

ТАКТИКА ВЕДЕНИЯ ЖЕНЩИН С ПОДОЗРЕНИЕМ НА ПРЕЖДЕВРЕМЕННЫЙ РАЗРЫВ ПЛОДНЫХ ОБОЛОЧЕК ПРИ НЕДОНОШЕННОЙ БЕРЕМЕННОСТИ В СРОКЕ ОТ 24⁺⁰ НЕДЕЛЬ



9 771992 592002 >



Оцінка репродуктивного здоров'я

ШВИДКЕ ТА ДОСТОВІРНЕ РІШЕННЯ
ЛАБОРАТОРНОЇ ДІАГНОСТИКИ
ВІД МЛ ДІЛА



Гаряча лінія
для лікарів:

 0 800 219 696

 www.dila.ua

 [dila.ua](https://www.facebook.com/dila.ua)

ЗДОРОВ'Я ЖІНКИ 8 (144)/2019

ЗАСНОВНИКИ

НАЦІОНАЛЬНА МЕДИЧНА
АКАДЕМІЯ ПІСЛЯДИПЛОМНОЇ ОСВІТИ
імені П.Л. ШУПИКА
(НМАПО імені П.Л. Шупика)

ДЕРЖАВНА УСТАНОВА
«ІНСТИТУТ ПЕДІАТРІЇ, АКУШЕРСТВА
І ГІНЕКОЛОГІЇ імені АКАДЕМІКА
О.М. ЛУК'ЯНОВОЇ НАЦІОНАЛЬНОЇ
АКАДЕМІЇ МЕДИЧНИХ НАУК УКРАЇНИ»

БАХТІЯРОВА Д.О.

ЩЕРБІНСЬКА О.С.

*Наказом МОН України № 241 від 09.03.2016 журнал
«Здоров'я жінки» включено до переліку наукових
фахових видань України в галузі медичних наук.
У виданні можуть бути опубліковані основні
результати дисертаційних робіт.*

*Журнал «Здоров'я жінки» реферується
Інститутом проблем реєстрації інформації
НАН України*

*Журнал «Здоров'я жінки» включено
у реферативну базу «Україніка наукова»,
а також у міжнародні наукометричні
та пошукові бази.
Статтям журналу «Здоров'я жінки»
присвоюється DOI*

РЕКОМЕНДОВАНО

Вченою радою Національної медичної академії
післядипломної освіти імені П.Л. Шупика
Протокол № 8 від 09.10.2019.

Підписано до друку 31.10.2019.

Статті, що публікуються в журналі
«ЗДОРОВ'Я ЖІНКИ», – рецензовані.
Відповідальність за достовірність фактів
та інших відомостей у публікаціях несуть автори.
Відповідальність за зміст реклами, а також за відповідність
наведених у рекламі відомостей вимогам законодавства несуть
рекламодавці.
Редакція і видавці не несуть відповідальності за достовірність
інформації, опублікованої в рекламних матеріалах.
Думка редакції може не збігатися з думкою авторів публікації.
Передрук матеріалів тільки з письмового дозволу редакції.
При передруці посилання на журнал
«ЗДОРОВ'Я ЖІНКИ» обов'язкове.

АДРЕСА ДЛЯ КОРЕСПОНДЕНЦІЇ ТА ТЕЛЕФОНИ РЕДАКЦІЇ ТА ВИДАВЦІВ

Україна, 03039, м. Київ, а/с 36
Тел.: +38(044) 257-27-27, +38(067) 233-75-91.
E-mail: alexandra@zdr.kiev.ua

НАШ ПЕРЕДПЛАТНИЙ ІНДЕКС: 74598

З питань передплати або придбання журналу звертатися
до поштових відділень зв'язку, до редакції або на сайт:
www.med-expert.com.ua

Тираж – 5500 прим.
Періодичність видання – 10 номерів в рік.
Свідectво про державну реєстрацію друкованого засобу
масової інформації
КВ №23678-13518 ПР від 04.01.2019.

Фотовивід і друк

Друкарня «Аврора-прінт»,
м. Київ, вул. Радистів, 64, тел. +38(044) 550-52-44

- © Національна медична академія післядипломної освіти
імені П.Л. Шупика, 2019
- © ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології ім. академіка
О.М. Лук'янової Національної академії медичних наук
України», 2019
- © Бахтіярова Д.О., 2019
- © Щербінська О.С., 2019

НАЦІОНАЛЬНА МЕДИЧНА АКАДЕМІЯ ПІСЛЯДИПЛОМНОЇ ОСВІТИ імені П.Л. ШУПИКА

ДЕРЖАВНА УСТАНОВА
«ІНСТИТУТ ПЕДІАТРІЇ, АКУШЕРСТВА
І ГІНЕКОЛОГІЇ імені АКАДЕМІКА О.М. ЛУК'ЯНОВОЇ
НАЦІОНАЛЬНОЇ АКАДЕМІЇ МЕДИЧНИХ НАУК УКРАЇНИ»

ЗДОРОВ'Я ЖІНКИ ЗДОРОВЬЕ ЖЕНЩИНЫ HEALTH OF WOMAN

Всеукраїнський науково-практичний журнал

ГОЛОВНИЙ РЕДАКТОР

Ю. П. Вдовиченко,
член-кор. НАМН України,
д. м. н., професор,
перший проректор НМАПО
імені П.Л. Шупика,
президент Асоціації перинатологів
України

ЗАСТ. ГОЛОВНОГО РЕДАКТОРА

Н.Ю. Педаченко,
д. м. н., професор,
професор кафедри акушерства,
гінекології та перинатології
НМАПО імені П.Л. Шупика

РЕДАКЦІЙНА КОЛЕГІЯ

Т.В. Авраменко
В.О. Бенюк
О.О. Берестовий
Г. Бітман (Ізраїль)
В.І. Бойко
Р.Г. Ботчоришвілі (Франція)
Г.І. Брехман (Ізраїль)
І.Б. Венцківська
І.Б. Вовк
Н.І. Геник
І.З. Гладчук
О.П. Гнатко
О.В. Голяновський
О.В. Горбунова
І.І. Горпинченко
Ю.О. Дубоссарська
А.Є. Дубчак
С.І. Жук
С.О. Іванюта
А.Г. Корнацька
І.В. Лахно
Т.В. Лещева
Л.Г. Назаренко
Л.В. Пахаренко
В.О. Потапов
Т.Г. Романенко
О.В. Ромащенко
Н.М. Рожковська
А.Я. Сенчук
Н.Я. Скрипченко
О.І. Соловийов
А.А. Суханова
Т.Ф. Татарчук
Р.О. Ткаченко
В.О. Товстановська
Л.Є. Туманова
А.Г. Ципкун
О.С. Шаповал
О.М. Юзько
М.Є. Яроцький

ДИРЕКТОРИ ПРОЕКТУ

Д.О. Бахтіярова
О.С. Щербінська,
канд. мед. наук

ДИРЕКТОР З РЕКЛАМИ

І.М. Лукавенко

ВІДПОВІДАЛЬНИЙ СЕКРЕТАР

О.О. Попільнюк

РЕКЛАМА

К.О. Панова

ЛІТЕРАТУРНИЙ РЕДАКТОР

Н.О. Вікторова

КОРЕКТОР

Л. В. Тищенко

ДИЗАЙН ТА ВЕРСТКА

С.О. Обеднікова

ЗДОРОВЬЕ ЖЕНЩИНЫ 8 (144)/2019

УЧРЕДИТЕЛИ

НАЦИОНАЛЬНАЯ МЕДИЦИНСКАЯ
АКАДЕМИЯ ПОСЛЕДИПЛОМНОГО
ОБРАЗОВАНИЯ имени П.Л. ШУПИКА
(НМАПО имени П.Л. ШУПИКА)

ГОСУДАРСТВЕННОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
«ИНСТИТУТ ПЕДИАТРИИ,
АКУШЕРСТВА И ГИНЕКОЛОГИИ
имени АКАДЕМИКА Е.М. ЛУКЬЯНОВОЙ
НАЦИОНАЛЬНОЙ АКАДЕМИИ
МЕДИЦИНСКИХ НАУК УКРАИНЫ
УКРАИНЫ»

БАХТИЯРОВА Д.О.

ЩЕРБИНСКАЯ Е.С.

*Приказом МОН Украины № 241 от 09.03.2016
журнал «Здоровье женщины» включен в перечень
научных специализированных 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 реферативную
базу «Україніка наукова», а также в международные
научометрические и поисковые базы.
Статьям журнала «Здоровье женщины»
присваивается DOI*

РЕКОМЕНДОВАНО

Ученым советом Национальной медицинской академии
последипломного образования имени П.Л. Шупика.
Протокол № 8 от 09.10.2019.

Подписано к печати 31.10.2019.

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.

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.
E-mail: alexandra@zdr.kiev.ua

НАШ ПОДПИСНОЙ ИНДЕКС: 74598

По вопросам подписки или приобретения журнала
обращаться в почтовые отделения связи, в редакцию
или на сайт: www.med-expert.com.ua

Тираж – 5500 экз.
Периодичность издания – 10 номеров в год.
Свидетельство о государственной регистрации
печатного средства массовой информации
КВ №23678-13518 ПР от 04.01.2019.

Фотовывод и печать

Типография «Аврора-принт»,
г. Киев, ул. Радистов, 64, тел. +38(044) 550-52-44

© Национальная медицинская академия последипломного
образования имени П.Л. Шупика, 2019
© ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии
Национальной академии медицинских наук Украины», 2019
© Бахтиярова Д.О., 2019
© Щербинская Е.С., 2019

НАЦИОНАЛЬНАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ ПОСЛЕДИПЛОМНОГО ОБРАЗОВАНИЯ имени П.Л. ШУПИКА

ГОСУДАРСТВЕННОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
«ИНСТИТУТ ПЕДИАТРИИ, АКУШЕРСТВА
И ГИНЕКОЛОГИИ имени АКАДЕМИКА Е.М. ЛУКЬЯНОВОЙ
НАЦИОНАЛЬНОЙ АКАДЕМИИ МЕДИЦИНСКИХ НАУК
УКРАИНЫ»

ЗДОРОВЬЕ ЖЕНЩИНЫ ЗДОРОВ'Я ЖІНКИ HEALTH OF WOMAN

Всеукраинский научно-практический журнал

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

Ю. П. Вдовиченко,
член-корр. НАМН Украины,
д. м. н., профессор,
первый проректор НМАПО
имени П.Л. Шупика,
президент Ассоциации
перинатологов Украины

ЗАМ. ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА

Н.Ю. Педаченко,
д. м. н., профессор,
профессор кафедры
акушерства, гинекологии
и перинатологии НМАПО
имени П.Л. Шупика

ДИРЕКТОРА ПРОЕКТА

Д.О. Бахтиярова
Е.С. Щербинская,
канд. мед. наук

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

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Т.В. Авраменко
В.А. Бенюк
О.А. Берестовой
Г. Битман (Израиль)
В.И. Бойко
Р.Г. Ботчоришвили (Франция)
Г.И. Брехман (Израиль)
И.Б. Венцовская
И.Б. Вовк
Н.И. Геных
И.З. Гладчук
Е.П. Гнатко
О.В. Голяновский
О.В. Горбунова
И.И. Горпинченко
Ю.А. Дубоссарская
А.Е. Дубчак
С.И. Жук
С.О. Иванюта
А.Г. Корнацкая
И.В. Лахно
Т.В. Лещева
Л.Г. Назаренко
Л.В. Пахаренко
В.А. Потапов
Т.Г. Романенко
О.В. Ромащенко
Н.Н. Рожковская
А.Я. Сенчук
Н.Я. Скрипченко
А.И. Соловьев
А.А. Суханова
Т.Ф. Татарчук
Р.А. Ткаченко
В.А. Товстановская
Л.Е. Туманова
А.Г. Цыпкун
О.С. Шаповал
А.М. Юзько
Н.Е. Яроцкий

HEALTH OF WOMAN 8 (144)/2019

FOUNDERS

SHUPYK NATIONAL MEDICAL ACADEMY
OF POSTGRADUATE EDUCATION (NMAPE)

STATE INSTITUTION «INSTITUTE OF PEDIATRICS
OBSTETRICS AND GINECOLOGY NAMED
ACADEMIC ELENA M. LUKYANOVA NATIONAL
ACADEMY OF MEDICAL SCIENCES OF UKRAINE»

BAKHTIYAROVA D.O.

SHCHERBINSKA O.S.

*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 scientific specialized
publications 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» is included
in the abstracts database «Ukrainika naukova»,
in the international scientometric and search databases.
Articles of the journal «Health of Woman» are assigned DOI*

RECOMMENDED BY

Academic Council Shupyk National Medical Academy
of Postgraduate Education
Protocol №8 from 09.10.2019.

Passed for printing 31.10.2019

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.

EDITORIAL OFFICES ADDRESS AND TELEPHONE OF PUBLISHERS

Ukraine, 03039, Kyiv, p/b 36
Tel: +38(044) 257-27-27, +38(067) 233-75-91.
E-mail: alexandra@zdr.kiev.ua

OUR SUBSCRIPTION INDEX: 74598

To subscribe or purchase contact the post offices,
editorial office or web-site: www.med-expert.com.ua

Circulation – 5500 copies.
Periodicity – 10 issues per year.
Certificate of registration
KB №23678-13518 IIP of 04.01.2019

Imagesetter and Printing

«Aurora-print»,
Kyiv, Radistov str, 64, tel. +38(044) 550-52-44

© Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education,
2019

© SI «Institute of pediatrics obstetrics and genecology named
academic Elena M. Lukyanova National academy of medical
sciences of Ukraine», 2019

© D.O.Bakhtiyarova, 2019

© O.S.Shcherbinskaya, 2019

SHUPYK NATIONAL MEDICAL ACADEMY OF POSTGRADUATE EDUCATION (NMAPE)

STATE INSTITUTION
«INSTITUTE OF PEDIATRICS OBSTETRICS
AND GINECOLOGY NAMED ACADEMIC
ELENA M. LUKYANOVA NATIONAL ACADEMY
OF MEDICAL SCIENCES OF UKRAINE»

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

EDITOR-IN-CHIEF

Yu.P. Vdovychenko,
corresponding member
of NAMS of Ukraine,
Dr. med. Sciences, professor,
First Vice rector of NMAPE,
president of the Ukraine Perinatology
Association

DEPUTY OF CHIEF EDITOR

N.Yu. Pedachenko,
Dr. med. Sciences, professor,
professor of the Department
of Obstetrics, Gynaecology
and Perinatology, Shupyk National
Medical Academy of Postgraduate
Education

PROJECT DIRECTORS

D.O. Bakhtiyarova
O.S. Shcherbinska,
PhD

ADVERTISING DIRECTOR

I.M. Lukavenko

RESPONSIBLE SECRETARY

O.O. Popilniuk

ADVERTISEMENT

K.O. Panova

LITERARY EDITOR

N.O. Viktorova

CORRECTION

L.V. Tischenko

DESIGN AND IMPOSITION

S.O. Obednikova

EDITORIAL BOARD

T.V. Avramenko
V.O. Beniuk
O.O. Berestovyi
G. Bitman (Israel)
V.I. Boiko
R.G. Botchorishvili (France)
G.I. Brekhman (Israel)
I.B. Ventskivska
I.B. Vovk
N.I. Henyk
I.Z. Hladchuk
O.P. Hnatko
O.V. Holianovskiy
O.V. Horbunova
I.I. Gorpynchenko
Yu.O. Dubossarska
A.Ye. Dubchak
S.I. Zhuk
S.O. Ivanyuta
A.H. Kornatska
I.V. Lakhno
T.V. Leshcheva
L.G. Nazarenko
L.V. Pakharenko
V.O. Potapov
T.G. Romanenko
O.V. Romashchenko
N.M. Rozhkovska
A.Ya. Senchuk
N.Ya. Skrypchenko
O.I. Soloviev
A.A. Suhanova
T.F. Tatarchuk
R.O. Tkachenko
V.O. Tovstanovska
L.Ye. Tumanova
A.G. Tsyapkun
O.S. Shapoval
O.M. Yuzko
M.Ye. Yarotskiy

СОДЕРЖАНИЕ 8 (144)/2019

ДИСТАНЦИОННОЕ ОБУЧЕНИЕ

- Вростання плаценти: питання етіології, патофізіології, діагностики (Клінічна лекція)
Л.Г. Назаренко, О.В. Дьоміна.....7

В ПОМОЩЬ ПРАКТИЧЕСКОМУ ВРАЧУ

- Тактика прогнозування акушерських та перинатальних ускладнень у жінок, які народжують уперше
В.В. Маркевич12
- Обґрунтування сучасних принципів лікування бактеріальних вагінозів у жінок (Огляд літератури)
О.В. Горбунова, Н.А. Єрмолович16
- Тактика діагностики та лікування дисплазії грудних залоз та міоми матки у жінок перименопаузального віку
О.Ю. Крук23

ЗАРУБЕЖНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

- Vitex agnus-castus сухой экстракт BNO 1095 (Cyclodynon®) подавляет гиперсокращения и воспаление матки в экспериментальных моделях первичной дисменореи
Johann Röhrli, Oliver Werz, Aldo Ammendola и Gerald Künstle.....26

АКУШЕРСТВО

- Полиморфизмы генов системы гемостаза у женщин с привычным невынашиванием беременности
Ю.П. Вдовиченко, Н.А. Фирсова, К.Г. Хажиленко36
- Використання біоманітесового комплексу Магнокс Прегна у профілактиці і лікуванні ускладнень вагітності при дефіциті магнію
В.І. Пирогова, С.О. Шурпак, І.І. Охаська.....41
- Psychological and medical aspects of pregnancy and birth in single women
V.O. Benyuk, V.V. Kurochka, N.P. Koroluk, F.V. Oleshko.....46
- Маркери оксидативного стресу у вагітних із затримкою росту плода та їхній вплив на результати розродження
В.Г. Сюсюка, Н.Г. Колокот, І.Ф. Беленічев48

ГИНЕКОЛОГИЯ

- Нові підходи у лікуванні ерозії шийки матки і вагінальної атрофії
Вл.В. Подольський, В.В. Подольський.....53
- Роль мікст-інфекції при патологічних процесах залозистого епітелію статевих органів з атипією клітин неясного генезу у жінок з безплідністю
В.В. Камінський, В.В. Суменко, О.Я. Бондарук, І.О. Так58
- Особливості нейрогуморального статусу у жінок з артеріальною гіпертензією та діастолічною дисфункцією залежно від маси тіла
Н.М. Кириченко.....64
- Вплив органозберігальних операцій з приводу доброякісних новоутворень яєчників на психоемоційний стан жінок
О.В. Бойко68
- Актуальні аспекти клініко-анамнестичних даних жінок перименопаузального віку з гіперпластичними процесами ендометрія
Ю.М. Садигов72
- Клініко-ендокринологічні та ехографічні аспекти доброякісної дисплазії грудних залоз у жінок репродуктивного віку
С.Є. Гладенко, А.А. Довгань75

ОНКОГИНЕКОЛОГИЯ

- Порівняльна характеристика показників тривимірної енергетичної доплерографії тіла матки пацієнток з лейоміосаркомою, лейоміомою та здорових жінок у період менопаузи
К.В. Яковенко, Т.І. Тамм, О.А. Яковенко.....78

МЕЖДУНАРОДНЫЕ ПРОТОКОЛЫ

- Тактика ведення жінок з підозрою на передчасний розрив плодових оболонок при недоношеній вагітності у терміні від 24⁺⁰ тижнів
Royal College of Obstetricians and Gynecologists.....83
- Скринінг і тактика тяжких менструальних кровотеч у підлітків із дефектами у системі гемостазу
Комітет з Охорони здоров'я підлітків Американського коледжу акушерів та гінекологів у співпраці з членами комітету Oluyemisi Adeyemi-Fowode, MD та Judith Simms-Cendan, MD.....93

Уважаемые авторы!

С 21 октября 2019 г. стоимость публикации научных статей
в журнале «Здоровье женщины» составляет
150 грн./1800 знаков.

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, мастодина (набрякання і більшість молочних залоз) перед початком менструації, порушення менструального циклу та фіброзно-кістозна мастопатія. **Спосіб застосування та дози.** Препарат приймати по 1 таблетці двічі на день (ранці 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 подвійних випадках спостерігалися випадки шлунково-кишкових розладів (нудота, біль у шлунку), алергічні реакції і, включаючи шкірні висипання, свербіж, кропив'янку, набряк обличчя, задишку та утруднене ковтання, головний біль, акне, в окремих випадках повідомлялося про порушення менструального циклу та запаморочення.

1. Источники: данные МДМ 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®. Краллі 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: Біоноріка (Німеччина).

Розкриваючи силу рослин

Порушення менструального циклу?

Циклодинон®

нормалізує менструальний
цикл¹

відновлює гормональну
рівновагу²

не містить гормонів³



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

1. В.П. Сметник, Л.Б. Бугарева Науковий центр акушерства, гінекології та перинатології РАМН, Москва. Журнал «Проблеми репродукції», том 11, 5/2005, стр. 50-54
2. W.Wuttke et al 1997. Geb Fra 57, 569-574
3. Інструкція для медичного застосування препарату

Циклодинон®. Краллі оральні. Р.П. № UA/0267/01/01 від 24.01.19. **Циклодинон®. Таблетки, вкриті оболонкою.** Р.П. № UA/0267/02/01 від 24.01.19.

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

TABLE OF CONTENTS №8 (144)/2019

DISTANCE LEARNING

| | |
|----------------------------------------------------------------------------------------------|---|
| Placement of the placenta: issues of etiology, pathophysiology, diagnosis (Clinical lecture) | |
| L.G. Nazarenko, O.V. Demina..... | 7 |

FOR PRACTICING PHYSICIANS

| | |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Tactics of forecasting of obstetric and perinatal complications at the primipara | |
| V.V. Markevich | 12 |
| Justification of modern principles for the treatment of bacterial vaginosis in women (Literature review) | |
| O.V. Gorbunova, N.A. Yermolovich | 16 |
| Tactics of diagnostics and treatment of dysplasia of mammary glands and hysteromyoma at women of perimenopause age | |
| O.Yu. Kruk | 23 |

FOREIGN STUDIES

| | |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Vitex agnus-castus dry extract BNO 1095 (Cyclodynon®) inhibits uterine hyper-contractions and inflammation in experimental models for primary dysmenorrhea | |
| Johann Röhl, Oliver Werz, Aldo Ammendola, Gerald Künstle..... | 26 |

OBSTETRICS

| | |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Polymorphisms of hemostasis system genes in women with habitual miscarriage | |
| Yu.P. Vdovychenko, N.O. Firsova, K.H. Khazhlyenko..... | 36 |
| The use of the Magnox Pregna biomagnesium complex in the prevention and treatment of pregnancy complications with magnesium deficiency | |
| V.I. Pirogova, S.A. Shurpyak, I.I. Ohabska | 41 |
| Psychological and medical aspects of pregnancy and birth in single women | |
| V.O. Benyuk, V.V. Kurochka, N.P. Koroluk, F.V. Oleshko..... | 46 |
| Oxidative stress markers in pregnant women with fetus growth inhibition and their influence on results of labour process | |
| V.G. Syusyuka, N.G. Kolokot, I.F. Belenichev | 48 |

GYNECOLOGY

| | |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| New approaches in the treatment of cervical erosion and vaginal atrophy | |
| VL.V Podolsky, V.V Podolsky | 53 |
| The role of mixed infection in pathological processes of the epithelium of the genitals with atypia of cells of unclear genesis in women with infertility | |
| V.V. Kaminskiy, V.V. Sumenko, O.Y. Bondaruk, I.O. Gak | 58 |
| Features of the neurohumoral status in women with arterial hypertension and diastolic dysfunction depending on body weight | |
| N.M. Kyrychenko | 64 |
| Influence of organ-preserving operations for good-quality neoplasms of ovaries on a psychoemotional condition of women | |
| A.V. Boyko | 68 |
| Actual aspects of clinical-anamnestic data of women of perimenopause age with hyperplastic processes an endometrium | |
| Yu.M. Sadygov | 72 |
| Clinical-endocrinological and echografical aspects of good-quality dysplasia of mammary glands at women of reproductive age | |
| S.E. Gladenko, A.A. Dovgan | 75 |

ONKOGYNECOLOGY

| | |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Comparative characteristics of indices of uterine body three-dimensional power doppler sonography in female patients with leiomyosarcoma, leiomyoma, and in a of healthy menopausal women | |
| K.V. Yakovenko, T.I. Tamm, Ye.A. Yakovenko..... | 78 |

INTERNATIONAL PROTOCOLS

| | |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Care of Women Presenting with Suspected Preterm Prelabour Rupture of Membranes from 24 ⁺⁰ Weeks of Gestation | |
| Royal College of Obstetricians and Gynecologists..... | 83 |
| Screening and Management of Bleeding Disorders in Adolescents With Heavy Menstrual Bleeding | |
| This Committee Opinion was developed by the American College of Obstetricians and Gynecologists' Committee on Adolescent Health Care in collaboration with committee members Olujemisi Adeyemi-Fowode, MD and Judith Simms-Cendan, MD..... | 93 |

Вростання плаценти: питання етіології, патофізіології, діагностики (Клінічна лекція)

Л.Г. Назаренко^{1,2}, О.В. Дьоміна²

¹Харківська медична академія післядипломної освіти

²КНП «Клінічний пологовий будинок № 6» Харківської міської ради

У сучасному акушерстві спостерігається підвищення частоти патологічних станів, поєднаних ознакою аномальної інвазії плаценти. Спектр цих станів включає щільне прикріплення, прирощення, вростання, проростання ворсин хоріона у міометрій. Найбільш поширеною узагальненою дефініцією є «вростання плаценти», у міжнародних джерелах інформації – *placenta accreta spectrum*. Ця патологія є головною причиною акушерських кровотеч, гістеректомії в усьому світі. Питання прогнозування і діагностики є актуальними.

У статті висвітлені сучасні уявлення про етіологію і патогенез вростання плаценти, обґрунтовано і конкретизовано фактори ризику як основу клінічного прогнозування. Наведені принципові елементи діагностики вростання плаценти при спостереженні за вагітною. Підкреслено необхідність допологової госпіталізації і розродження в умовах забезпечення сучасними технологіями кровозбереження, хірургічної допомоги, наявності високопрофесійної мультидисциплінарної команди.

Ключові слова: плацента, вростання, кесарів розтин, прогнозування, діагностика.

Placement of the placenta: issues of etiology, pathophysiology, diagnosis (Clinical lecture)

L.G. Nazarenko, O.V. Demina

In modern obstetrics, there is an increase in the frequency of pathological conditions, combined with the sign of abnormal syvasive of the placenta, the spectrum of which includes placenta accreta, placenta increta, placenta percreta. The most favored definition is placenta accreta, in international sources of information – *placenta accreta spectrum*. This pathology is the leading cause of life-threatening hemorrhage, which often requires blood transfusion, hysterectomy. The issues of prediction and diagnosis are relevant.

Contemporary ideas about the etiology and pathogenesis of placental growth are covered, risk factors as a basis for clinical prognosis are substantiated and specified. The basic elements of diagnostics of placental growth in the observation of the pregnant woman are presented. The necessity of prenatal hospitalization and delivery in conditions of providing modern technologies of blood circulation, surgical help, highly professional multidisciplinary team is emphasized.

Key words: placenta, growth, caesarean section, prognosis, diagnosis.

Врастание плаценты: вопросы этиологии, патофизиологии, диагностики (Клиническая лекция)

Л.Г. Назаренко, О.В. Дёмина

В современном акушерстве наблюдается повышение частоты патологических состояний, объединяемых общим признаком аномальной инвазии плаценты. Спектр этих состояний включает плотное прикрепление, приращение, врастание, прорастание ворсин хориона в миометрий. Для их определения широко используют обобщенный термин «врастание плаценты», в международных источниках информации – *placenta accreta spectrum*. Эта патология является главной причиной акушерских кровотечений, гистеректомии во всем мире. Вопросы прогнозирования и диагностики актуальны.

В статье освещены современные представления об этиологии и патогенезе врастания плаценты, обоснованы и конкретизированы факторы риска как основа клинического прогнозирования. Приведены принципиальные элементы диагностики врастания плаценты при наблюдении за беременной. Подчеркнута необходимость дородовой госпитализации и родоразрешения в условиях обеспечения современными технологиями сохранения крови, хирургической помощи, наличия высокопрофессиональной мультидисциплинарной команды.

Ключевые слова: плацента, врастание, кесарево сечение, прогнозирование, диагностика.

Патологія плацентатії в усі часи була і залишається провідною причиною акушерських кровотеч і асоційованих з ними випадків материнської смерті [15, 29, 30]. Протягом останніх п'яти десятиріч, починаючи з 60-х років ХХ сторіччя і до сьогодні, простежується прогресивне збільшення поширеності патологічного прикріплення плаценти – вростання і передлежання, а також їхнє сполучення. Тому закономірним і обґрунтованим є зростання уваги до цієї проблематики щодо розвитку лікарської допомоги з позицій системи індивідуалізованого ризику, удосконалення діагностики на підставі регіональних особливостей пацієнтів і кваліфікаційних характеристик медичного персоналу. Першим кроком у цьому напрямку має стати оновлення знань і досвіду оцінювання факторів ризику та сучасних діагностичних можливостей як необхідної передумови адекватного ведення цього контингенту пацієнток, чому і присвячене дане повідомлення.

Необхідно відзначити відсутність стандартизації і методичну неузгодженість у питаннях термінології на сучасному етапі. Вростання плаценти означає аномальну інвазію (пато-

логічне проростання) ворсин хоріона певної частини або усієї плаценти за межу зони, що розділяє слизовий і м'язовий шари, у товщу міометрія стінки матки [3]. Останнім часом у світі під час обговорення цієї проблеми у професійному середовищі використовується поняття *placenta accreta spectrum*, яке поєднує перелік патологічних процесів, раніше відомих як варіанти з різним ступенем щільного прикріплення / зрощення плаценти з маткою, включаючи *placenta accreta*, *placenta increta*, *placenta percreta* [26]. У практику запропоновані також поняття *abnormally invasive placenta*, *invasive placental invasion*, які є синонімічними.

Дефініція *placenta accreta* використовується як для узагальненого визначення усіх варіантів патологічно прикріпленої плаценти у цілому (*accreta*, *increta*, *percreta*), так і окремо для першого варіанта. Прихильність до узагальненої термінології – *placenta accreta* для усіх варіантів – сприяє полегшенню і спрощенню клінічного сприйняття проблеми патологічної плацентатії.

Проте складається враження, що до *placenta accreta* відносять також спостереження, коли плацента з труднощами, але може бути видалена рукою або за допомогою кюретажу як під час кесарева розтину (КР), так і у третій період пологів, без потреби у додаткових хірургічних маніпуляціях. Ця клінічна ситуація кореспондується зі звичною для вітчизняного класичного акушерства категорією так званого інтимного прикріплення плаценти – *placenta adherens* як найбільш частого, проте найменш щільного за ступенем інвазії трофобласта до міометрія варіанта. Наступні варіанти визначаються як прирощення, вrostання, проростання.

Вростання, у прямому сенсі, як варіант аномального прикріплення плаценти, унеможливорює самостійне відділення посліду або видалення його шляхом ручного посібника. Це зумовлено проростанням у тканинній структурі ендометрія і більш глибокі шари, що підлягають. Деякі наукові школи продовжують використовувати дефініцію *placenta accreta* тільки у випадках, коли спроба відділення плаценти призводить до профузної кровотечі, і при макроскопічному дослідженні ворсини приростають до тканини матки (у тому числі рубця після попередніх втручань), яка підлягає [3].

За патоморфологічними характеристиками інвазії трофобласта щодо м'язового шару матки розрізняють три варіанти аномального прикріплення плаценти:

- *placenta accreta* (ворсини приростають безпосередньо до міометрія внаслідок часткового дефіциту або повної відсутності decidua basalis),
- *placenta increta* (ворсини проникають у міометрій),
- *placenta percreta* (зона ураження є уся товща міометрія до серозного покриву матки з можливістю проникнення ворсин у сусідні органи, найчастіше – сечовий міхур).

Ці дефініції фактично відображають тільки варіанти прирощення плаценти до прилеглих тканин. Частота варіантів прирощення плаценти не є однорідною. Щільне прикріплення плаценти у структурі аномалій *placenta accreta spectrum* діагностують у 75–78%, *placenta increta* – у 17% спостережень, *placenta percreta* – у 5–7% [12].

Рівень патологічних станів, визначених як *placenta accreta spectrum*, зростає. Серія спостережливих досліджень у США засвідчує вражаючу траєкторію поширеності *placenta accreta*: у 1980-і роки частота становила 1 випадок на 2510 пологів, майже подвоїлася порівняно з 1970-и роками, коли був 1 випадок на 4017 пологів. За наступні 20 років (1982–2002 рр.) у середньому *placenta accreta* виявляли в 1 випадку із 533 пологів, а в 2016 р. загальний рівень *placenta accreta spectrum* сягнув 1 випадку на 272 жінки, що народжували у госпітальних умовах [25, 28, 33].

Отже, 15-разове зростання поширеності менш ніж за півстоліття патологічного стану з високим ризиком асоційованої з ним захворюваності, гістеректомій, гемотрансфузій, значного підвищення вартості медичної допомоги є об'єктивною реальністю, яка відображає суттєві зміни факторів ризику. Найбільш значущим із них є, беззаперечно, поширеність КР [22, 30]. У різних країнах, з різною частотою виконання абдомінального розродження підвищення частоти вrostання плаценти чітко проектується на епідемічне зростання частоти КР і має майже паралельну траєкторію.

У нормі плацента формується у функціональному шарі ендометрія, який під час вагітності трансформується у децидуальну оболонку. Під час фізіологічних пологів відділення плаценти проходить у губчастому шарі децидуальної оболонки. Патологічні зміни губчастого шару децидуальної оболонки супроводжуються її рубцюванням. Іноді ці зміни настільки виражені, що губчастий і базальний шари ендометрія зазнають атрофії, виникає недостатність компактного шару, відсутність зони фібриноїдної дегенерації (відомої як шар Nitabuch). У подібних ситуаціях формується патологічне прикріплення плаценти, і надалі її самостійне відділення неможливе [2].

За ступенем залучення у патологічний процес вrostання плаценти може бути:

- *тотальним* (патологічний процес охоплює всю плаценту),
- *частковим*, або парціальним (поширюється на один або декілька котиледонів),
- *фокальним* (у межах менш ніж одного котиледона).

Необхідно зазначити, що безпосередньою причиною гіпотонічних кровотеч при аномальному прикріпленні плаценти стає неспроможність тканин, які оточують плацентарне ложе, до адекватного скорочення. Патоморфологічною основою таких кровотеч є виражений дифузний міофіброз стінки матки, глибоке вrostання ворсин плаценти у міометрій, відсутність базальної децидуальної пластинки, порушення волокнистої та м'язової архітекτονіки тканин, характерної для перерозтягнення нижнього сегмента матки [24, 26]. І для цього не обов'язкове тотальне вrostання плаценти.

Визначають декілька факторів ризику формування *placenta accreta spectrum*. Найбільш значущим є КР у минулому зі зростанням вірогідності розвитку *placenta accreta* паралельно числу абдомінальних розроджень: з 0,3% у жінок з одним КР в анамнезі до 6,74% – з п'ятьма [22].

Додатково ризик-факторами *placenta accreta spectrum* є старший вік вагітної, багатоплідність, кюретаж або інші інструментальні втручання на матці [8, 18].

Самостійним і значущим фактором ризику вrostання плаценти є передлежання плаценти. У 3% випадків *placenta accreta spectrum* діагностують у вагітних з передлежанням плаценти без попереднього КР. Але для жінок з передлежанням плаценти за наявності однієї і більше попередніх операцій ризик вrostання плаценти драматично зростає, становлячи 3%, 11%, 40%, 61%, 67% після одного, двох, трьох, чотирьох, п'яти КР відповідно [22, 26].

Placenta accreta фіксують найчастіше при розташуванні плаценти у нижньому сегменті матки. І це не випадково, адже загальновизнаним патогенетичним фактором вважається недостатньо розвинутий децидуальний шар у цій ланці. Отже, стає зрозумілим, чому вірогідність патологічного прикріплення плаценти підвищується у разі її передлежання, а також за наявності рубця після КР.

Патологічне прикріплення плаценти до тканини рубця відрізняється за патоморфологічними характеристиками від такого при вrostанні у м'язову тканину. Клініко-статистичні дані та емпіричний досвід свідчать, що вrostання плаценти у міометрій неоперованої матки є вкрай рідкісним [16].

Пряма кореляція між зростанням числа КР і високим ризиком подальшого вrostання плаценти пояснюється особливістю гістологічної будови ендометрія у ділянці імплантації плідного яйця.

При нормальному формуванні «взаємин» між міометрієм і плацентою судини поверхневого шару м'язів піддаються перебудові. Інвазія ендovasкулярного позаворсинчастого трофобласта у спіральні артеріоли верхньої третини міометрія перетворює їх у низькорезистентні судини з розширенням просвітом і високою ємністю. Гіалінізовані стінки втрачають м'язову оболонку, представлені ендovasкулярним трофобластом.

При формуванні *placenta accreta spectrum* у ході імплантації клітини цитотрофобласта, заглиблюючись в ендометрій, не зустрічають на своєму шляху повноцінної базальної зони, від якої мав би надходити «стоп-сигнал» для їхньої подальшої інвазії. Отже, відсутність стримування процесу росту ворсин хоріона призводить до їхнього безконтрольного поширення за межі зони фібриноїдної дегенерації (шар Nitabuch). Очевидно, що у ділянці пошкодженої раніше слизової оболонки підвищується вірогідність виникнення неповноцінності регенеративного процесу. Це зачіпає також міометрій, який теж піддається дегенеративним змінам, стоншується, «збагачується» фіброзною тканиною, зазнає запальної клітинної інфільтрації. Складається ситуація, коли ремоделювання поширюється на судини зовнішньої частини міометрія і прилеглої серозної оболонки. За цих умов спроба відділення плаценти стає причиною масивної кровотечі, спинення якої пов'язане зі значними утрудненнями.

Припускають, що подальша інвазія з утворенням таких форм, як *placenta increta* і *placenta percreta*, відбувається не первинно – за рахунок нестриманої інвазії екстравільозного трофобласта у шари матки, а вторинно – за умови дегенерації міжклітинного матриксу рубцевої тканини, що зумовлює безперешкодне проростання у глибші шари міометрія [19,31].

Але не виключено, що у різних випадках провідну роль може відігравати як перша, так і друга етіопатогенетична концепція. Ці уявлення узгоджуються з виділенням двох груп етіологічних факторів, а по суті, розподілом *факторів ризику* на дві категорії:

- 1) патологічні зміни ендометрія (матки),
- 2) зміни з боку плідного яйця.

До першої (материнської, маточної) групи факторів ризику належать:

- *дистрофічні зміни слизової оболонки матки* внаслідок післяпологових, післяабортних ендометритів, специфічних або неспецифічних ендометритів, кюретажу, абляції, гістеро-резектоскопії, наявності рубців після КР, міомектомії;
- *імплантація плідного яйця у ділянці перешийку і шийки матки*, тобто у ланці з відносною гіпотрофією міометрія;
- *вади розвитку матки*, які, як відомо, асоційовані з аномальним формуванням гістоструктур матки;
- *новоутворення матки* (субмукозна міома, ендометріоз);
- *порушення ферментативної активності базального шару слизової оболонки матки* (кількісне збільшення білків-інгібіторів, пропротеолітичних ферментів із сімейства металопротеїназ, які спричиняють деградацію компонентів екстрацелюлярного матриксу матки по ходу просування ворсин).

На користь ролі материнських факторів свідчать повідомлення про підвищений ризик вродження плаценти у жінок з гіпертонічною хворобою, у курців [18], а також у разі патологічних впливів на ділянку малого таза (наприклад рентгеновського випромінювання).

Факторами ризику аномальної плацентації з боку плідного яйця є підвищення протеолітичної активності ворсин хоріона, адже в нормі ворсини хоріона втрачають протеолітичну активність прогресивно у міру інвазії трофобласта у децидуальну оболонку [26]. Отже, доволі вірогідною є генетична компонента розвитку даної патології, доказами якої є знахідки обмеженого плацентарного мозаїцизму у матеріалі плацент, а також елементи трофобласта на зразок вагітностей з хромосомною анеупloidією [2, 26].

Формування вродження плаценти за наявності рубця у стінці матки має очевидний зв'язок з гіпоксичним фактором. Спостерігається ефект декількох механізмів відносної гіпоксії у рубцевій тканині: дефіциту судинного компонента, надмірності фібробластів, а також зниженого числа децидуальних натуральних кілерних клітин. Це є морфологічною основою недостатнього ступеня ремоделювання судин, стимулює міграцію бластоцисти на максімальну глибину, наближуючись до серозного покриву [2].

Ризик вродження плаценти дещо підвищується під час вагітності, яка настала у результаті використання допоміжних репродуктивних технологій, вірогідно, за рахунок кумулятивного ефекту анатомо-функціональної неповноцінності децидуальної тканини і патологічної відповіді на інвазію трофобласта [26].

Отже, ґрунтуючись на етіопатогенетичних уявленнях і факторах ризику, є реальним і необхідним прогнозування даної патології.

Антенатальна діагностика *placenta accreta spectrum* вкрай бажана, адже оптимальний результат вагітності та пологів забезпечується у разі завчасної (допологової) госпіталізації на III рівень допомоги, перед початком пологів, не допускаючи розвитку кровотечі, зі свідомим уникненням порушення цілісності плаценти у ході розродження. Верифікація діагнозу напередодні розродження потребуватиме залучення для надання допомоги междисциплинарної команди з мобілізацією сучасних технологій адекватного оперативного втручання, інструментарію для збереження і поповнення крові.

Клінічних симптомів патологічної плацентації під час вагітності немає, і вони розгортаються, як правило, тільки у третій період пологів: відсутність ознак відокремлення плаценти протягом 30 хв при тотальному вроданні, поява кровотечі на такому фоні – при частковому вроданні плаценти. При частковому прирощенні / вроданні плаценти швидко розвивається атонічна кровотеча, шок, ДВЗ-синдром.

Первинний діагностичний пошук *placenta accreta spectrum* включає акушерську ультразвукографію – трансвагінальну, трансабдоминальну. Візуальні ознаки вродання плаценти можуть бути наявними достатньо рано, вже у I триместрі, хоча у більшості жінок патологію діагностують у II і III триместрах. В ідеалі, *пацієнтка з факторами ризику* має потрапити до акушера-гінеколога з досвідом ультразвукових досліджень у статусі експерта, бажано проведення консиліуму [20].

У I триместрі (після 10 тиж) цінною є інформація про плацентацію у ділянці рубця зі стоншенням міометрія, розташування плідного яйця у нижніх відділах матки з імплантацією «у нішу», що утворюється у ланці рубця від КР і при пролонгації вагітності формує своєрідну «килу матки».

Високодосвідчений фахівець, скерований на пошук ознак, що виходять за межі так званого генетичного скринінгу, уже у I триместрі має можливість відзначити судинні простори у проекції плацентарного ложа і такий важливий високочутливий феномен, як плацентарні лакуні, що формуються у зв'язку з патологічним ангиогенезом, посиленням повнокров'я. Для лакун більш характерною є неправильна лінійна форма, ніж гладенька і округла, з турбулентним кровотоком всередині. Негомогенний вигляд такої плаценти за рахунок численних лакун нагадує картину «швейцарського сиру» [1, 4].

Доцільно торкнутися теми «вагітності у рубці на матці після КР». Цю патологію, інформація про яку в нашій країні вкрай обмежена, вважають варіантом ектопічної вагітності. Її англійські назви – «cesarean scar pregnancy», «ectopic pregnancy in previous cesarean scar». Зважаючи на неготовність дотепер вітчизняних лікарів до ранньої діагностики цієї патології, неправильні діагнози є частими і зумовлюють помилки тактичного плану, спрямовані на збереження вагітності, що у подібних випадках закінчується катастрофічними ускладненнями з гістеректомією [4]. Слід зазначити, що ця проблематика заслуговує спеціального обговорення з обміном досвідом і не є предметом даного повідомлення.

Одним із доступних і важливих у сонографічній семіотиці даної патології при дослідженні у II і III триместрах за допомогою сірої шкали є візуалізація *placenta previa*. Іншими знахідками, які інтерпретуються як вірогідні ознаки для даної патології, можуть слугувати:

- 1) численні судинні лакуні всередині плаценти, внаслідок чого плацента сприймається з симптомом «швейцарського сиру»,
- 2) втрата нормальної гіпоехогенної зони між плацентою і маткою,
- 3) значне зменшення/стоншення ретроплацентарного міометрія – до 1 мм,
- 4) аномалії структури перетину серозного покриву матки і сечового міхура,
- 5) поширення плаценти на міометрій, серозу, стінку сечового міхура.

Використання кольорового Допплера сприяє уточненню діагнозу. Знахідками, які підвищують рівень прогнозу, є:

- 1) турбулентний лакунарний потік крові у матково-плацентарній ланці,
- 2) «збагачений» судинний малюнок – візуалізація венозних лакун,
- 3) наявність проміжків/просвітів у міометральному потоці крові,
- 4) судинний перехід плаценти до краю матки. Найбільший асоціативний зв'язок з патологією з чутливістю 91% і специфічністю 97% має комбінація турбулентно-

Рекомендації стосовно діагностики *Placenta Accreta Spectrum (PAS)* [26]

| Рекомендації | Рівень доказовості |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------|
| Незважаючи, що ультразвукова діагностика є важливою, відсутність ультразвукових знахідок не виключає діагнозу PAS; отже, клінічне оцінювання факторів ризику залишається однаково важливим у якості предиктора PAS, як і сонографічні знахідки | IA Суворі рекомендації Високий рівень доказовості |
| Немає впевнених даних, чи вдосконалює MPT діагноз PAS порівняно з ізольованою ультрасонографією. Отже, MPT не має бути рекомендований як переважна опція для оцінювання можливої PAS | IB Суворі рекомендації Середній рівень доказовості |
| Жінки з підозрою на PAS, діагностованим антенатально на підставі клінічних або інструментальних даних, мають бути розроджені у медичних центрах III або IV рівня зі значним досвідом | IB Суворі рекомендації Середній рівень доказовості |

го кровотоку і численних лакун. Проте, незважаючи на очевидну користь сонографічного дослідження, предиктивна цінність стосовно глибини інвазії, типу вrostання плаценти є невисокою.

Певні діагностичні надії пов'язують з використанням магнітно-резонансної томографії (МРТ). Проте, згідно з останніми даними, діагностична цінність цього високовартісного і малодоступного методу є співставною з високочастотною трансвагінальною ультрасонографією.

Останнім часом опрацьовано стандартизований протокол цільового пренатального сканування для вагітних з факторами ризику виникнення *placenta accreta spectrum*. Для прогнозування індивідуального ризику вrostання плаценти запропоновано Placental Accreta Index (PAI), який визначається при використанні 2D і кольорового доплерівського сонографічного обстеження, передбачає бальне оцінювання параметрів дослідження і даних анамнезу. Компонентами цієї моделі є:

- найменше стоншення міометрія (0,25–1 бал як оцінка ступеня зменшення товщини),
- ступінь візуалізації лакун (1 бал за 2-й і 3 бали за 3-й ступінь),
- наявність судинних анастомозів (0,5 бала),
- КР в анамнезі (3 бали),
- локалізація плаценти (1 бал за розташування по передній стінці).

Максимальна сума за усіма параметрами становить 8 балів, і при сумі балів ≥ 5 вірогідним є 50% шанс виникнення *placenta accreta spectrum* [23, 27].

Слід відзначити певний діагностичний зміст аномальних результатів плацентарних біомаркерів, що може сприйматися як фактор підвищення ризику вrostання плаценти [14, 19, 21, 34, 35]. Так, підвищення альфа-фетопротеїну асоціюється з підвищеним ризиком *placenta accreta*. Однак сироватковий альфа-фетопротеїн матері у силу неспецифічності змін не може використовуватися як предиктор даної патології, проте має бути врахований. Інші субстанції із категорії плацентарних біомаркерів, включаючи РАРРА, натрійуретичний пептид В, тропонін, вільний β -ХГЛ, плацентарний лактоген, аномальні концентрації яких можуть бути асоційовані з *placenta accreta spectrum*, не є специфічними і тому непридатні для клінічного використання.

Доцільно навести фрагмент рекомендацій у частині діагностики, представлених в актуальному міжнародному консенсусі «*Placenta Accreta Spectrum*» (American College of Obstetricians and Gynecologist and Society for Maternal-Fetal Medicine) у 2018 році (таблиця).

Насамкінець слід висловити упевненість, що актуальність даної проблема, рівень якої зростає останнім часом у світі, потребуватиме подальшого обговорення тактичних, лікувальних, хірургічних аспектів.

Сведения об авторах

Назаренко Лариса Григорьевна – Харьковский клинический родильный дом №6, 61000, г. Харьков, ул. Луи Пастера, 2.
E-mail: dr.lgn@ukr.net

Дёмина Оксана Вячеславовна – Харьковский клинический родильный дом №6, 61000, г. Харьков, ул. Луи Пастера, 2

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

- Винницкий А.А. Современные методы инструментальной диагностики вrostания плаценты / А.А. Винницкий, Р.Г. Шамаков, В.Г. Быченко // Акушерство и гинекология. – 2017. – № 3. – С. 12–17.
- Винницкий А.А. Современные представления об этиопатогенезе вrostания плаценты и перспективы его прогнозирования молекулярными методами диагностики / А.А. Винницкий, Р.Г. Шамаков // Акушерство и гинекология. – 2017. – № 2. – С. 5–10.
- Савельева Г.М. Вростание предлежащей плаценты (alacenta accreta) у пациенток с рубцом на матке после кесарева сечения. Клинико-морфологическое сопоставление / Г.М. Савельева, М.А. Курцер, И.Ю. Бреслав [и др.] // Акушерство и гинекология. – 2015. – № 1. – С. 41–45.
- Цхай В.Б. Беременность в рубце на матке после кесарева сечения. Современное состояние проблемы. Диагностика. Клиника. Врачебная тактика / В.Б. Цхай, П.К. Яметов, Н.А. Вегрунов // Акушерство и гинекология. – 2017. – № 3. – С. 5–10.
- Baldwin H.J. Antecedents of abnormally invasive placenta in primiparous women: risk associated with gynecologic procedures / H.J. Baldwin, J.A. Patterson, Nippita T.A. [et al.] // Obstet Gynecol. – 2018. – V. 131. – P. 227–233.
- Berkley E.M. Prenatal diagnosis of placenta accreta: is sonography all we need? / E.M. Berkley, A.Z. Abuhamad // J. Ultrasound Med. – 2013. – Is. 32. – P. 1345–1350.
- Bowman Z.S. Interobserver variability of sonography for prediction of placenta accrete / Z.S. Bowman, A.G. Eller, A.M. Kennedy [et al.] // J. Ultrasound Med. – 2014. – 33. – P. 2153–2158.
- Bowman Z.S. Risk factors for placenta accreta: a large prospective cohort / Z.S. Bowman, A.G. Eller, T.R. Bardsley [et al.] // Am. J. Perinatol. – 2014. – V. 31. – P. 799–804.
- Comstock C.H. The antenatal diagnosis of placenta accrete / C.H. Comstock, R.A. Bronsteen // BJOG. – 2014; P.121: 122.
- Desai N. Elevated first trimester PAPP-a is associated with increased risk of placenta accrete / N. Desai, D. Krantz, A. Roman [et al.] // Prenat. Diagn. – 2014. – 34. – P. 159–162.
- El Behery M.M. Cell-free placental mRNA in maternal plasma to predict placental invasion in patients with placenta accrete / M.M.El Behery, L.E. Rasha, Y.El Alfay // Int. J. Gynaecol. Obstet. – 2010. – 109. – P. 30–33.
- Eshkoli T.E. Placenta accreta: risk factors, perinatal outcomes, and consequences for subsequent births / T. Eshkoli, A.Y. Weintraub, R. Sergienko, E. Sheiner // Am. J. Obstet. Gynecol. – 2013; 208: 219.e1–219.e7.
- Erfani H. Unexpected Placenta Accreta Spectrum (PAS): Improved outcomes with Multidisciplinary Team Care / H. Erfani, K.A. Fox, S.C. Shah [et al.] // Am. J. Obstet. Gynecol. – 2019. – Vol. 220, Issue 1, Supplement, Page S127.
- Ersay A.O. Can venous ProBNP levels predict placenta accreta? // A.O. Ersay, E. Oztas, S. Ozler [et al.] // J. Matern. Fetal. Neonatal. Med. – 2016. – Vol. 29. – P. 4020–4024.
- Garmi G. Epidemiology, etiology, diagnosis, and management of placenta accrete // G. Garmi, R. Salim // Obstet. Gynecol. Int. – 2012. – Vol. 2012. – P. 873–929.
- Irving C. A study of placenta accrete / C. Irving, A.T. Hertig // Surg. Gynecol. Obstet. – 1937. – № 64. – P. 178–200.
- Jauniaux E. Placenta accreta spectrum: pathophysiology and evidence-based anatomy for prenatal ultrasound imaging // E. Jauniaux, S. Collins, G.J. Burton // American Journal of Obstetrics & Gynecology. – January 2018. – Vol. 218, Issue 1. – P. 75–87.
- Kawashima A. Effects of maternal smoking on the placental expression of genes related to angiogenesis and apoptosis during the first trimester / A. Kawashima, K. Koide, W. Ventura [et al.] // PLoS One. – 2014; 9: e106-140.
- Kupferminc M.J. Placenta accreta is associated with elevated maternal serum alpha-fetoprotein // M.J. Kupferminc,

- R.K. Tamura, T.R. Wigton [et al.] / Obstet. Gynecol. – 1993. – Vol. 82. – P. 266–269.
20. Levels of maternal care. Obstetric Care Consensus № 2. American College of Obstetricians and Gynecologists. Obstet. Gynecol. – 2015; 125: 502–515.
21. Lyell D.J. Maternal serum markers, characteristics and morbidly adherent placenta in women with previa // D.J. Lyell, A.M. Faucett, R.J. Baer [et al.] / J. Perinatol. – 2015. – V. 35. – P. 570–574.
22. Marshall N.E. Impact of multiple cesarean deliveries on maternal morbidity: a systematic review // N.E. Marshall, R. Fu, J.M. Guise [et al.] / Am. J. Obstet. Gynecol. – 2011; 205: 262.e1–262.e8.
23. Melcer Y. Impact of targeted scanning protocols on perinatal outcomes in pregnancies at risk of placenta accreta spectrum or vasa previa // Y. Melcer, E. Jauniaux, S. Maymon [et al.] / American Journal of Obstetrics & Gynecology. – April 2018. – Vol. 218, Issue 4, p443.e1–443.e8.
24. Miller D.A. Clinical risk factors for placenta previa-placenta accrete // D.A. Miller, J.A. Chollet, Goodwin T.M. / Am. J. Obstet. Gynecol. – 1997. – Vol. 177. – P. 210–214.
25. Mogos M.F. Recent trends in placenta accreta in the United States and its impact on maternal-fetal morbidity and healthcare-associated costs, 1998–2011 // M.F. Mogos, J.L. Salemi, M. Ashley [et al.] / J. Matern. Fetal Neonatal Med. – 2016. – Vol. 29. – P. 1077–1082.
26. Placenta Accreta Spectrum The Society of Gynecologic Oncology endorses this document / Alison G. Cahill, Richard Beigi, R. Phillips Heine, Robert M. Silver, Joseph R. Wax // American Journal of Obstetrics & Gynecology. – December 2018. – Vol. 219, Issue 6, B2–B16.
27. Rac M. Degree of placental invasion and the Placenta Accreta Index // M. Rac, D. McIntire1, Johnson-Welch Sarah [et al.] / Am. J. Obstet. Gynecol. – January 2015. – Vol. 212, Issue 1. Supplement. – P. S187–S188.
28. Read J.A. Placenta accreta: changing clinical aspects and outcome // J.A. Read, D.B. Cotton, F.C. Miller / Obstet. Gynecol. – 1980. – V. 56. – P. 31–34.
29. Shellhaas C.S. The frequency and complication rates of hysterectomy accompanying cesarean delivery. Eunice Kennedy Shriver National Institutes of Health and Human Development Maternal-Fetal Medicine Units Network // C.S. Shellhaas, S. Gilbert, M.B. Landon [et al.] / Obstet. Gynecol. – 2009. – V. 114. – P. 224–229.
30. Silver R.M. Maternal morbidity associated with multiple repeat cesarean deliveries. National Institute of Child Health and Human Development Maternal-Fetal Medicine Units Network // R.M. Silver, M.B. Landon, Rouse D.J. / Obstet. Gynecol. – 2006. – V. 107. – P. 1226–1232.
31. Tantbirojn P. Pathophysiology of placenta accreta: the role of deciduas and extravillous cytotrophoblast // P. Tantbirojn, C.D. Crum, M.M. Parast / Placenta. – 2008. – V. 29 (7). – P. 639–645.
32. Usta I.M. Placenta previa-accreta: risk factors and complications // I.M. Usta, E.M. Hobeika, A.A. Musa, A.A. [et al.] / Am. J. Obstet. Gynecol. – 2005. – Vol. 193. – P. 1045–1049.
33. Wu S. Abnormal placentation: twenty-year analysis // S. Wu, M. Kocherginsky, J.U. Hibbard [et al.] / Am. J. Obstet. Gynecol. – 2005. – V. 192. – P. 1458–1461.
34. Zelop C. Placenta accreta/percreta/increta: a cause of elevated maternal serum alpha-fetoprotein // C. Zelop, A. Nadel, F.D. Frigoletto [et al.] / Obstet. Gynecol. – 1992. – V. 80. – P. 693–694.
- 35.1. Zhou J. Maternal plasma levels of cell-free beta-HCG mRNA as a prenatal diagnostic indicator of placenta accrete // J. Zhou, J. Li, P. Yan, [et al.] / Placenta. – 2014. – V. 35. – P. 691–695.

Статья поступила в редакцию 03.09.2019

ТЕСТОВІ ЗАПИТАННЯ (одна або декілька правильних відповідей)

- Неглибоке вrostання плаценти (інвазія ворсин хоріона не доходить до м'язового шару матки) – це:**
 - ☐ Placenta adhaerens
 - ☐ Placenta accreta
 - ☐ Placenta percreta.
- Вrostання плаценти у міометрії як узагальнена дефініція – це:**
 - ☐ Placenta increta
 - ☐ Placenta accreta
 - ☐ Placenta percreta.
- Проростання серозної оболонки матки – це:**
 - ☐ Placenta increta
 - ☐ Placenta accreta
 - ☐ Placenta percreta.
- Які терміни вагітності є оптимальними для діагностики прирощення плаценти?**
 - ☐ I триместр
 - ☐ II триместр
 - ☐ III триместр.
- Частота placenta accreta у структурі аномальної інвазії:**
 - ☐ 67–71%
 - ☐ 46–59%
 - ☐ 75–78%.
- Частота placenta increta у структурі аномальної інвазії:**
 - ☐ 67–71%
 - ☐ 17%
 - ☐ 57%.
- Частота placenta percreta у структурі аномальної інвазії:**
 - ☐ 5–7%
 - ☐ 9%
 - ☐ 12–14%.
- Основною причиною яких ускладнень є патологічна плацентация?**
 - ☐ Акушерські кровотечі
 - ☐ Сепсис
 - ☐ Преєклампсія.
- Який найпоширеніший фактор формування патологічної інвазії трофобласта?**
 - ☐ Кесарів розтин
 - ☐ Багатоплідна вагітність
 - ☐ Загроза передчасних пологів.
- При утворенні placenta percreta інвазія відбувається:**
 - ☐ Первинно, за рахунок нестриманої інвазії екстравільозного трофобласта у шари матки
 - ☐ Вторинно, за умови дегенерації міжклітинного матриксу рубцевої тканини
 - ☐ Можлива комбінація обох механізмів.
- При патологічній плацентации госпіталізація вагітних доцільна:**
 - ☐ У 33 тижні
 - ☐ У 38 тижнів
 - ☐ На III рівень медичної допомоги.
- Оптимальним методом діагностики патологічної плацентации є:**
 - ☐ Використання 2D і кольорового доплерометричного сонографічного обстеження
 - ☐ МРТ
 - ☐ Дослідження плацентарних біомаркерів.
- За якого варіанта аномального прикріплення плаценти у третій період пологів може виникнути профузна кровотеча?**
 - ☐ Placenta accreta
 - ☐ Placenta increta
 - ☐ Placenta percreta.
- Які діагностичні критерії при доплерометричному картуванні сприяють уточненню діагнозу placenta percreta?**
 - ☐ Наявність турбулентного лакунарного кровотоку у матково-плацентарній ланці
 - ☐ Відсутність візуалізації венозних лакун
 - ☐ Стоншення міометрія до 5 мм у нижньому сегменті.
- Фокальним патологічним процесом вrostання плаценти є:**
 - ☐ Проростання плаценти у сечовий міхур
 - ☐ У межах менш ніж одного котиледона
 - ☐ Проростання плаценти у шийку матки.

Тактика прогнозування акушерських та перинатальних ускладнень у жінок, які народжують уперше

В.В. Маркевич

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

Мета дослідження: розроблення та впровадження тактики прогнозування акушерських та перинатальних ускладнень у жінок, які народжують уперше.

Матеріали та методи. Матеріалом, що дозволяє побудувати класифікації для створення прогностичних скринінгових програм акушерських і перинатальних ускладнень у першороділей, були дані клініко-статистичного дослідження перебігу вагітності, пологів, стану плода і новонародженого у 400 жінок, які народжували уперше. В основу прогнозування можливих ускладнень покладений метод покрокового дискримінантного аналізу, для проведення якого використані фактичні дані клініко-статистичного дослідження про поширеність гестаційних, пологових і перинатальних ускладнень у першороділей у взаємозв'язку з комплексом чинників, що вивчаються.

Результати. Методом покрокового дискримінантного аналізу були відібрані найбільш значущі критерії (паритет; зріст; вік; вік менархе жінки; термін вагітності при дебюті плацентарної дисфункції; середня оцінка за Fisher; бальна оцінка дещелерацій за кардіотокограмою; концентрація α -фетопроєїну, хоріонічного гонадотропіну, плацентарного лактогену, естріолу, прогестерону у кінці III триместра вагітності; систоло-діастолічне відношення у 36–40 тиж; оцінка новонародженого за шкалою Апгар на першій і п'ятій хвилині життя) прогнозу ризику реалізації і розвитку акушерських і перинатальних ускладнень у першороділей. Побудовані дискримінантні функції, які з вірогідністю від 59,6 до 92,88% дозволяють визначити ризик реалізації плацентарної дисфункції, розвитку аномалій пологової діяльності і дистресу плода при перших пологах.

Заключення. Отримані результати дозволяють рекомендувати розроблений алгоритм для впровадження у практичну охорону здоров'я.

Ключові слова: вагітність, пологи, ускладнення, прогнозування.

Tactics of forecasting of obstetric and perinatal complications at the primipara

V.V. Markevich

The objective: to develop and introduce tactics of forecasting of obstetric and perinatal complications at the primipara.

Materials and methods. The material, allowing to construct classifications for creation of prognostic screening programs of obstetric and perinatal complications at primipara, were the courses of pregnancy given clinical-statistical research, labors, a condition of a fetus and the newborn at 400 primipara. The method of the step-by-step discriminant analysis for which carrying out actual data of clinical-statistical research about prevalence of gestational, patrimonial and perinatal complications at the primipara in interrelation with complex of studied factors are used is the basis for forecasting of possible complications.

Results. A method of the step-by-step discriminant analysis were selected the most significant criteria of the forecast (parity; body height; age; age of menarche of the woman; duration of gestation at debut of placental dysfunction; an average assessment on Fisher; a mark assessment of detseleration on a cardiotocogram; concentration - α -fetoprotein, chorionic Gonadotropinum, placental lactogen, a theelol, Progesteronum at the end of the III trimester of pregnancy; the systolodiastolic relation in 36–40 weeks; an assessment of the newborn on a scale Apgar on the first and fifth minutes of life of risk of realization and development of obstetric and perinatal complications in the primipara. Discriminant functions which with probability from 59.6 to 92.88% allow to define risk of realization of placental dysfunction, developments of anomalies of patrimonial activity and fetus distress at first labor are constructed.

Conclusion. The results received by us allow to recommend the developed algorithm for introduction in practical health care.

Key words: pregnancy, labors, complications, forecasting.

Тактика прогнозирования акушерских и перинатальных осложнений у первородящих

В.В. Маркевич

Цель исследования: разработка и внедрение тактики прогнозирования акушерских и перинатальных осложнений у первородящих.

Материалы и методы. Материалом, позволяющим построить классификации для создания прогностических скрининговых программ акушерских и перинатальных осложнений у первородящих, явились данные клинико-статистического исследования течения беременности, родов, состояния плода и новорожденного у 400 первородящих. В основу прогнозирования возможных осложнений положен метод пошагового дискриминантного анализа, для проведения которого использованы фактические данные клинико-статистического исследования о распространенности гестационных, родовых и перинатальных осложнений у первородящих во взаимосвязи с комплексом изучаемых факторов.

Результаты. Методом пошагового дискриминантного анализа были отобраны наиболее значимые критерии (паритет; рост; возраст; возраст менархе женщины; срок беременности при дебюте плацентарной дисфункции; средняя оценка по Fisher; бальная оценка дещелераций по кардиотокограмме; концентрация α -фетопроєїна, хоріоніческого гонадотропіна, плацентарного лактогена, естріола, прогестерона в конце III триместра беременности; систоло-диастоліческое отношение в 36–40 нед; оценка новорожденного по шкале Апгар на первой и пятой минутах жизни) прогноза риска реализации и развития акушерских и перинатальных осложнений у первородящих. Построены дискриминантные функции, которые с вероятностью от 59,6 до 92,88% позволяют определить риск реализации плацентарной дисфункции, развития аномалий родовой деятельности и дистресса плода при первых родах.

Заключение. Полученные результаты позволяют рекомендовать разработанный алгоритм для внедрения в практическое здравоохранение.

Ключевые слова: беременность, роды, осложнения, прогнозирование.

Таблиця 1

Підсумкова таблиця покрокового дискримінантного аналізу прогнозування ризику реалізації ПД у першороділей

| Фактор | F-статистика виключення | P |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------|-------|
| Паритет вагітності | 7,8 | 0,589 |
| Систолю-діастолічне відношення (СДВ) у пуповинній артерії у кінці III триместра вагітності | 22,9 | 0,000 |
| Середня оцінка за Fisher (КТГ) у кінці III триместра вагітності | 5,2 | 0,028 |
| Концентрація α -фетопроутеїну (α -ФП) у крові вагітної в кінці III триместра, МО/мл | 1,18 | 0,289 |

Таблиця 2

Класифікаційні функції (КФ) дискримінантної моделі ризику реалізації ПД у першороділі

| Фактор | КФ «ПД немає» | КФ «ПД є» |
|-------------------------------------------------------------------------|---------------|-----------|
| Паритет вагітності | 0,549 | 0,216 |
| СДВ у пуповинній артерії у кінці III триместра вагітності | 11,391 | 16,872 |
| Середня оцінка за Fisher (КТГ) у кінці III триместра вагітності | 22,509 | 20,819 |
| Концентрація α -ФП у крові вагітної у кінці III триместра, МО/мл | 0,013 | 0,011 |
| Constant | -105,429 | -105,871 |

Таблиця 3

Класифікаційна матриця відсутності та наявності ризику реалізації ПД у першороділі

| Група | % коректної класифікації | «ПД немає» | «ПД є» |
|------------|--------------------------|------------|--------|
| Не буде ПД | 82,3 | 27 | 7 |
| Буде ПД | 59,3 | 7 | 11 |
| Усього | 74,3 | 23 | 18 |

Таблиця 4

Підсумкова таблиця покрокового дискримінантного аналізу прогнозування ризику розвитку АПД у першороділі

| Фактор | КФ «АПД немає» | КФ «АПД є» |
|--------------------------------------------------------------------------------------------|----------------|------------|
| Зріст, см | 3,29 | 0,072 |
| Вік, роки | 3,64 | 0,062 |
| Концентрація плацентарного лактогену (ПЛ) у крові вагітної у кінці III триместра, мг/л | 0,086 | 0,769 |
| Концентрація α -ФП у крові вагітної у кінці III триместра, МО/л | 7,19 | 0,0095 |
| Концентрація хоріонічного гонадотропіну (ХГ) у крові вагітної у кінці III триместра, нг/мл | 3,55 | 0,063 |
| Концентрація естріолу (E_3) у крові вагітної у кінці III триместра, нг/мл | 4,15 | 0,045 |
| Концентрація прогестерону (ПГ) у крові вагітної у кінці III триместра, нг/мл | 1,24 | 0,267 |

Перебіг вагітності і пологів залежить від безлічі чинників, серед яких важливе значення має вік пацієнтки. Як чинник ризику виникнення високої частоти ускладнень для матері і дитини дослідниками розглядаються різні вікові градації при перших пологах [1–3]. За даними і вітчизняної літератури, для пацієнток різних вікових груп характерні істотні відмінності у перебігу вагітності і пологів, перинатальних результатах, які свідчать про збільшення з віком пацієнток кількості ускладнень в анте- і інтранатальний періоди [4].

У той самий час деякі учені не знаходять істотної різниці у частоті ускладнень вагітності, пологів і перинатальних результатів у жінок різних вікових груп [6, 7].

Більшість згаданих вище досліджень присвячено вивченню особливостей перебігу вагітності і результатам пологів у жінок, що народжують уперше. Проте практично відсутні дані про можливість прогнозування акушерських та перинатальних ускладнень у жінок, що народжують уперше.

Мета дослідження: розроблення та впровадження тактики прогнозування акушерських та перинатальних ускладнень у жінок, що народжують уперше.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Визначення чинників, що впливають на основні форми гестаційних, пологових і перинатальних ускладнень, встановлення взаємозв'язку між ними і поширеність цих ускладнень стало методичною основою для розроблення прогностичних скринінгових програм стосовно ризику акушерських і перинатальних ускладнень у першороділей, а також створення алгоритмів надання допомоги матері і новонародженому.

Матеріалом, що дозволяє побудувати класифікації для створення прогностичних скринінгових програм акушерських і перинатальних ускладнень у першороділей, стали дані клініко-статистичного дослідження перебігу вагітності, пологів, стану плода і новонародженого у 400 жінок, які народжували уперше.

Прогнозування ризику акушерських і перинатальних ускладнень є основою скринінгу для ухвалення рішення щодо зміни тактики ведення вагітності, пологів, надання необхідної допомоги з метою поліпшення результатів першої вагітності і перших пологів.

