить різноманітним і нараховує 23 сполуки. Особливо важливими у розвитку пreeклампсії вважають саме MMP-2 та MMP-9. Даний факт підтвердили шляхом пригнічення їхньої продукції у піддослідних тварин, що призводило до порушення інвазії трофобласта. Також встановлено, що поліморфізм генів, які відповідають за кодування цих ензимів, асоційований з розвитком пreeклампсії у жінок з відповідними особливостями [106–115].

Разом з тим практичне оцінювання рівнів даних ферментів у сироватці крові жінок зафіксувало неоднозначні результати [116]. Низка досліджень свідчила на користь їхнього зменшення, що співвідносилось з порушеннями процесу інвазії трофобласта, однак окремі результати свідчили про зростання їхньої концентрації, що також логічно можна пояснити участю цих сполук у подальшому розвитку ендотеліальної дисфункції на етапі розвитку власне пreeклампсії (мал. 4) [115].

У літературі є дані, що рівні MMP-2 та MMP-9 у плазмі підвищуються при пreeклампсії [117–119]. Однак інші дослідження продемонстрували зниження концентрації MMP-9 у сироватці крові при пreeклампсії [120]. Та все ж є очевидним, що роль MMP у патогенезі пreeклампсії є безсумнівною.

Дане питання потребує подальшого вивчення, оскільки встановлена асоціація між наявністю певного варіанта гена, що кодує MMP-9, та реактивністю гемодинаміки у відповідь на введення антигіпертензивних препаратів [115], що також може вплинути на тактику ведення таких жінок. Також сьогодні широко вивчається можливість використання неспецифічних інгібіторів MMP для переривання ланки патогенетичних механізмів, що призводять до ендотеліальної дисфункції через пошкоджувальний вплив MMP [121, 122]. Однак залишаються нез'ясованими наслідки такого лікування для матері та плода [115].

Ще один глікопротеїн, який синтезується плацентою та може мати прогностичну цінність, – pregnancy-associated plasma protein A (PAPP-A). На сьогодні добре відомо про його використання як одного з маркерів анеуплоїдій у складі скринінгових програм I триместра вагітності. Також сьогодні він вивчається і з позицій прогнозування пreeклампсії [123, 124]. Установлено, що зниження рівня PAPP-A у сироват-



Мал. 4. Ключові ланки патогенезу пreeклампсії із залученням матриксних металопротеїназ [115]

ці крові вагітних у I триместрі пов'язане з розвитком пreeклампсії. Однак визначення PAPP-A більшою мірою використовується для прогнозування затримки росту плода, ніж для діагностики пreeклампсії [125].

А. Bilagi зі співавторами у дослідженні, що включало 12 592 жінок, встановили, що зміна концентрації PAPP-A є прогностичним фактором для пreeклампсії [126]. Установлено також, що використання цього біомаркера самостійно дозволяє передбачити лише 22% випадків ранньої пreeклампсії за рівня хибнопозитивних результатів у 5%. Тому зрозумілим є можливе його включення у різні мультифакторні аналізи. Зокрема комбінація визначення параметрів кровотоку системи мати-плацента-плід під час доплерографічного дослідження та рівня PAPP-A дозволяє підвищити прогностичну цінність методу – виявити 62,5% пацієнток з пreeклампсією за того самого рівня хибнопозитивних результатів; але при цьому це все ж становить лише 32% виявлених випадків пreeклампсії з різними термінами маніфестації [127]. Помірна прогностична цінність була визначена для методики одночасного оцінювання рівнів біомаркерів PAPP-A, хоріонічного гонадотропіну людини (hCG) у поєднанні з даними анамнезу жінки (наявності хронічної гіпертензії, маси тіла тощо) у I триместрі вагітності [128].

За даними багатьох авторів, материнські сироваткові рівні PlGF і PAPP-A – два найбільш вивчені біохімічні маркери для раннього прогнозування пreeклампсії [12, 54, 127].

На сьогодні Фонд Медицини Плода (Fetal medicine Foundation – FmF) пропонує для підвищення ефективності скринінгової програми оцінювання ризику розвитку пreeклампсії використовувати у I триместрі комплексне оцінювання, що включає не тільки дані про вагітну (маса тіла, етнічна приналежність), наявність клінічних факторів ризику, УЗД-ознак, даних про СерАТ, а й дані про рівень двох біохімічних маркерів: PlGF і давно використовуваного у якості маркера хромосомної патології – рівня плазматичного протеїну А, асоційованого з вагітністю (pregnancy-associated plasma protein A – PAPP-A), які за наявності високого ризику значно знижені

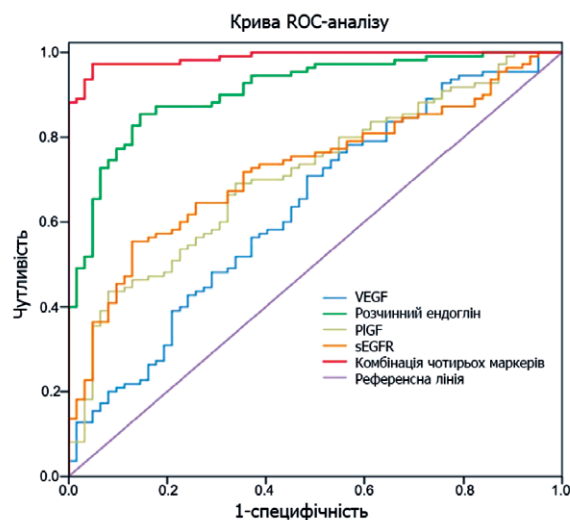
[129]. Зокрема відомо, що бета-субодиниця хоріонічного гонадотропіну людини у динаміці нормальної вагітності наростає з певним темпом у I триместрі з подальшим її зниженням. У жінок, у яких у подальшому розвивається пreeклампсія, динамічні зміни даного показника виглядають інакше – наявне зниження його концентрації у I триместрі з вищими його показниками у II та III триместрах порівняно з такими у жінок з нормальним перебігом вагітності [21]. Тому цей показник також був включений до аналізу у ще одному дослідженні, у якому дані анамнезу жінки у сукупності з оцінкою таких біомаркерів, як PlGF та hCG, дозволили прогнозувати розвиток пreeклампсії з помірною прогностичною цінністю [129–132].

Окрім того, науковці відзначили динаміку змін сироваткової концентрації ще одного біомаркера – плацентарного протеїну-13 (PP-13), який активно бере участь у ремодуляції плаценти. Дані щодо прогностичної здатності PP-13 дуже суперечливі, динаміка є аналогічною до таких змін рівнів показника хоріонічного гонадотропіну при пreeклампсії – не демонструє достатньо значущого зв'язку з ризиком розвитку пreeклампсії. Зокрема його неефективність як скринінгового тесту відзначають й інші науковці у своєму новому дослідженні, які кількома роками раніше виявили здатність тесту у комбінації з доплерометричним дослідженням матково-плацентарного кровотоку виявити ризик розвитку пreeклампсії на рівні 90% за наявності рівня хибнопозитивних результатів 9%. Деякі автори, навпаки, інформують, що за нормального перебігу вагітності рівень PP-13 збільшується, а от низькі сироваткові рівні даного білка у I триместрі вагітності безпосередньо можуть свідчити про розвиток пreeклампсії у подальшому. Рівень PP-13 у I триместрі вагітності може слугувати маркером виникнення тільки ранньої форми пreeклампсії (до 34 тиж). Комбінація методів визначення рівня PP-13 на ранніх етапах вагітності і доплерометричне оцінювання судин матки може бути способом прогнозування тяжкої пreeклампсії [133–137].

Поєднання визначення RAPP-A з доплерометрією маткових артерій і PP-13 відзначено у дослідженні R. Akolekar та співавторів, де вивчали дані параметри на 11–13-у тижнях вагітності у 208 випадках пreeклампсії (у тому числі 48 випадків ранньої пreeклампсії) і 416 випадках контрольної групи [133]. Рівні PP-13 були значно знижені у випадках ранньої, але не пізньої пreeклампсії. При об'єднанні визначення PP-13 з доплером маткових артерій або RAPP-A відзначено незначне поліпшення прогнозу.

Ще в одному дослідженні аналізували інший біомаркер, а саме – гіперглікозильований хоріонічний гонадотропін людини (hCG-h). Відзначено підвищення цієї фракції даного білка у випадках виявлення трофобластичних захворювань, що свідчить про його асоціацію з підвищеною активністю трофобласта. Тому логічним було те, що зниження співвідношення між hCG-h та hCG ілюструвало можливий ризик розвитку пreeклампсії. Було встановлено, що аналіз даного критерію дозволяв передбачити виникнення даного захворювання з чутливістю 56% та специфічністю 90%. Було встановлено, що оцінювання таких показників, як PlGF, RAPP-A та співвідношення між hCG-h та hCG у поєднанні з даними щодо СерАТ у першовагітних дозволило отримати тест, для якого показник прогностичної цінності AUC становив 0,870 для раннього маніфесту пreeклампсії. Тим не менше, самостійна оцінка у II триместрі не мала прогностичної цінності [138–140].

У деяких дослідженнях також було включено до схем оцінювання дезінтегрин та металопротеїну-12 (A Disintegrin And Metalloprotease 12) – мембранний глікопротеїн, який залучений до патогенезу низки захворювань. Зокрема прогностична модель із оцінюванням даних анамнезу, СерАТ, рівнів RAPP-A, ADAM-12 та PlGF характеризувалася діагностичним рівнем 72% для раннього маніфесту пreeклампсії та 49% – для пізнього маніфесту. Більш ранні дослідження з аналі-



Примітки: VEGF – фактор росту ендотелію судин, PlGF – фактор росту плаценти, sEGFR – сироватковий рецептор епідермального фактора росту.

Мал. 5. ROC-аналіз прогностичної цінності використання серологічних біомаркерів розвитку пreeклампсії ($p > 0,05$) [144]

зом лише біомаркерів (PAPP-A, вільної β -субодиниці hCG, PlGF, PP-13 та ADAM-12) дозволило при рівні 10% хибнопозитивних результатів виявити лише 54% випадків раннього розвитку пreeклампсії [141–143].

Отже, у подальшому зростатиме роль поєднаного аналізу низки факторів, що ілюструватиме наступний графік із дослідженням прогностичної цінності ряду біомаркерів окремо та у поєднанні (мал. 5) [144]. Площа під кривою для сумісної оцінки усіх чотирьох показників є максимальною, що свідчить про превалюючу діагностичну цінність саме такої моделі тесту для прогнозування розвитку пreeклампсії. У даному дослідженні також було вперше продемонстровано новий можливий маркер для прогнозування розвитку пreeклампсії – зниження рівнів сироваткового рецептора епідермального фактора росту (sEGFR), що потенційно є новим напрямком досліджень.

У 2016 р. вченими з Гонконгу і Великої Британії була запропонована скринінгова програма щодо пreeклампсії, що включає в себе міні-комбінований тест (материнські фактори, MAP, RAPP-A) і комбінований тест (материнські фактори, СерАТ, пульсаційний індекс маткових артерій, сироватковий плацентарний фактор росту і RAPP-A). Було продемонстровано, що для пreeклампсії у терміні до 37 тиж і всіх випадків пreeклампсії комбінований тест і міні-комбінований тест мають передбачувану цінність 75% і 55%, 60% і 50% відповідно. Значущим обмеженням методу є неможливість постійно використовувати доплерометричне дослідження. Тому результати запропонованого протоколу, на думку авторів, не можуть бути широко застосовані у практиці. Отже, міні-комбінований тест розглядається як альтернативний інструмент скринінгу, що дозволяє використовувати існуючі параметри з мінімальними вимогами для подальшого обстеження за наявності факторів ризику. Автори стверджують, що потенційно корисні нові біомаркери, ідентифіковані у майбутньому, можуть бути легко інтегровані у цей алгоритм [145].

Сучасні можливості прогнозування пізнього маніфесту пreeклампсії

Більшість класифікацій виділяє пізній маніфест пreeклампсії як такий, що розвинувся з 34-го тижня гестації. Попри порівняно менший часовий проміжок, протягом якого

ROC-аналіз прогностичної цінності використання серологічних біомаркерів розвитку пізнього маніфесту преєклампсії [35]

Метод скринінгу	Показник AUC (95 % CI)
Середній показник ІП маткової артерії	0,617 (0,496–0,738)
Сироватковий рівень PlGF	0,599 (0,504–0,689)
Сироватковий рівень sFlt-1	0,532 (0,417–0,646)
Співвідношення sFlt-1/ PlGF	0,597 (0,486–0,690)
Середній показник ІП маткової артерії та PlGF	0,620 (0,508–0,733)
Середній показник ІП маткової артерії та sFlt-1	0,608 (0,484–0,733)
Сироваткові рівні PlGF та sFlt-1	0,636 (0,512–0,760)
Середній показник ІП маткової артерії та співвідношення sFlt-1/ PlGF	0,667 (0,549–0,785)
Середній показник ІП маткової артерії та сироваткових рівнів sFlt-1 та PlGF	0,654 (0,532–0,776)

Примітка. ІП – індекс пульсації.

випадок захворювання реєструють як пізній маніфест, саме даний варіант розвитку преєклампсії превалює чисельно серед вагітних: кількість таких жінок у 7 разів більша порівняно з вагітними із раннім маніфестом преєклампсії (Австралія). І хоча вважається, що пізній варіант захворювання пов'язаний з меншими ризиками щодо життя і здоров'я матері та плода, він все-таки асоційований із 2–3-разовим збільшенням рівнів перинатальних втрат [146–148].

Проблема прогнозування ризику настання пізнього маніфесту преєклампсії пов'язана у першу чергу з тим, що, на відміну від раннього, його можна вважати мультифакторним захворюванням, пов'язаним з різного роду порушеннями материнського організму. Тим не менше, зважаючи на спільні моменти клінічної маніфестації, тобто органних порушень, використання низки діагностичних методів, які досліджувалися для раннього маніфесту, давало обнадійливі результати і щодо пізнього. У першу чергу слід зазначити, що аналіз даних анамнезу матері дозволив виявити 29% жінок з пізнім маніфестом преєклампсії за показника хибнопозитивних результатів на рівні 5%, причому аналогічний результат для раннього маніфесту становив лише 37% [149]. Покращити результативність тестування допомогло використання комбінації діагностичних маркерів, про що йтиме мова далі.

Щодо використання доплерометрії, то попри згадану тенденцію зростання прогностичної цінності аналізу стосовно саме раннього маніфесту преєклампсії порівняно з пізнім, аналогічно до попереднього прикладу використання комбінації методів дозволяє отримати результати з помірною прогностичною цінністю алгоритму. Одним з таких є поєднана оцінка логарифмованого показника індексу пульсації, отриманого на початку III триместра вагітності, разом з даними анамнезу (масою тіла та зростом жінки, расовою приналежністю, паритетом, наявністю хронічної гіпертензії) [150]. Інше дослідження виявило, що використання доплерометрії як самостійно, так і у поєднанні з аналізом анамнезу пацієнтки дозволило прогнозувати настання пізнього маніфесту преєклампсії з досить низькою прогностичною цінністю. Дослідники відзначають, що за таких умов скринінг дозволить виявити лише одну з трьох жінок, у яких розвинується пізній маніфест преєклампсії [39].

Щодо серологічних біомаркерів, то попри їхній очевидний зв'язок з ключовими патогенетичними моментами у розвитку раннього маніфесту преєклампсії, наявні дослідження щодо аналогічних змін їх рівнів за пізнього маніфесту преєклампсії. Зокрема відзначається суттєве зниження рівнів PlGF у жінок з цим варіантом захворювання, що свідчить на користь потреби подальшого дослідження ефективності даних маркерів. Серед таких досліджень слід відзначити проспективне мультицентрове дослідження з участю першороділей, яке встановило, що помірною прогностичною цінністю можна досягнути шляхом поєднаного аналізу показників СерАТ та рівнів PlGF.

Помірна прогностична цінність встановлена і для аналізу індексу пульсації маткових судин разом з багатим на гістидин глікопротеїном (Histidine-rich glycoprotein – HRG), що володіє як ангіогенними, так і антиангіогенними властивостями. Висока прогностична цінність щодо розвитку пізнього маніфесту була досягнута шляхом оцінювання співвідношення sFlt-1/PlGF у III триместрі вагітності. Щодо аналізу комбінацій маркерів, то максимальною ефективністю характеризувалися поєднаний аналіз рівнів PAPP-A та співвідношення sFlt-1/PlGF у II триместрі (DR=87,5% при FPR = 5%) та комбінації рівнів співвідношення sFlt-1/PlGF у II та III триместрах (DR=87,5% при FPR = 10%). Аналіз показників індексу пульсації, СерАТ, рівнів медіани (MoM) PAPP-A та PlGF у I триместрі дозволив виявити 45,6% випадків пізнього маніфесту преєклампсії.

Інше дослідження виявило, що максимальною ефективною моделлю серед використаних включала дані анамнезу, показники СерАТ, доплерометрії (індекс пульсації), рівнів PlGF та sFlt-1 і характеризувалася DR 68,3% та 76,4% при 5% та 10% хибнопозитивних результатів відповідно (AUC: 0,87 [95%CI: 0,84–0,90]) [151–156].

Тим не менше у більш ранньому дослідженні [35] як доплерометричні параметри, так і показники біомаркерів не були прогностично цінними щодо розвитку пізнього маніфесту преєклампсії, про що свідчать наближені до 0,5 показники AUC (табл. 4).

Дослідження маркерів sEng, sFlt-1 та інгібіну А виявило наступні результати: показники чутливості та специфічності для першого із зазначених біомаркерів становили 63% та 57% відповідно, для другого – 64% та 56%. Комбінований аналіз рівнів sEng та інгібіну А дозволив отримати тест із чутливістю на рівні 61%, специфічністю – 61%. Інша прогностична модель із оцінюванням даних анамнезу, СерАТ, рівнів PAPP-A, ADAM-12 та PlGF характеризувалася рівнем виявлення у 49% для пізнього маніфесту (порівняно з 72% для раннього) [157–158].

Отже, на даному етапі не можна говорити про наявність визначеного алгоритму щодо прогнозування пізнього маніфесту преєклампсії. Це питання потребує подальших досліджень, у тому числі щодо патогенезу даного варіанта захворювання.

Позиція ключових профільних організацій щодо питання прогнозування преєклампсії

Опираючись на досвід провідних організацій та товариств [148, 159–163], були розглянуті зміни, які відбулися у директивних документах стосовно прогнозування преєклампсії. Починаючи зі «спільного» у розглянутих настановах, зазначено, що більшість з цих документів містять основний постулат – на сьогодні немає єдиного предиктивного тесту із задовільними прогностичними властивостями. Тим не менше конкретні пропозиції щодо використання певного тесту надаються NICE, яка опублікувала на своєму інтернет-ресурсі відповідне повідомлення [163]. Щоправда, мова йде про встановлення діагнозу у

жінок, у яких підозрюють наявність преєклампсії. При цьому зазначено, що визначати прогноз щодо розвитку преєклампсії можна на підставі поєднання аналізу показників біомаркерів та стандартного клінічного обстеження і подальшого спостереження за станом пацієнтки. Щодо самих біомаркерів, то рекомендовано до використання оцінювання рівня PlGF із застосуванням системи The Triage PlGF test від Alere International та співвідношення sFlt-1/PlGF із застосуванням системи Elecsys immunoassay sFlt-1/PlGF ratio від Roche Diagnostics.

Перший показник регламентовано використовувати у терміні вагітності від 20 тиж до 34 тиж + 6 днів лише з метою виключення діагнозу (тобто діагностичне значення матиме лише виявлення показника на рівні 100 пг/мл та більше, що означатиме малий ризик розвитку преєклампсії, яка вимагатиме розродження у найближчі 14 днів – NPV = 98%). Використання результатів аналізу для підтвердження ймовірності подальшого розвитку преєклампсії, як зазначають дослідники, може призвести до необґрунтовано раннього розродження. Також зазначається, що позитивний тест (рівень PlGF 12 пг/мл та менше) свідчить про наявність патології плаценти, ведення якої на адекватному рівні забезпечується ретельним спостереженням за станом матері та плода згідно з наявними клінічними настановами. І тому доцільність тестування з метою підтвердження діагнозу є сумнівною, а також менш статистично обґрунтованою (PPV=70%).

Згідно з рекомендаціями, аналогічно слід використовувати і другий показник. Термін оптимального тестування також охоплює проміжок від 20 до 34 тиж + 6 днів гестації. При цьому прогностичне значення щодо достовірно низького ризику виникнення преєклампсії у найближчий тиждень від дати тестування матиме виявлення показника на рівні 38 пг/мл та більше (NPV = 99%). Так само не рекомендовано використовувати тест у якості підтверджувального, що пов'язано з низькою статистичною достовірністю такого результату (PPV=39%).

Щодо основного тексту протоколу, присвяченого гіпертензивним розладам під час вагітності, то зазначається, що єдиного тесту, який би дозволив передбачити розвиток преєклампсії у жінок із вперше виявленою гіпертензією під час вагітності, немає. Також відзначається і неефективність наявних біохімічних та гематологічних показників щодо оцінювання можливості прогресування хронічної гіпертензії до розвитку преєклампсії.

ACOG відзначає можливу користь від поєданого використання різних тестів, однак у той самий час зазначає, що жоден з біомаркерів не є затвердженим FDA до використання. Організація рекомендує лише детальне оцінювання анамнезу жінки, позаяк відсутність даних щодо зниження частоти випадків преєклампсії у результаті профілактичних заходів, проведених за результатами інших скринінгових тестів, не дозволяє впровадити на даному етапі їх у клінічну практику [164].

Товариство акушерів-гінекологів Канади (Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada – SOGC) також відзначає [165], що жоден з біомаркерів чи інструментальних тестів (доплерометрія судин матково-плацентарного комплексу) не можуть бути рекомендовані рутинно жінкам категорій як низького, так і підвищеного ризику, доки не буде встановлено їхній вплив на наслідки вагітності. Тим не менше акцентується увага на ранньому виявленні клінічних факторів ризику з більш ретельним спостереженням та додатковим консультуванням таких жінок. Ще одна канадська організація – Асоціація акушерок Онтаріо – відзначає відсутність єдиного клінічного критерію та лабораторного тесту, який би відповідав основним параметрам скринінгового дослідження, і акцентує увагу на потребі подальших досліджень, у тому числі показника PAPP-A, низькі рівні якого повинні викликати підозру щодо можливого розвитку преєклампсії.

Міжнародна спільнота з вивчення гіпертензії вагітних (International Society for the Study of Hypertension in Pregnancy – ISSHP) також наводить перелік факторів високого та менш високого ризику розвитку преєклампсії, серед яких інтервал між вагітностями більше п'яти років та короткий інтервал від початку статевого життя з партнером, що стане батьком дитини, до зачаття [166]. Зазначені також окремі серологічні маркери, але алгоритму щодо їхнього використання, як і рекомендацій щодо них у цілому, не надано. ISSHP резюмує про відсутність клінічно значущої прогностичної моделі щодо розвитку преєклампсії.

Queensland Maternity and Neonatal Clinical Guidelines Program у своїй новій публікації 2015 р. відзначає, що абсолютний ризик розвитку преєклампсії у жінки визначається наявністю чи відсутністю у неї тих чи інших факторів ризику розвитку захворювання, однак конкретного прогностичного алгоритму з включенням як клінічних, так і лабораторних маркерів немає. Використання доплерометрії регламентується лише для оцінювання стану плода.

Директиви ВООЗ (включно з оновленнями 2018 р.) не містять інформації щодо прогнозування розвитку преєклампсії [167].

Товариство акушерської медицини Австралії та Нової Зеландії (Society of Obstetric Medicine of Australia and New Zealand – SOMANZ) у своїх настановах відзначає дослідження, у яких використовували клінічні, біохімічні та інструментальні маркери підвищеного ризику розвитку захворювання, однак стверджує, що часто результати були суперечливими [148]. Також відзначається високий рівень хибнопозитивних результатів, що зумовлює зайву настороженість лікаря та пацієнтки. Особливу проблему вбачають і у неефективності маркерів, які зазвичай використовують для прогнозування раннього маніфесту преєклампсії, щодо пацієнток, у яких розвинеться пізній маніфест захворювання. Тим не менше рекомендованим залишається раннє виявлення клінічних маркерів підвищеного ризику розвитку захворювання, які слід визначити якомога раніше для проведення своєчасної медикаментозної та немедикаментозної профілактики.

Настанови PRECOG [168] також фокусуються на клінічних маркерах, рекомендуючи на базі їхньої оцінки коригувати індивідуальну програму антенатального моніторингу.

Директиви Німецької асоціації акушерства та гінекології (Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe) відзначають наявність досліджень, що продемонстрували високу ефективність поєданого використання клінічних, інструментальних та серологічних маркерів у I триместрі щодо раннього маніфесту преєклампсії, однак не рекомендують їхнє широке впровадження через значний вплив різних факторів, у тому числі і соціоекономічних та етнічних, на їхню ефективність [160]. Також вони відзначають низький рівень їхньої ефективності у прогнозуванні пізнього маніфесту преєклампсії. Щодо обстеження у II триместрі вагітності, то найкращим маркером з рівнем чутливості до 93% вони визнають визначення індексу пульсації окремо або у комбінації з виявленням діастолічного нотчінгу під час доплерометрії. При цьому наводять межове значення даного показника >1,6 (більше 95-го перцентилля), за якого при рівні хибнопозитивних результатів 5% рівень виявлення жінок, у яких у подальшому розвинувся ранній маніфест преєклампсії, становив 78%, а сумарно раннього і пізнього маніфесту захворювання – 42,8%. Окрім того, згадується і зазначене раніше співвідношення sFlt-1 / PlGF як таке, що має прогностичну цінність.