В основу прогнозування можливих ускладнень покладений метод покрокового дискримінантного аналізу [5], для проведення якого використані фактичні дані клініко-ста-

Таблиця 5

Класифікаційні функції (КФ) дискримінантної моделі ризику розвитку АПД у першороділлі

| Фактор | КФ «АПД немає» | КФ «АПД є» |
|-------------------------------------------------------------------------|----------------|------------|
| Зріст, см | 3,29 | 0,072 |
| Вік, роки | 3,64 | 0,062 |
| Концентрація ПЛ у крові вагітної у кінці III триместра, мг/л | 0,086 | 0,769 |
| Концентрація α -ФПП у крові вагітної у кінці III триместра, МО/л | 7,19 | 0,0095 |
| Концентрація ХГ у крові вагітної у кінці III триместра, нг/мл | 3,55 | 0,063 |
| Концентрація E_3 у крові вагітної у кінці III триместра, нг/мл | 4,15 | 0,045 |
| Концентрація ПГ у крові вагітної у кінці III триместра, нг/мл | 1,24 | 0,267 |
| Constant | -364,909 | -352,711 |

Таблиця 6

Класифікаційна матриця відсутності і наявності ризику розвитку АПД у першороділлі

| Група | % коректної класифікації | «АПД немає» | «АПД є» |
|-----------|--------------------------|-------------|---------|
| Немає АПД | 74,0 | 25 | 7 |
| Є АПД | 66,9 | 9 | 21 |
| Усього | 70,92 | 34 | 28 |

Таблиця 7

Підсумкова таблиця покрокового дискримінантного аналізу прогнозування ризику розвитку ДП у первістка

| Фактор | F-статистика виключення | P |
|------------------------------------------------------------|-------------------------|--------|
| Вік менархе, роки | 1,79 | 0,179 |
| Термін розвитку ПД, тижні | 10,243 | 0,001 |
| Децелерації за КТТГ у кінці III триместра вагітності, бали | 5,591 | 0,021 |
| Оцінка за шкалою Апгар на 1-й хвилині, бали | 9,889 | 0,003 |
| Оцінка за шкалою Апгар на 5-й хвилині, бали | 29,719 | 0,0001 |

Таблиця 8

Класифікаційні функції (КФ) дискримінантної моделі наявності ризику розвитку ДП

| Фактор | КФ «ДП немає» | КФ «ДП є» |
|------------------------------------------------------------|---------------|-----------|
| Вік менархе, роки | 6,611 | 6,731 |
| Термін розвитку ПД, тижні | 1,369 | 1,468 |
| Децелерації за КТТГ у кінці III триместра вагітності, бали | 5,119 | 4,455 |
| Оцінка за шкалою Апгар на 1-й хвилині, бали | -7,061 | -7,629 |
| Оцінка за шкалою Апгар на 5-й хвилині, бали | 20,301 | 18,905 |
| Constant | -185,115 | -177,276 |

Таблиця 9

Класифікаційна матриця відсутності та наявності ДП у первістка

| Група | % коректної класифікації | «ДП немає» | «ДП є» |
|------------------|--------------------------|------------|--------|
| Немає ускладнень | 99,03 | 145 | 19 |
| Є ускладнення | 92,88 | 20 | 214 |
| Усього | 90,71 | 165 | 233 |

тистичного дослідження щодо поширеності гестаційних, пологових і перинатальних ускладнень у першороділей у взаємозв'язку з комплексом чинників, що вивчаються. Під час аналізу приймалося рішення щодо приналежності випадку до однієї з двох груп за допомогою дискримінантних функцій. Статистичному аналізу були піддані всі виявлені акушерські і перинатальні ускладнення у першороділей. Проте підставою для розроблення комп'ютерних прогностичних програм були лише ті, у яких вірогідність «передбачення» ризику розвитку ускладнення становила 62,0% і більше.

Як групуючі змінні були прийняті змінні «плацентарна дисфункція (ПД)», «аномалії пологової діяльності (АПД)», «дистрес плода (ДП)». Вони дозволили виділити у кожній групі ускладнень два можливі варіанти: «ризик реалізації

ПД немає» – «ризик реалізації ПД є»; «ризик розвитку АПД немає» – «ризик розвитку АПД є»; «ризик розвитку ДП немає» – «ризик розвитку ДП є». Методом покрокового дискримінантного аналізу були відібрані найбільш значущі параметри у кожній групі ускладнень (вагітність, пологи, стан новонародженого), обчислені коефіцієнти дискримінантних функцій, а також складені класифікаційні матриці прогнозу ризику реалізації ПД, АПД та ДП у першороділей.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Як групуючі змінні була прийнята змінна ПД, що дозволила виділити два можливі варіанти: ризику реалізації ПД немає – «ПД немає» і ризик реалізації ПД є – «ПД є».

Методом покрокового дискримінантного аналізу були відібрані найбільш значущі параметри, які представлені у табл. 1.

Далі обчислені коефіцієнти функцій дискримінантів (табл. 2) і складена класифікаційна матриця прогнозу ПД при першій вагітності (табл. 3).

На підставі отриманих даних побудовані функції дискримінантів, які дозволяють з вірогідністю 59,6% визначити ризик реалізації ПД («ПД є») у першороділлі.

Як групуючі змінні була прийнята змінна «АПД», що дозволила виділити два можливі варіанти: ризику розвитку АПД немає – «АПД немає» і ризику розвитку АПД є – «АПД є».

Методом покрокового аналізу дискримінанти були відібрані найбільш значущі параметри (табл. 4), обчислені коефіцієнти дискримінантних функцій (табл. 5), складена класифікаційна матриця прогнозу розвитку АПД у першороділлі (табл. 6).

У результаті побудовані функції дискримінантів, що дозволяють з імовірністю 66,9% визначити ризик розвитку АПД у першороділлі.

Як групуючі змінні була прийнята змінна розвитку «ДП», що дозволила виділити два можливі варіанти: «ризик розвитку ДП немає» і «ризик розвитку ДП є».

Методом покрокового дискримінантного аналізу були відібрані найбільш значущі параметри (табл. 7), обчислені коефіцієнти дискримінантних функцій (табл. 8), складена класифікаційна матриця прогнозу розвитку ДП (табл. 9).

На підставі отриманих даних побудовані дискримінантні функції, що дозволяють з вірогідністю 92,88% визначити ризик розвитку ДП у жінок, які народжують уперше.

ВИСНОВКИ

Отже, методом покрокового дискримінантного аналізу були відібрані найбільш значущі критерії (паритет; зріст; вік; вік менархе жінки; термін вагітності при дебюті ПД; середня оцінка за Fisher; бальна оцінка децелерацій за КТГ; концентрація α -ФП, ХГ, ПЛ, E_3 , ПГ у кінці III триместра вагітності; СДВ у 36–40 тиж; оцінка новонародженого за шкалою Апгар на першій і п'ятій хвилині життя) прогнозу ризику реалізації і розвитку акушерських і перинатальних ускладнень у першороділей. Побудовані функції дискримінантів, які з вірогідністю від 59,6 до 92,88% дозволяють визначити ризик реалізації ПД, розвитку АПД і ДП при перших пологах.

Отримані результати дозволяють рекомендувати розроблений алгоритм для впровадження у практичну охорону здоров'я.

Сведения об авторе

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

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Бойко В.І., Болотна М.А., 2013. Плацентарна дисфункція у юних первородящих у порівняльному аспекті // Збірник наукових праць співробітників НМАПО імені П.Л. Шупика: 22:5:1:58-63.
2. Бойко В.І., Болотна М.А., 2015. Діагностика та профілактика плацентарної дисфункції у юних жінок, які народжують вперше // Здоровье женщины: 8: 110-112.
3. Запорожан В.М., 2016. Акушерство і гинекологія : Київ: Здоров'я: 240.
4. Игитова М.Б., 2016. Прогнозирование и лечение беременных с высоким риском развития акушерских осложнений // Акушерство и гинекология : 3 : 43-51.
5. Минцер А.П., 2014. Статистические методы исследования в диссертационных работах // Практическая медицина : 4 : 87-92.
6. Яковлева Е.Б., 2011. Частота і структура перинатальної смертності у різних вікових групах жінок, які народжують вперше //Одеський медичний журнал:3:97-103.
7. Яковлева Э.Б. 2014. Юный возраст матери и состояние здоровья ребенка. Педиатрия: 3 : 62-65.

Статья поступила в редакцию 07.09.2019

Обґрунтування сучасних принципів лікування бактеріальних вагінозів у жінок (Огляд літератури)

О.В. Горбунова, Н.А. Ермолович

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

Бактеріальні вагінози посідають особливе місце серед інфекційно-запальних захворювань жіночої статеві системи. Зростання частоти цих захворювань зумовлено низкою факторів, вплив яких можна зменшити або зовсім усунути. Питома вага бактеріального вагінозу серед вульвовагінальних інфекцій залежить від етнічних особливостей, екологічних факторів, а також контингенту жінок. Бактеріальний вагіноз виступає фактором ризику ускладнень під час вагітності, пологів та у післяпологовий період. Рецидиви захворювання розвиваються у кожній другій жінки незалежно від схеми лікування. Мета-аналіз встановив, що розвиток бактеріального вагінозу може бути асоційований з понад 200 видами мікроорганізмів. У жінок з бактеріальним вагінозом відзначається підвищення в 1,5 рази відносного ризику зараження вірусом папіломи людини, а отже, розвитку неоплазій шийки матки.

У багатьох країнах світу зростання частоти запальних захворювань є наслідком міграції населення, урбанізації, зміни статевої поведінки, погіршення екологічної ситуації тощо. Відомо, що мікроорганізми у біоплівках стають практично недоступними для факторів імунного захисту, тому виживання колоній у біоплівках суттєво підвищується. Для діагностики та лікування бактеріального вагінозу слід застосовувати стандартні підходи, засновані на принципах доказової медицини. Міжнародні рекомендації щодо лікування бактеріального вагінозу передбачають терапію, спрямовану на елімінацію збудника, полегшення симптомів захворювання, підвищення місцевого та загального імунітету та нормалізацію біоценозу в організмі. У цілому схеми лікування відповідно до рекомендацій різних медичних товариств схожі.

Лікування безсимптомних форм бактеріального вагінозу у вагітних знижує частоту ускладнень вагітності, пологів та у післяпологовий період. Для лікування пацієнок з недостатньою вмотивованістю бажано віддавати перевагу схемам, які довели свою віддалену протирецидивну ефективність. Двоетапна терапія бактеріального вагінозу із застосуванням сучасного місцевого комбінованого антисептичного препарату широкого спектра дії Ліменда та з обов'язковим відновленням вагінальної мікрофлори препаратом Бревелак ефективна у лікуванні бактеріального вагінозу і зменшує ризик виникнення рецидивів.

Ключові слова: бактеріальний вагіноз, Ліменда, Бревелак.

Justification of modern principles for the treatment of bacterial vaginosis in women (Literature review)

O.V. Gorbunova, N.A. Yermolovich

Bacterial vaginosis occupies a special place among infectious-inflammatory diseases of the female sexual system. The increase in the frequency of these diseases is due to a number of factors whose effects can be reduced or eliminated altogether. The proportion of bacterial vaginosis among vulvovaginal infections depends on ethnic characteristics, environmental factors, as well as the number of women. Bacterial vaginosis acts as a risk factor for complications during pregnancy, in childbirth and in the postnatal period. Relapses of the disease develop in every second woman regardless of the treatment regimen. Meta-analysis has shown that the development of bacterial vaginosis can be associated with more than 200 species of microorganisms. In women with bacterial vaginosis, there is an increase of 1.5 times the relative risk of infection with human papilloma virus, and therefore the development of cervical neoplasia.

In many countries of the world, the increase in inflammatory diseases is a result of population migration, urbanization, changes in sexual behaviour, deterioration of the environmental situation, etc. It is known that microorganisms in biofilms become practically inaccessible to immune protection factors, so the survival of colonies in biofilms is significantly increased. Standard approaches based on the principles of evidence-based medicine should be used to diagnose and treat bacterial vaginosis. International recommendations for the treatment of bacterial vaginosis include therapy aimed at eliminating the agent, alleviating symptoms of the disease, increasing local and general immunities and normalizing biocenosis. In general, treatment patterns according to the recommendations of different medical societies are similar.

Treatment of asymptomatic forms of bacterial vaginosis in pregnant women reduces the incidence of complications of pregnancy, childbirth and the postpartum period. For the treatment of patients with insufficient motivation, it is desirable to give preference to schemes that have proven their distant anti-clinical effectiveness. Two-stage therapy of bacterial vaginosis using modern local combination antiseptic drug of wide spectrum action Limenda and with mandatory restoration of vaginal microflora with the preparation Breveluck are effective in treatment of bacterial vaginosis and reduce risk of relapses.

Key words: bacterial vaginosis, Limenda, Breveluck.

Обоснование современных принципов лечения бактериального вагиноза у женщин (Обзор литературы)

О.В. Горбунова, Н.А. Ермолович

Бактериальный вагиноз занимает особое место среди инфекционно-воспалительных заболеваний женской половой системы. Рост частоты этих заболеваний обусловлен рядом факторов, влияние которых можно уменьшить или совсем устранить. Удельный вес бактериального вагиноза среди вульвовагинальных инфекций зависит от этнических особенностей, экологических факторов, а также контингента женщин. Бактериальный вагиноз выступает фактором риска осложнения во время беременности, родов и в послеродовой период. Рецидивы заболевания развиваются у каждой второй женщины независимо от схемы лечения. Мета-анализ показал, что развитие бактериального вагиноза может быть ассоциировано с более 200 видами микроорганизмов. У женщин с бактериальным вагинозом отмечается повышение в 1,5 раза относительного риска заражения вирусом папилломы человека, а следовательно, развития неоплазий шейки матки. Во многих странах мира повышение частоты воспалительных заболеваний является следствием миграции населения, урбанизации, из-

менения полового поведения, ухудшения экологической ситуации и т. п. Известно, что микроорганизмы в биопленках становятся практически недоступными для факторов иммунной защиты, поэтому выживание колоний в биопленках существенно повышается. Для диагностики и лечения бактериального вагиноза следует применять стандартные подходы, основанные на принципах доказательной медицины. Международные рекомендации по лечению бактериального вагиноза предусматривают терапию, направленную на элиминацию возбудителя, облегчение симптомов заболевания, повышение местного и общего иммунитета и нормализации биоциноза. В целом схемы лечения в соответствии с рекомендациями различных медицинских обществ похожи.

Лечение бессимптомных форм бактериального вагиноза у беременных снижает частоту осложнений беременности, родов и в послеродовой период. Для лечения пациенток с недостаточной мотивацией желательно отдавать предпочтение схемам, которые доказали свою отдаленную противорецидивную эффективность. Двухэтапная терапия бактериального вагиноза с применением современного местного комбинированного антисептического препарата широкого спектра действия Лимеда и с обязательным восстановлением вагинальной микрофлоры препаратом Бревелак эффективна в лечении бактериального вагиноза и уменьшает риск возникновения рецидивов.

Ключевые слова: бактериальный вагиноз, Лимеда, Бревелак.

Особливе місце серед інфекційно-запальних захворювань жіночої статеві системи посідають бактеріальні вагінози (БВ) – незапальні ураження піхви, які виникають внаслідок дисбалансу мікрофлори цього біотопа та спричинені посиленням росту переважно облигатно-анаеробних бактерій. Збільшення кількості аеробних і анаеробних бактерій із переважанням останніх пояснює назву «бактеріальний», а відсутність лейкоцитів – «вагіноз» [1]. Тому останнім часом БВ (код за МКХ-10: N89.8) залишається в основному фокусі досліджень сучасної медицини, зокрема в акушерстві та гінекології.

У нормі у біоценозі піхви переважають лактобацили (*Lactobacillus spp.*, кількість яких становить 10^7 – 10^9 КУО/мл, що відповідає 95–98% усієї мікрофлори піхви), що утворюють молочну кислоту й перекис водню, перешкоджаючи розмноженню умовно-патогенних мікроорганізмів. До складу нормальної мікрофлори піхви у невеликій кількості (не більше 10^5 КУО/мл, тобто 5–10%) можуть входити *Gardnerella vaginalis*, *Mycoplasma hominis*, анаеробні бактерії роду *Mobiluncus* та інші. За умови наявності у піхві нормальної загальної бактеріальної маси на рівні 10^6 – 10^9 КУО/мл співвідношення анаеробної флори до аеробної становить 10:1 [2].

У здорових жінок рН вагінального вмісту становить 3,8–4,2, що зумовлено продукцією молочної кислоти *Lactobacillus spp.* [3].

Фізіологічні рівні естрогенів регулюють функціональний стан епітелію піхви, у тому числі забезпечують накопичення глікогену, і таким чином забезпечують його протективну дію [4].

Одним з дискусійних питань досі вважають можливість статевих шляхів передачі БВ [5].

Фактори захисту мікробіоценозу піхви:

- Зімкнена статеві щілина та волосяний покрив у ділянці лобка та промежини.
- Домінування лактобактерій з вираженими протективними властивостями.
- Анатомічна цілість шийки матки (ШМ), що дозволяє зберігати високі концентрації факторів місцевого імунітету у густому цервікальному слизі.
- Щомісячне «очищення» порожнини матки у результаті менструацій [4].

Зростання частоти запальних захворювань зумовлено низкою факторів (мал. 1). Вплив деяких з них, за бажанням жінки, можна зменшити або зовсім усунути.

Епідеміологія БВ

Частка БВ серед усіх вульвовагінальних інфекцій, за даними різних авторів, становить від 12% до 80% [1, 3, 6, 7]. Питому вагу даного захворювання залежить від етнічних особливостей, екологічних факторів, а також контингенту жінок:

10–30% – серед вагітних;

17–19% – у групах планування сім'ї;

24–40% – серед хворих із захворюваннями, які передаються статевим шляхом (ЗПСШ);

61–87% – у пацієнток з патологічними виділеннями зі статевих шляхів;

62% – у мешканок територій з підвищеним радіаційним фоном [1, 3, 20].

У половині жінок перебіг БВ є безсимптомним, у зв'язку з чим визначити його справжню частоту практично неможливо. Але загалом в амбулаторній гінекологічній практиці частота його виявлення коливається у межах 15–19%, за даними різних авторів [1, 4, 6, 8, 9].

Поширеність БВ, дійсно, висока: згідно з даними офіційної статистики, її оцінюють у 10–35% всіх пацієнток гінекологічних відділень і у 20–60% пацієнток, які отримують лікування з приводу інфекцій, які передаються статевим шляхом (ЗПСШ). Більш того, у популяції під час повноцінного обстеження за критеріями Amsel це захворювання можна виявити у кожній четвертій (!) жінки [1, 4, 6].

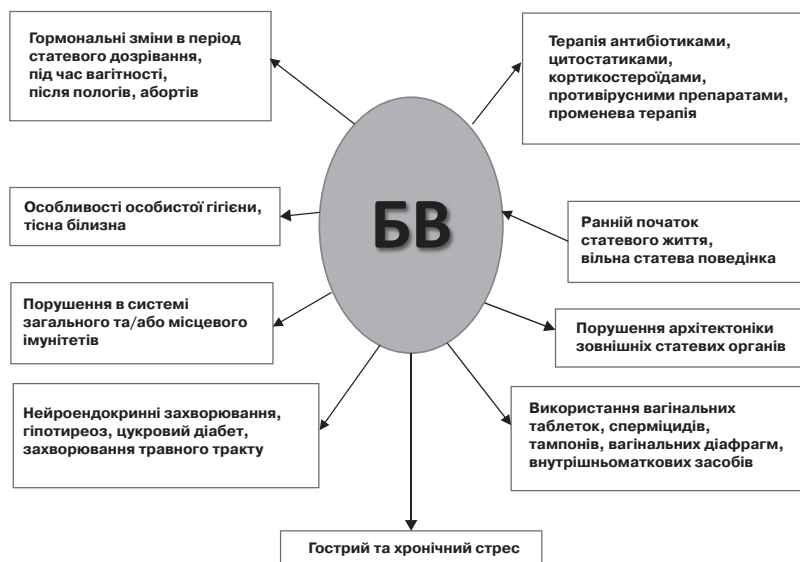
Необхідно зауважити, що рецидиви захворювання розвиваються у 50% жінок незалежно від схеми лікування [4].

Мета-аналіз встановив підвищення в 1,5 разу відносного ризику зараження вірусом папіломи людини (ВПЛ), а отже – розвитку неоплазії шийки матки, у жінок з БВ [10].

Етіологія БВ

Основними причинами розвитку патологічного процесу у піхві слід вважати:

- ендокринні розлади;
- зміни стану місцевого імунітету (зниження рівнів імуноглобуліну А, циркулюючих імунних комплексів, СЗ-



Мал. 1. Фактори ризику розвитку БВ

компонента комплементу, підвищення рівня імуноглобуліну G);

- фонові процеси шийки матки;
- безсистемну антибактеріальну терапію;
- перенесені або супутні запальні захворювання жіночих статевих органів;
- застосування контрацептивів (пероральних, внутрішньоматкових, сперміцидів);
- хірургічні та діагностичні втручання [11].

Виражена запальна реакція з боку вагінального епітелію при БВ зазвичай відсутня. Масивне розростання змішаної мікрофлори пов'язане з втратою «нормальних» *Lactobacillus spp.*, особливо тих, які продукують перекис водню. Завдяки розвитку лабораторних методів діагностики, зокрема методу ампліфікації нуклеїнових кислот з виявленням мікроорганізмів, які важко культивуються, констатована висока частота виявлення *Atopobium vaginae* (77–96%) поряд із *G. vaginalis* (35–79%) при БВ [12, 13].

Але, з іншого боку, при рецидивному БВ у 75% випадків виявлена *A. vaginae*, а *G. vaginalis* – у 100%, що дозволяє говорити про безсумнівно більшу роль останньої у рецидивах захворювання [13, 14, 15, 16]. *A. vaginae* майже ніколи не буває моноінфекцією, без супроводу *G. vaginalis*, – це підтверджується тим фактом, що рецидивний БВ діагностують у 83% пацієнток при асоціації цих збудників [17].

У багатьох країнах світу зростання частоти запальних захворювань є наслідком міграції населення, урбанізації, зміни статевої поведінки, погіршення екологічної ситуації тощо [15].

За рахунок пригнічення росту та життєдіяльності *Lactobacillus spp.* рН вагінального секрету зміщується у лужний бік, що, у свою чергу, призводить до підвищення концентрації:

- ді- та поліамінів;
- різноманітних ферментів (муцинази, сіалідази, колагенази, протеази, фосфоліпази А2 та С);
- органічних кислот.

Біохімічні зміни внаслідок цих процесів швидко руйнують захисний шар слизу, вони сприяють прикріпленню бактерій до епітеліальних клітин та подальшому їхньому проникненню [18].

Слід зазначити, що розвиток БВ може бути асоційований з понад 200 видами мікроорганізмів. Найбільш поширеним маркерним мікроорганізмом є *Gardnerella vaginalis*, яку виявляють у 95–100% пацієнток з БВ [19, 20]. Необхідно зауважити, що видовий склад мікрофлори унікальний у кожної пацієнтки. Але при цьому *Gardnerella vaginalis* не тільки найпоширеніший, але і найпатогенніший з усіх БВ-асоційованих мікроорганізмів через здатність до адгезії, продукції цитотоксинів (у тому числі вагінолізину) та можливість утримання у біоплівках [4, 17].

Крім того, велике клінічне значення мають лактобактерії чотирьох видів: *L. acidophilus*, *L. casei*, *L. fermentum* і *L. cellobiosum* [21].

Важливо зазначити, що БВ не зумовлює запальної реакції організму [1].

Але, з іншого боку, значну роль у патогенезі БВ відводять імунній системі. Зниження неспецифічної резистентності у цих пацієнток є однією з причин рецидивів захворювання. Останніми роками з'ясовано, що близько 83% пацієнток із порушеннями мікробіоценозу урогенітального тракту мають харчові, медикаментозні або змішані алергійні реакції, які також свідчать про імунні порушення [3, 6].

Відомо також, що у 50–55% жінок із БВ діагностують дисбактеріоз кишечника. У таких випадках можна говорити про єдиний дисбіотичний процес в організмі [6, 12].

Дослідженнями багатьох авторів підтверджено, що бактеріальний вагіноз може призвести до низки гінекологічних та акушерських ускладнень [6, 7, 22].

У гінекологічній практиці це:

- ендометрит,
- сальпінгоофорит,
- запальні ускладнення після оперативних втручань та інвазивних процедур,
- вагініт,
- інтраепітеліальні неоплазії шийки матки.

В акушерській практиці це:

- невиношування вагітності,
- хorioамніоніт,
- післяпологовий ендометрит,
- передчасний розрив плодових оболонок,
- передчасні пологи [6, 8].

БВ підвищує ризик передчасних пологів на 40%, передчасного розриву плодових оболонок – на 10% [1, 6, 23].

Численними дослідженнями встановлено, що локальне накопичення нітрозамінів при БВ може спричинити патологічну трансформацію клітин епітелію шийки матки при взаємодії з іншими онкогенними агентами, такими, як ВПЛ [10].

Біоплівки

Відповідно до сучасних уявлень, однією із ключових ланок патогенезу БВ є здатність бактерій утворювати біоплівки, що представляють собою мікробні співтовариства. У них бактерії знаходяться у внутрішньоклітинному матриксі, який складається з муцину та інших сполук. Бактерії всередині біоплівок менш уразливі, тому що частина мікробного пулу, яка розташована у поверхневих шарах біоплівки, відрізняється зниженою метаболічною активністю. Це дає мікроорганізмам більше шансів вижити під час дії антисептичних засобів. Концентрація деяких мікроорганізмів у цьому конгломераті може досягати 10^{11} КУО/мл [19].

Виживання колоній у біоплівках, навіть під дією агресивних та антимікробних речовин, суттєво підвищується. Саме тому мікроорганізми можуть залишатися життєздатними за рівня антисептичного засобу у 500–1000 разів вищого за загальноприйнятій концентрації. Також мікроорганізми у біоплівках стають практично недоступними для факторів імунного захисту [4].

Біоплівки щільно прикріплюються до поверхні епітелію і, як правило, містять три групи мікроорганізмів, основною частиною яких є *G. vaginalis* (60–90% маси біоплівок), а меншою – *Atopobium vaginae* і деякі види лактобактерій. Саме біоплівки часто спричиняють персистенцію та рецидиви БВ [4].

Міжнародні рекомендації щодо лікування БВ

Терапія БВ потребує комплексного підходу та спрямована на елімінацію збудника, полегшення симптомів захворювання, нормалізацію мікробіоценозу піхви і травного тракту та на підвищення захисних сил організму. Проведення повного обсягу лікувальних заходів знижує ризик зараження ППС. З цієї причини деякі фахівці підтримують концепцію лікування усіх жінок, у яких встановлено діагноз БВ, незалежно від ступеня тяжкості клінічних симптомів захворювання [15, 18].

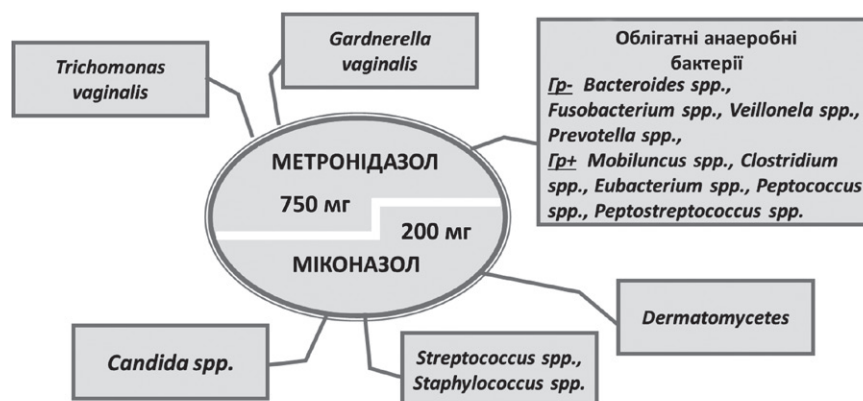
У цілому схеми лікування відповідно до рекомендацій різних медичних товариств схожі, проте мають особливості.

Для лікування БВ рекомендовані наступні схеми.

Європейське керівництво IUSTI/BOO3 (reg. European [IUSTI/WHO] Guideline on the Management of Vaginal Discharge; дані J. Sherrard, G. Donders, D. White:

- метронідазол (гель 0,75%) 5 г інтравагінально протягом 5 днів, або
- кліндаміцин (крем 2%) 5 г інтравагінально перед сном протягом 7 днів, або
- кліндаміцин per os 300 мг 2 рази на день протягом 7 днів.

Рекомендації CDC (агентство Міністерства охорони здоров'я США), 2010.



Мал. 2. Склад і спектр дії препарату Ліменда

1. Основна схема:

- метронідазол 500 мг перорально двічі на день протягом 7 днів, або
- метронідазол (гель 0,75%) 5 г інтравагінально протягом 5 днів, або
- кліндаміцин (крем 2%) 5 г інтравагінально перед сном протягом 7 днів.

2. Альтернативна схема:

- тинідазол 2 г перорально двічі на день протягом 2 днів, або
- тинідазол 1 г перорально один раз на день протягом 5 днів, або
- кліндаміцин 300 мг перорально двічі на день протягом 7 днів, або
- кліндаміцин (свічки 100 мг) інтравагінально на ніч протягом 3 днів.

Не зважаючи на те що дисбіоз піхви не гостре захворювання, його лікування є дуже актуальним, оскільки адекватна та своєчасна терапія сприяє покращенню якості життя пацієнтки і запобіганню виникнення ускладнень.

Відповідно до рекомендацій Центру з контролю та профілактики захворювань США (U.S. Centers for Disease Control and Prevention – CDC) обстеженню та лікуванню підлягають всі жінки з клінічною симптоматикою БВ, а також вагітні з групи високого ризику за відсутності скарг та явних клінічних проявів з метою зниження ризику розвитку інфекційних ускладнень і акушерсько-гінекологічної патології [24].

У рекомендаціях CDC стосовно лікування БВ як основний метод пропонується застосовувати системну терапію метронідазолом (по 2,0 г перорально одноразово або по 500 мг 2 рази на добу протягом 7 днів). Альтернативні схеми лікування ґрунтуються на місцевому застосуванні препаратів метронідазолу (у формі гелю) і кліндаміцину (у формі крему), а також на системному призначенні кліндаміцину по 300 мг 2 рази на добу протягом 7 днів [24].

Дія метронідазолу поширюється на найпростіші та анаеробну флору. Препарат може також індукувати вироблення інтерферону. Антимікробний ефект метронідазолу пов'язаний зі здатністю препарату блокувати реплікацію ДНК і РНК та синтез білків у мікробні клітини, які синтезують нітроредуктази, накопичення у клітині вільних радикалів, токсичної внутрішньоклітинної дії вільних радикалів. Слід зауважити, що *in vivo* метронідазол демонструє значно вищу антимікробну активність порівняно з дослідженнями *in vitro*, оскільки після проникнення у клітину відбувається активація препарату за рахунок відновлення нітрогрупи 5-нітроімідазолу під дією нітроредуктаз [25].

У зв'язку з цим метронідазол залишається препаратом першого ряду у терапії дисбіотичних порушень піхви, його

включено до міжнародних рекомендацій щодо лікування захворювань сечостатевої системи мікробної етіології. Рекомендації стосовно перорального застосування антимікробних засобів нерідко призводять до проявів токсичної дії препаратів, розвитку системних дисбіозів, ускладнень з боку печінки та інших наслідків. Розвиток побічних реакцій зменшує комплаєнс системного лікування та дотримання пацієнтками його тривалості. Як наслідок, не відбувається повної ерадикації збудників, формується резистентність мікроорганізмів та створюються умови для розвитку хронічного процесу або виникнення рецидивів захворювання [1, 26].

Високий ступінь доказовості має метод ефективного інтравагінального застосування метронідазолу під час лікування БВ, що відображено у європейських рекомендаціях і рекомендаціях ВООЗ [11, 26].

Слід зауважити, що застосування місцевих форм може бути ефективним переважно у випадках, коли загальний вплив на організм є неприпустимим або у разі виявлення протипоказань з боку травного тракту [11].

Важливим компонентом лікування БВ є застосування антимікотичних засобів та відновлення нормального біоценозу піхви препаратами, що містять біфідо- та лактобактерії, після антимікотичного лікування [27, 28].

Сучасна стратегія ведення жінок з хронічними або рецидивними БВ полягає у можливості як повторного застосування раніше призначеної схеми лікування, так і використання іншої схеми. Для жінок з численними рецидивами БВ виправдано проведення профілактичного лікування (супресивна терапія) протягом 4–6 міс після завершення основного курсу [11, 28]. У клінічних дослідженнях встановлена ефективність застосування гелю з метронідазолом вагінально двічі на тиждень протягом 4–6 міс як місцевого супресора. Ця схема дозволила у 70% випадків уникнути рецидивів порівняно з 39% для плацебо протягом 16 тиж терапії. Проте спостереження протягом 28 тиж демонструє наявність зменшення ефекту від лікування до 34% та 18% відповідно. Тобто існує вірогідність рецидивів БВ після припинення антибактеріальної терапії, а також високий ризик розвитку кандидозу [31].

Сучасним підходом до лікування БВ є комбінована схема метронідазолу з протигрибковим засобом. Це знижує частоту виникнення БВ і сприяє відновленню нормального біоценозу піхви [2, 28].

Важливим фактором, що впливає на ефективність лікування, є резистентність мікрофлори [7, 11]. Для забезпечення елімінації збудників та запобігання формуванню стійких штамів з високою клінічною ефективністю застосовують препарати з підвищеним вмістом діючої речовини. Такі дози створюють концентрації у тканинах, що перевищують мінімальні інгібую-

чі концентрації (МІК) умовно-резистентних мікроорганізмів, і є препаратами вибору у схемах терапії рецидивних БВ [8, 11].

Серед місцевих комбінованих антимікробних засобів ефективно використовується Ліменда (Ротафарм, Туреччина). Комбінація метронідазолу з міконазолом дозволяє охопити широкий спектр анаеробної мікрофлори, найпростіших та запобігати розвитку грибкової суперінфекції (мал. 2) [11].

Ліменда – комбінований протимікробний препарат, дія якого зумовлена метронідазолом та міконазолом (комбінація похідних імідазолу), що входять до його складу. Застосовується для місцевого лікування вагінального кандидозу, бактеріального та трихомонадного вагінітів, а також вагінітів, спричинених змішаними інфекціями [29].

Результати досліджень демонструють бактеріологічну ефективність застосування Ліменди у лікуванні рецидивних БВ – елімінація збудників становить 96,7%, швидке зникнення клінічних симптомів та відсутність проявів рецидивів захворювання протягом 3 міс після лікування [11].

Спосіб застосування та дози

По 1 супозиторію вагінальному слід вводити на ніч глибоко у піхву за допомогою одноразових напальчників, які знаходяться в упаковці, протягом 7 днів.

При рецидивах захворювання або вагінітах, резистентних до іншого лікування, препарат Ліменда слід застосовувати протягом 14 днів.

Але ізольована антибактеріальна або антисептична терапія не тільки не знижує частоту дисбіотичних порушень, але, навпаки, підвищує ризик виникнення інфекційно-запальних захворювань. Відповідно профілактика цих станів обов'язково повинна включати відновлення біоценозу піхви після завершення курсу протиінфекційної терапії [7, 8, 18, 27].

Вимоги FAO та ВООЗ до пробіотиків, які повинні:

- містити від 1 млн до 1 млрд життєздатних бактерій;
- зберігати стабільність і ефективність протягом усього терміну дії, зазначеного на упаковці;
- бути здатними приєднуватися до стінок кишечника;
- мати доведену клінічну ефективність;
- мати антагонізм до умовно-патогенної та патогенної мікрофлори;
- не руйнуватися під впливом кислого середовища шлунка і жовчних кислот;
- бути безпечними.

Одним із таких препаратів для досягнення стійкого терапевтичного ефекту є комбінований пробіотик Бревелак (Breveluck) компанії World Medicine [30]. До його складу входять штами лакто- і біфідобактерій – не менше $1,5 \times 10^9$ КУО: *Lactobacillus helveticus*, *Lactococcus lactis* ssp. *lactis*, *Bifidobacterium longum*, *Lactobacillus rhamnosus*, *Bifidobacterium breve*, *Streptococcus thermophilus*, *Bifidobacterium bifidum*, *Lactobacillus casei*, *Lactobacillus plantarum*, а також комплекс вітамінів:

- вітамін С (аскорбінова кислота) – 50 мг;
- фруктоолігосахариди – 39 мг;
- вітамін В₂ (рибофлавін) – 0,6 мг;
- вітамін В₆ (піридоксину гідрохлорид) – 0,6 мг;
- вітамін В₁ (тіаміну мононітрат) – 0,5 мг [30].

Бревелак оптимізує функції організму, регулює рівновагу і нормалізує склад мікрофлори кишечника, підтримує нормальний баланс вагінальної мікрофлори [30]. Препарат можна застосовувати, починаючи з 1-го року життя, а також під час вагітності та у період грудного вигодовування [30].

Як встановили численні дослідження, проведення скринінгу, а також лікування партнера/партнерів чоловічої статі за відсутності симптомів не потрібно. На сьогодні немає точних даних щодо необхідності лікування партнера за відсутності у нього симптомів при рецидивному БВ [4, 5].

Лікування БВ під час вагітності

Дискусії про доцільність лікування БВ під час вагітності слід вважати закритими. Відповідно до рекомендацій CDC 2010 року, за наявності симптоматики необхідно лікувати до зникнення клінічних проявів навіть вагітних з низьким ризиком (які не мають в анамнезі передчасних пологів). Лікування безсимптомного БВ у вагітних з високим ризиком (передчасні пологи в анамнезі) може знизити ризик передчасного переривання вагітності, тому таких пацієнток потрібно обстежити та лікувати. Скринінг і лікування проводять на початку II або III триместра вагітності [6].

Подібний підхід в американських рекомендаціях відображає раціональність невтручання в мікроекологію піхви за відсутності скарг. У I триместрі вагітності допустимо застосування тільки місцевих засобів, а призначення метронідазолу всередину призводить до небажаних побічних ефектів за даними світової медичної науки і практики [4].

Міжнародні протоколи відрізняються набагато більшою гнучкістю; зокрема, схеми, рекомендовані для вагітних CDC (2010), передбачають використання без обмежень як метронідазолу, так і кліндаміцину:

- кліндаміцин 300 мг перорально двічі на день протягом 7 днів, або
- метронідазол 500 мг перорально двічі на день протягом 7 днів, або
- метронідазол 250 мг перорально тричі на день протягом 7 днів, або
- кліндаміцин 300 мг перорально двічі на день протягом 7 днів.

У II та III триместрах вагітності та під час лактації призначають тільки препарати місцевої дії, використання високих доз антисептичних препаратів необхідно уникати [4, 7].

Застосування препарату Ліменда

під час вагітності або годування груддю

Застосування у I триместрі вагітності протипоказано.

Після I триместра вагітності препарат Ліменда можна застосовувати тільки зваживши співвідношення ризик/користь.

Під час застосування препарату слід припинити годування груддю, оскільки метронідазол проникає у грудне молоко. Грудне вигодовування можна відновити через 1–2 доби після закінчення лікування [29].

Критерії виліковності БВ [2]:

1. Відсутність скарг.
2. Відсутність клінічних проявів вагінозу протягом року.
3. Відсутність лабораторних даних щодо вагінозу.
4. Подальше спостереження проводиться тільки за жінками із персистентними формами інфекції.

ВИСНОВКИ

БВ підвищує ризик клінічної маніфестації ВПЛ-інфекції, хламідіозу та інших генітальних інфекцій, а також виступає фактором ризику ускладнень під час вагітності, пологів та у післяпологовий період.

Для діагностики та лікування БВ слід застосовувати стандартні підходи, засновані на принципах доказової медицини.

У випадках персистентних та/або рецидивних форм БВ доцільно обстеження та відповідне лікування статевого партнера.

Лікування безсимптомних форм БВ у вагітних знижує частоту ускладнень вагітності, пологів та у післяпологовий період.

Двоетапна терапія БВ із застосуванням сучасного місцевого комбінованого антисептичного препарату широкого спектра дії Ліменда та з обов'язковим відновленням вагінальної лактофлори пробіотиком Бревелак ефективна у лікуванні БВ і зменшує ризик виникнення рецидивів.

Для лікування пацієнток з недостатньою вмотивованістю і невисокою прихильністю бажано віддавати перевагу схемам, які довели свою віддалену протирецидивну ефективність.

КОМБІНОВАНИЙ ПРОТИМІКРОБНИЙ ЗАСІБ ДЛЯ МІСЦЕВОГО ЛІКУВАННЯ

вагінітів різної етіології
та змішаних інфекціях

Супозиторії вагінальні №7, 14
з напальчниками одноразового
використання

ЛІМЕНДА

1 раз на добу

Метронідазол 750 мг
Міконазол 200 мг



- Протигрибкова дія
- Антибактеріальний та антитрихомонадний ефект
- Можливість застосування з 2-го триместру вагітності

Склад: 1 супозиторій містить 750 мг метронідазолу та 200 мг міконазолу нітрату. **Лікарська форма.** Супозиторії вагінальні. **Фармакотерапевтична група.** Протимікробні та антисептичні засоби, що застосовуються у гінекології. **Показання.** Для місцевого лікування вагінального кандидозу, бактеріального та трихомонадного вагінітів та вагінітів, викликаних змішаними інфекціями. **Протипоказання.** Гіперчутливість до будь-якої з діючих речовин препарату або до їх похідних, порфірія, епілепсія, тяжкі порушення функції печінки. **Спосіб застосування та дози.** По 1 супозиторію вагінальному слід вводити глибоко у піхву на ніч протягом 7 днів. При рецидивах захворювання або вагінітах, резистентних до іншого лікування, препарат Ліменда слід застосовувати протягом 14 днів. Супозиторії вагінальні слід вводити глибоко у піхву за допомогою одноразових напальчників, які знаходяться в упаковці. Для пацієнток похилого віку (понад 65 років) корекція режиму дозування не потрібна. **Діти.** Препарат не рекомендується застосовувати дітям. **Побічні реакції.** Частота виникнення системних побічних реакцій є незначною через дуже низький рівень метронідазолу у плазмі при вагінальному застосуванні препарату (2-12% порівняно з пероральним застосуванням). Міконазолу нітрат може спричиняти подразнення піхви (печіння, свербіж), як і всі інші протигрибкові засоби з вмістом похідних імідазолу, що вводяться вагінально (2-6%). Ці скарги швидко зникають при продовженні лікування. У разі виникнення важкого подразнення лікування необхідно припинити. **Категорія відпуску.** За рецептом. **Виробник.** Зентіва Саглік Урунлері Сан. ве Тідж. А.Ш., УОРЛД МЕДИЦИН ІЛАЧ САН. ВЕ ТІДЖ. А.Ш., Туреччина. **Заявник.** РОТАФАРМ ІТАЧІЛАРІ ЛТД. ШТЛ, Туреччина. РП № UA/14636/01/01 зі змінами. Наказ МОЗ України №614 від 21.09.2015 р.

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.

За додатковою інформацією звертайтеся за тел.: +380 567 905 509 / e-mail: info@rtp-service.company



Сведения об авторах

Горбунова Ольга Владимировна – Кафедра акушерства, гинекологии и перинатологии Национальной медицинской академии последипломного образования имени П.Л. Шупика, 04112, г. Киев, ул. Дорогожицкая, 9. E-mail: olga2202@ukr.net

Ермолович Наталия Анатольевна – Кафедра акушерства, гинекологии и перинатологии Национальной медицинской академии последипломного образования имени П.Л. Шупика, 04112, г. Киев, ул. Дорогожицкая, 9. E-mail: yermolkina@ukr.net

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Бойко Г.Б. Бактериальный вагиноз: сучасний погляд на проблему // Український медичний часопис. – 2012. – № 5 (91). – IX/X. – С. 91–93.
2. Радзинский В.Е. Женская консультация: Руководство // Под ред. В.Е. Радзинского. – 3-е изд., испр. и доп. – М.: ГЭОТАР Медиа, 2009. – 472 с.
3. Livengood C.H. Bacterial vaginosis: an overview for 2009. Rev. Obstet. Gynecol. – 2009. – № 2 (1). – P. 28–37.
4. Роговская С.И., Липова Е.В. Шейка матки, влагалище, вульва. Физиология, патология, кольпоскопия, эстетическая коррекция: руководство для практикующих врачей / Под ред. С.И. Роговской, Е.В. Липовой. – М.: Издательство журнала Status Praesens, 2014. – 832 с.
5. Fethers K.A., Fairley C.K., Hocking J.S., Gurrin L.C., Bradshaw C.S. Sexual risk factors and bacterial vaginosis: a systematic review and meta analysis // Clin. Infect. Dis. 2008; 47: 1426–35.
6. Воронин К.В., Нахла Б.С., Чуйко В.И. и др. Бактериальный вагиноз беременных: этиологическая диагностика, прогнозирование и принципы активной профилактики инфекционных и перинатальных осложнений // Таврич. мед.-биол. вестн. – 2012. – № 15 (2). – С. 40–43.
7. Радзинский В.Е. Акушерская агрессия. – М.: Медиабюро Статус презенс, 2011. – 688 с.
8. Радзинский В.Е., Ордянец И.М. Двухэтапная терапия вагинальных инфекций. Результаты российского многоцентрового исследования «Сравнительная оценка различных схем лечения вагинальных бактериальных инфекций неспецифической этиологии (БИОС)». – М.: Редакция журнала StatusPraesens, 2012. – 16 с.
9. Modak T., Arora P., Agnes C., Ray R., Goswami S.P., Das N.K. Diagnosis of bacterial vaginosis in cases of abnormal vaginal discharge: comparison of clinical and microbiological criteria // J. Infect. Dew Ctries. – 2011. – May 28. – Vol. 5 (5). – P. 353–360.
10. Gillet E. Bacterial vaginosis is associated with uterine cervical human papillomavirus infection: a metaanalysis // BMC Infect. Dis. – 2011. – Jan. – Vol. 11.
11. Голяновский О.В., Мехедко В.В., Будченко М.А. Сучасні підходи до лікування бактеріального вагінозу та змішаних неспецифічних вагінітів // Здоров'я жінчини. – 2017. – № 8 (124). – С. 89–95.
12. Побединский Н.М., Аксенова О.А., Аксенова М.Г., Молочков В.А. Клинико-бактериологическое обоснование комплексного лечения бактериального вагиноза у женщин репродуктивного возраста // Акушерство и гинекология. – 2006. – № 6. – С. 24–27.
13. Bradshaw C.S. High recurrence rates of bacterial vaginosis over the course of 12 months after oral metronidazole therapy and factors associated with recurrence // J. Infect. Dis. – 2006. – Vol. 193. – P. 1478.
14. Рахматулина М.Р., Плахова К.И. Бактериальный вагиноз, ассоциированный с Atopobium vaginae: современные принципы диагностики и терапии // Акушерство и гинекология. – 2012. – № 3. – С. 88–92.
15. Руднева О.Д., Добрецова Т.А., Маклецова С.А. Рецидивы баквагиноза и лактофлора: от актуальной неоднозначности к практическим решениям. Под ред. В.Е. Радзинского. – М.: Редакция журнала StatusPraesens, 2013. – 16 с.
16. Ferris M.J. et al. Association of Atopobium vaginae, a recently described metronidazole resistant anaerobe, with bacterial vaginosis // BMC Infect. Dis. – 2004. – Vol. 4. – P. 5–13.
17. Bradshaw C.S., Tabrizi S.N., Fairley C.K. et al. (2006) The association of Atopobium vaginae and Gardnerella vaginalis with bacterial vaginosis and recurrence after oral metronidazole therapy // J. Infect. Dis., № 194 (6) 2006 – P. 828–836.
18. Сафронова М.М., Гренкова Ю.М. Нарушение влагалищного микробиотоза: современные методы коррекции // Клин. дерматол. венерол. – 2009. – № 6. – С. 23–25.
19. Чеботарь И.В. Микробные республики и антимикробная тирания // StatusPraesens. – 2012. – № 4 (10). – С. 21–24.
20. Patterson J.L. Analysis of adherence, biofilm formation and cytotoxicity suggests a greater virulence potential of Gardnerella vaginal relative to other bacterial vaginosis associated anaerobes // Microbiology. – 2010. – Vol. 156 (Pt. 2). – P. 392–399.
21. Reid G., Burton J. Use of Lactobacillus to prevent infection by pathogenic bacteria // Microbes Infect. – 2002. – Vol. 4 (3). – P. 319–324.
22. Baloğlu E., Ozyazici M., Baloğlu A., Ova L. A randomized controlled trial of a new ovule formulation of ornidazole for the treatment of bacterial vaginosis // J. Clin. Pharm. Ther., № 28 (2) – 2003. – P. 131–136.
23. Leitch H., Bodner-Adler B., Brunbaure M., Kaider A., Egarter C, Husselein P. Bacterial vaginosis as a risk factor for preterm delivery: a meta-analysis // Am. J. Obstet. Gynecol. – 2003. – Vol. 189. – P. 139–147.
24. Thulkar J., Kriplani A., Agarwal N. A comparative study of oral single dose of metronidazole, tinidazole, secnidazole and ornidazole in bacterial vaginosis // Indian J. Pharmacol. – 2012. – № 44 (2). – P. 243–245.
25. De Backer E., Dubreuil L., Brauman M. et al. In vitro activity of secnidazole against Atopobium vaginae, an anaerobic pathogen involved in bacterial vaginosis // Clin. Microbiol. Infect. – 2010. – № 16 (5). – P. 470–472.
26. Гомберг М.А., Плахова К. Инфекции влагалища: взгляд венеролога Терапия трихомониаза и бактериального вагиноза: проблемы и пути решения // Consilium Medicum. – 2005; 03: 210–214.
27. Petricevic L. The role of Lactobacillus casei rhamnosus Lcr35 in restoring the normal vaginal flora after antibiotic treatment of bacterial vaginosis // BJOG. – 2008. – Vol. 115. – № 11. – P. 1369–1374.
28. Reid G., Burton J. Use of Lactobacillus to prevent infection by pathogenic bacteria // Microbes Infect. – 2002. – Vol. 4 (3). – P. 319–324.
29. Інструкція для медичного застосування лікарського засобу Ліменда (Limenda).
30. Інструкція для медичного застосування лікарського засобу Бревелак (Breveluck).
31. Sobel JD, Ferris D, Schwebke J, et al. Suppressive antibacterial therapy with 0.75% metronidazole vaginal gel to prevent recurrent bacterial vaginosis // Am J Obstet Gynecol 2006;194:1283–9.

Статья поступила в редакцию 24.10.2019

Тактика діагностики та лікування дисплазії грудних залоз та міоми матки у жінок перименопаузального віку

О.Ю. Крук

Тернопільський національний медичний університет імені І.Я. Горбачевського МОЗ України

Мета дослідження: розроблення та впровадження тактики діагностики та лікування дисплазії грудних залоз у поєднанні із міомою матки у жінок перименопаузального віку.

Матеріали та методи. Було проведено комплексне клініко-лабораторне, ехографічне та морфологічне обстеження 93 жінок перименопаузального віку з поєднаною патологією – доброякісною дисплазією грудних залоз та міомою матки.

Результати. Аналізуючи ефективність розробленого нами комплексу, слід відзначити, що у жінок з поєднаною патологією вдалося у 43,4% випадків провести профілактику прогресування і рецидиву дисплазії грудних залоз та в 36,7% – міоми матки. Отримані дані переконливо свідчать про те, що комплексне консервативне лікування жінок, які страждають на захворювання грудних залоз у поєднанні з міомою матки, є профілактичним заходом щодо прогресу і рецидиву поєднаної патології у даній категорії хворих.

Заключення. Отримані результати дають нам право рекомендувати запропонований комплекс до застосування у практичній охороні здоров'я.

Ключові слова: дисплазія грудних залоз, міома матки, діагностика, лікування, перименопаузальний вік.

Tactics of diagnostics and treatment of dysplasia of mammary glands and hysteromyoma at women of perimenopause age

О.Ю. Крук

The objective: development and deployment of tactics of diagnostics and treatment of dysplasia of mammary glands in combination with hysteromyoma at women of perimenopause age

Materials and methods. Complex clinical-laboratory, ehografical and morphological examination 93 women of perimenopause age with the combined pathology – benign dysplasia of mammary glands and hysteromyoma was conducted.

Results. Should be noticed efficiency of the complex developed by us that at women with the combined pathology it was succeeded to carry out to 43,4% of cases prophylaxis of advance and a recedives of dysplasia of mammary glands and to 36,7% – hysteromyomas. The obtained data, in our opinion, convincingly testify that complex conservative treatment of the women suffering from illnesses of mammary glands in combination with hysteromyoma, is preventive action concerning advance and recedives of the combined pathology at this category of patients.

Conclusion. The results received by us grant to us the right to recommend an offered complex in practical health care.

Key words: dysplasia of mammary glands, hysteromyoma, diagnostics, treatment, perimenopause age.

Тактика диагностики и лечения дисплазии грудных желез и миомы матки у женщин перименопаузального возраста

О.Ю. Крук

Цель исследования: разработка и внедрение тактики диагностики и лечения дисплазии грудных желез в сочетании с миомой матки у женщин перименопаузального возраста.

Материалы и методы. Было проведено комплексное клинико-лабораторное, эхографическое и морфологическое обследование 93 женщин перименопаузального возраста с сочетанной патологией – доброкачественной дисплазией грудных желез и миомой матки.

Результаты. Анализируя эффективность разработанного нами комплекса, следует отметить, что у женщин с сочетанной патологией удалось в 43,4% случаев провести профилактику прогрессирования и рецидивирования дисплазии грудных желез и в 36,7% – миомы матки. Полученные данные убедительно свидетельствуют о том, что комплексное консервативное лечение женщин с заболеваниями грудных желез в сочетании с миомой матки является профилактическим мероприятием в отношении прогрессирования и рецидивирования сочетанной патологии у данной категории больных.

Заключение. Полученные результаты дают нам право рекомендовать предлагаемый комплекс для применения в практическом здравоохранении.

Ключевые слова: дисплазия грудных желез, миома матки, диагностика, лечение, перименопаузальный возраст.

Вивчення механізмів розвитку, своєчасна діагностика і лікування дисплазії грудних залоз (ДГЗ) у поєднанні із міомою матки (ММ) важливі через дві основні обставини: по-перше, у частини пацієнток розвиток захворювання супроводжується вираженою клінічною симптоматикою, що знижує якість їхнього життя; по-друге, проліферативні форми ДГЗ є чинниками ризику розвитку раку грудної залози, а ММ може трансформуватися у рак тіла матки [1–4]. Дана інформація формує психологічну напруженість у пацієнток, призводить до проведення багаточисленних обстежень,

повторних курсів комплексного консервативного лікування, оперативних втручань. Усі ці обставини слугують причиною дезадаптації хворих, що знаходяться у соціально активному віці [5–7]. У той самий час дані про тактику діагностики та лікування поєднання ДГЗ та ММ є недостатніми і суперечливими, що диктує необхідність вивчення цього дуже важливого наукового питання.

Мета дослідження: розроблення та впровадження тактики діагностики та лікування ДГЗ у поєднанні із ММ у жінок перименопаузального віку.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Для вирішення поставленої мети було розроблено диференційований підхід до лікування пацієнток з поєднаними захворюваннями грудних залоз і ММ, що складався з декількох етапів (мал. 1).

На першому етапі аналізували скарги, анамнез, проводили об'єктивний огляд, гінекологічний огляд, пальпацію грудних залоз, і у результаті складався індивідуальний план обстеження кожної хворої.

На другому етапі відповідно до виробленого плану проводили комплексне обстеження, що включало лабораторні та інструментальні методи дослідження, тести функціональної діагностики.

Результатом даного етапу було оцінювання необхідності:

- корекції соматичних захворювань і залучення фахівців відповідного профілю;
- хірургічної складової лікування локалізованих форм ДГЗ і ММ.

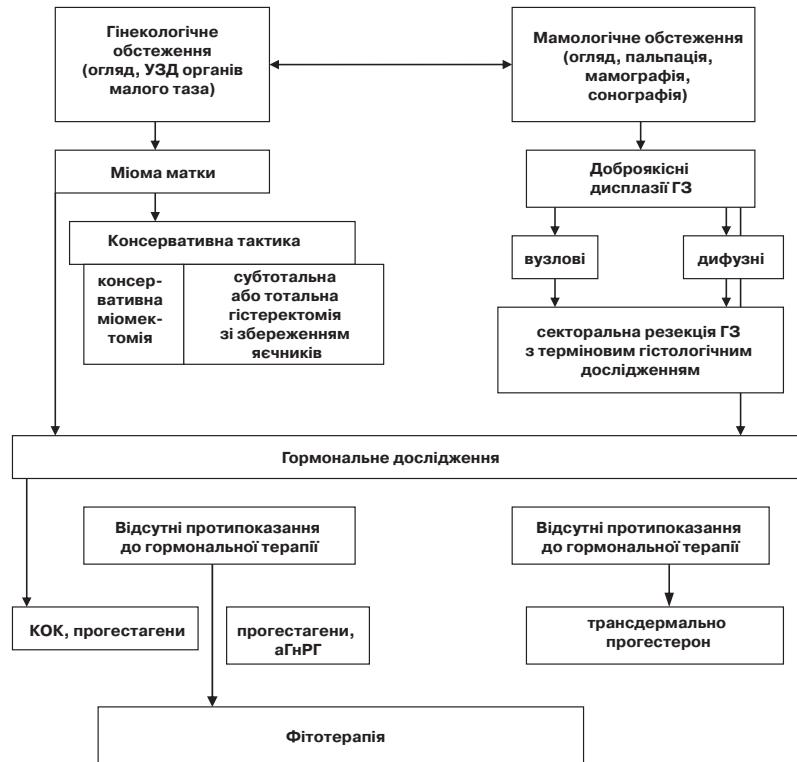
На третьому етапі аналізували результати обстеження, проводили корекцію соматичних захворювань, виявляли протипоказання до того або іншого методу лікування, виконували хірургічне лікування локалізованих форм ДГЗ і ММ (мал. 2).

З метою подальшого аналізу ефективності комплексного або ізольованого підходу у лікуванні жінок з поєднаними ДГЗ та ММ жінки були розподілені на групи: з комплексним лікуванням і без консервативного етапу у лікуванні.

Консервативне лікування як етап комплексної терапії був проведений у двох третин жінок – 63 (67,7%) з 93, серед яких були пацієнтки, прооперовані з приводу вузлових утворень грудних залоз з картиною дифузної перебудови, а також пацієнтки з фіброзно-кістозною мастопатією з переважанням аденозу, фіброзу, кістозного компонента.

У 1-й групі локалізовані форми доброякісної ДГЗ мали 49 (76,7%) з 64 жінок, дифузну мастопатію – 14 (23,7%). У 2-й групі також домінувала вузлова форма мастопатії – 73,3%, дифузні форми доброякісної ДГЗ діагностували у 26,7%.

До групи порівняння увійшли 30 (32,3%) пацієнток, що відмовилися від проведення запропонованого консервативного лікування з різних причин.



Мал. 1. Алгоритмізований підхід до ведення хворих із поєднаними захворюваннями грудних залоз і міомою матки

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Частота оперативних втручань, виконаних в обох групах, виявилася порівнянною за об'ємом щодо грудних залоз: більше половини (60,2% у середньому) пацієнток перенесли секторальні резекції з терміновим гістологічним дослідженням, практично кожна шоста — пункції кіст з подальшим уведенням склерозантів (17,1% у середньому).

Слід зазначити, що наявність ММ невеликих розмірів виявляли більш ніж у двох третин (76,4%) пацієнток, що включало необхідність у радикальних втручаннях.

Поєднані операції в об'ємі консервативної міомектомії і секторальних резекцій грудних залоз були проведені лише, 3,2% жінок.



Мал. 2. Диференційований підхід до лікування поєднаних захворювань грудних залоз у поєднанні з міомою матки (етап хірургічного лікування)

Оперативне лікування з приводу ММ великих розмірів в об'ємі гістеректомії без придатків перенесла кожна шоста пацієнтка, щодо якої здійснювали комплексний лікувальний підхід (17,5%), і кожна четверта з тих, що відмовилися від консервативної терапії (26,7%), проте статистично значущих відмінностей виявлено не було.

На завершальному етапі здійснювали вибір лікарських засобів для консервативного лікування або реабілітаційного лікування після хірургічної складової. Хворим пропонували гормональне лікування: трансдермально і перорально – прогестагени, комбіновані низько- і мікродозовані естроген-гестагенні препарати (КОК), агоністи гонадотропін-рилізінг-гормону (аГнРГ), дофамінергічні препарати. У 25% випадків гормональне лікування поєднували з фітопрепаратами, що містять лікарську рослину *Agnus castus*.

Вибір тактики гормонального лікування проводили з урахуванням гінекологічного захворювання, стану грудних залоз, наявності і об'єму оперативних втручань і ендокринних порушень. Фітопрепарати, головним чином, призначали додатково з метою нормалізації секреції пролактину.

При призначенні гормональних препаратів урахували результати тестів функціональної діагностики і дані гормональних досліджень. Пацієнткам з ановуляторними циклами і недостатністю лютеїнової фази призначали прогестагени і КОК, при нормальному двофазному циклі – КОК. При протипоказаннях до призначення гормональної терапії у всіх групах призначали трансдермально прогестерон по 2,5 г на

шкіру кожної грудної залози 2 рази на добу (вранці і увечері) безперервно протягом 6 міс.

З КОК перевагу віддавали гестагенам 3-го покоління, що містять дезогестрел гестоден, норгестимат. Препарати застосовували за контрацептивною схемою протягом одного року, починаючи з першого дня менструального циклу.

Позитивний терапевтичний ефект оцінювали за наступними ознаками:

- з боку грудних залоз: зменшення больового синдрому, зниження набряклості тканин, зменшення нагрудання грудних залоз у передменструальний період;
- з боку статевих органів: відсутність скарг, патологічних виділень і порушень менструального циклу.

Аналізуючи ефективність розробленого нами комплексу, слід відзначити, що у жінок з поєднаною патологією вдалося на 43,4% провести профілактику прогресу і рецидиву ДГЗ та на 36,7% – ММ.

ВИСНОВКИ

Отримані дані переконливо свідчать про те, що комплексне консервативне лікування жінок, які страждають на захворювання грудних залоз у поєднанні з міомою матки, є профілактичним заходом щодо прогресу і рецидиву поєднаної патології у даної категорії хворих.

Отримані результати дають нам право рекомендувати запропонований комплекс до використання у практичній охороні здоров'я.

Сведения об авторе

Крук Ольга Юрьевна – Кафедра онкологии Тернопольского национального медицинского университета имени И.Я. Горбачевского, 46001, г. Тернополь, Площадь Воли, 1. E-mail: *pror-first@nmapo.edu.ua*

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Тобі де Вільєрс, Татарчук ТФ. Національний консенсус щодо ведення пацієнток у клімактерії // Здоровье женщины. 2016;4(110):17-27.
2. Радзинский ВЕ. [редактор]. Медицина молочной железы и гинекологические болезни / Изд. 2-е, перераб. и доп. – М.: StatusPraesens, 2017. – 345 с.
3. Татарчук ТФ, Калугина ЛВ. К вопросу о профилактике и терапии гормонозависимых гиперпролиферативных заболеваний у женщин // Здоровье женщины. 2013;7:51-7.
4. Naftalin J, Jurkovic D. The endometrial-myometrial junction: a fresh look at a busy crossing. *Ultrasound Obstet. Gynecol.* 2013;34(1):1-11.
5. Сенчук ЯА, Покровенко ОБ. Со-временные подходы к выбору метода лечения гиперпластических заболеваний эндо- и миометрия // Охрана материнства и детства. 2015;1(21):64-7.
6. Каминский ВВ, Прокопович ЕВ. Новые аспекты в лечении лейомиомы матки, ассоциированной с эндометриозом // Здоровье женщины. 2017;3(119):32-5.
7. Прудников ПМ. Поєднання аденоміозу і гіперпластичних процесів матки: удосконалена тактика діагностики та лікування // Здоровье женщины. 2017;7(123):132-34.

Статья поступила в редакцию 07.09.2019

Vitex agnus-castus сухой экстракт BNO 1095 (Cyclodynon®) подавляет гиперсокращения и воспаление матки в экспериментальных моделях первичной дисменореи

Johann Röhl¹, Oliver Werz², Aldo Ammendola¹ и Gerald Künstle^{1*}

Clinical Phytoscience. Röhl et al. Clinical Phytoscience (2016) 2:20

Предпосылки. Для многих женщин ежемесячный дискомфорт, вызванный менструальной болью внизу живота, является достаточно серьезным состоянием, которое отрицательно влияет на качество жизни. В случае первичной дисменореи – состояния, связанного с предменструальным синдромом (ПМС), – интенсивные сокращения матки считают причиной сильной боли, которая возникает несмотря на отсутствие скрытой инфекции или других идентифицируемых с медицинской точки зрения болезненных состояний. Сопутствующие гиперсокращения матки напоминают роды, а связанная с ними боль обычно опосредуется выделением простагландин-ов, лейкотриенов и инфильтрацией лейкоцитов, которые обычно сопровождают отслоение эндометриального слоя.

Стандартизированные экстракты плодов *Vitex agnus-castus* (экстракты ВАС прутняка обыкновенного, или витекса священного) клинически эффективны при лечении симптомов ПМС, хотя механизмы действия химически сложной смеси природных компонентов, входящих в экстракт, в основном неизвестны.

Методика. Используя модель дисменореи *in vivo*, крысам вводили 10 мг/кг эстрадиолбензоата интраперитонеально (и/п) один раз в день в течение 12 дней и 2,1/10,3/20,7 мг/кг сухого экстракта ВАС перорально один раз в день в течение 7 дней до провоцирования спазмов. Маточные сокращения провоцировали путем ввода 2 МЕ/кг окситоцина и/п, после этого наблюдали за спазмами в животе и болевыми симптомами в последний день эксперимента. Более того, применяли методы *in vitro*, описанные в разделе «Методы».

Результаты. Мы показали, что растительный сухой экстракт ВАС BNO 1095 (доступный в продаже под названием Циклодинон®) действует на миометрий и сигнальные молекулы воспаления связанных амёбоцитов/воспалительных клеток. В частности, BNO 1095 оказал зависимое от дозы ингибиторное воздействие на маточные сокращения, вызванные окситоцином, у крыс модели дисменореи *in vivo* и вызванные лекарственным препаратом сокращения изолированного миометрия человека и крысы *in vitro*. Более того, BNO 1095 продемонстрировал многообещающий противовоспалительный потенциал, эффективно подавив активность 5-липоксигеназы и выработку лейкотриенов, а также сократив выработку активных форм кислорода и воспалительных цитокинов *in vitro*.

Выводы. Эти результаты доказывают, что BNO 1095 эффективно способствует устранению патологических симптомов, связанных с менструацией, включая первичную дисменорею.

Ключевые слова: Agnucaston, цитокины, дисменорея, лейкотриены, липоксигеназа, менструальный дискомфорт, предменструальный синдром, спазмолитик, *Vitex agnus-castus*.

Vitex agnus-castus сухой экстракт BNO 1095 (Cyclodynon®) пригнічує гіперскорочення і запалення матки в експериментальних моделях первинної дисменореї

Johann Röhl, Oliver Werz, Aldo Ammendola, Gerald Künstle

Передумови. Для багатьох жінок щомісячний дискомфорт, спричинений менструальним болем унизу живота, є досить серйозним станом, який негативно впливає на якість життя. У разі первинної дисменореї – стану, пов'язаного з передменструальним синдром (ПМС), – інтенсивні скорочення матки вважають причиною сильного болю, який виникає незважаючи на відсутність прихованої інфекції або інших ідентифікованих з медичної точки зору хворобливих станів. Супутні гіперскорочення матки нагадують пологи, а пов'язаний з ними біль зазвичай опосередковується виділенням простагландинів, лейкотрієнів та інфільтрацією лейкоцитів, які супроводжують відшарування ендометріального шару.

Стандартизовані екстракти плодів *Vitex agnus-castus* (екстракти ВАС прутняка звичайного, або вітексу священного) клінічно ефективні під час лікування симптомів ПМС, хоча механізми дії хімічно складної суміші природних компонентів, що входять в екстракт, в основному невідомі.

Методика. Використовуючи модель дисменореї *in vivo*, щурам вводили 10 мг/кг естрадіолбензоату інтраперитонеально (і/п) один раз на день протягом 12 днів і 2,1/10,3/20,7 мг/кг сухого екстракту ВАС перорально один раз на день протягом 7 днів до провокування спазмів. Маткові скорочення провокували шляхом введення 2 МО/кг окситоцину і/п, після цього спостерігали за спазмами у животі і больовими симптомами в останній день експерименту. Більш того, застосовували методи *in vitro*, описані у розділі «Методи».

Результати. Ми встановили, що рослинний сухой экстракт ВАС BNO 1095 (доступний у продажу під назвою Циклодинон®) діє на міометрій і сигнальні молекули запалення зв'язаних амёбоцитів/запальних клітин. Зокрема, BNO 1095 справляє залежний від дози інгібує вплив на маткові скорочення, спричинені окситоцином, у щурів моделі дисменореї *in vivo* і зумовлені лікарським препаратом скорочення ізолюваного міометрія людини і щура *in vitro*. Більш того, BNO 1095 продемонстрував багатообіцяючий протизапальний потенціал, ефективно пригнічуючи активність 5-ліпоксигенази і вироблення лейкотрієнів, а також скоротивши вироблення активних форм кисню і запальних цитокинів *in vitro*.

Висновки. Ці результати доводять, що BNO 1095 ефективно сприяє усуненню патологічних симптомів, пов'язаних з менструацією, включаючи первинну дисменорею.

Ключові слова: Agnucaston, цитокини, дисменорея, лейкотрієни, ліпоксигенази, менструальний дискомфорт, передменструальний синдром, спазмолітик, *Vitex agnus-castus*.

Предпосылки

Первичная дисменорея – это сильная боль во время менструации в отсутствие тазовых патологий [1], и она тесно связана с большой группой медицинских состояний, которые в совокупности называют предменструальным синдромом (ПМС) [2]. Первичная дисменорея является стандартной жалобой гинекологических пациенток, в частности, молодых женщин, причем преобладание женщин из этой возрастной группы оценивают в 40–50% [1]. Интенсивность боли, связанной с первичной дисменореей у женщин, может варьироваться от умеренной до тяжелой и часто сопровождается болью в спине, тошнотой, рвотой и диареей. В некоторых случаях уровень дискомфорта у женщин не дает им выполнять работу, посещать различные организации и вести нормальную повседневную деятельность.

С психологической точки зрения, боль наиболее интенсивна в дни непосредственно перед менструацией и предположительно обусловлена, как минимум, тремя связанными во времени биологическими процессами. Во-первых, спазматические маточные сокращения у подверженных заболеванию женщин часто более интенсивные, более частые и продолжаются дольше, чем у женщин без дисменореи, и в некоторых случаях эти сокращения описывают даже как «похожие на роды» [1]. Во-вторых, такие маточные сокращения могут ограничивать подачу обогащенной кислородом крови путем сужения сосудов в эндометрии, что приводит к повышенной гибели клеток, ишемии [3] и выработке активных форм кислорода (АФК). И наконец, даже в отсутствие инфекции происходит сопутствующая миграция (подобная процессам, запущенным иммунной системой) воспалительных клеток/амебозитов, включая лаброциты, эозинофилы, нейтрофилы и макрофаги, непосредственно перед менструацией, которые с большой вероятностью участвуют в отслоении эндометрия путем выделения протеазы и провоспалительных простагландинов (PG), лейкотриенов, цитокинов и хемокинов [3, 4, 5, 6]. Хотя эти три процесса достоверно взаимодействуют при усилении боли во время менструальных спазмов, молекулярные подробности протекания этих процессов сложны и плохо изучены [1].