Європейське товариство кардіологів (European Society of Cardiology – ESC) зазначає, що доплерометрія маткових артерій після 20-го тижня гестації дозволяє виявити жінок з високим ризиком розвитку гестаційної гіпертензії, преєклампсії та ЗВУР [162]. Воно також відзначає, що рівень співвідношення зумовлює низький ризик розвитку преєклампсії у пацієнток з сумнівним діагнозом.

Прогнозирование преэклампсии

Т.Г. Романенко, Т.Н. Игнатюк, О.Н. Сулименко, Н.В. Есип

В статье приведен обзор современной литературы по прогнозированию преэклампсии. Гипертензивные расстройства во время беременности являются одной из основных причин материнской и перинатальной заболеваемости и смертности во всем мире. Прогностическая модель – это альтернативная основа для клинической практики, для прогнозирования будущих результатов и принятия решений по их улучшению. Приведены данные относительно прогностической ценности и специфичности этих моделей для возможного их внедрения в практику. Проведен обзор практических рекомендаций основных мировых профильных организаций по использованию прогностических моделей.

Ключевые слова: преэклампсия, прогнозирование, беременность, материнская смертность, гипертензия, биохимические маркеры, доплерометрия сосудов маточно-плацентарного комплекса.

Prediction preeclampsia

T.G. Romanenko, T.M. Ignatyk, O.M. Sulimenko, N.V. Yesyp

One of the main causes of maternal and perinatal morbidity and mortality around the world is hypertensive disorder during pregnancy. After diagnosis of severe preeclampsia it is necessary of accurate risk assessment and management for both the mother and the fetus at different times. The prognostic model is an alternative basis for clinical practice, for predicting patient's future outcomes and for making decisions to improve them. The article presents models based on the using of anamnestic, general clinical examination (blood pressure, proteinuria, dopplerometry of vessels of the fetoplacental complex), serologic biomarkers both independently and in combination with other methods. Also, the predictive value and specificity of these models for their possible introduction into practice are presented. An overview of the practical recommendations of the main world profile organizations on the use of prognostic models.

Key words: preeclampsia, prediction, pregnancy, maternal mortality, hypertension.

Сведения об авторах

Романенко Тамара Григорьевна – Национальная медицинская академия последиplomного образования имени П.Л. Шупика МЗ Украины, 04112, г. Киев, ул. Дорогожицкая, 9; тел.: (067) 721-96-19. E-mail: romanenko.tmr@gmail.com

Игнатюк Татьяна Николаевна – Медицинский центр «ISIDA-IVF», отделение амбулаторной помощи № 2, 04210, г. Киев, ул. Героев Сталинграда, 22

Сулименко Ольга Николаевна – Национальная медицинская академия последиplomного образования имени П.Л. Шупика МЗ Украины, 04112, г. Киев, ул. Дорогожицкая, 9

Есип Наталья Владимировна – Национальная медицинская академия последиplomного образования имени П.Л. Шупика МЗ Украины, 04112, г. Киев, ул. Дорогожицкая, 9

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Ozimek JA, Eddins RM, Greene N, Karagoyozyan D, Pak S, Wong M. Opportunities for improvement in care among women with severe maternal morbidity. Am J Obstet Gynecol. 2016;215:509.e 501–506.
- Angiogenesis-related biomarkers (sFlt-1/PLGF) in the prediction and diagnosis of placental dysfunction: an approach for clinical integration / I. Herraiz [et al.]. // Int. J. Mol. Sci. – 2015. – Vol. 6, N 8. – P. 19009–19026.
- Friedman A.M. Prediction and prevention of ischemic placental disease / A.M. Friedman, K.L. Cleary // Semin. Perinatol. – 2014. – Vol. 38, N 3. – P. 177–182.
- Williams Obstetrics, 24th ed. / F. Cunningham [et al.]. – New-York: McGraw-Hill, 2014.
- Александрова А.А. Геномные и постгеномные маркеры развития плаценты и плода/ А.А. Александрова, Л.В. Гутникова, Е.Г. Деревянчук. – Ростов на/Д: ЮФУ, 2011. – С. 46–48.
- Elective delivery at 340(/)7 to 366(/)7 weeks' gestation and its impact on neonatal outcomes in women with stable mild gestational hypertension / J.R. Barton [et al.]. // Am. J. Obstet. Gynecol. – 2011. – Vol. 204, N 1. – P. 44–45.
- Abalos E., Cuesta C., Carroli G., Qureshi Z., Widmer M., Vogel J., Souza J. Pre-eclampsia, eclampsia and adverse maternal and perinatal outcomes: a secondary analysis of the World Health Organization multicountry survey on maternal and newborn health // BJOG : an international journal of obstetrics and gynecology. – 2014. – № 121. – P. 14–24.
- Scott H., Danel I. Accountability for improving maternal and newborn health // Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology. – 2016. – № 36. – P. 45–56.
- Abstracts of the XXII FIGO World Congress of Gynecology & Obstetrics. Int J Gynaecol Obstet. 2018 Oct;143 Suppl 3:43-991.
- Наказ № 676 МОЗ України від 31.12.2004 р. «Про затвердження клінічних протоколів з акушерської та гінекологічної допомоги в Україні «Гіпертензивні розлади під час вагітності».
- ACOG Committee Opinion No. 743: Low-Dose Aspirin Use During Pregnancy. Obstet Gynecol. 2018 Jul;132(1):e44-e52.
- Poon LC, Kametas NA, Chelemen T, Leal A, Nicolaides KH. Maternal risk factors for hypertensive disorders in pregnancy: a multivariate approach. J Hum Hypertens. 2010 Feb;24(2):104-10.
- National Collaborating Centre for Women's and Children's Health (UK). Hypertension in Pregnancy: The Management of Hypertensive Disorders During Pregnancy. – London: RCOG Press, 2010.
- ACOG. First-trimester risk assessment for early-onset preeclampsia // Obstetrics and Gynecology. – 2015. – Vol. 126. – P. 25–27.
- Multicenters creening for preeclampsia by maternal factors and biomarkers at 11-13 weeks' gestation: comparison to NICE guidelines and ACOG recommendations / O'Gorman [et al.]. // Ultrasound Obstet Gynecol. – 2017. – Vol. 49. – P. 756–760.
- Brown MA, Lindheimer MD, de Swiet M, Van Assche A, Moutquin JM. The classification and diagnosis of the hypertensive disorders of pregnancy: statement from the International Society for the Study of Hypertension in Pregnancy (ISSHP). Hypertens Pregnancy. 2001; 20(1):IX-XIV.
- Gerretsen G, Huisjes HJ, Elema JD. Morphological changes of the spiral arteries in the placental bed in relation to preeclampsia and fetal growth retardation. BJOG 1981; 88: 876– 881.
- Steegers EA, von Dadelszen P, Duvetkot JJ, et al. Pre-eclampsia. Lancet 2010;376(9741):631–44.
- Wikström A-K, Larsson A, Eriksson UJ, Nash P, Nordén Lindeberg S, Olovsson M./ Placental growth factor and soluble FMS-like tyrosine kinase-1 in early-onset and late-onset preeclampsia. Obstet Gynecol. 2007.;109(6):1368–1374.
- Bauman A. The epidemiology of clinical tests. Aust Prescr. 1990;13:62-4.
- The FIGO Textbook of Pregnancy Hypertension: an evidence-based guide to monitoring, prevention and management. Carlisle: The Global Library of Women's Medicine/ Magee LA, (ed.), von Dadelszen P, (ed.), Stones W, (ed.), Mathai M, (ed.). 2016.
- Šimundić AM. Measures of Diagnostic Accuracy: Basic Definitions. EJIFCC. 2009 Jan 20;19(4):203-11.
- ESC Guidelines for the management of cardiovascular diseases during pregnancy. 2018 Sep 7;39(34):3165-3241.
- Cunningham, F. Gary, et al. Williams Obstetrics. 24th edition. New York: McGraw-Hill Education, 2014.
- Gasse C, Côté M, Chaillet N, Giguère Y, Blanchet G, Tétu A, Bujold E. First-trimester mean arterial blood pressure to predict the risk of preeclampsia. Am. J. Obstet. Gynecol. 2017; 216 (1): S544–S545.
- Gallo D, Poon L, Fernandez M, Wright D, Nicolaides K. Prediction of Preeclampsia by Mean Arterial Pressure at 11–13 and 20–24 Weeks' Gestation. Fetal Diagn Ther. 2014;36(1):28–37.
- Gasse C, Boutin A, Côté M, Chaillet N, Bujold E, Demers S. First-trimester mean arterial blood pressure and the risk of preeclampsia: The Great Obstetrical Syndromes (GOS) study. Pregnancy Hypertens. 2018 Apr;12:178-182.
- Angiogenic factors for the prediction of preeclampsia in high-risk women / T.A. Moore Simas [et al.]. // Am. J. Obstet. Gynecol. – 2007. – Vol. 197, N 3. – P. 241–248.
- Association of inflammatory cytokines, lipid peroxidation end products and nitric oxide with the clinical severity and fetal outcome in preeclampsia in Indian women / L.K. Harris [et al.]. // Indian J. Clin. Biochem. – 2014. – Vol. 29, N 2. – P. 139–144.
- Accuracy of mean arterial pressure and blood pressure measurements in

- predicting preeclampsia: Systematic review and meta-analysis / J.S. Crossen [et al.] // *BMJ*. – 2008. – Vol. 336. – P. 1117–1120.
31. Cote A, von Dadelszen P, Moutquin J, Ardiouze J, Magee LA. Microalbuminuria and the Hypertensive Disorders of Pregnancy. *Curr Hypertens Rev* 2010; 6(1):8–19.
32. Hafner E, Metzenbauer M, Stümpflen I, Waldhör T, Philipp K. First trimester placental and myometrial blood perfusion measured by 3D power Doppler in normal and unfavourable outcome pregnancies. *Placenta*. 2010 Sep;31(9):756–63.
33. Caruso A, Caforio L, Testa AC et al. Chronic hypertension in pregnancy: color Doppler investigation of uterine arteries as a predictive test for superimposed preeclampsia and adverse perinatal outcome. *Journal of Perinatal Medicine*. 1996; 24 : (2)141–53.
34. Matevosyan NR. Predictive accuracy of the first trimester Doppler scan: a meta-study. *Wien Med Wochenschr*. 2015 May; 165(9–10):199–209.
35. Crispi F, Llurba E, Domínguez C, Martín-Gallán P, Cabero L, Gratacós E. Predictive value of angiogenic factors and uterine artery Doppler for early- versus late-onset pre-eclampsia and intrauterine growth restriction. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2008 Mar;31(3):303–9.
36. Bolin M, Wikström A, Wiberg-Itzel E, Olsson A, Ringvall M, Sundström-Poromaa I, et al. Prediction of Preeclampsia by Combining Serum Histidine-Rich Glycoprotein and Uterine Artery Doppler. *Am J Hypertens*. 2012;25(12):1305–1310.
37. Papageorgiou AT, Yu CKH, Cicero S, Bower S, Nicolaides KH. Second-trimester uterine artery Doppler screening in unselected populations: a review. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2002;12(2):78–88.
38. Albaiges G, Missfelder-Lobos H, Lees C, Parra M, Nicolaides KH. One-stage screening for pregnancy complications by color Doppler assessment of the uterine arteries at 23 weeks' gestation. *Obstet Gynecol*. 2000 Oct;96(4):559–64.
39. García B, Llurba E, Valle L, Gómez-Roig MD, Juan M, Pérez-Matos C, Fernández M, García-Hernández JA, Alijotas-Reig J, Higuera MT, Calero I, Goya M, Pérez-Hoyos S, Carreras E, Cabero L. Do knowledge of uterine artery resistance in the second trimester and targeted surveillance improve maternal and perinatal outcome? UTOPIA study: a randomized controlled trial. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2016 Jun;47(6):680–9.
40. Kleinrouweler CE, Bossuyt PMM, Thilaganathan B, Vollebregt KC, Arenas Ramirez J, Ohkuchi A, et al. Value of adding second-trimester uterine artery Doppler to patient characteristics in identification of nulliparous women at increased risk for pre-eclampsia: an individual patient data meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2013;42(3):257–267.
41. Caradeux J, Serra R, Nien J, Pérez-Sepulveda A, Schepeler M, Guerra F, et al. First trimester prediction of early onset preeclampsia using demographic, clinical, and sonographic data: a cohort study. 2013 Aug;33(8):732–6.
42. Oliveira N, Magder LS, Blitzer MG, Baschat AA. First-trimester prediction of pre-eclampsia: external validity of algorithms in a prospectively enrolled cohort. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2014;44(3):279–285.
43. Goetinger KR, Tuuli MG, Cahill AG, Macones GA, Odibo AO. Development and validation of a risk factor scoring system for first-trimester prediction of preeclampsia. *Am J Perinatol*. 2014 Dec;31(12):1049–56.
44. Khalil A, Muttukrishna S, Harrington K, Jauniaux E. Effect of antihypertensive therapy with alpha methyl dopa on levels of angiogenic factors in pregnancies with hypertensive disorders. *PLoS One*. 2008 Jul 23;3(7):e2766.
45. Мурашко А.В. Роль факторов роста в развитии плацентарной недостаточности и преэклампсии / А.В. Мурашко, Ш.М. Магомедова // *Архив акушерства и гинекологии им. В.Ф. Снегирева*. – 2015. – Т. 2, № 3. – С. 25–28.
46. Evaluation of placenta growth factor and soluble Fms-like tyrosine kinase 1 receptor levels in mild and severe preeclampsia/ C.J. Robinson. [et al.] // *Am J Obstet Gynecol*. 2006; 195 (1): 255–259.
47. Redman C.W. Placental Stress and Pre-eclampsia: A Revised View / C.W. Redman, I.L. Sargent // *Placenta*. 2009;Suppl A:S.38–42.
48. Robinson C.J. The splice variants of vascular endothelial growth factor (VEGF) and their receptors / C.J Robinson, S.E Stringer // *J Cell Sci*. 2001; Vol. 114; (Pt 5): 853–865.
49. Benton SJ, McCowan LM, Heazell AE, Grynspan D, Hutcheon JA, Senger C, Burke O, Chan Y, Harding JE, Yockell-Lelièvre J, Hu Y, Chappell LC, Griffin MJ, Shennan AH, Magee LA, Gruslin A, von Dadelszen P. Placental growth factor as a marker of fetal growth restriction caused by placental dysfunction. *Placenta*. 2016 Jun;42:1–8.
50. Levine RJ, Maynard SE, Qian C, Lim KH, England LJ, Yu KF, et al. Circulating angiogenic factors and the risk of preeclampsia. *N Engl J Med*. 2004;350: 672–683.
51. Диагностическая значимость определения плацентарного фактора роста и растворимой FMS-подобной тирозинкиназы-1 в качестве маркеров преэклампсии / Т.Ю. Иванец [и др.] // *Проблемы репродукции*. – 2015. – Т. 21, № 4. – С. 129–133.
52. Роль ангиогенных факторов роста в патогенезе преэклампсии и плацентарной недостаточности / О.В. Макаров [и др.] // *Акушерство и гинекология*. – 2014. – № 12. – С. 64–70.
53. Poon L.C., Nicolaides K.H. «Early prediction of preeclampsia.» *Obstetrics and Gynecology International* (2014).
54. Akolekar R., Syngelaki A., Poon L., Wright D., Nicolaides K.H. «Competing risks model in early screening for preeclampsia by biophysical and biochemical markers». *Fetal Diagn Ther*, 33(2013):8–15.
55. Ghosh SK, Raheja S, Tuli A, Raghunandan C, Agarwal S. Can maternal serum placental growth factor estimation in early second trimester predict the occurrence of early onset preeclampsia and/or early onset intrauterine growth restriction? A prospective cohort study. *J Obstet Gynaecol Res*. 2013;39(5): 881–890.
56. Honigberg MC, Cantonwine DE, Thomas AM, Lim KH, Parry SI, McElrath TF. Analysis of changes in maternal circulating angiogenic factors throughout pregnancy for the prediction of preeclampsia. *J Perinatol*. 2016 Mar;36(3):172–7.
57. Ghosh SK, Raheja S, Tuli A, Raghunandan C, Agarwal S. Is serum placental growth factor more effective as a biomarker in predicting early onset preeclampsia in early second trimester than in first trimester of pregnancy? *Arch Gynecol Obstet*. 2013; 287(5):865–873.
58. Chappell LC, Duckworth S, Seed PT, Griffin M, Myers J, Mackillop L, Simpson N, Waugh J, Anumba D, Kenny LC, Redman CW, Shennan AH. Diagnostic accuracy of placental growth factor in women with suspected preeclampsia: a prospective multicenter study. *Circulation*. 2013 Nov 5;128(19):2121–31.
59. Bian Z, Shixia C, Duan T. First-Trimester Maternal Serum Levels of sFLT1, PGF and ADMA Predict Preeclampsia. *PLoS One*. 2015;10(4):e0124684. Published 2015 Apr 23.
60. Kenny LC, Black MA, Poston L, Taylor R, Myers JE, Baker PN, et al. Early pregnancy prediction of preeclampsia in nulliparous women, combining clinical risk and biomarkers: the screening for pregnancy endpoints (SCOPE) international cohort study. *Hypertension*. 2014;64(3):644–52.
61. Crovetto F, Figueras F, Triunfo S, Crispi F, Rodriguez-Sureda V, Dominguez C, et al. First trimester screening for early and late preeclampsia based on maternal characteristics, biophysical parameters, and angiogenic factors. *Prenat Diagn*. 2015;35(2):183–91.
62. Parra-Cordero M, Rodrigo R, Barja P, Bosco C, Rencoret G, Sepúlveda-Martínez A, Quezada S. Prediction of early and late pre-eclampsia from maternal characteristics, uterine artery Doppler and markers of vasculogenesis during first trimester of pregnancy. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2013 May;41(5):538–44.
63. Ghosh SK, Raheja S, Tuli A, Raghunandan C, Agarwal S. Serum placental growth factor as a predictor of early onset preeclampsia in overweight/obese pregnant women. *J Am Soc Hypertens*. 2013 Mar-Apr;7(2):137–48.
64. Hornig C, Barleon B, Ahmed S, Vuorela P, Ahmed A, Weich HA. Release and complex formation of soluble VEGFR-1 from endothelial cells and biological fluids. *Lab Invest*. 2000 Apr;80(4):443–54.
65. Maynard SE, Min JY, Merchan J, et al. Excess placental soluble fms-like tyrosine kinase 1 (sFlt1) may contribute to endothelial dysfunction, hypertension, and proteinuria in preeclampsia. *J Clin Invest*. 2003;111(5):649–58.
66. Maynard S.E. Angiogenic factors and preeclampsia / S.E.Maynard, S.A.Karumanchi // *Semin Nephrol*. 2011; 31(1):33–4.
67. Mutter W.P. Molecular mechanisms of preeclampsia / W.P. Mutter, S.A.Karumanchi // *Microvas Res*. 2008; 75 (1): 1–8.
68. Roberts JM. Preeclampsia: what we know and what we do not know. *Semin Perinatol*. 2000 Feb;24(1):24–8.
69. McKeeman GC, Ardill JE, Caldwell CM, Hunter AJ, McClure N. Soluble vascular endothelial growth factor receptor-1 (sFlt-1) is increased throughout gestation in patients who have preeclampsia develop. *Am J Obstet Gynecol*. 2004;191: 1240–1246.
70. Kleinrouweler CE, Wiegerinck MM, Ris-Stalpers C, Bossuyt PM, van der Post JA, von Dadelszen P, Mol BW, Pajkrt E, EBM CONNECT Collaboration. Accuracy of circulating placental growth factor, vascular endothelial growth factor, soluble fms-like tyrosine kinase 1 and soluble endoglin in the prediction of pre-eclampsia: a systematic review and meta-analysis. *BJOG*. 2012 Jun;119(7):778–87.
71. Ohkuchi A, Hirashima C, Takahashi K, Suzuki H, Matsubara S, Suzuki M. Onset threshold of the plasma levels of soluble fms-like tyrosine kinase 1/placental growth factor ratio for predicting the imminent onset of preeclampsia within 4 weeks after blood sampling at 19–31 weeks of gestation. *Hypertens Res*. 2013 Dec;36(12):1073–80.
72. Аверкиева В.С. Инновационные биомаркеры для диагностики и прогноза преэклампсии / В.С. Аверкиева, М.В. Лисянская // *Лаборатория ЛПУ. Спецвыпуск*. – 2016. – № 8. – С. 20–23.
73. Liu Y, Zhao Y, Yu A, Zhao B, Gao Y, Niu H. Diagnostic accuracy of the soluble Fms-like tyrosine kinase-1/placental growth factor ratio for preeclampsia: a meta-analysis based on 20 studies. *Arch Gynecol Obstet*. 2015;292:507–18.
74. Engels T, Pape J, Schoofs K, Henrich W, Verloren S. Automated measurement of sFlt1, PlGF and sFlt1/PlGF ratio in differential diagnosis of hypertensive pregnancy disorders. *Hypertens Pregnancy*. 2013 Nov;32(4):459–73.
75. Rana S, Powe CE, Salahuddin S, et al.