Известно, что среди различных провоспалительных медиаторов $\text{PGF}_{2\alpha}$ и PGE_2 играют главную роль в модуляции маточных сокращений и сужения сосудов у небеременных и беременных женщин. Внутриматочный прием $\text{PGF}_{2\alpha}$ (но не PGE_2) в течение секреторной фазы менструального цикла увеличил интенсивность маточных сокращений, а это означает, что PG является основным фактором первичной дисменореи и боли [3, 7]. Также существует очень сложная взаимосвязь между гормонами и медиаторами, базальной температурой тела, режимами сна и центральной нервной системой, которые до конца не изучены [8, 9].

Согласно одной из возможных молекулярных схем первичной дисменореи, выработка эстрогена и прогестерона образует провоспалительные и проспазматические каскады, а также приводит к снижению уровней фермента супероксиддисмутазы (СОД) [10], что обычно поддерживает низкий уровень АФК и защищает клетки от вызванных АФК повреждений [4]. Обусловленное менструальным циклом увеличение выработки АФК активизирует фактор транскрипции NF- κ B (ядерный фактор-каппа-B), в результате чего повышается выработка простагландина (в частности, $\text{PGF}_{2\alpha}$), хемокинов и провоспалительных цитокинов [4, 11]. В конечном счете, вызванные $\text{PGF}_{2\alpha}$ маточные сокращения и сужение сосудов приводят к гипоксии и боли в миометрии. Все это, вместе с действием провоспалительных медиаторов, используемых для (и посредством) набора и активации лейкоцитов, приводит к воспалению, отслоению ткани и, в конце концов, к характерному менструальному кровотечению [4, 6, 12], после которого боль имеет тенденцию утихать.

Для лечения ПМС и первичной дисменореи широко используют нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП, такие, как напроксен натрия или ибупрофен), снижающие выработку PG посредством подавления циклооксигеназы (ЦОГ-1 и ЦОГ-2). Однако большинство безрецептурных НПВП имеют побочные эффекты на желудочно-кишечный тракт и мочевыделительную систему, такие, как тошнота и образование язв желудка, а также почечная дисфункция [2].

Кроме того, 10–30% женщин, страдающих дисменореей, не реагируют на ингибиторы ЦОГ [13], что заставляет предполагать действие других медиаторов в этом состоянии. Например, рост уровня лейкотриенов, который наблюдали у женщин с первичной дисменореей, сочли вызывающими гиперсокращения матки у людей [14], и как показано в экспериментальной модели с использованием морских свинок [15]. Тем не менее, на данный момент ни одно лекарственное средство, воздействующее на путь 5-липоксигеназы, не утвердили для лечения ПМС.

С точки зрения женщин, предпочтительными средствами для лечения симптомов, связанных с ПМС, являются эффективные альтернативы, в частности, галеновые препараты с меньшим числом побочных эффектов [16]. Плоды *Vitex agnus-castus*, также известного как витекс священный, традиционно использовали [17] для лечения незначительных симптомов, связанных с периодической болью, появлением и перепадами настроения, которые все вместе известны как ПМС [2]. Стандартные растительные экстракты плодов *Vitex agnus-castus* (сухие экстракты VAC) признаны и продаются в Европе как галеновые препараты с «хорошо изученным применением», эффективно облегчающие симптомы ПМС и имеющие меньше побочных эффектов, чем НПВП. Эффективность и безопасность сухих экстрактов VAC при лечении симптомов ПМС, таких, как нерегулярная менструация и боль в молочных железах (мастодиния), подтвердили в ходе нескольких контролируемых клинических исследований [18, 19, 20, 21].

Механизм действия растительных экстрактов VAC при лечении менструальных симптомов не до конца изучен. Вероятно, они эффективны благодаря большому числу потенциально активных ингредиентов экстракта, включая иридоиды, флавоноиды и дитерпены [22, 23, 24, 25, 26]. Например, большая доказательная база предполагает, что экстракты VAC воздействуют в мозге на рецепторы допамин- D_2 в цепочке гипоталамус/гипофиз с целью подавления системного выделения пролактина из гипофиза, что приводит к облегчению симптомов ПМС [27, 28, 29, 30, 31]. Тем не менее, потенциал локализованного противоспазматического и противовоспалительного действия экстрактов VAC при лечении первичной дисменореи до сих пор не исследован.

Поэтому в рамках настоящего исследования мы исследовали способность стандартного экстракта VAC BNO 1095 (доступного в продаже под названием Циклодинон®/Агнукастон®) модулировать число потенциальных механизмов, ответственных за дисменорею, используя анализы *in vivo*, *in vitro* и ферментный анализ, с особым упором на маточные сокращения, боль, а также выработку и выделение провоспалительных молекул PG, лейкотриенов, цитокинов и АФК.

Методика

Материалы и реактивы

Сухой экстракт VAC BNO 1095 (DER 7–11:1) доступен в продаже под названием Циклодинон®/Агнукастон® и производится компанией «Бионорика СЕ», Ноймаркт, Германия. Для проведения исследований *in vitro* раствор испытуемого препарата получили путем ресуспендирования в этаноле 50% (об./об.) в концентрации 40 мг/мл и гомогенизирования в вихревой мешалке в течение 5 мин с последующим инкуби-

рованием в течение 30 мин при комнатной температуре (КТ) на ультразвуковой бане. Суспензию центрифугировали на 3000 г в течение 10 мин при КТ и надосадочную жидкость сразу же использовали для экспериментов.

Если не указано иначе, все реактивы получены в компании «Сигма-Алдрич» (Тауфкирхен, Германия).

Измерения *in vivo* маточных сокращений, боли и седации опорно-двигательного аппарата в модели дисменореи у крыс

Нерожавших, небеременных женских особей крыс Спрег-Доули приобрели в возрасте 12–14 недель в компании «Чарльз Ривер» (Зульцфельд, Германия) и поместили в особые стерильные условия, где они получали стерильную воду и пищу в неограниченном количестве. За 12 дней до начала эксперимента животных рандомизированно распределили по группам: в группу приближенно-равного контроля (соляной раствор), группу лечения (BNO 1095) и группу сравнения (карпрофен) ($n=12-14$ в группе) и дали животным приспособиться к новым клеткам в группах по 4.

В течение периода времени со Дня 1 до Дня 12 всем животным интраперитонеально один раз в день вводили эстрадиолбензоат в объеме 10 мг/кг массы тела. Со Дня 6 до Дня 12 всем животным, распределенным в группу лечения, один раз в день вводили пероральную суспензию (в стерильной воде) BNO 1095 через желудочный зонд в одной из трех доз: 2,1 мг/кг массы тела (сравнима с пятикратной дозой, эквивалентной предназначенной для человека, $5 \times \text{HED}$), 10,3 мг/кг массы тела ($25 \times \text{HED}$) или 20,7 мг/кг массы тела ($50 \times \text{HED}$) в объеме 10 мл/кг, а животные из контрольной группы получали эквивалентное количество воды. На День 12 животные из группы контроля, лечения и сравнения получили следующие вещества (все объемы одинаковы между группами соответственно): воду перорально и подкожную (п/к) инъекцию соляного раствора; экстракт BNO 1095 перорально спустя 3 часа после последнего ввода эстрадиолбензоата и п/к инъекцию соляного раствора или воду перорально и п/к инъекцию НПВП карпрофена («Пфизер», Берлин, Германия) из расчета 5 мг/кг массы тела.

На День 12, спустя 1 ч после п/к инъекции носителя или карпрофена, ввели перорально окситоцин (10 МЕ/мл, «Гексал АГ», Хольцкирхен, Германия) в дозировке 2000 мМЕ/кг ($3,33 \text{ мкг/кг}$) массы тела животным во всех группах, чтобы вызвать маточные сокращения. Для определения степени стимуляции миометрия наблюдали за латентным периодом и числом спазмов в животе, на которые указывали корчи животных. Дополнительно выразили количественно болевую реакцию в соответствии с мимической шкалой, описанной Sotocinal и соавторами [32]; этот метод выбрали из-за простоты автоматизации и возможности различать спонтанную и спровоцированную боль (например, в ответ на нажатия на брюшную полость).

Вкратце, по шкале 0 (нормально), 1 (умеренно) и 2 (очевидно) подсчитали количество зажмуривания глаз, сплющивания носа/щеки, изменения положения ушей и вибриров. Кроме измерения маточных сокращений и интенсивности боли, выполнили тест «прогулка по приподнятой перекладине» (см. описание Goldstein с соавторами [33], с изменениями согласно Flierl с соавторами [34]), чтобы проанализировать походку и задержку при прохождении деревянной перекладины с целью измерения любого возможного влияния приема BNO 1095 или карпрофена на координацию опорно-двигательного аппарата (субъективная шкала от 0 до 16, где 7 = норма и 3 = расстройство двигательной функции) или седации (измеряют на основании количества времени между размещением животного на перекладине и его движением вперед для пересечения перекладины).

Эксперименты на крысах проводились в соответствии с законодательными положениями о содержании и использовании лабораторных животных и были утверждены Комитетом по формированию этики в отношении животных:

а) ЕС: Директива 2010/63/ЕС Европейского Парламента и Совета от 22 сентября 2010 г. по защите животных, используемых в научных целях;

б) Директива CETS № 123 (ETS 123): Европейская Конвенция по защите позвоночных животных, используемых для экспериментальных и иных научных целей, Совет Европы (1986), приложение А (2006).

Эксперименты *in vitro* на сокращение с использованием иссеченной маточной ткани крыс

Для анализа противосудорожного воздействия с использованием изолированных маточных полосок крыс в лаборатории «Чарльз Ривер» (Сен-Жермен-сюр-л'Арбрель, Франция) получили нерожавших женских особей крыс Спрег-Доули с массой тела в диапазоне 250–275 г на момент доставки. Крысам ввели диэтилстильбэстрол (0,25 мг/кг и/п) за 18 ч до эксперимента (для синхронизации гормональных состояний). Диэтилстильбэстрол растворили в концентрации 0,5 мг/мл в кукурузном масле (серия МКВН4894V, «Сигма-Алдрич») и ввели объем 0,5 мл/кг.

В день эксперимента крыс умертвили путем удушения CO_2 . Матку иссекли, очистили от соединительных тканей и из каждого рога немедленно отсекали продольные полоски (по 2 полоски с каждого рога), поместили в инкубаторы органов 5 мл, содержащие обогащенный кислородом раствор Кребса следующего состава (в мМ): NaCl 114, KCl 4,7, CaCl_2 2,5, MgSO_4 1,2, KH_2PO_4 1,2, NaHCO_3 25, глюкоза 11,7 (pH 7,4, аэрированная 95% O_2 и 5% CO_2 при 37 °C). Маточным тканям дали прийти в равновесие при давлении покоя 1,0 г в течение минимум 60 мин.

В ходе этого времени раствор Кребса заменяли каждые 15 мин и при необходимости регулировали давление. По окончании периода равновесия вызвали сокращения миометрия, добавив в инкубаторы 0,5 нМ (0,5 нг/мл) окситоцина, 1 мкМ (354,5 нг/мл) PGF_2 или 50 нМ (54,2 нг/мл) вазопрессина. После того как стабилизировались амплитуда и частота сокращений, записали кумулятивные кривые концентрация-эффект для 10–1000 мкг/мл BNO 1095 (сухой экстракт растворен, как описано выше), положительного контроля ритодрина («Сигма-Алдрич», Сен-Кантен-Фаллаве, Франция) и контроля носителем (водный раствор этанола). Концентрация этанола в инкубаторах органов в основном составила 0,5% для максимальной испытанной концентрации препарата (или экстракта). Данные представлены в виде процентного числа от контроля (релаксация перед добавлением испытуемого препарата или носителя).

Все эксперименты с использованием маточной ткани крыс провели в соответствии с законодательными положениями Франции о защите лабораторных животных и в соответствии с текущей действующей лицензией на проведение экспериментов с использованием позвоночных животных, выданной Министерством сельского хозяйства и рыболовства Франции.

Эксперименты *in vitro* на сокращение с использованием иссеченной маточной ткани человека

Образцы матки человека, полученные по информированному согласию, взяли у небеременных доноров предклимактерического возраста. Все маточные полоски (длиной примерно 15 мм) погрузили в 25 мл инкубаторы органов, содержащие физиологический раствор (PSS, 119,0 мМ NaCl, 4,7 мМ KCl, 1,2 мМ MgSO_4 , 24,9 мМ NaHCO_3 , 1,2 мМ KH_2PO_4 , 2,5 мМ CaCl_2 и 11,1 мМ глюкозы), аэрированный

95% O₂ и 5% CO₂ при температуре примерно 37 °C. Одну часть полоски ткани прикрепили к изометрическому передатчику, фиксирующему изменение давления. Маточным полоскам дали прийти в равновесие в течение минимум 30 минут. Затем маточные полоски привели к стандартному пассивному давлению (20 мН, примерно 2 г), чтобы сократить вариабельность сигнала до фармакологического вмешательства. Затем полоскам дали прийти в равновесие, как минимум, в течение 1 ч, при это их промывали PSS каждые 15 мин, чтобы способствовать образованию спонтанных сокращений. Все маточные полоски, в которых не образовывались спонтанные сокращения после воздействия давления в инкубаторе органов, отбраковали.

Добавили 0,2 мкМ (0,2 мкг/мл) окситоцина, чтобы увеличить размер и частоту спонтанных сокращений. После того как стабилизировались амплитуда и частота сокращений, записали кумулятивные кривые концентрация-эффект для 10–1000 мкг/мл BNO 1095, блокатора кальциевых каналов-производной дигидропиридина исадринина (положительный контроль) и контроля носителем (водный раствор этанола). Концентрация этанола в инкубаторах органов составила от 0,013 до 0,5% для максимальной испытанной концентрации. Данные представлены в виде процентного числа от контроля (релаксация перед добавлением испытуемого препарата или носителя).

Подавление очищенной 5-липоксигеназы (5-LO) и клеточного биосинтеза лейкотриена в изолированных моноцитах человека

В рамках бесклеточного (с очищенными ферментами) количественного анализа рекомбинантную 5-липоксигеназу человека (5-LO) выразили в клетках *E. coli* BI21 (DE3), которые трансформировали посредством pT3-5LO и очистили в колонке с сорбентом АТФ-агароза [35]. Для определения ферментативной активности добавили очищенный фермент в 1 мл смеси 5-LO для количественного анализа (НФБР, pH 7,4, 1 мМ ЭДТК, 1 мМ АТФ). После инкубации в течение 10 мин при температуре 4 °C посредством носителя (0,5% этанола) или BNO 1095 образцы подогрели в течение 30 с при температуре 37 °C в присутствии 2 мМ CaCl₂, а затем добавили 20 мкМ (6,1 мкг/мл) арахидоновой кислоты. Реакцию остановили спустя 10 мин при 37 °C путем добавления 1 мл ледяного метанола и 200 нг PGB₁. Полученные метаболиты экстрагировали и проанализировали методом ВЭЖХ, как описано ранее [36]. Продукты 5-LO включают в себя полностью трансизомеры LTB₄ и 5-H(p)ETE. Результаты представлены в виде процентного числа от контроля носителем.

Анализ подавления 5-LO в клеточном анализе выполняли с использованием моноцитов человека, изолированных из свежезятых образцов периферической крови. Образцы крови взяли у согласившихся здоровых доноров (Институт трансфузионной медицины, Университетская клиника Йены, Германия), которые заявили, что не принимали никаких противовоспалительных препаратов в течение 10 дней от даты взятия образца. Венозную кровь центрифугировали при 4000 г в течение 20 минут, температура 20 °C; МКПК изолировали путем осаждения декстраном и центрифугирования на подушках Нусоргер и моноциты собрали путем прилипания, как описано выше. В конце концов моноциты ресуспендировали в буфере PGC с плотностью клеток 2×10^6 клеток/мл и инкубировали в течение 15 мин при температуре 37 °C с BNO 1095, носителем или зилейтоном (3 мкМ или 0,71 мкг/мл). Затем клетки стимулировали при температуре 37 °C Ca²⁺-ионофором A23187 (5 мкМ или 2,6 мкг/мл).

Спустя 10 мин реакцию остановили, поместив на лед, и образцы центрифугировали при 500 г в течение 10 мин, температура 4 °C. Собрали супернатанты и полученный LTC₄ про-

анализировали посредством ELISA (Enzo Life Sciences GmbH, Леррах, Германия) в соответствии с инструкциями производителя. Для анализа LTB₄, всего транс-LTB₄ и 5-H(p)ETE с помощью ВЭЖХ 750 мкл супернатанта смешали с 750 мкл метанола и добавили 22,5 мкл 1 N HCl, 150 нг PGB₁ и 375 мкл НФБР. Образовавшиеся продукты 5-LO экстрагировали, проанализировали методом ВЭЖХ, как описано во внешнем источнике [36], и представили в виде суммы всех продуктов 5-LO (т. е. LTB₄, его полностью-трансизомеров и 5-H(p)ETE). Результаты представлены в виде отношения нормализованного процентного к контролю носителем (=100%). Данные отображают три независимых эксперимента, в каждом из которых собраны отдельные точки ввода данных.

Анализ выделения цитокинов из культивированных МКПК человека

Криоконсервированные МКПК (Eurofins Panlabs Inc., Bothwell, WA, USA) разморозили и посеяли на 96-луночные планшеты в культуральной среде (RPMI 1640, 10% ФБС, 1% пенициллин/ стрептомицин, 2 мМ L-аланил-L-глутамин) при плотности клеток 5×10^4 клеток/луночка. После инкубирования в течение 1 ч при температуре 37 °C добавили 10–300 мкг/мл BNO 1095, контроль носителем (0,3% конечной концентрации этанола) или положительный контроль 100 нМ (39,25 нг/мл) дексаметазона и снова инкубировали в течение 1 ч при температуре 37 °C. После добавления 50 нг/мл ЛПС МКПК инкубировали в течение 24 ч при температуре 37 °C. Собранные супернатанты проанализировали на наличие цитокинов, используя микросферы для мультиплексного анализа ProcartaPlex для человека IL-1β, IL-6, IL-8, MIP-1α и TNF-α («Аффиметрикс», Санта Клара, Калифорния, США). Данные отображают два независимых эксперимента с двойными измерениями.

Количественный анализ выработки активных форм кислорода (АФК) из изолированных макрофагов человека

Моноциты человека изолировали, как описано выше. Для получения макрофагов свежеизолированные моноциты инкубировали в течение 6 дней в 20 нг/мл М-КСФ при температуре 37 °C в атмосфере 5% CO₂. Для анализа формирования АФК клетки (макрофаги или нейтрофилы человека) предварительно инкубировали в чувствительном к пероксиду флуоресцентном красителе 2,7'-дихлорфлуоресцеин-диацетате (1 мкг/мл) в течение 10 мин при температуре 37 °C. Затем добавили 5–75 мкг/мл (макрофаги) или 1–100 мкг/мл (нейтрофилы) испытуемого соединения или носителя (содержащего 0,5% этанола) и спустя 10 мин клетки стимулировали 100 нМ (61,7 нг/мл) (макрофаги) или 1,62 мкМ (1 мкг/мл) (нейтрофилы) форбол-12-миристит 13-ацетата (ФМА). Измерили флуоресценцию на длине волны 530 нм после возбуждения при 485 нм в 96- или 24-луночном планшете в спектрофлуориметре. В качестве контрольного ингибитора использовали дифенилен-иодоний (DPI, 5 мкМ или 1,4 мкг/мл).

Данные отображают три независимых эксперимента, в каждом из которых собраны отдельные точки ввода данных.

Колориметрический анализ на захват свободных радикалов (восстановление АФК)ДФПГ

В результате реакции ДФПГ (2,2-дифенил-1-пикрилгидразил) с антиоксидантом или восстанавливающим соединением образуется соответствующий гидразин ДФПГ2, который оценивают по наблюдению за фотометрической сменой цвета с фиолетового на желтый. Вкратце, 0,1–300 мкг/мл BNO 1095 добавили к 100 мкл этанола (пустой контроль) или к 100 мкл раствора стабильного свободного радикала в этаноле, буферизированного ацетатом до pH 5,5 (50 мкМ, что

соответствует 19,7 мкг/мл), в 96-луночном планшете. В качестве эталонного соединения использовали аскорбиновую кислоту (100 мкл 50 мкМ (8,8 мкг/мл) раствора аскорбиновой кислоты в этаноле, т. е. 5 нмоль аскорбиновой кислоты). Поглощение считали при длине волны 520 нм после 30 мин инкубации с легким встряхиванием в темноте. Захват свободных радикалов выражается как % поглощения отнятого пустого контроля [$A_{520\text{ нм}}$ (ДФПГ, 50 мкМ + экстракт)- $A_{520\text{ нм}}$ (пустой)] в сравнении с [$A_{520\text{ нм}}$ (ДФПГ, 50 мкМ + носитель) - $A_{520\text{ нм}}$ (пустой)].

Данные отображают три независимых эксперимента, в каждом из которых собраны отдельные точки ввода данных.

Статистический анализ

Если не указано иначе, все значения представлены как среднее \pm стандартная ошибка среднего (ст. ош.), полученное на основании, как минимум, двух независимых экспериментов, в рамках которых измерения выполняли трижды. Статистическую значимость оценили посредством одностороннего дисперсионного анализа с последующим *aposteriorem* множественным сравнением Даннета и для оценки статистической значимости использовали значение $p < 0,05$. Для экспериментов *in vitro* рассчитали значения IC_{50} методом нелинейной регрессии с помощью уравнения ($Y = 100 / (1 + 10^{((\text{LogEC}_{50} - X) * \text{наклон}))}$), X = логарифм дозы или концентрации, Y = нормализованный отклик (0–100%). Вычерчивание эмпирической кривой, расчет значения IC_{50} и статистические анализы выполнили в программе GraphPad Prism версии 5.04 (GraphPad Software Inc., Сан-Диего, Калифорния).

Результаты

BNO 1095 в зависимости от дозы сократил число вызванных окситоцином маточных сокращений и боль от них без эффекта седации или локомоторного дефицита

Первичную дисменорею характеризует сильная боль во время интенсивных маточных сокращений. Нерожавшим крысам в течение 1 недели ежедневно зондовым путем (перорально) вводили сухой экстракт BNO 1095 2,1–20,7 мг/кг (что превышает рекомендованную дозу, эквивалентную предназначенной человеку, в 5–50 раз соответственно, или от 5 \times до 50 \times HED) до провоцирования маточных спазмов посредством и/п инъекции окситоцина 2000 мМЕ/кг (3,33 мкг/кг) массы тела. Сразу же после инъекции окситоцина наблюдали и записали признаки маточных сокращений и боли. В частности, задержку времени до проявления сокращений, общее число сокращений (спазмы в животе, корчи) и испытанную боль (количество определили по «мимической шкале», где максимальная оценка 2 обозначает очевидную боль) сравнили между группами носителя, испытуемого препарата (BNO 1095) и препаратом сравнения (карпрофен, НПВП анальгетик).

Лечение BNO 1095 в дозировке до 20,7 мг/кг не оказало значительного влияния на задержку по времени до начала спазмов по сравнению с группами контроля носителем или компаратора – инъекции карпрофена 5 мг/кг п/к (данные не представлены). Тем не менее, прогрессивное увеличение дозы BNO 1095 (от 2,1 до 20,7 мг/кг массы тела) (рис. 1а) привело к максимальному сокращению спазмов примерно на 67% по сравнению с группой контроля носителем (среднее число спазмов \pm ст. ош.: носитель, $9,72 \pm 1,61$; 20,7 мг/кг BNO 1095: $3,23 \pm 1,16$; карпрофен: $1,77 \pm 0,99$). Этот результат значительно отличался от результата в группе контроля носителем ($p < 0,05$), и его можно было грубо сравнить с подавляющим эффектом, наблюдаемым в группе карпрофена при дозе BNO 1095 20,7 мг/кг.

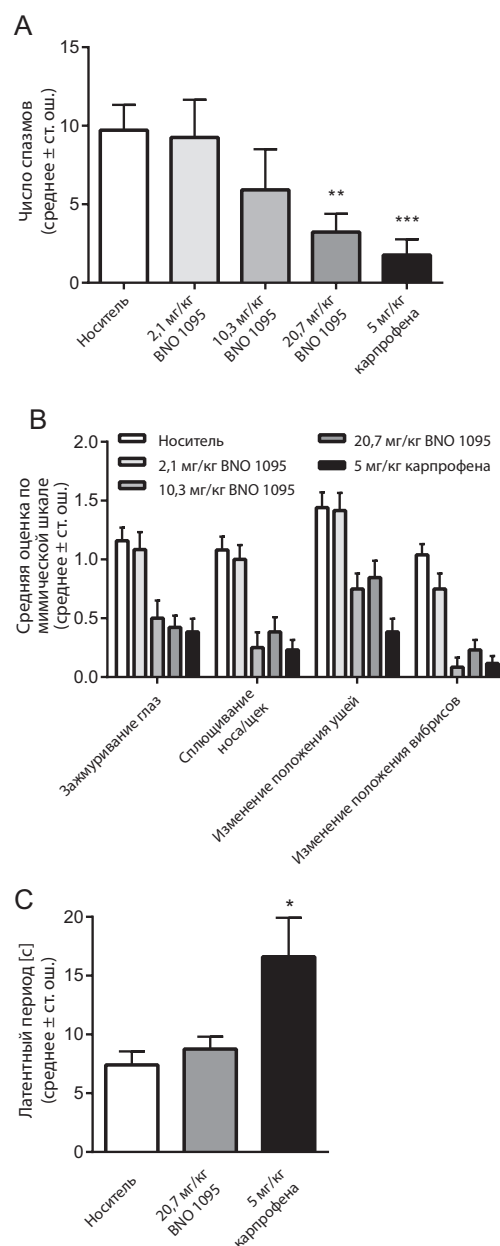


Рис. 1. Подавление сокращений посредством BNO 1095 *in vivo* у крыс модели дисменореи. Воздействие сухого экстракта *Vitex agnus-castus* BNO 1095 на (а) число спазмов в животе и (б) мимическую шкалу после и/п инъекции окситоцина. (с) Латентный период до начала теста «прогулка по приподнятой перекладине». Данные приведены как средние значения \pm ст. ош., $n=12-14$, * – $p < 0,05$, ** – $p < 0,01$, *** – $p < 0,001$

Что касается измерения испытанной боли (рис. 1б), ни одно значение из группы BNO 1095 или компаратора не достигло уровня статистической значимости по сравнению с контрольной группой, однако доза 20,7 мг/кг BNO 1095 продемонстрировала численное сокращение средних значений по мимической шкале для зажимывания глаз, сплюсывания носа/щеки и изменения положения вибриссов, достигнув уровней, аналогичных показанным в группе карпрофена. Среднее значение для изменения положения ушей не сократилось явно посредством BNO 1095 по сравнению с карпрофеном.

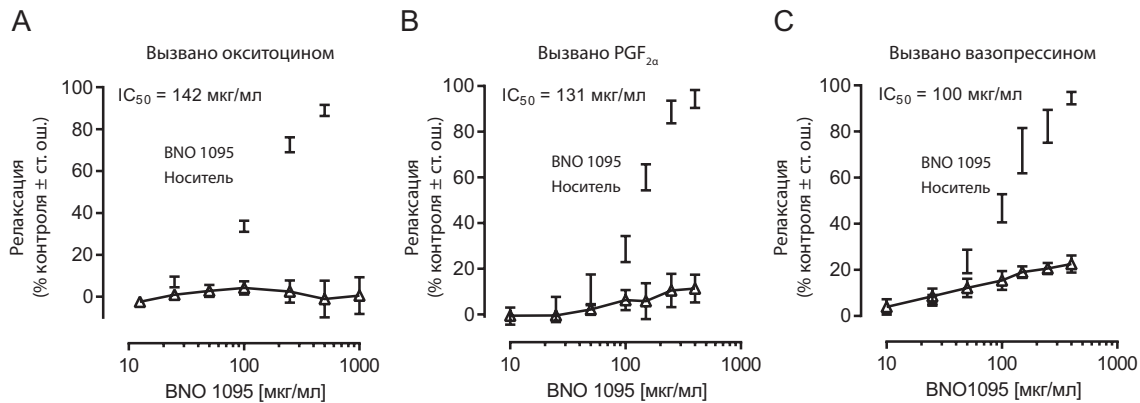


Рис. 2. Зависимое от концентрации подавление вызванного лекарственным препаратом сокращения маточных полосок крыс посредством BNO 1095. Релаксация сокращений изолированных образцов матки крысы, вызванных (а) 0,5 нМ (0,5 нг/мл) окситоцина, (б) 1 мкМ (354,5 нг/мл) $\text{PGF}_{2\alpha}$ или (с) 50 нМ (54,2 нг/мл) вазопрессина. В контроле носителем присутствовало до 0,5% этанола. Данные приведены как средние значения \pm ст. ош., $n=3$

В ходе теста «прогулка по приподнятой перекладине» (рис. 1с) животные из всех испытуемых групп проходили по перекладине нормальной походкой и продемонстрировали менее двух раз соскальзывание лап за каждое прохождение. При сравнении оценок прогулки по перекладине для крыс из группы контроля носителем, группы 20,7 мг/кг BNO 1095 и группы 5 мг/кг карпрофена констатировали, что крысы из группы BNO 1095 ($8,75 \pm 1,05$) начали проходить по перекладине в 2 раза быстрее, чем крысы из группы карпрофена ($16,62 \pm 3,32$), на основании чего предположили, что крысы из последней группы испытали больший седативный эффект, чем крысы в контрольной группе ($p < 0,05$) и группе BNO 1095. В свою очередь, оценка прогулки по перекладине для крыс из групп контроля носителем, 20,7 мг/кг BNO 1095 и 5 мг/кг карпрофена (не изображено) показала, что походка животных во всех трех группах была нормальной и практически идентичной ($7,0 \pm 0,7$, $7,0 \pm 0,6$, $6,92 \pm 0,08$ соответственно).

Полученные результаты все вместе указывают на то, что хотя у крыс, получивших 20,7 мг/кг BNO 1095, наблюдали снижение числа сокращений и уменьшение боли, что можно было грубо сравнить с воздействием 5 мг/кг карпрофена, BNO 1095 в этой дозировке не вызвал заметной седации или других нарушений координации движений.

BNO 1095 подавлял вызванные лекарственным препаратом сокращения иссеченной маточной ткани крыс и человека

Для изучения непосредственного воздействия BNO 1095 на маточные сокращения изолированные маточные полоски, взятые у нерожавших крыс, поместили в инкубаторы органов и спровоцировали сокращения гладкой мускулатуры введением 0,5 нМ (0,5 нг/мл) окситоцина (рис. 2а), 1 мкМ (354,5 нг/мл) PGF_2 (рис. 2б) или 50 нМ (54,2 нг/мл) вазопрессина (рис. 2с). В каждом случае при добавлении 10–400 мкг/мл BNO 1095 наблюдали зависимое от концентрации подавление сокращений маточных полосок с максимальным эффектом (ок. 100% подавления контроля), который значительно превосшел максимальный эффект подавления (ок. 20% подавления, рис. 2б), наблюдаемый в группе контроля носителем (макс. 0,5% этанола). После вычерчивания каждой соответствующей эмпирической кривой концентрация-эффект определили значения IC_{50} для способности BNO 1095 подавлять сокращения, вызванные окситоцином, $\text{PGF}_{2\alpha}$ и вазопрессинном, в концентрации 142 мкг/мл, 131 мкг/мл и 100 мкг/мл соответственно.

Кроме того, проанализировали воздействие BNO 1095 на изолированные полоски миометрия человека, полученные у женщин, прошедших операцию по резекции матки.

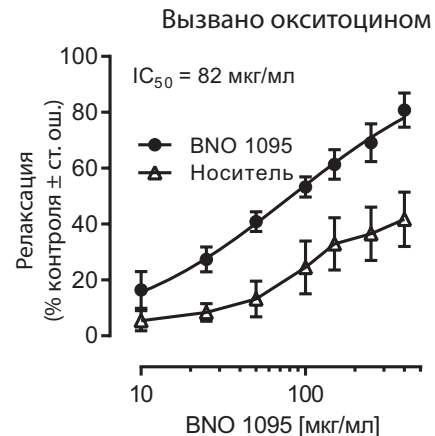


Рис. 3. Зависимое от концентрации противосудорожное воздействие BNO 1095 на маточные полоски человека. Релаксация спазмов изолированных образцов матки человека, вызванных 200 нМ (0,2 мкг/мл) окситоцина, посредством BNO 1095. В контроле носителем присутствовало до 0,5% этанола. Данные приведены как средние значения \pm ст. ош., $n=5$

Аналогично вышеописанным экспериментам кумулятивное добавление 10–400 мкг/мл BNO 1095 оказало подавляющее воздействие на периодические сокращения гладкой мускулатуры, вызванные 200 нМ (0,2 мкг/мл) окситоцина, продемонстрировав зависимость от дозы и подобранное на кривой значение IC_{50} , равное 82 мкг/мл (рис. 3). Необходимо учесть: несмотря на то что полоски миометрия получили из практически здоровых участков матки, длительное время подготовки и транспортировки в лабораторию образцов, как и для ткани крыс, могло стать причиной увеличения базального отклика у контроля носителем (до 40%) по сравнению с контрольными откликами, наблюдаемыми в экспериментах с тканью крыс.

Как и в экспериментах с тканью крыс, максимальная концентрация этанола в контроле носителем составила 0,5%.

BNO 1095 не смог значительно подавить активность очищенного фермента фосфодиэстеразы (ФДЭ)

После подтверждения потенциала BNO 1095 на *in vivo* модели с использованием крыс и в ходе *in vitro* экспериментов с иссеченной тканью мы продолжили исследовать возможные механизмы его действия. В целом ряде литературных источ-

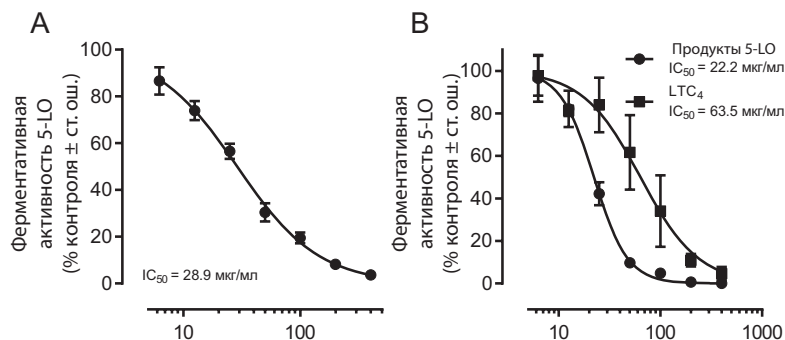


Рис. 4. Зависимое от концентрации подавление активности 5-ЛО (очищенного фермента) и формирования продукта 5-ЛО в моноцитах человека посредством BNO 1095. (а) Бесклеточное подавление фермента 5-ЛО посредством BNO 1095 с использованием очищенной рекомбинантной 5-ЛО человека. (б) Подавление образования продукта 5-ЛО (объединения LTB₄, транс-LTB₄, эпи-LTB₄ и 5-H(р)ETE) и выработки LTC₄ посредством BNO 1095 в исследовании *in vitro* на клетках (моноцитах человека). В качестве контроля носителем использовали 0,5% этанол. Данные приведены как средние значения ± ст. ош., n=3

ников высказаны предположения, что ферменты ФДЭ, ответственные за преобразование циклических АМФ (цАМФ) в аденозинтрифосфат (АТФ), могут усилить свойства внутренних молекул релаксантов, особенно у беременных. В частности, стромальные клетки эндометрия человека выделяют изоформы ФДЭ: ФДЭ4 и ФДЭ8 [37], и ФДЭ4-селективные ингибиторы, такие, как ролипрам, продемонстрировали спазмолитическое воздействие на миометрий [38, 39, 40].

Поэтому мы проанализировали экстракт BNO 1095 касательно его ингибирующего воздействия на подтипы ФДЭ: PDE4B2, PDE4D1 и PDE8A1. Однако для каждого из испытуемых подтипов ферментов BNO 1095 подавлял активность ФДЭ только в достаточно высокой концентрации, то есть 100 и 300 мкг/мл (данные не представлены), по сравнению с заявленной способностью BNO 1095 эффективно подавлять выработку лейкотриенов, цитокинов и АФК (см. ниже). Следовательно, кажется маловероятным тот факт, что BNO 1095 подавляет маточные сокращения путем снижения активности ФДЭ в миометрии небеременной женщины.

BNO 1095 эффективно подавляет синтез лейкотриенов в моноцитах человека и ингибирует активность очищенной 5-ЛО в бесклеточном количественном анализе

Лейкотриены синтезируются из арахидоновой кислоты, содержащей 5-ЛО, и представляют собой важные липидные медиаторы в воспалительном иммунном отклике, который сопровождает менструацию [13, 15, 41]. Поэтому мы исследовали воздействие экстракта на биосинтез продукта 5-ЛО в бесклеточной (очищенные ферменты) и клеточной (в моноцитах человека) моделях.

В ходе бесклеточного анализа подавления 5-ЛО BNO 1095 оказал зависимое от концентрации ингибирующее воздействие на активность очищенной 5-ЛО при значении IC₅₀ равном 28,9 мкг/мл (рис. 4а). Эти результаты подтвердили и расширили в ходе клеточного анализа, где 10–400 мкг/мл BNO 1095 подавили формирование образования продуктов 5-ЛО (LTB₄, транс-LTB₄, эпи-LTB₄ и 5-H(р)ETE) при значении IC₅₀ равном 22,2 мкг/мл, и блокировал образование LTC₄ при значении IC₅₀ равном 63,5 мкг/мл (рис. 4б).

BNO 1095 не смог значительно сократить опосредованный ЦОГ синтез простагландина в изолированных моноцитах и макрофагах человека

Мы исследовали воздействие BNO 1095 на биосинтез PGE₂ и TXB₂ в моноцитарных макрофагах человека после стимулирования провоспалительным средством ЛПС (1 мкг/мл). Добавление до 300 мкг/мл BNO 1095 к макрофагам после

активации посредством ЛПС не вызвало видимого ингибирующего воздействия на формирование опосредованного ЦОГ биосинтеза PGE₂ (ЛПС + BNO 1095: 70,0% ± 30,3 сравн. только ЛПС на 100%) и TXB₂ (ЛПС + BNO 1095: 108,4% ± 20,3 сравн. только ЛПС на 100%) (данные не представлены). Экстракт BNO 1095 (до 300 мкг/мл) также не смог в значительной степени повлиять на высвобождение PGF₂ из стимулированных ЛПС моноцитов человека (ЛПС + BNO 1095: 73,2% ± 5,4 сравн. только ЛПС: 108,0% ± 7,4) (данные не представлены). Эти результаты указывают на то, что BNO не нацелен на путь ЦОГ в каскаде арахидоновой кислоты в целых клетках.

Анализ выделения цитокинов из культивированных мононуклеарных клеток периферической крови (МКПК) человека

Цитокины являются мощными регуляторами воспаления. Анализ МКПК человека выявил эффективное подавление выработки цитокинов после введения 10–300 мкг/мл BNO 1095 за 1 ч до стимуляции 50 нг/мл ЛПС. Как показано на рис. 5, BNO 1095 оказал зависимое от доз ингибирующее воздействие на выработку IL-1β, IL-6, IL-8, TNF-α и хемокина MIP-1α (макрофагального белка воспаления-1α, или CCL3) при значениях IC₅₀, равных 20,1, 60,7, 98,4, 51,6 и 75,7 мкг/мл соответственно. Выработка основного воспалительного цитокина IL-β была подавлена при низких концентрациях в сравнении с остальными четырьмя молекулами, что представляет интерес, так как известно, что IL-1β стимулирует биосинтез PG и лейкотриена [13, 42]. Более высокие концентрации BNO 1095 должны были подавить секрецию IL-8 – хемокина, отвечающего за миграцию нейтрофилов и, предположительно, играющего важную роль в ремоделировании эндометрия во время менструации [43].

BNO 1095 сократил выработку активных форм кислорода (АФК) из изолированных макрофагов человека и продемонстрировал антиоксидантные свойства в ходе бесклеточного анализа

Доказано, что некоторые фитопрепараты обладают антиоксидантным действием и, таким образом, могут защищать клетки от повреждений, вызванных АФК. Чтобы проверить, способен ли BNO 1095 препятствовать выработке АФК, проанализировали способность макрофагов (рис. 6а) или нейтрофилов (рис. 6б) высвобождать АФК. В результате наблюдали значительное сокращение формирования АФК в клетках обоих типов после предварительной обработки BNO 1095 за 1 ч до стимуляции ФМА. Анализ на захват свободных радикалов ДФПГ показал антиоксидантное действие экстракта BNO 1095 при значении IC₅₀ равном 92,3 мкг/мл (рис. 6с).

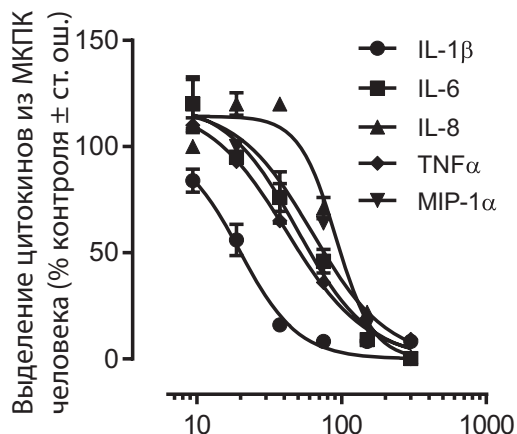


Рис. 5. Зависимое от концентрации подавление выделения воспалительных цитокинов из МКПК человека посредством BNO 1095. BNO 1095 подавляет вызванное ЛПС выделение воспалительных цитокинов из МКПК человека. Клетки предварительно обрабатывали BNO 1095 в течение 1 ч и затем стимулировали 50 нг/мл ЛПС в течение 24 ч. В качестве контроля носителем использовали 0,5% этанол. Данные приведены как средние значения \pm ст. ош., $p=2$

Дискуссия

Уменьшение сокращений матки и уменьшение испытываемой боли посредством BNO 1095

Как в модели человека, так и в модели крысы маточные сокращения могут быть вызваны окситоцином, вазопрессинном или $\text{PGF}_{2\alpha}$ [44, 45], хотя физиологическая релевантность каждого лиганда в большой мере зависит от состояния имплантации (например, беременна женщина или нет) и периодического положения в цикле беременности или менструальном/эстральном цикле. Другие молекулы также важны в процессе модуляции и начала менструации, прежде всего, прогестерон и эстроген [4, 6], а также PGE_2 [3]. Так как единая модель в основе первичной дисменореи отсутствует, клиническое использование НПВП и оральных контрацептивов при лечении менструальной боли [46, 47] и ПИС [2] подразумевает применение этих молекул в указанных состояниях.

В нашей модели дисменореи *in vivo* с использованием животных крысам вводили эстрадиолбензоат один раз в день по 10 мг/кг массы тела, чтобы спровоцировать эндометриальную гиперплазию как предпосылку к вызванным окситоцином дисменорейным маточным сокращениям. Важно отметить, что эстрадиол доказано вызывает выделение пролактина [48]. Bigazzi с соавторами [49] указывает, что пролактин человека увеличил частоту и амплитуду спонтанных сокращений матки у крыс. Это противоречит отчету Lessing с соавторами [50], демонстрирующему, что пролактин крыс не оказывает значительного влияния на миометрий у крыс, указывая на видовую специфичность пролактина. Таким образом, потенциальным эффектом эндогенного пролактина в этой модели можно пренебречь.

В нашей модели дисменореи BNO 1095 уменьшил число вызванных окситоцином маточных сокращений и оценку боли, измеренной по мимической шкале крыс. Дополнительные доказательства спазмолитического действия BNO 1095 получили в ходе экспериментов *in vitro* с использованием полосок маточной ткани человека или крыс, где BNO 1095 оказал зависимое от доз ингибирующее воздействие на сокращения, вызванные окситоцином, вазопрессинном или 2α . Эти данные подкрепляются результатами исследования, проведенного Afifi с соавторами, которые показали, что изоориентин (флавоноид, обнаруженный в экстракте целых плодов VAC (BNO 1095)) [26] оказывает зависимое от доз ингибирующее воздействие на сокращения матки крыс и морских свинок *in vitro* [22]. Противосудорожное воздействие можно отнести к благоприятному эффекту BNO 1095 при облегчении боли, вызванной менструальными спазмами.

Наши результаты также дополняются данными различных исследований *in vitro*, указывающими на нейроэндокринный механизм действия экстрактов BNO 1095. В частности, препараты из экстракта BNO 1095 продемонстрировали специфическое связывание с дофаминовым рецептором D2 [27, 28], который, таким образом, подавляет выделение пролактина из гипофиза и системный гормональный каскад, единственно ответственный за широкий спектр менструальных симптомов у женщин во время ПМС.

Следовательно, BNO 1095 оказывает не только системное, но и локальное воздействие на матку при контроле биологических процессов, активных в период менструации.

Снижение числа провоспалительных сигнальных молекул посредством BNO 1095

В настоящее время трудно определить, какие молекулы и процессы относятся к первичной дисменорее, а какие – к нормальному менструальному циклу, так как дисменорея,

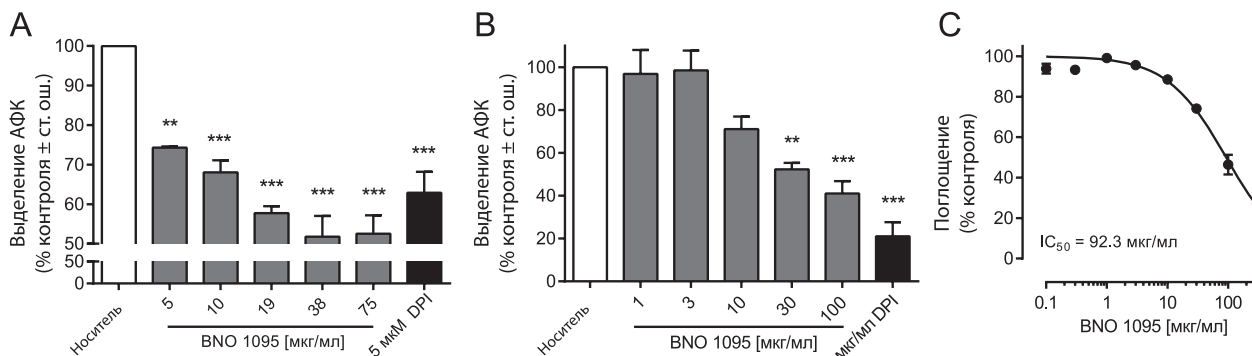


Рис. 6. Анализ воздействия BNO 1095 на формирование клеточного АФК и поглощающую способность АФК. Влияние BNO 1095 на клеточное формирование АФК в 100 нМ (1 мкг/мл) ФМА-активированных (а) макрофагов и (б) нейтрофилов человека. (с) Антиоксидантное действие BNO 1095 в бесклеточном колориметрическом анализе. DPI (эталонное соединение), 5 мМ (1,4 мкг/мл). В контроле носителем присутствовало 0,5% этанола. Данные приведены как средние значения \pm ст. ош., $p = 3$. * – $p < 0,05$, ** – $p < 0,01$, *** – $p < 0,001$

скорее, является «усилением» обычных естественных менструальных процессов в организме. Однако наряду с увеличением интенсивности маточных сокращений стало ясно, что провоспалительные молекулы и воспалительные клетки также играют роль в отслоении эндометрия и участвуют в удалении эндометриального слоя при отсутствии беременности. И хотя это состояние далеко от «состояния заболевания», подобный воспалительный процесс при участии лейкоцитов в поздней секреторной фазе [5] может, к сожалению, повысить болевую чувствительность и/или интенсивность маточных сокращений посредством взаимосвязанных механизмов обратной связи у пациентов с первичной дисменореей.

В настоящем исследовании мы использовали сочетание *in vitro* клеточного (в основном состоящего из моноцитов, нейтрофилов и макрофагов человека) и бесклеточного (ферментного, колориметрического) анализов, чтобы продемонстрировать ингибиторное воздействие BNO 1095 на провоспалительные и усиливающие боль лейкотриены, цитокины/хемокины и АФК. В свете роста доказательной базы о роли медиаторов воспаления в воздействии на иммунный ответ, вызывающий отслоение эндометрия во время менструации [3, 4, 6, 13, 43, 51], способность BNO 1095 эффективно подавлять выделение таких медиаторов воспаления может объяснить благоприятный эффект данного растительного экстракта при лечении первичной дисменореи.

Предполагается, что лейкотриены повышают болевую чувствительность в матке [1, 4, 13, 14, 41] и вызывают маточные сокращения [15]. К тому же у женщин с первичной дисменореей в крови обнаружили повышенные уровни циркулирующих LTC₄ и LTD₄ [13, 14], и, следовательно, подавление маточных сокращений посредством снижения числа этих цистеинил-лейкотриенов представляет собой достоверный молекулярный механизм действия BNO 1095, что наблюдали в ходе экспериментов на крысах *in vivo*. Интересно заметить, что наше исследование ЦОГ-1/2-опосредованной ветви арахидоновой кислоты подтверждает гипотезу о том, BNO 1095 не оказывает значительного ингибирующего воздействия на выделение PGE₂, PGF_{2α} или TXB₂ в клетках, ассоциированных с повышенным мигрирующим/воспалительным маточным ответом во время менструации [3, 4, 5, 6].

В конце концов, наши результаты предполагают, что антиоксидантные компоненты BNO 1095 могут уменьшать боль, поглощая АФК, которые увеличивают выработку PGF_{2α}, хемокинов и провоспалительных цитокинов во время менструации. В частности, АФК в сочетании с медь-цинк супероксиддисмутазой (Cu/Zn-SOD) [4, 10] и NF-κB предположительно служат важными средствами передачи сигналов между выделением эстрогена и прогестерона и отслоением эндометрия посредством стимуляции выражения ЦОГ-2 и выделения PGF_{2α} [11].

О противовоспалительных и антиоксидантных свойствах экстрактов VAC и ряда отдельных ингредиентов VAC сообщали и ранее [25, 52, 53]. Например, Choudary с соавторами продемонстрировал способность кастинина подавлять фермент LO *in vitro* [54], а флавоноид витексин подавлял выработку провоспалительных цитокинов и вызванную воспалением боль [23] во всех экспериментальных моделях вос-

паления *in vivo*. Таким образом, такое широкое противовоспалительное и антиоксидантное воздействие, описанное для экстрактов VAC и его ингредиентов, может способствовать благоприятному воздействию экстрактов VAC при устранении ПМС и болезненных менструальных симптомов.

Заключение

Наши данные *in vivo*, полученные в экспериментальной модели дисменореи, и результаты исследований *in vitro* с использованием изолированных образцов матки крыс и человека раскрыли значительную спазмолитическую способность BNO 1095 посредством локального воздействия, которая дополняет его ранее известную способность к нейроэндокринному подавлению выработки пролактина.

Кроме того, BNO 1095 показал эффективное противовоспалительное действие *in vitro*, подавив биосинтез лейкотриенов (но не простагландина), выделение цитокинов и выработку АФК из изолированных лейкоцитов человека. Способность BNO 1095 подавлять выделение этих провоспалительных молекул из амебоцитов/воспалительных клеток дополняет спазмолитический эффект экстракта и подтверждает благоприятное воздействие, описанное для BNO 1095, при лечении нарушений менструального цикла.

Заявления

Благодарности

Мы благодарим проф. д-ра Marietta Kaszkin-Bettag и д-ра Sean O'Shea за их вклад в подготовку данной рукописи и ценные дискуссии.

Вклад авторов

JR внес существенный вклад в создание и интерпретацию данных, а также участвовал в составлении рукописи. JR внес существенный вклад в сбор данных, а также участвовал в критическом редактировании рукописи.

AA участвовал в создании и критическом редактировании рукописи.

GK курировал исследование и внес существенный вклад в создание и интерпретацию данных, а также участвовал в критическом редактировании рукописи.

Все авторы прочли и подтвердили итоговую рукопись.

Столкновение интересов

J. Röhl, A. Ammendola и G. Künstle являются сотрудниками компании «Бионорика СЕ», Германия. О. Werz получил субсидирование от компании «Бионорика СЕ», Германия. Авторы заявляют об отсутствии дополнительного столкновения интересов.

Открытый доступ

Статья публикуется в соответствии с правилами Международной лицензии Creative Commons Attribution 4.0 (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>), которые предусматривают неограниченное использование, распространение и воспроизведение на любом носителе при условии указания автора (авторов) и источника, а также ссылки на лицензию Creative Commons и отдельного указания о внесенных изменениях.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Dawood MY. Primary dysmenorrhea: advances in pathogenesis and management. *Obstet Gynecol.* 2006; 108(2): 428-41.
2. Dickerson LM, Mazyck PJ, Hunter MH. Premenstrual syndrome. *Am Fam Physician.* 2003;67(8):1743-52. PubMed- Google Scholar
3. Maybin JA, Critchley HO, Jabbour HN. Inflammatory pathways in endometrial disorders. *Mol Cell Endocrinol.* 2011;335(1):42-51.
4. Evans J, Salamonsen LA. Inflammation, leukocytes and menstruation. *Rev Endocr Metab Disord.* 2012;13(4):277-88.
5. Finn CA. Implantation, menstruation and inflammation. *Biol Rev Camb Philos Soc.* 1986;61(4):313-28.
6. Salamonsen LA, Woolley DE. Menstruation: induction by matrix metallopro-

- teases and inflammatory cells. *J Reprod Immunol.* 1999;44(1-2):1-27.
7. Lundstrom V. The myometrial response to intra-uterine administration of PGF_{2α} and PGE₂ in dysmenorrheic women. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 1977;56(3):167-72.
8. Ben-Jonathan N, Hnasko R. Dopamine as a prolactin (PRL) inhibitor. *Endocr Rev.* 2001;22(6):724-63.
9. Durain D. Primary dysmenorrhea: assessment and management update. *J Midwifery Womens Health.* 2004; 49(6): 520-8.
10. Sugino N, Karube-Harada A, Kashi-da S, Takiguchi S, Kato H. Differential regulation of copper-zinc superoxide dismutase and manganese superoxide dismutase by progesterone withdrawal in human endometrial stromal cells. *Mol Hum Reprod.* 2002;8(1):68-74.

11. Sugino N, Karube-Harada A, Taketani T, Sakata A, Nakamura Y. Withdrawal of ovarian steroids stimulates prostaglandin F2alpha production through nuclear factor-kappaB activation via oxygen radicals in human endometrial stromal cells: potential relevance to menstruation. *J Reprod Dev.* 2004;50(2):215-25.
12. King AE, Critchley HO. Oestrogen and progesterone regulation of inflammatory processes in the human endometrium. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2010;120(2-3):116-26.
13. Abu JI, Konje JC. Leukotrienes in gynaecology: the hypothetical value of anti-leukotriene therapy in dysmenorrhoea and endometriosis. *Hum Reprod Update.* 2000;6(2):200-5.
14. Nigam S, Benedetto C, Zonca M, Leo-Rossberg I, Lubbert H, Hammerstein J. Increased concentrations of eicosanoids and platelet-activating factor in menstrual blood from women with primary dysmenorrhea. *Eicosanoids.* 1991;4(3):137-41.
15. Carraher R, Hahn DW, Ritchie DM, McGuire JL. Involvement of lipoxygenase products in myometrial contractions. *Prostaglandins.* 1983;26(1):23-32.
16. Allensbach IFD. *Naturheilmittel 2010 - Ergebnisse einer bevölkerungsrepräsentativen Befragung* (article in German). 2010; http://www.ifd-allensbach.de/uploads/tx_studies/7528_Naturheilmittel_2010.pdf. Accessed 25 Mar 2016.
17. EMA, (HMPC) CoHMP Community herbal monograph on Vitex agnus-castus L., fructus. EMA/HMPC/144006/2009. 2010. Google Scholar
18. Berger D, Schaffner W, Schrader E, Meier B, Brattstrom A. Efficacy of Vitex agnus castus L. extract Ze 440 in patients with pre-menstrual syndrome (PMS). *Arch Gynecol Obstet.* 2000;264(3):150-3.
19. Carmichael AR. Can Vitex Agnus Castus be Used for the Treatment of Mastalgia? What is the Current Evidence? *Evid Based Complement Alternat Med.* 2008;5(3):247-50.
20. Schellenberg R. Treatment for the premenstrual syndrome with agnus castus fruit extract: prospective, randomised, placebo controlled study. *BMJ.* 2001;322(7279):134-7.
21. Halaska M, Beles P, Gorkow C, Sieder C. Treatment of cyclical mastalgia with a solution containing a Vitex agnus castus extract: results of a placebo-controlled double-blind study. *Breast.* 1999;8(4):175-81.
22. Afifi FU, Khalil E, Abdalla S. Effect of isoorientin isolated from *Arum palaestinum* on uterine smooth muscle of rats and guinea pigs. *J Ethnopharmacol.* 1999;65(2):173-7.
23. Borghi SM, Carvalho TT, Staurengo-Ferrari L, Hohmann MS, Pinge-Filho P, Casagrande R, et al. Vitexin inhibits inflammatory pain in mice by targeting TRPV1, oxidative stress, and cytokines. *J Nat Prod.* 2013;76(6):1141-9.
24. EMA, (HMPC) CoHMP. Assessment report on Vitex agnus-castus L., fructus. EMA/HMPC/144003/2009. 2010. Google Scholar
25. Hajdu Z, Hohmann J, Forgo P, Martinek T, Dervarics M, Zupko I, et al. Diterpenoids and flavonoids from the fruits of *Vitex agnus-castus* and antioxidant activity of the fruit extracts and their constituents. *Phytother Res.* 2007;21:4. View Article Google Scholar
26. Hogner C, Sturm S, Seger C, Stuppner H. Development and validation of a rapid ultra-high performance liquid chromatography diode array detector method for Vitex agnus-castus. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci.* 2013;927:181-90.
27. Jarry H, Leonhardt S, Gorkow C, Wuttke W. In vitro prolactin but not LH and FSH release is inhibited by compounds in extracts of *Agnus castus*: direct evidence for a dopaminergic principle by the dopamine receptor assay. *Exp Clin Endocrinol.* 1994;102:6. View Article Google Scholar
28. Meier B, Berger D, Hoberg E, Sticher O, Schaffner W. Pharmacological activities of Vitex agnus-castus extracts in vitro. *Phytomedicine.* 2000;7(5):373-81.
29. Sliutz G, Speiser P, Schultz AM, Spona J, Zeillinger R. *Agnus castus* extracts inhibit prolactin secretion of rat pituitary cells. *Horm Metab Res.* 1993;25(5):253-5.
30. Wuttke W, Jarry H, Christoffel V, Spengler B, Seidlova-Wuttke D. Chaste tree (*Vitex agnus-castus*)--pharmacology and clinical indications. *Phytomedicine.* 2003;10(4):348-57.
31. Winterhoff H. Die Hemmung der Laktation bei Ratten als indirekter Beweis für die Senkung von Prolaktin durch *Agnus castus* (article in German). *Zeitschrift für Phytotherapie (Sonderdruck).* 1991;12(6):175-9. Google Scholar
32. Sotocinal SG, Sorge RE, Zaloum A, Tuttle AH, Martin LJ, Wieskopf JS, et al. The Rat Grimace Scale: a partially automated method for quantifying pain in the laboratory rat via facial expressions. *Mol Pain.* 2011;7:55.
33. Goldstein LB, Davis JN. Beam-walking in rats: studies towards developing an animal model of functional recovery after brain injury. *J Neurosci Methods.* 1990;31(2):101-7.
34. Flierl MA, Stahel PF, Beauchamp KM, Morgan SJ, Smith WR, Shohami E. Mouse closed head injury model induced by a weight-drop device. *Nat Protoc.* 2009;4(9):1328-37.
35. Fischer L, Szellas D, Radmark O, Steinhilber D, Werz O. Phosphorylation- and stimulus-dependent inhibition of cellular 5-lipoxygenase activity by nonredox-type inhibitors. *FASEB J.* 2003;17(8):949-51.
36. Werz O, Burkert E, Samuelsson B, Radmark O, Steinhilber D. Activation of 5-lipoxygenase by cell stress is calcium independent in human polymorphonuclear leukocytes. *Blood.* 2002;99(3):1044-52.
37. Bartsch O, Bartlick B, Ivell R. Phosphodiesterase 4 inhibition synergizes with relaxin signaling to promote decidualization of human endometrial stromal cells. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004;89(1):324-34.
38. Franova S, Janicek F, Visnovsky J, Dokus K, Zubor P, Sutovska M, et al. Utero-relaxant effect of PDE4-selective inhibitor alone and in simultaneous administration with beta2-mimetic on oxytocin-induced contractions in pregnant myometrium. *J Obstet Gynaecol Res.* 2009;35(1):20-5.
39. Mehats C, Tanguy G, Dallot E, Cabrol D, Ferre F, Leroy MJ. Is up-regulation of phosphodiesterase 4 activity by PGE2 involved in the desensitization of beta-mimetics in late pregnancy human myometrium? *J Clin Endocrinol Metab.* 2001;86(11):5358-65.
40. Oger S, Mehats C, Barnette MS, Ferre F, Cabrol D, Leroy MJ. Anti-inflammatory and utero-relaxant effects in human myometrium of new generation phosphodiesterase 4 inhibitors. *Biol Reprod.* 2004;70(2):458-64.
41. Bieglmayer C, Hofer G, Kainz C, Reinthaller A, Kopp B, Janisch H. Concentrations of various arachidonic acid metabolites in menstrual fluid are associated with menstrual pain and are influenced by hormonal contraceptives. *Gynecol Endocrinol.* 1995;9(4):307-12.
42. Clark K, Myatt L. Prostaglandins and the Reproductive Cycle. *Glob libr women's med.* 2008;doi: 10.3843/GLOWM.10314.
43. Kelly RW, Illingworth P, Baldie G, Leask R, Brouwer S, Calder AA. Progesterone control of interleukin-8 production in endometrium and chorio-decidual cells underlines the role of the neutrophil in menstruation and parturition. *Hum Reprod.* 1994;9(2):253-8.
44. Akerlund M. Vasopressin and oxytocin in normal reproduction and in the pathophysiology of preterm labour and primary dysmenorrhoea. Development of receptor antagonists for therapeutic use in these conditions. *Rocz Akad Med Bialymst.* 2004;49:18-21.
45. Chan WY. Relationship between the uterotonic action of oxytocin and prostaglandins: oxytocin action and release of PG-activity in isolated nonpregnant and pregnant rat uteri. *Biol Reprod.* 1977;17(4):541-8.
46. Calis K, Eroglu M, Popat V, Kalantaridou S, Dang D, Casey F, et al. Dysmenorrhea. *Medscape.* 2015; <http://emedicine.medscape.com/article/253812-overview>. Accessed 25 Mar 2016.
47. Stoppler M, Shield W. Menstrual Cramps (Dysmenorrhea). *MedicineNetcom.* 2015; http://www.medicinenet.com/menstrual_cramps/article.htm. Accessed 25 Mar 2016.
48. Ignacak A, Kasztelnik M, Sliwa T, Korbut RA, Rajda K, Guzik TJ. Prolactin not only lactotrophin. A "new" view of the "old" hormone. *J Physiol Pharmacol.* 2012;63(5):435-43.
49. Bigazzi M, Nardi E. Prolactin and relaxin: antagonism on the spontaneous motility of the uterus. *J Clin Endocrinol Metab.* 1981;53(3):665-7.
50. Lessing JB, Brenner SH, Weiss G. Effect of prolactin and relaxin on in vitro rat uterine contractions and prolactin interaction with relaxin. *Obstet Gynecol.* 1984;64(1):97-100.
51. Critchley HO, Jones RL, Lea RG, Drudy TA, Kelly RW, Williams AR, et al. Role of inflammatory mediators in human endometrium during progesterone withdrawal and early pregnancy. *J Clin Endocrinol Metab.* 1999;84(1):240-8.
52. Saglam H, Pabuccuoglu A, Kivcak B. Antioxidant activity of Vitex agnus-castus L. extracts. *Phytother Res.* 2007;21:11. View Article Google Scholar
53. Sarikurkcu C, Arisoy K, Tepe B, Cakir A, Abali G, Mete E. Studies on the antioxidant activity of essential oil and different solvent extracts of *Vitex agnus-castus* L. fruits from Turkey. *Food Chem Toxicol.* 2009;47(10):2479-83.
54. Choudhary MI, Azizuddin C, Jilil S, Nawaz SA, Khan KM, Tareen RB, et al. Anti-inflammatory and lipoxygenase inhibitory compounds from *Vitex agnus-castus*. *Phytother Res.* 2009;23(9):1336-9.

Полиморфизмы генов системы гемостаза у женщин с привычным невынашиванием беременности

Ю.П. Вдовиченко¹, Н.А. Фирсова², К.Г. Хажиленко²

¹Национальная медицинская академия последипломного образования имени П.Л. Шупика, г. Киев

²Медицинский центр «Исида-IVF», г. Киев

Цель исследования: оценка распространенности полиморфизмов генов системы гемостаза и фолатного цикла у пациенток с привычным невынашиванием беременности в анамнезе.

Материалы и методы. Проведено обследование 125 женщин с привычным невынашиванием беременности, которые вошли в I, основную, группу. Критериями включения пациенток в исследование были наличие двух и более потерь беременности в анамнезе в сроке до 22 нед. Критериями исключения явились анатомические, эндокринные, инфекционные, иммунологические, социальные причины невынашивания беременности, а также наличие доброкачественных опухолей матки и антифосфолипидного синдрома. Во II группу (контрольную) вошли 40 соматически здоровых женщин, без репродуктивных потерь и имеющих в анамнезе хотя бы одну физиологическую беременность.

Всем женщинам было проведено молекулярно-генетическое исследование 8 генов системы гемостаза и 4 генов фолатного цикла методом мультиплексной аллель-специфичной полимеразной цепной реакции в режиме реального времени.

Результаты. В результате проведенного анализа у женщин с привычным невынашиванием беременности статистически значимо чаще выявляли: гомозиготный полиморфизм для гена FGB 455G>A, ITGA2 (α_2 -интегрин) C807T, как гомо-, так и гетерозиготная формы, гомозиготный полиморфизм ITGB3, PAI-1 675 5G>4G – гомо- и гетерозиготная формы, а также полиморфизмы генов MTHFR 677C>T и MTHFR 1298A>C.

Была подтверждена статистически значимая связь полиморфизмов ITGA2 807C>T и PAI-1 675 5G>4G с более чем в шесть и семь раз повышенными шансами развития привычного невынашивания беременности ($p=0,0002$ и $0,0001$ соответственно). Носительство мутантной аллели гена FGB 455G>A было ассоциировано с повышением шансов репродуктивных потерь в 3,6 раза. Мультигенные формы тромбофилии были выявлены у 109 (87,2%) женщин основной группы, что в 3,5 раза превышало соответствующие показатели в контрольной группе – 10 (25,0%); $p<0,05$.

Заключение. Для предотвращения повторных репродуктивных потерь у пациенток с невынашиванием беременности в анамнезе, при исключении иных причин, необходимо проводить обследование на наличие полиморфизмов генов свертывающей системы и фолатного цикла. Выявление носительства мутантных аллелей у пациенток с невынашиванием беременности поможет правильно провести исследование активности определенных звеньев системы гемостаза, адекватно подобрать терапию и реализовать репродуктивную функцию женщины.

Ключевые слова: привычное невынашивание беременности, полиморфизм генов системы гемостаза, фолатного цикла.

Polymorphisms of hemostasis system genes in women with habitual miscarriage

Yu.P. Vdovychenko, N.O. Firsova, K.H. Khazhlyenko

The objective: to evaluate the prevalence of hemostasis and folate cycle gene polymorphisms in patients with a history of miscarriage.

Materials and methods. A survey was conducted of 125 women with habitual miscarriage who were in the first, main, group. The criteria for inclusion of patients in the study were the presence of two or more pregnancy losses in the anamnesis up to 22 weeks. The exclusion criteria were anatomical, endocrine, infectious, immunological, social causes of miscarriage, and the presence of benign uterine tumors and antiphospholipid syndrome. Group II (control) included 40 somatically healthy women, without reproductive losses, with a history of at least one physiological pregnancy.

All women underwent a molecular genetic study of 8 hemostatic system genes and 4 folate cycle genes by a multiplex allele-specific polymerase chain reaction in real time.

Results. As a result of the analysis in women with habitual miscarriage, statistically significantly more often revealed: homozygous polymorphism for the gene FGB 455G>A, ITGA2 (α_2 -integrin) C807T, both homo- and heterozygous forms, homozygous polymorphism 5GG75GG7575G>4G – homo- and heterozygous forms, as well as polymorphism of MTHFR 677C>T and MTHFR 1298A>C genes.

A statistically significant association of ITGA2 807C>T and PAI-1 675 5G>4G polymorphisms was confirmed with more than six and sevenfold increased odds of habitual miscarriage ($p=0.0002$ and 0.0001 , respectively). Carrying the mutant allele of the FGB 455G>A gene was associated with a 3.6-fold increase in the chances of reproductive loss. Multigenic forms of thrombophilia were detected in 109 (87.2%) women of the main group, which was 3.5 times higher than the corresponding indicators in the control group – 10 (25.0%); $p<0.05$.

Conclusion. In order to prevent recurrent reproductive losses in patients with a history of pregnancy miscarriage, with the exception of other causes, it is necessary to carry out an examination for the presence of clotting and folate cycle polymorphisms. Detection of the carrier of mutant alleles in patients with pregnancy miscarriage will help to properly study the activity of certain parts of the hemostasis system, to adequately select therapy and to realize the reproductive function of a woman.

Key words: habitual miscarriage, pregnancy polymorphism of hemostasis genes, folate cycle.

Поліморфізми генів системи гемостазу у жінок зі звичним невиношуванням вагітності

Ю.П. Вдовиченко, Н.О. Фірсова, К.Г. Хажиленко

Мета дослідження: оцінювання поширеності поліморфізмів генів системи гемостазу і фолатного циклу у пацієнток зі звичним невиношуванням вагітності в анамнезі.

Матеріали та методи. Проведено обстеження 125 жінок зі звичним невиношуванням вагітності, які увійшли у I, основну, групу. Критеріями включення пацієнток у дослідження були наявність двох і більше втрат вагітності в анамнезі у терміні до 22 тиж. Критеріями виключення були анатомічні, ендокринні, інфекційні, імунологічні, соціальні причини невиношування вагітності, а також наявність доброякісних пухлин матки і антифосфоліпідного синдрому. У II групу (контрольну) увійшли 40 соматично здорових жінок, без репродуктивних втрат, які мали в анамнезі хоча б одну фізіологічну вагітність.