- Angiogenic factors and the risk of adverse outcomes in women with suspected preeclampsia. *Circulation*. 2012;125:911-9.
76. Rana S, Schnettler WT, Powe C, et al. Clinical characterization and outcomes of preeclampsia with normal angiogenic profile. *Hypertens Pregnancy*. 2013;32:189-201.
77. The sFlt-1/PlGF ratio in different types of hypertensive pregnancy disorders and its prognostic potential in preeclamptic patients / S. Verloren [et al.] // *Am. J. Obstet Gynecol.* – 2012. – Vol. 206, N 1. – P. 58. e1-8.
78. Hund M, Allegranza D, Schoedl M, Dilba P, Verhagen-Kamerbeek W, Stepan H. Multicenter prospective clinical study to evaluate the prediction of short-term outcome in pregnant women with suspected preeclampsia (PROGNOSIS): study protocol. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2014;14:324.
79. Zeisler H, Lurba E, Chantraine F, Vatish M, Staff AC, Sennstrom M, et al. Predictive value of the sFlt-1:PlGF ratio in women with suspected preeclampsia. *N Engl J Med*. 2016;374:13–22.
80. Circulatory soluble endoglin and its predictive value for preeclampsia in second-trimester pregnancies with abnormal uterine perfusion / H. Stepan [et al.] // *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 2008. – Vol. 198, N 2. – P. 175-176.
81. Maternal serum placental growth factor at 11 + 0 to 13 + 6 weeks of gestation in the prediction of preeclampsia / R. Akolekar [et al.] // *Ultrasound Obstet. Gynecol.* – 2008. – Vol. 32, N 6. – P. 732-739.
82. Jim B, Karumanchi SA. Preeclampsia: Pathogenesis, Prevention, and Long-Term Complications. *Semin Nephrol*. 2017 Jul;37(4):386-397.
83. Perni U, Sison C, Sharma V, et al. Angiogenic factors in superimposed preeclampsia: a longitudinal study of women with chronic hypertension during pregnancy. *Hypertension*. 2012; 59: 740-6.
84. Rolfo A, Attini R, Nuzzo AM, et al. Chronic kidney disease may be differentially diagnosed from preeclampsia by serum biomarkers. *Kidney Int*. 2013;83:177-81.
85. Kumasawa K, Ikawa M, Kidoya H, et al. Pravastatin induces placental growth factor (PGF) and ameliorates preeclampsia in a mouse model. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2011;108:1451-5.
86. Costantine MM, Cleary K, and Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development Obstetric-Fetal Pharmacology Research Units Network. Pravastatin for the prevention of preeclampsia in high-risk pregnant women. *Obstet Gynecol*. 2013;121:349-53.
87. Cheifetz S, Bellón T, Calés C, Vera S, Bernabeu C, Massagué J, Letarte M. Endoglin is a component of the transforming growth factor-beta receptor system in human endothelial cells. *J Biol Chem*. 1992 Sep 25;267(27):19027-30.
88. Мурашко Л.Е. Оксид азота в генезе преэклампсии / Л.Е. Мурашко // *Акушерство и гинекология*. – 2009. – № 6. – С. 24–27.
89. Powe CE, Levine RJ, Karumanchi SA. Preeclampsia, a disease of the maternal endothelium: the role of antiangiogenic factors and implications for later cardiovascular disease. *Circulation*. 2011 Jun 21;123(24):2856-69.
90. Comparative gene expression profiling of placentas from patients with severe pre-eclampsia and unexplained fetal growth restriction / H. Nishizawa [et al.] // *Reprod. Biol. Endocrinol.* – 2011. – Vol. 9. – P. 107.
91. Severe preeclampsia-related changes in gene expression at the maternal-fetal interface include sialic acid-binding immunoglobulin-like lectin-6 and papalysin2 / V.D. Winn [et al.] // *Endocrinology*. – 2009. – Vol. 150. – P. 452-462.
92. Venkatesha S, Toporsian M, Lam C, Hanai J, Mammoto T, Kim YM, Bdoelah Y, Lim KH, Yuan HT, Libermann TA, Stillman RE, Roberts D, D'Amore PA, Epstein FH, Sellke FW, Romero R, Sukhatme VP, Letarte M, Karumanchi SA. Soluble endoglin contributes to the pathogenesis of preeclampsia. *Nat Med*. 2006 Jun;12(6):642-9.
93. Поздняков И.М. Уровень лептина, про- и противовоспалительных цитокинов при беременности, осложненной различными формами артериальной гипертензии/И.М. Поздняков, А.В. Ширинская // *Цитокины и воспаление*. – 2015. – Т. 14, № 1. – С. 75–79.
94. Robinson C.J. Soluble endoglin as a second-trimester marker for preeclampsia / C.J. Robinson, D.D. Johnson // *Am. J. Obstet. Gynecol*. 2007; Vol. 197 (2), 174.e1-5.
95. Ngeen NC, Moodley J. Role of angiogenic factors in the pathogenesis and management of pre-eclampsia. *Int J Gynaecol Obstet*. 2018 Apr;141(1):5-13.
96. Cluver CA, Walker SP, Mol BW, Theron GB, Hall DR, Hiscock R, Hannan N, Tong S. Double blind, randomised, placebo-controlled trial to evaluate the efficacy of esomeprazole to treat early onset pre-eclampsia (PIE Trial): a study protocol. *BMJ Open*. 2015 Oct 28;5(10):e008211.
97. Armaly Z, Jadaon JE, Jabbour A, Abassi ZA. Preeclampsia: Novel Mechanisms and Potential Therapeutic Approaches. *Front Physiol*. 2018;9:973.
98. Saleh L, Samantar R, Garrelds IM, van den Meiracker AH, Visser W, Danser AHJ. Low Soluble Fms-Like Tyrosine Kinase-1, Endoglin, and Endothelin-1 Levels in Women With Confirmed or Suspected Preeclampsia Using Proton Pump Inhibitors. *Hypertension*. 2017 Sep;70(3):594-600.
99. Karumanchi SA. Angiogenic Factors in Preeclampsia: From Diagnosis to Therapy. *Hypertension*. 2016 Jun;67(6):1072-9.
100. Характер изменений маркеров ангиогенеза при гестозе / И.С. Сидорова [и др.] // *Журнал Акушерство и гинекология*. – 2009. – № 3. – С. 38.
101. Celik H. Vascular endothelial growth factor and endothelin-1 levels in normal pregnant women and pregnant women with pre-eclampsia / H. Celik, B. Avci, Y. Isik // *J. Obstet. Gynaecol.* – 2013. – Vol. 33. – P. 355-358.
102. Biomarkers of endothelial dysfunction in preeclampsia and neonatal morbidity: a case-control study / S. Masoura [et al.] // *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* – 2014. – Vol. 175. – P. 119-123.
103. Endometrial VEGF induces placental sFLT1 and leads to pregnancy complications / X. Fan [et al.] // *J. Clin. Invest.* – 2014. – Vol. 124. – P. 4941-4952.
104. Gillon TE, Pels A, von Dadelzen P, MacDonell K, Magee LA. Hypertensive disorders of pregnancy: a systematic review of international clinical practice guidelines. *PLoS One*. 2014;9(12):e113715.
105. Zhang YG, Yang HL, Zhang YP, Ma QL, Long Y, Zheng ZX. Pigment epithelium-derived factor/vascular endothelial growth factor ratio for early prediction of preeclampsia: A prospective multicenter study in China. *Pregnancy Hypertens*. 2018 Oct;14:43-48.
106. Wong MK, Shawky SA, Aryasomayajula A, Green MA, Ewart T, Selvanapathy PR, Raha S. Extracellular matrix surface regulates self-assembly of three-dimensional placental trophoblast spheroids. *PLoS One*. 2018 Jun 25;13(6):e0199632.
107. Матриксные металлопротеиназы, их роль в физиологических и патологических процессах (обзор) / Л.Н. Попова, Н.В. Шестернина, Т.В. Замечник, И.А. Фастова // *Вестник новых медицинских технологий*. – 2011. – Т. 18, № 2. – С. 86-89.
108. Low 2-methoxyestradiol levels at the first trimester of pregnancy are associated with the development of preeclampsia / A. Prez-Sepveda [et al.] // *Prenat. Diagn.* – 2012. – Vol. 32, N 11. – P. 1053-1058.
109. Li W, Mata KM, Mazzuca MQ, Khalil RA. Altered matrix metalloproteinase-2 and -9 expression/activity links placental ischemia and anti-angiogenic sFlt-1 to uteroplacental and vascular remodeling and collagen deposition in hypertensive pregnancy. *Biochemical pharmacology*. 2014; 89(3):370–385.
110. Espino Y Sosa S, Flores-Pliego A, Espejel-Núñez A, Medina-Bastidas D, Vadillo-Ortega F, Zaga-Clavellina V, Estrada-Gutiérrez G. New Insights into the Role of Matrix Metalloproteinases in Preeclampsia. *Int J Mol Sci*. 2017 Jul 20;18(7).
111. Овчарова В.С. Молекулярные механизмы этиопатогенеза преэклампсии / В.С. Овчарова // *ЭНИ Забайкальский медицинский вестник*. – 2016. – № 4. – С. 129–134.
112. Bonnans C, Chou J, Werb Z. Remodelling the extracellular matrix in development and disease. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2014 Dec;15(12):786-801.
113. Isaka K, Usuda S, Ito H, Sagawa Y, Nakamura H, Nishi H, Suzuki Y, Li YF, Takayama M. Expression and activity of matrix metalloproteinase 2 and 9 in human trophoblasts. *Placenta*. 2003 Jan;24(1):53-64.
114. Plaks V, Rinkenberger J, Dai J, Flannery M, Sund M, Kanasaki K, Ni W, Kalluri R, Werb Z. Matrix metalloproteinase-9 deficiency phenocopies features of preeclampsia and intrauterine growth restriction. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2013 Jul 2;110(27).
115. Palei AC, Granger JP, Tanus-Santos JE. Matrix metalloproteinases as drug targets in preeclampsia. *Curr Drug Targets*. 2013 Mar;14(3):325-34.
116. Chen J, Khalil RA. Matrix Metalloproteinases in Normal Pregnancy and Preeclampsia. *Prog Mol Biol Transl Sci*. 2017;148:87-165.
117. Association between matrix metalloproteinase (MMP)-2 polymorphisms and MMP-2 levels in hypertensive disorders of pregnancy / A.C. Palei [et al.] // *Exp. Mol. Pathol.* – 2012. – Vol. 92. – P. 217-221.
118. Positive correlations between circulating adiponectin and MMP2 in preeclampsia pregnant / N.M. Eleuterio [et al.] // *Pregnancy Hypertens.* – 2015. – Vol.5. – P. 205-208.
119. Maternal serum levels of neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL), matrix metalloproteinase-9 (MMP-9) and their complex MMP-9/NGAL in pregnancies with preeclampsia and those with a small for gestational age neonate: A longitudinal study / G. Karampas [et al.] // *Prenat. Diagn.* – 2014. – Vol. 34. – P. 726-733.
120. Evaluation of metalloproteinases 2 and 9 and their inhibitors in physiologic and pre-eclamptic pregnancy / M. Montagnana [et al.] // *J. Clin. Lab. Anal.* – 2009. – Vol.23. – P. 88-92.
121. Castro MM, Kandasamy AD, Youssef N, Schulz R. Matrix metalloproteinase inhibitor properties of tetracyclines: therapeutic potential in cardiovascular diseases. *Pharmacol Res*. 2011;64:551–60.
122. Castro MM, Tanus-Santos JE, Gerlach RF. Matrix metalloproteinases: targets for doxycycline to prevent the vascular alterations of hypertension. *Pharmacol Res*. 2011;64:567–72.
123. Conde-Agudelo A, Bird S, Kennedy SH, Villar J, Papageorgiou AT. First- and second-trimester tests to predict stillbirth in unselected pregnant women: a systematic review and meta-analysis. *BJOG*. 2015;122(1):41–55. 32.
124. Odibo AO. Pregnancy associated plasma protein-a (PAPP-A) and alpha-fetoprotein (AFP) associated with placental abruption. *Am J Obstet Gynecol*. 2014;211(2):89–90.

125. Скрининг ранней преэклампсии в I триместре беременности на основе комбинированной оценки материнского сывороточного плацентарного фактора роста и доплерометрии маточных артерий / А.М. Холин [и др.] // Акушерство и гинекология. — 2015. — № 5. — С. 42–48.
126. Bilagi A. Association of maternal serum PAPP-A levels, nuchal translucency and crown-rump length in first trimester with adverse pregnancy outcomes: retrospective cohort study / A. Bilagi, D.L. Burke // Prenat Diagn. — 2017. — Vol. 37, N 7. — P. 705–711.
127. Poon LC, Maiz N, Valencia C, Plasencia W, Nicolaides KH. First-trimester maternal serum pregnancy-associated plasma protein-A and preeclampsia. Ultrasound Obstet Gynecol. 2009;33(1):23–33.
128. Schneuer F, Nassar N, Khambalia A, Tasevski V, Ashton A, Morris J, et al. First trimester screening of maternal placental protein 13 for predicting preeclampsia and small for gestational age: In-house study and systematic review. Placenta. 2012;33(9): 735–740.
129. Lai J., Pinas A., Poon L.C., Agathokleous M., Nicolaides K.H. «Maternal serum placental growth factor, pregnancy-associated plasma protein A and free β -human chorionic gonadotropin at 30–33 weeks in the prediction of pre-eclampsia.» Fetal Diagn Ther, 33(2013):164–72.
130. Keikkala E, Vuorela P, Laivuori H, Romppanen J, Heinonen S, Stenman UH. First trimester hyperglycosylated human chorionic gonadotropin in serum — a marker of early-onset preeclampsia. Placenta. 2013 Nov; 34(11):1059–65.
131. Kalkunte S, Navers T, Norris W, Banerjee P, Fazleabas A, Kuhn C, Jeschke U, Sharma S. Presence of non-functional hCG in preeclampsia and rescue of normal pregnancy by recombinant hCG. Placenta. 2010;31:A126
132. Di Lorenzo G, Ceccarello M, Cecotti V, Ronfani L, Monasta L, Brumatti LV, et al. First trimester maternal serum PlGF, free [beta]-hCG, PAPP-A, PP-13, uterine artery Doppler and maternal history for the prediction of preeclampsia. Placenta. 2012;33(6):495.
133. Akolekar R, Syngelaki A, Beta J, Kocylowski R, Nicolaides KH. Maternal serum placental protein 13 at 11–13 weeks of gestation in preeclampsia. Prenat Diagn. 2009 Dec;29(12):1103–8.
134. Nicolaides K.H. A novel approach to first-trimester screening for early preeclampsia combining serum PP-13 and Doppler ultrasound / K.H. Nicolaides, R. Bindra, O.M. Turan, // Ultrasound Obstet Gynecol. 2006; 27 (1): 13–17.
135. First-trimester placental protein 13 screening for preeclampsia and intrauterine growth restriction / I. Chafetz, [et al.] // Am. J. Obstet. Gynecol. 2007; 197 (1): 35.e1–7.2.
136. L-arginine-nitric oxide pathway and oxidative stress in plasma and platelets of patients with preeclampsia / A.M. Pimentel [et al.] // Hypertens. Res. — 2013. — Vol. 36, N 9. — P.783–788.
137. First trimester maternal serum placental protein 13 for the prediction of preeclampsia in women with a priori high risk / A. Khalil [et al.] // Prenat. Diagn. — 2009. — Vol. 29, N 8. — P. 781–789.
138. Guibourdenche J, Handschuh K, Tsatsaris V, Gerbaud P, Leguy MC, Muller F, et al. Hyperglycosylated hCG is a marker of early human trophoblast invasion. J Clin Endocrinol Metab. 2010;95:E240–4.
139. Keikkala E, Koskinen S, Vuorela P, Laivuori H, Romppanen J, Heinonen S, Stenman UH. First trimester serum placental growth factor and hyperglycosylated human chorionic gonadotropin are associated with pre-eclampsia: a case control study. BMC Pregnancy Childbirth. 2016 Nov 25;16(1):378.
140. Keikkala E, Ranta JK, Vuorela P, Leinonen R, Laivuori H, Vaisanen S, et al. Serum hyperglycosylated human chorionic gonadotropin at 14–17 weeks of gestation does not predict preeclampsia. Prenat Diagn. 2014;34:699–705.
141. Nyren-Erickson EK, Jones JM, Srivastava DK, Malik S. A disintegrin and metalloproteinase-12 (ADAM12): function, roles in disease progression, and clinical implications. Biochim Biophys Acta. 2013 Oct;1830(10):4445–55.
142. Kuc S, Koster MP, Franx A, Schielen PC, Visser GH. Maternal characteristics, mean arterial pressure and serum markers in early prediction of preeclampsia. PLoS One. 2013 May 22;8(5):e63546.
143. Wortelboer EJ, Koster MP, Cuckle HS, Stoutenbeek PH, Schielen PC, Visser GH. First-trimester placental protein 13 and placental growth factor: markers for identification of women destined to develop early-onset pre-eclampsia. BJOG. 2010 Oct;117(11):1384–9.
144. Cui L, Shu C, Liu Z, Tong W, Cui M, Wei C, Tang JJ, Liu X, Hai H, Jiang J, He J, Zhang DY, Ye F, Li Y. Serum protein marker panel for predicting preeclampsia. Pregnancy Hypertens. 2018 Oct;14:279–285.
145. Protocol for the prospective validation study: “Screening programme for pre-eclampsia” (SPREE) / M.Y. Tan [et al.] // Ultrasound Obstet Gynecol. — 2017. — Vol.50, N 2. — P. 175–179.
146. Raymond D, Peterson E. A critical review of early-onset and late-onset preeclampsia. Obstet Gynecol Surv. 2011;66(8):497–506.
147. Costa Fda S, Murthi P, Keogh R, Woodrow N. Early screening for preeclampsia. Rev Bras Ginecol Obstet. 2011 Nov;33(11):367–75.
148. Lowe SA, Bowyer L, Lust K, McMahon LP, Morton M, North RA, Paech M, Said JM. SOMANZ guidelines for the management of hypertensive disorders of pregnancy 2014. Aust N Z J Obstet Gynaecol. 2015 Oct; 55(5):e1–29.
149. Poon LC, Kametas NA, Chelemen T, Leal A, Nicolaides KH. Maternal risk factors for hypertensive disorders in pregnancy: a multivariate approach. J Hum Hypertens. 2010 Feb;24(2):104–10.
150. Lai J, Pinas A, Poon L, Agathokleous M, Nicolaides K. Maternal Serum Placental Growth Factor, Pregnancy-Associated Plasma Protein-A and Free beta-Human Chorionic Gonadotropin at 30–33 Weeks in the Prediction of Pre-eclampsia. Fetal Diagn Ther 2013;33(3):164–172.
151. Soto E, Romero R, Kusanovic JP, Ogge G, Hussein Y, Yeo L, Hassan SS, Kim CJ, Chaiworapongsa T. 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. J Matern Fetal Neonatal Med. 2012;25(5):498–507.
152. Myers J, Kenny L, McCowan L, Chan E, Dekker G, Poston L, et al. Angiogenic factors combined with clinical risk factors to predict preterm pre-eclampsia in nulliparous women: a predictive test accuracy study. BJOG. 2013;120(10):1215–1223.
153. Bolin M, Wikström A, Wiberg-Itzel E, Olsson A, Ringvall M, Sundström-Poromaa I, et al. Prediction of Preeclampsia by Combining Serum Histidine-Rich Glycoprotein and Uterine Artery Doppler. Am J Hypertens. 2012;25(12):1305–1310.
154. Park HJ, Kim SH, Jung YW, Shim SS, Kim JY, Cho YK, Farina A, Zanello M, Lee KJ, Cha DH. Screening models using multiple markers for early detection of late-onset preeclampsia in low-risk pregnancy. BMC Pregnancy Childbirth. 2014 Jan 20;14:35.
155. Poon LC, Syngelaki A, Akolekar R, Lai J, Nicolaides KH. Combined screening for preeclampsia and small for gestational age at 11–13 weeks. Fetal Diagn Ther. 2013;33(1):16–27.
156. Crovetto F, Figueras F, Triunfo S, Crispi F, Rodriguez-Sureda V, Dominguez C, et al. First trimester screening for early and late preeclampsia based on maternal characteristics, biophysical parameters, and angiogenic factors. Prenat Diagn. 2015;35(2):183–91.
157. Baumann MU, Bersinger NA, Mohaupt MG, Raio L, Gerber S, Surbek DV. First-trimester serum levels of soluble endoglin and soluble fms-like tyrosine kinase-1 as first-trimester markers for late-onset preeclampsia. Am J Obstet Gynecol. 2008 Sep;199(3):266.e1–6.
158. Kuc S, Koster MP, Franx A, Schielen PC, Visser GH. Maternal characteristics, mean arterial pressure and serum markers in early prediction of preeclampsia. PLoS One. 2013 May 22;8(5):e63546.
159. Gillon TE, Pels A, von Dadelszen P, MacDonell K, Magee LA. Hypertensive disorders of pregnancy: a systematic review of international clinical practice guidelines. PLoS One 2014;9(12):e113715.
160. Stepan H, Kuse-Föhl S, Klockenbusch W, et al. Diagnosis and Treatment of Hypertensive Pregnancy Disorders. Guideline of DGGG (S1-Level, AWMF Registry No.015/018, December 2013). Geburtshilfe Frauenheilkd. 2015;75(9):900–914.
161. Queensland Maternity and Neonatal Clinical Guidelines Program (2010) Hypertensive disorders of pregnancy. Guideline No. MN10.13.V4-R15. Queensland health.
162. Guidelines for the management of cardiovascular diseases during pregnancy. Eur Heart J. 2018 Sep 7;39(34):3165–3241.
163. National Institute for Health and Clinical Excellence. PlGF-based testing to help diagnose suspected preeclampsia (Triage PlGF test, Elecsys immunoassay sFlt-1/PlGF ratio, DELFIA Xpress PlGF 1–2–3 test, and BRAHMS sFlt-1 Kryptor/BRAHMS PlGF plus Kryptor PE ratio. NICE diagnostics guidance [DG23]. 2016.
164. Committee Opinion No. 638: First-Trimester Risk Assessment for Early-Onset Preeclampsia. Obstet Gynecol. 2015 Sep; 126(3):e25–7.
165. Magee LA, Pels A, Helewa M, Rey E, von Dadelszen P; Canadian Hypertensive Disorders of Pregnancy (HDP) Working Group. Diagnosis, evaluation, and management of the hypertensive disorders of pregnancy. Pregnancy Hypertens. 2014 Apr;4(2):105–45.
166. Tranquilli AL, Dekker G., Magee L., Roberts J., Sibai B.M., Steyn W., Zeeman G.G., Brown M.A. The classification, diagnosis and management of the hypertensive disorders of pregnancy: A revised statement from the ISSHP. Pregnancy Hypertens. 2014;4:97–104.
167. Рекомендации ВОЗ по профилактике и лечению преэклампсии и эклампсии / ВОЗ. — 2014. — 48 с.
168. Milne F, Redman C, Walker J, et al. The pre-eclampsia community guideline (PRECOG): how to screen for and detect onset of pre-eclampsia in the community. BMJ. 2005;330(7491):576–80.,

Статья поступила в редакцию 14.03.2019

Плацента як дзеркало вагітності (Огляд літератури)

А.А. Живецька-Денисова, І.І. Воробйова, В.Б. Ткаченко, Вол.В. Подольський, В.Г. Тиха

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

Плацента є органом біологічного моніторингу, дзеркалом вагітності, предиктором здоров'я. Успішна імплантація – запорука формування здорової плаценти та, отже, здорового майбутнього покоління. Порушення процесів апоптозу, проліферації у трофобласті, стромальних і ендотеліальних клітинах ворсинчастого хоріона, децидуальній та плодовій оболонках призводять до змін плацентарно-плодових взаємовідносин, а у подальшому – до формування патології. Вивчення плацентарних маркерів невиношування вагітності є новим поглядом на діагностику та перспективним напрямком попередження репродуктивних втрат.

Ключові слова: вагітність, невиношування, плацента, апоптоз, проліферація, CD45, інтерлейкін-22, натуральні кілери (CD56/NCAM-1), TNF- α , фактори росту (VEGF, PIGF, PDGF, TGF- β).

Репродуктивне здоров'я є складовою частиною демографічної політики нашої держави, а заходи щодо його покращання – чинниками державотворення в умовах сучасної демографічної ситуації. Перед науковою спільнотою дедалі частіше постає все більше питань, пов'язаних з необхідністю розроблення новітніх технологій діагностики, профілактики та лікування акушерської та перинатальної патології, спрямованих на забезпечення та всебічне сприяння реалізації жіночої функції материнства, починаючи з етапу запліднення до народження здорової дитини.

Невиношування вагітності (НВ) – одна з найважливіших проблем сучасного акушерства. Незважаючи на численні наукові дослідження, частота передчасного переривання вагітності залишається стабільно високою і становить в Україні 15–20% від загальної кількості вагітностей. За даними літератури, 75–80% втрат відбувається у І триместрі вагітності [3, 5, 13, 17, 20, 21, 36]. НВ є мультифакторіальною патологією, розвиток якої залежить від морфофункціонального стану різних систем материнського організму, плідного яйця, певних спадкових факторів та факторів навколишнього середовища [3, 5–9, 15, 19, 23, 25, 26, 37, 38, 40, 46]. Майже у 80% жінок з невиношуванням вагітності виявляють суттєві патологічні зміни імунної та нейроендокринної регуляції, які призводять до порушення адаптаційних механізмів у системі «мати–плацента–плід» [4–6, 11, 12, 16, 18, 25, 27, 50].

Унікальним органом біологічного моніторингу, дзеркалом вагітності, предиктором здоров'я є плацента. Успішна імплантація – запорука формування здорової плаценти та, як наслідок, здорового майбутнього покоління. Успіх імплантації визначає взаємодія зародка з епітелієм матки та готовність ендометрія до імплантації, яка включає в себе високий ступінь розвитку спіральних артерій та високу проліферативну активність. Високий рівень проліферації та клітинної диференціації, низький рівень апоптозу клітин децидуалізованого ендометрія під час імплантації зародка визначають формування повноцінного матково-плацентарного кровообігу [10, 17, 20, 30–33, 36, 45]. Порушення процесів апоптозу, проліферації у цитотрофобласті, синцитіотрофобласті, стромальних і ендотеліальних клітинах ворсинчастого хоріона, децидуальній та плодовій оболонках, позаворсинчастому трофобласті

призводять до змін плацентарно-плодових взаємовідносин, а в подальшому – до формування патології. Ембріо-ендометріальні взаємовідносини є суворо регульованим процесом за участю багатьох систем на аутокринному та паракринному рівнях.

Аналітичний огляд сучасної наукової літератури дозволив оцінити значення фактора некрозу пухлини (TNF- α), загального лейкоцитарного антигену (CD45), натуральних кілерів (CD56+ та NK), інтерлейкіну-22 (IL-22), факторів росту (VEGF, PIGF, PDGF, TGF- β), які контролюють процеси проліферації, клітинної диференціації та програмованої клітинної загибелі (апоптоз) [28, 31–35, 41, 43, 48–50]. Вітчизняні та закордонні наукові публікації останніх років присвячені ролі TNF- α , CD45, CD56+ та NK, IL-22, VEGF, PIGF, PDGF, TGF- β у розвитку онкопроцесу, доброякісних пухлин репродуктивної системи, інших патологічних станів та соматичних розладів. Досліджень щодо ролі зазначених факторів у розвитку плаценти у нормі і при патології, особливо під час формування НВ, – небагато; вони містять результати пошукового характеру. Плацента є важливим діагностичним об'єктом, наділеним високим інформаційним потенціалом [1, 40, 47]. Взаємодія між клітинами децидуальної строми, імунними клітинами і трофобластом регулюється гормональними факторами, цитокінами й хемокінами і є необхідною умовою розвитку плаценти [1, 17, 20, 32, 41, 45, 47, 48]. Поглиблене вивчення матково-плацентарних взаємовідносин дозволить по-новому поглянути на діагностику НВ, а у подальшому – розробити більш ефективні технології профілактики та лікування передчасного переривання вагітності. ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка О.М. Лук'янової НАМНУ» є в Україні провідною установою у даній галузі.

Нормальне виконання репродуктивної функції у жінок відбувається завдяки гармонійному функціонуванню імунітетних механізмів [3, 5, 21, 24, 29]. Головною умовою збереження вагітності є імуносупресія, яка реалізується за допомогою цитокинів [5, 6, 24, 29]. Цитокіни – низькомолекулярні білки, які забезпечують інформаційний взаємозв'язок у межах імунної системи між специфічним імунітетом та неспецифічною захисною реакцією організму, між гуморальним (лімфоцитами) та клітинним (фагоцитами) імунітетом, між різними за своєю функцією лімфоцитами. Основну кількість цитокинів синтезують лімфоцити. Цитокіни – диригенти імунних реакцій. За допомогою цитокинів Т-хелпери (лімфоцити, що «упізнають» чужорідний білок) передають команду Т-кілерам (клітини, що знищують чужорідний білок). Аналогічно Т-супресори контролюють функцію Т-кілерів і «переказують» їм інформацію щодо припинення знищення клітин.

Якщо такий зв'язок порушується, загибель клітин (вже власних, а не чужорідних) буде продовжуватися; клітиноопосередкований імунний відгук буде надто активним. Якщо місцеві захисні реакції є неспроможними – цитокіни діють на системному рівні. Під їхнім впливом на центральну нервову систему змінюється комплекс поведінкових реакцій, відбуваються зміни у продукції більшості гормонів, синтезу білків і складі плазми. Цитокіни здійснюють зв'язок між ен-

докринною, нервовою, кровоносною та імунною системами; залучають ці системи до формування комплексної захисної реакції організму. Цитокини регулюють практично всі етапи гестаційного процесу: імплантацію бластоцисти, формування плаценти, розвиток плода, продукцію гормонів плаценти, апоптоз клітин, дозрівання шийки матки та механізм пологів.

Типовим представником цитокинів, якому належить вагом роль у забезпеченні імунологічної толерантності до плода, є трансформівний фактор росту бета (ТФР- β ; Transforming Growth Factor beta, TGF- β). TGF- β контролює проліферацію, клітинну диференціацію, міжклітинну кооперацію, ембріональний розвиток, гемопоєз, ангиогенез. TGF- β ініціює апоптоз у більшості типів клітин. TGF- β , блокуючи процеси проліферації активованих лімфоцитів, забезпечує захист плода від імунного цитолізу за рахунок місцевої імуносупресії – перетворює ефекторні Т-клітини в регуляторні (супресорні) Т-клітини, які викликають імунну/запальну реакцію [43, 49].