Усім жінкам було проведено молекулярно-генетичне дослідження 8 генів системи гемостазу і 4 генів фолатного циклу методом мультиплексної алей-специфічної полімеразної ланцюгової реакції у режимі реального часу.

Результати. У результаті проведеного аналізу у жінок зі звичним невиношуванням вагітності статистично значущо частіше виявлялися: гомозиготний поліморфізм для гена FGB 455G>A, ITGA2 (α_2 -інтегрин) C807T, як гомо-, так і гетерозиготна форми, гомозиготний поліморфізм ITGB3, PAI-1 675 5G>4G – гомо- і гетерозиготна форми, а також поліморфізм генів MTHFR 677C>T і MTHFR 1298A>C. Був підтверджений статистично значущий зв'язок поліморфізмів ITGA2 807C>T і PAI-1 675 5G>4G з більш ніж у шість і сім разів підвищеними шансами розвитку звичного невиношування вагітності ($p=0,0002$ і $0,0001$ відповідно). Носійство мутантного алеля гена FGB 455G>A було асоційоване з підвищенням шансів репродуктивних втрат у 3,6 разу. Мультигенні форми тромбофілії були виявлені у 109 (87,2%) жінок основної групи, що у 3,5 разу перевищувало відповідні показники в контрольній групі – 10 (25,0%); $p<0,05$.

Заключення. Для запобігання повторних репродуктивних втрат у пацієнток з невиношуванням вагітності в анамнезі, при виключенні інших причин, необхідно проводити обстеження на наявність поліморфізмів генів згортання і фолатного циклу. Виявлення носійства мутантних алелів у пацієнток з невиношуванням вагітності допоможе правильно провести дослідження активності певних ланок системи гемостазу, адекватно підібрати терапію і реалізувати репродуктивну функцію жінки.

Ключові слова: звичне невиношування вагітності, поліморфізм генів системи гемостазу, фолатного циклу.

Проблема нарушения репродуктивной функции человека остается крайне актуальной, несмотря на значительные достижения широкомасштабных исследований и наличие современных методов, восстанавливающих фертильность [1, 2, 4].

Согласно общепринятой терминологии, невынашивание беременности – это самопроизвольное прерывание беременности от момента ее возникновения до 37 нед гестации. Частота невынашивания беременности в Украине составляет 15–23% всех желанных беременностей и не имеет тенденции к снижению [1]. Доля привычного выкидыша в структуре невынашивания беременности составляет от 5 до 20% [1]. Известно, что риск потери беременности возрастает с каждым последующим эпизодом самопроизвольного выкидыша: после первого составляет 13–17%, после двух самопроизвольных выкидышей увеличивается более чем вдвое, достигая 36–38%, а для женщин, страдающих привычным невынашиванием, находится на уровне 40–45% после третьего самопроизвольного прерывания [1, 2, 6, 5, 8].

Причины самопроизвольного прерывания беременности настолько разнообразны, что до сих пор существуют затруднения с созданием единой классификации [3, 4, 8, 10]. В структуре привычных потерь беременности выделяют генетические, анатомические, эндокринные, иммунологические, инфекционные и тромбофилические факторы [10, 11].

В последние годы внимание исследователей обращено к проблеме наследственной тромбофилии как компоненту цепи патологических процессов, ведущей к невынашиванию беременности [2, 3, 5, 7, 9, 1, 16]. Сегодня нет единого взгляда на место генетически детерминированной тромбофилии в развитии акушерских осложнений [9, 12, 15, 16]. Результаты исследований роли наследственной тромбофилии в проблеме привычного невынашивания беременности (ПНВ) крайне противоречивы. Эти противоречия могут являться следствием популяционной специфичности или некорректного выбора обследуемых, малым объемом исследований, отсутствием учета так называемых ген-генных взаимодействий – неблагоприятных сочетаний аллельных вариантов разных генов [10, 12, 14]. Кроме того, необходимо учитывать тот факт, что носительство полиморфных вариантов разных генов вносит неодинаковый вклад в формирование осложнений беременности, отличающийся как по направленности действия (протективное или негативное), так и по его выраженности. Соответственно при оценке риска развития осложнений беременности необходимо включать в анализ гены, имеющие разнонаправленный эффект (как промоторный, так и протективный) и учитывать функциональную значимость (направление действия, степень его проявления) каждой из аллелей исследуемых генов [5, 7, 8].

Большинство видов тромбофилий, в том числе и наследственных, характеризуются повышением свертываемости крови, то есть гиперкоагуляционным состоянием. Формирование плодно-плацентарного комплекса, во многом за-

висимое от состояния микрокровотока в сосудах эндо- и миометрия, может нарушаться в случаях его хронической недостаточности, то есть образования микротромбов за счет дисфункции эндотелия, усиления коагуляционных и снижения антикоагулянтных свойств крови («сосудистое отторжение эмбриона») [1, 5, 9, 10, 13]. Очевиден возможный вклад в этот процесс различных полиморфизмов генов, кодирующих факторы свертывающей системы крови. Поэтому в данном исследовании осуществлена попытка оценить роль генетических причин активации системы гемостазу в возникновении привычного невынашивания беременности.

Цель исследования: оценка распространенности полиморфизмов генов системы гемостазу и фолатного цикла у пациенток с привычным невынашиванием беременности в анамнезе.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведено обследование 125 женщин с привычным невынашиванием беременности, которые находились на учете в центре лечения невынашивания беременности МЦ «Исида-IVF» и вошли в I, основную, группу. Критериями включения пациенток в исследование были наличие двух и более потерь беременности в анамнезе в сроке до 22 нед. Все пациентки обследованы согласно Приказу МЗ Украины № 624 от 03.11.2008 г. и у них были исключены анатомические, эндокринные, инфекционные, иммунологические, социальные причины невынашивания беременности. Наличие доброкачественных опухолей матки и антифосфолипидного синдрома также явилось критерием исключения.

Во II группу (контрольную) вошли 40 соматически здоровых женщин, без репродуктивных потерь и имеющих в анамнезе хотя бы одну физиологическую беременность, завершившуюся рождением здорового доношенного ребенка.

Все женщины, включенные в исследование, прошли анкетирование по разработанному нами алгоритму, что позволило провести учет клинико-анамнестических данных и отягощенного личного и/или семейного тромботического анамнеза.

С целью выявления генетических маркеров проведено генотипирование восьми полиморфизмов генов системы гемостазу: F2 20210G>A (протромбин), F5 1691G>A (мутация Лейдена), F7 10976G>A (проакцелерин), F13 G>T (фибриназа), FGB 455G>A (β -цепь фибриногена), ITGA2 (α_2 -интегрин) 807C>T, ITGB3 (гликопротеин III A) 1565T>C, PAI-1 (ингибитор активатора плазминогена-1) – 675 5G>4G. А также четырех полиморфизмов генов фолатного цикла: MTHFR (5,10-метилентетрагидрофолатредуктаза) 677C>T, MTHFR (5,10-метилентетрагидрофолатредуктаза) 1298A>C, MTR (витамин B₁₂-зависимая метионинсинтаза) 2756A>G, MTRR (метионинсинтаза-редуктаза) 66A>G.

Для проведения молекулярно-генетического исследования были использованы образцы периферической крови пациенток. Исследование проводили с использованием микро-

Структура полиморфизмов генов системы гемостаза, n (%)

| Генетические полиморфизмы | Аллель | I группа, n=125 | II группа, n=40 | p |
|------------------------------------------------------------|--------|-----------------|-----------------|--------|
| F2 20210G>A | AA | 0 | 0 | - |
| | GA | 4 (3,2) | 0 | 0,2521 |
| F5 1691G>A (мутация Лейдена) | AA | 0 | 0 | - |
| | GA | 8 (6,4) | 1 (2,5) | 0,3116 |
| F7 10976G>A | AA | 3 (2,4) | 1 (2,5) | 0,6745 |
| | GA | 28 (22,4) | 6 (15,0) | 0,1324 |
| F13 G>T | TT | 10 (8,0) | 2 (5,0) | 0,4078 |
| | GT | 46 (36,8) | 10 (25,0) | 0,1640 |
| FGB 455G>A | AA | 30 (24,0) | 2 (5,0) | 0,0045 |
| | GA | 42 (33,6) | 6 (15,0) | 0,1193 |
| ITGA2 (α_2 -интегрин) 807C>T | TT | 39 (31,2) | 1 (2,5) | 0,0004 |
| | CT | 52 (41,6) | 7 (17,5) | 0,0214 |
| ITGB3 (гликопротеин А) 1565T>C | CC | 21 (16,8) | 1 (2,5) | 0,0128 |
| | TC | 29 (23,2) | 8 (20,0) | 0,4665 |
| PAI-1 (ингибитор активатора плазминогена-1) – 675 5G>4G | 4G4G | 28 (22,4) | 1 (2,5) | 0,0017 |
| | 5G4G | 44 (35,2) | 5 (12,5) | 0,0043 |

Примечание. Анализ таблиц сопряжения, точный критерий Фишера, критерий χ^2 Пирсона.

чипов и мультиплексной аллель-специфичной полимеразной цепной реакции в режиме реального времени.

Статистическая обработка данных, математический анализ, построение графиков и диаграмм были выполнены на персональном компьютере Pentium IV с использованием пакета прикладных программ (ППП) STATISTICA 6.2 фирмы StatSoft Inc. (США).

Нулевые гипотезы отвергались при достигнутом уровне значимости соответствующего статистического критерия $p < 0,05$.

Стандартная обработка вариационных рядов включала подсчет медиан (Me), квартильного размаха (25%; 75%), стандартного отклонения (SD).

Сравнение качественных переменных осуществляли путем анализа таблиц сопряжения с использованием точного критерия Фишера и, где было уместно, критерия Пирсона χ^2 с поправкой Йетса (2x2 Tables Xi / Vi / Phi, Fisher exact).

Сравнение количественных переменных в двух независимых подгруппах осуществляли с помощью непараметрического U-критерия Манна–Уитни (Mann–Whitney, U-test).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Средний возраст женщин в основной группе составил 27,9 (23,4–36,9) года (от 20 до 40 лет). В контрольной группе возраст обследуемых составил от 22 до 42 лет, в среднем – 28,3 (24,8–38,3) года.

Всего у 125 пациенток с ПНБ было выявлено 340 разных вариантов и сочетаний полиморфизмов в генах, кодирующих факторы системы гемостаза. Из них 253 (74,4%) гетерозиготных формы и 87 (25,6%) гомозигот. У 40 женщин контрольной группы был выявлен 51 полиморфизм, из них 8 (15,6%) гомозиготных форм и 43 (84,4%) гетерозиготных.

Распространенность различных форм полиморфизмов генов у пациенток обследуемых групп представлена в табл. 1.

В результате проведенного анализа было получено статистически значимую разницу в выявлении гомозиготного полиморфизма для гена FGB 455G>A (β -цепь фибриногена):

в группе пациенток с ПНБ частота его выявления составила 24,0%, в контрольной группе данные показатели составили 5,5% ($p < 0,05$). При повреждении кровеносных сосудов фибриноген переходит в фибрин – основной компонент кровяных сгустков (тромбов). Мутация FGB 455G>A сопровождается увеличенной производительностью (экспрессией) гена, что приводит к повышению уровня фибриногена в крови и вероятности образования тромбов [10, 12, 13].

Статистически значимая разница в частоте выявления полиморфизмов гена обнаружена и для ITGA2 (α_2 -интегрин) C807T, как гомо-, так и гетерозиготной формы. В I группе частота выявления гомозиготной мутации составила 31,2%, гетерозиготной – 41,6%, во II группе данные показатели составили 7,5 и 22,5% соответственно ($p < 0,05$).

Широко известна мутация коллагенового рецептора тромбоцитов – интегрин- α_2 (ITGA2). Он представляет собой гетеродимер, состоящий из двух нековалентно связанных субъединиц (α_2 и β_1). В случае замены цитозина на тимин в положении 807 экзона гена, кодирующего α_2 -субъединицу, увеличивается плотность коллагеновых рецепторов на поверхности тромбоцитов, что усиливает их адгезию. При этом структура рецептора не меняется [1, 7, 16]. У носителей полиморфизма TT экспрессия коллагеновых рецепторов увеличена в 10 раз по сравнению с носителями физиологической гомозиготы [15, 16].

Также при проведении статистического анализа было выявлено достоверное увеличение частоты встречаемости гомозиготного полиморфизма ITGB3 (гликопротеин А) 1565T>C у пациенток с ПНБ: 16,8% против 2,5% у женщин контрольной группы ($p < 0,05$). Различия в гетерозиготном носительстве данного полиморфизма были статистически незначимы.

Мутации генов, кодирующих α - и β -цепи фибриногенового рецептора тромбоцитов, могут приводить к повышению чувствительности последнего к специфическим лигандам, что сопровождается повышенной агрегацией тромбоцитов и, следовательно, увеличением риска тромбообразования [15]. Наиболее изучена мутация гена, кодирующего β_3 -субъединицу рецептора

Таблица 2

Структура полиморфизмов генов фолатного цикла, n (%)

| Генетические полиморфизмы | Аллель | I группа, n=125 | II группа, n=40 | p |
|---------------------------|--------|-----------------|-----------------|--------|
| MTHFR 677C>T | TT | 33 (26,4) | 3 (7,5) | 0,0073 |
| | CT | 36 (28,8) | 9 (22,5) | 0,2867 |
| MTHFR 1298A>C | CC | 41 (32,8) | 2 (5,0) | 0,0002 |
| | AC | 24 (19,2) | 10 (25,0) | 0,2811 |
| MTR 2756A>G | GG | 19 (15,2) | 3 (7,5) | 0,1639 |
| | AG | 26 (20,8) | 11 (27,5) | 0,2490 |
| MTRR 66A>G | GG | 12 (9,6) | 2 (5,0) | 0,2924 |
| | AG | 31 (24,8) | 8 (20,0) | 0,3480 |

Примечание. Анализ таблиц сопряжения, точный критерий Фишера, критерий χ^2 Пирсона.

Таблица 3

Различия групп по наличию мутантной аллели

| Генетические полиморфизмы | Мутантная аллель | I группа, n=125 | II группа, n=40 | Отношение шансов (OR) | Доверительный интервал (CI) | p |
|---------------------------|------------------|-----------------|-----------------|-----------------------|-----------------------------|---------------|
| FGB 455G>A | A | 72 | 11 | 3,58 | (1,61–7,49) | 0,0113 |
| ITGA2 807C>T | T | 91 | 12 | 6,25 | (2,79–13,08) | 0,0002 |
| ITGB3 1565T>C | C | 50 | 14 | 1,24 | (0,59–2,54) | 0,0657 |
| PAI-1 675 5G>4G | 4G | 72 | 6 | 7,7 | (2,89–17,59) | 0,0001 |
| MTHFR 677C>T | T | 69 | 12 | 2,88 | (1,32–5,95) | 0,0045 |
| MTHFR 1298A>C | C | 65 | 12 | 2,53 | (1,16–5,23) | 0,0117 |

Примечание. Анализ таблиц сопряжения, точный критерий Фишера.

фибриногенового рецептора (интегрин- β_3 , или ITGB3). Мутация описана P.J. Newman и соавторами в 1989 г. [14]. В позиции 1565 экзона 2 данного гена происходит замена тимина на цитозин, что, в свою очередь, приводит к замене лейцина на пролин в 33-м участке аминокислотной последовательности. Как результат, мутация ITGB3 вызывает повышение АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов *in vitro* [8, 10].

О влиянии мутаций тромбоцитарных рецепторов на течение беременности известно немного. Так, например, мутация гена ITGB3 часто встречается у пациенток с потерей плода на ранних сроках беременности. Однако это утверждение основано на немногочисленных исследованиях [7, 11, 14, 15].

Полиморфизм гена PAI-1 675 5G>4G (ингибитор активатора плазминогена-1) заключается в выпадении пятого нуклеотида гуанина из промоторной части гена (аллель 4G), кодирующего PAI-1. Это увеличивает синтез данного белка у гомозиготных носителей (4G/4G) на 30 % по сравнению с нормой (5G/5G) [9, 12, 13]. Исходя из этого, при наличии и без того слабой фибринолитической активности во время беременности носительство мутантного гена PAI-1 значительно увеличивает шансы возникновения тромбозов. Также в условиях гипоплазирования (как в результате полиморфизма PAI-1, так и других причин) происходит десинхронизация локальных процессов фибринолиза и фибринообразования при имплантации. В такой ситуации протеаз, синтезируемых бластоцистой, становится относительно недостаточно, чтобы разрушить экстрацеллюлярный матрикс в эндометрии и внедриться на достаточную глубину. В связи с этим происходит нарушение имплантации, первой, а затем и второй волн инвазии трофобласта, что может способствовать прерыванию беременности в различные сроки [9, 13, 16].

В данном исследовании при анализе частоты встречаемости полиморфизма гена ингибитора активатора плазминоге-

на (PAI-1) была отмечена высокая частота у женщин основной группы: 28,0% – гомозиготная форма и 44,0% – гетерозиготная форма против 2,5% и 12,5% соответственно ($p<0,05$).

Мета-анализ 40 исследований по изучению мутаций генов тромбофилии рассматривает мутацию гена PAI-1, а именно – полиморфизмы 4G/4G и 4G/5G как один из факторов риска привычного невынашивания [7, 9, 11]. При полиморфизме генов PAI-1 привычное прерывание беременности часто происходит на ранних сроках гестации и нередко сопровождается образованием ретрохориальной гематомы [9, 11].

При сравнении частоты встречаемости полиморфизмов генов фолатного цикла была отмечена достоверно более частая выявляемость гомозиготных мутаций метилентетрагидрофолатредуктазы (MTHFR) в группе женщин с ПНБ (табл. 2).

Так, полиморфизм TT гена MTHFR 677C>T в I группе фиксировали в 26,4% случаев, а во II группе – в 7,5% ($p<0,05$). Гомозиготный полиморфизм гена MTHFR 1298A>C был выявлен у 32,8% женщин основной группы и у 5,0% – контрольной ($p<0,05$).

Генетическая форма гипергомоцистеинемии (полиморфизм MTHFR в различных вариантах) занимает ведущее место в структуре тромбофилии у пациенток с ранними и поздними выкидышами [3, 4, 5]. В литературе имеются данные о взаимодействии гетерозиготной мутации MTHFR и синдрома потери плода, при которой риск развития последнего возрастает в 2 раза. Аналогичные механизмы могут являться причиной тяжелых форм гестоза, так как известно, что изменения в стенке сосудов при гестозе весьма схожи с таковыми при тромбозе [1, 3, 2, 4].

Мультигенные формы тромбофилии были выявлены у 109 (87,2%) женщин основной группы, что в 3,5 раза превышало соответствующие показатели в контрольной

группе – 10 (25,0%); $p < 0,05$. Комбинация двух генных дефектов выявлена у 35,1% обследованных пациенток с ПНБ (преимущественно ITGB3 + PAI-1 или MTHFR + PAI-1), трех вариантов – у 10,8% женщин, причем в комбинации полиморфизма генов PAI-1, MTHFR и фактор V Лейден или PAI-1, FGB и ITGA2. Остальные 13,3% женщин I группы имели три и более полиморфизмов генов системы гемостаза и фолатного цикла.

Согласно данным анализа анкет пациенток I группы, отягощенный семейный тромботический анамнез (инфаркт миокарда, нарушение мозгового кровообращения по ишемическому типу, тромбозы периферических сосудов, ТЭЛА) был выявлен в 14,7% случаев при наличии одного полиморфизма, в 22,9% – при наличии двух и в 9,2% – при сочетании трех и более генетических дефектов.

В связи с полученными данными, на наш взгляд, было интересным провести анализ отличий в выявлении мутантной аллели в исследуемых генах между пациентками с ПНБ в анамнезе и женщинами без репродуктивных потерь. Полученные результаты позволили дополнительно выявить статистически значимые различия в исследуемых генах (табл. 3).

Была подтверждена статистически значимая связь полиморфизмов ITGA2 807C>T и PAI-1 675 5G>4G с более чем в шесть и семь раз повышенными шансами развития ПНБ ($p = 0,0002$ и $0,0001$ соответственно). Приблизительно с равной значимостью ($p = 0,04$) была выявлена связь наличия мутантной аллели генов MTHFR 677C>T, MTHFR 1298A>C и FGB 455G>A с повышенной частотой ПНБ. При этом носительство мутантной аллели гена FGB 455G>A было ассоциировано с повышением шансов репродуктивных потерь в 3,6 раза, тогда как для генов MTHFR 677C>T и MTHFR 1298A>C – только в 2,9 и 2,5 раза соответственно.

Сведения об авторах

Вдовиченко Юрий Петрович – Национальная медицинская академия последиplomного образования имени П.Л. Шупика, 04112, г. Киев, ул. Дорогожичская, 9. E-mail: prorre-first@nmapo.edu.ua

Фирсова Наталия Александровна – Медицинский центр «Исида-IVF», 03126, г. Киев, ул. Вацлава Гавела, 65; тел.: (050) 623-19-24. Email: lady.natali102@ukr.net

Хажилёнок Ксения Георгиевна – Медицинский центр «Исида-IVF», 03126, г. Киев, ул. Вацлава Гавела, 65; тел.: (067) 246-81-29. Email: K_KHazylenko@isida.ua

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Веропотвелян П.Н. Тромбофилии и беременность / П.Н. Веропотвелян, Н.П. Веропотвелян // Здоровье Украины. – 2011. – № 9/10 (50). – С. 30–34.
- Буштырева И.О. Распространенность тромбофилических полиморфизмов женщин с привычным невынашиванием беременности в анамнезе / И.О. Буштырева, Н.Б. Кузнецова, А.В. Ковалева с соавт. // Акушерство, гинекология и репродукция. – 2015. – Т. 9 (2). – С. 13–18.
- Callejón G., Genotypes of the C677T and A1298C polymorphisms of the MTHFR gene as a cause of human spontaneous embryo loss / G. Callejón, A. Mayor-Olea, A.J. Jiménez et al. // Hum. Reprod. – 2007. – 22 (12). – P. 3249–3254.
- Cao Y. Association study between methylenetetrahydrofolate reductase polymorphisms and unexplained recurrent pregnancy loss: a meta-analysis / Y. Cao, J. Xu, Z. Zhang et al. // Gene 2013. – 514 (2). – P. 105–111.
- Chen H. Methylenetetrahydrofolate reductase gene polymorphisms and recurrent pregnancy loss in China: a systematic review and meta-analysis / H. Chen, X. Yang, M. Lu // Arch Gynecol. Obstet. – 2016. – 293 (2). – P. 283–290.
- Davenport W.B. Inherited thrombophilias and adverse pregnancy outcomes: a review of screening patterns and recommendations / W.B. Davenport, W.H. Kutteh // Obstet Gynecol. Clin North Am. – 2014. – 41 (1). – P. 133–144.
- Diejomaoh M.F. Recurrent spontaneous miscarriage is still a challenging diagnostic and therapeutic quagmire / M.F. Diejomaoh // Med. Princ. Pract. – 2015. – 24 (Suppl. 1). – P. 38–55.
- Hyde D.J. Genetic considerations in recurrent pregnancy loss / D.J. Hyde, D.J. Schust // Cold Spring Harb. Perspect. Med. – 2015. – 5 (3). – P. 23–39.
- Jeon Y.J. Genetic association of five plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1) polymorphisms and idiopathic recurrent pregnancy loss in Korean women / Y.J. Jeon, Y.R. Kim, B.E. Lee et al. // Thromb. Haemost. – 2013. – 110 (4). – P. 742–750.
- Kaur R. Endocrine dysfunction and recurrent spontaneous abortion: an overview / R. Kaur, K. Gupta // Int. J. Appl. Basic Med. Res. – 2016. – 6 (2). – P. 79–83.
- Liu RX, Wang Y, Wen LH. Relationship between cytokine gene polymorphisms and recurrent spontaneous abortion. Int J Clin Exp Med 2015; 8 (6): 9786–9792.
- Mitraoui N, Borgi L, Hizem S et al. Prevalence of antiphospholipid antibodies, factor V G1691A (Leiden) and prothrombin G20210A mutations in early and late recurrent pregnancy loss. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 2005; 119 (2): 164–170.
- Parand A, Zolghadri J, Nezam M, Afrasiabi A, Haghpanah S, Karimi M. Inherited thrombophilia and recurrent pregnancy loss. Iran Red Crescent Med J 2013; 15 (12): e13708.
- Shahine L. Recurrent pregnancy loss: evaluation and treatment / L. Shahine, R. Lathi // Obstet. Gynecol. Clin North Am. – 2015. – 42 (1). – P. 117–134.
- Sugiura-Ogasawara M. Possible improvement of depression after systematic examination and explanation of live birth rates among women with recurrent miscarriage / M. Sugiura-Ogasawara, Y. Nakano, Y. Ozaki, T.A. Furukawa // J. Obstet. Gynaecol. – 2013. – 33 (2). – P. 171–174.
- Wu X. Association between the MTHFR C677T polymorphism and recurrent pregnancy loss: a meta-analysis / X. Wu, L. Zhao, H. Zhu et al. // Genet. Test Mol. Biomarkers. – 2012. – 16 (7). – P. 806–811.

Статья поступила в редакцию 02.10.2019

Використання біомагнієвого комплексу Магнокс Прегна у профілактиці і лікуванні ускладнень вагітності при дефіциті магнію

В.І. Пирогова, С.О. Шурпак, І.І. Охабська

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького

Дослідження останніх років свідчать про значне поширення дефіциту вітамінів і мікроелементів серед вагітних і жінок, які годують, у всьому світі. У більшості обстежених жінок (до 80%), незалежно від віку, місця проживання та професійної приналежності, спостерігається поєднаний дефіцит трьох і більше вітамінів. Навіть при найзбалансованішому харчуванні раціон, адекватний енерговитратам вагітної, не в змозі забезпечити зростаючі потреби організму необхідною кількістю мінералів і мікроелементів, які сприяють зміні розмірів і функціональної активності органів і систем матері під час вагітності, нормальному формуванню плаценти і розвитку плода. Дефіцит магнію призводить до порушення процесів плацентації і загрози переривання вагітності у І триместрі. Успіх вагітності багато у чому залежить від адекватної імплантації, трансформації спіральних артерій і плацентації з встановленням повноцінного кровотоку у системі мати–плацента–плід. Порушення формування плаценти на ранніх термінах вагітності призводить у подальшому до розвитку плацентарної дисфункції. Такий «фізіологічний» дефіцит магнію під час вагітності за відсутності адекватної нутрієнтної дотації може підвищувати ризик виникнення ранніх і пізніх викиднів, передчасних пологів внаслідок підвищення контрактильної активності міометрія, прееклампсії тощо.

Хронічний дефіцит магнію, який нерідко призводить до серйозних ускладнень вагітності, повинен бути компенсований пероральним вживанням препаратів магнію. При цьому з огляду на те, що потрібний переважно тривалий курс лікування, окрім ефективності дії магнійовмісних препаратів вкрай важливими є біодоступність магнію і безпека застосування. Біомагнієвий комплекс Магнокс Прегна є унікальною комбінацією магнію і вітамінів В₁, В₆ і Е, застосування якого сприяє пригніченню скоротливої активності гладеньких та поперечносмугастих м'язів (у тому числі матки), попередженню та усуненню судом у ногах, зниженню ризику розвитку артеріальної гіпертензії, виникнення еклампсії і передчасних пологів.

Ключові слова: дефіцит магнію, вітаміни, мікроелементи, вагітність, ускладнення, біомагнієвий комплекс Магнокс Прегна.

The use of the Magnox Pregna biomagnesium complex in the prevention and treatment of pregnancy complications with magnesium deficiency

V.I. Pirogova, S.A. Shurpyak, I.I. Ohabska

Recent studies indicate a widespread deficiency of vitamins and minerals among pregnant and lactating women around the world. Most of the women examined (up to 80%), regardless of age, place of residence and professional affiliation, have a combined deficiency of three or more vitamins. Even with the most balanced diet, a diet adequate to the pregnant woman's energy consumption is not able to provide the growing needs of the body with the necessary amount of minerals and microelements, which contribute to a change in the size and functional activity of the mother's organs and systems during pregnancy, normal formation of the placenta, and fetal development.

Magnesium deficiency leads to a violation of the processes of placentation and the threat of termination of pregnancy in the first trimester. The success of pregnancy largely depends on adequate implantation, the transformation of the spiral arteries and placentation with the establishment of full blood flow in the mother – placenta – fetus system. Violation of the formation of the placenta in early pregnancy leads subsequently to the development of placental dysfunction. Such a "physiological" magnesium deficiency during pregnancy in the absence of adequate nutritional subsidies can increase the risk of early and late miscarriages, premature births due to increased contractile activity of the myometrium, preeclampsia, etc.

Chronic magnesium deficiency, which often leads to serious pregnancy complications, must be compensated for by the ingestion of magnesium supplements. Moreover, due to the fact that a mainly long course of treatment is required, in addition to the effectiveness of the action of magnesium-containing drugs, the bioavailability of magnesium and the safety of use are extremely important. Magnox Pregna biomagnesium complex is a unique combination of magnesium and vitamins B₁, B₆ and E, the use of which helps to suppress contractile activity of smooth and striated muscles (including the uterus), prevent and eliminate leg cramps, reduce the risk of developing hypertension, and the occurrence of eclampsia and premature birth.

Key words: magnesium deficiency, vitamins, trace elements, pregnancy, complications, Magnox Pregna biomagnesium complex.

Использование биомagneвского комплекса Магнокс Прегна в профилактике и лечении осложнений беременности при дефиците магния

В.И. Пирогова, С.А. Шурпак, И.И. Охабская

Исследования последних лет свидетельствуют о широком распространении дефицита витаминов и микроэлементов среди беременных и кормящих женщин во всем мире. У большинства обследованных женщин (до 80%), независимо от возраста, места проживания и профессиональной принадлежности, наблюдается сочетанный дефицит трех и более витаминов. Даже при самом сбалансированном питании рацион, адекватный энергозатратам беременной, не в состоянии обеспечить растущие потребности организма необходимым количеством минералов и микроэлементов, которые способствуют изменению размеров и функциональной активности органов и систем матери во время беременности, нормальному формированию плаценты и развитию плода.

Дефицит магния приводит к нарушению процессов плацентации и угрозы прерывания беременности в I триместре. Успех беременности во многом зависит от адекватной имплантации, трансформации спиральных артерий и плацентации с установлением полноценного кровотока в системе мать–плацента–плод. Нарушение формирования плаценты на ранних сроках беременности приводит в дальнейшем к развитию плацентарной дисфункции. Такой «физиологический» дефицит магния во время беременности при отсутствии адекватной нутриентной дотации может повышать риск возникновения ранних и поздних выкидышей, преждевременных родов вследствие повышения сократительной активности миометрия, преэклампсии и т.д.

Хронический дефицит магния, который нередко приводит к серьезным осложнениям беременности, должен быть компенсирован пероральным употреблением препаратов магния. При этом ввиду того, что требуется в основном длительный курс лечения, кроме эффективности действия магнийсодержащих препаратов крайне важны биодоступность магния и безопасность применения. Биомagneвский комплекс Магнокс Прегна является уникальной комбинацией магния и витаминов В₁, В₆ и Е, применение которого способствует угнетению сократительной активности гладких и поперечно-полосатых мышц (в том числе матки), предупреждению и устранению судорог в ногах, снижению риска развития артериальной гипертензии, возникновения эклампсии и преждевременных родов.

Ключевые слова: дефицит магния, витамины, микроэлементы, беременность, осложнения, биомagneвский комплекс Магнокс Прегна.

Більшість фізіологічних процесів в організмі не може перебегати без взаємодії вітамінів і мінеральних речовин, оскільки основна маса вітамінів є коферментами. Вони прискорюють ферментативну реакцію, становлячи небілкову частину ферментів, а макро- і мікроелементи разом з роллю кофакторів можуть бути активним центром ферментів. Під час вагітності та годування груддю потреба у вітамінах і мінеральних речовинах зростає у 2–4 рази [19]. Збільшують цю потребу також несприятливі екологічні впливи, підвищується необхідність у вітамінах і мінералах при захворюваннях травного тракту і печінки, тривалому перебігу хвороб, антибактеріальній терапії тощо [7, 10, 12, 22, 27].

Дослідження останніх років свідчать про значне поширення дефіциту вітамінів і мікроелементів серед вагітних і жінок, які годують, у всьому світі [2]. У більшості обстежених жінок (до 80%), незалежно від віку, місця проживання та професійної приналежності, спостерігається поєднаний дефіцит трьох і більше вітамінів [14, 28]. Навіть при найзбалансованішому харчуванні раціон, адекватний енерговитратам вагітної, не в змозі забезпечити зростаючі потреби організму необхідною кількістю мінералів і мікроелементів, які сприяють зміні розмірів і функціональної активності органів і систем матері під час вагітності, нормальному формуванню плаценти і розвитку плода [1, 19].

В останні роки все більше уваги приділяється проблемі дефіциту магнію та його ролі у розвитку різних патологічних процесів [3, 17, 19, 28]. Загальна кількість магнію, що належить до найбільш значущих мінеральних речовин, в організмі людини становить близько 25 г. Причому 60% магнію міститься у кістковій тканині і близько 20% – у тканинах органів з високою метаболічною активністю (мозок, серце, м'язи, надниркові залози, нирки, печінка), а у позаклітинній рідині частка магнію становить усього 1%. Приблизно 75% магнію сироватки знаходиться в іонізованій формі, а частина, що залишається, у 22% зв'язана з альбуміном і 3% – з глобулінами [14]. Магній не синтезується в організмі людини, у формі іона Mg^{++} він надходить з їжею, водою і сіллю. Магнієвий баланс в організмі залежить від динамічної взаємодії між всмоктуванням у кишечнику, обміном з кістковою тканиною і нирковою екскрецією [20].

Магній необхідний для роботи більш ніж 300 різних ферментів і всіх ферментних систем, у яких бере участь АТФ (через активність магнійзалежних АТФаз), і тому є необхідним елементом для реалізації практично всіх енергоспоживаючих процесів вуглеводного, білкового і ліпідного обмінів, синтезу нуклеїнових кислот. Магній як кофактор багатьох ферментативних реакцій бере участь в обміні електролітів, гідролізі аденозинтрифосфату, процесах окиснення і фосфорилування, гідролізу й окиснення жирних кислот, передачі генетичної інформації, синтезі циклічного аденозинмонофосфату і оксиду азоту в ендотелії судин, процесах синтезу і деградації нейромедіаторів (норадреналін, ацетилхолін). Магній безпосередньо регулює стан клітинної мембрани і трансмембранне перенесення іонів кальцію і натрію, а також самостійно бере участь у багатьох метаболічних реакціях з утворення, накопичення, перенесення і утилізації енергії, вільних радикалів і продуктів їхнього окиснення [10, 20, 23, 30]. Магній є важливим компонентом антиоксидантної та імунної систем – гальмує передчасну інволюцію тимуса, регулює фагоцитарну активність макрофагів, взаємодію Т- і В-лімфоцитів [25]. Не менш 20 магнійзалежних плацентарних білків безпосередньо задіяні у функціонуванні імунної системи через передачу сигналу від цитокінів [26]. Протективний вплив магнію на ендотелій реалізується через активацію продукції простагліну і оксиду азоту, а також пригнічення тромбоксану A_2 . Магній опосередковано впливає на зменшення внутрішньосудинної агрегації тромбоцитів, а також ретракцію тромбоцитарно-фібринового згустку [14].

Діагностують дефіцит магнію за клінічними симптомами і рівнем іонів у біологічних рідинах. Нормальна концентрація магнію становить у сироватці крові у віці 20–60 років 0,66–1,07 ммоль/л. Рівень магнію у сироватці крові 0,5–0,7 ммоль/л відповідає помірній недостатності, нижче 0,5 ммоль/л – вираженій недостатності магнію, гіпомагніємії, яка загрожує життю пацієнта [20, 22].

Разом з тим на сьогодні відзначають низьку чутливість гіпомагніємії у відображенні істинного дефіциту магнію, оскільки відсутня кореляція між сироватковим і внутрішньотканинним вмістом магнію [28]. Діагностика нестачі магнію в організмі ґрунтується на оцінці клінічних симптомів, тим більше, що досить досліджені стани та захворювання, за яких діагностують магнієвий дефіцит. У популяції частота дефіциту магнію сягає 46% [22].

До причин первинного дефіциту магнію і гіпомагніємії належать спадкові моно- та гетерогенні захворювання, для яких характерними є порушення всмоктування магнію у кишечнику, зміни транспортування, підвищене виведення, недостатня абсорбція і реабсорбція у ниркових каналцях [28]. Дефіцит магнію описують серед причин розвитку спадкових порушень сполучної тканини (ННСТ) – гетерогенної групи захворювань, зумовлених мутаціями генів білків позаклітинного матриксу або генів білків, що беруть участь у морфогенезі сполучної тканини [30].

Вторинний дефіцит магнію розвивається у результаті однієї або поєднання декількох причин: зниження споживання магнію, перерозподілення іонів Mg^{++} в організмі, зниження всмоктування у кишечнику, підвищене виділення магнію через травний тракт і / або сечовидільну систему. Клінічні прояви вторинних порушень магнієвого балансу залежать від темпів розвитку дефіциту магнію: при тривалому перебігу первинного патологічного процесу його симптоми довгий час можуть маскувати ознаки порушень магнієвого гомеостазу. У зв'язку з цим дефіцит магнію проявляється різноманітними клінічними симптомами і синдромами, які умовно групуються за порушеннями основних функцій магнію [22].

Гіпомагніємія під час вагітності зумовлена як підвищеною потребою у цьому елементі, необхідному для забезпечення повноцінного росту і розвитку плода, так і посиленням виділення магнію нирками. Основну роль у виникненні нестачі магнію можуть відігравати блювання у ранні терміни вагітності, захворювання травного тракту. Важливим фактором, що збільшує гіпомагніємію і відповідно клінічний перебіг патологічних станів, патогенетично тісно пов'язаних з дефіцитом магнію в організмі, є наявність в анамнезі гіпертонічної хвороби [29]. Релевантною є роль дефіциту магнію у генезі невиношування вагітності. В умовах зниженої концентрації магнію відбувається патологічна активація кальційзалежних контрактильних реакцій в міометрії, і зростає загроза переривання вагітності, особливо у II–III триместрах. Крім того, гіпомагніємія зумовлює розвиток підвищеної збудливості ЦНС, що провокує центральні механізми спастичної реакції матки [13].

Дефіцит магнію призводить до порушення процесів плацентації і загрози переривання вагітності у I триместрі [5, 9, 13, 19]. Успіх вагітності багато у чому залежить від адекватної імплантації, трансформації спіральних артерій і плацентації з встановленням повноцінного кровотоку у системі мати–плацента–плід. Порушення формування плаценти на ранніх термінах вагітності призводить у подальшому до розвитку плацентарної дисфункції. Такий «фізіологічний» дефіцит магнію під час вагітності за відсутності адекватної нутрієнтної дотації може підвищувати ризик виникнення ранніх і пізніх викиднів, передчасних пологів внаслідок підвищення контрактильної активності міометрії, прееклампсії тощо [9, 13, 29]. Вагітність супроводжується прогресивним зниженням рівня магнію як у сироватці крові, так і в тканинах (що особливо

виражено у III триместрі вагітності) у зв'язку з високим його споживанням на пластичні і енергетичні процеси і підвищенням ренальної екскреції майже на 25% [3, 8].

За даними Кохранівського мета-аналізу, проведеного для оцінювання впливу добавок магнію під час гестації на стан вагітної та плода і наслідки вагітності, який включав 7 досліджень і 2689 жінок, було встановлено, що вживання магнію до 25-го тижня вагітності (порівняно з плацебо) знижує частоту передчасних пологів (ВР 0,73; 95% ДІ: 0,57–0,94), народження дітей з низькою масою тіла (ВР 0,67; 95% ДІ: 0,46–0,96), зменшує кількість госпіталізацій під час вагітності (ВР 0,66; 95% ДІ: 0,49–0,89) і допологових кровотеч (ВР 0,38; 95% ДІ: 0,16–0,90) [24].

Магній є фізіологічним регулятором продукції альдостерону, його нестача призводить до збільшення секреції альдостерону, затримки рідини в організмі і розвитку набряків. При гіпомagneмії виникає відносна гіперестрогенія, яка призводить до гіперпродукції ангіотензину печінкою, що у свою чергу підвищує рівень альдостерону в крові та артеріальний тиск і є одним із патогенетичних механізмів ускладнень вагітності – у першу чергу у жінок з гіпертонічною хворобою [15]. Дефіцит магнію у вагітних проявляється в основному у підвищенні нервово-психічної (дратівливості, схильності до стресу, відчуття тривожності, безсоння, астенія) і м'язової збудливості (біль у попереку, судом, підвищення тонуусу матки) [31]. Найчастіше нестача магнію в організмі призводить до стану підвищеної нервової збудливості клітини, що особливо помітно на м'язових клітинах, у яких деполяризація є основною функцією. При дефіциті магнію виникає порушення деполяризації, яка проявляється у надмірності процесів скорочення стосовно процесів розслаблення, а клінічно – м'язовими посмикуваннями і судомами, частіше у литкових м'язах, що є частою проблемою під час вагітності. Крім того, аритмія у вагітних також часто асоціюється з дефіцитом магнію [16].

Виникнення судом у литкових м'язах у вагітних, яке пов'язане з нестачею магнію, є поширеною проблемою, що виникає у 45% випадків, нерідко після 25-го тижня вагітності. У 76% випадків жінки відчують судоми до 2 разів на тиждень, частіше – у нічний час, що значно погіршує сон і загальне самопочуття жінки [31]. У проспективному, подвійному сліпому, плацебо-контрольованому рандомізованому дослідженні оцінювали ефективність і переносимість препаратів магнію у 73 вагітних у терміні гестації від 22 до 36 тиж, які страждали на судоми у литкових м'язах. У ході дослідження було встановлено, що тритижнева терапія препаратами магнію забезпечує фізіологічне підвищення рівня магнію у крові, зменшує, а у низці випадків – повністю усуває судоми у литкових м'язах порівняно з групою плацебо.

Найбільш небезпечним наслідком дефіциту магнію у вагітних є преєклампсія і еклампсія [15, 29]. Доведено, що у жінок з тяжкою преєклампсією вміст іонів Mg^{++} у крові нижче, ніж у здорових вагітних, і при еклампсії може знижуватись у кілька разів, тоді як нормальне споживання харчового магнію обернено пропорційне до ризику розвитку артеріальної гіпертензії і гестаційного діабету у вагітних [11]. Ефективність застосування препаратів магнію у лікуванні еклампсії, а також значне зниження материнської смертності було доведено у рандомізованому плацебо-контрольованому дослідженні, у якому лікування препаратами магнію у два рази зменшувало ризик розвитку еклампсії за відсутності істотних побічних реакцій [15].

Дослідження встановили, що для нормальної вагітності з оптимальним результатом необхідним є значно більше споживання магнію, ніж мінімальне [6, 26]. Національне дослідження харчування у Німеччині зафіксувало, що 56,4% жінок у віці 14–18 років, 38,3% жінок у віці 19–24 років та 26,5% жінок у віці 25–34 років не мають, навіть до вагітності, рівня магнію, який відповідає рекомендаціям Німецького товариства за питань харчування (DGE) [29].

Методи корекції дефіциту магнію включають в себе дієтичні заходи і фармакотерапію [5, 32]. Серед ефектів препаратів магнію під час вагітності описані:

- зниження тонуусу матки;
- вазодилатація;
- поліпшення кровотоку у судинах плаценти;
- зниження агрегації тромбоцитів;
- регуляція функції кишечника (ліквідація спастичних закрепів);
- адекватне функціонування центральної і периферійної нервової системи;
- регуляція судинного тонуусу;
- підвищення стійкості тканин плода до гіпоксії;
- зниження ризику крововиливів у мозкову тканину у дитини (енергетична підтримка клітин) [8, 24, 32].

До сьогодні немає точних даних про перевагу того чи іншого препарату магнію для перорального застосування. Абсорбція з травного тракту та інші фармакокінетичні параметри пероральних з'єднань магнію мають ключове значення для прогнозу ефективності цих препаратів у якості джерела магнію. Поширена думка, що органічні сполуки магнію краще абсорбуються з травного тракту, ніж неорганічні, не підтверджується результатами проведених досліджень [4, 18].

Для попередження і лікування дефіциту та гіповітамінозу магнію за технологією Магнокс (форма магнію з високою розчинною здатністю та вдосконалим механізмом всмоктування) був створений біомагнієвий комплекс Магнокс Прегна з мінералів Мертвого моря (Ізраїль). В 1 капсулі Магнокс Прегна міститься 456 мг оксиду магнію моногідрату (еквівалентно 226 мг іонізованого магнію), 60 мг вітаміну Е, 2 мг вітаміну B_1 і 2 мг вітаміну B_6 . Революційна технологія Магнокс дозволила створити унікальну формулу моногідрату оксиду магнію, що має 100% розчинність у травному тракті і гарантує практично повну внутрішньоклітинну доступність магнію.

Беззаперечними перевагами біомагнієвого комплексу Магнокс Прегна є унікальний склад, що забезпечує найбільш повну компенсацію дефіциту магнію, вітамінів B_1 , B_6 і Е. Висока активність мікронутрієнтів багато в чому визначається їхнім взаємним впливом на метаболізм один одного, а також синергізмом і потенціюванням біологічних ефектів. Яскравим прикладом такої взаємодії є взаємодія магнію і вітаміну B_6 (піридоксину). Піридоксин як кофермент бере участь в обміні білків (перезамінування, декарбоксилювання, дезамінування, пересульфюрація, утворення нікотинової кислоти з триптофану, синтез гемоглобіну), вуглеводів і жирних кислот (перетворення глікогену у глюкозу-1-фосфат, лінолевої кислоти в арахідонову тощо). Піридоксин належить до найважливіших водорозчинних вітамінів, оскільки також бере участь у синтезі нейромедіаторів і багатьох ферментів, чинить нейро-, кардіо-, гепатотропну, гемопоетичну дію [21].

Висока активність біомагнієвого комплексу Магнокс Прегна зумовлена синергізмом дії компонентів: піридоксин збільшує концентрацію магнію у плазмі та еритроцитах і знижує кількість магнію, що виводиться з організму; покращує всмоктування магнію у травному тракті, його проникнення та внутрішньоклітинну фіксацію. Магній, у свою чергу, активізує процес трансформації піридоксину в його активний метаболіт піридоксаль-5-фосфат у печінці. В одній капсулі біомагнієвого комплексу міститься рекомендована добова норма магнію. Тривалість застосування визначається індивідуально, залежно від ступеня дефіциту магнію, тяжкості та перебігу патології.

Рекомендується вживання комплексу Магнокс Прегна по одній капсулі на день перед сном протягом 1–2 міс 2–3 рази на рік за призначенням лікаря.

Отже, терапія препаратами магнію відіграє значну роль під час вагітності. Хронічний дефіцит магнію, який нерід-

ко призводить до серйозних ускладнень вагітності, повинен бути компенсований пероральним вживанням препаратів магнію. При цьому з огляду на те, що потрібний переважно тривалий курс лікування, окрім ефективності дії магній-вмістних препаратів вкрай важливими є біодоступність магнію і безпека застосування. Біомагнієвий комплекс Магнокс

Прегна є унікальною комбінацією магнію і вітамінів В₁, В₆ і Е, застосування якого сприяє пригніченню скоротливої активності гладеньких та поперечносмугастих м'язів (у тому числі матки), попередженню та усуненню судом у ногах, зниженню ризику розвитку артеріальної гіпертензії, виникнення еклампсії і передчасних пологів.

Сведения об авторах

Пирогова Вера Ивановна – Кафедра акушерства, гинекологии и перинатологии ФПДО Львовского национального медицинского университета имени Данила Галицкого, 79010, г. Львов, ул. Пекарская, 69; тел.: (050) 581-94-48. E-mail: vira.pirohova@gmail.com

ORCID: 0000-0002-1205-6365

Шурпак Сергей Александрович – Кафедра акушерства, гинекологии и перинатологии ФПДО Львовского национального медицинского университета имени Данила Галицкого, 79010, г. Львов, ул. Пекарская, 69; тел.: (097) 051-42-21. E-mail: serhiyshurpyak@gmail.com

ORCID: 0000-0002-5445-6375

Охабская Ирина Ивановна – Кафедра акушерства, гинекологии и перинатологии ФПДО Львовского национального медицинского университета имени Данила Галицкого, 79010, г. Львов, ул. Пекарская, 69; тел.: (050) 371-76-77

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Беременность и роды. Кохрановское руководство / Под. ред. Сухих ГТ. – М.: Логосфера, 2010. – 410 с.
2. Громова ОА, Керимкулова НВ, Гришина ТР. [и др.]. Положительные и отрицательные взаимодействия микронутриентов и роль витаминно-минеральных комплексов для развития беременности // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. 2012; 11(2): 63-70.
3. Громова ОА, Серов ВН, Торшин ИЮ. Магний в акушерстве и гинекологии: история применения и современные взгляды // Трудный пациент. 2008; 8: 10-5.
4. Громова ОА, Торшин ИЮ, Юргель ИС. Ретроспектива фармакокинетических исследований магниевых препаратов // Трудный пациент. 2009; 6-7: 44-48.
5. Доброхотова ЮЭ, Кузнецова ОВ, Мезенцева ЛЕ. [и др.]. Препараты магния в комплексном лечении невынашивания беременности // РМЖ. Мать и дитя. 2017; 2: 116-120.
6. Жабченко ІА. Магній в акушерській практиці: відомі факти та нові можливості // Медичні аспекти здоров'я жінки. 2019; 1-2 (122-123):32-38.
7. Пестрикова ТЮ, Юрасова ЕА, Юрасов ИВ. Биологическая роль дефицита магния в нарушении гомеостаза у женщин: обзор литературы // Гинекология. 2016; 18 (2): 40-44.
8. Серов ВН, Михайлова ОИ, Вересова АА, Тютюник ВЛ. Лечение и профилактика дефицита магния у беременных // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. 2013; 12 (2): 61-66.
9. Спиридонова НВ, Казакова АВ, Гусякова ОА. [и др.]. Магниева терапия в комплексном лечении женщин с угрозой прерывания беременности // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. 2011; 10 (3): 33-37.
10. Шурпак СО. Соматичні та акушерські аспекти дефіциту магнію (Клінічна лекція) // Здоров'я жінчини. 2016; 8 (114):10-16.
11. Abad C, Vargas FR, Zoltan T. [et al.]. Magnesium sulfate affords protection against oxidative damage during severe preeclampsia. Placenta. 2015; 36 (2): 179-185.
12. Al Alawi AM, Majoni SW, Falhammar H. Magnesium and Human Health: Perspectives and Research Directions. Intern. J Endocrinology. 2018. <https://doi.org/10.1155/2018/9041694>
13. Alves JG, de Araújo CA, Pontes IE, Guimarães AC, Ray JG. The BRAZIL MAGnesium (BRAMAG) trial: A randomized clinical trial of oral magnesium supplementation in pregnancy for the prevention of preterm birth and perinatal and maternal morbidity. BMC Pregnancy Childbirth. 2014; 14:222.
14. Barbaggio M, Belvedere M, Dominguez LJ. Magnesium homeostasis and aging. Magnes. Res. 2009; 22(4): 235-46.
15. Bullarbo M, Ödman N, Nestler A, Nielsen T, Kolisek M, Vormann J. [et al.]. Magnesium supplementation to prevent high blood pressure in pregnancy: A randomised placebo control trial. Arch Gynecol Obstet. 2013; 288:1269-74.
16. Chiuvie SE, Korgold EC, Januzzi Jr JL, Gantzer ML, Albert CM. Plasma and dietary magnesium and risk of sudden cardiac death in women. Am J Clin Nutr. 2011; 93: 253-60.
17. Costello RB, Elin RJ, Rosanoff A. [et al.]. Perspective: the case for an evidence-based reference interval for serum magnesium: The time has come. Adv Nutr. 2016; 7:977-93. doi.org/10.3945/an.116.012765.
18. Coudray C, Rambeau M, Feillet-Coudray C. [et al.]. Study of magnesium bioavailability from ten organic and inorganic Mg salts in Mg-depleted rats using a stable isotope approach. Magnes. Res. 2005; 18(4): 215-223.
19. Durlach J. New data on the importance of gestational Mg deficiency. J Am Coll Nutr. 2004; 23:694-700. doi.org/10.1080/07315724.2004.10719411.
20. Grober U, Schmidt J, Kisters K. Magnesium in prevention and therapy. Nutrients. 2015; 7 (9): 8199-8226.
21. Ebrahimi E, Shiva Khayati Motlagh, Nemati S, Tavakoli Z. Effects of Magnesium and Vitamin B6 on the Severity of Premenstrual Syndrome Symptoms. J Caring Sci. 2012; 1 (4): 183-9.
22. Elin RJ. Re-evaluation of the concept of chronic, latent, magnesium deficiency. Magnes Res. 2011; 24:225-7. doi.org/10.1684/mrh.2011.0298
23. La SA, Lee JY, Kim DH. [et al.]. Low magnesium levels in adults with metabolic syndrome: a meta-analysis. Biol Trace Elem Res. 2016; 170:33-42. doi.org/10.1007/s12011-015-0446-9
24. Makrides M, Crosby DD, Bain E, Crowther CA. Magnesium supplementation in pregnancy. Cochrane database of systematic reviews. 2014; 4: CD000937.
25. Nielsen FH. Magnesium deficiency and increased inflammation: current perspectives. J Inflammation Research. 2018; 11: 25-34.
26. Roman A, Desai N, Rochelson B, Gupta M, Solanki M. [et al.]. Maternal magnesium supplementation reduces intrauterine growth restriction and suppresses inflammation in a rat model. Am J Obstet Gynecol. 2013; 208:383.
27. Rosanoff A, Weaver CM, Rude RK. Suboptimal magnesium status in the United States: are the health consequences underestimated? Nutr Rev. 2012; 70:153-64. doi.org/10.1111/j.1753-4887.2011.00465.x
28. Rude RK. Magnesium. In: Ross AC, Caballero B, Cousins RJ, Tucker KL, Ziegler TR, eds. Modern Nutrition in Health and Disease. 11th ed. Baltimore, Mass: Lippincott Williams & Wilkins; 2012:159-75.
29. Schoenaker DA, Soedamah-Muthu SS, Mishra GD. The association between dietary factors and gestational hypertension and pre-eclampsia: A systematic review and meta-analysis of observational studies. BMC Med. 2014; 12:157.
30. Seo JW, Park TJ. Magnesium metabolism. Electrolyte Blood Pressure. 2008; 6 (2): 86-95.
31. Shaikh K, Das CM, Baloch GH, Abbas T, Fazlani K, Jaffery MH. [et al.]. Magnesium associated complications in pregnant women. World Appl Sci J. 2012; 17:1074-8.
32. Spätling L, Classen HG, Kisters K, Liebscher U, Ryland R. [et al.]. Supplementation of Magnesium in Pregnancy. J Preg Child Health. 2017; 4:302. doi:10.4172/2376-127X.1000302

Статья поступила в редакцию 23.10.2019

Magnox Pregna

біомагнієвий комплекс



Натуральний захист для майбутніх мам

Назва продукту: дієтична добавка «Magnox Pregna» / «Магнокс Прегна». **Склад:** 1 капсула містить: гранульований магнієвий комплекс, видобутий з мінералів Мертвого моря (Ізраїль), що складається з оксиду магнію моногідрату – 520 mg(mg) [в тому числі іонізованого магнію – 312 mg(mg)], вітаміну E – 60 mg(mg), вітаміну B1 – 2 mg (mg), вітаміну B6 – 2 mg (mg); допоміжні речовини: капсула рослинного походження з гідроксипропілметилцелюлози (Vegicap). Не містить солі, цукру, консервантів, штучних барвників, дріжджів, пшениці, клейковини, продуктів тваринного походження, кукурудзи, молочних або соєвих продуктів. **Поживна (харчова) та енергетична цінність (калорійність) на 100 ml (мл):** білки – 0 g (g); жири – 0 g (g); вуглеводи – 0 g (g); 1 kJ (кДж) / 1 kcal (ккал). **Рекомендації до споживання:** може бути включена в раціон дієтичного харчування як додаткове джерело магнію та вітамінів під час вагітності, які сприяють попередженню та усунуванню судом, тонусу матки, зниженню ризику гіпертензії, еклампсії та передчасних пологів. **Механізм дії:** Комбінація магнію та вітамінів B1, B6, E під час вагітності сприяє попередженню та усунуванню судом, тонусу матки, зниженню ризику гіпертензії, еклампсії та передчасних пологів. Завдяки своїй центральній ролі в обміні речовин магній є важливим елементом для організму. Магній активує ферменти розщеплення глюкози, ферменти клітинного окислення, ферменти синтезу білків; є стабілізатором фібриногену і тромбоцитів. **Показання:** підвищення скоротливої активності гладкої та попереково-смугової мускулатури (в тому числі матки); вагітність (в тому числі ускладнена гіпертензією, плацентарною недостатністю, преєклампсією чи еклампсією); міалгії; хронічні фізичні та розумові втоми, роздратованість. **Спосіб застосування та рекомендована добова доза:** дорослим приймати по 1 капсулі 1 рази на добу. **Термін вживання:** залежить від причин, що лежать в основі дефіциту магнію і вітамінів в організмі та визначається лікарем індивідуально. **Застереження при використанні:** не перевищувати рекомендовану добову дозу. Дієтичну добавку не слід використовувати як заміну повноцінного раціону харчування. Перед застосуванням рекомендована консультація лікаря. **Протипоказання:** підвищена чутливість до складових компонентів, гіпермагнезіємія. «Magnox Pregna» / «Магнокс Прегна» не слід використовувати як заміну повноцінного раціону харчування. **Не є лікарським засобом. Без ГМО. Форма випуску:** 2 блістера по 15 капсул кожен, у картонній упаковці. **Придатний до, номер партії (серії):** вказані на упаковці. **Умови зберігання:** зберігати в прохолодному та сухому місці при температурі не вище 25 °C та у недоступному для дітей місці. **Виробник:** Наве Фарма (1996) ЛТД., 19 Яд Харутцім Ст., РОВ 8139, Нетанія 42505, Ізраїль, +97298850611 (Naveh Pharma (1996) LTD., 19 Yad Harutzim St., POB 8139, Natanya 42505, Israel, +97298850611). **Імпортер та прийняття претензій:** ТОВ «Здраво», 04114, м.Київ, вул. Автозаводська, 54/19, літ. А, офіс; тел./факс: (044)503-78-68, www.zdravo.in.ua, E-mail: info@zdravo.in.ua. Інформація для професійної діяльності медичних та фармацевтичних працівників. Більш детальна інформація знаходиться в інструкції для медичного застосування препарату. Самолікування може бути шкідливим для вашого здоров'я.

Psychological and medical aspects of pregnancy and birth in single women

V.O. Benyuk, V.V. Kurochka, N.P. Koroluk, F.V. Oleshko
Bogomolets National Medical University

The article presents data on the results of clinical and statistical analysis, estimation of the pregnancy course and labor in single and married women. Studies have shown that single women are at high risk of developing obstetric and perinatal complications. The age of single women exceeded 6 years; among them housewives were 5 times more often; the gynecological anamnesis of single women is three times more complicated and somatic anamnesis is twice as complicated. Marital status and partner support during pregnancy, labor and postpartum can improve obstetric and perinatal birth outcomes, as well as the clinical course of the postpartum period. Inadequate family structure, psychological and social factors in single women have a negative impact on the course of pregnancy and childbirth.

Key words: pregnancy and delivery, single women, perinatal complications.

Психологічні та медичні аспекти вагітності та пологів у самотніх жінок В.О. Бенюк, В.В. Курочка, Н.П. Королюк, В.Ф. Олешко

У статті представлені дані проведеного клініко-статистичного аналізу, оцінювання перебігу вагітності та пологів у самотніх і заміжніх жінок. Результати проведених досліджень продемонстрували, що самотні жінки становлять групу високого ризику щодо розвитку акушерських та перинатальних ускладнень. Вік самотніх жінок на 6 років перевищував вік заміжніх; серед них у 5 разів частіше зустрічалися домогосподарки; у самотніх втричі частіше спостерігався обтяжений гінекологічний анамнез та вдвічі частіше – обтяжений соматичний анамнез. Сімейний стан та партнерська підтримка під час вагітності, пологів та у післяпологовий період дозволяє поліпшити акушерські і перинатальні результати розродження, а також клінічний перебіг післяпологового періоду. Неповноцінний склад сім'ї, психологічний і соціальний фактори у самотніх жінок мають негативний вплив на перебіг вагітності і пологів.

Ключові слова: вагітність та пологи, самотні жінки, перинатальні ускладнення.

Психологические и медицинские аспекты беременности и родов у одиноких женщин В.А. Бенюк, В.В. Курочка, Н.П. Королюк, В.Ф. Олешко

В статье представлены данные проведенного клинико-статистического анализа, оценка течения беременности и родов у одиноких и замужних женщин. Результаты проведенных исследований показали, что одинокие женщины составляют группу высокого риска по развитию акушерских и перинатальных осложнений. Возраст одиноких женщин на 6 лет превышал возраст замужних; среди них в 5 раз чаще встречались домохозяйки; у одиноких в 3 раза чаще наблюдался обтяженный гинекологический анамнез и вдвое чаще – обтяженный соматический анамнез. Семейное положение и партнерская поддержка во время беременности, родов и в послеродовой период позволяет улучшить акушерские и перинатальные результаты родоразрешения, а также клиническое течение послеродового периода. Неполющенный состав семьи, психологический и социальный факторы у одиноких женщин оказывают негативное влияние на течение беременности и родов.

Ключевые слова: беременность и роды, одинокие женщины, перинатальные осложнения.

A clear trend of pregnancies and deliveries number increase in unmarried and single women is a feature of medical, social and psychological problems in modern obstetrics is [4]. Over the past decade, in Ukraine the number of deliveries by unmarried and single women has doubled and every fourth child is born out of wedlock (23%). These changes in the structure of birth-rate are typical for all highly developed countries. The increase in the number of deliveries against the background of a decrease in the birth-rate indicates significant changes in the principles of family formation in modern society [1, 5].

Emotional stress in women which is associated with pregnancy out of marriage has a significant impact on the frequency and severity of gestosis. The lack of partner support during pregnancy causes a higher level of complications such as premature placental abruption, the threat of abortion and premature delivery, early and late gestosis and placental dysfunction [2, 6].

The issue of complications frequency reduction and the improvement of the psycho-emotional state in single women during pregnancy and deliveries remains unresolved and debatable up today [3].

The objective: to assess the course of pregnancy and delivery in women depending on their marital status.

MATERIALS AND METHODS

The analysis of pregnancy and delivery course in 50 single (main group I) and 50 married women (comparison group II) in the Kiev

State Maternity Hospital No. 3 was conducted. Groups of patients were selected in accordance with the principle of randomization.

RESULTS

The average age of single women was $28,7 \pm 2,1$ years and was significantly higher than in married women – $23,2 \pm 1,2$ years. Married women were dominated by employees (group I – 31% and II – 57%), while single women were dominated by housewives (group I – 17% and group II – 8%) and students (group I – 16% and II – 3%, respectively).

Assessment of gynecological history revealed that cervical pathology was more frequently observed in 17% single women, which is 2 times higher than in group II. Chronic inflammatory diseases (group I – 12% and II – 6%) and menstrual disorders (group I – 9% and II – 5%) also significantly prevailed in single women ($p < 0,01$).

Among pregnancy complications in single women, early gestosis (group I – 18,7% and II – 11,3%) and the threat of abortion (group I – 17,7% and II – 9%) had the tendency to increase. In the second half of pregnancy, mild preeclampsia prevailed among married women (group II – 81% and I – 68,2%), and among single women - preeclampsia of moderate severity (group I – 27,3% and II – 19%) and of severe degree (4.5%) were more common.

Placental dysfunction in single women occurred in 27,3% compared to group II – 17,7%; anemia of pregnant women in group

I was observed in 21%, in group II in 16,7%; fetal development delay in group I was noted in 13,3% in group II in 8%. The frequency of anomalies of labor activity in single women twice exceeded the group of married women (group I – 23,3% compared to group II – 13,7%), the rate of fetal distress (group I – 3% compared to group II – 2%) was not significant in both groups.

The caesarean section rate was 19,3% for singles and 13,3% for married women.

Assessment of the postpartum period course in women, depending on the family status revealed: uterine subinvolution (group I – 15% compared to group II – 5,7%); lochiometra (group I – 9% compared to group II – 3,7%); hematometra (group I – 7% compared to group II – 2,7%) and wound infection (group I – 3% compared to group II – 1,3%). The marital status of women significantly affects on the frequency of postpartum

complications which are associated with the infectious agent and the contractility of the uterus.

CONCLUSION

The results which we obtained allowed us to establish the features of the presented groups: single women were 5–6 years older; among them, housewives and students were 2 times more common; gynecological diseases were 3 times more common; single women were more likely to suffer from extragenital diseases.

The results clearly confirm the degree of readiness of married women for deliveries both from a clinical and psychological point of view, which can be explained by the presence of partner support. Defective family composition, psychological and social factors in single women have a negative impact on the course of pregnancy and deliveries.

Сведения об авторах

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

Курочка Валентина Валерьевна – Кафедра акушерства и гинекологии № 3 Национального медицинского университета им. А. А. Богомольца, 03148, г. Киев, ул. В. Кучера, 7. E-mail: kurochkavv78@gmail.com
ORCID ID 0000-0001-6800-310X

Королюк Наталия Петровна – Кафедра акушерства и гинекологии № 3 Национального медицинского университета им. А. А. Богомольца, 03148, г. Киев, ул. В. Кучера, 7.

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

LITERATURE REVIEW

1. Дарвиш О.Б., Богун Т.В. Гармонизация эмоционального состояния и психологической устойчивости беременных женщин в процессе подготовки к родам. Мир науки, культуры, образования. 2010; (6): 197–199.
2. Королюк Н.П., Бенюк В.О., Курочка В.В., Манжула Л.В. Особливості перебігу вагітності та пологів у одиноких жінок. Збірник наукових праць Асоціації акушерів-гінекологів України. 2018; 2 (42): 76–81.
3. Ситник А.П. Клінічні та медико-соціальні аспекти позашлюбної вагітності та пологів. Репродуктив-

- ное здоров'я жінки. 2008; 4: 132–134.
4. Овчарова Р.В., Мягкова М.А. Материнство в неполной семье: монография. Курган: Изд-во Курганского гос. ун-та. 2014: 356 с.
5. Gorbunova O, Vdovichenko S, Shekera O. Labours with partners and sexual health of women. Здоров'я суспільства = Здоровье общества = The Health of Society. 2016; (1/2): 57–62.
6. DeBaets A.M. From birth plan to birth partnership: enhancing communication in childbirth. Am J Obstet Gynecol. 2017; 216 (1): 31.

- ное здоровье женщины. 2008; 4: 132–134.
4. Овчарова Р.В., Мягкова М.А. Материнство в неполной семье: монография. Курган: Изд-во Курганского гос. ун-та. 2014: 356 с.
5. Gorbunova O, Vdovichenko S, Shekera O. Labours with partners and sexual health of women. Здоров'я суспільства = Здоровье общества = The Health of Society. 2016; (1/2): 57–62.
6. DeBaets A.M. From birth plan to birth partnership: enhancing communication in childbirth. Am J Obstet Gynecol. 2017; 216 (1): 31.

- sexual health of women. Здоров'я суспільства = Здоровье общества = The Health of Society. 2016; (1/2): 57–62.
6. DeBaets A.M. From birth plan to birth partnership: enhancing communication in childbirth. Am J Obstet Gynecol. 2017; 216 (1): 31.

Стаття поступила в редакцію 09.10.2019

Маркери оксидативного стресу у вагітних із затримкою росту плода та їхній вплив на результати розродження

В.Г. Сюсюка, Н.Г. Колокот, І.Ф. Бєленічев
Запорізький державний медичний університет

Мета дослідження: оцінювання маркерів оксидативного стресу та їхнього впливу на результати розродження у вагітних із затримкою росту плода (ЗРП).

Матеріали та методи. Проведено комплексне обстеження 63 вагітних у терміні 28–34 тиж гестації та у динаміці (через 3–4 тиж спостереження). До І групи включені 33 вагітні із ЗРП. Група ІІ представлена 30 вагітними без ЗРП.

Дослідження маркерів окиснювальної модифікації білків проводили у сироватці крові спектрофотометричним методом. Рівень глутатіону оцінювали флюорометричним методом. Варіаційно-статистичне оброблення результатів здійснювали з використанням ліцензованих стандартних пакетів прикладних програм багатовимірного статистичного аналізу «STATISTICA 13».

Результати. Результати оцінювання маркерів окиснювальної модифікації білків та рівня глутатіону, які вивчали у групах дослідження у динаміці, свідчать про прогресування дисбалансу між оксидантами та антиоксидантами у вагітних із ЗРП порівняно з вагітними без її проявів ($p < 0,05$). Такі зміни відбуваються в умовах дефіциту глутатіону, рівень якого був статистично достовірно нижчий ($p < 0,05$) у вагітних із ЗРП.

Результати дослідження свідчать, що інтесифікація окиснювальної модифікації білків на тлі зниження резервно-адаптаційних можливостей антиоксидантної системи плазми у даного контингенту вагітних є проявом оксидативного стресу. Перебіг вагітності та пологів у жінок із ЗРП характеризується зростанням відсотка ускладнень, що має негативний вплив як на частоту оперативного розродження, так і перинатальних ускладнень.

Заключення. Перебіг вагітності, ускладнений затримкою росту плода, характеризується інтенсифікацією окиснювальної модифікації білків на тлі зниження резервно-адаптаційних можливостей антиоксидантної системи плазми. Такі дані свідчать про наявність оксидативного стресу у даного контингенту жінок, що слід розглядати як одну з вагомих ланок патогенезу затримки росту плода.

Перебіг пологів у вагітних із затримкою росту плода характеризується підвищенням частоти ускладнень, що має безпосередній вплив на відсоток оперативного розродження за ургентними показаннями.

Стан дітей із затримкою росту при народженні характеризується статистично достовірним зниженням середніх показників за шкалою Апгар, а при оцінюванні антропометричних показників – статистично достовірним ($p < 0,05$) зниженням масо-ростових параметрів новонароджених.

Ключові слова: вагітність, затримка росту плода, окиснювальна модифікація білків, антиоксидантна система захисту, акушерські та перинатальні ускладнення.

Oxidative stress markers in pregnant women with fetus growth inhibition and their influence on results of labour process V.G. Syusyuka, N.G. Kolokot, I.F. Belenichev

The objective: estimate the oxidative stress markers and their influence on result of labour process of pregnant women with fetus growth inhibition.

Materials and methods. The complex examination of 63 pregnant women was made in term of 28–34 weeks of gestation and in dynamics (examination in 3–4 weeks). I group includes 33 pregnant women with fetus growth inhibition. Group II was presented by 30 pregnant women without fetus growth inhibition.