Фізіологічна вагітність залежить від переваги протизапальних, не цитотоксичних Th-2-цитокінів (IL-4, IL-5, IL-10, IL-15), які сприяють розвитку трофобласта, контролюють ангиогенез, підвищують продукцію хоріонічного гонадотропіну людини (ХГЛ), здійснюють імуносупресію [34, 35].

Th-1-цитокіни (фактор некрозу пухлини альфа – TNF- α ; IL-2, IL-6, IL-8, IL-12) – прозапальні, цитотоксичні, ембріотоксичні, здатні руйнувати клітини трофобласта, стимулювати діяльність натуральних кілерів (NK) і активувати каскад коагуляції. Надмірна кількість прозапальних цитокінів призводить до активації протромбінази, що зумовлює тромбози, інфаркти трофобласта, його відшарування і, насамкінець, – викидень у I триместрі. За умови збереження вагітності в подальшому формується первинна плацентарна недостатність [2, 3, 5, 19, 23, 50].

Протягом вагітності співвідношення прозапальних/протизапальних цитокінів динамічно змінюється. Прозапальні цитокини, зокрема IL-1 α , переважають на етапі імплантації бластоцисти, що зумовлено локальною активацією медіаторів запалення у відповідь на її проникнення. Для подальшого перебігу вагітності притаманна перевага протизапальних (Th-2), а для розвитку пологів – прозапальних (Th-1) цитокінів. Відміна супресивного впливу Т-клітин розпочинається з 37-го тижня вагітності; водночас відбувається посилення їхнього хелперного ефекту – провісника пологів [3, 5, 6, 29]. Передчасні пологи пов'язані з підвищенням продукції прозапальних цитокінів – TNF- α , IL-1 β , IL-6, які індукують синтез у плаценті простагландинів – тригерів передчасних пологів [2, 3, 5, 6, 39, 42].

На поверхні всіх кровотворних клітин (крім зрілих еритроцитів та їхніх попередників), у тому числі лімфоцитів, відбувається експресія трансмембранної тирозинової протеїнфосфатази С рецепторного типу (Protein tyrosine phosphatase, receptor type, C; PTPRC) – ферменту, який кодується у людини геном PTPRC. Альтернативними назвами цього ферменту є диференційований антиген CD45 або загальний лейкоцитарний антиген (LCA – leukocyte common antigen), який відповідає за імунологічний гомеостаз і виконує важливу роль у процесі імунологічної адаптації плода до материнського організму на ранніх етапах розвитку [28, 29, 39, 48]. CD45 блокує материнські натуральні кілери (NK), тим самим захищає плід від атаки з боку імунної системи матері. CD45 регулює мітотичний цикл, диференціацію та проліферацію клітин, онкогенез. Рівень експресії CD45 є параметром, що визначає функції імунокomпетентних клітин. Зниження експресії CD45 призводить до дефектів позитивної та негативної селекції лімфоцитів; потенціює апоптоз. Механізмом звичного невиношування вагітності при інфікуванні клітин трофобласта вірусом є блокування внутрішньоклітинного транспорту і експресії LCA.

Природні кілери (NK) є частиною системи вродженого клітинного імунітету і великими гранулярними CD3-негативними лімфоцитами, які експресують поверхневу молекулу CD56. Мембранна молекула CD56 є ексклюзивним маркером NK, підвидом імуноглобуліну, визначає NK-клітинну цитотоксичність, полегшує гемофільну адгезію, задіяна у контактному пригніченні росту і розвитку нервових клітин. Крім NK, вона присутня на ембріональних, м'язових, нервових, епітеліальних клітинах, деяких активованих Т-клітинах. Великі гранулярні лімфоцити CD56 становлять 80% усієї популяції імунних клітин ендометрія під час імплантації ембріона. CD56 відіграють важливу роль в інвазії трофобласта, а саме: регулюють глибину його занурення в тіло матки, знижують імунну відповідь матері, сприяють розвитку толерантності до вагітності за рахунок секреції прогестерон-індукованого блокувального фактора (PIBF) і активації Th-2 щодо видобутку блокувальних антитіл; забезпечують продукцію факторів росту і прозапальних цитокінів, баланс яких відіграє важливу роль при інвазії трофобласта і плацентації [33, 39, 41, 48, 50].

Доведено, що NK-клітини є імунологічним маркером несприятливого початку і розвитку вагітності [1, 18, 33, 39, 50]. Для звичного викидня притаманні висока кількість активованих лейкоцитів та зменшена кількість CD56+ та NK в децидуальній тканині. Збільшення кількості прозапальних цитокінів чинить пряму ембріотоксичну дію та призводить до гіпоплазії хоріона. За наявності високих концентрацій прозапальних цитокінів зберегти вагітність не вдається; більш низька концентрація цитокінів призводить до розвитку первинної плацентарної недостатності. Функціональна активність NK-клітин може бути критерієм для призначення імунотерапевтичної терапії з кінцевою метою – попередження невиношування вагітності. Крім того, NK контролюють ранню фазу розвитку інфекції і здатні знищувати злоякісні, уражені вірусами, мікробами та грибами клітини.

Родзинкою сучасних наукових досліджень є визначення ролі IL-22 під час вагітності. Відомо лише [49], що IL-22 є спорідненим за структурою до родини IL-10; збільшує продукцію прозапальних цитокінів. За своєю біологічною активністю IL-22 дещо нагадує інтерферони- α , - β і - γ . Продукція IL-22 пов'язана з активованими Th-1, клітинами пам'яті фе-нотипу CD45RO, «тучними» клітинами, моноцитами, Т- і В-клітинами, NK-лімфоцитами. Ефекти IL-22 можуть бути протизапальними, захисними або запальними залежно від мікрооточення. Під час запалення IL-22 індукує утворення клітинами печінки білків гострої фази, активує продукцію антимікробних пептидів В-дефензинів клітинами бар'єрного епітелію, впливає на співвідношення Th-1/Th-2, пригнічує продукцію IL-4, призводить до гіперплазії клітин, запобігає пошкодженню тканин. Доведена потенційна захисна роль IL-22 під час запалення у материнсько-плодовому взаємовідношенні. IL-22 контролюють розвиток інфекційних пошкоджень, які призводять до виникнення передчасних пологів [42].

Початок вагітності супроводжується важливим біологічним процесом – ангиогенезом, з яким пов'язані нормальний розвиток судин плаценти та формування матково-плацентарної циркуляції. Головними діючими особами даного процесу є клітини трофобласта і NK. Оскільки плацента є органом, який здійснює транспорт поживних речовин, респіраторних газів та продуктів життєдіяльності між організмами матері і плода, – адекватний плацентарний кровообіг і васкуляризація є головними компонентами нормального функціонування плаценти й джерелом для росту і розвитку плода. Дисфункція процесу ангиогенезу водночас з порушенням процесів проліферації трофобласта, його міграції та інвазії призводить до відхилень у нормальному перебігу гестації [10, 13, 20, 30, 32, 36, 45, 47]. За результатами [32], в експерименті із залученням тварин, у яких

фетальний ріст та/або плацентарний розвиток були порушені, виявлені редукція матково-плацентарного кровообігу і порушення васкуляризації плаценти. Дослідженнями вітчизняних і закордонних науковців доведено, що терапія, спрямована на посилення плацентарного кровообігу, приводить до нормалізації фетального росту [13, 25, 36].

Ангіогенез – це імуноопосередкований процес, пов'язаний з активацією клітин–продуцентів факторів росту (у тому числі імунокомпетентних клітин), необхідних для створення і росту судин [45, 47]. Фактори росту – біологічно активні поліпептиди, що об'єднані у групу трофічних регуляторних субстанцій, які контролюють неоваскуляризацію. Подібно до гормонів, фактори росту мають широкий спектр біологічної дії на клітини – стимулюють або пригнічують мітогенез, хемотаксис, диференціацію. Відомо, що фактори росту є медіаторами як естрогенів, так і прогестерону за рахунок ауто- та паракринної дії, яка сприяє регуляції процесів проліферації та диференціації в ендометрії. Ендометрій під впливом факторів росту трансформується не тільки за рахунок змін його структури, а й за рахунок васкуляризації, що дуже важливо для повноцінної інвазії трофобласта.

Васкулоендотеліальний фактор росту (VEGF) – потужний ангіогенний білок, гетеродимерний глікопротеїн, продукт клітин різного типу, потенційний мітоген для епітелію судин, який впливає на проникність судин та бере участь у процесах неоваскуляризації в умовах патології. VEGF є одним з найважливіших факторів, який стимулює судинний ріст в яєчниках, забезпечує швидкий ріст капілярів у процесі дозрівання і селекції фолікулів, забезпечує формування та повноцінну функцію жовтого тіла. Пригнічення VEGF може спричинити безплідність за рахунок блокування функції жовтого тіла.

Деякі автори встановили прямий зв'язок між рівнем VEGF та товщиною ендометрія у жінок зі звичним невиношуванням вагітності: чим вищий рівень VEGF у сироватці крові, тим товщий ендометрій, і навпаки [45]. У період імплантації у жінок зі звичною втратою вагітності автори виявили взаємопов'язані події, які відіграють вирішальну роль у патогенезі ранніх втрат вагітності: активацію CD56+, низьку секрецію VEGF та порушення гемодинаміки матки. Інактивація VEGF призводить до загибелі ембріона приблизно на 9-у добу вагітності: внаслідок аномального розвитку кровоносних судин порушуються процеси утворення просвіту судин, їхнє відгалуження та ангіогенез [10, 30, 32, 36].

Роль плацентарного фактора росту (PIGF) і тромбоцитарного фактора росту (PDGF) у патогенезі невиношування вагітності ще не до кінця вивчена і викликає велику зацікавленість у науковців. Відомо [13], що тромбоцитарний фактор росту (PDGF) – потенційний мітогенний поліпептид, який знаходиться у крові людини і бере участь у регуляції процесів гострого запалення, загоєння ран, утворенні рубців. Він є потужним стимулятором репарації тканин. Підвищення продукції PDGF додатково посилює мікроциркуляторні й гемодинамічні порушення, збільшує коагуляційний потенціал, що призводить до порушення процесів плацентації та втрати вагітності.

Плацентарний фактор росту (PIGF) належать до родини VEGF (42% гомології з VEGF). PIGF також гомологічний, хоч і віддалено, родині PDGF. Порівняно з VEGF роль PIGF в утворенні нових судин менш зрозуміла. Відсутність плацентарного фактора у трансгенних мишей не призводить до порушення ангіогенезу ембріонального та постнатального розвитку, однак порушує ангіогенез за наявності патологічних умов. PIGF може посилювати VEGF – індукований ангіогенез і проникність судин. У науковій літературі відсутні дані щодо ролі PIGF у патогенезі ранніх викиднів. У той самий час дефіцит даного фактора асоціюється з формуван-

ням перинатальної патології, що маніфестує під час другої половини гестації. Деякі автори запропонували прогнозувати наслідки вагітності за показниками концентрації PIGF у сироватці крові [13]. У своїх дослідженнях вони встановили, що під час втрати вагітності у сироватці крові відбувається значне зниження концентрації PIGF на тлі підвищення концентрації VEGF. PIGF є раннім прогностичним маркером порушень у системі «мати–плацента–плід».

Імунопатологічні реакції під час гестації й нездатність організму вагітної до адекватної імунної відповіді є чинниками патологічного перебігу вагітності, що можуть спровокувати її переривання у будь-якому терміні [2, 6, 11, 16, 17, 20]. Порушення імунітету є найбільш ранньою ознакою несприятливих змін в організмі під впливом ендогенних і екзогенних факторів. Ризик розвитку патології у плода та новонародженого залежить від ступеня вираженості і характеру змін в імунній системі матері. Надмірна імунна відповідь на чужорідну для жінки антигенну структуру плода може призвести до порушень плацентації, формування та розвитку плода, розвитку акушерських та перинатальних ускладнень [16, 18, 24, 27, 29]. Розглянемо деякі з них.

Зазвичай плацентарна недостатність (ПН) супроводжує практично усі ускладнення вагітності. Частота ПН за наявності преєклампсії становить приблизно 66%, переносування вагітності – 36%, звичного невиношування – 24%, інфікування – 50–60%. Нагадаємо, що ПН формується на етапі імплантації, раннього ембріогенезу і плацентації (до 16 тиж вагітності) під впливом генетичних, ендокринних, інфекційних та інших факторів. Її підґрунтя є порушення компенсаторно-приспосувальних механізмів фетоплацентарного комплексу (ФПК) на молекулярному, клітинному і тканинному рівнях [1, 18, 19, 23, 27, 32, 33, 47]. Патогенетичними факторами розвитку ПН є порушення збалансованості окисних процесів, кровопостачання, гістоструктури плаценти, розлади імунного гомеостазу. Особливу увагу приділяють порушенням матково-плацентарного кровообігу, пов'язаним зі змінами спіральних артерій [1, 13, 20]. Стан останніх значною мірою визначає інтенсивність матково-плацентарного кровообігу. Розвиток ПН за умов патологічного стану спіральних артерій проходить у декілька етапів. Спочатку розвивається гіпереластичний артеріосклероз спіральних артерій міометрія у ділянці плацентарного майданчика. Надалі порушується процес інвазії трофобласта у децидуальну оболонку, що є імпульсом до формування аномального матково-плацентарного кровообігу. Змінюються реологічні властивості крові, гемостаз, мікроциркуляція. Як результат – порушуються метаболічна і транспортна функції плаценти, погіршується газообмін і постачання плода живильними і пластичними речовинами. Гальмування кровотоку в артеріях пуповини, погіршення інтраплацентарної оксигенації внаслідок порушення транспорту кисню з міжворсинчастого простору до судин пуповини вважають головними чинниками розвитку дистресу плода.

У разі збереження компенсаторних реакцій у плаценті ПН піддається лікуванню. За цих умов вагітність може закінчитися своєчасними пологамі здоровою дитиною. За інших обставин можлива утробна затримка росту плода [16, 18, 19, 23, 27]. У разі несприятливої акушерської ситуації ПН супроводжується порушенням дихальної функції плаценти і спричинює розвиток дистресу плода. Найбільш тяжкою формою ПН є метаболічна неспроможність плаценти, яка свідчить про виснаження її компенсаторних механізмів і може призвести до утробної загибелі плода.

Як зазначено вище, суттєву роль в імунних взаємодіях носинах і коагуляційних властивостях гестаційного процесу відіграють цитокіни [24, 26, 29, 34, 35, 43]. У плаценті існує збалансована система цитокінового контролю репродуктив-

них процесів, яка функціонує протягом всієї вагітності [1, 47]. Інвазія трофобласта у децидуальну оболонку матки та внутрішню третину міометрія є найважливішим моментом в успішному формуванні плаценти. Одним з відповідальних за цей процес є IL-8, який впливає на індукцію ангиогенезу в місці прикріплення зародка. Підвищення секреції IL-8 у системі «мати–плацента–плід» сприяє підтримці імунологічної толерантності під час вагітності [13, 24, 29].

При невиношуванні вагітності запускається цитокиновий каскад, спричинений локальною зміною концентрації кисню. У перші тижні вагітності плідне яйце розвивається в умовах гіпоксії, що є нормою. Навпаки, ранній початок кровообігу зумовлює оксидантний стрес та переривання вагітності. При цьому секреція IL-6 збільшується майже у два з половиною рази; різко зростає рівень продукції макрофагами прозапальних цитокінів, дію яких пов'язують з відторгненням плода і ініціацією пологової діяльності. У результаті цих процесів відбувається лізис трофобласта або продукування стимуляторів скоротливої вагітності міометрія – простагландинів $F_{2\alpha}$, E_2 [6, 39, 42, 50].

На сьогодні доведена роль ендogenousного прогестерону у попередженні реакції відторгнення плода, а саме: ендogenousний прогестерон пригнічує продукування Th-1-цитокінів і зміщує баланс Th-1/Th-2 у бік переваги Th-2 [25,50]. Прогестерон зумовлює секреторну трансформацію ендометрія, готує його до імплантації, сприяє зростанню, розвитку і васкуляризації міометрія, нейтралізує дію окситоцину, знижує синтез простагландинів. Під час взаємодії прогестерону з рецепторами Т-клітини продукують прогестероніндукований блокувальний фактор (PIBF), який впливає на природні кілери (NK), а саме – спрямовує імунну реакцію матері на ембріон у бік менш активних NK. Імунна відповідь матері реалізується за рахунок Th-2-регуляторних цитокінів (IL-4, IL-10, IL-13). У разі недостатньої концентрації прогестерона у сироватці крові або пошкодження його рецепторів продукування PIBF буде недостатнім. У цих умовах імунна відповідь матері реалізується за рахунок Th-1-прозапальних цитокінів (TNF- α , IL-1, IL-6).

Отже, механізм переривання вагітності пов'язаний не тільки з рівнем прогестерону у сироватці крові, але й зі змінами, що відбуваються в ендометрії у результаті порушення процесів секреторної трансформації, зумовлених недостатньою продукцією або неадекватною реакцією органа-мішені на прогестерон. В ендометрії спостерігається недорозвинення залоз, стромі, судин, недостатнє накопичення глікогену, білків, факторів росту, надмірна кількість прозапальних цитокінів, що призводить до неадекватної реакції плідного яйця та викидня [3, 5, 6, 25, 34, 35, 50].

Стероїдні гормони та плацентарний лактоген, які синтезуються фетоплацентарним комплексом, сприяють створенню супресорної домінанті у терміні 8–32 тиж вагітності.

На сьогодні особливу увагу в генезі передчасного переривання вагітності приділяють системі Toll-подібних рецепторів (TLR) – рецепторів вродженого імунітету. TLR – зв'язувальна ланка між вродженою та адаптивною імунною системою [14, 44]. Висока експресія TLR під час вагітності виявлена у каналі шийки матки, трофобласті, плаценті, на-

вколоплідних оболонках, міометрії, де вони вважаються високоспеціалізованим бар'єром, який захищає плід, що розвивається, від інфекції. TLR розпізнають специфічні мікробні компоненти (бактерії, гриби, віруси), активують каскад прозапальних цитокінів, формують колонізаційну резистентність. У разі проникнення через канал шийки матки інфекційний агент призводить до активації Toll-подібних рецепторів (TLR) – молекул, які входять до складу клітинної мембрани лейкоцитів. У результаті відбувається активація усіх функцій, пов'язаних з розвитком фагоцитозу та синтезом низькомолекулярних медіаторів запалення, і групи прозапальних цитокінів. Водночас відбувається викид матриксних металопротеїназ, здатних справляти літичний ефект як на мікроорганізми, так і на сполучнотканинну волокнину. Результатом цих процесів на органному рівні є розм'якшення, вкорочення шийки матки, передчасний вилив навколоплідних вод. Крім того, бактерії продукують фосфоліпази, що сприяють звільненню з клітинних мембран арахідонової кислоти, яка під впливом циклооксигеназ послідовно перетворюється в простагландин, тромбосан A2, простагландини ($F_{2\alpha}$, E_2). Останні, у свою чергу, впливають на гладком'язові клітини шийки і тіла матки, сприяють дозріванню шийки матки, посилюють скоротливу активність матки, спричиняють спазм судин і локальну ішемію тканин, що зумовлює загрозу та ймовірний розвиток передчасних пологів [14, 22, 44].

ВИСНОВКИ

Отже, головними факторами, що суттєво впливають на перебіг вагітності, є готовність ендометрія до імплантації, проліферативний потенціал, ступінь морфофункціональної диференціації та програмованої загибелі (апоптоз) клітин, гормональний баланс, відсутність або наявність інфекційного чинника. Ембріо-ендометріальні взаємовідносини є суворо регульованим процесом за участю багатьох систем на аутокринному та паракринному рівнях. Формування фетоплацентарних структур зумовлює суттєві зміни в іммунопотентній сфері організму вагітних, спрямовані на імунний захист ембріона/плода від агресії з боку імунної системи матері, яка може призвести до порушень плацентації, формування та розвитку плода. Оскільки плацента є органом, що транспортує поживні речовини, респіраторні гази та продукти життєдіяльності між організмом матері і плодом, – адекватний плацентарний кровообіг і васкуляризація є головними компонентами нормального функціонування плаценти та джерелом для росту і розвитку плода, що визначає стан здоров'я майбутнього покоління.

Відхилення у формуванні судинної системи водночас з порушеннями процесів проліферації трофобласта, його міграції та інвазії є універсальними пусковими механізмами патологічного перебігу гестації. Безперечно, плацента є дзеркалом вагітності. Порушення формування плаценти, матково-плацентарного кровообігу можуть стати причиною передчасного переривання вагітності, плацентарної дисфункції, затримки росту плода тощо. Визначення плацентарних маркерів невиношування вагітності є новим поглядом на діагностику та перспективним напрямком попередження репродуктивних втрат.

ворсинчатого хориона, децидуальної та плодної оболонок приводить до порушення плацентарно-плодних взаємодій, формування патологій. Изучение плацентарных маркеров невынашивания беременности является новым взглядом на диагностику и перспективным направлением предупреждения репродуктивных потерь.

Ключевые слова: беременность, невынашивание, плацента, апоптоз, пролиферация, CD45, интерлейкин-22, натуральные киллеры (CD56/NCAM-1), TNF- α , факторы роста (VEGF, PIBF, PDGF, IGF, TGF- β).

Плацента как зеркало беременности (Обзор литературы)

А.А. Живецкая-Денисова, И.И. Воробьева, В.Б. Ткаченко, Вл.В. Подольский, В.Г. Тихая

Плацента – уникальный орган биологического мониторинга, зеркало беременности, предиктор здоровья. Успешная имплантация – залог формирования здоровой плаценты и, как результат, здорового будущего поколения. Нарушение процессов апоптоза, пролиферации в трофобласте, стромальных и эндотелиальных клетках

Placenta – mirror of pregnancy (Literature review)

A.A. Zhivetskaya-Denisova, I.I. Vorobyova,
V.B. Tkachenko, V.V. Podolskyi, V.G. Tykha

The placenta is a unique body of biological monitoring, mirror pregnancy, predictor of health. Successful implantation is the key to the formation of a healthy placenta and, as a consequence, a healthy future generation. Violation of processes of apoptosis, proliferation

in trophoblast, stromal and endothelial cells of villous horizon, decidua and fetal membranes lead to changes of placental and fetal mutual relations, and to formation of pathology in future. Study of placental markers of miscarriage pregnancy is a new look at a diagnostic and promising direction of prophylactics of reproductive losses.

Key words: miscarriage, placenta, apoptosis, proliferation, CD45, interleukin-22, natural killers (CD56/NCAM-1), TNF- α , growth factors (VEGF, PIGF, PDGF, PIGF, TGF- β).