Markers of oxidative modification of proteins were analyzed in blood serum by means of spectrophotometric method and glutathione level was analyzed by fluorometric method. Variational and statistical processing of results was made using STATISTICA 13 – license standard application program packages for multidimensional statistical analysis.

Results. Estimation results of markers of oxidative modification of proteins and glutathione level in pregnant women of group under investigation in dynamics indicate the progress of imbalance between oxidants and antioxidants among pregnant women with fetus growth inhibition compared to women without fetus growth inhibition ($p < 0,05$). Such changes occur in conditions of lack of glutathione which level was significantly and statistically lower ($p < 0,05$) in pregnant women with fetus growth inhibition.

These results indicate intensification of oxidative modification of proteins together with decrease of reserve and adaptive abilities of antioxidant system of serum in the present group of pregnant women and it is the manifestation of oxidative stress. Pregnancy course and labour in case of women with fetus growth inhibition is characterized by rise of complication percentage that has negative effect both on rate of operative labour process and perinatal complications.

Conclusions. Pregnancy course complicated by fetus growth inhibition is characterized by intensification of oxidative modification of proteins with decrease of reserve and adaptive abilities of antioxidant system of serum. These results indicate occurrence of oxidative stress in this group of women. It should be considered as one of the important links of pathogenesis of fetus growth inhibition. Course of labour among women with fetus growth inhibition is characterized by increase of complication rate that has direct influence on percentage rise of operative labour process under urgent indications.

Condition of infants with growth inhibition at birth is characterized by significant and statistical decrease of average indicators under Apgar score and in case of estimation of anthropometric indicators it is characterized by significant and statistical ($p < 0.05$) decrease of weight-height parameters of newborns.

Key words: pregnancy, fetus growth inhibition, oxidative modification of proteins, antioxidative system of protection, obstetric and perinatal complications

Маркеры окислительного стресса у беременных с задержкой роста плода и их влияние на результаты родоразрешения

В.Г. Сюсюка, Н.Г. Колокот, И.Ф. Беленичев

Цель исследования: оценка маркеров окислительного стресса и их влияния на результаты родоразрешения у беременных с задержкой роста плода (ЗРП).

Материалы и методы. Проведено комплексное обследование 63 беременных в сроке 28–34 нед гестации и в динамике (через 3–4 нед наблюдения). В I группу включены 33 беременные с ЗРП. Группа II представлена 30 беременными без ЗРП.

Исследование маркеров окислительной модификации белков проводили в сыворотке крови спектрофотометрическим методом. Уровень глутатиона оценивали флуориметрическим методом. Вариационно-статистическую обработку результатов осуществляли с использованием лицензированных стандартных пакетов прикладных программ многомерного статистического анализа «STATISTICA 13».

Результаты. Результаты оценки маркеров окислительной модификации белков и уровня глутатиона, которые изучали в группах исследования в динамике, свидетельствуют о прогрессировании дисбаланса между оксидантами и антиоксидантами у беременных с ЗРП по сравнению с беременными без ее проявления ($p < 0,05$). Такие изменения происходят в условиях дефицита глутатиона, уровень которого был статистически достоверно ниже ($p < 0,05$) у беременных с ЗРП.

Результаты исследования свидетельствуют, что интенсификация окислительной модификации белков на фоне снижения резервно-адаптационных возможностей антиоксидантной системы плазмы у данного контингента беременных является проявлением окислительного стресса. Течение беременности и родов у женщин с ЗРП характеризуется ростом процента осложнений, оказывает негативное влияние как на частоту оперативного родоразрешения, так и перинатальных осложнений.

Заключение. Течение беременности, осложненной задержкой роста плода, характеризуется интенсификацией окислительной модификации белков на фоне снижения резервно-адаптационных возможностей антиоксидантной системы плазмы. Такие данные свидетельствуют о наличии окислительного стресса у данного контингента женщин, что следует рассматривать как одно из весомых звеньев патогенеза ЗРП. Течение родов у беременных с задержкой роста плода характеризуется ростом частоты осложнений, что имеет непосредственное влияние на процент оперативного родоразрешения по ургентным показаниям.

Состояние детей с задержкой роста при рождении характеризуется статистически достоверным снижением средних показателей по шкале Апгар, а при оценке антропометрических показателей – статистически достоверным ($p < 0,05$) снижением массо-ростовых параметров новорожденных.

Ключевые слова: беременность, задержка роста плода, окислительная модификация белков, антиоксидантная система защиты, акушерские и перинатальные осложнения.

Сьогодні не викликає сумніву постулат щодо основ формування здоров'я людини, починаючи з моменту її зачаття, народження та дитинства [7]. Погіршення соматичного здоров'я населення і зростання патології органів репродуктивної системи у поєднанні з несприятливою демографічною ситуацією є об'єктом державної політики як на світовому рівні, так і в Україні. Це спонукає до здійснення комплексу заходів, спрямованих на поліпшення репродуктивного здоров'я населення держави. Особливістю репродуктивного здоров'я є його висока демографічна значущість (саме новонароджені діти визначають потенціал здоров'я населення) і соціальна зумовленість – залежність внутрішньоутробного і раннього постнатального розвитку від якості життя у соціумі та здоров'я сім'ї [5].

Відомо, що найбільш об'єктивним показником здоров'я новонароджених, який корелює з очікуваною тривалістю життя і малюковою смертністю, є їхній фізичний розвиток, зокрема за параметром маси тіла при народженні. Вона характеризує умови внутрішньоутробного розвитку плода і є інтегральним показником стану репродуктивного здоров'я жінки, перебігу гестаційного процесу та якості життя матері [6]. Однією з головних причин перинатальної захворюваності і смертності є плацентарні порушення, які супроводжуються метаболічними порушеннями та затримкою росту плода (ЗРП), а репродуктивні втрати й витрати на комплексне лікування таких дітей завдають значних соціальних та економічних збитків [3, 8, 9, 15]. Крім того, майже третина дітей із ЗРП, що народились живими, мають високу імовірність порушення неврологічного та фізичного розвитку, що потребує тривалого диспансерного спостереження і проведення коригувальної терапії [3].

У пацієнток із ЗРП відзначається підвищена активність процесів ліпоперекисидатії при одночасному зростанні потенціалу антиоксидантного захисту. Дане явище, ймовірно, є адаптивним механізмом в організмі матері, з одного боку, і фактором, що пошкоджує плаценту, – з іншого. Це зумовлює плацентарну недостатність у зазначеної групи пацієнток і, таким чином, перешкоджає реалізації генетично зумовленого потенціалу росту плода [2]. Саме тому хронічні метаболічні

порушення, які виникають у результаті стійкого дисбалансу між оксидантами і антиоксидантами, називають «окисним стресом» [4]. На сьогодні окиснювальний стрес, який пов'язаний з ускладненнями вагітності, може бути одним з чинників постнатальних наслідків для новонароджених. Роль окисного стресу у програмуванні плода підтверджується епідеміологічними дослідженнями щодо окиснювальних маркерів і низької маси тіла [12].

Отже, окиснювальний стрес може бути сполучною ланкою між внутрішньоутробним впливом і наслідками програмування після народження [11–14]. Активні форми кисню (АФК) спричиняють і окиснювальну деструкцію білків (у стані окиснювального стресу атаці АФК піддаються у першу чергу не ліпіди) плазматичних мембран [10]. Маркери окисної деструкції білків є найбільш інформативними щодо окиснювального пошкодження функціональних макромолекул, вони мають вибіркового та специфічного характеру, а її продукти є маркерами раннього окислительного стресу [1].

Мета дослідження: оцінювання маркерів окислительного стресу та їхнього впливу на результати розродження у вагітних із ЗРП.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Проведено комплексне обстеження вагітних у терміні 28–34 тиж гестації та у динаміці (через 3–4 тиж спостереження). До I групи (основна) включені 33 вагітні із ЗРП. Діагноз ЗРП встановлено за даними ультразвукового дослідження. Для діагностики функціонального стану плода використовуються біофізичні методи згідно з Наказами МОЗ України № 900 від 27.12.2006 р. та № 782 від 29.12.2005 р. Група II (контрольна) представлена 30 вагітними без ЗРП.

Середній вік вагітних в основній групі становив $27,7 \pm 1,8$ року і $25,8 \pm 1,0$ року – у групі контролю. За результатами антропометричних вимірювань не було встановлено статистично достовірної різниці між групами дослідження ($p > 0,05$).

Критерієм виключення були тяжкі соматичні захворювання. Ведення та розродження жінок, що входили до груп дослідження, первинне оцінювання стану новонародженого, його ранньої фізіологічної адаптації та медичний догляд за ним

Таблиця 1

Показники окиснювальної модифікації білків та глутатіону плазми крові у вагітних на початку дослідження, Ме (Q25; Q75)

| Показник | Вагітні із ЗРП (I група), n=33 | Вагітні без ЗРП (II група), n=30 | p |
|----------------------------------------|--------------------------------|----------------------------------|-------|
| АФГ (спонтанна), у.о./г білка | 5,1 (3,7; 6,1) | 4,8 (3,8; 5,7) | >0,05 |
| КФГ (спонтанна), у.о./г білка | 11,4 (8,4; 14,6) | 7,4 (6,7; 8,7) | >0,05 |
| АФГ (стимульована), у.о./г білка | 3,7 (2,8; 4,4) | 3,6 (3,1; 4,3) | <0,05 |
| КФГ (стимульована), у.о./г білка | 7,1 (5,4; 8,9) | 6,0 (5,4; 6,9) | >0,05 |
| Глутатіон відновлений, мкмоль /г білка | 1,2 (0,7; 2,8) | 2,2 (1,6; 7,0) | <0,05 |

Таблиця 2

Показники окиснювальної модифікації білків та глутатіону плазми крові у вагітних у динаміці дослідження, Ме (Q25; Q75)

| Показник | Вагітні із ЗРП (I група), n=33 | Вагітні без ЗРП (II група), n=30 | p |
|---------------------------------------|--------------------------------|----------------------------------|-------|
| АФГ (спонтанна), у.о./г білка | 5,8 (4,8; 6,9) | 5,2 (3,8; 5,7) | <0,05 |
| КФГ (спонтанна), у.о./г білка | 14,1 (12,7; 17,5) | 7,6 (6,8; 8,8) | <0,05 |
| АФГ (стимульована), у.о./г білка | 4,8 (3,5; 5,3) | 3,7 (3,0; 4,3) | <0,05 |
| КФГ (стимульована), у.о./г білка | 10,3 (9,5; 13,4) | 5,9 (5,4; 7,2) | <0,05 |
| Глутатіон відновлений, мкмоль/г білка | 2,1 (1,6; 2,3) | 2,9 (1,9; 4,9) | <0,05 |

здійснювали згідно з чинними наказами МОЗ України. Усіх новонароджених оцінювали за шкалою Апгар, ступінь дихальної недостатності визначали за шкалою Downes. З кожною вагітною було проведено бесіду про доцільність додаткових методів дослідження та отримана згода на їхнє проведення. Дослідження відповідає сучасним вимогам морально-етичних норм щодо правил ICH / GCP, Гельсінській декларації (1964), Конференції Ради Європи про права людини і біомедицини, а також положенням законодавчих актів України.

Дослідження маркерів окиснювальної модифікації білків (ОМБ) у сироватці крові проводили спектрофотометричним методом за довжини хвилі 270 нм (аліфатичні альдегіднітрофенілгідрозони основних амінокислотних залишків – АФГ) та 363 нм (карбонільні динітрофенілгідрозони основних амінокислотних залишків – КФГ). Оцінювання ОМБ проводили за методом B. Halliwell, а його ступінь виражали в умовних одиницях на 1 грам білка (у.о./г білка). Визначення глутатіону здійснювали флюорометричним методом з розрахунком його рівня за калібрувальною кривою у мкмоль/г білка [1].

Варіаційно-статистичне оброблення результатів виконували з використанням ліцензованих стандартних пакетів прикладних програм багатовимірної статистичного аналізу «STATISTICA 13».

Обраний напрямок дослідження тісно пов'язаний з планом науково-дослідної роботи кафедри акушерства і гінекології Запорізького державного медичного університету та є фрагментом кандидатської дисертації.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

З метою встановлення взаємозв'язків між низкою біохімічних показників у вагітних із ЗРП (I група) було проведено спектрофотометричне визначення показників ОМБ та рівня глутатіону плазми крові флюорометричним методом у дина-

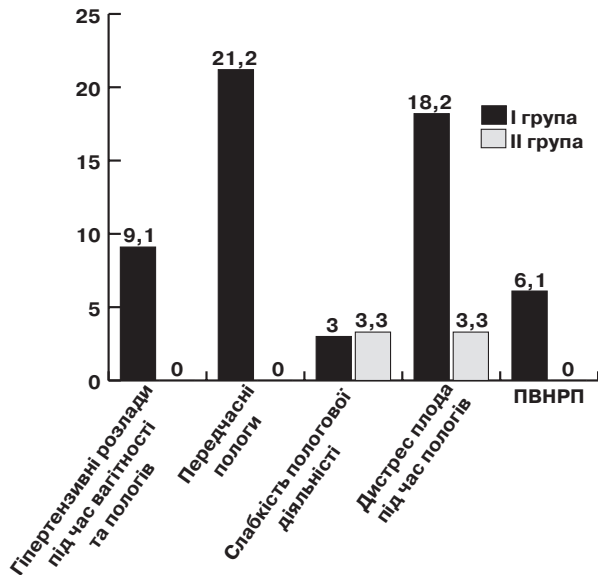
міці. Первинне оцінювання їхнього вмісту засвідчило статистично достовірне ($p<0,05$) переважання тільки стимульованої АФГ та статистично достовірне ($p<0,05$) нижчий рівень глутатіону при порівнянні з показниками вагітних II групи (табл. 1). Це свідчить про зниження резервно-адаптаційних можливостей антиоксидантної системи плазми крові у вагітних із ЗРП.

Подальше оцінювання біохімічних показників у динаміці вагітності дозволило встановити прогресування дисбалансу між оксидантами та антиоксидантами (табл. 2).

Так, у вагітних I групи рівень як спонтанної, так і стимульованої АФГ та КФГ були статистично достовірні ($p<0,05$) вищими за відповідні показники жінок II групи. Такі зміни відбуваються на тлі статистично достовірної ($p<0,05$) зниження рівня глутатіону у вагітних із ЗРП і є проявом оксидативного стресу. Дані результати свідчать про інтесифікацію ОМБ на тлі зниження резервно-адаптаційних можливостей антиоксидантної системи плазми у вагітних I групи.

У структурі ускладнень у період гестації у жінок обох груп найчастіше фіксували невиношування вагітності (НВ) та анемію вагітних. Так, частота НВ у I групі становила 39,4%, яка більш ніж у 2 рази перевищувала відповідний показник II групи – 16,7%. Анемію вагітних у групах дослідження діагностовано у 42,4% жінок I групи та у 33,3% жінок II групи. Серед особливостей перебігу вагітності слід зазначити гострі респіраторні вірусні інфекції – їхня частота у II групі становила 32,5% та була дещо вищою за відповідний показник I групи – 25%. Багатоводдя діагностували частіше у вагітних II групи (10%) порівняно з I групою (6,1%), а маловоддя, навпаки, – у I групі встановлено у 30,3% та лише у 3,3% – у II групі. Гіпертензивні розлади під час вагітності та пологів у I групі реєстрували у 9,1% вагітних та були відсутні у групі контролю.

Середній показник терміну розродження в I та II групах становив $37,2\pm 0,6$ тижня та $39,4\pm 0,5$ тижня відповідно ($p>0,05$). Зниження даного показника зумовлено значною



Мал. 1 Характеристика ускладнень під час пологів у групах дослідження, %

частотою передчасних пологів (ПП) у I групі, які відбулися у терміні 32–36 тиж та становили 21,2%. Частота дистресу плода у I групі (18,2%) у 6 разів перевищувала відповідний показник контрольної групи (3,3%). Серед інших ускладнень під час пологів слід відзначити слабкість пологової діяльності, яка діагностована з однаковою частотою, та передчасне відшарування нормально розташованої плаценти – ПВНРП (мал. 1). Зазначенні ускладнення мали безпосередній вплив на зростання відсотка оперативного розродження.

Частота абдомінального розродження у I групі становила 45,5% та 6,7% – у II групі (мал. 2). Слід зазначити, що частота кесарева розтину за ургентними показаннями у I групі значно перевищувала відповідний показник II групи (27,3% та 3,3% відповідно).

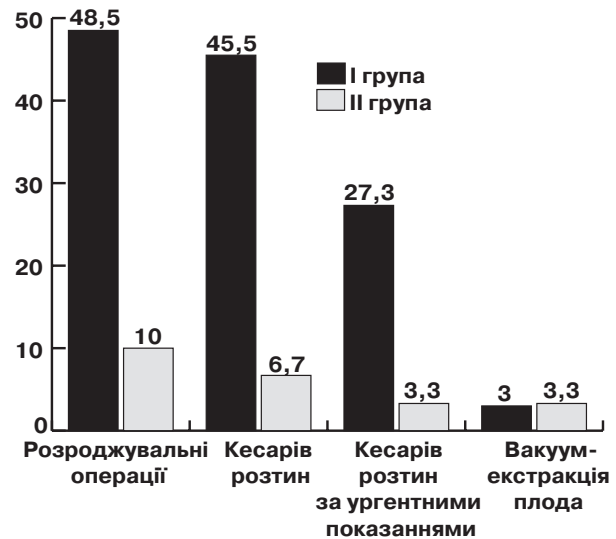
Характеризуючи стан новонароджених, встановлено, що у всіх жінок груп дослідження народилися живі немовлята. Утім, стан немовлят та антропометричні показники мали значні відмінності. Під час оцінювання за шкалою Апгар виявлено статистично достовірне ($p < 0,05$) зниження загального показника як на 1-й, так і на 5-й хвилині у I групі порівняно з відповідним показником у II групі (мал. 3).

У структурі перинатальної захворюваності у I групі основні позиції займала неонатальна енцефалопатія та неонатальна жовтяниця. Їхня частота становила 33,3% та 36,4% відповідно. У структурі перинатальної патології у I групі недоношеність новонароджених фіксували у кожному 5-у випадку (21,2%). Зазначених ускладнень у II групі не встановлено.

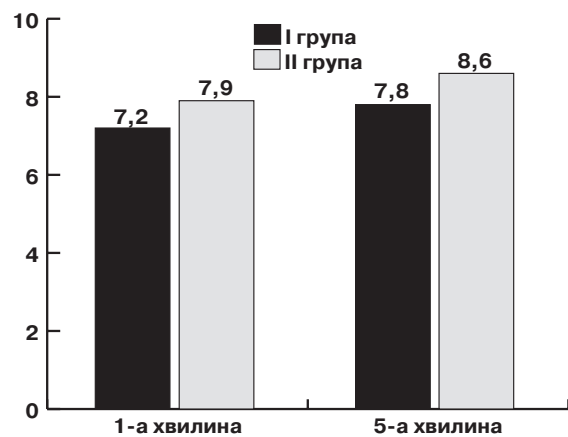
За результатами антропометричних досліджень новонароджених встановлено, що середній показник їхньої маси тіла у I групі становив $2162,2 \pm 105,4$ г та був статистично достовірною ($p < 0,05$) нижчий за відповідний показник у II групі – $2914,3 \pm 180,2$ г.

ВИСНОВКИ

1. Перебіг вагітності, ускладнений затримкою росту плода, характеризується інтенсифікацією окиснювальної модифікації білків на тлі зниження резервно-адаптаційних можливостей антиоксидантної системи плазми. Такі дані свідчать про наявність оксидативного стресу у даного контингенту жінок, що слід розглядати як одну з вагомих ланок патогенезу затримки росту плода.



Мал. 2. Частота оперативного розродження у групах дослідження, %



Мал. 3. Оцінка новонароджених за шкалою Апгар, бали

2. Перебіг пологів у вагітних із затримкою росту плода характеризується підвищенням частоти ускладнень, серед яких передчасні пологи та дистрес плода фіксували у кожному 5-у випадку. Така частота гестаційних ускладнень має безпосередній вплив на зростання відсотка оперативного розродження за ургентними показаннями.

3. На підставі проведеного дослідження встановлено значний відсоток перинатальних ускладнень у групі вагітних із затримкою росту плода (неонатальна енцефалопатія, недоношеність та неонатальна жовтяниця). Стан таких дітей при народженні характеризується статистично достовірним зниженням середніх показників за шкалою Апгар, а при оцінюванні антропометричних показників – статистично достовірним зниженням масо-ростових параметрів новонароджених ($p < 0,05$).

Перспективи подальших досліджень. Особливості біохімічних порушень у вагітних із затримкою росту плода та високий відсоток перинатальних ускладнень свідчать про необхідність вдосконалення комплексу лікувально-діагностичних заходів і проведення досліджень у цьому напрямку.

Сюсюка Владимир Григорьевич – Кафедра акушерства и гинекологии Запорожского государственного медицинского университета, 69035, г. Запорожье, пр. Маяковского, 26. ; тел.: (099) 098-82-55, (098) 735-83-82. E-mail: svg.zp.ua@gmail.com, svg.zp@i.ua

Колокот Наталия Григорьевна – Кафедра акушерства и гинекологии Запорожского государственного медицинского университета, 69035, г. Запорожье, пр. Маяковского, 26

Беленичев Игорь Федорович – Кафедра фармакологии и медицинской рецептуры Запорожского государственного медицинского университета, 69035, г. Запорожье, пр. Маяковского, 26

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Доклінічне вивчення специфічної активності потенційних лікарських засобів первинної та вторинної нейропротекції: метод. рекомендації / І.С. Чекаман, І.Ф. Беленічев, О.О. Нагорна та ін. – К.: ТОВ «Видавництво «Юстон», 2016. – 80 с.
2. Ковалев Е.В. Оценка показателей перекисного окисления липидов, антиоксидантной системы крови и состояния эндотелия у пациентов при формировании задержки роста плода / Е.В. Ковалев, Ю.В. Занько, Н.Н. Яроцкая // Вестник ВГМУ. – 2014. – Т. 13, № 5. – С. 74–80.
3. Коростіль М. О. Затримка росту плода при доношеній і недоношеній вагітності / М.О. Коростіль, О.О. Чорна // Акушерство. Гінекологія. Генетика. – 2016. – № 1. – С. 20–23.
4. Оксидативний стресс в генезі акушерських ускладнень / Л.В. Ванько, В.Г. Сафронова, Н.К. Матвеева, Г.Т. Сухих. – М.: ГОЭТАР-Медиа, 2010. – 264 с.
5. Репродуктивне здоров'я населення України як основний критерій ефективності соціально-економічної політики держави / Р.О. Моїсєєнко, С.Є. Мокрецов, О.О. Дудіна, Н.П. Крижина // Україна. Здоров'я нації. – 2012. – № 2–3. – С. 86–91.
6. Слабкий Г.О. Характеристика захворюваності дітей першого року життя / Г.О. Слабкий, Ю.Ю. Габорець, О.О. Дудіна // Україна. Здоров'я нації. – 2018. – № 3 (50). – С. 84–87.
7. Стан здоров'я дитячого населення – майбутнє країн (частина 1) / Ю.Г. Антипкін, О.П. Волоосовець, В.Г. Майданник, В.С. Березенко, Р.О. Моїсєєнко, О.В. Виговська, С.П. Кривоустов, В.М. Заболотько, М.Л. Аряев, О.Є. Абатуров // Здоров'я ребенка. – 2018. – Т. 13, № 1. – С. 1–11.
8. Янюта Г.С. Затримка росту плода: діагностика та перинатальні наслідки / Г.С. Янюта, Т.П. Савка, О.В. Басистий // Здоров'я жінки. – 2016. – № 9. – С. 99–102.
9. Ahmad A. Fetal Growth Restriction: An Update on Recent Trends in Management / A. Ahmad, S. Noor // Pan Asian Journal of Obstetrics & Gynecology. – 2018. – Vol. 1 (1). – P. 31–36.
10. Bagchi D. Molecular mechanisms of cardioprotection by a novel grape seed proanthocyanidin extract / D. Bagchi, C.K. Sen, S.D. Rey, D.K. Das // Mutat. Res. – 2003. – Vol. 523–524. – P. 1261–1268.
11. Factors associated with oxidative stress in human populations / G. Bloc, M. Dietrich, E.P. Norkus et al. // American Journal of Epidemiology. – 2002. – Vol. 156. – P. 274–285.
12. Loren P.T. Impact of Oxidative Stress in Fetal Programming / P.T. Loren, Al-Hasan Yazan // J. Pregnancy. 2012. Published online 2012 Jul 11. doi: 10.1155/2012/582748
13. Oxidative and antioxidative status in pregnant women with either gestational or type 1 diabetes / E. Peuchant, J.L. Brun, V. Rigalleau et al. // Clinical Biochemistry. – 2004. – Vol. 37 (4). – P. 293–298.
14. Roberts J. M. Recent insights into the pathogenesis of pre-eclampsia / J.M. Roberts, K.Y. Lain. // Placenta. – 2002. – Vol. 23 (5). – P. 359–372.
15. World health statistics 2014. – Geneva: WHO, 2014. – 177 p.

Стаття постуила в редакцію 11.10.2019

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



Нові підходи у лікуванні ерозії шийки матки і вагінальної атрофії

Вл.В. Подольський, В.В. Подольський

Інститут педіатрії, акушерства і гінекології НАМН України, м. Київ

Терапевтичне застосування різних матеріалів давно відомо у медичній практиці. Використання полімерів у стоматологічній хірургії, хірургії ока, хірургії серця та інших областях сьогодні значно поширене у більшості країн. Речовини, які взаємодіють з клітинами людини, називаються біоматеріалами. Однак багато питань взаємодії між клітинами людини і синтезованими матеріалами залишаються невирішеними, наприклад такі, як сумісність і деградація у разі протезування. Розроблення комбінованих матеріалів, що містять людські білки або клітини і складні полімери, є перспективною галуззю розвитку медицини. Позаклітинний матрикс (ЕСМ) є допоміжною речовиною для кожної клітини людського організму, що містить білки і макромоллекули. Речовини, отримані з ЕСМ, сьогодні широко використовуються в якості біоматеріалів, таких, як колаген і гіалуронова кислота.

Велика кількість досліджень, присвячених вивченню впливу гіалуронової кислоти на організм людини, дозволила визначити її основні властивості, завдяки яким гіалуронову кислоту широко застосовують у медичній, фармацевтичній і косметичній промисловості, а саме – за її високу біодоступність, здатність до розкладання, відсутність реакції імунної системи на цю сполуку, а також за її в'язкоеластичність. Такі властивості гіалуронової кислоти забезпечують можливість її використання в акушерській та гінекологічній практиці.

Вагінальні супозиторії з гіалуроновою кислотою і лікарськими рослинами стають популярними засобами, оскільки є безпечними і ефективними, на що звертають увагу лікарі та пацієнтки.

Препарати Гіаль-Ероз та Гіаль-Мено, які представлені у вигляді супозиторіїв, є оптимальною лікарською формою для інтравагінального застосування. Використання препаратів Гіаль-Ероз та Гіаль-Мено, які мають різні механізми відновлення слизової оболонки піхви, може стати ефективною ланкою комплексної терапії у жінок з ерозією шийки матки і атрофічним вагінітом.

Ключові слова: ерозія шийки матки, вагінальна атрофія, жінки, гіалуронова кислота, вітаміни, постменопаузальний період, Гіаль-Ероз, Гіаль-Мено.

New approaches in the treatment of cervical erosion and vaginal atrophy

Vi. V Podolsky, V. V Podolsky

The therapeutic use of various materials has long been known in medical practice. The use of polymers in dental surgery, eye surgery, heart surgery and other areas today is widespread in most countries. Substances that interact with human cells are called biomaterials. However, many issues of the interaction between human cells and synthesized materials remain unresolved, for example, such as compatibility and degradation in the case of prosthetics. The development of combined materials containing human proteins or cells and complex polymers is a promising industry in the development of medicine.

The extracellular matrix (ECM) is an auxiliary substance for each cell of the human body, contains proteins and macromolecules. Substances derived from ECM are now widely used as biomaterials, such as collagen and hyaluronic acid.

A large number of studies on the effect of hyaluronic acid on the human body, allowed us to determine its main properties, due to which hyaluronic acid is widely used in the medical, pharmaceutical and cosmetic industries, namely, for its high bioavailability, degradability, and lack of response of the immune system to this compound, as well as for its viscoelasticity. Such properties of hyaluronic acid provide the possibility of its use in obstetric and gynecological practice.

Vaginal suppositories with hyaluronic acid and medicinal plants are becoming popular because they are safe and effective, which doctors and patients pay attention to.

The preparations Gial-Eroz and Gial-Meno, which are presented in the form of suppositories, are the optimal dosage form for intravaginal use. The use of Gial-Eroz and Gial-Meno drugs, which have various mechanisms for restoring the vaginal mucosa, can be an effective part of complex therapy in women with cervical erosion and atrophic vaginitis.

Key words: cervical erosion, vaginal atrophy, women, hyaluronic acid, vitamins, postmenopausal period, Gial-Eroz, Gial-Meno.

Новые подходы в лечении эрозии шейки матки и вагинальной атрофии

Вл.В. Подольский, В.В. Подольский

Терапевтическое применение различных материалов давно известно в медицинской практике. Использование полимеров в стоматологической хирургии, хирургии глаза, хирургии сердца и других областях сегодня широко распространено в большинстве стран. Вещества, которые взаимодействуют с клетками человека, называются биоматериалами. Однако многие вопросы взаимодействия между клетками человека и синтезированными материалами остаются нерешенными, например такие, как совместимость и деградация в случае протезирования. Разработка комбинированных материалов, содержащих человеческие белки или клетки и сложные полимеры, является перспективной отраслью развития медицины.

Внеклеточный матрикс (ЕСМ) является вспомогательным веществом для каждой клетки человеческого организма, содержит белки и макромоллекулы. Вещества, полученные из ЕСМ, сегодня широко используются в качестве биоматериалов, таких, как коллаген и гиалуронова кислота.

Большое количество исследований, посвященных изучению влияния гиалуронової кислоти на организм человека, позволило определить ее основные свойства, благодаря которым гиалуронова кислота широко используется в медицинской, фармацевтической и косметической промышленности, а именно – за ее высокую биодоступность, способность к разложению, отсутствие реакции иммунной системы на это соединение, а также за ее вязкоэластичность. Такие свойства гиалуронової кислоти обеспечивают возможность ее применения в акушерской и гинекологической практике.

Вагинальные суппозитории с гиалуронової кислотою и лекарственными растениями становятся популярными средствами, поскольку являются безопасными и эффективными, на что обращают внимание врачи и пациентки.

Препараты Гиаль-Эроз и Гиаль-Мено, которые представлены в виде суппозиторий, являются оптимальной лекарственной формой для интравагинального применения. Использование препаратов Гиаль-Эроз и Гиаль-Мено, которые обладают различными механизмами восстановления слизистой оболочки влагалища, может стать эффективным звеном комплексной терапии у женщин с эрозией шейки матки и атрофическим вагинитом.

Ключевые слова: эрозия шейки матки, вагинальная атрофия, женщины, гиалуроновая кислота, витамины, постменопаузальный период, Гиаль-Эроз, Гиаль-Мено.

Терапевтичне застосування різних матеріалів давно відомо у медичній практиці [2]. Використання полімерів у стоматологічній хірургії, хірургії ока, хірургії серця та інших областях сьогодні значно поширене у більшості країн [6]. Речовини, які взаємодіють з клітинами людини, називаються біоматеріалами. Однак багато питань взаємодії між клітинами людини і синтезованими матеріалами залишаються невирішеними, наприклад, такі, як сумісність і деградація у разі протезування [1, 3]. Розроблення комбінованих матеріалів, що містять людські білки або клітини і складні полімери, є перспективною галуззю розвитку медицини [5].

Позаклітинний матрикс (ЕСМ) є допоміжною речовиною для кожної клітини людського організму, що містить білки і макромолекули. Речовини, отримані з ЕСМ, сьогодні широко використовуються в якості біоматеріалів, таких, як колаген і гіалуронові кислоти [4, 6].

Велика кількість досліджень, присвячених вивченню впливу гіалуронової кислоти на організм людини, дозволила визначити її основні властивості, завдяки яким гіалуронову кислоту широко застосовують у медичній, фармацевтичній і косметичній промисловості, а саме – за її високу біодоступність, здатність до розкладання, відсутність реакції імунної системи на ці сполуки, а також за її в'язкоеластичність. Такі властивості гіалуронової кислоти забезпечують можливість її використання в акушерській та гінекологічній практиці.

Слід зазначити, що в'язкоеластичність є змінним параметром для гіалуронової кислоти, який залежить від рН навколишнього середовища. Це пов'язано з наявністю гідрофобних ділянок у вторинній структурі гіалуронової кислоти. Отже, чим більше атомів водню знаходиться у навколишньому середовищі, тим краще відбуваються процеси агрегації та формування третиної структури, що підвищують в'язкість. В'язкоеластичність молекулярної структури гіалуронової кислоти забезпечує підтримку клітин з високою біосумісністю, що дозволяє наносити її безпосередньо на абсорбуючу поверхню, зокрема на пошкоджені ділянки епітелію шийки матки і слизову оболонку піхви.

Відсутність необхідності метаболізації даної сполуки значно знижує хімічне навантаження на організм, що є важливим позитивним фактором використання гіалуронової кислоти саме при захворюваннях шийки матки і піхви. Взаємодія гіалуронової кислоти з водою створює розсіяну молекулярну мережу, яка необхідна для селективної дифузії розчинних поживних речовин. З огляду на м'якість, еластичність і гладеньку структуру шкіри і слизових оболонок, це гідрофільне середовище сприяє міграції клітин, що створює умови для загоєння ран [7, 8, 9].

Відомо, що гістологічно шийка матки відрізняється від тіла матки значно меншою кількістю поперечно-смугастих м'язів. На товстій базальній пластинці лежить циліндричний (призматичний) епітелій з великою кількістю залоз, що виділяють слиз у просвіт каналу шийки матки і на її поверхню. Зверху циліндричний епітелій вкритий багатошаровим плоским (сквамозним) некератинізованим епітелієм. Зона трансформації – межа між циліндричним епітелієм каналу шийки матки і покривним багатошаровим плоским епітелієм, яка знаходиться навколо зовнішнього зіву шийки матки, – не має постійного діаметра, чим збільшує ризик появи доброякісної трансформації клітин (цервікальної інтраепітеліальної неоплазії 1-го ступеня). При патологічних змінах на поверхні шийки матки відбувається розростання циліндричного епітелію каналу шийки матки на поверхні шийки

матки («хибна ерозія / ектопія») і поява дефектів епітелію шийки матки («справжня ерозія»).

Багатошаровий плоский епітелій шийки матки має схожу з вагінальним епітелієм структуру і також характеризується наявністю поверхневого, проміжного і базального шару клітин. При цьому епітелій шийки матки містить більшу кількість залоз, які продукують слиз, що позитивно впливає на клітини епітелію. Стан багатошарового плоского епітелію шийки матки, як і багато інших структур жіночих статевих органів, залежить від фази менструального циклу і схильний до оновлення у його другу фазу. З огляду на анатомічні особливості розташування і кровопостачання шийки матки, багатошаровий плоский епітелій першим відповідає на вплив мікробних патогенів запальною реакцією, що супроводжується коливанням рівня статевих гормонів. У разі наявності запальних захворювань тазових органів, які поширюються і на шийку матки, процес нормальної регенерації багатошарового плоского епітелію може бути зупинений або зазнавати змін.

Запальні захворювання шийки матки можуть бути спричинені різними мікробними патогенами і вірусами. У повсякденній практиці акушери і гінекологи все частіше стикаються з позитивними тестами на вірус папіломи людини (ВПЛ) у жінок з клінічними ознаками запальних захворювань жіночих статевих органів.

Частим клінічним проявом такого інфікування є дисплазія шийки матки. Дисплазія – це процес порушення перетворення циліндричного епітелію шийки матки у сквамозний, що частіше діагностують у ВПЛ-позитивних жінок або жінок з ВПЛ-інфекцією в анамнезі. Процес перетворення циліндричного епітелію у сквамозний є нормальним регенеративним механізмом, під час дії якого органели стають більш щільними, вакуолі і обсяг клітин зменшуються. Якщо під час такої трансформації вірус проникає у клітину і використовує її для реплікації клітини, остання або вмирає, або процес її трансформації зупиняється [11].

Всесвітньою Асоціацією акушерів-гінекологів визнано, що найпоширенішим і ефективним методом діагностики захворювань шийки матки є мазок за Папаніколау, або ПАП-тест. Стандартний цитологічний звіт про дослідження мазка за Папаніколау – це протокол, схвалений групою експертів на конференції в Бетесді (США), який визнаний Всесвітньою організацією охорони здоров'я і Американським товариством цитопатології [23]. Слід зазначити, що пункт «клітини ендометрія у жінок ≥ 45 років» був доданий у цей протокол і пов'язаний з ризиком виникнення неоплазії ендометрія у жінок у період постменопаузи, оскільки ці клітини зазвичай виявляють у жінок після менструації або у першій фазі менструального циклу [24].

Також важливим є відсутність єдиного погляду щодо опису перехідних змін від низькоатипових плоскоклітинних інтраепітеліальних уражень (LSISL) до високоатипових плоскоклітинних інтраепітеліальних уражень (HSIL). Авторі нової редакції Протоколу вважають, що будь-які зміни можуть свідчити про наявність HSIL, тому усі підозрілі зміни слід інтерпретувати як наявність HSIL. У той самий час можливий варіант опису невизначеності в інтерпретації цитологічних змін у коментарях. Тому за наявності змін на клітинному рівні у клінічних посібниках та протоколах у багатьох країнах рекомендується обов'язкове проведення кольпоскопії і, за необхідності, біопсії при будь-яких цитологічних змінах (HSIL) [13].

Під час кольпоскопічного обстеження у жінок з легкою дисплазією шийки матки часто спостерігається наявність:

- типових розширених судин,
- м'якого і грубого оцтово-білого епітелію,
- розширених проток залоз із кератинізацією клітин навколо протоки,
- лейкоплакії і негативної зони фарбування Люголем, яка виходить за межі кордону зміненого епітелію.

У жінок з помірною дисплазією шийки матки під час кольпоскопічного обстеження виявляють:

- типові збільшені судини,
- грубу лейкоплакцію,
- мозаїчний і папілярний епітелій,
- наявність негативної зони фарбування Люголем, яка знаходиться за межею зміненого епітелію [25].

Результати мікроскопічного аналізу ПАП-мазків зазвичай демонструють наявність запального ексудату, що складається в основному з нейтрофільних гранулоцитів і лімфоцитів, у жінок з легкою дисплазією шийки матки і у жінок з помірною дисплазією шийки матки. Крім нейтрофільних гранулоцитів і лімфоцитів можуть спостерігатися поодинокі мононуклеарні клітини. При змінах у плоскому епітелії виявляють наявність поверхневих і проміжних клітин у жінок з легкою дисплазією і наявність поверхневих, проміжних і парабазальних клітин – у жінок з помірною дисплазією. У жінок з легкою дисплазією шийки матки можуть бути діагностовані високопризматичні секреторні клітини залозистого епітелію, а у жінок з помірною дисплазією, на додаток до цих клітин, можуть з'явитися «ключові» клітини.

Ознаки дегенерації епітеліальних клітин присутні в обох типах диспластичних змін в епітелії шийки матки, причому легка дисплазія характеризується наявністю збільшених ядер і утворенням навколо ядрового «гало», яке також спостерігається при помірній дисплазії.

У сучасній медичній практиці великої популярності набувають фармакологічні препарати на основі гіалуронової кислоти з різними комбінаціями лікарських рослин для поліпшення якості і швидкості регенеративно-репаративних процесів у реабілітаційний період після хірургічного або медикаментозного лікування патологій шийки матки. Процес загоєння ерозії шийки матки залежить від концентрації колагену і гіалуронової кислоти в ЕСМ.

Епітелізація ерозії починається зі збільшення призматичного епітелію (шляхом дифузії рідини з міжклітинного простору у внутрішньоклітинний) до краю незацепленого клітинного шару сквамозного епітелію. У разі, коли свіжий шар сквамозних клітин піддається постійному впливу факторів – ерозія не загоюється сама по собі, відкладення колагену на границі ерозії збільшується. Після формування шару сполучної тканини між ерозією і неушкодженим шаром сквамозних клітин процес загоєння ускладнюється через відсутність зв'язку між ЕСМ новоутвореного шару сквамозних клітин і шаром здорових сквамозних клітин. Для усунення цього патологічного процесу і зниження кількості рецидивів доцільно призначати гіалуронову кислоту у комбінації з поліфенольними сполуками, які мають антипроліферативний ефект, або речовини, які регулюють клітинну проліферацію.

Однією з найбільш перспективних поліфенольних речовин є епігалокатехін галлат [8]. Епігалокатехін галлат індукуює пригнічення проліферації (вимірюваної як за поглинанням тимідину, так і за індексом стимуляції) під час використання у стандартизованих дозах 50 мкг/мл. Будь-якого пригнічення проліферації не спостерігається при більш низьких дозах. Цей поліфенол взаємодіє з тканинами різними способами. Так, описаний профілактичний ефект поліфенолів для лікування серцево-судинних захворювань, який заснований на здатності епігалокатехіну пригнічувати експресію молекул адгезії на клі-

тинній стінці судини. Подібний ефект препарат справляє при пригніченні неангіогенезу у процесі антипроліферативної активності. Гідрофільна активність епігалокатехіну запобігає надмірному відкладенню колагену у тканинах після хірургічного лікування. Епігалокатехін також справляє антиоксидантний ефект і пригнічує внутрішньоклітинну прозапальну передачу сигналів, яка імітує надмірну проліферацію фібробластів.

Поліфенольні сполуки з успіхом можуть використовуватися і у гінекологічній практиці. Зокрема для загоєння ерозій шийки матки. У цьому випадку під час лікування ерозії важливо використовувати комбінацію 5 мг гіалуронової кислоти і поліфенольної сполуки епігалокатехін галлат. При цьому гіалуронова кислота підтримує ЕСМ новоутвореного клітинного шару, а епігалокатехін галлат як поліфенольна сполука впливає на проліферацію клітин. Це запобігає утворенню нових ділянок дисплазії під час процесу епітелізації ерозії шийки матки. Слід також зазначити, що для прискорення процесу епітелізації хорошим захисним і репаративним ефектом володіє масло *Hippóphae rhamnóides*.

Іншим напрямком лікувального використання гіалуронової кислоти у поєднанні з поліфенольними сполуками є наявність проблеми «сухості» піхви. Проблема «сухості» піхви виникає у багатьох жінок пізнього репродуктивного віку і особливо у жінок у період пре- і менопаузи.

Атрофія епітелію піхви у жінок у менопаузі є станом, спричиненим значним зниженням рівня естрогенів. Відомо, що стінка піхви вкрита багат шаровим плоским епітелієм, регенерація якого відбувається за участю базальних і парабазальних клітин. У пізню фазу проліферації у жінок фертильного віку кількість клітин базального і проміжного шару збільшується, а з настанням другої фази циклу – знижується. У зв'язку з цим поступово відбувається десквамація, якій передують поява більшої відстані між клітинами проміжного шару і стоншення шару базальних клітин. У період менопаузи відбувається стоншення всіх шарів багат шарового плоского епітелію через відсутність гормонозалежних регенеративних процесів. З огляду на стоншення всіх шарів багат шарового плоского епітелію необхідна більша кількість речовин екстрацелюлярного матриксу, а саме – гіалуронової кислоти (10 мг), для запобігання руйнуванню поверхневого шару клітин.

«Сухість» піхви як найбільш поширений симптом, що виникає під час менопаузи, зазвичай лікується естроген-вмісними препаратами, але частота гіперестрогенних захворювань у жінок перименопаузального віку досить висока [20]. Саму менопаузу можна вважати умовою лікування таких захворювань, як аденоміоз і лейоміома. Обидва ці захворювання є протипоказаннями для призначення естроген-вмісних препаратів, так само, як і стан після оперативного втручання з приводу раку грудей. Введення 10 мг гіалуронової кислоти у складі лікарського препарату у піхву жінок з такими проблемами є ефективним методом лікування вагінальної сухості у період менопаузи. З огляду на те, що плоский епітелій піхви не отримує адекватної гормональної підтримки у період менопаузи, необхідна більш висока лікувальна доза гіалуронової кислоти, ніж під час лікування патологій шийки матки.

Разом з гіалуроновою кислотою ефективним є використання вітаміну Е у комплексному лікуванні атрофічного вагініту. Вагінальне використання вітаміну Е може бути ефективним під час тривалого лікування таких пацієнток. Важливо відзначити, що зміни метаболізму клітин епітелію піхви у період менопаузи також змінюють активність місцевого імунітету, зумовлюючи активацію вільнорадикального окиснення елементів клітинних мембран. У зв'язку з цим більш ефективним є топічне застосування саме високих доз вітаміну Е – не менше 100 мг [29]. При цьому вітамін Е сприяє поліпшенню відновлення клітин і зменшенню симптомів

диспареунії і може бути рекомендований як альтернатива місцевому естрогену при протипоказаннях чи відмові пацієнтки від вживання гормональних препаратів [15, 16, 17].

Вагінальні супозиторії з гіалуроновою кислотою і лікарськими рослинами стають популярними засобами, оскільки є безпечними і ефективними, на що звертають увагу лікарі та пацієнтки [19]. Для відновлення слизової оболонки піхви при ерозії шийки матки і атрофічному вагініті використовують також такі лікарські рослини, як Алое-вера, *Caléndula officinális*, *Matricaria chamomilla*, *Melaleuca alternifolia* oil і *Centella asiatica*. Усі вони чинять протизапальну дію, беруть участь у процесах регенерації, і на додаток до цього *Centella asiatica* також справляє потенційний вплив на регуляцію проліферації клітин.

Препарати Гіаль-Ероз та Гіаль-Мено, які представлені у вигляді супозиторіїв, є оптимальною лікарською формою для інтравагінального застосування. Супозиторії при розплавленні у піхві утворюють тонку плівку, рівномірно покриваючи стінки по всій площі піхви та поверхню шийки матки [30]. Використання препаратів Гіаль-Ероз та Гіаль-Мено, які мають різні механізми відновлення слизової оболонки піхви, може стати ефективною ланкою комплексної терапії у жінок з ерозією шийки матки і атрофічним вагінітом.

Представлений огляд може нагадати акушерам-гінекологам про сучасні можливості використання різних комбінацій гіалуронової кислоти і поліфенольних сполук, а також лікарських рослин під час лікування захворювань нижнього відділу жіночих статевих органів.

Сведения об авторах

Подольский Владимир Васильевич – Институт педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины, 04050, г. Киев, ул. Платона Майбороды, 8. E-mail: podolskyivv@gmail.com

Подольский Василий Васильевич – Институт педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины, 04050, г. Киев, ул. Платона Майбороды, 8

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Аппель, Эрик А., Мейер Э.У., Лангер, Роберт, Уэббер, Мэтью Дж., Аппель, Эрик А., Мейер Э.У. Супрамолекулярные биоматериалы// Природные материалы. 2016; 15 (1): 13-26.
2. Лангер Р., Тиррелл Д.А. Разработка материалов для биологии и медицины // Природа. 2004; 428 (6982): 487-92.
3. Huebsch N. & Mooney D.J. Вдохновение и применение в эволюции биоматериалов// Nature. 462,426–432 (2009).
4. Дэвис М.Э. и Брюкстер М.Э. Фармацевтическая продукция на основе циклодекстрина: прошлое, настоящее и будущее// NatureRev. DrugDiscov. 3,1023–1035 (2004).
5. Роделл С.Б., Камински А. и Бурдик Дж.А. Рациональное проектирование свойств сети в гидрогелях гиалуроновой кислоты, собранных по типу «гость – хозяин», и разжижающихся при сдвиге// Биомакромолекулы 14,4125–4134 (2013).
6. Парк К.М. и соавт. В situsупрамолекулярной сборке и модульной модификации гидрогелей гиалуроновой кислоты для трехмерной клеточной инженерии// ACS Nano. 6,2960–2968 (2012).
7. Ниссен Ф.Б., Спауверн П.Х.М., Шальквейк Й., Кон М. О природе гипертрофических рубцов и келоидов: обзор // PlastRecSurg. – 1999. – Вып. 104. – С. 1435–1448.
8. Чжан Q., Келли А.П., Ван Л., Френч С.В., Тан Х., Дуонг Х.С., Месади Д.В., Ле А.Д. Экстракт зеленого чая и (-)-эпигаллокатехин-3-галлат ингибируют стимулированную тучными клетками экспрессию коллагена I типа в келоидных фибробластах посредством блокирования сигнальных путей PI-3K / AKT // J. Invest. Dermatol. – 2006. – Вып. 126. – № 12. – С. 2607–2613.
9. Костантини, Лаззери, Цукки, Порена. Лечение нарушений заживления после выпадения органов брюшной полости // Европейские дополнения урологии. 2008; 7 (3): 288.
10. Фальсаперла, Бонакорси, Кальдарелла, Салерно, Руссо, Мотта и др. Открытая абдоминальная сакроколпексия: сравнительное рандомизированное исследование, сравнивающее синтетическую полипропиленовую сетку и бесклеточный коллагеновый биомеш (pelvicoltm)// Европейские дополнения урологии. 2008; 7 (3): 288.
11. Сингх Л., Крюгер Х.Г., Маргуйр Дж.М., Говендер Т., Парбоусинг Р. Роль нанотехнологий в лечении вирусных инфекций. Терапевтические достижения в области инфекционных заболеваний. 2017; 4 (4): 105-31.
12. Васник Г., Джайн К., Хусаини Г., Бансал Ф. Корреляция плоскоклеточных интраэпителиальных поражений шейки матки с вирусом папилломы человека у женщин, инфицированных вирусом иммунодефицита человека// Индийский журнал гинекологической онкологии. 2019; 17 (1): 1-8.
13. Harbhajanka A, Chahar S, Michael CW. Патологический результат тестов ThinPrepPap, диагностированных как аномалии железистых клеток, по сравнению с комбинированными железистыми и плоскоклеточными аномалиями // Диагностическая цитопатология. 2019; 47 (2): 88-93.
14. Татеяма Н., Асакура Х., Такешиита Т. Корреляция между отсутствием области шейной железы при трансвагинальной сонографии и уровнем гиалуроновой кислоты слизистой шейки матки у женщин с угрозой преждевременных родов // Журнал перинатальной медицины. 2013; 41 (2): 151-7.
15. Ziaei S, Kazemnejad A, Zareai M. Влияние витамина Е на приливы у женщин в период менопаузы. ГинеколОбстет Инвест. 2007; 64 (4): 204-7.
16. McLaren H. Витамин Е в менопаузе // Британский медицинский журнал. 1949; 2: 1378–1381.
17. Зиагам С., Аббаспур З., Сафьяри С., Рад Р. Влияние вагинального суппозитория с витамином Е на атрофический вагинит у женщин в постменопаузе // Журнал хронических заболеваний Жундишапур. 2013; 2 (4): 11-19.
18. Парнан Эмамвердихан А., Голмакани Н., Шарифи Систиани Н., Таги Шахери М., Хасанзаде Мофрад М., Саджади Табасси А. Сравнение двух методов лечения суппозиториями с витамином Е и конъюгированным эстрогеном влагалищного крема на Качество жизни у женщин в период менопаузы с вагинальной атрофией // Журнал акушерства и репродуктивного здоровья, 2014; 2 (4): 253-261. doi: 10.22038 / jmrh.2014.3246
19. Лима С.М., Ямада С.С., Рейс Б.Ф., Постиги С., Гальвао да Силва М.А., Аюки Т. Эффективное лечение вагинальной атрофии изофлавоновым вагинальным гелем// Maturitas. 2013; 71 (3): 252-258.
20. Хуан А.Дж., Мур Е.Е., Бойко Е.Дж., Скоулз Д., Лин Ф., Виттингхофф Е. и др. Вагинальные симптомы у женщин в постменопаузе: самооценка тяжести, естественная история и факторы риска // Menopaus. 2010; 17 (1): 121-126.
21. Веерус П., Фишер К., Хови С.Л., Карро Н., Раху М., Хемминки Е. Сообщение о симптомах и качестве жизни в эстонском испытании после менопаузальной гормонотерапии// BMC WomensHealthJournal. 2008; 8 (1): 5.
22. Кастело-Бранко С., Канчело М., Виллеро Г., Нохалес Ф., Джули М. Управление постменопаузальной вагинальной атрофией и атрофическим вагинитом// Европейский журнал менопаузы. 2005; 52 (1): 46–52.
23. Наар Р, Уилбур, округ Колумбия. Пап-тест и Bethesda 2014. Рак цитопатол. 2015 май; 123 (5): 271-81.
24. Мирзамани Н., Чау К., Рафаэль О., Шергилл Ю., Саджан С., Сумская И., Гименес С., Клейн М., Дас К. Оценка качества и улучшение «неудовлетворительных» жидких мазков из шейки матки влагалищного типа. Диагностика цитопатол. 2017 окт; 45 (10): 873-877.
25. Bornstein J, Bentley J, Bösze P, Girardi F, Haefner H, Menton M, Perrotta M, Prendiville W, Russell P, Sideri M, Strander B, Tatti S, Torne A, Walker P. 2011 кольпоскопическая терминология Международной федерации для патологии шейки матки и кольпоскопии// Obstet Gynecol . 2012 июл; 120 (1): 166-72.
26. Laffleur F. Comparative mucoadhesive study of hyaluronic acid-based conjugates on different mucosae// Journal of Applied Polymer Science. 2018;135(14):n/a.
27. Hersant BP, SidAhmed-Mezi M, Belkacemi Y, Darmon F, Bastuji-Garin S, Werkoff G, et al. Efficacy of injecting platelet concentrate combined with hyaluronic acid for the treatment of vulvovaginal atrophy in postmenopausal women with history of breast cancer: a phase 2 pilot study// Menopause. 2018;25(10).
28. Reiter S. Barriers to effective treatment of vaginal atrophy with local estrogen therapy// Int J Gen Med 2013;6:153-158.
29. Pallast, Schouten, de Waart, Fonk, Doekes, Von Blomberg, et al. Effect of 50- and 100 mg vitamin E supplements on cellular immune function in noninstitutionalized elderly persons// The American journal of clinical nutrition. 1999;69(6):1273–81.
30. Кира Е.Ф. Бактериальный вагиноз. – М.: ООО «Медицинское информационное агентство», 2012. – 472 с.

Статья поступила в редакцию 24.10.2019

Гіаль – для кожної свій

У жінки є три пори віку:
рання весна, насичене літо, вишукана зима



| Гіаль-Ероз | Гіаль-Мено |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Для відновлення слизової оболонки при ерозії шийки матки і дисплазії | Для відновлення і зволоження слизової оболонки при атрофічному кольпіті |
| Склад | |
| <ul style="list-style-type: none">Гіалуронова кислота 5 мгЕпігалокатехін галлат 50 мгОлія чайного дерева 2 мгОбліпіха 60 мг | <ul style="list-style-type: none">Гіалуронова кислота 10 мгВітамін Е 100 мг |
| <ul style="list-style-type: none">Центела азійська 60 мгАлое-Вера 60 мгКалендула 60 мгРомашка 50 мг | |



ТОВ «Мітек», вул. Металістів, 16, м. Київ, Україна, 03057, тел. (044) 495-29-29 • www.mitek.kiev.ua

Матеріал є спеціалізованим, адресований фахівцям охорони здоров'я, а також для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики. З повною інформацією про профілактично-гігієнічні засоби «ГІАЛЬ-ЕРОЗ» та «ГІАЛЬ-МЕНО» можна ознайомитися в листках-вкладках для застосування. **Склад ГІАЛЬ-ЕРОЗ:** 1 супозиторій містить активні речовини: гіалуронова кислота 5 мг, сік листя алое-вера 60 мг, екстракт квіток ромашки лікарської 50 мг, екстракт центели азійської 60 мг, олія чайного дерева 2 мг, екстракт квіток календули 60 мг, епігалокатехін галлат 50 мг, олія обліпихова 60 мг. **Склад ГІАЛЬ-МЕНО:** 1 супозиторій містить активні речовини: гіалуронова кислота 10 мг, сік листя алое-вера 60 мг, екстракт квіток ромашки лікарської 50 мг, екстракт центели азійської 60 мг, екстракт квіток календули 60 мг, токоферолу ацетат 100 мг. **Форма випуску:** супозиторії вагінальні. По 5 супозиторіїв у білестері, по 2 білестери в картонній коробі. **Витяг з листів-вкладок для застосування.** Рекомендації по застосуванню ГІАЛЬ-ЕРОЗ: для зволоження та підсилення відновлювальних процесів в пілві. Рекомендації по застосуванню ГІАЛЬ-МЕНО: для відновлення та збереження зволоженості вагіни при дискомфортних станах, які характеризуються запальними процесами та суцільною слизовою оболонкою пілві. **Спосіб застосування:** супозиторії ГІАЛЬ застосовувати один раз на добу перед сном. Тривалість застосування залежить від вираженості дискомфортних відчуттів. **Особливості застосування:** не ковтати. Уникати потрапляння в очі. **Протипоказання:** підвищена чутливість (алергія) до будь-якого компоненту засобу. **Категорія відпуску:** без рецепта. Перед використанням обов'язково проконсультуйтеся з лікарем. Самолікування шкідливо для вашого здоров'я. **Виробник:** CYDONIA D.O.O., 75320, вул. Ліпа 73, Грачаница, Боснія та Герцеговина. **Виготовлено на замовлення ТОВ «Мітек».** Висновок ДСЄ №602-123-20-3/46569 від 16.11.2018 р.

Роль мікст-інфекції при патологічних процесах залозистого епітелію статевих органів з атипією клітин неясного генезу у жінок з безплідністю

В.В. Камінський^{1,2,3}, В.В. Суменко^{1,2}, О.Я. Бондарук^{1,2}, І.О. Гак^{2,3}

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

²УДІР Національної медичної академії післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, м. Київ

³Київський міський центр репродуктивної та перинатальної медицини

Мета дослідження: вивчення біоценозу та спектра інфекційних агентів урогенітального тракту у жінок з безплідністю та наявністю патологічних процесів залозистого епітелію статевих органів з атипією клітин неясного генезу.

Матеріали та методи. Були обстежені 148 жінок з безплідністю та наявністю патологічних процесів залозистого епітелію статевих органів з атипією клітин неясного генезу (основна група).

До контрольної групи увійшли 80 жінок з безплідністю та відсутністю патологічних процесів епітелію шийки матки.

Усім пацієнткам проводили цитологічне, бактеріоскопічне, бактеріологічне дослідження та полімеразну ланцюгову реакцію для діагностики інфекцій урогенітального тракту.

Результати. У жінок з безплідністю та наявністю патологічних процесів залозистого епітелію статевих органів з атипією клітин неясного генезу спостерігається дисбіоз мікрофлори піхви. У 60,1% пацієнток діагностовано інфекції, що передаються статевим шляхом. У структурі інфекцій, що передаються статевим шляхом, переважають мікст-інфекції (мікоплазмоз, асоційований з уреаплазмозом, – 24,3%, а також хламідіоз з уреаплазмозом – 4,7%) та моноінфекції (уреаплазмоз – 10,8%, мікоплазмоз – 13,5%, хламідіоз – 4,7%). У 21,3% випадків виявлена асоціація вірусу папіломи людини (ВПЛ) з інфекціями, що передаються статевим шляхом, та дисбіозом піхви. У більшості випадків спостерігались високоонкогенні типи ВПЛ, зокрема, 18-й тип та до нього подібні – 19,6%, 16-й тип та до нього подібні – 8,8%, з них 45-й тип – 15,5%.

Висновки. У пацієнток з безплідністю та наявністю патологічних процесів залозистого епітелію статевих органів з атипією клітин неясного генезу наявне порушення біоценозу піхви за рахунок переваги грибів роду Кандида, з аеробною та анаеробною флорою. Серед інфекцій, що передаються статевим шляхом, найчастіше виявляли мікст-інфекції *M. genitalium* + *U. urealyticum* та *M. hominis* + *U. urealyticum*, а також моноінфекції збудниками уреї, мікоплазмозу та хламідіозу. ВПЛ спостерігається у 6,2 разу частіше, ніж у групі порівняння. У структурі типів вірусу з достовірною різницею виявлені високоонкогенні типи ВПЛ, зокрема, 18-й тип та до нього подібні, 16-й тип та до нього подібні. Лише в обстежених з безплідністю та наявністю патологічних процесів залозистого епітелію статевих органів з атипією клітин неясного генезу спостерігається 45-й тип.

Ключові слова: патологічні процеси залозистого епітелію статевих органів; атипія залозистих клітин неясного генезу (AGC-NOS); безплідність; біоценоз піхви; інфекції, що передаються статевим шляхом; вірус папіломи людини.

The role of mixed infection in pathological processes of the epithelium of the genitals with atypia of cells of unclear genesis in women with infertility

V.V. Kaminskiy, V.V. Sumenko, O.Y. Bondaruk, I.O. Gak

The objective: In purpose to study the biocenosis and infectious agents of the urogenital tract in women with infertility combined with pathological processes of epithelium of the genitals with atypia of cells of unclear genesis.

Materials and methods. 148 women with infertility and pathological processes of epithelium of the genitals with atypia of cells of unclear genesis were examined. The control group included 80 women with infertile.

All patients underwent cytological, bacterioscopic, bacteriological examination and polymerase chain reaction to diagnose urogenital tract infections.

Results. Dysbiosis of the microflora of the vagina was observed in women with infertility and the presence of pathological processes of the glandular epithelium of the genitals with atypia of cells of unclear genesis. Sexually transmitted infections are reported in 60,1% of patients. In the structure of sexually transmitted infections, prevailed mixed infections (mycoplasmosis associated with ureaplasmosis – 24,3%, and chlamydia with ureaplasmosis – 4,7%) and mono-infections (ureaplasmosis – 10,8%, mycoplasmosis – 13,5%, chlamydia – 4,7%). In 21,3% of cases was detected an association of human papillomavirus with sexually transmitted infections and vaginal dysbiosis. In most cases were observed highly oncogenic types of human papilloma virus, in particular, 18 type and similar types – 19,6%, 16 type and similar types – 8,8% and 45 type and similar types – 15,5%.

Conclusion. Due to the prevalence of fungi of the genus *Candida*, aerobic and anaerobic flora there is a violation of vaginal biocenosis in patients with infertility combined with pathological processes of the glandular epithelium of the genitals with atypia of cells of unclear genesis. Among the sexually transmitted infections are the most common mixed infection of *M. genitalium* + *U. urealyticum* and *M. hominis* + *U. urealyticum*, as well as mono-infection with urea-mycoplasmosis and chlamydia. HPV is 6.2 times more higher than in the comparison group. Highly oncogenic types of HPV were detected in the structure of virus types with a significant difference, in particular, 18 type and similar types, 16 types and similar types. 45 type was determined only in patients with infertility combined with pathological processes of the glandular epithelium of the genitals with atypia of cells of unclear genesis.

Key words: pathological processes of the glandular epithelium of the genitals with atypia of cells of unclear genesis (AGC-NOS); infertility; biocenosis of vagina, sexually transmitted infections; human papilloma virus.

Роль микст-инфекции при патологических процессах железистого эпителия половых органов с атипией клеток неясного генеза у женщин с бесплодием

В.В. Каминский, В.В. Суменко, О.Я. Бондарук, И.А. Гак

Цель исследования: изучение биоценоза и спектра инфекционных агентов урогенитального тракта у женщин с бесплодием и наличием патологических процессов железистого эпителия половых органов с атипией клеток неясного генеза.

Материалы и методы. Были обследованы 148 женщин с бесплодием и наличием патологических процессов железистого эпителия половых органов с атипией клеток неясного генеза (основная группа).

В контрольную группу вошли 80 женщин с бесплодием и отсутствием патологических процессов эпителия шейки матки.

Всем пациенткам проводили цитологическое, бактериоскопическое, бактериологическое исследования и полимеразную цепную реакцию для диагностики инфекций урогенитального тракта.

Результаты. У женщин с бесплодием и наличием патологических процессов железистого эпителия половых органов с атипией клеток неясного генеза наблюдается дисбиоз микрофлоры влагалища. У 60,1% пациенток диагностировали инфекции, передающиеся половым путем. В структуре инфекций, передающихся половым путем, преобладают микст-инфекции (микоплазмоз, ассоциированный с уреаплазмозом, – 24,3%, а также хламидиоз с уреаплазмозом – 4,7%) и моноинфекции (уреаплазмоз – 10,8%, микоплазмоз – 13,5%, хламидиоз – 4,7%). В 21,3% случаев выявлена ассоциация вируса папилломы человека (ВПЧ) с инфекциями, передающимися половым путем, и дисбиозом влагалища. В большинстве случаев наблюдались высокоонкогенные типы ВПЧ, в частности, 18-й тип и ему подобные – 19,6%, 16-й тип и ему подобные – 8,8%, из них 45-й тип – 15,5%.

Заключение. У пациенток с бесплодием и наличием патологических процессов железистого эпителия половых органов с атипией клеток неясного генеза отмечается нарушение биоценоза влагалища преимущественно за счет преобладания грибов рода Кандида, аэробной и анаэробной флоры. Среди инфекций, передающихся половым путем, чаще всего выявляли микст-инфекции *M. genitalium* + *U. urealyticum* и *M. hominis* + *U. urealyticum*, а также моноинфекции уреаплазмы, микоплазмы и хламидиоза. ВПЧ наблюдается в 6,2 раза чаще, чем в группе сравнения. В структуре типов вируса с достоверной разницей обнаружены высокоонкогенные типы ВПЧ, в частности, 18-й тип и ему подобные, 16-й тип и ему подобные. Только у обследованных с бесплодием и наличием патологических процессов железистого эпителия половых органов с атипией клеток неясного генеза встречается 45-й тип.

Ключевые слова: патологические процессы железистого эпителия половых органов; атипия железистых клеток неясного генеза (AGC-NOS); бесплодие; биоценоз влагалища; инфекции, передающиеся половым путем; вирус папилломы человека.

Рак шейки матки (РШМ) залишається особливо актуальною проблемою в усьому світі. Захворюваність на РШМ в Україні значно перевищує світові статистичні дані (11,04 проти 7,94 на 100 тис. жінок), а показники смертності перевищують світові майже у 2 рази (4,9 проти 3,2 на 100 тис. жінок) [9].

Слід зазначити, що розвиток дисплазії та формування злоякісних процесів шийки матки мають вірусну природу, що доведено і підтверджено сучасними дослідженнями. Особливо високоонкогенним збудником патологічних процесів шийки матки є вірус папіломи людини (ВПЛ) 16-го і 18-го типів та подібних до них [12].

Згідно з Міжнародним епідеміологічним дослідженням, виділяють 18 високоонкогенних типів ВПЛ, пов'язаних з розвитком раку шийки та тіла матки: 16, 18, 26, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 53, 56, 58, 59, 66, 68, 73-й і 82-й. До низькоонкогенних типів належать 6, 11, 40, 42, 43, 44, 54, 61, 72-й і 81-й [5].

Є дані, що інфікування ВПЛ 18-го і ВПЛ 45-го типів мають тенденцію у більшості випадків до розвитку новоутворень залозистого епітелію шийки матки, а ВПЛ 16-го типу і йому подібні у більшості уражують плоский епітелій, з якого індукується плоскоклітинний рак [7].

Для сексуально активної жінки з великою кількістю партнерів ризик інфікування ВПЛ досягає 80,0%. У віці понад 30–35 років безпека персистенції ВПЛ збільшується у 10 разів [1].

Доведено, що ВПЛ як сприяє проникненню патогенних мікроорганізмів, так і підвищує ризик інфікування супутніми генітальними інфекціями, що призводить до розвитку передпухлинних процесів слизової оболонки шийки матки [4, 13].

Дані сучасних досліджень свідчать про те, що при синергізмі ВПЛ з іншими мікробними та вірусними інфекціями та порушеннями імунологічної регуляції значно підвищується трансформація слабкої дисплазії у рак [6].

Вагома роль у розвитку папіломавірусної інфекції належить поєднанню ВПЛ з іншими урогенітальними інфекціями (хламідіоз, уреаплазмоз, микоплазмоз, гонорея, трихомоніаз, бактеріальний вагіноз, герпетична інфекція та ін.), а також наявності дисбіозу мікрофлори піхви [3].

Підґрунтям хронічних запальних процесів є дистрофія клітин та подальший розвиток склерозування тканин з появою у кінцевому результаті атипових клітин внаслідок порушень їхнього диференціювання. Хронічні запальні захворювання мають тенденцію до асимптомного перебігу, що є головною причиною порушення репродуктивної функції та невдалих спроб застосування допоміжних репродуктивних технологій [2].

У структурі причин жіночої безплідності запальні захворювання органів малого таза досягають 65,0% [8].

У невагітних жінок, які страждають на бактеріальний вагіноз, підвищується частота виникнення запальних захворювань органів малого таза, безплідності, порушень менструального циклу, а у поєднанні з різними представниками інфекцій, що передаються статевим шляхом (ІПСШ), підвищується ризик розвитку передракових станів шийки матки [10].

Слід зазначити, що в реалізації репродуктивної функції важливу роль відіграє стан каналу шийки матки, який може слугувати одним з факторів порушення фертильності, що обґрунтовує необхідність прищипного обстеження та лікування хворих з безплідністю, особливо за наявності ВПЛ [11].

Інфікування генітального тракту унеможливорює проведення лікування безплідності за допомогою репродуктивних технологій та підвищує частоту невдалих спроб [14].

Згідно з класифікацією за системою Бетезда (2014), цитологічним результатом патології залозистого епітелію шийки матки є AGC-NOS – атипові залозисті клітини неясного генезу. Однак тактика ведення жінок з даним результатом цитологічного дослідження залишається неоднозначною.

Відсутність сучасного наукового алгоритму діагностично-лікувальних заходів за наявності патологічних процесів залозистого епітелію статевих органів з атипією клітин неясного генезу у жінок з безплідністю обґрунтовує пошук факторів ризику розвитку цих патологій з метою збереження здоров'я та своєчасного лікування безплідності шляхом застосування допоміжних репродуктивних технологій.

Мета дослідження: вивчення біоценозу та спектра інфекційних агентів урогенітального тракту у жінок з безплідністю та наявністю патологічних процесів залозистого епітелію статевих органів з атипією клітин неясного генезу.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

На базі Київського міського центру репродуктивної та перинатальної медицини і Клініки репродуктивних технологій Українського державного інституту репродуктології проведено дослідження у 148 жінок з безплідністю та наявністю патологічних процесів залозистого епітелію статевих органів з атипією клітин неясного генезу (основна група).