Сведения об авторах

Живецкая-Денисова Алла Антоновна – Отделение научных проблем невынашивания беременности ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии имени академика Е.Н. Лукьяновой НАМН Украины», 04050, г. Киев, ул. Платона Майбороды, 8; тел.: (050) 351-43-72. E-mail: alla.zhivetskaya.denisova@gmail.com

Воробьева Ирина Ивановна – Отделение научных проблем невынашивания беременности ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии имени академика Е.Н. Лукьяновой НАМН Украины», 04050, г. Киев, ул. Платона Майбороды, 8; тел.: (050) 311-42-51. E-mail: doctor.irina.v@gmail.com
<https://orcid.org/0000-0002-6836-5845>

Ткаченко Виктор Борисовна – Отделение внедрения и изучения эффективности современных медицинских технологий в акушерстве и перинатологии ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии имени академика Е.Н. Лукьяновой НАМН Украины», 04050, г. Киев, ул. Платона Майбороды, 8; тел.: (050) 637-14-93

Подольский Владимир Васильевич – Отделение научных проблем невынашивания беременности ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии имени академика Е.Н. Лукьяновой НАМН Украины», 04050, г. Киев, ул. Платона Майбороды, 8; тел.: (067) 447-57-99. E-mail: podolskyiv@gmail.com
<https://orcid.org/0000-0003-2875-6195>

Тихая Виктория Геннадьевна – Отделение для беременных с акушерской патологией ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии имени академика Е.Н. Лукьяновой НАМН Украины», 04050, г. Киев, ул. Платона Майбороды, 8; тел.: (067) 242-62-92

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Антипин Ю.Г., Задорожная Т.Д., Парницкая О.И. (2016). Патология плаценты (современные аспекты). Киев: ООО «Атопол»: 127.
2. Батрак Н.В., Малышкина А.И., Крошкина Н.В. (2014). Иммунологические аспекты привычного невынашивания беременности. Акушерство и гинекология. 12: 10-14.
3. Вовк І.Б., Кондратюк В.К., Трохимович О.В., Коваленко А.І. (2012). Загроза переривання вагітності в ранні терміни: сучасні погляди на етіологію, патогенез, діагностику та лікування. Здоров'я жінки. 5 (71): 50-56.
4. Воробйова І.І., Живецька-Денисова А.А., Рудакова Н.В., Ткаченко В.Б., Толкач С.М., Наквасюк Т.С. (2017). Особливості місцевого імунітету у жінок з невиношуванням. Перинатологія та педіатрія. 4 (72): 49-53.
5. Воробйова І.І., Живецька-Денисова А.А., Ткаченко В.Б., Рудакова Н.В., Толкач С.М. (2017). Невиношування вагітності: сучасні погляди на проблему. Здоров'я жінки. 3 (119): 113-117.
6. Воробйова І.І., Скрипченко Н.Я., Лівшиць Л.А., Живецька-Денисова А.А., Писарева С.П., Ткаченко В.Б., Рудакова Н.В., Толкач С.М., Черненко Т.С. (2016). Імуно-генетичні підходи до діагностики невиношування вагітності як мультифакторіального захворювання (методичні рекомендації). Київ: 30.
7. Воробйова І.І., Скрипченко Н.Я., Ткаченко В.Б., Живецька-Денисова А.А. (2018). Роль молекулярно-генетичних та психосоціальних аспектів розвитку невиношування вагітності у жінок української нації. Слово о здоровье. 3 (15): 14-19.
8. Воробйова І.І., Скрипченко Н.Я., Ткаченко В.Б., Живецька-Денисова А.А., Рудакова Н.В., Толкач С.М. (2016). Визначення ролі поліморфізму генів-кандидатів у передчасному перериванні вагітності різних термінів. Перинатологія та педіатрія. 3: 61-65.
9. Воробйова І.І., Скрипченко Н.Я., Ткаченко В.Б., Живецька-Денисова А.А., Рудакова Н.В., Толкач С.М. (2017). Оцінювання ймовірності невиношування вагітності залежно від генетичних характеристик жінки. Слово о здоровье. 6 (12): 20-23.
10. Демченко Н.С., Башмакова Н.В., Третьякова Т.Б. (2012). Патогенез невынашивания беременности: роль сосудисто-эндотелиального фактора роста (VEGF-A). Уральский медицинский журнал. 11: 26-30.
11. Доброхотова Ю.Э., Ганковская Л.В., Бахарева И.В., Свитич О.А., Малушенко С.В., Магомедова А.М. (2016). Роль иммунных механизмов в патогенезе невынашивания беременности. Акушерство и гинекология. 7: 5-10.
12. Живецька-Денисова А.А., Воробйова І.І., Ткаченко В.Б., Рудакова Н.В. (2017). Невиношування вагітності: сучасні підходи до діагностики, профілактики та лікування. Перинатологія та педіатрія. 2 (70): 91-98.
13. Зиганшина М.М., Кречетова Л.В., Ванько Л.В., Ходжаева З.С., Мусиенко Е.В., Сухих Г.Т. (2012). Про- и антиангиогенные факторы в патогенезе ранних потерь беременности. Часть II. Соотношение про- и антиангиогенных сывороточных факторов в ранние сроки беременности. Акушерство и гинекология. 4-1: 4-9.
14. Коган Е.А., Гомболевская Н.А., Демур Т.А., Марченко Л.А., Бурменская О.В., Файзуллина Н.М., Муравьева В.В. (2015). Роль Toll-like рецепторов 2, 4, 9-го типов в эндометрии при хроническом эндометрите. Акушерство и гинекология. 12: 81-88.
15. Крыжановская М.В. (2011). Роль инфекционного фактора в развитии преждевременных родов. Медико-социальные проблемы семьи. 1 (16): 104-107.
16. Кузьмина И.Ю. (2012). Роль показателей иммунитета беременных для прогноза развития фетоплацентарной недостаточности. Міжнар. мед. журнал. 3(18): 48-50.
17. Лебедева О.П., Пахомов С.П., Ивашова О.Н., Старцева Н.Ю., Чурносоев М.И. (2015). Сигнальные рецепторы врожденного иммунитета в индукции апоптоза при невынашивании беременности ранних сроков. Акушерство и гинекология. 2: 39-43.
18. Макаренко М.В. (2014). Системная продукция цитокинов и факторов роста при различных формах синдрома задержки роста плода. Клінічна хірургія. 11: 67-70.
19. Путилова Н.В. (2011). Тромбофилии и беременность: прогнозирование перинатальных осложнений и оптимизация тактики ведения. Акушерство и гинекология. 4: 31-35.
20. Семенцова Н.А., Пономарева Ю.Н., Барсанова Т.Г., Зайратянц О.В. (2012). Нарушение процессов ангиогенеза, апоптоза и пролиферации в тканях плодного яйца и эндометрии при неразвивающейся беременности в I триместре. Клиническая и экспериментальная морфология. 3: 11-16.
21. Сидельникова В.М., Сухих Г.Т. (2010). Неблагоприятное течение беременности при неразвивающейся беременности: Руководство для практикующих врачей. М.: ООО «Медицинское информационное агентство»: 536.
22. Стрижаков А.Н., Белоусова В.С., Свитич О.А. (2016). Клиническое значение Toll-подобных рецепторов в патогенезе преждевременных родов. Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. 1 (15): 35-40.
23. Трифонова Е.А. (2011). Гомоцистемин, полиморфизмы гена MTHFR и осложнения беременности. Акушерство и гинекология. 3: 8-15.
24. Хачатрян Н.А., Кречетова Л.В., Тетруашвили Н.К. (2014). Аллоиммунные механизмы привычного выкидыша. Акушерство и гинекология. 5: 3-8.
25. Чечуга С.Б., Ночвина Е.А., Гамарелдин Абдалла Сали. (2012). Патогенетическая терапия невынашивания беременности у женщин с гипергомоцистеинемией и гестагенной недостаточностью. Здоров'я жінки. 5: 80-85.
26. Чернобай Л.В., Тищенко А.Н., Лазуренко В.В., Мурызина И.Ю., Юркова О.В. (2016). Роль нарушения цитокинового профиля в снижении фертильности. Міжнародний медичний журнал. 2: 38-43.

27. Щербина Н.А., Юркова О.В., Кузьмина О.А. (2013). Использование показателей иммунитета беременных для прогноза развития фетоплацентарной недостаточности. Таврич. мед.-биол. вестник. 2; 1 (62): 261-263.
28. Юрова К.А., Хазиахматова О.Г., Сохоневич Н.А., Гончаров А.Г., Литвинова Л.С. (2015). Альтернативный сплайсинг молекулы CD45 в механизмах молекулярно-генетического контроля дифференцировки Т-клеток. Российский иммунологический журнал. 2: 186-193.
29. Alijotas-Reig J., Llurba E., Gris J.M. (2014). Potentiating maternal immune tolerance in pregnancy: a new challenging role for regulatory T cells. Placenta. 35: 241-248.
30. Amirchaghmaghi E., Rezaei A., Moini A., Roghaei M.A., Hafezi M., Aflatoonian R. (2015). Gene expression analysis of VEGF and its receptors and assessment of its serum level in unexplained recurrent spontaneous abortion. Cell. J. 4 (16): 538-545.
31. Azizieh F.Y., Raghupathy R.G. (2015). Tumor necrosis factor- α and pregnancy complications: a prospective study. Med. Princ. Pract. 24: 165-170.
32. Binder N.K., Evans J., Gardner D.K., Salamonsen L.A., Hannan N.J. (2014). Endometrial signals improve embryo outcome: functional role of vascular endothelial growth factor isoforms on embryo development and implantation in mice. Human Reproduction and Embryology. 29 (10): 2278-2286.
33. Brooke C. Matson, Kathleen M. Caron. (2014). Uterine natural killer cells as modulators of the maternal-fetal vasculature. Int. J. Dev. Biol. 58: 199-204.
34. Chatterjee P., Chiasson V.L., Bounds K.R., Mitchell B.M. (2014). Regulation of the anti-inflammatory cytokines interleukin-4 and interleukin-10 during pregnancy. Front. Immunol. 27 (5): 253.
35. Cheng S.B., Sharma S. (2015). Interleukin-10: a pleiotropic regulator in pregnancy. Am. J. Reprod. Immunol. 73: 487-500.
36. Cöl-Madendag I., Madendag Y., Altinkaya S.Ö., Bayramoglu H., Danisman N. (2014). The role of VEGF and its receptors in the etiology of early pregnancy loss. Gynecol. Endocrinol. 30 (2): 153-156.
37. Daher S., Mattar R., Gueuvoghlian-Silva B., Torloni M. (2012). Genetic polymorphisms and recurrent spontaneous abortions: an overview of current knowledge. American Journal of Reproductive Immunology. 67 (4): 341-347.
38. Dudareva Iu.A., Gur'eva V.A. (2015). Flow analysis, pregnancy outcomes in the second generation of descendants, ancestors of whom were in the area of radiation exposure. Vestn. Ross. Akad. Med. Nauk. 36 (5): 157-166.
39. Gomez-Lopez N., StLouis D., Lehr M.A., et al. (2014). Immune cells in term and preterm labor. Cell. Mol. Immunol. 11 (6): 571-581.
40. Gundacker C., Neesen J., Straka E. (2016). Genetics of the human placenta: implications for toxicokinetics. Arch. Toxicol. 90 (11): 2563-2581.
41. Jabrane-Ferrat N., Siewiera J. (2014). The up side of decidual natural killer cells: new developments in immunology of pregnancy. J. Immuno. 141: 490-549.
42. Jones N. M., Holzman C., Friderici K. H., Jernigan K., Chung H., Wirth J. et al. (2010). Interplay of cytokine polymorphisms and bacterial vaginosis in the etiology of preterm delivery. American Journal of Reproductive Immunology. 87 (1-2): 82-89.
43. Kajdaniuk D., Marek B., Borgiel-Marek H., Kos-Kudla B. (2013). Transforming growth factor β 1 (TGF β 1) in physiology and pathology. Endokrynol. Pol. 64 (5): 384-396.
44. Krediet T. G., Wiertsema S. P., Vossers M. J., Hoeks S. B., Fleer A., Ruven H. J. et al. (2007). Toll-like receptor 2 polymorphism is associated with preterm birth. Pediatr. 62 (4): 474-476.
45. Okada H., Tsuzuki T., Shindoh H., Nishigaki A., Yasuda K., Kanzaki H. (2014). Regulation of decidualization and angiogenesis in the human endometrium. Journal of Obstetrics and Gynaecology Research. 40 (5): 1180-1187.
46. Pogorelova T.N., Linde V.A., Gunko V.O. (2016). The imbalance of metal-containing proteins and free metal ions in the amniotic fluid during fetal growth. Biomed. Khim. 62 (1): 69-72.
47. Shimono A., Imoto Y., Sakamoto H. (2016). An immunohistochemical study of placental syncytiotrophoblasts in neonatal hemochromatosis. Placenta. 48: 49-55.
48. Tilburgs T., Roelen D.L., van der Mast B.J., et al. (2006). Differential distribution of CD4+ CD25bright and CD8+ CD28- T-cells in decidua and maternal blood during human pregnancy. Placenta. 27 (Suppl. A): 47-53.
49. Volpe E., Servant N., Zolinger R. et al. (2008). A critical function for transforming growth factor beta, IL-22 and proinflammatory cytokines in driving and modulating human Th-17 responses. Nature Immunology. 9: 650-657.
50. Yuan J., Li J., Huang S.Y., Sun X. (2015). Characterization of the subsets of human NK T-like cells and the expression of Th1/Th2 cytokines in patients with unexplained recurrent spontaneous abortion. J. Reprod. Immunol. 110: 81-88.

Статья поступила в редакцию 01.04.2019

Цервікальна недостатність та цервікальний серкляж

ТОВАРИСТВО АКУШЕРІВ І ГІНЕКОЛОГІВ КАНАДИ
No. 373, лютий 2019 (Замінює No. 301, грудень 2013)
J Obstet Gynaecol Can 2019;41(2):233–247
<https://doi.org/10.1016/j.jogc.2018.08.009>

Переклад – Л.В. Пахаренко

Цей клінічний протокол був оновлений
Комітетом медицини матері та плода
Товариства акушерів і гінекологів Канади та схвалений
Радою Товариства акушерів і гінекологів Канади

Richard Brown, MD, Beaconsfield, QC
Robert Gagnon, MD, Montréal, QC
Marie-France Delisle, MD, Vancouver, BC

Комітет медицини матері та плода: Hayley Bos (співголова), MD, Victoria, BC; Richard Brown, MD, Beaconsfield, QC; Emmanuel Bujold, MD, Québec, QC; Sheryl Choo, MD, London, ON; Venu Jain, MD, Edmonton, AB; Lisa Kuechler, RN, Victoria, BC; Heather Martin, RM, Edmonton, AB; N. Lynne McLeod, MD, Halifax, NS; Savas Menticoglou, MD, Winnipeg MB; William Mundle (co-chair), MD, Windsor ON; Kirsten Niles, MD, Toronto, ON; Frank Sanderson, MD, Saint John, NB; Jennifer Walsh, MD, Calgary, AB.

Згода на оприлюднення інформації була отримана від усіх авторів.

Мета: метою даного протоколу є забезпечення підґрунтя, яке лікарі можуть застосувати для визначення групи жінок підвищеного ризику цервікальної недостатності і за яких умов накладання серкляжу є потенційно корисним.

Доводи: пошук літератури був здійснений в системах PubMed, Medline, CINAHL та The Cochrane Library у 2018 році, використовуючи відповідний термін (наприклад недостатність шийки матки) та ключові слова (наприклад, цервікальна недостатність, серкляж за Широдкармом, серкляж за МакДональдом, серкляж абдомінальний, довжина шийки матки, викидень у II триместрі). Результати були обмежені системними оглядами, рандомізованими контрольованими дослідженнями/контрольованими клінічними дослідженнями та дослідженнями спостереження. Не було певного періоду та мовного обмеження. Пошукові заходи оновлювались регулярно та були включені до протоколу до червня 2018 року. «Сіра» (неопублікована) література виявлялась через пошукові системи веб-сайтів з оцінювання технологій здоров'я, агентств, які займаються технологіями здоров'я, збірників протоколів із клінічної практики, реєстру клінічних випробувань і національних та міжнародних медичних товариств із відповідної спеціальності.

Оцінка: якість доказів у даному документі оцінювалась за допомогою критеріїв, що описані у звіті Канадської робочої групи з питань профілактичної охорони здоров'я.

Ключові слова: цервікальна недостатність (недостатність шийки матки), цервікальна неспроможність, цервікальний серкляж (шов на шийку матки), передчасні пологи, невиношування вагітності, шов за Широдкармом, шов за МакДональдом, трансабдомінальний серкляж, екстрений серкляж, вкорочення шийки матки, трансабдомінальне ультразвукове дослідження, довжина шийки матки.

У даному документі наведені новітні клінічні та наукові досягнення на момент його друку, також цей документ може змінюватись. Не слід вважати надану інформацію як

наказову щодо лікування та дотримання певних методик. Місцеві установи можуть вносити поправки та зміни, які мають бути ретельно задокументовані за їхньої наявності. Жоден з цих матеріалів не може бути відтворений у будь-якій формі без попереднього письмового дозволу видавця.

Усі люди мають право та відповідальність стосовно прийняття обґрунтованих рішень з приводу свого лікування разом зі своїми лікарями. Для того щоб полегшити інформований вибір, пацієнтам слід надати інформацію та підтримку, які ґрунтуються на фактах, особливостях культури та їхніх потребах.

Цей протокол був написаний мовою, яка є звичною для жінок у центрах допомоги. Тим не менш Товариство акушерів і гінекологів Канади прагне до поваги прав всіх людей, включаючи трансгендерів, гендерних небінарних та транс-сексуальних осіб, всіх, до кого може бути імплементований даний протокол. Ми закликаємо всіх, хто надає медичні послуги, вести бесіду з пацієнтами з повагою і зважати на їхню гендерну ідентичність як важливу частину забезпечення відповідної та безпечної допомоги. Слід урахувати цінності, переконання та потреби кожного пацієнта та їхніх родин, також поважати остаточне рішення щодо варіанта допомоги та лікування, яке обрав пацієнт.

ЩО НОВОГО?

Багатоплідна вагітність

Немає даних на користь накладання песарію на шийку матки для попередження ранніх передчасних пологів при двійні навіть за наявності короткої шийки матки.

Нові дані підтверджують попередні висновки про те, що накладання серкляжу на коротку шийку матки (<25 мм) при двійні не є перевагою та може підвищити ризик передчасних пологів. Однак обмежені дані свідчать про переваги серкляжу у даній категорії пацієнток за довжини шийки матки <15 мм; це необхідно з'ясувати під час подальших досліджень.

Значення екстреного серкляжу є значущим як при одноплідних, так і при багатоплідних вагітностях, при розкритті шийки матки >1 см.

Одноплідна вагітність

Існують дані, які свідчать, що накладання серкляжу за наявності в анамнезі тільки одного викидня у II триместрі може підвищити ризики як передчасних пологів, так і перинатальної захворюваності та смертності.

Мета: метою даного протоколу є забезпечення підґрунтя, яке лікарі можуть застосувати для визначення групи жінок підвищеного ризику цервікальної недостатності і за яких умов накладання серкляжу є потенційно корисним.

Доводи: пошук літератури був здійснений в системах PubMed, Medline, CINAHL та The Cochrane Library у 2018 році, використовуючи відповідний термін (наприклад недостатність шийки матки) та ключові слова (наприклад, цервікальна недостатність, серкляж за Широдкармом, серкляж за МакДональдом, серкляж абдомінальний, довжина шийки матки, викидень у II триместрі). Результати були обмежені

системними оглядами, рандомізованими контрольованими дослідженнями/контрольованими клінічними дослідженнями та дослідженнями спостереження. Не було певного періоду та мовного обмеження. Пошукові заходи оновлювались регулярно та були включені до протоколу до червня 2018 року. «Cіра» (неопублікована) література виявлялась через пошукові системи веб-сайтів з оцінювання технологій здоров'я, агентств, які займаються технологіями здоров'я, збірників протоколів із клінічної практики, реєстру клінічних випробувань і національних та міжнародних медичних товариств із відповідної спеціальності.

Оцінка: якість доказів у даному документі оцінювалась за допомогою критеріїв, що описані у звіті Канадської робочої групи з питань профілактичної охорони здоров'я.

Рекомендації

1. У вагітних або жінок, які планують завагітніти, слід оцінити фактори ризику цервікальної недостатності. Детальний аналіз анамнезу, зібраний під час первинного обстеження, може привернути увагу лікарів щодо наявності факторів ризику при першій або поточній вагітностях (III-B).

2. Ґрунтовне оцінювання факторів ризику повинно проводитись у жінок після втрати вагітності у другому триместрі чи ранніх передчасних пологів або у випадку наявності зазначених ускладнень при попередній вагітності (III-B).

3. Жінкам із цервікальною недостатністю в анамнезі під час першого візиту до акушера слід призначити посів сечі та визначити чутливість до антибіотиків, а також посів виділень з піхви на визначення бактеріального вагінозу; за наявності будь-якої інфекції слід провести її лікування (I-A).

4. Жінкам із трьома та більше викиднями у II триместрі вагітності або дуже ранніми передчасними пологами в анамнезі, у яких не встановлено конкретної причини, окрім цервікальної недостатності, слід запропонувати накладання профілактичного серкляжу у терміні 12–14 тиж гестації (I-A).

5. Для жінок із класичним анамнезом цервікальної недостатності, у яких попереднє накладання серкляжу через піхву було неефективним, можна розглядати питання накладання абдомінального шва за умови відсутності інших додаткових пом'якшувальних факторів (II-3C).

6. Жінкам із видаленою шийкою матки (трахелектомією) слід накладати абдомінальний серкляж (II-3C).

7. Накладання лікувального шва на шийку матки можливе у жінок із розкриттям шийки матки до <4 см за відсутності скорочення матки у терміні гестації до 24 тиж (II-3C).

8. Жінкам, у яких немає показань до накладання серкляжу, але у яких в анамнезі є фактори ризику цервікальної недостатності (1 або 2 втрати вагітності у II триместрі вагітності або дуже ранні передчасні пологи), слід запропонувати визначення довжини шийки матки в динаміці за допомогою ультразвукового обстеження (II-2B).

9. Накладання серкляжу слід розглянути у жінок із одноплідною вагітністю, які в анамнезі мали спонтанні передчасні пологи або можливу цервікальну недостатність, якщо довжина шийки матки становить ≤ 25 мм у терміні гестації до 24 тиж (I-A).

10. Немає жодної користі накладання серкляжу у жінок із випадково встановленою під час ультразвукового дослідження короткою шийкою матки та без факторів ризику передчасних пологів при попередніх вагітностях (II-1D).

11. Існуючі на сьогодні дані не підтримують застосування профілактичного шва на шийку матки при багатоплідній вагітності навіть за наявності передчасних пологів в анамнезі; отже, цього слід уникати (I-D).

12. Дані літератури не підтримують накладання серкляжу при багатоплідній вагітності, показанням до якого є довжина шийки матки (II-1D).

13. Накладання серкляжу при двійні у разі виявлення короткої шийки матки під час ультразвукового дослідження (<25 мм) може підвищити ризик передчасних пологів (II-1D).

14. Накладання лікувального або екстреного серкляжу слід розглядати при двійнях у разі розкриття шийки матки (>1 см) до терміну, поки плоди є життєздатними (II-2B).

Цервікальна недостатність може виявлятися в 1% вагітних, і тому вона досить часто викликає занепокоєння, особливо з приводу запізненого оновлення протоколу тактики ведення пацієнток з даною патологією. Незважаючи на те що цервікальна недостатність є проблемою в акушерській практиці понад століття, значення накладання шва на шийку матки, показання до нього є нечітко визначеними та суперечливими, з різними варіантами трактування у різних клінічних умовах. Зокрема, відсутність чітко визначених моментів стосовно накладання серкляжу зумовлено невизначеністю в ідентифікації тих пацієнтів, які дійсно виграють від його застосування (тобто тих осіб, які мають справжню цервікальну недостатність або дійсно підвищений ризик ранніх передчасних пологів) [1, 2].

Немає чіткого визначення, що таке цервікальна недостатність, але зазвичай вона характеризується розкриттям та вкороченням шийки матки у терміні гестації до 37 тиж за відсутності передчасних пологів та переважно асоціюється з безбольовим прогресивним розкриттям шийки матки у II або на початку III триместра вагітності. Це призводить до появи пролапсу плодового міхура, передчасного розриву амніона, переривання вагітності у II триместрі або передчасних пологів [3, 4]. Недостатність шийки матки виникає внаслідок нездатності жінки виносити вагітність до повного терміну через функціональний або структурний дефект шийки матки [1].

Частота справжньої цервікальної недостатності становить менше 1% серед вагітних. У Данії за період з 1980 до 1990 р. цервікальну недостатність діагностовано у 4,6 випадків на 1000 жінок і її виявлено у 8% жінок зі звичним викиднем II триместра вагітності [5]. Ідентифіковано різні фактори ризику, які поділяються на такі, що можуть бути виявлені в анамнезі матері, та такі, що виникають під час поточної вагітності.

До класичних фактів анамнезу, за якими можна запідозрити цервікальну недостатність, належать звичні викидні у II триместрі вагітності. Слід мати на увазі такі фактори при попередніх вагітностях, як передчасний розрив амніона у терміні гестації до 32 тиж, а також довжину шийки матки менше 25 мм, виміряну у терміні до 27 тиж [6]. Також слід зазначити будь-який факт травми шийки матки (наприклад, інструментальне переривання вагітності декілька разів, повторні розширення шийки матки, конусоподібна біопсія, розриви та пошкодження шийки матки, видалення шийки матки – трахелектомія). Вплив діетилstilbестролу на організм матері ще внутрішньоутробно є фактором, який знижує частоту цервікальної недостатності [6]. До інших факторів ризику з боку матері можна віднести наявність вродженої аномалії матки, захворювання сполучної тканини та аномалій (наприклад синдром Елерса–Данлоса [7]), які порушують розвиток та функціонування нормального колагену. Останнім часом запропоновано вважати синдром полікістозних яєчників чинником ризику виникнення цервікальної недостатності, особливо серед чорношкірих жінок та жінок південноазійського походження [8]. У багатьох випадках, особливо коли клінічні ознаки та результати обстежень наштовхують на підозру стосовно діагнозу цервікальної недостатності при першій вагітності, фактори ризику можуть бути відсутніми, а причина може бути ідіопатичною [9–12].

При поточній вагітності до ознак, які свідчать про можливість цервікальну недостатність, відносять воронкоподібну форму шийки матки, вкорочення шийки матки [12] та оче-

Рівні доказовості та градації рекомендацій згідно з рейтингом Канадської робочої групи з питань профілактичної охорони здоров'я

Оцінка рівней доказовості ^А	Класифікація рекомендацій ^В
I: Докази отримані на підставі хоча б одного належного рандомізованого контрольованого дослідження II-1: Докази отримані у результаті добре спланованих контрольованих нерандомізованих досліджень II-2: Докази отримані у результаті добре спланованих когортних (проспективних та ретроспективних) досліджень або досліджень випадок-контроль переважно більш ніж 1 центру або дослідної групи II-3: Докази, отримані при порівнянні досліджень, проведених у різний час та в різних місцях з або без втручання. Трагічні результати, отримані при проведенні неконтрольованих експериментів (таких, як лікування пеніциліном у 1940-х роках), також можна віднести до даної категорії III: Висновки авторитетних товариств, які ґрунтуються на клінічному досвіді, описових дослідженнях або звітах експертів комітетів	A. Наявні достатні докази для рекомендації клінічних профілактичних заходів B. Наявні достовірні докази щодо рекомендацій для клінічних профілактичних заходів C. Наявні докази є суперечливими та не дозволяють надати рекомендації «за» або «проти» їхнього використання у клінічних профілактичних заходах; однак інші фактори можуть впливати на прийняття рішення D. Наявні достовірні докази щодо рекомендацій проти застосування клінічних профілактичних заходів E. Наявні достатні докази щодо рекомендацій проти застосування клінічних профілактичних заходів I. Недостатньо доказів (за кількістю або якістю) для надання рекомендацій; однак інші фактори можуть впливати на прийняття рішення

Примітки: А – оцінка рівней доказовості, наведена у даних протоколах, була адаптована згідно з критеріями «Оцінка доказів», наданих Канадською робочою групою з питань профілактичної охорони здоров'я;

В – Рекомендації, включені до даних протоколів, були адаптовані згідно з критеріями Класифікації рекомендацій, наданих Канадською робочою групою з питань профілактичної охорони здоров'я.

видне розкриття шийки матки [13]. Навіть за відсутності воронкоподібних змін шийки матки довжина шийки матки, виміряна при ультразвуковому дослідженні, менше 25 мм у терміні гестації до 27 тиж [10, 11] підвищує ризик невиношування вагітності та передчасних пологів.