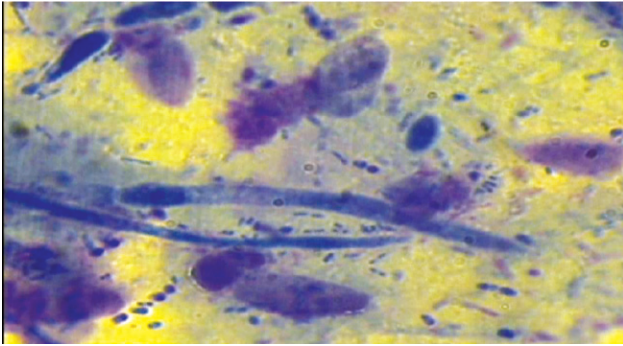
У контрольну групу увійшли 80 жінок з безплідністю та відсутністю патологічних процесів епітелію шийки матки.

З вибірки були виключені пацієнтки віком до 18 років та понад 45 років, з патологічними процесами плоского епітелію шийки матки та онкологічними захворюваннями шийки матки.

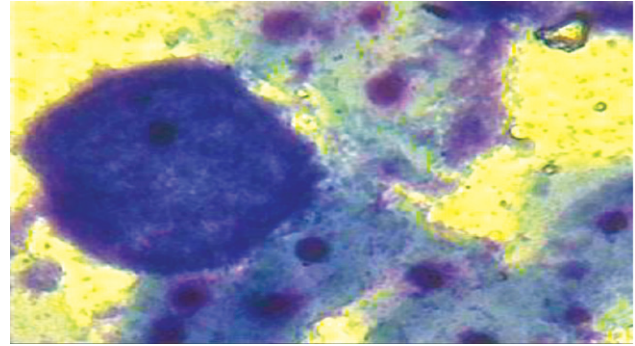
Усім пацієнткам проводили спеціальні методи дослідження, які включали цитологічне, бактеріоскопічне і бактеріологічне дослідження та ПЛР-діагностику інфекцій урогенітального тракту.

Фарбування препаратів проводили за Паппенгеймом та Папаніколау, а також за Грамом.

Для аналізу отриманих даних застосовували методи параметричної та непараметричної статистики.



Мал. 1. Цитограма при кандидозному цервіциті. Візуалізуються елементи гриба типу *Candida* – псевдоміцелії та спори, змішана мікрофлора. Фарбування за Паппенгеймом. $\times 1000$



Мал. 2. Цитограма при бактеріальному вагінозі. Наявна «ключова» клітина, багато кокобактерій, адгезивно прикріплених до поверхні епітелію. Фарбування за Паппенгеймом. $\times 400$

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

У пацієнок основної групи наявні дисбіотичні зміни, про що свідчать результати бактеріоскопічного та бактеріологічного досліджень вагінального секрету (табл. 1).

Так, кандидоз фіксували у цих пацієнок у 2,5 разу частіше, ніж у пацієнок групи порівняння.

При кандидозі цитологічно виявляли запальний процес з дегенеративними змінами циліндричного епітелію, елементи гриба *Candida* spp. (мал. 1).

Грамнегативну флору у жінок основної групи, яка представлена аеробами *E. faecalis* та *Enterobacter*, у 3,9 та 3,0 разу виявляли частіше, ніж в обстежених групи порівняння, грамнегативні анаероби (*Bacteroides* spp. та *Gardnerella vaginalis*) – у 2,1 та 2,6 разу, грампозитивні анаероби (*Mobiluncus* spp. та *Clostridium* spp.) – у 3,5 та 3,8 разу частіше відповідно ($p < 0,05$).

При гарднерельозі цитологічно та бактеріоскопічно виявлено порушення біоценозу і відсутність лактобактерій, наявність великої кількості кокобактерій, які адгезивно прикріплені до цитоплазми, утворюючи «ключові» клітини (мал. 2).

У 8,8% пацієнок з основної групи проти 2,5% – з групи порівняння був діагностований трихомоніаз. При цьому виявлені елементи запального процесу, дистрофічні зміни епітелію та грушоподібні трихомонади (мал. 3).

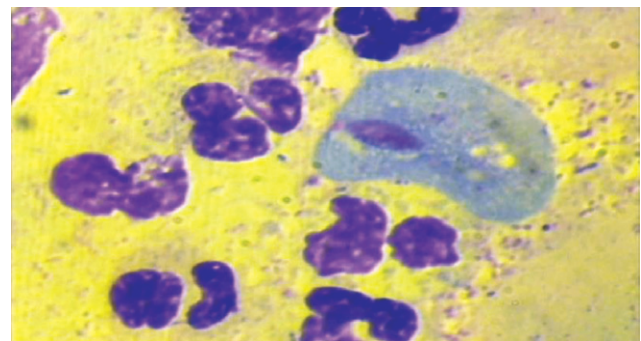
Проведення ПЛР виявило у 89 (60,1%) обстежуваних з безплідністю та наявністю патологічних процесів залозистого епітелію статевих органів з атипією клітин неясного генезу ППСШ у клінічно значущих титрах (більше 10^4 КУО/мл) проти 17 (21,3%) – у групі порівняння; $p < 0,05$ (мал. 4).

Частота випадків моноінфікування збудниками уреоплазмозу в обстежених основної групи досягає 10,8%, що в 4,3 разу перевищує дану патологію у групі порівняння. Також у цих жінок достовірно частіше виявлені хламідіоз – 4,7% проти 1,3% та мікоплазмоз (*M. hominis*) – 7,4% проти 1,3% відповідно.

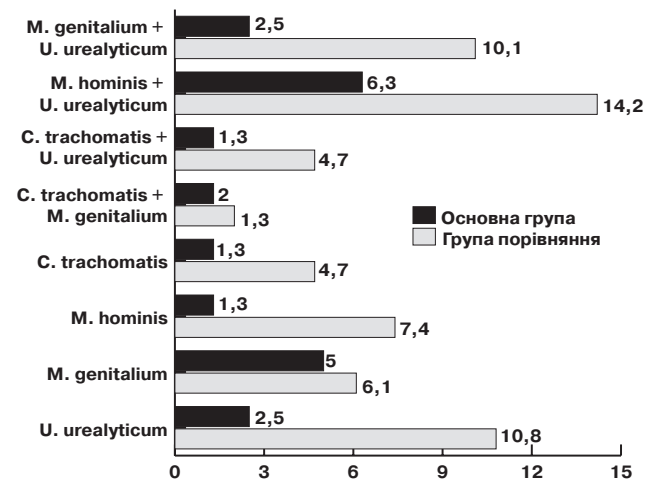
На особливу увагу заслуговують наявні асоціації ППСШ, що відзначали частіше саме у пацієнок основної групи. Отже, поєднання інфекційних агентів *M. hominis* + *U. urealyticum* реєстрували у 2,3 разу частіше у жінок основної групи, ніж у групі порівняння, а *M. genitalium* + *U. urealyticum* – у 4,0 разу відповідно.

У 91 (61,5%) обстежуваної основної групи за результатами ПЛР виявлено наявність ВПЛ проти 8 (10,0%) – у групі порівняння; $p < 0,05$ (табл. 2).

У більшості випадків спостерігались високоонкогенні типи ВПЛ, зокрема, 18-й тип та йому подібні – у 19,6% проти 1,25% у групі порівняння ($p < 0,05$), 16-й тип та йому



Мал. 3. Цитограма при трихомонадному цервіциті. Серед лейкоцитів візуалізується трихомонада з «ажурною» блакитною цитоплазмою. Фарбування за Паппенгеймом. $\times 400$



Мал. 4. Інфекційні агенти в обстежених жінок груп дослідження

подібні – у 8,8% проти 2,5% ($p < 0,05$) та 45-й тип – у 15,5% жінок основної групи, який не виявляли у пацієнток групи порівняння. Слід відзначити також наявність інших високоонкогенних типів (31, 33, 35, 39, 52, 58-й) у пацієнок з безплідністю та наявністю патологічних процесів залозистого епітелію статевих органів з атипією клітин неясного генезу.

Проведене дослідження вірусного навантаження ВПЛ виявило, що у жінок основної групи переважала величина вірус-

Таблиця 1

Показники біоценозу в обстежених жінок

| Показник | Основна група, n=148 | | Група порівняння, n=80 | |
|-------------------------------------|----------------------|-------|------------------------|------|
| | Абс. число | % | Абс. число | % |
| <i>Candida spp.</i> | 23 | 15,6* | 5 | 6,3 |
| <i>Trichomonas vaginalis</i> | 13 | 8,8* | 2 | 2,5 |
| Грамнегативні аероби | | | | |
| <i>Escherichia coli</i> | 19 | 12,8 | 7 | 8,8 |
| <i>E. aerogenes</i> | 11 | 7,4 | 6 | 7,5 |
| <i>E. faecalis</i> | 29 | 19,6* | 4 | 5,0 |
| <i>E. faecium</i> | 14 | 9,5 | 6 | 7,5 |
| <i>Enterobacter</i> | 17 | 11,5* | 3 | 3,8 |
| <i>Proteus mirabilis</i> | 9 | 6,1 | 4 | 5,0 |
| <i>Proteus vulgaris</i> | 8 | 5,4 | 5 | 6,3 |
| <i>Pseudomonas aeruginosa</i> | 7 | 4,7 | 3 | 3,8 |
| <i>Klebsiella spp.</i> | 6 | 4,1 | 2 | 2,5 |
| Грампозитивні аероби | | | | |
| <i>Streptococcus agalactiae</i> | 13 | 8,8 | 6 | 7,5 |
| <i>Streptococcus viridans</i> | 8 | 5,4 | 4 | 5,0 |
| <i>Staphylococcus aureus</i> | 4 | 2,7 | 2 | 2,5 |
| <i>Staphylococcus epidermidis</i> | 19 | 12,8 | 11 | 13,8 |
| <i>Staphylococcus saprophyticus</i> | 17 | 11,5 | 9 | 11,3 |
| Грамнегативні анаероби | | | | |
| <i>Bacteroides spp.</i> | 28 | 18,9* | 7 | 8,8 |
| <i>Fusobacterium spp.</i> | 16 | 10,8 | 6 | 7,5 |
| <i>Gardnerella vaginalis</i> | 43 | 29,1* | 9 | 11,3 |
| Грампозитивні анаероби | | | | |
| <i>Mobiluncus spp.</i> | 26 | 17,6* | 4 | 5,0 |
| <i>Peptococcus spp.</i> | 13 | 8,8 | 6 | 7,5 |
| <i>Clostridium spp.</i> | 21 | 14,2* | 3 | 3,8 |
| <i>Corynebacterium</i> (дифтероїди) | 24 | 16,2* | 5 | 6,3 |

Примітка. * – Різниця щодо показника жінок групи порівняння.

Таблиця 2

ДНК ВПЛ у жінок обох груп

| Тип ВПЛ | Основна група, n=148 | | Група порівняння, n=80 | |
|-----------------------------------------------------|----------------------|--------------|------------------------|----------|
| | Абс. число | % | Абс. число | % |
| 16-й тип та до нього подібні, зокрема 45-й тип | 13 23 | 8,8* 15,5 | 2 - | 2,5 - |
| 18-й тип та до нього подібні (31, 33, 35, 52, 58-й) | 29 | 19,6* | 1 | 1,25 |
| Інші високоонкогенні типи | 11 | 7,4 | - | - |
| Змішані типи | 9 | 6,1 | 2 | 2,5 |
| Інші низькоонкогенні типи | 6 | 4,1 | 3 | 3,8 |

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

ного навантаження у межах 3–5 Lg ВПЛ/10⁵ кл у 43 (47,2%), а також > 5 Lg ВПЛ/10⁵ кл – у 31 (34,1%) жінки, тоді як у групі порівняння у 80 (100,0%) обстежених рівень вірусного навантаження становив < 3 Lg ВПЛ/10⁵ кл (мал. 5).

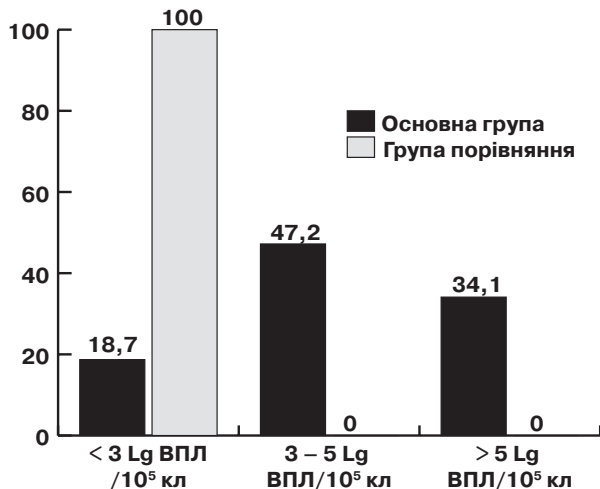
При ВПЛ рееструють клітини-маркери вірусної інфекції, як плоского, так і залозистого епітелію, – койлоцити. У клітинах чітко візуалізуються навколядерні пустоти – «койлосони» (мал. 6).

При запальному процесі виявляють залозисті клітини з дегенеративними ознаками внаслідок впливу інфекції з кількістю ядерців до 5 (мал. 7).

Слід зауважити, що у 19 (21,3%) жінок основної групи з ПВІ діагностована асоціація ВПЛ з ПІСІШ та дисбіозом піхви.

Отже, проведене бактеріоскопічне дослідження у пацієнток з безплідністю та наявністю патологічних процесів залозистого епітелію статевих органів з атипією клітин неясного генезу встановило порушення біоценозу піхви за рахунок перевалювання грибів роду *Candida*, аеробної та анаеробної флори.

Серед ПІСІШ у жінок основної групи найбільш часто спостерігаються мікст-інфекції *M. genitalium* + *U. urealyticum* та *M. hominis* + *U. urealyticum*, а також моноінфікування збудниками уреа-, мікоплазмозу та хламідіозу.

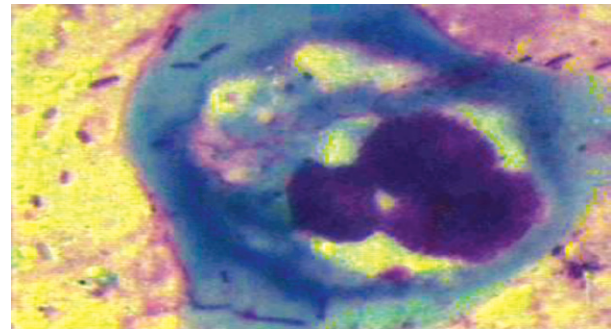


Мал. 5. Вірусне навантаження ВПЛ у жінок обстежуваних груп, %

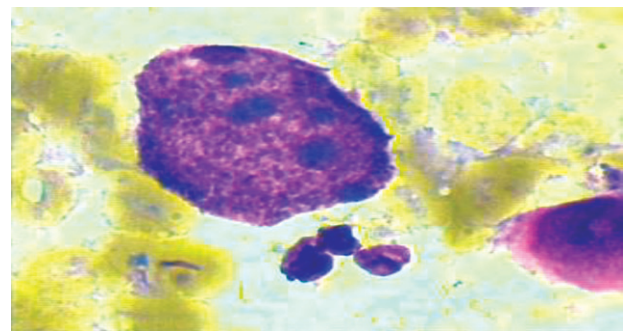
ВПЛ діагностували у 6,2 разу частіше у жінок основної групи. У структурі типів вірусу з достовірною різницею виявляли високоонкогенні типи ВПЛ. Лише в обстежених з безплідністю та наявністю патологічних процесів залозистого епітелію статевих органів з атипією клітин неясного генезу фіксували 45-й тип ВПЛ.

ВИСНОВКИ

1. У жінок з безплідністю та наявністю патологічних процесів залозистого епітелію статевих органів з атипією клітин неясного генезу спостерігається дисбіоз мікрофлори піхви (*Candida* spp. – 15,6%, *E. faecalis* – 19,6%, *Enterobacter* – 11,5%, *Bacteroides* spp. – 18,9%, *Gardnerella vaginalis* – 29,1%, *Mobiluncus* spp. – 17,6%, *Clostridium* spp. – 14,2%, а також *Trichomonas vaginalis* – 8,8%).
2. У 60,1% пацієнток діагностовано інфекції, що передаються статевим шляхом (ІПСШ), у структурі яких переважають мікст-інфекції (мікоплазмоз, асоційований з уреаплазмозом, – 24,3%, а також хламідіоз з уреаплазмозом – 4,7%) та моноінфекції (уреаплазмоз – 10,8%, мікоплазмоз – 13,5%, хламідіоз – 4,7%).



Мал. 6. Цитограма при ВПЛ. Візуалізується койлоцит з чіткою навколяядерною зоною просвітлення у цитоплазмі. У койлоциті 3 дискаріозних ядра. Фарбування за Паппенгеймом. ×600



Мал. 7. Цитограма при AGC-NOS. Візуалізується «гола» атипична залозиста клітина неясного значення. Наявність багатьох ядерець свідчить про приналежність клітини до залозистого типу. Фарбування за Паппенгеймом. ×600

3. У 21,3% випадків виявлена асоціація ВПЛ з ІПСШ та дисбіозом піхви. У більшості випадків спостерігалися високоонкогенні типи ВПЛ, зокрема 16-й тип та до нього подібні – 24,3% і 18-й тип та до нього подібні – 19,6%.

Сведения об авторах

Каминский Вячеслав Владимирович – Кафедра акушерства, гинекологии и репродуктологии Национальной медицинской академии последипломного образования имени П.Л. Шупика, 04210, г. Киев, проспект Героев Сталинграда, 16; тел.: (044) 411-92-33. E-mail: kagir@ukr.net

Суменко Владимир Васильевич – Украинский государственный институт репродуктологии Национальной медицинской академии последипломного образования имени П.Л. Шупика, 04210, г. Киев, проспект Героев Сталинграда, 16; тел.: (044) 411-92-33. E-mail: kagir@ukr.net

Бондарук Ольга Ярославовна – Кафедра акушерства, гинекологии и репродуктологии Национальной медицинской академии последипломного образования имени П.Л. Шупика, Клиника репродуктивных технологий Украинского государственного института репродуктологии Национальной медицинской академии последипломного образования имени П.Л. Шупика, 04210, г. Киев, проспект Героев Сталинграда, 16; тел.: (067) 136-89-47. E-mail: bondaruk_olga@ukr.net

Гак Ирина Алексеевна – Украинский государственный институт репродуктологии Национальной медицинской академии последипломного образования имени П.Л. Шупика, 04210, г. Киев, проспект Героев Сталинграда, 16; тел.: (067) 136-89-47. E-mail: kagir@ukr.net

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Абакарова П.Р., Прилепская В.Н. ВПЧ-ассоциированные заболевания шейки матки. Возможности комплексной терапии // Гинекология. – 2017. – № 19 (5). – С. 4–9.
2. Абдрахманов А.Р., Петрова А.С., Абдрахманов Р.М. Изменения клеточного гомеостаза тканей шейки матки, ассоциированные с условно-патогенными инфекциями, передаваемыми половым путем // Современные проблемы науки и образования. – 2018. – № 5. – С. 90–90.
3. Борис Е.Н., Гервасюк О.И. Анализ результатов всеукраинского исследования применения препарата Лаферона макс в комплексной терапии урогенитальных инфекций и патологии шейки матки у женщин различного возраста // Здоровье женщины. – 2016. – № 9. – С. 33–39.
4. Вакцинация как эффективный метод профилактики заболеваний шейки матки, ассоциированных с вирусом папилломы человека (обзор литературы) / В.Н. Прилепская и др. // Гинекология. – 2019. – № 2. – С. 23–27.
5. ВПЧ-ассоциированные заболевания у женщин и мужчин: клинические и практические аспекты / Н.М. Назарова и др. // Медицинский оппонент. – 2018. – № 4. – С. 22–29.

6. Доброхотова Ю.Э. Имеют ли значение бактериальные инфекции, передающиеся половым путем, в генезе неопластического процесса шейки матки? //РМЖ. Мать и дитя. – 2018. – № 1. – С. 62–66.
7. Кольпоскопия и патология шейки матки по Бургхардту / Франк Жирарди, Олаф Райх, Карл Тамуссино, Хельмут Пикель; пер. с англ.; под ред. проф. В.Н. Прилепской. – М.: МЕДпресс-информ, 2018. – 240 с.
8. Коробков Д.М. Трубно-перитонеальное бесплодие у женщин репродуктивного возраста и его клинико-факторный анализ // Бюллетень науки и практики. – 2016. – № 12. – С. 186–189.
9. Особенности ВПЧ-инфекции у женщин Украины / А.А. Суханова и др. // Obstetrics. Gynecology. Genetics. – 2016. – Т. 2. – № 2. – С. 12–22.
10. Пестрикова Т.Ю., Юрасова Е.А., Котельникова А.В. Характеристика микробиоты влагалища при сочетании бактериального вагиноза с патологией влагалища и шейки матки воспалительного генеза // Гинекология. – 2017. – № 4 (19). – С. 15–19.
11. Рецидивирующая хламидийная инфекция и фоновые заболевания шейки матки: патогенетическое обоснование подходов к лечению / Мураков С.В. и др. // Медицина критических состояний. – 2014. – № 1. – С. 28–30.
12. Современный подход к лечению дисплазии эпителия шейки матки умеренной и тяжелой степени на фоне вируса папилломы человека с применением противовирусной терапии / Ю.Э. Доброхотова и др. // Лечебное дело. – 2016. – № 4. – С. 52–56.
13. Состав микробиоценоза урогенитального тракта и количественные особенности папилломавирусной инфекции в зависимости от тяжести ВПЧ-ассоциированного цервикального поражения / Л.Д. Андосова и др. // Медицинский альманах. – 2018. – № 2. – С. 23–26.
14. Сыкина О.И., Самойлова А.В. Причины неудач ЭКО у женщин с различными факторами бесплодия // Молодежь в науке: Новые аргументы. – 2019. – С. 199–202.

Статья поступила в редакцию 26.09.2019

СТАТЬИ В ЖУРНАЛЕ «ЗДОРОВЬЕ ЖЕНЩИНЫ» ТЕПЕРЬ ИМЕЮТ ВОЗМОЖНОСТЬ ПОЛУЧАТЬ

УНИВЕРСАЛЬНЫЙ ИДЕНТИФИКАТОР ЦИФРОВОГО ОБЪЕКТА DIGITAL OBJECT IDENTIFIER (DOI) СИСТЕМЫ БИБЛИОГРАФИЧЕСКИХ ССЫЛОК CROSSREF

CrossRef объединяет издательские организации со всего мира, представляющие 20 тыс. научных изданий и 1500 библиотек, обеспечивая перекрестную связь между публикациями в научных журналах более чем 2800 издательств с помощью цифровой идентификации объектов.

Использование DOI позволит представить отечественные научные достижения мировой науке, улучшит обмен научной информацией между учеными, будет способствовать повышению рейтинга и индекса цитирования ученых Украины за рубежом, позволит вывести отечественные журналы в международное информационное поле.

Внедрение системы DOI в издательскую деятельность повышает публикационную активность изданий, увеличивает доступность научных публикаций за пределами Украины и дает возможность авторам быть представленными в известных наукометрических базах данных. Ценность идентификатора DOI для авторов заключается в том, что его использование в любое время обеспечивает быстрый поиск научной статьи, книги и другой печатной продукции без необходимости проведения поиска на сайтах журналов или поисковых систем.

Идентификатор цифровых объектов DOI является необходимым звеном доступности для анализа научной продукции, который осуществляется информационно-аналитическими системами наукометрических баз данных.

Адрес для переписки: ООО «Группа компаний Мед Эксперт», Украина, 04211, г.Киев-211, а/я 80;

Контактный телефон редакции +38 044 498-08-80

Сайт www.med-expert.com.ua

e-mail: pediatr@med-expert.com.ua

Контактное лицо: Шейко Ирина Александровна

Особливості нейрогуморального статусу у жінок з артеріальною гіпертензією та діастолічною дисфункцією залежно від маси тіла

Н.М. Кириченко

Сумський державний університет

Ожиріння впливає на серцево-судинну захворюваність та смертність незалежно від статі, етнічної чи расової приналежності. Ожиріння пов'язане із запаленням, розвитком артеріальної гіпертензії, цукрового діабету, дисліпідемії та підвищеним ризиком серцево-судинних захворювань. Зміна структури лівого шлуночка при ожирінні призводить до діастолічної дисфункції і, зрештою, до систолічної дисфункції та серцевої недостатності.

Мета дослідження: вивчення особливостей нейрогуморального статусу у жінок з артеріальною гіпертензією (АГ) та діастолічною дисфункцією (ДД) залежно від індексу маси тіла (ІМТ).

Матеріали та методи. Для досягнення мети було обстежено 101 пацієнта, які підписали добровільну згоду на участь у дослідженні. Пацієнти були розподілені на групи згідно з ІМТ: до I групи увійшли 20 пацієнтів з ІМТ до 25 кг/м², до II групи – 22 особи з ІМТ від 30,0 кг/м² до 34,9 кг/м², до III групи включено 34 хворих з ІМТ від 35,0 кг/м² до 39,9 кг/м², до IV групи – 25 хворих з ІМТ більше 40 кг/м². У дослідження долучались пацієнти жіночої статі віком 40–60 років з АГ II стадії 2–3-го ступеня з ДД та збереженою фракцією викиду. Усім групам пацієнтів проводили комплексне клінічне, лабораторне та ультразвукове обстеження. Статистичне оброблення даних виконували з використанням Statistica for Windows версії 6.0.

Результати. Пацієнти з нормальною масою тіла мали достовірно ($p < 0,05$) нижчі рівні атерогенних ліпопротеїдів та тригліцеридів, ніж пацієнти з ожирінням (ОЖ). Особи з ОЖ 3 мали достовірно ($p < 0,05$) вищі рівні загального холестерину, тригліцеридів і ЛПНЩ, ніж пацієнти з груп I–III. Також була визначена достовірна ($p < 0,05$) різниця рівнів адипокінів: зростання рівня лептину і зниження рівня адипонектину при збільшенні маси тіла пацієнтів. Показники прозапальної активності у пацієнтів з ОЖ 3 були достовірно ($p < 0,05$) вищими, ніж у пацієнтів з нормальною масою тіла, а також порівняно з особами з ОЖ 1–2. При цьому рівні зазначених показників у пацієнтів з ОЖ I та II ступеня достовірно не відрізнялися між групами.

Заключення. У жінок з АГ 2-го та 3-го ступеня, ожирінням I–III ступеня та діастолічною дисфункцією достовірно зниження вмісту в крові адипонектину спостерігається в умовах ІМТ $> 39,9$ кг/м². При цьому зростання лептинемії має пропорційний характер від I до III ступеня ожиріння з максимальними показниками в осіб з ІМТ $> 39,9$ кг/м². Також у цих осіб спостерігається достовірно збільшення кількості атерогенних ліпідних фракцій та підвищення вмісту у крові факторів системної запальної відповіді.

Ключові слова: ожиріння, діастолічна дисфункція, артеріальна гіпертензія.

Features of the neurohumoral status in women with arterial hypertension and diastolic dysfunction depending on body weight

N.M. Kyrychenko

Obesity is associated with inflammation, arterial hypertension, diabetes mellitus, dyslipidemia and increased risk of cardiovascular disease. A structural changes of the left ventricle in obesity leads to diastolic dysfunction and, finally, to systolic dysfunction and heart failure.

The objective: to study the characteristics of neurohumoral status in women with arterial hypertension and diastolic dysfunction, depending on body mass index.

Materials and methods. 101 patients were examined. Patients were divided into groups according to BMI: group I consisted of 20 patients with a BMI of up to 25 kg/m², group II included 22 people with a BMI of 30,0 kg/m² and 34,9 kg/m², group III – 34 patients with a BMI from 35,0 kg/m² to 39,9 kg/m², group IV consisted of 25 patients with a BMI of more than 40 kg/m². The study involved female patients aged 40–60 with hypertension 2 of II–III degree, impaired relaxation and preserved ejection fraction. All groups of patients had a comprehensive clinical, laboratory and ultrasound examination. Statistical processing was carried out by Statistica for Windows version 6.0.

Results. Patients with normal weight had significantly ($p < 0,05$) lower levels of atherogenic lipoproteins and triglycerides than patients with obesity. Individuals with OB 3 had significantly ($p < 0,05$) higher levels of total cholesterol, triglycerides and LDL than patients from groups I–III. Significant ($p < 0,05$) differences in adipokine levels were also determined: the growth of leptin and the decrease of adiponectin with an increase in patient body weight. Indicators of pro-inflammatory activity in patients with OB 3 were significantly ($p < 0,05$) higher than in patients with normal body weight, as well as compared with OB 1–2. Moreover, the levels of these indicators in patients with obesity of 1 and 2 degrees did not significantly differ between groups.

Conclusions. Women with AH II–III, obesity of the I–III degree and diastolic dysfunction have a significant decrease in the blood content of adiponectin which observed in a BMI of more than 39,9 kg/m², while the increase in leptinemia is proportional from I to III degree of obesity with the maximum levels in individuals with a BMI of more than 39,9 kg/m², also in these individuals there is a significant increase in atherogenic lipid fractions and an increase in blood levels of systemic inflammatory response factors.

Key words: obesity, diastolic dysfunction, arterial hypertension.

Особенности нейрогуморального статуса у женщин с артериальной гипертензией и диастолической дисфункцией в зависимости от массы тела

Н.Н. Кириченко

Ожирение влияет на сердечно-сосудистую заболеваемость и смертность независимо от пола, этнической или расовой принадлежности. Ожирение связано с воспалением, развитием артериальной гипертензии, сахарного диабета, дислипидемии и повышенным риском сердечно-сосудистых заболеваний. Изменение структуры левого желудочка при ожирении приводит к диастолической дисфункции и, наконец, к систолической дисфункции и сердечной недостаточности.

Цель исследования: изучение особенностей нейрогуморального статуса у женщин с артериальной гипертензией (АГ) и диастолической дисфункцией (ДД) в зависимости от индекса массы тела (ИМТ).

Материалы и методы. Для достижения цели был обследован 101 пациент. Пациенты были разделены на группы в соответствии с ИМТ: в I группу вошли 20 пациентов с ИМТ до 25 кг/м², во II группу – 22 человека с ИМТ от 30,0 кг/м² до 34,9 кг/м², в III группу включены 34 пациента с ИМТ от 35,0 кг/м² до 39,9 кг/м², в IV группу – 25 больных с ИМТ более 40 кг/м². В исследование привлекались пациенты женского пола в возрасте 40–60 лет с АГ II стадии 2–3-й степени, нарушением релаксации и сохраненной фракцией выброса. Всем группам пациентов проводили комплексное клиническое, лабораторное и ультразвуковое обследование. Статистическую обработку данных выполняли с использованием Statistica for Windows 6.0.

Результаты. Пациенты с нормальной массой тела имели достоверно ($p < 0,05$) ниже уровни атерогенных липопротеидов и триглицеридов, чем пациенты с ожирением (ОЖ). Лица с ОЖ 3 имели достоверно ($p < 0,05$) более высокие уровни общего холестерина, триглицеридов и ЛПНП, чем пациенты из групп I–III. Также была определена достоверная ($p < 0,05$) разница уровней адипокинов: рост уровня лептина и снижение уровня адипонектина при увеличении массы тела пациентов. Показатели провоспалительной активности у пациентов с ОЖ 3 были достоверно ($p < 0,05$) выше, чем у пациентов с нормальной массой тела, а также по сравнению с лицами с ОЖ 1–2. При этом уровни указанных показателей у пациентов с ОЖ I и II степени достоверно не отличались между группами.

Заключение. У женщин с АГ 2-й и 3-й степени, ожирением I–III степени и диастолической дисфункцией сердца достоверное снижение содержания в крови адипонектина наблюдается в условиях ИМТ $> 39,9$ кг/м². При этом рост лептинемии имеет пропорциональный характер от I до III степени ожирения с максимальными показателями у лиц с ИМТ $> 39,9$ кг/м². Также у этих лиц наблюдается достоверное увеличение количества атерогенных липидных фракций и повышение содержания в крови факторов системного воспалительного ответа.

Ключевые слова: ожирение, диастолическая дисфункция, артериальная гипертензия.

Ожиріння впливає на серцево-судинну захворюваність та смертність незалежно від статі, етнічної чи расової приналежності. Проблема поширеності ожиріння щороку збільшується, особливо у промислово розвинених країнах, де майже 60% дорослого населення має надмірну масу тіла або ожиріння [15]. Ожиріння класифікується на підставі індексу маси тіла (ІМТ). Згідно з цією класифікацією, пацієнти з ІМТ > 30 кг/м² мають ожиріння. ІМТ > 30 кг/м² асоціюється з передчасним атеросклерозом, підвищеним ризиком розвитку інфаркту міокарда, серцевою недостатністю та зниженим виживанням [11, 15]. Ожиріння пов'язане із запаленням [8], розвитком артеріальної гіпертензії (АГ), цукрового діабету, дисліпідемії та підвищеним ризиком серцево-судинних захворювань [4]. Це також добре відомий фактор ризику гіпертрофії лівого шлуночка (ЛШ), незалежний від АГ [7, 18].

Ожиріння у коморбідності із серцево-судинними захворюваннями, такими, як АГ, суттєво збільшує ризик виникнення ішемічної хвороби серця (ІХС) та прогресуючої серцевої недостатності (СН). У свою чергу АГ залишається головною причиною СН, вона збільшує ризик розвитку СН вдвічі у чоловіків та втричі у жінок порівняно з нормотензивними особами [15].

Дослідженнями встановлено, що ожиріння пов'язане із серцевою дисфункцією. Зміна структури ЛШ при ожирінні призводить до діастолічної дисфункції (ДД) і, зрештою, до систолічної дисфункції [6]. У кількох ехокардіографічних дослідженнях повідомлялося про наявність легкої систолічної та діастолічної дисфункції у людей з ожирінням [6, 11, 18]. Захворюваність та смертність у пацієнтів із ДД аналогічні значенням, що спостерігаються у пацієнтів із систолічною серцевою недостатністю [9]. Важливо, що ці зміни у структурі та функціонуванні серця є оборотними. Існують дослідження, у яких визначено, що дисфункціональні реакції серця у суб'єктів із ожирінням є оборотними після значного зниження маси тіла за допомогою низькокалорійної дієти, дозованих фізичних вправ або бариатричної хірургії [9, 11].

Незважаючи на цілу низку досліджень та наукових публікацій з цієї проблеми, точні механізми, за допомогою яких ІМТ впливає на роботу серця, все-таки недостатньо вивчені.

Мета дослідження: вивчення особливостей нейрогуморального статусу у жінок з АГ та ДД залежно від ІМТ.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Для досягнення мети було обстежено 101 пацієнта. У дослідження долучали лише тих осіб, які підписали добровільну згоду та відповідали критеріям включення. Дослідження було виконане відповідно до принципів Гельсінської декларації. Протокол досліджень був затверджений Локальним етичним комітетом для всіх учасників.

Пацієнти були розподілені на групи згідно з ІМТ:

– до I групи увійшли 20 пацієнтів з нормальною масою тіла (ІМТ до 25 кг/м²),

– до II групи – 22 особи з ожирінням I ступеня (ОЖ 1) (ІМТ від 30,0 кг/м² до 34,9 кг/м²),

– до III групи включено 34 хворі з II ступенем ожиріння (ОЖ 2) (ІМТ від 35,0 кг/м² до 39,9 кг/м²),

– до IV групи (ОЖ 3) – 25 хворих з ІМТ більше 40 кг/м².

Пацієнти з усіх груп були зіставні за віком.

У дослідження долучали пацієнтів жіночої статі віком 40–60 років з АГ II стадії 2–3-го ступеня з ДД 1-го ступеня (порушення релаксації) та збереженою фракцією викиду (ФВ $> 50\%$), з нормальною масою тіла та різним ступенем ожиріння, які мали нормальні рівні білірубину, трансаміназ та креатиніну без протеїнурії та супутніх захворювань, що можуть істотно впливати на структурно-функціональний стан серця.

Критеріями виключення з дослідження були:

- ДД вище I стадії,
- ФВ $< 50\%$,
- симптоматичні форми АГ,
- вроджені та набуті вади серця,
- гострі і загострення хронічних запальних захворювань,
- системні захворювання сполучної тканини та інші аутоімунні захворювання,
- цукровий діабет,
- онкологічні захворювання.

Усім групам пацієнтів, включених у дослідження, проводили комплексне клінічне обстеження. Діагноз пацієнтам був встановлений на підставі скарг, анамнезу, даних об'єктивного обстеження, результатів лабораторних та інструментальних методів дослідження. Діагноз АГ був встановлений згідно з рекомендаціями Європейської спілки кардіологів та Європейської спілки гіпертензії з діагностики та лікування гіпертензії [17]. Діагноз та ступінь ожиріння встановлювали відповідно до рекомендацій ВООЗ (1997 р.). Ступінь ДД оцінювали згідно з рекомендаціями робочої групи з функціональної діагностики Асоціації кардіологів України та Всеукраїнської асоціації фахівців з ехокардіографії [2, 12].

Загальний холестерин (ХС) та холестерин ліпопротеїдів високої щільності (ХС ЛПВЩ) крові визначали за допомогою ферментативно-колориметричного методу, рівень тригліцеридів (ТГ) – з використанням ацетилацетонного реактиву. Концентрацію холестерину ліпопротеїдів низької щільності (ХС ЛПНЩ) розраховували за формулою:

$$\text{ХС ЛПНЩ} = \text{загальний ХС} - (\text{ХС ЛПВЩ} + \text{ТГ} / 2,2).$$

Глікозильований гемоглобін (HbA1c) визначали у сироватці крові турбідиметричним методом. Концентрацію інсуліну у сироватці крові – за допомогою твердофазного радіоімуннологічного аналізу. Рівні інтерлейкіну-6 (ІЛ-6) – за допомогою імунохімічного методу з електрохемілюмінесцентною детекцією.

Кількісне визначення рівнів С-реактивного білка (СРБ) у сироватці крові здійснювали імунотурбідиметрич-

Характеристика медіан показників нейрогуморального статусу у групах порівняння

| Показник | I група, n=20 | II група, n=22 | III група, n=34 | IV група, n=25 |
|----------------------------|---------------|----------------|-----------------|----------------|
| ІМТ, кг/м ² | 23,2 | 32,2 | 37,6 | 40,9 |
| Т6м, м | 583 | 606 | 550 | 470* |
| ФВ, % | 63,21 | 63,41 | 62,22 | 60,31 |
| DT, мс | 232 | 229 | 240 | 234 |
| Е/А, ум. од. | 0,63 | 0,65 | 0,62 | 0,54 |
| Е/е, ум. од. | 7,11 | 6,92 | 6,87 | 6,89 |
| Інсулін, мкОД/л | 11,7 | 13,2 | 15,2 | 24,7* |
| НОМА-ІR | 2,3 | 2,7 | 3,1 | 5,2* |
| НbA1c, % | 4,91 | 5,07 | 5,31 | 6,52* |
| ІЛ-6, пг/мл | 124,51 | 132,42 | 130,25 | 163,71* |
| ФНП-α ₁ , пг/мл | 41,35 | 66,12 | 70,68 | 90,78* |
| СРБ, мг/л | 5,90 | 6,82 | 6,04 | 8,31* |
| Адипонектин, мкг/мл | 8,01 | 7,24 | 7,49 | 5,21* |
| Лептин, нг/мл | 12,91 | 13,84 | 15,71 | 21,88* |
| ЗХС, мг/дл | 159,24 | 185,27 | 211,77 | 231,49* |
| ТГ, мг/дл | 122,11 | 151,38 | 172,34 | 199,31* |
| ЛПВЩ, мг/дл | 51,77 | 53,91 | 52,84 | 51,83 |
| ЛПНЩ, мг/дл | 102,32 | 112,31 | 139,24 | 144,28* |

Примітка.* – Статистично значущі відмінності від показників I–III груп (p<0,05).

ним методом на автоматичному аналізаторі. Функціональний стан жирової тканини оцінювали за рівнями у крові лептину та адипонектину. Вміст лептину та адипонектину визначали у сироватці крові за допомогою імуноферментного аналізу. Ультразвукові дослідження серця проводили в одно-, двовимірному і доплерівському режимах з колірним картуванням на ультразвуковому сканері Siemens USA Acuson X300 Premium Edition за загальноприйнятими методиками.

Діастолічну функцію лівого шлуночка оцінювали за результатами дослідження кровотоку у легеневій артерії і трансмітрального діастолічного кровотоку в імпульсному доплерівському режимі з визначенням наступних показників:

- максимальної швидкості раннього наповнення ЛШ при спектральному режимі (Е),
- максимальної швидкості пізнього (передсердного) наповнення ЛШ при спектральному режимі (А),
- відношення максимальних швидкостей раннього та пізнього наповнення ЛШ при спектральному режимі (Е/А),
- максимальної швидкості раннього наповнення ЛШ при тканинному режимі (е),
- середнього тиску у легеневій артерії за Kitabatake,
- співвідношення піків Е і е на мітральному клапані при спектральному і тканинному доплерівському режимах (Е/е).

Статистичне оброблення отриманих цифрових даних проводили з використанням пакета програм обробки даних загального призначення Statistica for Windows версії 6.0.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

До проведення лабораторних досліджень усім пацієнтам було запропоновано пройти тест з 6-хвилинною ходьбою для визначення толерантності до фізичного навантаження. За результатами тесту медіани показників пацієнтів з I–III груп виявилися у межах норми, у той час як результати IV групи були менші та мали статистично достовірну (p<0,05) відмінність з показниками перших трьох груп.

В усіх групах пацієнтів спостерігалася порушення ліпідного спектра крові зі збільшенням вираженості пропорційно зростанню ІМТ. Так, пацієнти з нормальною масою тіла (I група) мали достовірно (p<0,05) нижчі рівні атерогенних лі-

попротеїдів та ТГ, ніж пацієнти з ОЖ 1–3. У той самий час пацієнти з ОЖ 3 мали достовірно (p<0,05) вищі рівні загального ХС, ТГ і ЛПНЩ, ніж пацієнти з груп I–III.

Порівняльне оцінювання показників у групах дослідження, окрім достовірної (p<0,05) різниці показників НОМА-ІR та інсуліну (IV група порівняно з групами I–III), пов'язаних з прогресуванням інсулінорезистентності (ІР) при зростанні ІМТ, зафіксувало також достовірну (p<0,05) різницю рівнів адипокінів: зростання рівня лептину і зниження рівня адипонектину при збільшенні маси тіла пацієнтів (таблиця).

Зростання рівнів лептину при збільшенні ІМТ може свідчити про наявність асоційованої з ІР лептинорезистентності. Однак рівні адипонектину мали свої особливості: незважаючи на те, що вміст адипонектину зменшувався при зростанні маси тіла, не було достовірних (p=0,814) відмінностей його рівнів у пацієнтів з нормальною масою тіла і пацієнтів з ОЖ 1–2 (див. таблицю), а рівні у пацієнтів IV групи достовірно (p<0,005) відрізнялись від показників I–III груп. Це можна пояснити тим, що на початкових етапах збільшення маси тіла рівні адипонектину непропорційно знижуються до збільшення ІМТ, та, за даними досліджень, може бути навіть контррегуляторне підвищення з подальшим зниженням його рівнів при прогресуванні ожиріння [5, 10, 16]. Парадоксальному зниженню рівнів адипонектину в осіб з ожирінням може сприяти їхній хронічний системний запальний фенотип.

Як видно з результатів даного дослідження, у пацієнтів з ожирінням підвищується продукування прозапальних адипокінів, таких, як фактор некрозу пухлини (ФНП-α₁) та інтерлейкін-6 (ІЛ-6). Експресія ФНП-α₁, який є потужним інгібітором активності промотора адипонектину [1], збільшується разом з накопиченням вісцерального жиру. Ці дані висувають інтригуючу концепцію, згідно з якою регулювання адипонектину може частково пояснювати розвиток ожиріння.

Показники прозапальної активності (ІЛ-6 і СРБ, ФНП-α₁) у пацієнтів з ОЖ 3 були достовірно (p<0,05) вищі, ніж у пацієнтів з нормальною масою тіла, а також порівняно з особами з ОЖ 1–2 (див. таблицю). При цьому рівні зазначених показників у гіпертензивних пацієнтів з ожирінням I ступеня (II група) і ожирінням II ступеня (III група) достовірно не відрізнялися між групами.

Зростання рівня ІЛ-6 при збільшенні маси тіла можна пояснити тим, що одним з місць його синтезу (15–35% загальної кількості) є жирова тканина. Різниця рівнів СРБ при різній масі тіла у гіпертензивних пацієнтів може бути пояснена тим, що СРБ є не лише маркером неспецифічного запалення, а ще й показником серцево-судинного ризику, який збільшується при зростанні маси тіла [1, 3, 8].

ВИСНОВКИ

1. У жінок з АГ 2-го та 3-го ступенів, ожирінням І–ІІІ ступеня та діастолічною дисфункцією серця (порушення релаксації) достовірно знижений вміст у крові адипонектину

спостерігається в умовах ІМТ більше 39,9 кг/м². При цьому зростання лептинемії має пропорційний характер від І до ІІІ ступеня ожиріння з максимальними показниками в осіб з ІМТ більше 39,9 кг/м².

2. У жінок з АГ 2-го та 3-го ступенів, ожирінням І–ІІІ ступеня та діастолічною дисфункцією серця (порушення релаксації) зі збільшенням маси тіла спостерігається збільшення кількості атерогенних ліпідних фракцій та підвищення вмісту у крові факторів системної запальної відповіді з їхніми максимальними цифрами в осіб з ІМТ більше 39,9 кг/м².

Конфлікт інтересів відсутній.

Сведения об авторе

Кириченко Наталия Николаевна – Кафедра внутренней медицины последипломного образования Сумского государственного университета, 40022, г. Сумы, ул. Троицкая, 48; тел.: (0542) 66-09-49

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

- Капустник В.А., Костюк И.Ф., Шелест Б.А., Ковалева Ю.А. Изменения содержания цитокинов у больных артериальной гипертензией с ожирением в зависимости от длительности заболевания / В.А. Капустник // Міжнародний ендокринологічний журнал. – 2016. – С. 40–44.
- Рекомендації з ехокардіографічної оцінки діастолічної функції лівого шлуночка [Електронний ресурс] / [В.М. Коваленко, О.С. Сичов, М.М. Долженко та ін.]. – 2018. – Режим доступу до ресурсу: <http://amosovinstitute.org.ua/wp-content/uploads/2018/11/Rekomendatsiyi-diastola.pdf>
- Хайбуллина З.Р. [и др.]. Биомаркеры системного воспаления и динамика липидного профиля при различной степени ожирения // Universum: Медицина и фармакология : электрон. научн. журн. Хайбуллина З.Р. [и др.]. – 2015. – № 12 (23).
- Shalimova A., Fadieienco G., Kolesnikova O. et al. The role of genetic polymorphism in the formation of arterial hypertension, type 2 diabetes and their comorbidity // J. Current Pharmaceutical Design (USA), tom 25. – 2019. – P. 218–227.
- Balsan, Guilherme A., Vieira J.L. et al. (2015). Relationship between adiponectin, obesity and insulin resistance. Revista da Associação Médica Brasileira, 61(1), 72–80. Epub January 00, 2015.
- Blomstrand P., Sjöblom P., Nilsson M. et al. (2018). Overweight and obesity impair left ventricular systolic function as measured by left ventricular ejection fraction and global longitudinal strain. Cardiovascular Diabetology, 17(1).
- Brady T.M. (2016). The Role of Obesity in the Development of Left Ventricular Hypertrophy Among Children and Adolescents. Current hypertension reports, 18(1), 3.
- Ellulu, Mohammed S. et al. «Obesity and inflammation: the linking mechanism and the complications». Archives of medical science: AMS vol. 13,4 (2017): 851–863.
- Fenk S., Fischer M., Strack C. et al. (2015). Successful Weight Reduction Improves Left Ventricular Diastolic Function and Physical Performance in Severe Obesity. International Heart Journal, 56(2), 196–202.
- Iwashima Y., Horio T. & Kawano Y. (2010). Role of Adiponectin in Obesity, Hypertension, and Metabolic Syndrome. Current Hypertension Reviews, 6(2), 110–117.
- Karimian S., Stein J., Bauer B. et al. (2017). Improvement of impaired diastolic left ventricular function after diet-induced weight reduction in severe obesity. Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity: Targets and Therapy, Volume 10, 19–25.
- Nagueh S.F., Smiseth O.A., Appleton C.P. et al. Recommendations for the evaluation of left ventricular diastolic function by echocardiography: An update from the American society of echocardiography and the European association of cardiovascular imaging. // J Am Soc Echocardiogr. – 2016. – № 4. – P. 277–314.
- Owan TE, Hodge DO, Herges RM et al. Trends in prevalence and outcome of heart failure with preserved ejection fraction. N Engl J Med. 2006;355(3):251–259.
- Reneau J., Goldblatt M., Gould J. et al. (2018). Effect of adiposity on tissue-specific adiponectin secretion. PLOS ONE, 13(6), e0198889.
- Santos J., Salemi V., Picard M. et al. (2010). Subclinical Regional Left Ventricular Dysfunction in Obese Patients With and Without Hypertension or Hypertrophy. Obesity, 19(6), 1296–1303.
- Sparrenberger K., Sbaraini M., Cureau F.V. et al. (2019). Higher adiponectin concentrations are associated with reduced metabolic syndrome risk independently of weight status in adolescents. Diabetology & Metabolic Syndrome, 11(1).
- Williams B., Mancia G., Spiering W. et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. European Heart Journal. European Heart Journal, Volume 34, Issue 28, 21 July 2013, Pages 2159–2219.
- Woodiwiss A.J., & Norton G.R. (2015). Obesity and Left Ventricular Hypertrophy: The Hypertension Connection. Current Hypertension Reports, 17(4).

Статья поступила в редакцию 02.10.2019

Вплив органозберігальних операцій з приводу доброякісних новоутворень яєчників на психоемоційний стан жінок

О.В. Бойко

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

Мета дослідження: встановлення впливу органозберігальних операцій з приводу доброякісних новоутворень яєчників на психоемоційний стан жінок.

Матеріали та методи. Проведено клініко-лабораторне та психологічне обстеження 100 пацієнток репродуктивного віку після органозберігальних оперативних втручань з приводу доброякісних новоутворень яєчників, зацікавлених у збереженні фертильності.

Результати. Було встановлено, що до операції у $86,7 \pm 7,8\%$ хворих з доброякісними пухлинами яєчників спостерігалось зниження якості життя, зумовлене проявами основного захворювання. Високі рівні тривожності, нервозності до проведення оперативного лікування свідчать про виражене психоемоційне напруження хворих, що спричинює порушення уваги, підвищення внутрішнього напруження, погіршення емоційного самопочуття. У всіх хворих з доброякісними пухлинами і кістами яєчників до оперативного лікування фіксували тривожно-депресивні невротичні розлади, а також виражені психопатологічні явища. Це свідчить про відсутність психологічної налаштованості у хворих перед операцією, оскільки частина хворих не представляє об'єму операції і вони не готові до можливих наслідків. Хворим з доброякісними пухлинами і кістами яєчників властиві: підвищена увага до себе і своїх відчуттів, заклопотаність станом свого здоров'я, відсутність почуття безпеки, невпевненість у собі; знижена стресостійкість, особливо у ситуаціях з непередбачуваним результатом, при зовнішній відсутності прояву тривожності.

Заключення. З метою зменшення проявів рис дисгармонійної особи, створення сприятливої налаштованості на майбутнє і профілактики соціальної дезадаптації у до- і післяопераційний періоди хворим, яких госпіталізують на оперативне лікування до стаціонару, слід проводити раціональну психотерапію, спрямовану на створення налаштованості на успішний результат операції і повернення до нормального, повноцінного життя.

Ключові слова: органозберігальні операції, доброякісні новоутворення яєчників, психоемоційний стан.

Influence of organ-preserving operations for good-quality neoplasms of ovaries on a psychoemotional condition of women

A.V. Boyko

The objective: to establish influence of organ-preserving operations for good-quality neoplasms of ovaries on psychoemotional condition of women.

Materials and methods. Clinical-laboratory and psychological examination of 100 patients of the reproductive age interested in conservation of fecundity, after organ-preserving operative measures concerning good-quality neoplasms of ovaries is conducted.

Results. By us it is established that before operation at $86,7 \pm 7,8\%$ of patients with benign tumors of ovaries notice depression of quality of life that is explained by implications of basic disease. High levels of uneasiness, nervousness before expeditious treatment testify to the expressed psychoemotional strain of patients that causes attention disturbances, rising of an internal strain, deterioration of emotional health. At all patients with benign tumors and cysts of ovaries before expeditious treatment alarming and depressive neurotic disorders, and also the expressed psychopathologic phenomena that testifies to lack of psychological spirit of patients before operation as part of patients don't represent the volume of operation take place and aren't ready to possible consequences. With benign tumors and cysts of ovaries special attention to and the feelings, concern in condition of the health, absence of feeling of safety, uncertainty in, lowered resistance to stress, especially in situations with an unpredictable outcome are inherent to patients, at external lack of implication of alarm.

Conclusion. For the purpose of depression of implications of lines of the disharmonious person and creation of favorable spirit on the future and prophylaxes of social disadaptation in to- and postoperative the periods to the patients arriving on expeditious treatment in hospital, it is necessary to carry out the rational psychotherapy referred on creation of favorable spirit on successful result of operation and homing to normal full-fledged life.

Key words: organ-preserving operations, good-quality neoplasms of ovaries, psychoemotional state.

Влияние органосохраняющих операций по поводу доброкачественных новообразований яичников на психоэмоциональное состояние женщин

А.В. Бойко

Цель исследования: установление влияния органосохраняющих операций по поводу доброкачественных новообразований яичников на психоэмоциональное состояние женщин.

Материалы и методы. Проведено клиничко-лабораторное и психологическое обследование 100 пациенток репродуктивного возраста после органосохраняющих оперативных вмешательств по поводу доброкачественных новообразований яичников, заинтересованных в сохранении фертильности.

Результаты. Было установлено, что до операции у $86,7 \pm 7,8\%$ больных с доброкачественными опухолями яичников отмечают снижение качества жизни, обусловленное проявлениями основного заболевания. Высокие уровни тревожности, нервозности до проведения оперативного лечения свидетельствуют о выраженном психоэмоциональном напряжении больных, что вызывает нарушения внимания, повышение внутреннего напряжения, ухудшение эмоционального самочувствия. У всех больных с доброкачественными опухолями и кистами яичников до оперативного лечения фиксировали тревожно-депрессивные невротические расстройства, а также выраженные психопатологические явления. Это свидетельствует об отсутствии психологического настроя у больных перед операцией, так как часть больных не представляет объема операции и они не готовы к возможным последствиям. Больным с доброкачественными опухолями и

кистами яєчників своїйственні підвищене увагу до себе і своїм відчуттям, озабоченість станом свого здоров'я, відсутність почуття безпеки, недовіра до себе, знижена стресостійкість, особливо в ситуаціях з непередбачуваним результатом, при зовнішній відсутності проявів тривожності.

Заключення. С метою зменшення проявів рис дисгармонічної особистості, створення сприятливого настрою на майбутнє і профілактики соціальної дезадаптації в до- і післяопераційні періоди хворим, яких госпіталізують на оперативне лікування в стаціонар, слід проводити раціональну психотерапію, направлену на створення настрою на успішний результат операції і повернення до нормальної, повноцінної життя.

Ключові слова: органосохраняющие операції, доброякісні новоутворення яєчників, психоемоційний стан.

Сьогодні органозберігальні операції на органах малого тазу широко застосовують у жінок репродуктивного віку. У сучасних умовах 65% жіночого населення звертаються до питання реалізації генеративної функції у віці після 30–35 років [1–3]. До даного моменту 45% з них вже мають в анамнезі органозберігальні операції на органах малого тазу.

У сучасній літературі [4–7] є значна кількість наукових публікацій, присвячених проблемі репродуктивного здоров'я жінок з доброякісними новоутвореннями яєчників, які перенесли органозберігальні операції на яєчниках. Однак не всі питання даного наукового напрямку можна вважати вирішеними, особливо щодо характеру психоемоційного стану.

Мета дослідження: встановлення впливу органозберігальних операцій з приводу доброякісних новоутворень яєчників на психоемоційний стан жінок.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

В основу роботи покладений аналіз обстеження 100 пацієнток репродуктивного віку із доброякісними новоутвореннями яєчників після органозберігальних операцій, зацікавлених в збереженні фертильності. Вік хворих коливався від 22 до 44 років, становлячи у середньому $33,1 \pm 0,8$ року.

Критерієм включення у дослідження були жінки репродуктивного віку, що перенесли органозберігальні операції з приводу доброякісних новоутворень яєчників.

Критерієм виключення була наявність:

- інфекційної, генетичної і хромосомної патології,
- у жінок репродуктивного віку захворювань маткових труб, що вимагають радикального оперативного втручання,
- злоякісних утворень органів малого тазу.

Відповідно до поставленої мети проводили загальне клініко-ехографічне обстеження хворих з вивченням спадковості, перенесених соматичних і гінекологічних захворювань, особливостей менструальної і репродуктивної функцій, а також оцінювання гормонального статусу.

Оцінювання психоемоційного стану хворих проводили до і після оперативного лікування за шкалою реактивної і особистісної тривожності Спілбергера–Ханіна, шкалою Гамільтона, опитувальником Сердюка, тестом Міні-мульт (ММРІ) [8].

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

У дослідження було включено 100 жінок репродуктивного віку, зацікавлених в збереженні фертильності, після органозберігальних оперативних втручань з приводу доброякісних новоутворень яєчників. Вік хворих коливався від 22 до 44 років, становлячи у середньому $33,1 \pm 0,8$ року.

Установлено, що захворювання яєчників і трубно-перитонеальний чинник безплідності переважали у віковій групі 29–34 роки, а захворювання матки – у 35–44 роки. Середній вік пацієнток із захворюваннями яєчників становив $29,1 \pm 2,8$ року; із захворюваннями матки – $36,1 \pm 3,5$ року; а з ізольованим трубно-перитонеальним чинником безплідності – $31,2 \pm 2,9$ року.

Під час вивчення менструальної функції було виявлено, що незалежно від нозології середній вік настання менархе становив $13,1 \pm 1,3$ року, тривалість менструального циклу мала нормопонічний характер, а тривалість менструальної кровотечі знаходилася у межах 5 днів.

Під час оцінювання генеративної функції було встановлено, що у 69% жінок в анамнезі були пологи, у 39% – аборти, а 61% з них використовували різні методи контрацепції. Отже, до проведення органозберігальних оперативних втручань з приводу доброякісних новоутворень яєчників генеративна функція була збережена у 69% зі всіх пацієнток.

Аналіз генеративної функції у післяопераційний період виявив, що вагітність настала у 17 із 100 пацієнток, що перенесли органозберігальні операції з приводу доброякісних новоутворень яєчників. Вісім з них були оперовані з приводу доброякісних утворень яєчників, 3 – з приводу доброякісних захворювань матки, а 6 – з приводу ізольованого трубно-перитонеального чинника безплідності. У 6 пацієнток вагітність настала після лапаротомії, в 11 – після лапароскопії. У 2 була використана монополярна, у 9 – біполярна електрохірургія. Три пацієнтки знаходилися у віковій групі 20–28 років, 13 з них – у віковій групі 29–34 роки, і лише 1 пацієнтка – від 35 до 44 років. Усі 17 пацієнток, що завагітніли, були оперовані первинно. Слід відзначити, що у всіх 17 пацієнток вагітність настала під час перших 6 міс післяопераційного періоду.

Отже, відношення до органозберігальних операцій з приводу доброякісних новоутворень яєчників як до малоінвазивних втручань, що не впливають негативно на систему репродукції, повинно бути переглянуто.

Під час оцінювання психоемоційного статусу за результатами анкетування було визначено ставлення хворих до майбутнього оперативного лікування: жаль щодо необхідності операції – $32,1 \pm 3,2\%$, позитивний настрій на сприятливий результат – $28,4 \pm 3,1\%$, побоювання тяжких наслідків – $15,1 \pm 1,4\%$, невіра в успішний результат операції – $9,7 \pm 0,9\%$, страх смерті під час операції – $7,3 \pm 0,7\%$, байдужість – $7,3 \pm 0,8\%$.

Повною мірою представляли об'єм операції лише $73,4 \pm 2,9\%$ пацієнток. Психологічно не були готові до можливих наслідків $26,6 \pm 3,0\%$ хворих.

Свій настрій після операцій оцінювали як хороший $35,8 \pm 3,3\%$ жінок, як задовільний – $39,5 \pm 3,3\%$, мали постійно пригнічений настрій – $24,3 \pm 2,4\%$ пацієнток.

Після операції своє відношення до майбутнього пацієнтки виражали таким чином:

- мали прагнення здолати свій стан і повернутися до нормального життя – $37,6 \pm 3,3\%$;
- сприятливе майбутнє цілком пов'язують з успіхами на роботі – $15,1 \pm 1,4\%$;
- вважають, що перенесена хвороба ніяк не може відбитися на майбутньому – $18,8 \pm 1,7\%$;
- сподіваються на краще майбутнє – $13,3 \pm 1,3\%$;
- подальша доля не цікавить – $11,5 \pm 1,2\%$;
- хвороба робить майбутнє сумним і неясним, при думках про майбутнє виникає відчуття роздратування – $3,7 \pm 0,3\%$.

Однею з тест-систем, яка була використана, – шкала Гамільтона. Після оперативного лікування, проаналізувавши результати анкетування, виявлено, що у хворих після операції достовірно знижуються частота і тяжкість депресії (на $31,6 \pm 3,2\%$).

Тобто, зменшення кількості хворих із середнім і тяжким ступенем депресії через місяць після оперативного лікування свідчить про позитивну динаміку у психоемоційному стані

пацієнток, про зняття напруження, пов'язаного з оперативним лікуванням. Проте збереження легкого ступеня депресії після оперативного лікування серед всіх опитаних свідчить про необхідність подальшої роботи з цими хворими щодо відновлення психоемоційної сфери.

Під час оцінювання результатів тестування за шкалою Спілберґера–Ханіна виявлено, що у хворих до операції спостерігалися різні рівні реактивної тривожності з перевагою низького рівня реактивної тривожності – $64,1 \pm 3,9\%$.

Показник особистісної тривожності, що характеризує наявність невротичного конфлікту з емоційними і невротичними зривами, у хворих до операції переважно визначали на помірному рівні ($75,2 \pm 3,5\%$). Після оперативного лікування показники особистісної тривожності помітно змістилися у бік переважання низької і помірної тривожності ($57,6 \pm 5,3\%$ та $41,3 \pm 4,1\%$ відповідно).

У даному дослідженні отримано достовірні відмінності під час аналізу реактивної і особистісної тривожності до і після операції залежно від операційного доступу. Серед опитаних хворих до операції було виявлено достовірно ($p < 0,0001$) більшу кількість хворих з високим рівнем особистісної тривожності ($66,7 \pm 7,6\%$), оперованих лапаротомним доступом, і збільшення кількості хворих із середнім рівнем особистісної тривожності ($33,3 \pm 3,2\%$) серед жінок, оперованих лапароскопічним доступом. Це можна пояснити застосуванням менш травматичного способу проведення оперативного лікування і наявністю косметичного ефекту.

Після оперативного лікування відзначена позитивна тенденція до зменшення кількості хворих з реактивною і особистісною тривожністю середнього і високого рівня незалежно від операційного доступу ($p < 0,05$).

Аналіз впливу хвороби на різні сфери соціального статусу хворих був проведений за опитувальником Сердюка. Як виявилось, найбільше захворювання і майбутнє оперативне лікування завдають пацієнткам матеріального збитку. Так, до операції жінки достовірно частіше відзначали погіршення стосунків на роботі ($14,4 \pm 1,4\%$), відчуття втрати сили і енергії ($40,0 \pm 3,0\%$). Після перенесеної операції достовірно знизилася у хворих відчуття неповноцінності ($14,4 \pm 1,4\%$), також збільшилася кількість хворих, які тимчасово відмовилися від різних задовольств ($24,8 \pm 2,5\%$). Достовірно зменшилася кількість скарг на зниження сили і енергії ($12,3 \pm 1,1\%$) і достовірно збільшилася кількість хворих з відчуттям неповноцінності ($40,0 \pm 3,0\%$).

Крім того, хворі відзначали обмеження вільного часу через хворобу ($27,7 \pm 2,6\%$), обмеження у спілкуванні ($12,3 \pm 1,1\%$), неможливість зробити кар'єру ($27,7 \pm 2,6\%$). Про об'єм проведеного втручання повідомили свого чоловіка лише $26,4 \pm 2,1\%$ хворих.

Найчастіше до операції у хворих відбувається зміна особового профілю. Згідно з результатами тесту Міні-мульт, у хворих до операції спостерігається досить високий рівень прихованої депресії, іпохондрії, тривожності: 1-а – іпохондрія – $95,4 \pm 2,6\%$, 2-а – депресія – $72,3 \pm 5,6\%$, 7-а – психастенія – $85,6 \pm 2,8\%$, 8-а – шизоїдність – $87,7 \pm 4,1\%$.

Подібна конфігурація свідчить про те, що для значної частини хворих властиві: підвищена увага до себе і своїх відчуттів, заклопотаність станом свого здоров'я, відсутність відчуття безпеки, невпевненість у собі; знижена стресостійкість, особливо в ситуаціях з непередбачуваним результатом, при зовнішній відсутності прояву тривожності. Ситуація, що суб'єктивно сприймається ними як стрес, викликає стан розгубленості.

Отже, проведене до операції тестування виявило у

$41,3 \pm 3,3\%$ хворих тривожно-депресивні невротичні розлади, а також виражені психопатологічні явища – у $33,9 \pm 3,2\%$.

Як продемонстрував аналіз показників післяопераційного психодіагностичного тестування (значення профілів у Т-балах), у хворих відзначено абсолютне зниження профілів за більшістю клінічних шкал, що свідчить про поліпшення психологічного стану після проведеного оперативного лікування.

Так, до оперативного лікування невротичну триаду виявляли у $49,7 \pm 4,0\%$ хворих, після операції достовірно рівень невротичної триади знизився у два рази – до $24,8 \pm 2,5\%$ ($p < 0,0001$).

Отже, зниження депресії, тривожності, нервозності через місяць після оперативного лікування свідчить про позитивні зрушення у психологічному стані хворих і відображає поліпшення стану внутрішнього комфорту у результаті відновлення соматичного благополуччя, підвищення оптимістичності та впевненості в собі. Крім того, зростає активність і кількість проявів товариськості, сприяючи відновленню звичного соціально-психологічного стереотипу поведінки, у тому числі і в сексуальній сфері.

Після оперативного лікування $33,9 \pm 3,2\%$ хворих оцінили свій настрій як хороший, а $37,6 \pm 3,3\%$ – як задовільний. Останні хворі мали постійно пригнічений настрій. Своє відношення до майбутнього пацієнтки після операції виражали таким чином:

- прагнення здолати свій стан і повернутися до нормального життя – $28,4 \pm 2,1\%$ хворих;
- майбутнє цілком пов'язують з успіхами на роботі – $15,1 \pm 1,4\%$ хворих;
- вважають, що перенесена хвороба ніяк не може відбитися на майбутньому – $18,8 \pm 2,1\%$ хворих;
- сподіваються на краще майбутнє – $13,1 \pm 1,3\%$ хворих;
- не мають інтересу до своєї подальшої долі – $13,3 \pm 1,3\%$ хворих;
- при думці про майбутнє виникає відчуття роздратування у $13,3 \pm 1,3\%$ хворих.

ВИСНОВКИ

Отже, до операції у $86,7 \pm 7,8\%$ хворих з доброякісними пухлинами яєчників відзначають зниження якості життя, що пояснюється проявами основного захворювання.

Високі рівні тривожності, нервозності до проведення оперативного лікування свідчать про виражене психоемоційне напруження хворих. Це спричинює порушення уваги, підвищення внутрішнього напруження, погіршення емоційного самопочуття. У всіх хворих із доброякісними пухлинами і кістами яєчників до оперативного лікування фіксували тривожно-депресивні невротичні розлади, а також виражені психопатологічні явища. Це свідчить про відсутність психологічної налаштованості у хворих перед операцією, оскільки частина хворих не представляє об'єму операції і вони не готові до можливих наслідків. Хворим з доброякісними пухлинами і кістами яєчників властиві підвищена увага до себе і своїх відчуттів, заклопотаність станом свого здоров'я, відсутність почуття безпеки, невпевненість у собі; знижена стресостійкість, особливо у ситуаціях з непередбачуваним результатом, при зовнішній відсутності прояву тривожності.

З метою зменшення проявів рис дисгармонійної особи, створення сприятливої налаштованості на майбутнє і профілактики соціальної дезадаптації у до- і післяопераційний періоди хворим, яких госпіталізують на оперативне лікування до стаціонару, слід проводити раціональну психотерапію, спрямовану на створення налаштованості на успішний результат операції і повернення до нормального, повноцінного життя.

Сведения об авторе

Бойко Алеся Валерьевна – Кафедра акушерства, гинекологии и перинатологии Национальной медицинской академии последипломного образования имени П.Л. Шупика; кафедра акушерства и гинекологии медицинского института Сумского государственного университета, 40007, г. Сумы, ул. Санаторная, 3. E-mail: pror-first@nmapo.edu.ua

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. 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.
2. Кузнецова Е.П., 2010. Современные представления об этиологии и патогенезе опухолевидных образований и доброкачественных опухолей яичников // Саратовский научно-медицинский журнал : 6 : 3 : 552–558.
3. Резниченко Г.И., Шаповал О.С., 2015. Особенности реализации репродуктивной функции у женщин с доброкачественными опухолевидными образованиями яичников // Здоровье женщины : 2 (98) : 104–107.
4. 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.
5. 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.
6. Shapoval O., 2016. Clinical and Diagnostic Parallels, Therapeutical Strategies in Benign Ovarian Tumor-Like Formations // The Science Advanced : Issue 02 : DOI: 10.15550/ASJ.2016.02.027 : 27–33.
7. Vorontsova L.L., Shapoval O.S., 2015. Pathogenetic rationale for the use of immunomodulating and systemic enzyme therapy in treatment of nulliparous women with endometrioid ovary tumors // Journal of Education, Health and Sport : 1 : 5 : 75–86.
8. Пилягіна Г.Я., 2018. Методи оцінки психоемоційного стану до та після оперативного лікування // Мистецтво лікування : 2 : 34–39.

Стаття поступила в редакцію 03.09.2019

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 натиснути як цифри, так і літери або символи. Пароль, який визначається словами «Good» або «Strong», приймається системою.

Нижче визначається «Default privacy for new works», тобто налаштування конфіденційності або доступності до

персональних даних, серед яких «Public», «Limited», «Private».

Далі визначається частота повідомлень, які надсилає ORCID на персональну електронну адресу, а саме – новини або події, які можуть представляти інтерес, зміни в обліковому записі, тощо: «Daily summery», «Weekly summery», «Quarterly summery», «Never». Необхідно поставити позначку в полі «I'm not a robot» (Я не робот).

Останньою дією процесу реєстрації є узгодження з політикою конфіденційності та умовами користування. Для реєстрації необхідно прийняти умови використання, натиснувши на позначку «I consent to the privacy policy and conditions of use, including public access and use of all my data that are marked Public».

Заповнивши поля реєстраційної форми, необхідно натиснути кнопку «Register», після цього відкривається сторінка профілю учасника в ORCID з особистим ідентифікатором ORCID ID. Номер ідентифікатора ORCID знаходиться у лівій панелі під ім'ям учасника ORCID.

Структура ідентифікатора ORCID являє собою номер з 16 цифр. Ідентифікатор ORCID – це URL, тому запис виглядає як <http://orcid.org/xxxx-xxxx-xxxxxxx>.

Наприклад: <http://orcid.org/0000-0001-7855-1679>.

Інформацію про ідентифікатор ORCID необхідно додавати при подачі публікацій, документів на гранти і в інших науково-дослідницьких процесах, вносити його в різні пошукові системи, наукометричні бази даних та соціальні мережі.

Подальша робота в ORCID полягає у заповненні персонального профілю згідно із інформацією, яку необхідно надавати.

Актуальні аспекти клініко-анамнестичних даних жінок перименопаузального віку з гіперпластичними процесами ендометрія

Ю.М. Садигов

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

Мета дослідження: вивчення клініко-анамнестичних особливостей гіперпластичних процесів ендометрія у жінок перименопаузального віку.

Матеріали та методи. Було обстежено 100 жінок з гіперпластичними процесами ендометрія у період перименопаузи (основна група). Критерієм відбору пацієнток і розподілення їх за підгрупами слугувала морфологічна форма гіперпластичного процесу ендометрія. Серед обстежених у 54% пацієнток була діагностована залозиста гіперплазія ендометрія, у 24% – поліпи ендометрія, у 22% – аденоматозна гіперплазія ендометрія. До контрольної групи увійшли 30 пацієнток аналогічного віку без гіперпластичних процесів ендометрія.

Результати. Порівняльний аналіз основних клініко-анамнестичних характеристик жінок, у яких діагностовані гіперпластичні процеси ендометрія у перименопаузальний період, виявив наступні чинники ризику: екстрагенітальні захворювання, у тому числі хвороби ендокринної системи, хвороби системи кровообігу, захворювання органів травлення; супутні гінекологічні захворювання, у тому числі запальні процеси малого таза, дисплазія грудних залоз, гіперпластичні захворювання ендометрія і шийки матки, міома матки, а також перенесені гінекологічні операції – тубектомія, аднексектомія. Також були виділені чинники ризику розвитку аденоматозної гіперплазії ендометрія, до яких належали пізній менархе і ранній початок статевих життя.

Заключення. Отримані результати необхідно враховувати під час розроблення тактики ведення жінок перименопаузального віку з гіперпластичними процесами ендометрія.

Ключові слова: гіперпластичні процеси ендометрія, перименопаузальний вік, клінічні аспекти.

Actual aspects of clinical-anamnestic data of women of perimenopause age with hyperplastic processes an endometrium

Yu.M. Sadygov

The objective: studying of clinical-anamnestic features of hyperplastic processes an endometrium at women of perimenopause age.

Materials and methods. 100 women with hyperplastic processes an endometrium during the period perimenopause (the main group) were surveyed. As selection criterion of patients and their distributions on subgroups the morphological form of hyperplastic process an endometriya served. Among the patients surveyed at 54% the glandular hyperplasia an endometrium, was diagnosed for 24% – polyps an endometrium, for 22% – an adenomatous hyperplasia an endometrium. The control group was made by 30 patients of similar age without hyperplastic processes an endometrium.

Results. The comparative analysis of the main clinical-anamnestic characteristics of women with hyperplastic processes an endometrium in the perimenopause period, I taped the following risk factors: the extragenital diseases, including illnesses of endocrine system, illness of system circulations, diseases organs digestion; the accompanying gynecologic diseases, including inflammatory processes of genitals, dysplasia of mammary glands, hyperplastic diseases an endometrium and uterus cervix, hysteromyoma, and also transferred gynecological operations – a tubectomy, an adnexectomy. Also were allocated risk factors of development of an adenomatous hyperplasia an endometrium which treated a late menarche and early beginning of sexual life.

Conclusion. The received results needs to be considered when developing tactics ведення women of perimenopause age with hyperplastic processes an endometrium.

Key words: hyperplastic processes an endometrium, perimenopause age, clinical aspects.

Актуальные аспекты клинко-анамнестических данных женщин перименопаузального возраста с гиперпластическими процессами эндометрия

Ю.М. Садыгов

Цель исследования: изучение клинко-анамнестических особенностей гиперпластических процессов эндометрия у женщин перименопаузального возраста.

Материалы и методы. Было обследовано 100 женщин с гиперпластическими процессами эндометрия в период перименопаузы (основная группа). Критерием отбора пациенток и распределения их по подгруппам служила морфологическая форма гиперпластического процесса эндометрия. Среди обследованных у 54% пациенток была диагностирована железистая гиперплазия эндометрия, у 24% – полипы эндометрия, у 22% – аденоматозная гиперплазия эндометрия. В контрольную группу вошли 30 пациенток аналогичного возраста без гиперпластических процессов эндометрия.

Результаты. Сравнительный анализ основных клинко-анамнестических характеристик женщин с гиперпластическими процессами эндометрия в перименопаузальный период выявил следующие факторы риска: экстрагенитальные заболевания, в том числе болезни эндокринной системы, болезни системы кровообращения, заболевания органов пищеварения; сопутствующие гинекологические заболевания, в том числе воспалительные процессы малого таза, дисплазия грудных желез, гиперпластические заболевания эндометрия и шейки матки, миома матки, а также перенесенные гинекологические операции – тубэктомия, аднексэктомия. Также были выделены факторы риска развития аденоматозной гиперплазии эндометрия, к которым относились позднее менархе и раннее начало половой жизни.

Заключение. Полученные результаты необходимо учитывать при разработке тактики ведения женщин перименопаузального возраста с гиперпластическими процессами эндометрия.

Ключевые слова: гиперпластические процессы эндометрия, перименопаузальный возраст, клинические аспекты.

Протягом останніх двох десятиліть формувалася виражена тенденція до зростання поширення гормонозалежних захворювань, і у першу чергу це стосується гіперпластичних процесів ендометрія (ГПЕ). Виникнення і розвиток ГПЕ, а також передраку і раку ендометрія, зумовлюють зміну способу життя жінок, збільшення середньої тривалості використання деяких видів контрацепції, проабортну культуру, підвищення частоти соматичних захворювань [1–3]. Можливості консервативного лікування обмежують незавершені відомості про патогенез ГПЕ, ефективність будь-яких видів дії, відсутність доказової бази і, нарешті, збільшений перелік протипоказань до гормонотерапії [4–5].

ГПЕ займають 15–40% у структурі всіх гінекологічних захворювань, а у разі поєднання з міомою матки (найпоширенішою пухлиною жіночих статевих органів) цей показник збільшується до 76% [6, 7].

Одним з маловивчених питань проблеми ГПЕ є вікові особливості клінічного перебігу і тактика лікувально-профілактичних заходів, особливо у жінок перименопаузального віку.

Мета дослідження: вивчення клініко-анамнестичних особливостей ГПЕ у жінок перименопаузального віку.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Відповідно до мети даного дослідження було обстежено 100 жінок з ГПЕ у період перименопаузи (основна група). Критерієм відбору пацієнток і розподілення їх за підгрупами слугувала морфологічна форма ГПЕ. Серед обстежених у 54% пацієнток була діагностована залозиста гіперплазія ендометрія (ЗГЕ), у 24% – поліпи ендометрія (ПЕ), у 22% – аденоматозна гіперплазія ендометрія (АГЕ).

До контрольної групи увійшли 30 пацієнток аналогічного віку без ГПЕ.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Обстежені пацієнтки основної групи були зіставні за віком залежно від наявності і форми ГПЕ. Згідно з отриманими даними, вік обстежених жінок становив від 46 до 55 повних років, у середньому – $49,9 \pm 4,5$ року (95% ДІ: 49,3–50,7 року).

Згідно з результатами проведеного дослідження, вік пацієнток із ЗГЕ становив від 46 до 55 років, у середньому – $49,2 \pm 3,5$ року, що було зумовлене переважанням жінок молодшої вікової групи – від 46 до 50 років, кількість яких становила 63,4%.

ПЕ в основному виявляли після 50 років – доля пацієнток даної вікової категорії становила 62%. Середній вік жінок у цій підгрупі становив $50,6 \pm 3,3$ року.

У підгрупі пацієнток з АГЕ також відзначено збільшення чисельності зі збільшенням віку, у зв'язку з чим у ній також переважали жінки у віці від 51 до 55 років – 63,2%.

У контрольній групі вік обстежених жінок, що знаходяться у період перименопаузи, у середньому становив $50,7 \pm 4,3$ року (95% ДІ: 49,1–52,3 року).

Під час порівняння віку жінок з різними формами ГПЕ і контрольної групи статистично значущі відмінності були відсутні ($p > 0,05$ у всіх випадках).

Було проведено порівняння індексу маси тіла (ІМТ) в обстежених жінок залежно від наявності і форми ГПЕ. Виходячи з отриманих даних, середнє значення ІМТ в основній групі обстежених пацієнток становило $28,2 \pm 2,3$ кг/м² (95% ДІ: 27,1–28,7 кг/м²), у контрольній групі – $27,5 \pm 2,7$ кг/м² (95% ДІ: 26,5–28,5 кг/м²). Відмінності були статистично незначущими ($p = 0,371$). Також не було виявлено істотних відмінностей між значеннями ІМТ при порівнянні пацієнток з різними формами ГПЕ і контрольної групи ($p > 0,05$).

Під час вивчення анамнестичних даних пацієнток особлива увага була приділена стану органів репродуктивної

системи. Вік менархе у пацієнток варіював від 10 до 18 років і в середньому становив $13,5 \pm 1,3$ року. Також середній вік менархе у жінок перименопаузального віку був зіставний залежно від наявності і форми ГПЕ. З отриманих даних виходить, що пізні менархе статистично значуще частіше виявлялися у пацієнток з АГЕ – у 47,4% випадків порівняно з контрольною групою (23,3%) і при інших формах ГПЕ ($p < 0,001$).

Середній вік менархе у даній підгрупі обстежених жінок становив $15,8 \pm 1,6$ року.

У результаті проведеного дисперсійного аналізу були встановлені статистично значущі відмінності віку початку статевого життя у пацієнток перименопаузального віку з ПЕ і жінок контрольної групи ($p < 0,001$), що свідчило про істотно пізніший вік початку статевого життя за даної форми ГПЕ. В інших підгрупах обстежених жінок не було статистично значущих відмінностей з контрольною групою ($p > 0,05$). Згідно з отриманими даними, найчастіше ранній початок статевого життя відзначали у підгрупі пацієнток з АГЕ (23,7%). За наявності ПЕ і ЗГЕ у жінок перименопаузального віку частка даної категорії пацієнток мала менше значення (19,0 і 10,8% відповідно). Проте при порівнянні підгруп обстежуваних з різними формами ГПЕ їхня структура по вікових періодах початку статевого життя виявилася зіставною ($p = 0,152$). У той самий час при порівнянні між собою основної і контрольної груп за даною ознакою відмінності були істотними ($p < 0,001$), що перш за все було пов'язане з високою долею випадків раннього початку статевого життя у жінок з ГПЕ (15,6%), відсутніх у контрольній групі.

Згідно з проведенням аналізом репродуктивної функції обстежених жінок, 86% пацієнток з ГПЕ мали в анамнезі вагітності, причому у переважної більшості обстежених пацієнток були одна-дві вагітності (62%), три і більше вагітностей відзначено майже у чверті жінок (24%). Пологи в анамнезі фіксували у більшості пацієнток (84,9%), найбільше їхнє число було у жінок з ПЕ: одні-двоє пологів відзначено у 69,0% жінок, троє і більше – у 21,4% пацієнток.

Мимовільні аборти були відзначені у 39% пацієнток. Частота мимовільних абортів у підгрупі пацієнток з АГЕ була найвищою (55,3%), у тому числі 3 і більше викиднів в анамнезі – у 31,6%.

Слід зазначити, що 74,0% пацієнток з ГПЕ переривали вагітність за допомогою артифіційного аборту за бажанням на терміні до 12 тиж гестації. У контрольній групі аборти відзначали в анамнезі лише у 53,3%, що було істотно нижче порівняно з основною групою ($p = 0,042$).

Далі були проаналізовані дані про наявність гінекологічних захворювань у групі жінок перименопаузального віку. Різні гінекологічні захворювання спостерігалися в анамнезі у більшості жінок основної групи. У переважної більшості обстежених (71%) було одне гінекологічне захворювання; поєднання двох захворювань було виявлене у 34,8% пацієнток, 3 і більше – у 13,9% хворих. Частота всіх захворювань, що виявляються, за винятком доброякісних утворень яєчника, була істотно вищою в основній групі ($p < 0,05$).

Найчастіше жінки когорти, що вивчається, страждали на запальні захворювання статевих органів (сальпінгофорит, ендометрит) – 74% в основній і 33,3% – у контрольній групі. Також високою частотою відрізнялися доброякісні захворювання грудної залози – 76% пацієнток з ГПЕ і 30,0% – контрольної групи.

У кожній третій (33%) пацієнтки в основній групі діагностували поєднання міоми матки і аденоміозу. Привертає на себе увагу той факт, що пацієнтки з АГЕ, на відміну від пацієнток з іншими формами ГПЕ, істотно частіше страждали на доброякісні захворювання грудних залоз – 92,1% (кісти, мастопатія, фіброаденоми). Безплідність у пацієнток цієї групи також відзначали у 2,9 рази частіше, ніж у пацієнток із ЗГЕ, і в 13,2 рази частіше, ніж у хворих з ПЕ.

Результати досліджень свідчать про низький індекс здоров'я жінок з різними типами ГПЕ у перименопаузальний період.

Несприятливим фоном і основним чинником ризику розвитку, прогресу і високої частоти рецидиву ГПЕ слугували супутні екстрагенітальні захворювання, відзначені у 90% пацієнток. Причому кожна друга пацієнтка з ГПЕ мала два або декілька захворювань одночасно. Слід зазначити, що у 90,3% пацієнток із ЗГЕ, 85,7% пацієнток з ПЕ і 94,7% з АГЕ діагностували хоча б одне з екстрагенітальних захворювань. З числа найбільш поширених поєднаних екстрагенітальних захворювань в основній групі найчастіше виявляли гіпертонічну хворобу і ожиріння – 28,9%.

Під час зіставлення частоти екстрагенітальних захворювань в основній і контрольній групах були встановлені достовірні відмінності для захворювань серцево-судинної системи, органів травлення, ендокринної системи, варикозної хвороби ($p < 0,001$ у всіх випадках), при цьому у пацієнток з ГПЕ спостерігалися істотно вищі показники.

Аналіз структури перенесених пацієнтками операцій свідчить про високий показник холецистектомій – 39,5% у жінок з АГЕ, що істотно відрізнявся від показників інших підгруп ($p = 0,006$). Крім того, серед пацієнток, що спостерігалися з приводу даного захворювання, статистично значуще частіше фіксували операції на щитоподібній залозі – у 23,7% жінок ($p = 0,001$). Частота холецистектомій також істотно залежала від наявності ГПЕ. В основній групі показник становив 21%, тоді як у контрольній випадки даної операції були відсутні. Навпаки, частота тонзилектомій була істотно вищою у контрольній групі – 43,3% порівняно з основною (10%).

Проведено порівняльне оцінювання частоти гінекологічних операцій серед обстежених жінок когорти, що вивчається, залежно від наявності і форми ГПЕ. Згідно з результатами проведеного дослідження, у кожної другої пацієнтки (50%) в анамнезі було хоч би одне оперативне втручання з приводу гінекологічного захворювання, 33% пацієнток було про-

оперовано двічі, причому найчастіше оперативне втручання виконане з приводу доброякісних утворень яєчників. Майже шоста частина хворих (14,8%) були оперовані тричі.

Пацієнткам з АГЕ порівняно з жінками з іншими формами ГПЕ статистично значуще частіше були виконані резекція яєчника ($p = 0,003$) і видалення придатків ($p = 0,004$). Щодо інших видів оперативних втручань, то статистично значущих відмінностей у порівнюваних підгрупах пацієнток з різними формами ГПЕ виявлено не було ($p > 0,05$).

Під час зіставлення основної і контрольної груп були встановлені статистично значущі відмінності у частоті таких оперативних втручань, як аднексектомія ($p = 0,034$) і тубектомія ($p = 0,033$), частота яких становила у пацієнток з ГПЕ 13%, тоді як у групі контролю не було виявлено жодного випадку даних операцій. При цьому в обстежених жінок контрольної групи статистично значуще частіше фіксували випадки кесарева розтину (33,3%) порівняно з пацієнтками з ГПЕ (14%) ($p = 0,008$).

ВИСНОВКИ

Отже, порівняльний аналіз основних клініко-анамнестичних характеристик жінок, у яких діагностовано гіперпластичні процеси ендометрія (ГПЕ) у перименопаузальний період, виявив наступні чинники ризику:

- екстрагенітальні захворювання, у тому числі хвороби ендокринної системи, хвороби системи кровообігу, захворювання органів травлення;

- супутні гінекологічні захворювання, у тому числі запальні процеси малого таза, дисплазія грудних залоз, гіперпластичні захворювання ендометрія і шийки матки, міома матки, а також перенесені гінекологічні операції – тубектомія, аднексектомія.

Також були виділені чинники ризику розвитку адемактозної гіперплазії ендометрія, до яких відносили пізній менархе і ранній початок статевого життя. Отримані результати необхідно враховувати під час розроблення тактики ведення жінок перименопаузального віку з ГПЕ.

Сведения об авторе

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

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Бенюк В.О., 2013. Сучасні аспекти діагностики гіперпластичних процесів ендометрія у жінок репродуктивного віку / Бенюк В.О., Курочка В.В., Винярьський Я.М., Гончаренко В.М. // Таврический медико-биологический вестник : 15 : 2 : 20–28.
2. Вдовиченко Ю.П., 2012. Сучасний менеджмент діагностики та лікування гіперпластичних процесів ендометрія: огляд літератури / Ю.П. Вдовиченко, О.В. Голяновський, І.В. Лопушан // Здоровье женщины: 9: 45–53.
3. Сидорова И.С., 2017. Гиперпластические процессы эндометрия: особенности клиники и терапии // Врач : 3 : 40–42.
4. Чернуха Г.Е., 2018. Гиперплазия эндометрия: перспективы развития проблемы // Акушерство и гинекология : 4 : 11–16.
5. Amezcua C.A., 2017. Apoptosis may be an early event of progestin therapy for endometrial hyperplasia.// USA. Gynecol-Oncol. : 79 (2) : 169–176.
6. Buckley C.H., 2018. Biopsy pathology of endometrium. NY:Arnold. : 126.
7. Eckert L.O., 2018. Endometritis. The clinical-pathologic syndrome // Am. J. Obstet Gynecol : 186 (4): 690–5.

Статья поступила в редакцию 03.09.2019

Клініко-ендокринологічні та ехографічні аспекти доброякісної дисплазії грудних залоз у жінок репродуктивного віку

С.Є. Гладенко, А.А. Довгань

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

Мета дослідження: вивчення сучасних клініко-ендокринологічних та ехографічних аспектів доброякісної дисплазії грудних залоз (ДДГЗ) у жінок репродуктивного віку.

Матеріали та методи. Обстежено 90 пацієнток у віці від 22 до 45 років, яких було розподілено на три групи по 30 жінок: 1-а група (контроль) – це жінки без патології у грудних залозах; до 2-ї групи увійшли пацієнтки з дифузною формою ДДГЗ; до 3-ї групи – пацієнтки з вузловою формою ДДГЗ. У комплексі проведених досліджень були включені клінічні, ехографічні, ендокринологічні та статистичні методи.

Результати. Результати проведених досліджень свідчать, що до чинників ризику розвитку ДДГЗ можна віднести наявність хронічних екстрагенітальних захворювань, паління, раннє менархе, порушення менструального циклу, міому матки і аденоміоз, штучне або мимовільне переривання вагітності. Порушення співвідношення ЛГ/ФСГ характерно для всіх пацієнток із захворюваннями грудних залоз. Для цих пацієнток так само характерна гіпопрогестеронемія. Порушення співвідношення рівнів гонадотропінів у поєднанні з гіпопрогестеронемією також можна віднести до чинників ризику розвитку ДДГЗ.

Заключення. Отримані результати треба враховувати під час розроблення алгоритму діагностичних та лікувально-профілактичних заходів.

Ключові слова: доброякісна дисплазія грудних залоз, клініка, ендокринологія, ехографія.

Clinical-endocrinological and echografical aspects of good-quality dysplasia of mammary glands at women of reproductive age

S.E. Gladenko, A.A. Dovgan

The objective: to study modern clinical-endocrinologic and echografical aspects of good-quality dysplasia of mammary glands at women of reproductive age.

Materials and methods. Were surveyed 90 patients aged from 22 till 45 years which are divided into 3 groups on 30 women: 1 group - group of control - the woman without pathology in mammary glands. The 2nd group included patients with diffuse form of good-quality dysplasia of mammary glands. The 3rd group was made by patients with a nodal form of a good-quality dysplasia of mammary glands. The complex the researches included clinical, echografical, endocrinologic and statistical methods.

Results. Results of the conducted researches testify that it is possible to refer existence of chronic extragenital diseases, smoking, an early menarche to risk factors of development of a good-quality dysplasia of mammary glands, disturbances of a menstrual cycle, hysteromyoma and an adenomyosis, an artificial or spontaneous abortion. Disturbance of ratio of LG/FSG is characteristic for all patients with diseases of mammary glands. For these patients as the hypoprogesteronemia is characteristic. Disturbance of ratio of levels of Gonadotropinums in combination with hypoprogesteronemia can be referred to risk factors of development of good-quality dysplasia of mammary glands.

Conclusion. The received results needs to be considered when developing algorithm of diagnostic and treatment-and-prophylactic actions.

Key words: good-quality dysplasia of mammary glands, clinic, endocrinology, echography.

Клинико-эндокринологические и эхографические аспекты доброкачественной дисплазии грудных желез у женщин репродуктивного возраста

С.Э. Гладенко, А.А. Довгань

Цель исследования: изучение современных клинико-эндокринологических и эхографических аспектов доброкачественной дисплазии грудных желез (ДДГЖ) у женщин репродуктивного возраста.

Материалы и методы. Обследованы 90 пациенток в возрасте от 22 до 45 лет, которые были распределены на три группы по 30 женщин: 1-я группа (контроль) – это женщины без патологии в грудных железах; во 2-ю группу вошли пациентки с диффузной формой ДДГЖ; в 3-ю группу – пациентки с узловой формой ДДГЖ. В комплекс проведенных исследований были включены клинические, эхографические, эндокринологические и статистические методы.

Результаты. Результаты проведенных исследований свидетельствуют, что к факторам риска развития ДДГЖ можно отнести наличие хронических экстрагенитальных заболеваний, курение, раннее менархе, нарушения менструального цикла, миому матки и аденомиоз, искусственное или самопроизвольное прерывание беременности. Нарушение соотношения ЛГ/ФСГ характерно для всех пациенток с заболеваниями грудных желез. Для этих пациенток также характерна гипопрогестеронемия. Нарушение соотношения уровней гонадотропинов в сочетании с гипопрогестеронемией также можно отнести к факторам риска развития ДДГЖ.

Заключение. Полученные результаты необходимо учитывать при разработке алгоритма диагностических и лечебно-профилактических мероприятий.

Ключевые слова: доброкачественная дисплазия грудных желез, клиника, эндокринология, эхография.

Проблема жіночого здоров'я включає широкий спектр вивчення найрізноманітніших сторін життя жінки — психологічного та ендокринного статусу, стан статевих органів, грудних залоз [1–3].

Сьогодні спостерігається підвищений інтерес до вивчення різних аспектів розвитку патології грудних залоз, зумовлений зростанням частоти доброякісних і злоякісних захворювань

даної локалізації. Доброякісні дисплазії грудних залоз (ДДГЗ) є лідерами з частоти виникнення і спостерігаються у 20–80% жінок репродуктивного віку [4, 5].

За даними різних авторів [1–7], до 92% жінок репродуктивного віку страждають на дисплазію грудних залоз. Незважаючи на те що дисгормональна природа захворювань грудної залози не викликає сумнівів, дані світової літератури про

патогенез різні. Зокрема існують інші думки про фактори, які спричиняють розвиток мастопатії: порушення процесів апоптозу, дисбаланс імунної системи, стан рецепторного апарату тощо [1–7].

У той самий час захворювання грудної залози часто спостерігаються у жінок з овуляторними циклами і непорушеною репродуктивною функцією. У даному випадку вирішальна роль у виникненні патології грудних залоз відводиться не абсолютній величині гормонів у плазмі крові, а стану рецепторів статевих стероїдів у тканині залози, оскільки стан рецепторного апарату визначає виникнення патологічного процесу [4, 5].

Протягом багаторічних досліджень визначена структура гінекологічної захворюваності жінок з ДДГЗ, виділені чинники ризику розвитку гіперпластичних процесів грудних залоз, встановлений характер змін у грудних залозах у жінок з різними гінекологічними захворюваннями [1, 3, 6]. Однак на сьогодні недостатньо вивчені клініко-ендокринологічні та ехографічні аспекти ДДГЗ.

Мета дослідження: вивчення сучасних клініко-ендокринологічних та ехографічних аспектів ДДГЗ у жінок репродуктивного віку.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Для вирішення поставленої мети були обстежені 90 пацієнток у віці від 22 до 45 років, яких розподілено на три групи по 30 жінок:

- 1-а група (контролю) – це жінки без патології у грудних залозах;
- до 2-ї групи увійшли пацієнтки з дифузною формою ДДГЗ;
- до 3-ї групи – пацієнтки з вузловою формою ДДГЗ.

Критеріями включення у 1-у групу були відсутність скарг, клінічних проявів, патологічного процесу при клінічному обстеженні.

Критеріями включення у 2-у і 3-ю групи були: наявність скарг на біль, ущільнення у грудних залозах, виділення із сосків. Також до цих груп увійшли пацієнтки без клінічних проявів, під час обстеження яких виявили патологічні зміни у грудних залозах.

Усі пацієнтки були обстежені за спеціально розробленою програмою. Проводили вивчення гінекологічного і мамологічного статусу – єдиний скринінг.

Рівень гормонів визначали методом імуноферментного аналізу за загальноприйнятою методикою [3] з визначенням у плазмі крові:

- гонадотропних гормонів – ФСГ, ЛГ, пролактину, тиреотропного гормону;
- гормонів щитоподібної залози Т3, Т4;
- статевих стероїдів – естрадіолу на 5–7-й день менструального циклу (за відсутності менструацій – у будь-який день), прогестерону на 21–22-й день циклу.

При ультразвуковому дослідженні визначали форму і розміри матки, структуру міометрія, середні розміри М-ехокамери, об'єм і структуру яєчників. При ультразвуковому дослідженні грудних залоз визначали:

- форму новоутворення (правильна, неправильна),
- контури (гладенький, чіткий, розмитий),
- ехогенність (відсутність, середня, виражена),
- внутрішню структуру (гомогенна, гетерогенна),
- а також ретротуморальні феномени, пов'язані з різною акустичною щільністю утворення (дорсальна ехо-камера – відсутній, слабкий, помірний; латеральна тінь – є або відсутній).

На завершення оцінювали стан регіонарних зон лімфовідтоку. Унаслідок того, що у жінок у віці до 40 років у грудних залозах є велика кількість рентгенологічної щільної тканини (залозиста тканина), інтерпретація даних мамографії утруд-

нена. Тому жінкам цієї вікової категорії ультразвукове дослідження грудних залоз проводили без попередньої мамографії. У жінок віком понад 40 років ультразвукове дослідження проводили на додаток до мамографії.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Порівняльний аналіз багаточисельних клініко-анамнестичних даних пацієнток з ДДГЗ виявив наступні особливості.

Вік пацієнток з ДДГЗ у 86,7% випадків припадає на пізній репродуктивний період. Більшість обстежених жінок належали до вікової категорії 41–45 років. Середній вік жінок з дифузною формою ДДГЗ був вище, ніж у пацієнток з вузловими формами ДДГЗ, на $2,1 \pm 0,2$ року.

Висока частота екстрагенітальної патології у всіх групах свідчить про низький індекс здоров'я пацієнток. Під час аналізу соматичного здоров'я жінок виявлено, що кожна з обстежених пацієнток мала одне або декілька хронічних екстрагенітальних захворювань. Порушення жирового обміну спостерігалось більш ніж у половини хворих (56,7%), і 26,7% жінок страждали на ожиріння, що свідчить про наявність у них відносної гіперестрогенії. У групі з вузловою формою ДДГЗ пацієнток з нормальною масою тіла спостерігалось у два рази більше, ніж у групі з дифузною формою ДДГЗ ($p < 0,05$).

Більшість захворювань жінок мали в анамнезі хронічні захворювання печінки і травного тракту. У кожної п'ятої (20,0%) пацієнтки виявляли захворювання сечовивідних шляхів. У середньому індекс соматичного здоров'я був набагато вище у пацієнток групи контролю. Близько третини (30,0%) жінок палили. Більше за інших палили пацієнтки з вузловою формою ДДГЗ. Можна передбачити, що хронічні екстрагенітальні захворювання і паління сприяють розвитку ДДГЗ.

Аналіз менструальної і генеративної функцій продемонстрував, що раннє менархе, порушення менструального циклу достовірно частіше спостерігалися у пацієнток в групі з дифузною формою ДДГЗ. Необхідно відзначити, що у пацієнток даної групи міому матки діагностували у 3 рази частіше, а гіперпластичні процеси ендометрія – у 5 разів частіше, ніж у групі контролю. Отримані в результаті проведеного аналізу дані дозволяють проводити паралелі у патогенезі ДДГЗ, міоми матки і гіперпластичних процесів ендометрія.

Менше половини пацієнток групи контролю мали в анамнезі штучні переривання вагітності. У групах з наявністю ДДГЗ 2/3 пацієнток мали в анамнезі один і більше абортів, що, можливо, несприятливо відбилось на стані грудних залоз.

Аналіз методів контрацепції виявив, що комбіновані оральні контрацептиви як контрацепцію застосовували 6,7% пацієнток з ДДГЗ. У групі контролю цей показник був у 3 рази вищий (23,3%).

Під час аналізу лактаційної функції було виявлено короткий час лактації або відсутність лактації більш ніж у половині пацієнток з ДДГЗ.

Особлива увага у дослідженні була приділена гінекологічному статусу пацієнток. У структурі гінекологічних захворювань домінували доброякісні захворювання шийки матки, міома матки, аденоміоз, запальні захворювання органів малого таза. Ектопія шийки матки в анамнезі або під час обстеження була виявлена більш ніж у половині пацієнток з ДДГЗ, що достовірно ($p < 0,05$) частіше, ніж у пацієнток групи контролю. Міома матки і аденоміоз спостерігалися у 30,0% пацієнток з ДДГЗ, що у три рази більше, ніж у пацієнток групи контролю. Під час вивчення гінекологічної захворюваності були виявлені сильні корелятивні залежності гіперпластичних процесів ендометрія від віку – $r=0,95$ і захворювань шийки матки від запальних захворювань вульви і піхви – $r=1,0$.

Отже, до чинників ризику розвитку ДДГЗ можна віднести наявність хронічних екстрагенітальних захворювань, паління,

раннє менархе, порушення менструального циклу, міому матки і аденоміоз, штучне або мимовільне переривання вагітності.

Отримані результати свідчать, що у жінок з ДДГЗ рівні гонадотропних гормонів перевищують норму. У 2-й і 3-й групах співвідношення ЛГ/ФСГ порушене і наближене до 1, що свідчить про дисбаланс продукції гормонів гіпофіза. У групі контролю не відзначено порушення рівнів гонадотропінів.

Підвищений вміст пролактину у плазмі крові спостерігався частіше у пацієток 2-ї групи ($362,7 \pm 35,8$ мМО/мл). Рівень естрадіолу був декілька вище у пацієток з вузловою формою ДДГЗ ($162,3 \pm 15,8$ пг/мл). Вміст прогестерону у плазмі крові був нормальним лише у пацієток групи контролю, в інших групах середні значення виявилися нижчими за нормативні цифри ($8,1 \pm 0,7$ нмоль/л і $8,6 \pm 0,8$ нмоль/л відповідно). Вміст тестостерону не мав відмінностей між групами. Достовірних відмінностей середніх значень рівнів тиреоїдних гормонів в обстежених жінок знайдено не було. Підвищення рівня ТТГ було виявлено у 2 хворих з вузловою формою ДДГЗ. Зниження рівня тиреоїдних гормонів частіше виявляли у жінок з дифузною формою ДДГЗ (10,0%).

Отже, порушення співвідношення ЛГ/ФСГ характерне для всіх пацієток із захворюваннями грудних залоз. Для цих пацієток так само характерна гіпопрогестеронемія. Порушення співвідношення рівнів гонадотропінів у поєднанні з гіпопрогестеронемією можна віднести до чинників ризику розвитку ДДГЗ.

ВИСНОВКИ

Результати проведених досліджень свідчать, що до чинників ризику розвитку ДДГЗ можна віднести наявність хронічних екстрагенітальних захворювань, паління, раннє менархе, порушення менструального циклу, міому матки і аденоміоз, штучне або мимовільне переривання вагітності. Порушення співвідношення ЛГ/ФСГ характерно для всіх пацієток із захворюваннями грудних залоз. Для цих пацієток так само характерна гіпопрогестеронемія. Порушення співвідношення рівнів гонадотропінів у поєднанні з гіпопрогестеронемією також можна віднести до чинників ризику розвитку ДДГЗ.

Отримані результати треба враховувати під час розроблення алгоритму діагностичних та лікувально-профілактичних заходів.

Сведения об авторах

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

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

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Шурпак СО, Пирогова ВІ., 2018. Репродуктивне здоров'я і коморбідні стани. Аспекти діагностики, лікування і реабілітації. Львів: Простір-М: 224.
2. Hammad AE. 2016. Women and health security. Wld Hlth Statist. Quart. 49(2):74-7.
3. Вольф М. фон, Шуте П., 2017. Гинекологическая эндокринология и репродуктивная медицина, пер. с нем. под ред. ЕН Андреевой. М.: МЕД-пресс-информ: 512.
4. Радзинский ВЕ., 2011. Репродуктивное здоровье: Учеб. пособие. М.: РУДН: 727.
5. Запорожан ВМ та ін., 2013. Акушерство та гінекологія: у 4-х т.: національний підручник. К.: ВСВ Медицина: 1032.
6. Корнацька АГ, Татарчук ТФ, Дубенко ОД., 2017. Безплідність та доброякісні захворювання молочної залози. Київ: 271.
7. Бабаєва НА, Ашрафян ЛА, Антонова ІБ, Алешикова ОІ, Івашина СВ., 2017. Роль гормональних порушень в канцерогенезі опухолей жіночої репродуктивної системи // Акушерство і гінекологія: новості, мнения, обучение. 1:76-82.

Стаття поступила в редакцію 05.09.2019

Порівняльна характеристика показників тривимірної енергетичної доплерографії тіла матки пацієнток з лейоміосаркомою, лейоміомою та здорових жінок у період менопаузи

К.В. Яковенко¹, Т.І. Тамм², О.А. Яковенко²

¹ДУ «Інститут медичної радіології ім. С.П. Григор'єва НАМН України», м. Харків

²Харківська медична академія післядипломної освіти

Незважаючи на вже отримані попередніми дослідниками дані ефективності тривимірної ехографії для підвищення діагностичних можливостей прогнозування ступеня проліферативної активності пухлин матки, деякі аспекти проблеми залишаються недостатньо вивченими, а отримані дані суперечливі. Так, відсутні кількісні характеристики порогових значень індексів об'ємного кровотоку (VI, FI, VFI) матки при простих лейоміоммах і саркомах матки, що дозволяють на етапі ультразвукового дослідження прогнозувати з достатньою точністю саме саркому.

Мета дослідження: порівняння характеристик показників тривимірної енергетичної доплерографії тіла матки пацієнток з лейоміосаркомою, лейоміомою та здорових жінок для пошуку порогових диференціально-діагностичних значень індексів васкуляризації тіла матки хворих із лейоміосаркомою.

Матеріали та методи. Було обстежено 74 жінки у менопаузі у віці від 50 до 75 років (Me=62,5). До основної групи увійшли 46 (62,16%) хворих з пухлинами міометрія. З них у рамках проведеного дослідження було обстежено 10 (21,73%) жінок з лейоміосаркомою матки та 36 (78,26%) – з лейоміомою матки. До групи порівняння увійшли 28 (37,84%) здорових жінок у менопаузі віком від 50 до 75 років (Me=62,5). При тривимірній (3D) реконструкції матки з використанням функції енергетичного картування та опції VOCAL (Virtual Organ Computer – aided Analysis) проводили об'єктивне оцінювання гемодинаміки тіла матки шляхом обчислення: індексу васкуляризації (VI), який характеризує відсоткове співвідношення кольорних вокселів в об'ємі тіла матки; індексу інтенсивності потоку (FI), що показує медіану яскравості кольорних вокселів, яка залежить від швидкості кровотоку у заданому тривимірному об'ємі, і васкуляризаційно-потокowego індексу (VFI), що є показником перфузії органа і добутком індексу васкуляризації та індексу потоку, поділеним на 100.

Результати. При попарному зіставленні груп між собою від групи порівняння на статистично значущому рівні (КМУ, $p < 0,05$) відрізняються показники VI тіла матки і FI тіла матки груп жінок з лейоміомою та лейоміосаркомою, а при порівнянні між собою груп з лейоміомою та лейоміосаркомою статистично значущими є відмінності між показниками VI тіла матки і VFI тіла матки. Відповідно до результатів дослідження, для жінок у менопаузі диференціально-діагностичними критеріями тривимірної доплерографії для встановлення діагнозу лейоміосаркоми матки є порогові критичні значення показників VI тіла матки 26,2% і VFI тіла матки – 2,47.

Висновки. Метод тривимірної енергетичної доплерографії підвищує інформативність проведення диференціальної діагностики доброякісних і злоякісних пухлин міометрія. Перспективи подальших досліджень полягають у вивченні критичних порогових значень показників тривимірних індексів васкуляризації для встановлення діагнозу лейоміосаркоми матки у групі жінок репродуктивного віку та у групі жінок у період менопаузи на більшій вибірці.

Ключові слова: тривимірний енергетичний доплерографія, гемодинаміка тіла матки, лейоміома матки, лейоміосаркома матки.

Comparative characteristics of indices of uterine body three-dimensional power doppler sonography in female patients with leiomyosarcoma, leiomyoma, and in a of healthy menopausal women

K.V. Yakovenko, T.I. Tamm, Ye.A. Yakovenko

Despite the data on the effectiveness of three-dimensional sonography in the improvement of the diagnostic capabilities for predicting the degree of proliferative activity of uterine tumors already obtained by other researchers in their previous studies, some aspects of the problem remain insufficiently studied, and the data obtained are contradictory. Thus, there are no quantitative characteristics of threshold values of blood flow indices (VI, FI, VFI) in simple uterine leiomyomas and sarcomas allowing predicting uterine sarcoma with sufficient accuracy at the stage of ultrasound.

The objective: comparison of characteristics of uterine body three-dimensional power Doppler sonography indices in female patients with leiomyosarcoma, leiomyoma, and in a group of healthy women for searching threshold differential diagnostic values of uterine body vascularization indices in patients with leiomyosarcoma.

Materials and methods. 74 menopausal women aged 50 to 75 years were examined (Me=62.5). The main group consisted of 46 (62.16%) patients with myometrial tumors. Of these, the study included 10 (21.73%) women with uterine leiomyosarcoma and 36 (78.26%) with uterine leiomyoma. The comparison group consisted of 28 (37.84%) healthy menopausal women aged 50 to 75 years (Me=62.5).

In case of three-dimensional (3D) reconstruction of the uterus using power mapping and options of VOCAL (Virtual Organ Computer-aided Analysis), an objective assessment of hemodynamics of the uterine body was carried out by calculating the vascularization index (VI) that characterizes the percentage of color voxels in the volume of the uterine body, index of flow intensity (FI) that shows median brightness of the color voxels depending on the flow velocity in a predetermined three-dimensional volume, and vascularization flow index (VFI) that is a measure of organ perfusion and is the product of vascularization index and flow index divided by 100.

Results. At pair comparison of the groups among themselves, VI and FI indices of the uterine body in groups of women with leiomyoma and leiomyosarcoma differ at a statistically significant level (Mann-Whitney U-test, $p < 0.05$) from the comparison group, and when comparing groups with leiomyoma and leiomyosarcoma, differences between VI and VFI indices of the uterine body are statistically significant. According to the results of the study, in menopausal women, the differential diagnostic criteria of three-dimensional Doppler sonography for predicting the presence of uterine leiomyosarcoma are the following threshold critical values: 26.2% for VI index of the uterine body and 2.47 for VFI index of the uterine body.

Conclusion. A method of three-dimensional power Doppler sonography increases the information content of the differential diagnosis of benign and malignant tumors of the myometrium. Prospects for further research involve the study of critical threshold values of three-dimensional indices of vascularization, allowing predicting the presence of uterine leiomyosarcoma in the group of women of reproductive age and the group of menopausal women in a larger sample.

Key words: three-dimensional power Doppler sonography, hemodynamics of the uterine body, uterine leiomyoma, uterine leiomyosarcoma.

Сравнительная характеристика показателей трехмерной энергетической доплерографии тела матки пациенток с лейомиосаркомой, лейомиомой и здоровых женщин в период менопаузы К.В. Яковенко, Т.И. Тамм, Е.А. Яковенко

Несмотря на уже полученные предыдущими исследователями данные эффективности трехмерной эхографии в повышении диагностических возможностей прогнозирования степени пролиферативной активности опухолей матки, некоторые аспекты проблемы остаются недостаточно изученными, а полученные данные противоречивы. Так, отсутствуют количественные характеристики пороговых значений индексов объемного кровотока (VI, FI, VFI) при простых лейомиомах и саркомах матки, позволяющие на этапе ультразвукового исследования прогнозировать с достаточной точностью именно саркому.

Цель исследования: сравнение характеристик показателей трехмерной энергетической доплерографии тела матки пациенток с лейомиосаркомой, лейомиомой и здоровых женщин для поиска пороговых дифференциально-диагностических значений индексов васкуляризации тела матки больных с лейомиосаркомой.

Материалы и методы. Было обследовано 74 женщины в менопаузе в возрасте от 50 до 75 лет ($M=62,5$). В основную группу вошли 46 (62,16%) больных с опухолями миометрия. Из них в рамках проведенного исследования было обследовано 10 (21,73%) женщин с лейомиосаркомой матки и 36 (78,26%) – с лейомиомой матки. В группу сравнения вошли 28 (37,84%) здоровых женщин в менопаузе в возрасте от 50 до 75 лет ($M=62,5$).

При трехмерной (3D) реконструкции матки с использованием функции энергетического картирования и опции VOCAL (Virtual Organ Computer – aided Analysis) проводили объективную оценку гемодинамики тела матки путем вычисления: индекса васкуляризации (VI), характеризующего процентное соотношение цветовых вокселей в объеме тела матки, индекса интенсивности потока (FI), показывающего медиану яркости цветовых вокселей, зависящей от скорости кровотока в заданном трехмерном объеме, и васкуляризационно-поточного индекса (VFI), являющегося показателем перфузии органа и представляющего собой произведение индекса васкуляризации и индекса потока, разделенное на 100.

Результаты. При попарном сравнении групп между собой от группы сравнения на статистически значимом уровне (KMU ; $p<0,05$) отличаются показатели VI тела матки и FI тела матки групп женщин с лейомиомой и лейомиосаркомой, а при сравнении между собой групп с лейомиомой и лейомиосаркомой статистически значимыми являются отличия между показателями VI тела матки и VFI тела матки. Соответственно результатам исследования, для женщин в менопаузе дифференциально-диагностическими критериями трехмерной доплерографии для установления диагноза лейомиосаркомы матки являются пороговые критические значения показателей VI тела матки 26,2% и VFI тела матки – 2,47.

Заключение. Метод трехмерной энергетической доплерографии повышает информативность проведения дифференциальной диагностики доброкачественных и злокачественных опухолей миометрия. Перспективы дальнейших исследований состоят в изучении критических пороговых значений показателей трехмерных индексов васкуляризации, позволяющих устанавливать наличие лейомиосаркомы матки в группе женщин репродуктивного возраста и в группе женщин в период менопаузы на большей выборке.

Ключевые слова: трехмерная энергетическая доплерография, гемодинамика тела матки, лейомиома матки, лейомиосаркома матки.

Труднощі проведення диференціальної діагностики лейомиоми (ЛМ) і саркоми матки (СМ) загальновідомі. Діагностичні критерії ультразвукового (УЗ) дослідження (УЗД), рентгенологічні ознаки і результати проведення магнітно-резонансної комп'ютерної томографії (МРТ), виконання біохімічних тестів, на превеликий жаль, мають низьку діагностичну точність [1, 2]. Серед об'єктивних причин такої ситуації виділяють те, що СМ належать до числа дуже рідкісних патологій, а ЛМ вважається однією з найбільш частих знахідок при обстеженні жінок різного віку. Так, за різними статистичними даними на 1000 випадків ЛМ доводиться не більше 1 випадку СМ [3]. Тому при проведенні УЗД, з урахуванням відсутності чітких діагностичних критеріїв, рідкісні випадки СМ просто губляться у величезному масиві подібних за структурою ЛМ і пропускаються дослідниками, а діагноз встановлюють ретроспективно за підсумками морфологічного дослідження видаленої пухлини.

Проте фахівці у УЗ-діагностиці просто зобов'язані продовжувати накопичувати досвід і шукати ранні УЗ-предиктори СМ. Передумовою до цього є той факт, що на сучасному етапі розвитку медицини можливості УЗД значно розширилися з появою таких методів, як колірне доплерівське картування (КДК), енергетичне доплерівське картування (ЕДК), імпульсно-хвильова доплерографія (ДГ) [4, 5]. А новітні комп'ютерні технології заклали підставу для революційного перетворення класичного 2D-сканування у реальному часі у тривимірну (3D) ехографію. Використання різних методик 3D-ехографії відкриває нові можливості отримання і аналізу об'ємної інформації з боку різних органів і систем, яка не доступна при двовимірному скануванні, дає можливість зіставити УЗ-зображення зі знімками, отриманими за допомогою комп'ютерної томографії (КТ) та МРТ [6].

Були проаналізовані дані літератури і перші, дуже цікаві, результати з вивчення інформативності методу 3D-енергетичної доплерографії у диференціальній діагно-

стиці доброякісних і злоякісних пухлин за допомогою методу доплерографії, яка заснована на різних особливостях кровопостачання цих новоутворень [7, 8]. Попередніми дослідниками були виявлені деякі закономірності змін VI, VFI і FI залежно від розмірів матки та вузлів, а також від морфологічної будови пухлин міометрія, що дозволило авторам сподіватися на пошук більш об'єктивних, порівняно з двовимірною ехографією, тривимірних диференціально-діагностичних критеріїв доброякісності та злоякісності [9, 10]. Так, при ретроспективному вивченні показників об'ємних індексів васкуляризації – VI, FI, VFI тіла матки (ТМ) хворих на ЛМ та СМ після верифікації діагнозу шляхом морфологічного дослідження гістологічної будови видалених хірургічно пухлин (проста ЛМ, проліферувальна ЛМ, СМ) попередніми дослідниками було визначено порогове значення VI проліферувальної ЛМ і СМ 7,0% [11].

При порівнянні ступеня васкуляризації окремого вузла і всієї матки разом з пухлинами, оціненого за допомогою методу тривимірної доплерографії, була виявлена наступна закономірність: проста міома завжди мала VI, FI, VFI менше, ніж матки у цілому, в той час як у випадках проліферувальної ЛМ і СМ показники цих індексів значно перевищували такі, що були отримані під час дослідження усєї матки в цілому. Авторами зроблений висновок про те, що для прийняття рішення про метод лікування хворих на ЛМ слід урахувати дані 3D-енергетичної доплерографії з кількісним оцінюванням об'єму та інтенсивності кровотоку судинного русла матки і вузлів з розрахунками об'ємних індексів васкуляризації із застосуванням опції VOCAL, які, на їхній погляд, виявилися особливо значущими [11, 12].

Отже, метод тривимірної енергетичної доплерографії, за даними вже проведених досліджень, підвищує інформативність проведення диференціальної діагностики доброякісних і злоякісних пухлин міометрія і згідно з рекомендаціями консенсусів міжнародних груп експертів морфологічної УЗ-

оцінки матки Morphological Uterus Sonographic Assessment (MUSA), опублікованих у 2015 році, потребує подальшого вивчення [13,14].

Незважаючи на вже отримані попередніми дослідниками результати, деякі аспекти проблеми залишаються недостатньо вивченими і суперечливими. Так, відсутні чіткі УЗ диференціально-діагностичні критерії прогнозування ступеня проліферативної активності пухлин матки у тривимірному режимі, а саме – кількісні характеристики порогових значень індексів об'ємного кровотоку (VI, FI, VFI) матки при простих ЛМ і СМ, що дозволяють на етапі УЗД визначити з достатньою точністю саме СМ.

Кількість опублікованих робіт нечисленне і представлені у незначній кількості спостережень. Єдиний діагностичний алгоритм для проведення диференціальної діагностики доброякісних, пограничних і злоякісних пухлин міометрія методами тривимірної ехографії відсутній.

У зв'язку з цим є актуальним пошук нових тривимірних ультразвукових і доплерометричних диференціально-діагностичних критеріїв, що дозволять виключити або звести до мінімуму суб'єктивну складову дослідження, яка характерна для двовимірної ехографії.

Розроблення і впровадження нового способу діагностики простих лейоміом і сарком матки за допомогою методики тривимірної ехографії з розробленням кількісних параметрів 3D-енергетичної доплерографії дозволить значно підвищити рівень ультразвукової діагностики в онкогінекології.

Мета дослідження: порівняння характеристик показників тривимірної енергетичної доплерографії ТМ пацієнток з лейоміосаркомою (ЛМС), ЛМ та здорових жінок для пошуку порогових диференціально-діагностичних значень індексів васкуляризації ТМ хворих на ЛМС.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Дослідження проводили у кабінеті ультразвукової діагностики м. Харкова (ліцензія МОЗ України АЕ № 459819) на підставі укладеного договору про науково-творче співробітництво з ДУ «Інститут медичної радіології ім. С. П. Григор'єва НАМН України» (м. Харків) з лютого 2016 року по червень 2019 року.

З погляду доказової медицини, дослідження належить до проспективного та одномоментного і засноване на аналізі результатів обстеження та лікування 74 жінок у віці від 50 до 75 років (Me=62,5). Усі пацієнтки, які були включені до дослідження, отримали та підписали інформовану згоду на участь (протокол № 1 від 09.02.2016 р. комітету з біомедичної етики клінічних та експериментальних досліджень ДУ «Інституту медичної радіології ім. С.П. Григор'єва НАМН України»).

До основної групи увійшли 46 (62,16%) хворих з пухлинами міометрія. Критерієм включення до основної групи був верифікований УЗ-діагноз після морфологічного дослідження хірургічно видалених пухлин. З них у рамках проведеного дослідження було обстежено 10 (21,73%) жінок з ЛМС матки та 36 (78,26%) – з ЛМ. Усі жінки з ЛМС (100%) були у менопаузальному віці – від 56 до 75 років (Me=60). У всіх обстежених жінок ЛМС була великих розмірів з множинною васкуляризацією. У менопаузі 1–5 років було обстежено 2 (20%), у менопаузі 6–10 років – 4 (40%), у менопаузі >10 років – 4 (40%) жінки з ЛМС. Великими розмірами вважали об'єм тіла матки >370 см³.

З огляду на менструальний статус менш численної групи жінок з ЛМС, для коректного проведення порівняльного обстеження групи жінок з ЛМ та групи порівняння були виділені підгрупи пацієнток у менопаузі.

У групі жінок з ЛМ у менопаузі було обстежено 36 (78,26%) пацієнток. Їхній вік коливався від 50 до 75 років (Me=62,0).

У менопаузі від 1 до 5 років було обстежено 6 (16,7%) жінок. З них з ЛМ малих розмірів з помірною васкуляризацією (ЛММР з ПВ) пацієнток не було, з ЛМ малих розмірів зі значною васкуляризацією (ЛММР зі ЗВ) – 4 (66,7±19,3%) жінки, з ЛМ великих розмірів з помірною васкуляризацією (ЛМВР з ПВ) – 1 (16,7±15,2%) і зі значною васкуляризацією (ЛМВР зі ЗВ) – 1 (16,7±15,2%).

У менопаузі 6–10 років було обстежено 5 (14%) пацієнток. З них з ЛММР з ПВ – 1 (20±17,9%) і з ЛММР зі ЗВ – 4 (80±17,9%) жінки, з ЛМ великих розмірів пацієнток не було.

У менопаузі > 10 років було обстежено 24 (66,7%) особи. З них з ЛММР з ПВ – 5 (20,8±8,3%) і з ЛММР зі ЗВ – 16 (66,7±9,6%), з ЛМВР з ПВ – 2 (8,3±5,6%) і з ЛМВР зі ЗВ – 1 (4,2±4,1%) жінка.

Помірною васкуляризацією вважали наявність поодиноких колірних локусів по периферії пухлин міометрія, виявлених у режимі двовимірної ЕДК, значною васкуляризацією вважали наявність великої кількості колірних локусів як по периферії, так і у центрі пухлини міометрія, виявлених у двовимірному режимі ЕДК.

До групи порівняння увійшли 28 (37,84%) практично здорових жінок у менопаузі віком від 50 до 75 років (Me=62,5). Критеріями включення у групу порівняння були:

- відсутність гінекологічних захворювань;
- відсутність оперативних втручань на матці та придатках в анамнезі;
- нормальні розміри матки при трансвагінальному (ТВ) скануванні;
- відсутність супутньої дифузної та вогнищевої патології міометрія;
- відсутність об'ємних утворень яєчників, що можливо візуалізувати при ТВ-скануванні у 2D-режимі (кісти, кістоми);
- відсутність онкозахворювань будь-якої локалізації;
- відсутність загострення хронічної екстрагенітальної патології.

Кількість обстежених жінок групи порівняння у період менопаузи від 1 до 5 років становила 9 (32±1,9%), у період менопаузи від 6 до 10 років – 3 (11±1,1%), у період менопаузи більше 10 років – 16 (57±2,4%).

УЗД (дво- та тривимірною ехографія, доплерометрія) були проведені на УЗ-апараті експертного класу з об'ємним скануванням VOLUSON E8 Expert General Electric Healthcare у комплекті мультиточастотних трансабдомінального конвексного 4D-датчика RAB6 D і ТВ 4D-датчика RIC 5–9D за загальноприйнятою методикою обстеження органів малого таза жінок згідно з рекомендаціями міжнародних консенсусів груп експертів MUSA [13, 14].

Сканування проводили у положенні пацієнтки лежачи на спині. Після проведення ЕДК у 2D-режимі переходили у режим 3D. При тривимірній реконструкції матки з використанням функції енергетичного картування та опції VOCAL (Virtual Organ Computer-aided Analysis) проводили об'єктивне оцінювання гемодинаміки міометрія шляхом обчислення індексу васкуляризації (VI), який характеризує відсоткове співвідношення колірних вокселів в об'ємі ТМ, індексу інтенсивності потоку (FI), що показує медіану яскравості колірних вокселів, яка залежить від швидкості кровотоку у заданому тривимірному об'ємі, і васкуляризаційно-потоківому індексу (VFI), що є показником перфузії органа і добутокм індексу васкуляризації та індексу потоку, поділеним на 100.

Для коректного отримання перерахованих індексів глибини сканування підбирали таким чином, щоб досліджуванний об'єкт (ТМ) займав весь екран за допомогою функції збільшення (ZOOM). Колірне вікно розташовували на ТМ від ділянки внутрішнього вічка до дна, захоплюючи серозну оболонку передньої і задньої стінок.

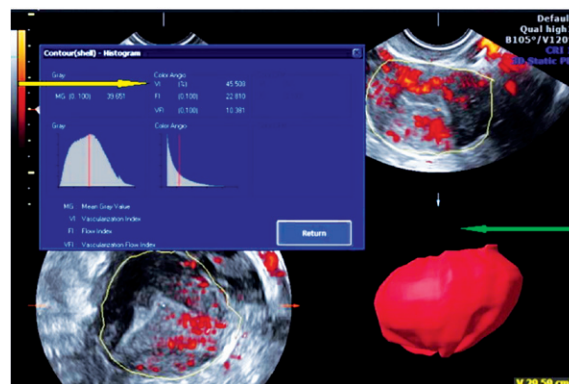
Порівняльна характеристика показників VI, FI, VFI у пацієнток з ЛМ, ЛМС та групою порівняння – жінок у менопаузі

| Показник | Статистичні показники | | | | |
|-------------------------|-----------------------|-------|-------|------------|------------|
| | Median | Min | Max | Lower (LQ) | Upper (UQ) |
| <i>Лейоміоми</i> | | | | | |
| VI_TM | 11,12 | 3,17 | 12,01 | 9,00 | 12,01 |
| FI_TM | 24,09 | 22,61 | 29,86 | 23,56 | 24,28 |
| VFI_TM | 0,99 | 0,45 | 1,25 | 0,98 | 1,03 |
| <i>Лейоміосаркоми</i> | | | | | |
| VI_TM | 26,20 | 0,50 | 53,84 | 4,76 | 30,89 |
| FI_TM | 21,22 | 9,43 | 37,02 | 12,73 | 29,48 |
| VFI_TM | 2,47 | 0,18 | 12,48 | 0,83 | 6,43 |
| <i>Група порівняння</i> | | | | | |
| VI_TM | 5,57 | 0,31 | 47,79 | 2,51 | 9,58 |
| FI_TM | 16,41 | 8,11 | 30,20 | 10,77 | 22,34 |
| VFI_TM | 1,65 | 0,01 | 9,63 | 0,44 | 4,66 |

Для забезпечення максимальної чутливості оцінювання кровотоку були вибрані параметри налаштування УЗ-сканера згідно з рекомендаціями міжнародного консенсусу MUSA. Використовували частоту сканування не менше 5,0 МГц. Шкалу діапазону швидкості (частота повторення імпульсу) встановлювали на мінімальне значення, яке відповідало 1–9 см/с. З метою видалення низькочастотного компонента, зумовленого рухом стінок судин, використовували відповідний частотний фільтр 30–50 Гц. Регулятор колірного режиму налаштовували на максимальне посилення, за якого на зображенні не виникали б випадкові кольорові плями (спекл-шум), а для підвищення колірної роздільності використовували низьку частоту показової розгортки зображення і максимальну щільність ліній. Кут побудови тривимірного об'єкта становив 120° з кроком обертання 9–15°. Потім автоматично розраховувалися індекси VI, FI і VFI при побудові гістограм (мал. 1).

Статистичне оброблення даних проводили за допомогою програми Statistica Basic Academic 13 for Windows EnLicense Number: 139-956-866. Використовували методи непараметричної статистики. Кількісні показники представляли у вигляді медіан (Me), інтерквартильних розмахів (LQ – нижній квартиль, UQ – верхній квартиль). Для якісних показників зазначали абсолютне число і відносну величину у відсотках (%).

Для перевірки збігу розподілу кількісних показників з нормальним користувалися критерієм згоди Колмогорова–Смирнова. Оскільки закон розподілення досліджуваних числових показників відрізнявся від нормального, статистичну

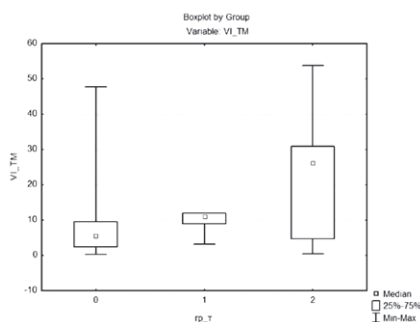


Мал. 1. Тривимірна реконструкція матки з використанням функції енергетичного картування і опції VOCAL (зелена стрілка) з обчисленням VI, FI, VFI (жовта стрілка)

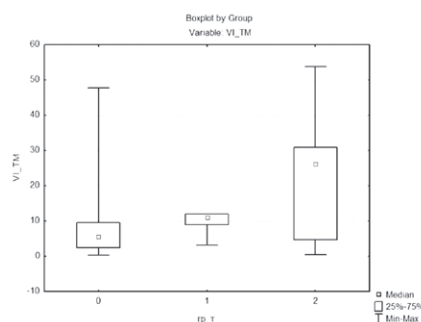
значущість перевіряли за допомогою U-критерію Манна–Уйтні (КМУ) та критерію Краскела–Уолліса.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

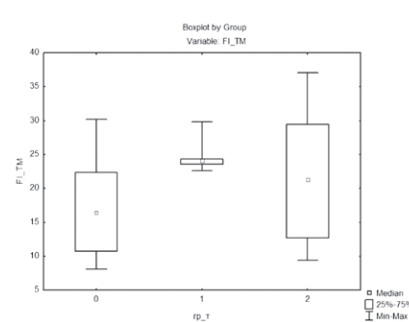
Було проведено порівняння характеристик показників тривимірної енергетичної доплерографії ТМ пацієнток з верифікованою ЛМС, ЛМ та здорових жінок у період менопаузи для пошуку



Мал. 2. Графік залежності показників VI від групи дослідження (0 – група порівняння, 1 – група з ЛМ, 2 – група з ЛМС)



Мал. 3. Графік залежності показників VFI від групи дослідження (0 – група порівняння, 1 – група з ЛМ, 2 – група з ЛМС)



Мал. 4. Графік залежності показників FI від групи дослідження (0 – група порівняння, 1 – група з ЛМ, 2 – група з ЛМС)

порогових значень показників, які вивчали, – предикторів ЛМС на етапі ультразвукового доопераційного обстеження. Номограми показників VI, FI, VFI ТМ здорових жінок у період менопаузи були отримані під час попередніх досліджень [15]. Ураховуючи малочисельний обсяг групи ЛМС, для проведення коректного аналізу у групах ЛМ та здорових жінок розподілення за ознакою тривалості менопаузи не проводили, статистичні характеристики обох груп наведено для об'єднаних вибірок (таблиця).

Проведений аналіз виявив статистично значущий характер залежності вивчаємих показників від групи дослідження (критерій Краскела–Уолліса, $p < 0,01$).

Більш демонстративно отримані залежності показників VI, FI, VFI від групи дослідження виглядають на серії коробчастих графіків (мал. 2–4).

Як видно з наведених вище даних, у цілому для всіх досліджуваних показників характерними є їхні домінуючі значення для жінок з ЛМС.

При попарному порівнянні груп між собою від групи контролю на статистично значущому рівні (КМУ; $p < 0,05$) відрізняються показники VI ТМ і FI ТМ груп жінок з ЛМ і ЛМС, а при порівнянні груп з ЛМ і ЛМС статистично значущими є відмінності між показниками VI ТМ і VFI ТМ.

Отже, відповідно до результатів даного дослідження для жінок у менопаузі показники VI ТМ 26,2% і VFI ТМ 2,47 можна вважати діагностичними пороговими критичними значеннями – предикторами ЛМС.

Попередніми дослідниками було запропоновано визначення у якості порогового значення індексу VI ЛМ і СМ 7,0% [11]. У даному дослідженні не було можливості порівняти власні дані з цими результатами тому, що у них порівнювались значення три-

вимірних індексів в об'ємі усього ТМ та в об'ємі окремих підозрілих на саркому вузлів. Після порівняння був зроблений висновок, що у простих ЛМ в окремих вузлах досліджувани індекси були статистично значуще нижчі, ніж в об'ємі усього ТМ, а при СМ – статистично значуще вищі. Під час такого порівняння було визначено порогове значення індексу VI ЛМ і СМ – 7,0% [11].

У дослідженнях ми такого порівняння не використовували, тому що вважали, що при великих розмірах ТМ хворих з ЛМС у формі конгломерату вузлів неможливо технічно провести тривимірну реконструкцію окремого вузла з аналізом індексів васкуляризації у ньому так, щоб бути впевненим у тому, що у зону інтересу не потрапили поруч розташовані вузли. Тому для більш достовірної відтворюваності результату пропонуємо проводити вивчення гемодинаміки матки великих розмірів з пухлинами міометрія у всьому об'ємі тіла матки.

ВИСНОВКИ

1. Диференціально-діагностичними критеріями тривимірної доплерографії для встановлення діагнозу ЛМС матки у жінок у менопаузі є порогові критичні значення показників VI тіла матки – 26,2% і VFI тіла матки – 2,47.

2. Для більш достовірної аналізу відтворюваності результатів методу тривимірної доплерографії для диференціальної діагностики ЛМ та ЛМС при проведенні досліджень різними авторами потрібен стандартизований підхід.

Перспективи подальших досліджень у цьому напрямку бачимо у розробленні диференціально-діагностичних критеріїв методу тривимірної доплерографії для встановлення діагнозу лейоміосаркоми матки у жінок репродуктивного віку та продовження досліджень у групі жінок у менопаузі на більшій вибірці.

Сведения об авторах

Яковенко Кирилл Вадимович – Отделение онкогинекологии ГУ «Институт медицинской радиологии им. С.П. Григорьева НАМН Украины», 61024, г. Харьков, ул. Пушкинская, 82; тел.: (097) 914-57-93. E-mail: kiras2001@ukr.net
ORCID <https://orcid.org/0000-0001-7237-8078>

Тамм Тамара Ивановна – Кафедра хирургии и проктологии Харьковской медицинской академии последипломного образования, 61000, г. Харьков, ул. Амосова, 58; тел.: (050) 637-90-02. E-mail: tamm_ti@ukr.net
ORCID <https://orcid.org/0000-0001-6372-2092>

Яковенко Елена Артуровна – Кафедра генетики, акушерства, гинекологии и медицины плода Харьковской медицинской академии последипломного образования, 61000, г. Харьков, ул. Амосова, 58; тел.: (098) 300-22-33. E-mail: yakovenkoelen@ukr.net
ORCID <https://orcid.org/0000-0001-6604-6077>

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

- Буланов М.Н. Ультразвуковая гинекология: курс лекций / М.Н. Буланов. – М.: Видар, 2012. – Ч. II, гл. 14–24.
- Саркомы женских половых органов : учеб.-метод. пособие / Т.М. Литвинова, И.А. Косенко, П.С. Русакевич [и др.]. – Минск: БГМУ, 2017. – 50 с.
- Chern J. Y. Uterine Sarcomas: the latest approaches for the serare but potentially deadly tumors / J.Y. Chern, L.R. Boyd, S.V. Blank. // *Oncology (WillistonPark)*. – 2017. – N 31 (3). – P. 229–236.
- Мархабуллина Д.Ш. Допплерометрия сосудов матки – метод оценки пролиферативной активности миоматозных узлов / Д.Ш. Мархабуллина, А.А. Хасанов // Ульянов. мед.-биол. журн. – 2015. – № 3. – С. 8–13.
- Арупонян А.Ф. Особенности доплерометрических показателей при различных степенях аденомоза / Ф.Ф. Арупонян // *Здоровье и образование в XXI веке*. – 2017. – № 10. – С. 32–36.
- Woo J. A short history of the development of 3-D ultrasound in obstetrics and gynecology [Internet] / J. Woo. – 2001 [cited 2019 Sep 29]. Available from: <http://www.ob-ultrasound.net/history-3D.html>
- Andreotti R.F. Practical applications of 3D sonography in gynecologic imaging / R.F. Andreotti, A.C. Fleischer // *Radiol Clin North Am.* – 2014. – Vol. 52 (6). – P. 1201–1213.
- Three-dimensional ultrasound and Doppler power to discriminate between the benign and malignant endometrium in premenopausal women with abnormal uterine bleeding / M. El-Sharkawy, A. El-Mazny, W. Ramadan [et al] // *BMC Womens Health*. – 2016. – N 16. – P. 18.
- Alcázar J.L. Three-dimensional ultrasound in gynecological clinical practice / J.L. Alcázar, M. Aubá, B. Olarte-coeha // *Reports in Medical Imaging*. – 2012. – N 5. – P. 1–13.
- Fibroid vascularisation assessed with three-dimensional power Doppler ultrasound is a predictor for uterine fibroid growth: a prospective cohort study / L. Nieuwenhuis, A. Keizer, B. Stoelinga [et al] // *BJOG*. – 2018. – Vol. 125 (5). – P. 577–584.
- Озерская И.А. Физиологические изменения гемодинамики матки у женщин репродуктивного, пери- и постменопаузального периодов / И.А. Озерская, А.А. Девичкий // *SonoAceUltrasound*. – № 21. – С. 40–56.
- Озерская И.А. Ультразвуковая дифференциальная диагностика узлов миометрия в зависимости от гистологического строения опухоли / И.А. Озерская, А.А. Девичкий // *Медицинская визуализация*. – 2014. – № 2. – С. 110–121.
- Terms and definitions for describing myometrial pathology using ultrasonography Terms, definitions and measurements to describe sonographic features of myometrium and uterine masses: a consensus opinion from the Morphological Uterus Sonographic Assessment (MUSA) group / T. Van den Bosch, M. Dueholm, F.P. Leone [et al] // *Ultrasound Obstet Gynecol.* – 2015. – N 46 (3). – P. 284–298.
- Медведев М.В. Ультразвуковая диагностика в гинекологии: международные консенсусы и объемная эхография / М.В. Медведев, Н.А. Алтынник, Ю.В. Шатоха. – М.: Реал Тайм, 2018. – 200 с.
- Яковенко К.В. Номограммы индексов васкуляризации матки здоровых женщин, изученных с использованием трехмерной энергетической доплерографии / К.В. Яковенко, Т.И. Тамм, Е.А. Яковенко // *ScienceRise: Medical Science*. – 2018. – № 7 (27). – С. 46–55. doi: 10.15587/2519-4798.2018.148475.

Статья поступила в редакцию 11.10.2019

Тактика ведення жінок з підозрою на передчасний розрив плодових оболонок при недоношеній вагітності у терміні від 24⁺0 тижнів

Королівський коледж акушерів та гінекологів (Royal College of Obstetricians and Gynecologists (RCOG))

Клінічна настанова

Green-top Guideline No. 73. – Червень 2019

Адаптовано Л.В. Пахаренко

При посиланні на цей документ використовуйте: Thomson AJ, від імені Королівського коледжу акушерів та гінекологів. Care of Women Presenting with Suspected Preterm Prelabour Rupture of Membranes from 24+0 Weeks of Gestation. BJOG 2019;126:e152–166. Хештег у Твіттері: #GreenTopGuideline No. 73 recommends how to diagnose & care for suspected #PPROM from 24 + 0 to 36 + 6 weeks of gestation. (У настанові Green Top Guideline No. 73 надано рекомендації з діагностики та тактики ведення при підозрі на передчасний розрив плодових оболонок при недоношеній вагітності у терміні гестації з 24+0 до 36+6 тижнів вагітності.)