До 85% сухої маси шийки матки становить колаген. Петерсен та Ульдберг (Petersen та Uldbjerg) під час дослідження колагену шийки матки у вже невагітних жінок із попередньо встановленим діагнозом цервікальної недостатності під час вагітності виявили помітно нижчу концентрацію оксиприноліну шийки матки у зазначеної категорії осіб порівняно з жінками без цервікальної недостатності, які народжували [14]. Причини цього ще слід дослідити, але це може бути провідним фактором розуміння механізмів неспроможності шийки матки у цих випадках.

Окрім механічної міцності шийка матки виконує функцію захисту вмісту порожнини матки від висхідної інфекції [4, 15]. Причому одним із ключових факторів є слизова оболонка шийки матки, яка є бар'єрним механізмом між маткою та висхідною інфекцією. Дані свідчать про те, що 80 % випадків цервікальної недостатності, яка швидко розвинулась, можуть бути пов'язані з внутрішньоамніотичною інфекцією [16]. Якість доказів у даному матеріалі оцінювалась за критеріями, що описані у доповіді Канадської робочої групи з питань профілактичної охорони здоров'я (таблиця).

ДІАГНОСТИКА ЦЕРВІКАЛЬНОЇ НЕДОСТАТНОСТІ

Не існує тесту для діагностики цервікальної недостатності. Незважаючи на те що існує та використовується багато критеріїв (оцінювання каналу шийки матки на цервікосальпінгограмі, оцінювання легкості введення розширювачів шийки матки (розширювач Гегара № 9): без опору, із зусиллями, необхідними для введення наповненого катетера Фолея через внутрішній зів, із зусиллями, необхідними для розтягування шийки матки за допомогою внутрішньоцервікального балона), жоден із них не відповідає критеріям, необхідним для діагностичного тесту [17–21]. Частково діагноз встановлюється на виключенні інших причин передчасних пологів або переривання вагітності у II триместрі. Останнім часом у практиці зростає значення використання трансвагі-

нальної ультрасонографії як наочно достовірного та відтворювального методу оцінювання шийки матки, а вкорочення шийки матки корелює з ризиком передчасних пологів [12, 22–25].

Відсутність надійного діагностичного тесту створює необхідність у розробленні скринінгу або прогнозуванні ймовірності цервікальної недостатності. Цей процес ґрунтується на виявленні та ідентифікації ключових факторів ризику, які наявні в анамнезі жінки та які з'являються під час поточної вагітності.

Найбільш поширеними факторами анамнезу, що свідчить про можливий ризик, є наявність при попередніх вагітностях факту викидня у II триместрі або передчасних пологів. Слід зазначити, що хоча у деяких ситуаціях може прослідковуватися зв'язок між цервікальною недостатністю та передчасними пологами, в інших випадках це є різні та не пов'язані між собою процеси. Наявність в анамнезі передчасних пологів або визначення факторів, що підвищують ризик передчасних пологів, не завжди свідчить про ризик цервікальної недостатності [26, 27].

Операції на шийці матки (наприклад петльова електрохірургічна ексцизія, Loop Electrosurgical Excision Procedure – LEEP) також можуть бути ризиком виникнення цервікальної недостатності. У таких пацієнтів може мати значення оцінка довжини шийки матки при ультразвуковому обстеженні. У пацієнтів із LEEP в анамнезі довжина шийки матки 30 мм має позитивне прогностичне значення щодо передчасних пологів, яке становить 54%, при цьому негативне прогностичне значення визначається на рівні 95% [23]. Проте внаслідок низької загальної частоти поширення недостатності шийки матки навіть серед такої групи жінок існують дані, які не підтримують рутинного застосування ультразвукового дослідження у II триместрі у цих осіб [23]. Травми шийки матки іншого характеру (наприклад розриви шийки матки) також можуть мати значення [28].

У сучасній практиці рідше виявляють жінок, які піддавались впливу діетилstilbestролу внутрішньоутробно [29–31].

Значення під час поточної вагітності має виявлення вкорочення шийки матки. Вимірювання довжини шийки матки при ультразвуковому дослідженні є визнаним показником ризику передчасних пологів (довжина шийки матки менше 25 мм) [11, 12, 22, 25, 32, 33].

У пацієнтів також може бути виявлено не тільки вкорочення шийки матки, але і її розкриття або передчасний розрив плодових оболонок. Виявлення розкриття шийки матки за відсутності скорочень матки в анамнезі з або без розриву оболонок вважається рівнозначним діагнозу цервікальної недостатності. Описані моделі, які ґрунтуються на розпізнаванні цих двох факторів (вкорочення шийки матки та розкриття шийки матки), можуть бути корисними для виявлення пацієнтів із найвищим ризиком, однак необхідне подальше оцінювання таких критеріїв скринінгу [34].

Рекомендації

1. У вагітних або жінок, які планують завагітніти, слід оцінити фактори ризику цервікальної недостатності. Детальний аналіз анамнезу, зібраний під час первинного обстеження, може привернути увагу лікарів щодо наявності факторів ризику при першій або поточній вагітностях (III-V).

2. Ґрунтовне оцінювання факторів ризику повинне проводитись у жінок після втрати вагітності у II триместрі чи ранніх передчасних пологів або у випадку наявності зазначених ускладнень при попередній вагітності (III-V).

ТАКТИКА ВЕДЕННЯ ПАЦІЄНТІВ ІЗ ЦЕРВІКАЛЬНОЮ НЕДОСТАТНІСТЮ

Тактика ведення пацієнтів із цервікальною недостатністю може мати два основні напрямки: коли чітко зрозуміло, що показано хірургічне втручання, та коли буде проводитись консервативне лікування.

Показання до накладання серкляжу можуть бути визначені за даними клінічного анамнезу або встановлені на підставі вкорочення та/або розкриття шийки матки при поточній вагітності. Отже, виходячи з цього, серкляж може бути відповідно профілактичним та лікувальним. Накладання песарію на шийку матки може бути альтернативою шву; деякі дані свідчать про переваги песарію в окремих випадках, та вони є малочисленими та суперечливими. Потрібне подальше вивчення таких методів, перш ніж вони можуть розглядатись у якості частини протоколу з тактики ведення цервікальної недостатності [35].

Профілактичний трансвагінальний серкляж

Розглянемо питання профілактичного серкляжу, який накладається за наявності високого ризику цервікальної недостатності за даними акушерського анамнезу жінки. Рівень ризику зазвичай визначається шляхом встановлення та оцінювання значущості факторів ризику, які описані у розділі «Діагностика цервікальної недостатності». Найчастіше оцінка ризику буде ґрунтуватись на втраті вагітності у II триместрі або наявності ранніх передчасних пологів за відсутності інших пом'якшувальних чинників ризику [35–38]. Отже, ретельний аналіз факторів ризику повинен проводитись у жінок із перериванням вагітності у II триместрі або ранніми передчасними пологами в анамнезі.

Дані, отримані в результаті проведення рандомізованого контрольованого дослідження Медичною науковою радою Великої Британії та Королівського коледжу акушерів та гінекологів [36], не демонструють користі від накладання серкляжу після 1 або 2 пологів в анамнезі, які відбулись у терміні до 33 тиж гестації; проте кількість спостережень була незначною, і це могло вплинути на результати, зокрема випадків переривання вагітності у II триместрі на відміну від випадків передчасних пологів. Не встановлено користі від накладання серкляжу після двох або трьох випадків втрат вагітності у II триместрі на відміну від поєднання фактів переривання вагітності (викидня) та пологів, які відбулись у терміні включно до 33 тиж. На результати даного дослідження, проведеного у Великій Британії, могло вплинути включення випадків, коли

акушер не був впевнений у користі від накладання серкляжу. Проте й інші дослідження, які не включають багато випадків, не продемонстрували користі від накладання цервікального шва [37, 38]. У Кокранівському огляді були проаналізовані результати 12 досліджень у жінок зі значним ризиком, при якому виправдане накладання серкляжу. Жінки були рандомізовані на групи: особи, яким було проведено накладання серкляжу: вагітні, яким було призначено альтернативну терапію (наприклад, прогестерон), та жінки, які не отримували лікування. Цей аналіз свідчить про певні суперечливі моменти у висновках, що хоча застосування серкляжу має статистично доведений значний ефект щодо зниження частоти передчасних пологів, немає його помітного впливу на перинатальну захворюваність та смертність. Крім того, серкляж асоціюється з підвищеною частотою материнської захворюваності та кесарева розтину (останній, ймовірно, пояснює незначне збільшення респіраторної патології у немовлят, які народились від матерів зі швом на шийці матки) [39].

Недавнє дослідження, у якому проводили оцінювання переваг або недоліків профілактичного серкляжу, накладеного у жінок із одним викиднем у II триместрі в анамнезі, продемонструвало більш високі показники передчасних пологів (<37 тиж гестації), передчасного розриву оболонок при передчасних пологах, а також перинатальної захворюваності та смертності у випадках, коли був накладений серкляж, порівняно з випадками без накладеного шва на шийку матки у популяції 2175 жінок (108 осіб мали серкляж та 2067 жінок без шва на шийці матки) [40].

Профілактичний серкляж зазвичай накладається у терміні між 12-м та 14-м тижнями гестації. Хоча накладання шва може бути відтерміноване, слід мати на увазі гестаційний період, у якому відбулось переривання попередньої вагітності, зокрема у жінок із перериванням вагітності на більш ранніх термінах.

Передумови накладання профілактичного серкляжу

Перед накладанням серкляжу слід підтвердити життєздатність плода за допомогою ультразвукового дослідження. Одночасно доцільним також є виключення тяжких вад розвитку та визначення суттєво підвищеного ризику анеуплоїдії при ультразвуковому скринінгу шийного простору у I триместрі і, за можливості, проведення комбінованого біохімічного скринінгу. У випадках наявності підвищеного ризику анеуплоїдії або вад розвитку плода накладання шва на шийку матки слід відтермінувати до визначення каріотипу (зразки тканин для біопсії ворсин хоріона для визначення каріотипу беруться раніше, ніж при амніоцентезі) або проведення більш ретельного ультразвукового дослідження.

Перед накладанням серкляжу слід провести аналіз сечі та посів на чутливість до антибіотиків, посів виділень із піхви на бактеріальний вагіноз і за наявності будь-якої інфекції її слід пролікувати [16, 41–47].

Існують повідомлення про наявність мікробної інвазії в амніотичній порожнині у 50% жінок із цервікальною недостатністю та наявністю плодових оболонок, що пролабують [46, 48]. Тому для визначення та лікування такої колонізації перед накладанням серкляжу слід провести амніоцентез; однак не було встановлено явної користі стосовно пролонгування вагітності у випадках проведення амніоцентезу перед накладанням серкляжу щодо випадків тільки накладання шва на шийку матки, тому рутинне проведення амніоцентезу не рекомендується [49].

Методи та матеріали для накладання серкляжу

Існують дві основні методики накладання серкляжу вагінальним доступом – метод МакДональда та метод Широкара. Метод МакДональда полягає у накладанні шва якомога ближче до місця переходу шийки матки та піхви без дисекції

тканин [50]. При методиці за Широкарком накладається підслизовий шов у місці переходу шийки матки та піхви з відділенням тканин сечового міхура та прямої кишки; це дозволяє накласти шов вище (якнайближче до внутрішнього вічка шийки матки), ніж при методі МакДональда [51].

Немає даних, які б свідчили про переваги однієї методики над іншою. Отже, вибір між методикою за МакДональдом та методикою за Широкарком та їхніми модифікаціями залишається на розсуд лікаря з урахуванням його навичок як хірурга [52–56]. Обидві методики, обрані з урахуванням думки пацієнта, пов'язані з підвищенням частоти кесарева розтину, який значно більше фіксується після накладання шва за Широкарком, хоча ці дані не були повторно описані [57].

Описано також два способи накладання подвійного серкляжу. Перший спосіб базується на накладанні 2 швів на шийку матки з метою більш сильного зміцнення шийки. Було продемонстровано, що не це приносить ніякої користі [58]. При іншому способі накладання подвійного серкляжу другий оклюзивний шов розміщується у ділянці зовнішнього вічка, щоб зберегти слизову пробку та допомогти шийці матки бути бар'єром для інфекцій. На сьогодні існують тільки обмежені дані щодо цього твердження [59].

Немає даних, які б свідчили про переваги або недоліки конкретного шовного матеріалу. Найчастіше використовують стрічки Mersilene (Ethicon, Somerville, NJ), хоча деякі хірурги застосовують Prolene (Ethicon). Є повідомлення про застосування сіток, але ніяких порівнянь з існуючими методами не проводилось [60, 61]. Є дані, які свідчать, що також можна використовувати шовний матеріал, який з часом розсмоктується. Однак вивчення переваг та недоліків різного шовного матеріалу потребує подальшого оцінювання [62].

Якщо немає протипоказань, краще провести місцеву анестезію, ніж загальну, беручи до уваги її менші ризики [63, 64].

Слід зазначити, що рандомізовані дослідження стосовно профілактичного серкляжу не містять даних про додаткові призначення, наприклад, рутинного застосування токолітиків [65, 66], кортикостероїдів або антибіотиків [67–69], хоча при накладанні серкляжу у терміні, наближеному до життєздатності плода, слід розглянути питання застосування кортикостероїдів. Аналогічно дані про застосування прогестерону у жінок зі швом на шийці матки є обмеженими. Застосування прогестерону разом із накладанням серкляжу не є новим підходом, але, незважаючи на більш сучасні дані про використання прогестерону у жінок із ризиком передчасних пологів, загальноприйняті повідомлення не підтримують цей підхід. Хоча одне давніше дослідження продемонструвало користь прогестерону, воно мало неконтрольований когортний характер [70], та одночасно результати контрольованого когортного дослідження продемонстрували зменшення кількості випадків госпіталізації у стаціонар, але не зниження частоти переривання вагітності [71].

Одне з останніх досліджень не встановило жодних переваг 17- α -гідроксипрогестерону капролату у жінок із серкляжем. Хоча дане дослідження було ретроспективним, але критерії для накладання цервікального шва були нечітко визначені [72]. Два подальших дослідження також свідчать, що ін'єкційне введення 17- α -гідроксипрогестерону капролату не забезпечує додаткових переваг щодо профілактики передчасних пологів у тих жінок, яким накладено серкляж за показаннями, визначеними за даними ультразвукового обстеження [73, 74].⁴

Немає конкретних даних, які б порівнювали ефективність застосування прогестерону, введеного в організм вагінально та іншим шляхом, у жінок з серкляжем.

Ускладнення

Три рандомізовані клінічні випробування встановили, що серкляж асоціюється з підвищенням частоти медичних

втручань та вдвічі збільшує ризик післяпологової гіпертермії [36–38]. Використання токолітиків збільшується при накладанні шва на шийку матки, як і частота госпіталізацій, а одне дослідження встановило вищу частоту кесарева розтину [37]. Проте ризик та характер ускладнень залежить від того, чи шов на шийку матки був накладений як профілактичний або як лікувальний при пролабуванні оболонок через шийку матки. До ускладнень, які пов'язані з накладанням серкляжу, належать:

- сепсис,
- передчасний розрив оболонок,
- передчасні пологи,
- дистопія шийки матки,
- розриви шийки матки під час пологів (від 11% до 14%) [40, 75–78],
- кровотеча.

Тим не менш, результати мета-аналізу низки досліджень не підтверджують високої частоти хоріоамніоніту або передчасного розриву оболонок під час передчасних пологів у жінок із серкляжем порівняно з жінками, у яких була обрана інша тактика [79]. Хоча дистопію шийки матки часто асоціюють як ускладнення цервікального шва внаслідок утворення рубців [80], дані не підтверджують справжньої ролі серкляжу у виникненні дистопії [81]. Підвищений ризик пошкодження шийки матки хоча і здається, що не пов'язаний з терміном зняття шва, може бути пояснений фактом наявності серкляжу [75–77, 82].

Рекомендації

3. Жінкам із цервікальною недостатністю в анамнезі під час першого візиту до акушера слід призначити посів сечі та визначити чутливість до антибіотиків, а також посів виділень з піхви на визначення бактеріального вагінозу; за наявності будь-якої інфекції слід провести її лікування (I-A).

4. Жінкам із трьома та більше викиднями у II триместрі вагітності або дуже ранніми передчасними пологами в анамнезі, у яких не встановлено конкретної причини, окрім цервікальної недостатності, слід запропонувати накладання профілактичного серкляжу у терміні 12–14 тиж гестації (I-A).

Тактика ведення пацієнтів після накладання серкляжу

Проводиться спостереження довжини шийки матки, а оцінювання шийки матки одразу після накладання шва може корелювати з терміном гестації при пологах [83–85]; проте дані щодо ефективності тривалого оцінювання довжини шийки матки після накладання цервікального шва для визначення можливого початку пологів є суперечливими [86, 87].

Якоюсь мірою це підтверджується невідповідністю у дослідженнях, які оцінюють, чи накладання другого шва є вигідним для жінок, у яких відзначається подальше вкорочення шийки матки після накладання серкляжу. Причому два дослідження демонструють суперечливі ефекти такого вимірювання [88, 89]. Тому на сьогодні рутинне ультразвукове спостереження шийки матки після накладання серкляжу не рекомендується. Наявність серкляжу, скоріше за все, негативно впливає на позитивне прогностичне значення фібронектину як предиктора передчасних пологів, хоча не впливає на негативне прогностичне значення [90].

Зняття серкляжу з шийки матки

Як правило, серкляж знімають у терміні 36–38 тиж вагітності. Зняття шва проходить без анестезії або із застосуванням наркотичних засобів короткої дії, наприклад із внутрішньовенним веденням фентанілу. Початок передчасних пологів, які не реагують на застосування токолізу, та/або явна підозра на сепсис є показаннями для негайного зняття шва.

Низка досліджень піднімає питання зв'язку зняття серкляжу з шийки матки у разі передчасного розриву амніона

при недоношеній вагітності та відсутності скорочень матки. Мета-аналіз засвідчив підвищену частоту неонатальної смертності при відтермінуванні зняття шва, основною причиною якої є сепсис; тому рекомендується зняття серкляжу протягом 48 год (це дозволяє призначити кортикостероїди за необхідності) [91–94]. Визначення С-реактивного білка може використовуватись у якості предиктора хоріонамніоніта, що розвинувся після передчасного розриву оболонок при недоношеній вагітності, і, отже, може допомогти у вирішенні питання стосовно негайного зняття шва або затримки зняття (<48 год) [95, 96].

До речі, слід наголосити, що чітке документування щодо накладання серкляжу, зокрема, місце розміщення вузлів та їхня кількість, полегшить зняття шва до пологів.

Профілактичний трансабдомінальний серкляж

У жінок із первікальною недостатністю в анамнезі, у яких під час попередньої вагітності накладання серкляжу вагінальним доступом не було ефективним, можна розглянути питання накладання абдомінального шва за відсутності додаткових пом'якшувальних факторів [97–101]. Це також слід урахувати у жінок, яким буде проведено або яким виконували трахелектомію [102, 103]. Накладання трансабдомінального шва може проводитись лапароскопічним доступом або відкритим хірургічним доступом. Сьогодні у практичній діяльності надається перевага першому варіанту доступу [104, 105], хоча обидві методики асоціюються з більш високою материнською захворюваністю, ніж при застосуванні доступу через піхву. Накладати абдомінальний серкляж має хірург із досвідом накладання таких швів. Профілактичний абдомінальний шов на шийку матки переважно накладається одночасно під час виконання трахелектомії у жінок репродуктивного віку, які планують народжувати [106].

Рекомендації

5. Для жінок із класичним анамнезом первікальної недостатності, у яких попереднє накладання серкляжу через піхву було неефективним, можна розглядати питання накладання абдомінального шва за умови відсутності інших додаткових пом'якшувальних факторів (II-3C).

6. Жінкам із видаленою шийкою матки (трахелектомією) слід накладати абдомінальний серкляж (II-3C).

Лікувальний серкляж

Лікувальний серкляж (або рятувальний, або екстрений) зазвичай накладається у випадках вже наявного розкриття шийки матки, тобто коли за клінічними або сонографічними даними встановлено розкриття шийки матки від >1 до 2 см без скорочень матки (з або без пролабування плодових оболонок через зовнішнє вічко) [107, 108]. Важливо зазначити, що клінічні ознаки хоріонамніоніту мають бути відсутні. Хоча є думка про проведення амніоцентезу для виключення інфекції та зниження внутрішньоматкового тиску перед накладанням лікувального серкляжу, немає жодного рандомізованого дослідження, яке б підтвердило ефективність такого підходу [109, 110].

Результати невеликого рандомізованого клінічного випробування засвідчили, що накладання лікувального серкляжу продовжує вагітність на 4 тиж [111]. Інші спостереження інформують про пролонгацію вагітності від 6 до 9 тиж при накладанні лікувального шва на шийку матки порівняно з менш ніж 4 тиж при проведенні консервативного лікування (постільний режим) [112–115]. Для визначення певних випадків, при яких відзначається ефективність накладання лікувального серкляжу (на підставі згладжування, розкриття та пролабування оболонок), була розроблена система оцінювання [116, 117]. Було продемонстровано переваги накладан-

ня серкляжу при розкритті шийки матки до 4 см, що слід брати до уваги. А система оцінювання може бути використана для консультування пацієнтів про можливі наслідки накладання лікувального шва. До факторів, які можуть впливати на успішність лікувального серкляжу, належить пролабування плодових оболонок у піхву [118].

Додаткові заходи

Застосування індометацину перед накладанням серкляжу має зменшити пролабування плодових оболонок за рахунок зниження вироблення сечі плодом (отже, знижується внутрішньоматковий тиск) та внаслідок його токолітичного ефекту [111]. Постільний режим із застосуванням положення Тренделенбурга або без нього може у подальшому зменшити пролабування оболонок та полегшити накладання серкляжу, також, як і застосування балона Фолея, який вставляється у шийку матки, накачується і таким чином механічно зменшує пролабування оболонок [119]. Зазвичай призначають антибіотики широкого спектра дії, хоча немає даних, які б це підтверджували.

Амніоцентез є більш значущим при накладанні лікувального серкляжу, ніж профілактичного. Однією з переваг амніоцентезу, який виконано у пацієнтів перед накладанням лікувального шва, є виявлення жінок, які не будуть мати користі від серкляжу внаслідок наявної інфекції [110] або інфекції, виявленої у результаті проведеного комплексного оцінювання протеомічних факторів, а також встановлення інших чинників, що впливають на ефективність серкляжу [110, 120]. Другою перевагою амніоцентезу є видалення більшого об'єму амніотичної рідини (порівняно з амніодренажем), що приведе до втягнення оболонок назад у шийку матки внаслідок зниження внутрішньоматкового тиску і, таким чином, полегшить накладання серкляжу [121–123].

Зняття шва з шийки матки

Критерії зняття лікувального шва є такими самими, як і для профілактичного шва.

Рекомендації

7. Накладання лікувального шва на шийку матки можливе у жінок із розкриттям шийки матки до <4 см за відсутності скорочення матки у терміні гестації до 24 тиж (II-3C).

Первікальний песарій

Використання песаріїв у тактиці ведення жінок із первікальною недостатністю або передчасними пологамі не є новим, вперше застосування скляного песарію описано у 1977 році [124]. З того часу використовували різні форми та матеріали [125–131]. Хоча багато з таких публікацій були оптимістичними, Кокранівський огляд не вказав на дослідження, які були б інформативними для аналізу переваг даної методики [35]. З того часу було проведено низку досліджень, деякі з яких досі тривають. Два останніх дослідження знову підтвердили переваги первікальних песаріїв для корекції первікальної недостатності, передчасних пологів та короткої шийки матки [132, 133]. Велике багатоцентрове дослідження не встановило переваг застосування песаріїв для попередження ранніх передчасних пологів при двійні, навіть якщо при такій вагітності наявна коротка шийка матки [134]. Однак даних на підтримку цієї методики як рутинного способу лікування первікальної недостатності недостатньо.

КОНСЕРВАТИВНА ВИЧІКУВАЛЬНА ТАКТИКА СПОСТЕРЕЖЕННЯ

Консервативна терапія, яка включає визначення довжини шийки матки, може бути застосована у жінок, у яких передбачається первікальна недостатність, але які не мають в анам-

незі достатніх факторів ризику, що виправдовували б негайне накладання профілактичного шва на шийку матки [135]. Серед таких жінок на підставі ультразвукового вимірювання довжини шийки матки виділяють когорту осіб із підвищеним ризиком втрат вагітності або передчасних пологів у майбутньому; деякі з них згодом можуть мати переваги від накладання серкляжу. Консервативна тактика має бути обґрунтована та включати наступні кроки:

1. Під час першого відвідування жіночої консультації вагітним слід здати аналіз сечі на посів та чутливість до антибіотиків та посів виділень з піхви на визначення бактеріального вагінозу [41–43], і у разі виявлення будь-якої інфекції її потрібно пролікувати [16, 41–47].

2. Слід проводити трансвагінальне ультразвукове дослідження у динаміці кожні 7–14 днів, починаючи з 16-го тижня вагітності або щонайменше за 2 тиж до гестаційного терміну попередньої втрати вагітності [136].

3. Розгляньте можливість поради пацієнтам знизити фізичну активність, особливо особам із фізичною зайнятістю, які тривало стоять, часто піднімаються сходами, хоча немає даних, які б підтверджували або заперечували ефективність постільного режиму у таких випадках [137].

4. Рішуче заохочуйте припинення паління та застосовуйте при цьому різні програми підтримки.

5. Після 23 тиж вагітності розгляньте питання профілактичного використання кортикостероїдів за наявності ознак та симптомів, які свідчать про підвищений ризик передчасних пологів.

Ультразвукове оцінювання довжини шийки матки

За допомогою ультразвукового обстеження можна надійно та візуально достовірно оцінити довжину шийки матки. Довжина шийки матки, яка визначена під час ультразвукового дослідження, є корисним інструментом прогнозування передчасних пологів [12, 25, 33, 36]. Трансвагінальне ультразвукове дослідження є «золотим стандартом» оцінювання шийки матки, але у разі неможливості його проведення воно може бути замінено на абдомінальне або трансперитонеальне [138].

Як правило, оцінювання шийки матки включає визначення її довжини та ознак, які б свідчили про воронкоподібні зміни її форми. Хоча воронкоподібні зміни форми шийки матки реєструють для її оцінювання, слід зазначити, що, за наявними даними, не підтримується накладання шва на ділянку основи конусу, а скоріше, на ділянку остаточної довжини шийки матки [12]. Трансфундальний тиск, який створюється шляхом надавлювання на дно матки у напрямку осі матки протягом 15 с, є більш ефективним, ніж кашель або стояння, для виявлення змін шийки матки та ознак прогресивного вкорочення шийки у II триместрі вагітності під час активного оцінювання шийки матки [139–141].

Рекомендації

8. Жінкам, у яких немає показань до накладання серкляжу, але у яких в анамнезі є фактори ризику цервікальної недостатності (1 або 2 втрати вагітності у II триместрі гестації або дуже ранні передчасні пологи), слід запропонувати визначення довжини шийки матки в динаміці за допомогою ультразвукового обстеження (II-2B).

Накладання серкляжу за даними ультразвукового вимірювання довжини шийки матки

За наявними даними, не підтримується накладання серкляжу у жінок, у яких випадково виявлено вкорочення шийки матки (≤ 25 мм) під час ультразвукового обстеження та які не знаходяться у групі ризику викиднів у II триместрі або передчасних пологів [142–144]. Жінкам із факторами ризику

(наприклад, в анамнезі наявне переривання вагітності у II триместрі або ранні передчасні пологи) слід запропонувати накладання серкляжу при її довжині ≤ 25 мм до 24 тиж гестації [142, 145–149].

Рекомендації

9. Накладання серкляжу слід розглянути у жінок із одноплідною вагітністю, які в анамнезі мали спонтанні передчасні пологи або можливу цервікальну недостатність, якщо довжина шийки матки становить ≤ 25 мм у терміні гестації до 24 тиж (I-A).

10. Немає жодної користі накладання серкляжу у жінок із випадково встановленою під час ультразвукового дослідження короткою шийкою матки та без факторів ризику передчасних пологів при попередніх вагітностях (II-1D).

Прогестерон

Прогестерон використовується для попередження передчасних пологів як раніше, так і сьогодні. Можлива ефективність прогестерону при лікуванні цервікальної недостатності часто екстраполюється з передчасними пологами, але це твердження може бути і недоречним.

Сьогодні немає даних, які підтримують застосування прогестерону разом із накладанням серкляжу. Дані щодо порівняння окремо накладання шва на шийку матки та окремо призначення прогестерону є обмеженими та, можливо, некоректними стосовно питання використання прогестерону при цервікальній недостатності.

Одне дослідження встановило, що немає значущої різниці у частоті передчасних пологів у жінок, які вживали прогестерон, та у яких був накладений серкляж. Проте показанням до втручання була коротка шийка матки при ультразвуковому дослідженні, та, згідно з критеріями, наведеними у даному керівництві, накладання серкляжу не було б показано у багатьох випадках, що були включені до зазначеного дослідження [150]. Однак дослідження, яке вивчало вплив прогестерону на довжину шийки матки у жінок із ризиком передчасних пологів, свідчить, що прогестерон допомагає зберегти довжину шийки матки [71] та, отже, знижує ризик передчасних пологів; результати також підтримують використання вагінального прогестерону [151, 152].

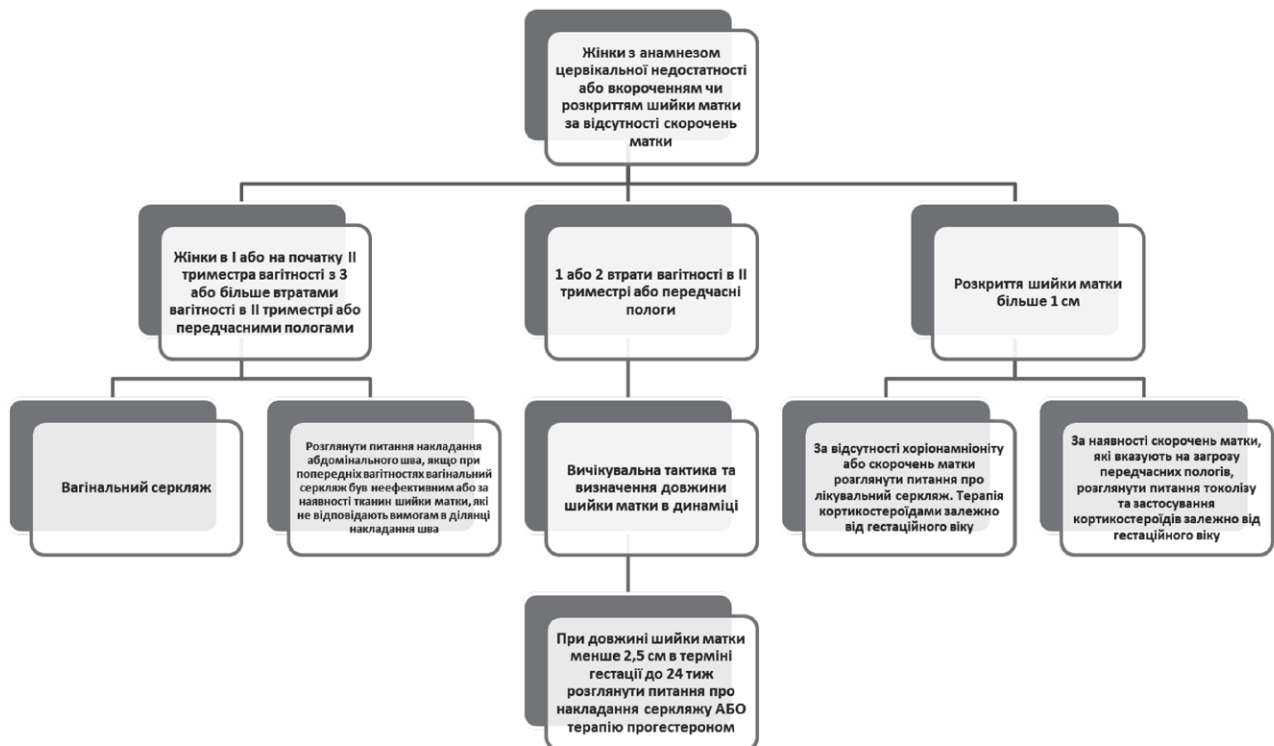
Роль прогестерону у перериванні вагітності у II триместрі залишається нез'ясованою; тому його рутинне використання не рекомендується і потрібне подальше оцінювання.

Додаткову інформацію щодо використання прогестерону для попередження передчасних пологів можна знайти у протоколі Товариства акушерів і гінекологів Канади «Застосування прогестерону для профілактики передчасних пологів».

Багатоплідна вагітність

Оскільки вагітність двійнею та інші види багатоплідної вагітності мають підвищений ризик передчасних пологів, це спричинило появу відповідних спекуляцій, що накладання серкляжу може покращити перинатальні наслідки при таких вагітностях. Проте не було встановлено, що накладання профілактичного серкляжу при багатоплідній вагітності без додаткових факторів ризику сприяє покращанню наслідків вагітності у цій групі [154].

Крім того, хоча визначення довжини шийки матки за даними ультразвукового обстеження у цій групі жінок може допомогти передбачити підвищений ризик передчасних пологів [155], та, на відміну від одноплідних вагітностей, ці дані не продемонстрували переваг накладання серкляжу у жінок із багатоплідною вагітністю та із вкороченням шийки матки при ультразвуковому обстеженні [145, 156, 157]. Дійсно, мета-аналіз встановив збільшення показника відносного ризику на 2,15 для передчасних пологів (< 35 тиж) при багатоплідних



вагітностях у випадках, коли показаннями до накладання серкляжу були результати ультразвукового обстеження (довжина шийки матки <25 мм). При ще більш вкороченій шийці матки (<15 мм) може спостерігатися ефект при накладанні серкляжу [158], хоча, як і при одноплідній вагітності, показники ефективності лікувального шва при розкритті шийки матки є кращими. Ретроспективне когортне дослідження встановило зниження як ризику передчасних пологів, так і ризику перинатальної захворюваності при двійнях, коли під час таких вагітностей відзначено накладання серкляжу при розкритті шийки матки більш ніж на 1 см у терміні до життєздатності плода [158].

У підгрупах, зокрема при дихоріонічній двійні, деякі дослідження зафіксували ефективність від накладання серкляжу після виявлення короткої шийки матки [145, 159, 160]. Проте для обґрунтування цього потрібно провести більш масштабні проспективні дослідження. Застосування шва на шийку матки при монохоріальній двійні може бути ускладнено внаслідок наявності багатьох інших патологій, які самі по собі підвищують ризик несприятливих наслідків у таких близнюків. Накладання серкляжу при короткій шийці матки у випадках синдрому трансфузії близнюків є досить суперечливим та залежить від тактики закладу і виходить за рамки цього керівництва [161].

Рекомендації

Існуючі на сьогодні дані не підтримують застосування профілактичного шва на шийку матки при багатоплідній вагітності навіть за наявності передчасних пологів в анамнезі; отже, цього слід уникати (I-D).

Дані літератури не підтримують накладання серкляжу при багатоплідній вагітності, показанням до якого є довжина шийки матки (II-1D).

Накладання серкляжу при двійні у разі виявлення короткої шийки матки під час ультразвукового дослідження (<25 мм) може підвищити ризик передчасних пологів (II-1D).

Накладання лікувального або екстреного серкляжу слід розглядати при двійнях у разі розкриття шийки матки (>1 см) до терміну, поки плоди є життєздатними (II-2B).

ВИСНОВКИ

Рішення про те, яким чином найкраще мінімізувати ризик звичного переривання вагітності у II триместрі (втрати вагітності між 14-м та 26-м тижнями гестації) або дуже ранніх передчасних пологів у жінок із підвищеним ризиком (за результатами даних анамнезу або у разі виявлення короткої або розкритої шийки матки), має бути індивідуальним, таким, що базується на клінічних обставинах, уміннях та досвіді клінічної команди. А жінка має надати інформовану згоду (малюнок).

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Rand L, Norwitz ER. Current controversies in cervical cerclage. *Semin Perinatol* 2003;27:73–85.
2. Lidegaard O. Cervical incompetence and cerclage in Denmark 1980–1990. A register based epidemiological survey. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1994;73:35–8.
3. McDonald IA. Incompetence of the cervix. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 1978;18:34–7.
4. Shennan A, Jones B. The cervix and prematurity: aetiology, prediction and prevention. *Semin Fetal Neonatal Med* 2004;9:471–9.
5. Drakeley AJ, Roberts D, Alfirevic Z. Cervical stitch (cerclage) for preventing pregnancy loss in women. *Cochrane Database Syst Rev* 2003 (1):CD003253.
6. Althuisius SM, Dekker GA, Hummel P, et al. Final results of the Cervical Incompetence Prevention Randomized Cerclage Trial (CIPRACT): therapeutic cerclage with bed rest versus bed rest alone. *Am J Obstet Gynecol* 2001;185:1106–12.
7. De Vos M, Nuytinck L, Verellen C, et al. Preterm premature rupture of membranes in a patient with the hypermobility type of the Ehlers-Danlos syndrome. A case report. *Fetal Diagn Ther* 1999;14:244–7.
8. Feigenbaum SL, Crites Y, Hararah MK, et al. Prevalence of cervical insufficiency in polycystic ovarian syndrome. *Hum Reprod* 2012;27:2837–42.
9. Drakeley AJ, Quenby S, Farquharson RG. Mid-trimester loss—appraisal of a screening protocol. *Hum Reprod* 1998;13:1975–80.
10. Odibo AO, Talucci M, Berghella V. Prediction of preterm premature rupture of membranes by transvaginal ultrasound features and risk factors in a high-risk

- population. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2002;20:245–51.
11. Owen J, Yost N, Berghella V, et al. Mid-trimester endovaginal sonography in women at high risk for spontaneous preterm birth. *JAMA* 2001;286:1340–8.
 12. To MS, Skentou C, Liao AW, et al. Cervical length and funneling at 23 weeks of gestation in the prediction of spontaneous early preterm delivery. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2001;18:200–3.
 13. Leitich H, Brunbauer M, Kaider A, et al. Cervical length and dilatation of the internal cervical os detected by vaginal ultrasonography as markers for preterm delivery: a systematic review. *Am J Obstet Gynecol* 1999;181:1465–72.
 14. Petersen LK, Uldbjerg N. Cervical collagen in non-pregnant women with previous cervical incompetence. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1996;67:41–5.
 15. Ugwumadu A. Chorioamnionitis and mid-trimester pregnancy loss. *Gynecol Obstet Invest* 2010;70:281–5.
 16. Lee SE, Romero R, Park CW, et al. The frequency and significance of intra-amniotic inflammation in patients with cervical insufficiency. *Am J Obstet Gynecol* 2008;198:633e1–8.
 17. Block MF, Rahhal DK. Cervical incompetence. A diagnostic and prognostic scoring system. *Obstet Gynecol* 1976;47:279–81.
 18. Toaff R, Toaff ME, Ballas S, et al. Cervical incompetence: diagnostic and therapeutic aspects. *Isr J Med Sci* 1977;13:39–49.
 19. Zlatnik FJ, Burmeister LF, Feddersen DA, et al. Radiologic appearance of the upper cervical canal in women with a history of premature delivery. II. Relationship to clinical presentation and to tests of cervical compliance. *J Reprod Med* 1989;34:525–30.
 20. Zlatnik FJ, Burmeister LF. Interval evaluation of the cervix for predicting pregnancy outcome and diagnosing cervical incompetence. *J Reprod Med* 1993;38:365–9.
 21. Anthony GS, Walker RG, Robins JB, et al. Management of cervical weakness based on the measurement of cervical resistance index. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2007;134:174–8.
 22. Domin CM, Smith EJ, Terplan M. Transvaginal ultrasonographic measurement of cervical length as a predictor of preterm birth: a systematic review with meta-analysis. *Ultrasound Q* 2010;26:241–8.
 23. Fischer RL, Sveinbjornsson G, Hansen C. Cervical sonography in pregnant women with a prior cone biopsy or loop electrosurgical excision procedure. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2010;36:613–7.
 24. Rust OA, Atlas RO, Reed J, et al. Revisiting the short cervix detected by transvaginal ultrasound in the second trimester: why cerclage therapy may not help. *Am J Obstet Gynecol* 2001;185:1098–105.
 25. Visintine J, Berghella V, Henning D, et al. Cervical length for prediction of preterm birth in women with multiple prior induced abortions. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2008;31:198–200.
 26. Iams JD, Johnson FF, Sonek J, et al. Cervical competence as a continuum: a study of ultrasonographic cervical length and obstetric performance. *Am J Obstet Gynecol* 1995;172:1097–103. discussion 104–6.
 27. Vidaeff AC, Ramin SM. From concept to practice: the recent history of preterm delivery prevention. Part I: cervical competence. *Am J Perinatol* 2006;23:3–13.
 28. Lees DH, Sutherst JR. The sequelae of cervical trauma. *Am J Obstet Gynecol* 1974;120:1050–4.
 29. Berger MJ, Goldstein DP. Impaired reproductive performance in DES-exposed women. *Obstet Gynecol* 1980;55:25–7.
 30. Ludmir J, Landon MB, Gabbe SG, et al. Management of the diethylstilbestrol-exposed pregnant patient: a prospective study. *Am J Obstet Gynecol* 1987;157:665–9.
 31. Singer MS, Hochman M. Incompetent cervix in a hormone-exposed offspring. *Obstet Gynecol* 1978;51:625–6.
 32. Moragianni VA, Aronis KN, Craparo FJ. Biweekly ultrasound assessment of cervical shortening in triplet pregnancies and the effect of cerclage placement. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2011;37:617–8.
 33. Owen J, Yost N, Berghella V, et al. Can shortened midtrimester cervical length predict very early spontaneous preterm birth? *Am J Obstet Gynecol* 2004;191:298–303.
 34. Odibo AO, Farrell C, Macones GA, et al. Development of a scoring system for predicting the risk of preterm birth in women receiving cervical cerclage. *J Perinatol* 2003;23:664–7.
 35. Abdel-Aleem H, Shaaban OM, Abdel-Aleem MA. Cervical pessary for preventing preterm birth. *Cochrane Database Syst Rev* 2010(9):CD007873.
 36. Simcox R, Seed PT, Bennett P, et al. A randomized controlled trial of cervical scanning vs history to determine cerclage in women at high risk of preterm birth (CIRCLE trial). *Am J Obstet Gynecol* 2009;200:623e1–6.
 37. Lazar P, Gueguen S, Dreyfus J, et al. Multicentred controlled trial of cervical cerclage in women at moderate risk of preterm delivery. *Br J Obstet Gynaecol* 1984;91:731–5.
 38. Rush RW, Isaacs S, McPherson K, et al. A randomized controlled trial of cervical cerclage in women at high risk of spontaneous preterm delivery. *Br J Obstet Gynaecol* 1984;91:724–30.
 39. Alfirevic Z, Stampalija T, Roberts D, et al. Cervical stitch (cerclage) for preventing preterm birth in singleton pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev* 2012(4):CD008991.
 40. Harpham ME, Algert CS, Roberts CL, et al. Cervical cerclage placed before 14 weeks gestation in women with one previous midtrimester loss: a population-based cohort study. *Aust NZ J Obstet Gynaecol* 2017;57:593–8.
 41. Leitich H, Bodner-Adler B, Brunbauer M, et al. Bacterial vaginosis as a risk factor for preterm delivery: a meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol* 2003;189:139–47.
 42. Leitich H, Brunbauer M, Bodner-Adler B, et al. Antibiotic treatment of bacterial vaginosis in pregnancy: a meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol* 2003;188:752–8.
 43. Matijevic R, Grgic O, Knezevic M. Vaginal pH versus cervical length in the mid-trimester as screening predictors of preterm labor in a low-risk population. *Int J Gynaecol Obstet* 2010;111:41–4.
 44. Ankirskia AS, Demidova EM, Zemlianaia AA, et al. [Genital Mycoplasma as a risk factor of obstetric and perinatal pathology]. *Vestn Akad Med Nauk SSSR* 1991;17–9.
 45. Hassan S, Romero R, Hendler I, et al. A sonographic short cervix as the only clinical manifestation of intra-amniotic infection. *J Perinat Med* 2006;34:13–9.
 46. Bujold E, Morency AM, Rallu F, et al. Bacteriology of amniotic fluid in women with suspected cervical insufficiency. *J Obstet Gynaecol Can* 2008;30:882–7.
 47. Oh KJ, Lee SE, Jung H, et al. Detection of ureaplasmas by the polymerase chain reaction in the amniotic fluid of patients with cervical insufficiency. *J Perinat Med* 2010;38:261–8.
 48. Romero R, Mazor M, Morrotti R, et al. Infection and labor. VII. Microbial invasion of the amniotic cavity in spontaneous rupture of membranes at term. *Am J Obstet Gynecol* 1992;166:129–33.
 49. Airoldi J, Pereira L, Cotter A, et al. Amniocentesis prior to physical exam-indicated cerclage in women with midtrimester cervical dilation: results from the expectant management compared to Physical Exam-indicated Cerclage international cohort study. *Am J Perinatol* 2009;26:63–8.
 50. McDonald IA. Suture of the cervix for inevitable miscarriage. *J Obstet Gynaecol Br Emp* 1957;64:346–50.
 51. Shirodkar VN. A new method of operative treatment for habitual abortion in the second trimester of pregnancy. *Antiseptic* 1955;52:299–300.
 52. The Shirodkar stitch. *Lancet* 1977;2:691–2.
 53. Branch DW. Operations for cervical incompetence. *Clin Obstet Gynecol* 1986;29:240–54.
 54. Caspi E, Schneider DF, Mor Z, et al. Cervical internal os cerclage: description of a new technique and comparison with Shirodkar operation. *Am J Perinatol* 1990;7:347–9.
 55. Druzin ML, Berkeley AS. A simplified approach to Shirodkar cerclage procedure. *Surg Gynecol Obstet* 1986;162:375–6.
 56. Odibo AO, Berghella V, To MS, et al. Shirodkar versus McDonald cerclage for the prevention of preterm birth in women with short cervical length. *Am J Perinatol* 2007;24:55–60.
 57. Harger JH. Comparison of success and morbidity in cervical cerclage procedures. *Obstet Gynecol* 1980;56:543–8.
 58. Woensdregt K, Norwitz ER, Cackovic M, et al. Effect of 2 stitches vs 1 stitch on the prevention of preterm birth in women with singleton pregnancies who undergo cervical cerclage. *Am J Obstet Gynecol* 2008;198:396e1–7.
 59. Secher NJ, McCormack CD, Weber T, et al. Cervical occlusion in women with cervical insufficiency: protocol for a randomised, controlled trial with cerclage, with and without cervical occlusion. *BJOG* 2007;114:649e1–6.
 60. Brodman ML, Friedman Jr. F, Morrow JD, et al. Wide-band transabdominal cerclage for a foreshortened, incompetent cervix. *Obstet Gynecol* 1994;84:704–6.
 61. Luznik M. Use of mesh cerclage in prevention of early preterm delivery: a promising new surgical method for women with dilated cervix and membrane herniation? *Wien Klin Wochenschr* 2006;118(Suppl 2):76–9.
 62. Abdelhak YE, Sheen JJ, Kuczyński E, et al. Comparison of delayed absorbable suture v nonabsorbable suture for treatment of incompetent cervix. *J Perinat Med* 1999;27:250–2.
 63. Goodman S. Anesthesia for nonobstetric surgery in the pregnant patient. *Semin Perinatol* 2002;26:136–45.
 64. Paech M. Regional analgesia and anaesthesia. In: Russell R, ed. *Anaesthesia for obstetrics and gynaecology*. London: BMJ Publishing Group; 2008:109–77.
 65. Locci M, Nazzaro G, Merenda A, et al. Atosiban vs ritodrine used prophylactically with cerclage in ICSI pregnancies to prevent pre-term birth in women identified as being at high risk on the basis of transvaginal ultrasound scan. *J Obstet Gynaecol* 2006;26:396–401.
 66. Visintine J, Airoldi J, Berghella V. Indomethacin administration at the time of ultrasound-indicated cerclage: is there an association with a reduction in spontaneous preterm birth? *Am J Obstet Gynecol* 2008;198:643e1–3.
 67. Charles D, Edwards WR. Infectious complications of cervical cerclage. *Am J Obstet Gynecol* 1981;141:1065–71.
 68. Kessler I, Shoham Z, Lancet M, et al. Complications associated with genital colonization in pregnancies with and without cerclage. *Int J Gynaecol Obstet* 1988;27:359–63.
 69. Shiffman RL. Continuous low-dose antibiotics and cerclage for recurrent second-trimester pregnancy loss. *J Reprod Med* 2000;45:323–6.
 70. Ayers JW, Peterson EP, Ansbacher R. Early therapy for the incompetent cervix in patients with habitual abortion. *Fertil Steril* 1982;38:177–81.

71. Zakut H, Lanciano A. The influence of progesterone treatment on the course and outcome of pregnancies following suture of the cervix for cervical incompetence. *Clin Exp Obstet Gynecol* 1981;8:1–5.
72. Rebarber A, Cleary-Goldman J, Istwan NB, et al. The use of 17 alpha-hydroxyprogesterone caproate (17p) in women with cervical cerclage. *Am J Perinatol* 2008;25:271–5.
73. Berghella V, Figueroa D, Szychowski JM, et al. 17-alpha-hydroxyprogesterone caproate for the prevention of preterm birth in women with prior preterm birth and a short cervical length. *Am J Obstet Gynecol* 2010;202:351e1–6.
74. Rafael TJ, Mackeen AD, Berghella V. The effect of 17alpha-hydroxyprogesterone caproate on preterm birth in women with an ultrasound-indicated cerclage. *Am J Perinatol* 2011;28:389–94.
75. Melamed N, Ben-Haroush A, Chen R, et al. Intrapartum cervical lacerations: characteristics, risk factors, and effects on subsequent pregnancies. *Am J Obstet Gynecol* 2009;200:388e1–4.
76. Parikh R, Brotzman S, Anastasi JN. Cervical lacerations: some surprising facts. *Am J Obstet Gynecol* 2007;196:e17–8.
77. Landy HJ, Laughon SK, Bailit JL, et al. Characteristics associated with severe perineal and cervical lacerations during vaginal delivery. *Obstet Gynecol* 2011;117:627–35.
78. Bonfadini Bossi E, Migliavacca AE, Fagnani D, et al. [Treatment of segmental cervical incompetence in pregnancy. Surgical indications, technique and results of 128 cervical cerclage operations]. *Minerva Ginecol* 1981;33:385–8.
79. Jorgensen AL, Alfirevic Z, Tudur Smith C, et al. Cervical stitch (cerclage) for preventing pregnancy loss: individual patient data meta-analysis. *BJOG* 2007;114:1460–76.
80. Bassaw B, Roopnarinesingh S. The efficacy of cervical cerclage. *West Indian Med J* 1990;39:39–42.
81. Weissman A, Jakobi P, Zahi S, et al. The effect of cervical cerclage on the course of labor. *Obstet Gynecol* 1990;76:168–71.
82. Abdelhak YE, Aronov R, Roque H, et al. Management of cervical cerclage at term: remove the suture in labor? *J Perinat Med* 2000;28:453–7.
83. Funai EF, Paidas MJ, Rebarber A, et al. Change in cervical length after prophylactic cerclage. *Obstet Gynecol* 1999;94:117–9.
84. Guzman ER, Houlihan C, Vintzileos A, et al. The significance of transvaginal ultrasonographic evaluation of the cervix in women treated with emergency cerclage. *Am J Obstet Gynecol* 1996;175:471–6.
85. Althuisius SM, Dekker GA, van Geijn HP, et al. The effect of therapeutic McDonald cerclage on cervical length as assessed by transvaginal ultrasonography. *Am J Obstet Gynecol* 1999;180:366–9.
86. Dijkstra K, Funai EF, O'Neill L, et al. Change in cervical length after cerclage as a predictor of preterm delivery. *Obstet Gynecol* 2000;96:346–50.
87. Andersen HF, Karimi A, Sakala EP, et al. Prediction of cervical cerclage outcome by endovaginal ultrasonography. *Am J Obstet Gynecol* 1994;171:1102–6.
88. Baxter JK, Airolidi J, Berghella V. Short cervical length after history-indicated cerclage: is a reinforcing cerclage beneficial? *Am J Obstet Gynecol* 2005;193:1204–7.
89. Fox R, Holmes R, James M, et al. Serial transvaginal ultrasonography following McDonald cerclage and repeat suture insertion. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 1998;38:27–30.
90. Duhig KE, Chandiramani M, Seed PT, et al. Fetal fibronectin as a predictor of spontaneous preterm labour in asymptomatic women with a cervical cerclage. *BJOG* 2009;116:799–803.
91. Jenkins TM, Berghella V, Shlossman PA, et al. Timing of cerclage removal after preterm premature rupture of membranes: maternal and neonatal outcomes. *Am J Obstet Gynecol* 2000;183:847–52.
92. Ludmir J, Bader T, Chen L, et al. Poor perinatal outcome associated with retained cerclage in patients with premature rupture of membranes. *Obstet Gynecol* 1994;84:823–6.
93. McElrath TF, Norwitz ER, Lieberman ES, et al. Management of cervical cerclage and preterm premature rupture of the membranes: should the stitch be removed? *Am J Obstet Gynecol* 2000;183:840–6.
94. Giraldo-Isaza MA, Berghella V. Cervical cerclage and preterm PROM. *Clin Obstet Gynecol* 2011;54:313–20.
95. Trochez-Martinez RD, Smith P, Lamont RF. Use of C-reactive protein as a predictor of chorioamnionitis in preterm prelabour rupture of membranes: a systematic review. *BJOG* 2007;114:796–801.
96. Wiwanitkit V. Maternal C-reactive protein for detection of chorioamnionitis: an appraisal. *Infect Dis Obstet Gynecol* 2005;13:179–81.
97. Friedli I, Stamm J, Beguin F. [Cerclage by the abdominal route]. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)* 1987;16:951–4.
98. Gesson-Paute A, Berrebi A, Parant O. [Transabdominal cervico-isthmic cerclage in the management of cervical incompetence in high risk women]. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)* 2007;36:30–5.
99. Benson RC, Durfee RB. Transabdominal cervico uterine cerclage during pregnancy for the treatment of cervical incompetency. *Obstet Gynecol* 1965;25:145–55.
100. Zaveri V, Aghajafari F, Amankwah K, et al. Abdominal versus vaginal cerclage after a failed transvaginal cerclage: a systematic review. *Am J Obstet Gynecol* 2002;187:868–72.
101. Davis G, Berghella V, Talucci M, et al. Patients with a prior failed transvaginal cerclage: a comparison of obstetric outcomes with either transabdominal or transvaginal cerclage. *Am J Obstet Gynecol* 2000;183:836–9.
102. Lotgering FK, Gaugler-Senden IP, Lotgering SF, et al. Outcome after transabdominal cervicoisthmic cerclage. *Obstet Gynecol* 2006;107:779–84.
103. Jolley JA, Battista L, Wing DA. Management of pregnancy after radical trachelectomy: case reports and systematic review of the literature. *Am J Perinatol* 2007;24:531–9.
104. Dubuisson J, Jardon K, Botchorishvili R, et al. [How I perform... a laparoscopic transabdominal isthmic cerclage]. *Gynecol Obstet Fertil* 2008;36:459–60.
105. Carter JF, Soper DE, Goetzl LM, et al. Abdominal cerclage for the treatment of recurrent cervical insufficiency: laparoscopy or laparotomy? *Am J Obstet Gynecol* 2009;201:111e1–4.
106. Shepherd JH, Milliken DA. Conservative surgery for carcinoma of the cervix. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 2008;20:395–400.
107. Benifla JL, Goffinet F, Darai E, et al. Emergency cervical cerclage after 20 weeks' gestation: a retrospective study of 6 years' practice in 34 cases. *Fetal Diagn Ther* 1997;12:274–8.
108. Olutunbosun OA, Dyck F. Cervical cerclage operation for a dilated cervix. *Obstet Gynecol* 1981;57:166–70.
109. Ochi M, Ishikawa K, Itoh H, et al. [Aggressive management of prolapsed fetal membranes earlier than 26 weeks' gestation by emergent McDonald cerclage combined with amniocentesis and bladder overfilling]. *Nihon Sanka Fujinka Gakkai Zasshi* 1994;46:301–7.
110. Mays JK, Figueroa R, Shah J, et al. Amniocentesis for selection before rescue cerclage. *Obstet Gynecol* 2000;95:652–5.
111. Althuisius SM, Dekker GA, Hummel P, et al. Cervical incompetence prevention randomized cerclage trial: emergency cerclage with bed rest versus bed rest alone. *Am J Obstet Gynecol* 2003;189:907–10.
112. Daskalakis G, Papantoniou N, Mesogitis S, et al. Management of cervical insufficiency and bulging fetal membranes. *Obstet Gynecol* 2006;107:221–6.
113. Stupin JH, David M, Siedentopf JP, et al. Emergency cerclage versus bed rest for amniotic sac prolapse before 27 gestational weeks. A retrospective, comparative study of 161 women. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2008;139:32–7.
114. Schorr SJ, Morales WJ. Obstetric management of incompetent cervix and bulging fetal membranes. *J Reprod Med* 1996;41:235–8.
115. Olutunbosun OA, al-Nuaim L, Turnell RW. Emergency cerclage compared with bed rest for advanced cervical dilatation in pregnancy. *Int Surg* 1995;80:170–4.
116. Kokia E, Dor J, Blankenstein J, et al. A simple scoring system for the treatment of cervical incompetence diagnosed during the second trimester. *Gynecol Obstet Invest* 1991;31:12–6.
117. Terkildsen MF, Parilla BV, Kumar P, et al. Factors associated with success of emergent second-trimester cerclage. *Obstet Gynecol* 2003;101:565–9.
118. Jalal EM, Moretti F, Gruslin A. Predictors of outcomes of non-elective cervical cerclages. *J Obstet Gynaecol Can* 2016;38:252–7.
119. Tsatsaris V, Senat MV, Gervaise A, et al. Balloon replacement of fetal membranes to facilitate emergency cervical cerclage. *Obstet Gynecol* 2001;98:243–6.
120. Weiner CP, Lee KY, Buhimschi CS, et al. Proteomic biomarkers that predict the clinical success of rescue cerclage. *Am J Obstet Gynecol* 2005;192:710–8.
121. Locatelli A, Vergani P, Bellini P, et al. Amnioreduction in emergency cerclage with prolapsed membranes: comparison of two methods for reducing the membranes. *Am J Perinatol* 1999;16:73–7.
122. Cerqui AJ, Olive E, Bennett MJ, et al. Emergency cervical cerclage. Is there a role for amnioreduction? *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 1999;39:155–8.
123. Makino Y, Makino I, Tsujioka H, et al. Amnioreduction in patients with bulging prolapsed membranes out of the cervix and vaginal orifice in cervical cerclage. *J Perinat Med* 2004;32:140–8.
124. Jiratko K, Baran P, Zabransky F. [Our experiences with Mayer-Ringpessary in the prevention of premature labor (author's transl)]. *Zentralbl Gynakol* 1977;99:220–8.
125. Quaes L, Hillemanns HG, du Bois A, et al. [The Arabin cerclage pessary—an alternative to surgical cerclage]. *Geburtshilfe Frauenheilkd* 1990;50:429–33.
126. Leduc L, Wasserstrum N. Successful treatment with the Smith-Hodge pessary of cervical incompetence due to defective connective tissue in Ehlers-Danlos syndrome. *Am J Perinatol* 1992;9:25–7.
127. Newcomer J. Pessaries for the treatment of incompetent cervix and premature delivery. *Obstet Gynecol Surv* 2000;55:443–8.
128. Arabin B, Halbesma JR, Vork F, et al. Is treatment with vaginal pessaries an option in patients with a sonographically detected short cervix? *J Perinat Med* 2003;31:122–33.
129. Acharya G, Eschler B, Gronberg M, et al. Noninvasive cerclage for the management of cervical incompetence: a prospective study. *Arch Gynecol Obstet* 2006;273:283–7.
130. Dharan VB, Ludmir J. Alternative treatment for a short cervix: the cervical pessary. *Semin Perinatol* 2009;33:338–42.
131. Grzonka DT, Kazmierczak W, Cholewa D, et al. [Herbich cervical pessary—method of therapy for cervical incompetence and prophylaxis of prematurity]. *Wiad Lek* 2004;57(Suppl 1):105–7.

132. Kimber-Trojan Z, Patro-Malysza J, Leszczynska-Gorzela B, et al. Pessary use for the treatment of cervical incompetence and prevention of preterm labour. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2010;23:1493–9.
133. Goya M, Pratcorona L, Merced C, et al. Cervical pessary in pregnant women with a short cervix (PECEP): an open-label randomised controlled trial. *Lancet* 2012;379:1800–6.
134. Nicolaides KH, Syngelaki A, Poon LC, et al. Cervical pessary placement for prevention of preterm birth in unselected twin pregnancies: a randomized controlled trial. *Am J Obstet Gynecol* 2016;214:3e1–9.
135. Berghella V, Haas S, Chervoneva I, et al. Patients with prior secondtrimester loss: prophylactic cerclage or serial transvaginal sonograms? *Am J Obstet Gynecol* 2002;187:747–51.
136. To MS, Palaniappan V, Skentou C, et al. Elective cerclage vs. ultrasound-indicated cerclage in high-risk pregnancies. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2002;19:475–7.
137. Sosa C, Althabe F, Belizan J, et al. Bed rest in singleton pregnancies for preventing preterm birth. *Cochrane Database Syst Rev* 2004(1): CD003581.
138. Hertzberg BS, Bowie JD, Weber TM, et al. Sonography of the cervix during the third trimester of pregnancy: value of the transperineal approach. *AJR Am J Roentgenol* 1991;157:73–6.
139. Guzman ER, Vintzileos AM, McLean DA, et al. The natural history of a positive response to transfundal pressure in women at risk for cervical incompetence. *Am J Obstet Gynecol* 1997;176:634–8.
140. Guzman ER, Pisatowski DM, Vintzileos AM, et al. A comparison of ultrasonographically detected cervical changes in response to transfundal pressure, coughing, and standing in predicting cervical incompetence. *Am J Obstet Gynecol* 1997;177:660–5.
141. Guzman ER, Rosenberg JC, Houlihan C, et al. A new method using vaginal ultrasound and transfundal pressure to evaluate the asymptomatic incompetent cervix. *Obstet Gynecol* 1994;83:248–52.
142. Berghella V, Keeler SM, To MS, et al. Effectiveness of cerclage according to severity of cervical length shortening: a meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2010;35:468–73.
143. Incerti M, Ghidini A, Locatelli A, et al. Cervical length < or = 25 mm in low-risk women: a case control study of cerclage with rest vs rest alone. *Am J Obstet Gynecol* 2007;197:315e1–4.
144. To MS, Alfirevic Z, Heath VC, et al. Cervical cerclage for prevention of preterm delivery in women with short cervix: randomised controlled trial. *Lancet* 2004;363:1849–53.
145. Berghella V, Odibo AO, To MS, et al. Cerclage for short cervix on ultrasonography: meta-analysis of trials using individual patient-level data. *Obstet Gynecol* 2005;106:181–9.
146. Berghella V, Rafael TJ, Szychowski JM, et al. Cerclage for short cervix on ultrasonography in women with singleton gestations and previous preterm birth: a meta-analysis. *Obstet Gynecol* 2011;117:663–71.
147. Heath VC, Souka AP, Erasmus I, et al. Cervical length at 23 weeks of gestation: the value of Shirodkar suture for the short cervix. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1998;12:318–22.
148. Hibbard JU, Snow J, Moawad AH. Short cervical length by ultrasound and cerclage. *J Perinatol* 2000;20:161–5.
149. Owen J, Hankins G, Iams JD, et al. Multicenter randomized trial of cerclage for preterm birth prevention in high-risk women with shortened midtrimester cervical length. *Am J Obstet Gynecol* 2009;201:375e1–8.
150. Keeler SM, Kiefer D, Rochon M, et al. A randomized trial of cerclage vs. 17 alpha-hydroxyprogesterone caproate for treatment of short cervix. *J Perinat Med* 2009;37:473–9.
151. Hassan SS, Romero R, Vidyadhari D, et al. Vaginal progesterone reduces the rate of preterm birth in women with a sonographic short cervix: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2011;38:18–31.
152. Romero R, Nicolaides K, Conde-Agudelo A, et al. 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* 2012;206:124e1–19.
153. Farine D, Mundle WR, Dodd J, et al. The use of progesterone for prevention of preterm birth. *J Obstet Gynaecol Can* 2008;30:67–71.
154. Dor J, Shalev J, Mashiach S, et al. Elective cervical suture of twin pregnancies diagnosed ultrasonically in the first trimester following induced ovulation. *Gynecol Obstet Invest* 1982;13:55–60.
155. Yang JH, Kuhlman K, Daly S, et al. Prediction of preterm birth by second trimester cervical sonography in twin pregnancies. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2000;15:288–91.
156. Newman RB, Krombach RS, Myers MC, et al. Effect of cerclage on obstetrical outcome in twin gestations with a shortened cervical length. *Am J Obstet Gynecol* 2002;186:634–40.
157. Zucchini S, Borghesani F, Soffritti G, et al. Transvaginal ultrasound diagnosis of twin reversed arterial perfusion syndrome at 9 weeks' gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1993;3:209–11.
158. Roman A, Rochelson B, Fox NS, et al. Efficacy of ultrasound-indicated cerclage in twin pregnancies. *Am J Obstet Gynecol* 2015;212:788e1–6.
159. Houlihan C, Poon LC, Ciarlo M, et al. Cervical cerclage for preterm birth prevention in twin gestation with short cervix: a retrospective cohort study. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2016;48:752–6.
160. Saccone G, Rust O, Althuisius S, et al. Cerclage for short cervix in twin pregnancies: systematic review and meta-analysis of randomized trials using individual patient-level data. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2015;94:352–8.
161. Aboudiab MS, Chon AH, Korst LM, et al. Management of twin-twin transfusion syndrome with an extremely short cervix. *J Obstet Gynaecol* 2018;38:359–62.

К СВЕДЕНИЮ АВТОРОВ ЖУРНАЛА «ЗДОРОВЬЕ ЖЕНЩИНЫ»

Материалы исследования должны сопровождаться официальным направлением от учреждения, в котором оно было выполнено, с визой руководства (научного руководителя), заверенной круглой печатью учреждения, и экспертным заключением о возможности публикации в открытой печати.

На последней странице статьи должны быть собственноручные подписи всех авторов, фамилия, имя и отчество (полностью), почтовый адрес предприятия, номера телефонов (служебный), степень, звание, должность. Обязательно наличие контактного телефона автора/ов, с которым/и редакция может общаться по возникшим вопросам.

1. Статья подается на украинском или русском и английском языках в 2 экземплярах, которые подписаны всеми авторами.

2. Каждый автор должен указать свои данные на украинском или русском и английском языках (фамилию, имя, отчество, научное звание (должность), научную степень, отрасль специализации, место работы, служебный адрес, почтовый индекс, служебный телефон или адрес электронной почты).

3. УДК и фамилию автора необходимо указать на первой странице, далее должны следовать название статьи и название

организации, на базе которой были проведены исследования, наблюдения и т.д.

4. Текст статьи и материалы к ней должны быть отредактированы и проверены автором. Содержание статьи должно иметь практическую направленность. К статье должны быть приложены все используемые в работе таблицы, иллюстрации, список литературы и акт экспертизы.

- заглавия научных статей должны быть информативными.
- в заглавиях статей можно использовать только общепринятые сокращения.
- в переводе заглавий статей на английский язык не должно быть никаких транслитераций, кроме непереводаемых названий собственных имен, приборов и других объектов, имеющих собственные названия; также не используется непереводаемый сленг.
- в списке литературы должно быть не менее 7 ссылок. Авторы несут ответственность за точность ссылок. Список цитированной литературы подается в соответствии с общепринятыми правилами оформления.

Для регистрации статьи в наукометрических базах необходимо подготовить дополнительный список литературы на английском языке в виде отдельного файла в таком формате:

ФИО авторов. год. Название статьи. Источник. Том (если есть); номер: страницы.

Пример указан ниже.

Пример цитированной литературы в соответствии с общепринятыми правилами оформления	Пример цитированной литературы для регистрации в наукометрических базах
Astley S.J. Measuring the facial phenotype of individuals with prenatal alcohol exposure: correlations with brain dysfunction / S.J. Astley, S.K. Clarren // Alcohol Alcohol. – 2001. – V. 36. – P. 147–159.	Astley SJ, Clarren SK. 2001. Measuring the facial phenotype of individuals with prenatal alcohol exposure: correlations with brain dysfunction. Alcohol Alcohol. 36:147–159.
Maternal First-Trimester Enterovirus Infection and Future Risk of Type 1 Diabetes in the Exposed Fetus / H.R. Viskari, M. Roivainen, A. Reunanen [et al.] // Diabetes Care. 2012 Jun;35(6):1328–32.	Viskari HR, Roivainen M, Reunanen A et al. 2012, Jun. Maternal First-Trimester Enterovirus Infection and Future Risk of Type 1 Diabetes in the Exposed Fetus. Diabetes Care. 35(6):1328–32.

5. К статье следует приложить рефераты на украинском, русском и английском языках с обязательным указанием фамилий и инициалов авторов на этих языках. Объем резюме не должен превышать 200–250 слов. Обязательно указываются «ключевые слова» (от 3 до 8 слов) в порядке значимости, способствующие индексированию статьи в информационно-поисковых системах. Резюме является независимым от статьи источником информации. **Резюме к оригинальной статье должно быть структурированным: а) цель исследования; б) материалы и методы; в) результаты; г) заключение.** Все разделы в резюме должны быть выделены в тексте жирным шрифтом.

Для остальных статей (обзор, лекции, обмен опытом и др.) резюме должно включать краткое изложение основной концепции статьи и ключевые слова.

6. Требования к иллюстративному материалу:

- Иллюстрация может быть подана в виде: фотографии, слайда, рентгенограммы, электронного файла.
- Иллюстрация должна быть подготовлена на высоком качественном уровне.
- Поданные иллюстрации должны соответствовать основному смыслу статьи.
- Иллюстрация должна быть максимально свободна от надписей, которые следует перенести в подпись к ней.

- Подписи к иллюстрациям подаются на листе бумаги в конце статьи.
- Каждая иллюстрация должна иметь общее название.
- Иллюстрации следует передавать в отдельном конверте с указанием названия статьи и Ф.И.О. автора.
- В статье следует указать место, где, по мнению автора, желательно было бы поместить иллюстрацию.
- Иллюстрация, поданная в электронном виде, должна иметь разрешение не менее 300 dpi (масштаб 1:1).
- 7. Таблицы должны быть компактными. Название столбцов и строк должны соответствовать их содержанию, текст подается без сокращений.

8. В статье не допускается сокращения слов, кроме общепринятых в научной литературе. Все измерения подаются в системе единиц СИ.

9. Статья должна содержать практические выводы и рекомендации для клиницистов.

10. Редакция оставляет за собой право редактировать статьи.

11. При несоблюдении указанных требований оформления статьи, редакция возвращает ее авторам без рассмотрения.

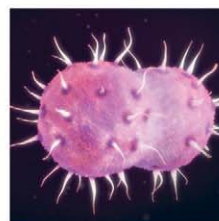
12. Статья должна быть записана в формате WORD-97, 98, 2000–2003; размер шрифта — 12 пунктов.

13. Материалы статей, принятых к печати (рукописи, иллюстрации, дискеты), не возвращаются.

Статьи просим присылать по адресу:

03039, Киев, а/я 36, Редакция журнала «Здоровье женщины»;
e-mail: office@zdr.kiev.ua. Тел./факс: (044) 220-15-41, 220-15-43.

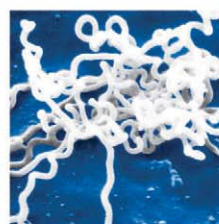
- ✓ УНІКАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ ДЛЯ ДІАГНОСТИКИ ЕТІОЛОГІЇ ЗЗОМТ!
- ✓ ЩЕ ШВИДШЕ БЕЗ ВТРАТИ ЯКОСТІ!



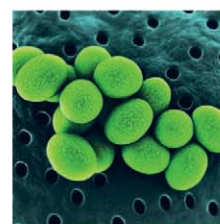
Neisseria gonorrhoeae



Ureaplasma parvum



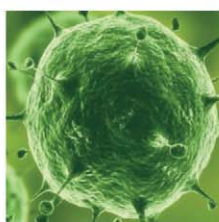
Treponema pallidum



Ureaplasma urealyticum



Mycoplasma genitalium



Mycoplasma hominis



Гриби роду
Candida



Trichomonas vaginalis



Chlamydia trachomatis

Диклоберл®

diclofenac sodium

ВАШ
ВИБІР®

93,9%* „Золотий” стандарт
проти запальної терапії!¹



● Збалансований інгібітор ЦОГ^{2**}

- Більша ефективність, ніж у селективного інгібітора ЦОГ-2 мелоксикама³
- Показує однакову переносимість в порівнянні з селективним інгібітором ЦОГ-2 мелоксикамом⁴
- Не впливає на метаболізм хряща^{5**}
- Можливість індивідуального підбору дози⁶
- Наявність ін'єкційної форми, ретардних капсул та ректальних свічок⁶
- В комбінації з кардіопротекторними дозами АСК диклофенак показує менший ризик гастро-інтестинальних 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 спондиліт, остеоартрит, включаючи спондилоартрит. Больові синдроми з боку хребта. Ревматичні захворювання позасуглобових і м'язів тканин. Посттравматичні і післяопераційні больові синдроми, що супроводжуються запаленням і набряком, зокрема після стоматологічних та ортопедичних операцій, гінекологічних захворювань, які супроводжуються больовим 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 фарингиті, тонзиліті, отиті (крім Диклоберлу ретард та Диклоберлу N75). Ниркова та біліарна колики, біль та набряк після травми операції (Диклоберл® N75).

Протипоказання. Кровотеча або перфорація шлунково-кишкового тракту в анамнезі, пов'язана з попереднім лікуванням не стероїдними 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 печинкова виразка, а також загострення виразкової хвороби або шлунково-кишкової кровотечі в анамнезі. Пептична виразка до дії речовини або до будь-якого іншого компонента препарату. Високий ризик розвитку післяопераційних кровотеч, незгорання крові, порушення гемостазу, гемопоетичних 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) дозову дозу можна збільшити до 150 мг/добу, між якими дотримуватися інтервалу у кілька годин (по одній ін'єкції в кожну одну добу). Як альтернативу 75 мг розчину для ін'єкцій можна комбінувати з іншими лікарськими формами препарату Диклоберл® (наприклад супозиторіями) до максимальної сумарної дозової дози 150 мг диклофенаку натрію. В умовах нападу мігрені загальна добова доза диклофенаку не має перевищувати 175 мг для Диклоберлу N75 та 200 мг для Диклоберлу супозиторії. Для лікування первинної дисменореї сумарна добова доза для Диклоберлу 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, панкреатит, екзантема, еритема, реакції гіперчутливості, такі як шкірний висип та свербіж, алергічний васкуліт, астма, підвищення рівня трансаміназ у крові, психотичні реакції, депресія, тривожність, нічні жахи, 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 Бер 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): 163-78.

² Warner TD, Giuliano F, Vojnovic I, Bukasa 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, Steinbruck K, Alegre C, Baumelou E, Begaud B, Dequeker J, Isomaki H, Littlejohn G, Mau J, Papazoglou S. Gastrointestinal tolerability of meloxicam compared to diclofenac in osteoarthritis patients. International MELISSA Study Group. Meloxicam Large-scale International Study Safety Assessment. Br J Rheumatol 1998 Oct; 37(10): 1142.

⁴ Dreiser RL, Le Parc JM, Veiliclat P and Lieu PK. Oral meloxicam is effective in acute sciatica: two randomised, double-blind trials versus placebo or diclofenac. Inflamm Res. 50, Supplement 1 (2001): S17-S23.

⁵ Biot L, Marcelis A, Davogelot 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

⁶ Інструкції для медичного застосування препарату (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® 50 таблеток від 18.02.2015 № 76, Диклоберл® ретард 100 мг від 03.03.2015 № 105).

⁷ Lanas A, Garcia-Rodriguez LA, Arroyo MT, Gomollon F, Feu F, Gonzalez-Perez A, Zapata E, Bastida G, Rodrigo L, Santolalla S, Gueli M, de Argila CM, Quintero E, Borda F, Pique JM and on behalf of the Investigators of the Asociacion Espanola de Gastroenterologia (AEG). Risk of upper gastrointestinal ulcer bleeding associated with selective cyclo-oxygenase-2 inhibitors, traditional non-aspirin non-steroidal anti-inflammatory drugs, aspirin and combinations. Gut 2006; 55: 1731-1738.

⁸ A Van Hecken, J Schwartz, M Depra, I De Lepeleire, A Dallob, W Tanaka, K Wynants, A Buntinx, J Arnout, PH Wong, DL Ebel, BJ Geitz and PJ De Schrepper J. Comparative inhibitory activity of rofecoxib, meloxicam, diclofenac, ibuprofen, and naproxen on COX-2 versus COX-1 in healthy volunteers. Clin. Pharmacol. 2000; 40; 1109

** Дослідження "in-vitro".



**BERLIN-CHEMIE
MENARINI**