Акредитовано Національним інститутом охорони здоров'я та удосконалення медичного обслуговування (The National Institute for Health and Care Excellence – NICE)

AJ Thomson, від імені Королівського коледжу акушерів та гінекологів

Адреса для листування: Royal College of Obstetricians and Gynaecologists, 27 Sussex Place, Regent's Park, London NW1 4RG.

E-mail: clinicaleffectiveness@rcog.org.uk

1. Основні рекомендації

- Діагноз мимовільного розриву плодових оболонок встановлюється на підставі даних анамнезу матері з подальшим оглядом у дзеркалах у стерильних умовах. [Ступінь доказовості D]

- Якщо під час огляду у дзеркалах амніотичні води не візуалізуються, лікарі повинні розглянути можливість проведення тесту вагінального секрету на визначення протеїну-1, який зв'язує інсуліноподібний фактор росту (insulin-like growth factor-binding protein-1 – IGFBP-1), або плацентарного альфа-мікроглобуліну-1 (placental alpha microglobulin-1 – PAMG-1), щоб визначити подальшу тактику ведення. [Ступінь доказовості B]

- Після встановлення діагнозу передчасного розриву плодових оболонок (ПРПО) при недоношеній вагітності слід призначити антибіотик (бажано еритроміцин) протягом 10 днів або до того часу, поки не почнуться пологи (якщо вони почнуться раніше). [Ступінь доказовості A]

- Жінкам із ПРПО при недоношеній вагітності у терміні від 24+0 до 33+6 тижнів гестації слід призначити кортикостероїди; стероїди можна призначати до терміну вагітності 35+6 тижнів. [Ступінь доказовості A]

- Для діагностики хоріоамніоніту у жінок із ПРПО при недоношеній вагітності слід застосовувати поєднання клінічного оцінювання, результатів аналізів крові матері (С-реактивний білок та кількість лейкоцитів) і визначення частоти серцевих скорочень плода; ці параметри не слід використовувати окремо один від одного. [Ступінь доказовості D]

- Жінкам, вагітність яких ускладнилась ПРПО при недоношеному терміні гестації після 24+0 тижнів і які не мають протипоказань до пролонгування вагітності, слід запропонувати очікувальну тактику до терміну 37+0 тижнів; термін пологів повинен обговорюватись з кожною жінкою індивідуально з ретельним урахуванням переваг для пацієнта та проведенням постійного клінічного оцінювання. [Ступінь доказовості A]

- Жінкам із ПРПО при недоношеній вагітності, у яких розпочались пологи або у яких плануються передчасні пологи протягом 24 годин, слід призначити внутрішньовенне введення сульфату магнію у терміні вагітності між 24+0 та 29+6 тижнями. [Ступінь доказовості A]

2. Передумови та сфера застосування

Передчасний розрив плодових оболонок (ПРПО) при недоношеній вагітності виявляють у 3% вагітностей, та пов'язаний він з 30–40% передчасних пологів [1]. ПРПО при недоношеній вагітності може призвести до підвищення частоти неонатальної захворюваності та смертності, насамперед внаслідок недоношеності, сепсису, випадіння пуповини та гіпоплазії легень. Крім того, існують ризики, пов'язані з розвитком хоріоамніоніту та відшаруванням плаценти [2].

Середній час настання пологів після ПРПО при недоношеній вагітності становить 7 днів та має тенденцію до скорочення зі збільшенням гестаційного терміну, при якому відбувся ПРПО при недоношеній вагітності [3, 4].

Дана настанова містить рекомендації, що стосуються діагностики, оцінювання, надання допомоги та терміну пологів у жінок із підозрою на ПРПО при недоношеній вагітності у терміні гестації від 24+0 до 36+6 тижнів, а також рекомендації щодо наступної вагітності. Інфографіка та аудіоверсія для доповнення даної настанови доступні в Інтернеті (Infographic S1, Audio S1). Також дана настанова повністю відповідає настанові NICE (NG 25) «Передчасні пологи та народження» (опубліковано у листопаді 2015) [5]. Відповідні рекомендації можна знайти також у настанові Королівського коледжу акушерів та гінекологів (RCOG) Green-top Guideline [GTG №36] «Захворювання новонароджених, спричинені стрептококами групи B, із раннім початком» [6].

3. Визначення та оцінювання доказів

У Кокранівській бібліотеці та у базах DARE, EMBASE, Trip, MEDLINE та PubMed проведено пошук за назвами публікацій або в абстрактах за такими термінами «передчасний розрив плодових оболонок при недоношеній вагітності», «амніоінфузія», «хоріоамніоніт», «внутрішньоамніотична інфекція», «IGFBP-1», «PAMG-1», «амніоцентез», «антенатальні кортикостероїди» та «токолітики». Пошук обмежувався лише статтями, опублікованими до січня 2019 року. Повна стратегія пошуку доступна для перегляду в Інтернеті у якості допоміжної інформації (Додатки S1 та S2).

Дана настанова була розроблена з використанням методології, описаної у Clinical Governance Advice 1 (a-c) [7].

4. Діагностика

4.1. Як діагностувати ПРПО при недоношеній вагітності?

| Рекомендація | Ступінь доказовості | Ступінь переконливості | Обґрунтування рекомендації |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------|------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Діагноз мимовільного розриву плодових оболонок встановлюється на підставі даних анамнезу матері з подальшим оглядом у дзеркала у стерильних умовах, при якому візуалізується рідина | 4 | D | Ураховуючи те, що таке встановлення діагнозу є «золотим стандартом», подальші дослідження навряд чи доповнять докази для цієї рекомендації |
| Якщо при огляді у дзеркалах амніотичні води не візуалізуються, лікарі повинні розглянути можливість проведення тесту вагінального секрету на визначення протеїну-1, який зв'язує інсуліноподібний фактор росту (insulin-like growth factor-binding protein-1 – IGFBP-1), або плацентарного альфа-мікроглобуліну-1 (placental alpha microglobulin-1 – PAMG-1), щоб визначити подальшу тактику ведення | 2++ | B | Рекомендовано у настанові NG 25 [5]. У дослідженнях повідомлено про високий рівень чутливості та специфічності цих маркерів |
| Значення ультразвукового оцінювання у визначенні кількості амніотичної рідини є нез'ясованим | 4 | ✓ | Не було визначено конкретних досліджень щодо ролі об'єму рідини для підтвердження діагнозу ПРПО при недоношеній вагітності |

Наявність рідини у піхві при огляді у стерильних дзеркалах свідчить про високу ймовірність розриву плодових оболонок і, коли навколоплідні води чітко візуалізуються, подальші діагностичні тести не потрібно проводити [5]. Деякі лікарі рекомендують жінці лежати рівно або на лівому боці деякий час перед проведенням огляду у дзеркалах, щоб амніотична рідина накопичилася, хоча не було встановлено ніяких доказів для підтвердження цієї методики. На підставі клінічної оцінки діагноз ПРПО при недоношеній вагітності може бути сумнівним у 10–20% випадків. Якщо амніотична рідина чітко не візуалізується, слід розглянути питання проведення тестів на визначення IGFBP-1 або PAMG-1, якщо ці тести доступні, та застосувати подальшу тактику відповідно до настанови NG 25 [5]. Кілька досліджень, які вивчали дані біохімічні маркери, виявили їхній високий рівень чутливості та специфічності [8, 9]. У настанові NG 25 підкреслюється, що результати тестів на IGFBP-1 або PAMG-1 не повинні використовуватися окремо для обрання подальшої тактики, також слід враховувати клінічний стан, історію хвороби, перебіг вагітності та гестаційний вік. Не рекомендується проводити визначення рівня нітразину, а також інші тести, якщо у жінки настали пологи [5].

Рівень доказовості 4

Не було встановлено жодних досліджень, які інформують про значення ультразвукового обстеження у визначенні об'єму амніотичної рідини у жінок із підозрою на ПРПО при недоношеній вагітності. Результати ультразвукового дослідження, які свідчать про маловоддя, можуть бути корисними для підтвердження клінічного діагнозу ПРПО при недоношеній вагітності.

Якщо ПРПО при недоношеній вагітності не підтверджено, жінка може повернутися до свого попереднього графіку спостереження за вагітністю. Настава NG 25 рекомендує порадижити жінкам звернутись повторно до лікаря за наявності будь-яких інших симптомів, що свідчать про ПРПО при недоношеній вагітності або передчасні пологи [5].

Рівень доказовості 4

У Великій Британії є звичайною практикою брати мазок із піхви для проведення мікробіологічного дослідження з метою діагностики ПРПО при недоношеній вагітності, хоча відсутні докази на підтвердження цієї тактики. Можна визначити наявність стрептококів групи B, що може вплинути на термін настання пологів (Розділ 7.1). У проспективному когортному дослідженні було проведено оцінювання мікробіому піхви у жінок із ПРПО при недоношеній вагітності та був зроблений висновок, що у жінок із ПРПО при недоношеній вагітності відзначаються патологічні зміни мікробіому, однак вони не корелювали з часом настання передчасних пологів [10].

Рівень доказовості 2++

5. Оцінювання

5.1. Що потрібно для виявлення інфекції в антенатальний період?

| Рекомендація | Ступінь доказовості | Ступінь переконливості | Обґрунтування рекомендації |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------|------------------------|-------------------------------------|
| Для діагностики хоріоамніоніту у жінок із ПРПО при недоношеній вагітності слід застосовувати поєднання результатів клінічного оцінювання, аналізів крові матері (С-реактивний білок та кількість лейкоцитів) та визначення частоти серцевих скорочень плода; ці параметри не слід використовувати окремо один від одного | 4 | D | Рекомендовано у настанові NG 25 [5] |
| Жінки повинні бути поінформовані про клінічні симптоми хоріоамніоніту та спостерігати за їхньою наявністю (біль внизу живота, патологічні виділення з піхви, лихоманка, нездужання та зменшення рухів плода) | 4 | D | Рекомендовано у настанові NG 25 [5] |

Одним із ризиків, пов'язаних із ПРПО при недоношеній вагітності, є наявність висхідної інфекції, яка призводить до хоріоамніоніту, та подальшої внутрішньоутробної та неонатальної інфекції. У настанові NG 25 [5] рекомендовано застосовувати комбінацію клінічного оцінювання (пульс, артеріальний тиск, температура та симптоми), аналізи крові матері (С-реактивний білок та кількість лейкоцитів) та частоту серцебиття плода, визначену за допомогою кардіотокографії, для діагностики клінічної інфекції. Якщо результати клінічного оцінювання або будь-якого з аналізів не узгоджуються між собою, рекомендується продовжувати спостереження за жінкою та слід розглянути питання про повторення аналізів згідно з положеннями настанови NG 25 [5].

**Рівень
доказовості 4**

Кількість лейкоцитів зростає через 24 години після вживання кортикостероїдів і має повернутись до попереднього значення через 3 дні після застосування препарату [11]. У ході дослідження, яке вивчало декілька маркерів сироватки матері для прогнозування хоріоамніоніту, підтвердженого згодом даними гістологічного аналізу, та який розвинувся після ПРПО при недоношеній вагітності, встановлено, що підвищений рівень С-реактивного білка був найбільш інформативним [12]. Систематичний огляд та мета-аналіз 13 досліджень-спостережень продемонстрували, що при діагностиці хоріоамніоніту, підтвердженого даними гістологічного обстеження, чутливість С-реактивного білка становить лише 68,7%, специфічність – 77,1% [13].

**Рівень
доказовості 2++**

Під час перебування у стаціонарі у жінки з ПРПО при недоношеній вагітності слід щоденно зранку реєструвати основні показники, такі, як пульс, артеріальний тиск, частота дихання, температура тіла [14]. Також у таких пацієнтів слід спостерігати за клінічними симптомами та ознаками проявів інфекції. Якщо жінка спостерігається в амбулаторних умовах, то вона має бути поінформована про ознаки хоріоамніоніту та проходити регулярний огляд (включаючи аналізи крові [кількість лейкоцитів

та рівень С-реактивного білка], клінічний огляд, моніторинг частоти серцевих скорочень плода), наприклад, у відділенні денного перебування, у допологовій палаті, з частотою один або два рази кожного тижня; якщо у жінки наявні будь-які відхилення від нормальних параметрів, вона повинна негайно бути госпіталізована.

5.2. Чи слід долучати неонатолога при спостереженні за вагітною?

| Рекомендація | Ступінь доказовості | Ступінь переконливості | Обґрунтування рекомендації |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------|------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Неонатологи повинні бути поінформовані про наявність пацієнта з діагнозом ПРПО при недоношеній вагітності та про очікуваний час пологів | 4 | √ | Важливо забезпечити, щоб у неонатальному відділенні працював відповідний персонал та було наявне устаткування для догляду за новонародженим у разі настання пологів |
| Жінки, яким встановлено діагноз ПРПО при недоношеній вагітності, повинні мати можливість зустрітись з неонатологом ще в антенатальний період, щоб обговорити догляд за дитиною | 4 | √ | Це було б розцінено як належна практика |

ПРПО при недоношеній вагітності асоціюється з підвищеною перинатальною захворюваністю та смертністю і часто призводить до передчасних пологів [1]. Неонатологи повинні бути поінформовані, як тільки у пацієнта встановлено діагноз ПРПО при недоношеній вагітності та коли передбачаються пологи, щоб забезпечити неонатальне від-

ділення відповідним персоналом та засобами для догляду за новонародженим у разі пологів.

За можливості після підтвердження діагнозу ПРПО при недоношеній вагітності жінкам та їхнім партнерам слід запропонувати зустрітись з неонатологом, щоб обговорити догляд за дитиною.

6. Менеджмент

6.1. Чи слід призначати антибіотики?

| Рекомендація | Ступінь доказовості | Ступінь переконливості | Обґрунтування рекомендації |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------|------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Слід призначити еритроміцин протягом 10 днів після встановлення діагнозу ПРПО при недоношеній вагітності або до того часу, поки не почнуться пологи (якщо вони почнуться раніше) | 1++ | A | Кокранівський огляд інформує про переваги при призначенні антибіотиків: зниження частоти хоріоамніоніту, подовження часу настання пологів та покращання наслідків для новонароджених Рекомендовано а настанові NG 25 [5] |

Кокранівський огляд, який присвячений вивченню призначення антибіотиків у жінок із підтвердженим діагнозом ПРПО при недоношеній вагітності, виявив, що застосування антибіотиків пов'язане зі статистично значущим зниженням частоти хоріоамніоніту (ВР (відносний ризик) 0,66; 95% ДІ (довірчий інтервал): 0,46–0,96). Відбулося значне зменшення кількості дітей, народжених протягом 48 годин (ВР 0,71; 95% ДІ: 0,58–0,87) та 7 днів (ВР 0,79; 95% ДІ: 0,71–0,89). Також відзначено зменшення кількості випадків неонатальної інфекції, використання сурфактанта, застосування кисневої терапії та відхилень від норми при ультразвуковому обстеженні головного мозку у дітей до виписки з лікарні. Не спостерігалось значного зниження перинатальної смертності [15] або параметрів здоров'я дітей у віці 7 років [16]. Вибір антибіотика та оптимальна тривалість

**Рівень
доказовості 1++**

лікування не є чітко визначеними; у настанові NG 25 рекомендовано призначати еритроміцин по 250 мг чотири рази на день протягом 10 днів або доти, доки жінка не народить (якщо пологи відбулись раніше) [5]. Пеніцилін можна призначати жінкам, які не переносять еритроміцин. Також були досліджені альтернативні схеми призначення антибіотиків [17, 18]. Слід уникати призначення ко-амоксиклаву, оскільки його застосування пов'язано з підвищеним ризиком виникнення некротизуючого ентероколіту у новонароджених [19], та не слід призначати антибіотики, якщо не підтверджено діагноз ПРПО при недоношеній вагітності.

**Рівень
доказовості 1++**

6.2. Яке значення має застосування кортикостероїдів в антенатальний період?

| Рекомендація | Ступінь доказовості | Ступінь переконливості | Обґрунтування рекомендації |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------|------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Жінкам, у яких діагностовано ПРПО при недоношеній вагітності у терміні гестації від 24+0 тижнів, в антенатальний період призначення кортикостероїдів повинно бути: | | | Призначення кортикостероїдів рекомендовано у настанові NG 25 [5] та підтримано результатами мета-аналізу рандомізованих контрольованих досліджень |
| • запропоновано між 24+0 та 25+6 тижнями вагітності | 2++ | B | Результати великих когортних досліджень свідчать про переваги вживання стероїдів під час вагітності для дітей, які народжені між 24+0 та 25+6 тижнями гестації |
| • запропоновано між 26+0 та 33+6 тижнями вагітності | 1++ | A | Наявні високоякісні докази того, що стероїди знижують частоту внутрішньошлункових крововиливів та потребу у штучній вентиляції легень при ПРПО при недоношеній вагітності |
| • слід розглянути доцільність призначення між 34+0 та 35+6 тижнями вагітності | 1++ | A | Зважаючи на високий показник «number to treat» (кількість хворих, яку необхідно лікувати) та можливі побічні ефекти стероїдів, їхнє застосування слід оцінювати індивідуально |

Мета-аналіз 17 рандомізованих контрольованих досліджень засвідчив, що призначення кортикостероїдів жінкам із ПРПО при недоношеній вагітності знижує ризики респіраторного дистрес-синдрому (ВР 0,81; 95% ДІ: 0,67–0,98) та внутрішньошлункового крововиливу (ВР 0,49; 95% ДІ: 0,25–0,96). Не спостерігалось різниці між групою, у якій було призначено стероїди, та контрольною групою щодо ризику виникнення некротизуючого ентероколіту, сепсису новонароджених та оцінки за шкалою Апгар менше 7 балів на 5-й хвилині. Перинатальна смертність була однаковою у групі з призначенням стероїдів та групі контролю [20]. Мета-аналіз досліджень-спостережень свідчить про відсутність підвищеного ризику виникнення хоріоамніоніту або неонатального сепсису при вживанні стероїдів вагітною [21].

**Рівень
доказовості 1++**

Настанова NG 25 [5], яка стосується вживання кортикостероїдів жінками із ПРПО при недоношеній вагітності у терміні від 24+0 до 35+6 тижнями вагітності, рекомендує під час запропоновання або розгляду питання призначення кортикостероїдів обговорити з жінкою переваги та можливі ризики застосування стероїдів. Крім того, настанова NG 25 рекомендує, що не слід рутинно призначати повторні курси кортикостероїдів, а слід враховувати інтервал після останнього курсу, термін гестації та ймовірність народження у наступні 48 годин [5].

**Рівень
доказовості 4**

Дана настанова стосується догляду за жінками, у яких є підозра на ПРПО при недоношеній вагітності з терміну гестації 24+0 тижнів. Настанова NG 25 [5] рекомендує застосування кортикостероїдів між 24+0 та 25+6 тижнями вагітності. Наразі є переконливі докази того, що призначення кортикостероїдів має переваги для жінок, які народжують у терміні менше 25+6 тижнів та менше 24+0 тижнів [22, 23]. На відміну від настанови NG 25 [5], ми рекомендуємо пропонувати призначення кортикостероїдів з терміну щонайменше 24+0 тижнів вагітності.

**Рівень
доказовості 2+**

6.3. Яка роль застосування сульфату магнію для нейропротекції дитини?

| Рекомендація | Ступінь доказовості | Ступінь переконливості | Обґрунтування рекомендації |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------|------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Жінкам із ПРПО при недоношеній вагітності, у яких розпочались пологи або у яких плануються передчасні пологи протягом 24 годин, слід призначити внутрішньовенне введення сульфату магнію у терміні вагітності між 24+0 та 29+6 тижнями | 1++ | A | Рекомендовано настановою NG 25 [5] та підтверджується даними мета-аналізу рандомізованих контрольованих досліджень, які свідчать про зниження частоти виникнення церебрального паралічу |

Результати мета-аналізу рандомізованих контрольованих досліджень продемонстрували, що введення сульфату магнію жінкам, у яких розпочались передчасні пологи або у яких плануються передчасні пологи протягом наступних 24 годин, знижує частоту виникнення церебрального паралічу (ВР 0,69; 95% ДІ: 0,55–0,88) та моторної дисфункції у нащадків (ВР 0,6; 95% ДІ: 0,43–0,83) [24–26]. Користь від застосування препарату найбільша у терміні до 30+0 тижнів вагітності [25].

**Рівень
доказовості 1++**

Нейропротекторний ефект сульфату магнію у жінок із ПРПО при недоношеній вагітності був продемонстрований у когортному дослідженні [27].

**Рівень
доказовості 2++**

Королівський коледж акушерів та гінекологів [28] та настанова NG 25 [5] рекомендують пропонувати застосування сульфату магнію жінкам із ризиком настання пологів до 30+0 тижнів вагітності. Настанова NG 25 [5] рекомендує розглянути призначення сульфату магнію, коли очікується настання передчасних пологів у терміні між 30+0 та 33+6 тижнями.

**Рівень
доказовості 4**

6.4. Чи слід застосовувати токолітичні засоби?

| Рекомендація | Ступінь доказовості | Ступінь переконливості | Обґрунтування рекомендації |
|----------------------------------------------------------------------------------|---------------------|------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Не рекомендується проводити токоліз пацієнтам із ПРПО при недоношеній вагітності | 1++ | A | За даними Кокранівського огляду встановлено, що застосування токолізу суттєво не покращує перинатальні наслідки та може бути пов'язано з підвищеним ризиком виникнення хоріоамніоніту |

Кокранівський огляд встановив, що порівняно з плацебо застосування токолізу у разі ПРПО при недоношеній вагітності пов'язано із затримкою настання пологів у середньому на 73 години (95% ДІ: 20–126) та меншою кількістю пологів, які настають протягом 48 годин (RR 0,55; 95% ДІ: 0,32–0,95) [29]. Токоліз був пов'язаний з підвищеним ризиком оцінки новонародженого менше 7 балів за шкалою Апгар на 5-й хвилині та підвищеною потребою у штучній вентиляції легень новонароджених. У жінок у терміні до 34+0 тижнів вагітності застосування токолізу підвищувало ризик виникнення хоріоамніоніту. В огляді зроблено висновок про відсутність достатніх доказів, що підтверджують використання токолізу у жінок з ПРПО при недоношеній вагітності, оскільки спостерігається підвищення частоти виникнення хоріоамніоніту у матері без значних переваг для новонароджених.

**Рівень
доказовості 1+**

Останні публікації підтвердили, що порівняно з незастосуванням токолізу його застосування не покращує неонатальні наслідки [30, 31].

**Рівень
доказовості 1+**

6.5. Чи можна спостерігати жінку вдома?

| Рекомендація | Ступінь доказовості | Ступінь переконливості | Обґрунтування рекомендації |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------|------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Рішення щодо спостереження в амбулаторних умовах за жінками з ПРПО при недоношеній вагітності повинно прийматись індивідуально з урахуванням маркерів часу настання пологів | 3 | √ | Результати ретроспективного когортного дослідження не встановили відмінностей у наслідках для матері та дитини при порівнянні тактики спостереження вдома щодо перебування у стаціонарі |
| Не визначено оптимальний метод моніторингу для прогнозування несприятливих наслідків для плода у випадках ПРПО при недоношеній вагітності | 2++ | B | Дані Кокранівського огляду свідчать про недостатність доказів для надання рекомендацій |

У Кокранівському огляді проведено порівняння оцінки безпеки, вартості та поглядів жінок щодо тактики спостереження вдома та отримання допомоги в умовах стаціонару у разі виникнення ПРПО при недоношеній вагітності та встановлено тільки два порівняльні невеликі дослідження (116 жінок), отже, значущих відмінностей між групами не було виявлено [32]. Дані ретроспективних когортних досліджень, проведених у Канаді (173 жінки) [33] та Франції (414 жінки) [34], не виявили різниці щодо материнської захворюваності, неонатальної захворюваності або смертності між групами.

**Рівень
доказовості 3**

Якщо пологи здаються неминучими, то показано надання допомоги у лікарні, щоб підготувати жінку до пологів (вклю-

чаючи, якщо це доречно, введення внутрішньовенного сульфату магнію).

Рішення про надання допомоги амбулаторно жінкам із ПРПО при недоношеній вагітності після періоду перебування у стаціонарі повинно прийматись індивідуально. При обговоренні з жінкою її уподобань слід брати до уваги такі фактори, як акушерський анамнез, підтримка вдома близькими та віддаленість від лікарні, а також слід провести оцінювання часових маркерів настання пологів (наявність допологової кровотечі, об'єм навколоплідних вод, термін гестації, у якому відбувся ПРПО при недоношеній вагітності, та клінічні і лабораторні маркери інфекції) [34, 35]. Беручи до уваги термін гестації, у якому відбувся ПРПО при недоношеній вагітності, час настання пологів залишається відносно постійним у терміні від 24+0 до 28+0 тижнів вагітності та у середньому становить 8–10 днів від моменту ПРПО, а потім час скорочується до 5 днів (у середньому) до терміну 31+0 тижнів [3].

**Рівень
доказовості 3**

Дані дослідження «випадок-контроль» свідчать, що жінки з клінічно діагнованим ПРПО при недоношеній вагітності та зі зменшенням кількості навколоплідних вод за даними ультразвукового обстеження частіше народжують протягом 7 днів після розриву оболонок [36].

**Рівень
доказовості 2+**

Ретроспективне когортне дослідження жінок із ПРПО при недоношеній вагітності, які спостерігались вдома, встановило, що розрив оболонок у терміні до 26+0 тижнів, неголовне передлежання та маловоддя були пов'язані з підвищеним ризиком ускладнень (таких, як загибель плода, передчасне відшарування нормально розташованої плаценти, випадіння пуповини, пологи поза лікарнею та смерть новонароджених). Автори дійшли висновку, що спостереження у стаціонарі слід рекомендувати жінкам, які мають усі ці три зазначені особливості [37].

**Рівень
доказовості 2-**

Опитування спеціалістів у галузі фетальної медицини у США виявило суттєві відмінності щодо моніторингу плода у випадках ПРПО при недоношеній вагітності [38]. У Великій Британії більшість лікарів контролюють ріст плода за даними ультразвукового сканування кожні два тижні, вимірюють кількість навколоплідних вод та проводять доплерометричне дослідження в артерії пуповини кожний тиждень, хоча Кокранівський огляд щодо методів спостереження за плодом у разі ПРПО при недоношеній вагітності виявив недостатньо доказів (три рандомізовані контрольовані дослідження), щоб надати рекомендації [39].

**Рівень
доказовості 1++**

6.6. Яке значення амніоінфузії при ПРПО при недоношеній вагітності?

| Рекомендація | Ступінь доказовості | Ступінь переконливості | Обґрунтування рекомендації |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------|------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| При ПРПО при недоношеній вагітності не рекомендується проводити у якості рутинної практики амніоінфузію | 1+ | B | За даними Кокранівського огляду, є деякі переваги у проведенні амніоінфузії, однак якість доказів викликає запитання |

Застосування амніоінфузії може покращити неонатальні наслідки у випадках ПРПО при недоношеній вагітності за рахунок попередження перетискання пуповини, виникнення постуральних деформацій, гіпоплазії легень та внутрішньоутробної інфекції [40]. Систематизований Кокранівський огляд, до якого увійшло п'ять досліджень (використано дані чотирьох досліджень), продемонстрував, що проведення амніоінфузії пов'язано з: нормалізацією рН в артерії пуповини плода під час пологів, зменшенням кількості варіабельних децелерацій під час пологів, зниженням частоти неонатальної смерті, неонатального сепсису, гіпоплазії легень та післяпологового сепсису [40]. Оскільки позитивні результати були надані тільки в одному дослідженні, у якому наведено нечіткі дані щодо статистичного розподілу вибірки, автори огляду зробили висновок про необхідність додаткових доказів щодо проведення амніоінфузії у випадках ПРПО при недоношеній вагітності, щоб рекомендувати її для застосування у клінічній діяльності.

**Рівень
доказовості 1+**

Подальший Кокранівський огляд стосовно застосування амніоінфузії при ПРПО при недоношеній вагітності у терміні до 26 тижнів гестації не встановив наявності належних досліджень [41].

6.7. Чи слід пропонувати жінкам із ПРПО при недоношеній вагітності психологічну підтримку?

| Рекомендація | Ступінь доказовості | Ступінь переконливості | Обґрунтування рекомендації |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------|------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Жінкам із ПРПО при недоношеній вагітності та їхнім партнерам слід запропонувати додаткову психологічну підтримку під час вагітності та у післяпологовий період | 4 | √ | Дані когортних досліджень продемонстрували, що посттравматичний стресовий розлад виникає у значній кількості жінок, гестаційний період яких ускладнився ПРПО при недоношеній вагітності |

Перспективні когортні дослідження встановили, що посттравматичний стресовий розлад частіше виявляють у жінок, гестаційний період яких ускладнився ПРПО при недоношеній вагітності, порівняно з контрольною групою з неускладненою вагітністю (14% проти 2% до пологів та 17% проти 3% на 6-у тиждень у післяпологовий період) [42].

**Рівень
доказовості 2+**

Жінкам із ПРПО при недоношеній вагітності та їхнім партнерам слід запропонувати додаткову психологічну підтримку як під час вагітності, так і у післяпологовий період.

7. Пологи

7.1. Коли настає вигідний час для народження дитини?

| Рекомендація | Ступінь доказовості | Ступінь переконливості | Обґрунтування рекомендації |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------|------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Жінкам, вагітність яких ускладнилась ПРПО при недоношеному терміні гестації після 24+0 тижнів і які не мають протипоказань до пролонгування вагітності, слід запропонувати очікувальну тактику до терміну 37+0 тижнів; термін пологів повинен обговорюватись з кожною жінкою індивідуально з ретельним врахуванням переваг для пацієнта та проведенням постійного клінічного оцінювання. | 1++ | A | Результати Кокранівського огляду свідчать про переваги очікувальної тактики, а не ранніх передчасних пологів у випадках ПРПО при недоношеній вагітності у жінок з неускладненою вагітністю |
| Допомога жінкам із ПРПО при недоношеній вагітності, у яких виявлено стрептокок групи В, розглянута у настанові Green-top Guideline № 36 | 4 | D | Дивіться настанову RCOG Green-top Guideline No. 36 [6] |

У попередньому виданні даної клінічної настанови рекомендується розглянути можливість народження дитини на 34+0 тижні вагітності. Зовсім недавно у Кокранівському огляді, який охоплював 3617 жінок, було досліджено вплив планових ранніх пологів порівняно з очікувальною тактикою у жінок із ПРПО при недоношеній вагітності [43]. Автори роблять висновок, що у жінок з ПРПО при недоношеній вагітності «за відсутності протипоказань до продовження вагітності застосування очікувальної тактики, поєднаної з ретельним спостереженням, асоціюється з кращими наслідками для матері та дитини». Кокранівський огляд не виявив відмінностей між ранніми пологами та очікувальною тактикою стосовно неонатального сепсису чи інфекції. Ранні пологи підвищували частоту респіраторного дистрес-синдрому (ВР 1,26; 95% ДІ: 1,05–1,53) та частоту кесарева розтину (ВР 1,26; 95% ДІ: 1,11–1,44). Не було виявлено відмінностей у загальному показнику перинатальної смертності або внутрішньоутробної смерті при порівнянні ранніх пологів з очікувальною тактикою. Ранні пологи були пов'язані з більш високим рівнем неонатальної смертності (ВР 2,55; 95% ДІ: 1,17–5,56) та потребою у вентиляції легень (ВР 1,27; 95% ДІ: 1,02–1,58) [43].

**Рівень
доказовості 1++**

На результати та висновки Кокранівського огляду впливають ті дослідження, які оцінювали «пізній» ПРПО при недоношеній вагітності (34+0 до 36+6 тижнів вагітності), такі, як дослідження щодо ПРПО при недоношеній вагітності, яка близька до доношеної (preterm pre-labour rupture of the membranes close to term (PPROMT trial) [2]. Та менш зрозумілим є питання, чи застосування очікувальної тактики до 37+0 тижнів гестації є прийнятним для жінок із ПРПО при недоношеній вагітності, який відбувся на ранніх термінах. Кокранівський огляд визнає, що необхідно провести дослідження, щоб визначити, яким групам жінок із ПРПО при недоношеній вагітності застосування очікувальної тактики

не є корисним, включаючи вік гестації на момент розриву оболонок.

Окремі дослідження, включені до Кокранівського огляду [43], мали низку «критеріїв виключення», зокрема: активні пологи, хоріоамніоніт, занепокоєння щодо стану плода, монохоріальна багатоплідна вагітність, гіпертонічні розлади та інші протипоказання до продовження вагітності. Тому терміни народження дитини повинні обговорюватись з кожною жінкою у індивідуальному порядку з ретельним врахуванням переваг для пацієнта та проведенням постійного клінічного оцінювання.

Клінічна настанова RCOG Green Top Guideline № 36 [6] стосується тактики ведення жінок із ПРПО при недоношеній вагітності, у яких виявлено стрептокок групи В.

**Рівень
доказовості 2+**

8. Спостереження за наступною вагітністю після попередньої вагітності з ПРПО при недоношеному терміні

8.1. Хто має спостерігати жінку під час наступної вагітності?

| Рекомендація | Ступінь доказовості | Ступінь переконливості | Обґрунтування рекомендації |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------|------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------|
| Під час наступної вагітності після ПРПО при недоношеній гестації жінки повинні бути під спостереженням лікаря-акушера, який спеціалізується на передчасних пологах | 4 | √ | Ризик виникнення ПРПО при недоношеній гестації збільшується під час наступних вагітностей |

Популяційне когортне дослідження встановило, що при вагітності, ускладненій ПРПО при недоношеному терміні гестації, існує підвищений ризик повторного ПРПО при недоношеному терміні під час наступних вагітностей (ВШ (відношення шансів) 8,7; 95% ДІ: 6,7–11,4 у білих жінок та ВШ 7,2; 95% ДІ: 5,1–10,1 – у афроамериканок) [44]. У цьому дослідженні також було встановлено, що незначний інтервал між вагітностями пов'язаний з більшим ризиком.

Після вагітності, ускладненої ПРПО при недоношеному терміні, під час наступних вагітностей жінки повинні бути під спостереженням лікаря-акушера, який спеціалізується на передчасних пологах; в ідеалі така вагітна має спостерігатись у спеціалізованій клініці, де проводять передчасні пологи.

Слід врахувати такі модифіковані фактори ризику, як паління [45] та респіраторні захворювання [46]. Існують докази, що обстеження на інфекції нижніх відділів статевих шляхів та постійне спостереження акушеркою протягом антенатального періоду є корисними для запобігання передчасних пологів [47]. Лікарі можуть запропонувати таким жінкам обстеження статевих шляхів на наявність інфекції та/або трансвагінальне ультразвукове сканування у динаміці для визначення довжини шийки матки, але даних для підтвердження такої тактики недостатньо [5].

9. Рекомендації щодо проведення майбутніх досліджень

- Необхідними є дослідження щодо визначення вибору антибіотика та тривалості лікування після ПРПО при недоношеній вагітності.
- Необхідними є контрольовані дослідження для вивчення значення сульфату магнію у разі ПРПО при недоношеній вагітності у випадках очікування пологів у терміні 30+0 та 33+6 тижнів вагітності.
- Необхідними є дослідження щодо вивчення результатів порівняння одномоментного болюсного введення сульфату магнію з більш тривалою внутрішньовенною інфузією.
- Методи моніторингу за плодом у разі ПРПО при недоношеній вагітності потребують подальшого вивчення.
- Значення матеріалів, які мають герметичні властивості, для «відновлення» плодових оболонок наразі вивчається.

Подяка

RCOG хотів би подякувати доктору Sarah Prince за допомогу у розробленні нового формату настанови Green-top Guideline.

Розкриття інтересу

Оголошено про відсутність конфлікту інтересів. Повне розкриття інтересів для розробника, членів Комітету (Guidelines Committee) та експертних рецензентів доступне для перегляду в Інтернеті у якості допоміжної інформації.

Допоміжна інформація

Додаткову допоміжну інформацію можна знайти онлайн у розділі «Супровідна інформація» у кінці статті.

Інфографіка S1 (Infographic S1). Інфографічна версія настанови

Аудіо S1. Аудіоверсія настанови

Додаток S1. Стратегія пошуку літератури з теми ПРПО при недоношеній вагітності

Додаток S2. Доповнення стратегії пошуку з теми ПРПО при недоношеній вагітності

• Необхідними є дослідження стосовно вивчення ролі амніоінфузії у випадках ПРПО при недоношеній вагітності.

• Необхідними є дослідження, щоб визначити, у яких групах жінок із ПРПО при недоношеній вагітності очікувальна тактика є безрезультативною.

10. Теми, які досліджуються

Жінки з ПРПО при недоношеній вагітності, яким пропонують вживати антибіотики протягом 10 днів після ПРПО при недоношеному терміні гестації або доти, доки не розпочнуться пологи (100%).

Жінки з ПРПО при недоношеній вагітності між 24+0 та 33+6 тижнями гестації, яким пропонують вживати кортикостероїди (100%).

Жінки у терміні менше 30+0 тижнів вагітності, які отримують сульфат магнію за 24 години до пологів (100%).

Жінки з ПРПО при недоношеній вагітності, яким надано можливість обговорити свою тактику ведення з неонатологом (100%).

Жінки з ПРПО при недоношеній вагітності, які народили у лікарні без належних можливостей для догляду за дитиною (0%).

11. Корисні посилання та групи підтримки

Королівський коледж акушерів та гінекологів. Коли у Вас передчасно відійшли води. Інформація для Вас (Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. When your waters break early. Information for you. London: RCOG; 2019).

Little Heartbeats – група підтримки, яка сприяє поінформованості про ПРПО при недоношеній вагітності [www.little-heartbeats.org.uk].

Фінансування

Усі особи, які беруть участь у розробленні настанов (Green-top Guidelines), включаючи членів Комітету (Guidelines Committee), співавторів Комітету, розробників керівних принципів, рецензентів, є волонтерами і не отримують оплати та прямого фінансування за свою роботу з розроблення настанови. Єдиним винятком з цього є члени Комітету (Guidelines Committee), які отримують відшкодування витрат за відвідування засідань Guidelines Committee та стандартні заходи RCOG; це є загальноприйнятим положенням відповідно до правил RCOG.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Mercer BM. Preterm premature rupture of the membranes. *Obstet Gynecol* 2003;101:178–93.
2. Morris JM, Roberts CL, Bowen JPJ, Bond DM, Algert CS, Thornton JG, Crowther CA. Immediate delivery compared with expectant management after preterm pre-labour rupture of the membranes close to term (PPROMT trial): a randomized controlled trial. *Lancet* 2016;387:444–52.
3. Peaceman AM, Lai Y, Rouse DJ, Spong CY, Mercer BM, Varner MW, et al. Length of latency with preterm premature rupture of membranes before 32 weeks' gestation. *Am J Perinatol* 2015;32:57–62.
4. Dale PO, Tanbo T, Bendvold E, Moe N. Duration of the latency period in preterm premature rupture of the membranes. *Maternal and neonatal consequences of expectant management*. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1989;30:257–62.
5. National Institute for Health and Care Excellence. Preterm Labour and Birth. NICE guideline 25. London: NICE; 2015.

6. Hughes RG, Brocklehurst P, Steer PJ, Heath P, Stenson BM on behalf of the Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. Prevention of early-onset neonatal group B streptococcal disease. Green-top Guideline No. 36. BJOG 2017;124:e280–e305.
7. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. Development of RCOG Green-top Guidelines. Clinical Governance Advice No. 1. London: RCOG; 2015.
8. Palacio M, Kéuhnert M, Berger R, Larios CL, Marcellin L. Meta-analysis of studies on biochemical marker tests for the diagnosis of premature rupture of membranes: comparison of performance indexes. BMC Pregnancy Childbirth 2014;14:183.
9. Igbinosa I, Moore FA 3rd, Johnson C, Block JE. Comparison of rapid immunoassays for rupture of fetal membranes. BMC Pregnancy Childbirth 2017;17:128.
10. Jayaprakash TP, Wagner EC, van Schalkwyk J, Albert AYK, Hill JE, Money DM, PPRM Study Group. High diversity and variability in the vaginal microbiome in women following preterm premature rupture of membranes (PPROM): a prospective cohort study. PLoS ONE 2016;11:e0166794.
11. Danesh A, Janghorbani M, Khalatbari S. Effects of antenatal corticosteroids on maternal serum indicators of infection in women at risk for preterm delivery: a randomized trial comparing betamethasone and dexamethasone. J Res Med Sci 2012;17:911.
12. Caloone J, Rabilloud M, Boutitie F, Traverse-Glehen A, Alias-Montmayeur F, Denis L, et al. Accuracy of several maternal seric markers for predicting histological chorioamnionitis after preterm premature rupture of membranes: a prospective and multicentric study. Eur J Obstet Gynecol Reprod Med 2016;205:133–40.
13. Sabogal CP, Fonseca J, Garc_ia-Perdomo HA. Validation of diagnostic tests for histologic chorioamnionitis: systematic review and meta-analysis. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 2018;228:13–26.
14. Knight M, Nair M, Tuffnell D, Kenyon S, Shakespeare J, Brocklehurst P, et al. Saving Lives, Improving Mothers' Care - Surveillance of Maternal Deaths in the UK 2012-14 and Lessons Learned to Inform Maternity Care from the UK and Ireland Confidential Enquiries into Maternal Deaths and Morbidity 2009-14. Oxford: National Perinatal Epidemiology Unit, University of Oxford; 2016.
15. Kenyon S, Boulvain M, Neilson JP. Antibiotics for preterm rupture of membranes. Cochrane Database Syst Rev 2013;CD001058.
16. Kenyon S, Pike K, Jones DR, Brocklehurst P, Marlow N, Salt A, et al. Childhood outcomes after prescription of antibiotics to pregnant women with preterm rupture of the membranes: 7-year follow-up of the ORACLE I trial. Lancet 2008;372:1310–8.
17. Lee JH, Romero R, Kim SM, Chaemsathong P, Park CW, Park JS, et al. A new anti-microbial combination prolongs the latency period, reduces acute histologic chorioamnionitis as well as funisitis, and improves neonatal outcomes in preterm PROM. J Matern Fetal Neonatal Med 2016;29:707–20.
18. Chang KH, Kim HJ, Yu HJ, Lee J, Kim JS, Choi SJ, et al. Comparison of antibiotic regimens in preterm premature rupture of membranes: neonatal morbidity and 2-year follow-up of neurologic outcome. J Matern Fetal Neonatal Med 2017;30:2212–8.
19. Kenyon SL, Taylor DJ, Tarnow-Mordi W, for the ORACLE Collaborative Group. Broad spectrum antibiotics for preterm, prelabour rupture of fetal membranes: the ORACLE I randomized trial. Lancet 2001;357:979–88.
20. Magann EF, Haram K, Ounpraseuth S, Mortensen JH, Spencer HJ, Morrison JC. Use of corticosteroids in special circumstances: a comprehensive review. Acta Obstet Gynecol Scand 2017;96:395–409.
21. Been JV, Degraeuwe PL, Kramer BW, Zimmermann LJ. Antenatal steroids and neonatal outcome after chorioamnionitis: a metaanalysis. BJOG 2011;118:113–22.
22. Travers CP, Clark RH, Spitzer AR, Das A, Garite TJ, Carlo WA. Exposure to any antenatal corticosteroids and outcomes in preterm infants by gestational age: prospective cohort study. BMJ 2017;356:j1039.
23. Ehret DE, Edwards EM, Greenberg LT, Bernstein IM, Buzas JS, Soll RF, et al. Association of antenatal steroid exposure with survival among infants receiving postnatal life support at 22 to 25 weeks' gestation. JAMA Network Open 2018;1:e183235.
24. Doyle LW, Crowther CA, Middleton P, Marret S, Rouse D. Magnesium sulphate for women at risk of preterm birth for neuroprotection of the fetus. Cochrane Database Syst Rev 2009;CD004661.
25. Costantine MM, Weiner SJ, Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development Maternal-Fetal Medicine Units Network. Effects of antenatal exposure to magnesium sulfate on neuroprotection and mortality in preterm infants: a meta-analysis. Obstet Gynecol 2009;114:354–64.
26. Conde-Agudelo A, Romero R. Antenatal magnesium sulfate for the prevention of cerebral palsy in preterm infants less than 34 weeks of gestation: a systematic review and metaanalysis. Am J Obstet Gynecol 2009;200:595–609.
27. Jung EJ, Byun JM, Kim YN, Lee KB, Sung MS, Kim KT, et al. Antenatal magnesium sulfate for both tocolysis and fetal neuroprotection in premature rupture of the membranes before 32 weeks' gestation. J Matern Fetal Neonatal Med 2018;31:1431–41.
28. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. Magnesium Sulphate to Prevent Cerebral Palsy following Preterm Birth. Scientific Impact Paper No. 29. London: RCOG; 2011.
29. Mackeen AD, Seibel-Seamon J, Muhammad J, Baxter JK, Berghella V. Tocolytics for preterm premature rupture of membranes. Cochrane Database Syst Rev 2014;CD007062.
30. Nijman TAJ, van Vliet EOG, Naaktegeboren CA, Oude RK, de LT, Bax CJ, et al. Nifedipine versus placebo in the treatment of preterm prelabour rupture of membranes: a randomised controlled trial. Assessment of perinatal outcome by use of tocolysis in early labor – APOSTEL IV trial. Eur J Obstet Gynecol Reprod Med 2016;205:79–84.
31. Lortie E, Goffinet F, Marret S, Vayssiere C, Flamant C, Quere M, et al. Tocolysis after preterm premature rupture of membranes and neonatal outcome: a propensity-score analysis. Am J Obstet Gynecol 2017;217:212.
32. Abou El Senoun G, Dowswell T, Mousa HA. Planned home versus hospital care for preterm prelabour rupture of the membranes (PPROM) prior to 37 weeks' gestation. Cochrane Database Syst Rev 2014;CD008053.
33. Palmer L, Grabowska K, Burrows J, Rowe H, Billing E, Metcalfe A. A retrospective cohort study of hospital versus home care for pregnant women with preterm prelabour rupture of membranes. Int J Gynecol Obstet 2017;137:180–4.
34. Dussaux C, Senat MV, Bouchghoul H, Benachi A, Mandelbrot L, Kayem G. Preterm premature rupture of membranes: is home care acceptable? J Matern Fetal Neonatal Med 2018;17:2284–92.
35. Phupong V, Kulmala L. Factors associated with latency period in preterm prelabour rupture of membranes. J Matern Fetal Neonatal Med 2016;29:2650–3.
36. Mehra S, Amon E, Hopkins S, Gavard JA, Shyken J. Transvaginal cervical length and amniotic fluid index: can it predict delivery latency following preterm premature rupture of membranes? Am J Obstet Gynecol 2015;212:400.
37. Petit C, Deruelle P, Behal H, Rakza T, Balagny S, Subtil D, et al. Preterm premature rupture of membranes: which criteria contradict home care management? Acta Obstet Gynecol Scand 2018;97:1499–507.
38. Ramsey PS, Nuthalapaty FS, Lu G, Ramin S, Nuthalapaty ES, Ramin KD. Contemporary management of preterm premature rupture of membranes (PPROM): a survey of maternal-fetal medicine providers. Am J Obstet Gynecol 2004;191:1497–502.
39. Sharp GC, Stock SJ, Norman JE. Fetal assessment methods for improving neonatal and maternal outcomes in preterm prelabour rupture of membranes. Cochrane Database Syst Rev 2014;CD010209.
40. Hofmeyr GJ, Eke AC, Lawrie TA. Amnioinfusion for third trimester preterm premature rupture of membranes. Cochrane Database Syst Rev 2014;CD000942.
41. Van Teeffelen S, Pajkrt E, Willekes C, Van Kuijk SM, Mol BW. Transabdominal amnioinfusion for improving fetal outcomes after oligohydramnios secondary to preterm prelabour rupture of membranes before 26 weeks. Cochrane Database Syst Rev 2013;CD009952.
42. Stanrood CAI, Wesses I, Doornbos B, Aarnoudse JG, van den Berg PP, Schultz W, et al. Posttraumatic stress disorder following preeclampsia and PPRM: a prospective study with 15 months follow-up. Reprod Sci 2011;18:645–53.
43. Bond DM, Middleton P, Levett KM, van der Ham DP, Crowther CA, Buchanan SL, et al. Planned early birth versus expectant management for women with preterm prelabour rupture of membranes prior to 37 weeks' gestation for improving pregnancy outcome. Cochrane Database of Syst Rev 2017;CD004735.
44. Getahun D, Strickland D, Ananth CV, Fassett MJ, Sacks DA, Kirby RS, et al. Recurrence of preterm premature rupture of membranes in relation to interval between pregnancies. Am J Obstet Gynecol 2010;202:570.e1–6.
45. England MC, Benjamin A, Abenhaim HA. Increased risk of preterm premature rupture of membranes at early gestational ages among maternal cigarette smokers. Am J Perinatol 2013;30:821–6.
46. Getahun D, Ananth CV, Oyelese Y, Peltier MR, Smulian JC, Vintzileos AM. Acute and chronic respiratory diseases in pregnancy: association with spontaneous premature rupture of membranes. J Matern Fetal Neonatal Med 2007;20:669–75.
47. Medley N, Vogel JP, Care A, Alfirevic Z. Interventions during pregnancy to prevent preterm birth: an overview of Cochrane systematic reviews. Cochrane Database of Syst Revs 2018;CD012505.

Дана настанова була розроблена від імені Королівського коледжу акушерів та гінекологів:

Доктор AJ Thomson MRCOG, Paisley та рецензована: професор AL David FRCOG, University College London, London; E Lorthe, RM, PhD, Paris; M Griffiths, Bedfordshire; MA Oudijk, Amsterdam UMC, the Netherlands; S Kenyon RM, MA, PhD, University of Birmingham, Birmingham; Miss S Jha MD, FRCOG, Sheffield Teaching Hospitals NHS Foundation Trust, Sheffield; A Pickersgill FRCOG, Manchester University NHS Foundation Trust, Manchester; L Thomas, RCOG, Epsom; Professor JE Norman, University of Edinburgh, Edinburgh; M Costantine, MD, The University of Texas Medical Branch, Houston, TX, USA; V Phupong FRCOG, Chulalongkorn University, Bangkok; Dr NA Khan, Al Qassimiya Women's and Child Hospital, Sharjah, United Arab Emirates; UK National Screening Committee Evidence Team; G Kumar FRCOG, Wrexham Maelor Hospital, Wrexham; D Fraser FRCOG, Norfolk and Norwich University Hospitals NHS Foundation Trust, Norwich; S Roy MA MRCS MRCP, Cambridge University Hospitals NHSFT, Cambridge; Little Heartbeats; H Eadon, BPharm MSc MRPharmS, National Guideline Alliance, London; Harris Wellbeing Preterm Birth Centre; J Girling, Chelsea and Westminster Hospital NHS Foundation Trust, London; EF Magann FACOG, University of Arkansas for Medical Sciences, Little Rock, AR, USA; Birth Trauma Association; PS Yeh MRCOG, London North West University Healthcare NHS Trust, London; RCOG Women's Network; професор DOC Anumba, MBBS FWACS FRCOG MD LL.M (Medical Law), The University of Sheffield, Sheffield; L Chappell, King's College London, London; H Mactier, Honorary Secretary of the British Association of Perinatal Medicine, Glasgow.

Провідні рецензенти Комітету: доктор B Kumar FRCOG, Wrexham та доктор B Magowan FRCOG, Melrose

Голова Комітету (Guidelines Committee): доктор MA Ledingham FRCOG, Glasgow¹; доктор B Magowan FRCOG, Melrose¹; та доктор AM Thomson MRCOG, Paisley².

Примітки: ¹ – співголова з червня 2018; ² – до травня 2018.

Усі розробники настанови RCOG мають надати заяви про будь-який конфлікт інтересів. Заява, що підсумовує будь-який конфлікт інтересів для даної настанови, доступна за посиланням: <https://www.rcog.org.uk/en/guidelines-researchservices/guidelines/gtg73/>

Настанова буде переглянута для оновлення через 3 роки після публікації з проміжним оцінюванням необхідності оновлення через 2 роки після публікації.

ВІДМОВА ВІД ВІДПОВІДАЛЬНОСТІ

Королівський коледж акушерів та гінекологів розробляє настанови з навчальною метою для застосування у належній клінічній практиці. Вони представляють визнані методи та заходи клінічної діяльності, які базуються на опублікованих доказових даних, на розгляд акушерів і гінекологів та інших відповідних медичних працівників. Кінцеве рішення щодо конкретного клінічного ведення або плану лікування повинен приймати лікар або інша особа, яка займається пацієнтом, з урахуванням клінічних даних,

представлених пацієнтом, та наявних доступних варіантів (способів) діагностики та лікування.

Це означає, що настанови Королівського коледжу акушерів та гінекологів на відміну від протоколів чи настанов, які видані роботодавцями, не мають вказівок та інструкцій, що визначають єдиний курс ведення пацієнтів. Відхилення від локальних протоколів чи інструкцій повинні бути повністю задокументовані у медичній карті пацієнта під час прийняття відповідного рішення.

Скринінг і тактика тяжких менструальних кровотеч у підлітків із дефектами у системі гемостазу

Дана концепція експертів була розроблена Комітетом з Охорони здоров'я підлітків Американського коледжу акушерів та гінекологів у співпраці з членами комітету Oluyemi Adeyemi-Fowode, MD та Judith Simms-Cendan, MD.

Погляд комітету експертів Американського коледжу акушерів та гінекологів
Номер 785. – Комітет з Охорони здоров'я підлітків

Адаптовано Л.В. Пахаренко

Тяжка менструальна кровотеча – це надмірна втрата крові під час менструації, яка впливає на фізичну, соціальну, емоційну чи матеріальну сторону якості життя жінки. У разі підозри на наявність дефектів у системі гемостазу акушери-гінекологи повинні узгоджено співпрацювати з гематологом для проведення лабораторного обстеження та визначення медичної тактики ведення пацієнта. Обстеження дівчаток-підлітків із тяжкими менструальними кровотечами повинно включати оцінювання ступеня анемії, яка виникла на тлі крововтрати, а також визначення рівня феритину у сироватці крові, наявності ендокринних розладів, які спричиняють ановуляцію, та наявності дефектів у системі гемостазу. До фізичного обстеження пацієнта з гострою тяжкою менструальною кровотечею повинно входити оцінювання стабільності показників гемодинаміки, включаючи вимірювання ортостатичного артеріального тиску та пульсу. До першої лінії тактики ведення гострої кровотечі у підлітків належить медикаментозне лікування; хірургічне втручання повинно бути застосовано тільки у випадках відсутності відповіді на медикаментозну терапію. Антифібринолітики, такі, як транексамова кислота або амінокапронова кислота, у пероральній та внутрішньовенній формі можуть бути призначені для спинення кровотечі. Застосування немедикаментозних заходів слід розглядати за відсутності відповіді на медикаментозну терапію, якщо пацієнт клінічно нестабільний, незважаючи на проведення початкових заходів, або коли наявність тяжкої кровотечі вимагає подальшого дослідження, наприклад, обстеження під наркозом. Після корекції гострої менструальної кровотечі слід призначити підтримувальну гормональну терапію, до якої належать комбіновані гормональні контрацептиви, пероральні та ін'єкційні прогестини і внутрішньоматкові засоби, що вивільняють левоноргестрел.

Акушери-гінекологи можуть надавати важливі рекомендації дівчатам у період до та після менархе та їхнім родинам щодо питань, пов'язаних із менструацією, і повинні консультувати всіх пацієнтів-підлітків із дефектами у системі гемостазу щодо безпечного використання ліків та хірургічних втручань у майбутньому.

Рекомендації та висновки

Американський коледж акушерів та гінекологів надає наступні рекомендації та висновки, які стосуються наявності дефектів у системі гемостазу у підлітків:

- Тяжка менструальна кровотеча у період менархе та у підлітковому віці може бути важливим індикатором захворювання, пов'язаного з дефектами у системі гемостазу.
- При підозрі на наявність дефектів у системі гемостазу акушери-гінекологи повинні узгоджено співпрацювати з гематологом для проведення лабораторного обстеження та визначення медичної тактики ведення пацієнта.
- Під час аналізу історії хвороби важливо визначити фактори ризику виникнення дефектів у системі гемостазу, а також медичні обставини, які могли б змінити тактику ведення пацієнта.
- До фізичного обстеження пацієнта з гострою тяжкою менструальною кровотечею повинно входити оцінювання стабільності показників гемодинаміки, включаючи вимірювання ортостатичного артеріального тиску та пульсу.
- У дівчаток-підлітків із тяжкою менструальною кровотечею огляд у дзеркалах, як правило, проводити не потрібно.
- Обстеження дівчаток-підлітків із тяжкими менструальними кровотечами повинно включати оцінювання ступеня анемії, яка виникла на тлі крововтрати, а також визначення рівня феритину у сироватці крові, наявності ендокринних розладів, які спричиняють ановуляцію, та оцінювання наявності дефектів у системі гемостазу.
- Не слід рутинно проводити ультразвуграфію виключно у якості обстеження при тяжких менструальних кровотечах у підлітків; однак вона може бути застосована у пацієнтів, які не відповідають на початкове лікування.
- До першої лінії тактики ведення гострої кровотечі у підлітків належить медикаментозне лікування; хірургічне втру-

чання повинно бути застосовано тільки у випадках відсутності відповіді на медикаментозну терапію.

- Підлітків із нестабільними гемодинамічними показниками або з активною тяжкою кровотечею слід госпіталізувати для проведення лікування.
- За відсутності протипоказань до естрогену гормональна терапія гострих тяжких менструальних кровотеч може включати внутрішньовенне застосування кон'югованого естрогену кожні 4–6 годин; у якості альтернативи можна використовувати монофазні комбіновані оральні контрацептиви (КОК), у складі яких є етинілестрадіол у дозі 30–50 мкг, кожні 6–8 годин до спинення кровотечі.
- Антифібринолітики, такі, як транексамова кислота або амінокапронова кислота, у пероральній та внутрішньовенній формі можуть бути призначені для спинення кровотечі.
- Після корекції гострої менструальної кровотечі слід призначити підтримувальну гормональну терапію, до якої належать комбіновані гормональні контрацептиви, пероральні та ін'єкційні прогестини і внутрішньоматкові засоби, що вивільняють левоноргестрел (ЛНГ-ВМС).
- Замісна терапія препаратами заліза повинна бути призначена всім жінкам у репродуктивному віці з анемією, яка виникла на тлі кровотеч.
- Застосування немедикаментозних заходів слід розглядати за відсутності відповіді на медикаментозну терапію, якщо пацієнт клінічно нестабільний, незважаючи на проведення початкових заходів, або коли наявність тяжкої кровотечі вимагає подальшого дослідження, наприклад обстеження під наркозом.
- Акушери-гінекологи можуть надавати важливі рекомендації дівчатам у період до та після менархе та їхнім родинам щодо питань, пов'язаних із менструацією, і повинні консультувати всіх пацієнтів-підлітків із дефектами у системі ге-

**Найбільш поширені захворювання, пов'язані з дефектами у системі гемостазу,
серед підлітків із тяжкими менструальними кровотечами**

| Захворювання, пов'язані з дефектами у системі гемостазу | Патогенетичні зміни | Рекомендоване лабораторне обстеження |
|--------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <i>Розлади функції тромбоцитів (порушення адгезії, агрегації або секреції тромбоцитів)</i> | | |
| Хвороба фон Віллебрандта | | |
| Тип 1 | Кількісний дефіцит ФВ, аутосомний домінуючий тип успадкування | АЧТЧ, антиген фактора фон Віллебрандта, активність фактора фон Віллебрандта, кофактор ристоцетину ФВ, рівень фактора VIII |
| Тип 2 (декілька підтипів) | Якісний дефект активності ФВ при адгезії тромбоцитів або зв'язувального фактора VIII, найчастіше аутосомно-домінуючий тип успадкування | |
| Тип 3 | Відсутність ФВ, аутосомно-рецесивний тип успадкування | |
| Тромбастенія Гланцмана | Аномалії глікопротеїнів IIb або IIIa мембрани тромбоцитів (GPIIb / IIIa), які опосередковують зв'язування з фібриногеном, що призводить до зменшення агрегації тромбоцитів або зниження згортання | Дослідження агрегації тромбоцитів |
| Синдром Бернарда–Сулье | Спадковий дефіцит глікопротеїнового комплексу Ib-IX тромбоцитарної мембрани, що спричиняє порушення адгезії тромбоцитів до субендотеліального матриксу | Дослідження агрегації тромбоцитів |
| Дефекти пула зберігання δ-гранул | Порушення секреції тромбоцитів через дефекти факторів активації тромбоцитів | Дослідження агрегації та секреції тромбоцитів |
| | <i>Інші розлади</i> | |
| Недостатність факторів згортання крові | Особи з дефіцитом будь-якого основного фактора згортання, недостатністю фактора VIII (гемофілія А) та дефіцитом фактора IX (гемофілія В) є симптоматичними носіями внаслідок спадкування через Х-хромосому, але ці розлади можуть виникати через інактивацію Х-хромосоми, що несе нормальний ген | Ізольоване подовження ПЧ визначає дефіцит фактора VII; Ізольоване подовження АЧТЧ визначає недостатність факторів VIII, IX, XII; Поеднання подовження ПЧ або АЧТЧ визначає дефіцит факторів II, V, X та фібриногену |
| Тромбоцитопенія | Низька кількість тромбоцитів. Може бути пов'язана з ідіопатичною тромбоцитопенією або імуніопосередкованою тромбоцитопенією пурпурою | Кількість тромбоцитів |
| Розлади фібринолізу | Дисфібриногенемія або дефіцит плазміногену | Фібриноген або тромбіновий час |

Примітка. АЧТЧ – активований частковий тромбопластиновий час; ПЧ – протромбіновий час; ФВ – фактор фон Віллебрандта.

мостазу щодо безпечного використання ліків та хірургічних втручань у майбутньому.

- Підліткам, у яких діагностовано дефекти у системі гемостазу, слід нагадати, що препарати, які запобігають адгезії тромбоцитів, такі, як ацетилсаліцилова кислота або нестероїдні протизапальні препарати, слід застосовувати лише за рекомендацією гематолога.

- У підлітків із діагностованим дефектом у системі гемостазу слід визначити разом з гематологом та анестезіологом передопераційну хірургічну оцінку, вибір гемостатичних засобів для контролю внутрішньоопераційної втрати крові та потребу у препаратах крові.

Введення

Хоча у підлітковому віці менструації можуть бути нерегулярними внаслідок ановуляції та незрілості гіпоталамо-гіпофізарно-яєчникової системи, менструальні цикли зазвичай

виникають кожні 21–45 днів і менструації тривають 7 днів або менше. *Тяжка менструальна кровотеча* – це надмірна втрата крові під час менструації, яка впливає на фізичну, соціальну, емоційну чи матеріальну сторону якості життя жінки. Вона може виникати самостійно або у поєднанні з іншими симптомами [1]. Тяжкі менструальні кровотечі слід класифікувати за системою PALM – COEIN:

- Polyp (поліп),
- Adenomyosis (аденоміоз),
- Leiomyoma (лейоміома),
- Malignancy and hyperplasia (злоякісні пухлини та гіперплазія),
- Coagulopathy (коагулопатія),
- Ovulatory dysfunction (овуляторна дисфункція),
- Endometrial (патологія ендометрія),
- Iatrogenic (ятрогенні причини),
- Not otherwise (некласифіковані) чинники [2].

Блок 1

Скринінг виявлення підлітків із тяжкими менструальними кровотечами для тестування та оцінювання наявності захворювання, пов'язаного з дефектом у системі гемостазу, яке призвело до кровотечі*

1. Скільки днів зазвичай тривали у Вас менструації з моменту початку кровотечі до повного її припинення?
 - i. Менше 7 днів
 - ii. Більше або дорівнює 7 дням
 - iii. Не знаю
2. Як часто Ви спостерігали надмірні кров'яністі виділення під час менструації?
 - i. Ніколи, рідко або під час деяких менструацій
 - ii. Кожну менструацію або під час більшості менструацій
 - iii. Не знаю
3. Під час менструації у вас коли-небудь виникала кровотеча, при якій через 2 години або менше виділення проходили через тампон або прокладку?
 - i. Ніколи, рідко або під час деяких менструацій
 - ii. Кожну менструацію або під час більшості менструацій
 - iii. Не знаю
4. Ви коли-небудь отримували лікування з приводу анемії?
 - i. Ні
 - ii. Так
 - iii. Не знаю
5. У кого-небудь у Вашій родині були діагновані дефекти у системі гемостазу?
 - i. Ні
 - ii. Так
 - iii. Не знаю
6. У Вас коли-небудь видаляли зуб або проводили стоматологічну операцію?
 - i. Ні (якщо ні, перейдіть до запитання 7)
 - ii. Так
 - iii. Не знаю
- 6а. Чи була у Вас кровотеча після видалення зуба або стоматологічної операції?
 - i. Ні
 - ii. Так
 - iii. Не знаю
7. Чи були у Вас хірургічні втручання, окрім стоматологічних операцій?
 - i. Ні (якщо ні, перейдіть до питання 8)
 - ii. Так
 - iii. Не знаю
- 7а. Чи була у Вас кровотеча після операції?
 - i. Ні
 - ii. Так
 - iii. Не знаю
8. Ви були вагітні?
 - i. Ні
 - ii. Так
 - iii. Не знаю
- 8а. Чи була у Вас кровотеча, пов'язана з пологами або після мимовільного викидня?
 - i. Ні
 - ii. Так
 - iii. Не знаю

Як користуватись інструментом скринінгу

Позитивним результатом скринінгу вважається наявність 1 з наступних 4 критеріїв:

1. Тривалість менструацій більше або дорівнює 7 днів та жінка повідомляла або про надмірні кров'яністі виділення або протікання виділень через тампон або прокладку протягом 2 годин або менше під час більшості менструацій;

2. Лікування анемії в анамнезі;
3. Обтяжений сімейний анамнез наявністю захворювання, пов'язаного з дефектами у системі гемостазу; або
4. Наявність в анамнезі надмірної кровотечі при видаленні зуба, пологах або викидні або при хірургічному втручанні.

Адаптовано з Philipp CS, Faiz A, Dowling NF, Beckman M, Owens S, Ayers C, et al. Development of a screening tool for identifying women with menorrhagia for hemostatic evaluation. *Am J Obstet Gynecol* 2008;198:163.e1–8; Philipp CS, Faiz A, Heit JA, Kouides PA, Lukes A, Stein SF, et al. Evaluation of a screening tool for bleeding disorders in a US multisite cohort of women with menorrhagia. *Am J Obstet Gynecol* 2011;204:209.e1–7.

У підлітків причини структурного характеру тяжких менструальних кровотеч зустрічаються рідше; дефекти у системі гемостазу як причина тяжкої менструальної кровотечі у дівчат-підлітків поступаються місцем лише ановуляції. Тяжка менструальна кровотеча у період менархе та у підлітковому віці може бути важливим індикатором захворювання, пов'язаного з дефектами в системі гемостазу. Частота дефектів в системі гемостазу в загальній популяції становить приблизно 1–2%, але така патологія виявляється приблизно у 20% дівчат-підлітків із тяжкими менструальними кровотечами та у 33% дівчат-підлітків, госпіталізованих внаслідок тяжких менструальних кровотеч [3–5]. При підозрі на наявність дефектів у системі гемостазу акушери-гінекологи повинні узгоджено співпрацювати з гематологом для проведення лабораторного обстеження та визначення медичної тактики ведення пацієнта.

Найбільш поширені захворювання, пов'язані з дефектами у системі гемостазу у підлітків

Найбільш поширеними захворюваннями, які пов'язані з дефектами у системі гемостазу, серед дівчат-підлітків із тяжкими менструальними кровотечами є хвороба фон Віллебранда, дефекти функції тромбоцитів, тромбоцитопенія та недостатність факторів згортання крові. Тромбоцитопенія може бути вродженою або набутою; тяжкі кровотечі під час менструації можуть бути основним симптомом імунної тромбоцитопенічної пурпури або тромботичної тромбоцитопенічної пурпури [6]. У табл. 1 наведені найбільш поширені хвороби, пов'язані з дефектами у системі гемостазу, серед підлітків із тяжкими менструальними кровотечами.

Клінічні симптоми та ознаки

Приблизно половина дівчат-підлітків із дефектами у системі гемостазу мають тяжку менструальну кровотечу під час менархе; у інших підлітків тяжка менструальна кровотеча може не виникнути, поки цикли не стануть овуляторними [7]. Серед дівчат-підлітків та жінок зі спадковими захворюваннями, пов'язаними з дефектами у системі гемостазу, 75–80% осіб повідомляють про тяжкі кровотечі під час менструацій як про найбільш поширений клінічний прояв свого захворювання [8, 9]. Хоча класично регулярні тяжкі менструації пов'язані з дефектами у системі гемостазу, у дівчаток-підлітків тривалі менструації або нерегулярні менструації можуть виникати на тлі ановуляції, накладеної на дефекти у системі гемостазу. 70% дітей та підлітків із дефектами у системі гемостазу повідомляють про проходження згустків та кровотечі через одяг та простиралла [10].

Рецидив крововиливу у жовте тіло з розривом або без нього або виникнення гемоперитонеуму під час овуляції також можуть бути гінекологічними ознаками дефектів у системі гемостазу [3]. Анемія, що виникає внаслідок кровотечі, може зумовлювати супутні симптоми, такі, як головний біль та втома. Низькі запаси заліза у підлітків із тяжкими менструальними кровотечами, про що свідчить низький рівень феритину навіть без анемії, пов'язані із втомою та зниженням

пізнавальної здатності, що особливо впливає на вербальне навчання та пам'ять [11–13]. У підлітків із тяжкою кровотечею може бути зниження відвідування та успішності у школі, зниження участі у спортивних змаганнях та можуть з'являтися симптоми пригніченого настрою або тривожності [4].

Обстеження та діагностика

Обстеження підлітка з дефектами у системі гемостазу включає ретельний збір анамнезу захворювання та проведення фізичного огляду, а також відповідних лабораторних та інструментальних обстежень. Акушер-гінеколог повинен знати про фактори ризику та супутні захворювання, які пов'язані з дефектами у системі гемостазу.

Історія хвороби

Під час аналізу історії хвороби важливо визначити фактори ризику виникнення дефектів у системі гемостазу, а також медичні умови, які могли б змінити тактику ведення пацієнта. Дивіться блок 1 щодо рекомендованого скринінгу визначення пацієнтів-підлітків із важкими менструальними кровотечами. Підлітки, які відповідають критеріям, описаним у блоці 1, повинні пройти лабораторне обстеження на виявлення дефектів у системі гемостазу. Підлітки можуть бути нездатні точно описати менструальні кровотечі, тому можна за допомогою запитань про кількість використаних прокладок або тампонів та наявності кровотечі через засоби гігієни, які забруднюють одяг та простирадла, звернутись до батьків або опікуна. У підлітків із діагностованими дефектами у системі гемостазу графічна діаграма оцінювання кількості крові (мал. 1) може допомогти оцінити результати лікування, хоча вона не може бути предиктором дефектів у системі гемостазу [14]. Якщо пацієнт використовує мобільний додаток для створення графіку свого менструального циклу, перегляд цих даних може бути корисним.

Кожна жінка заповнює на діаграмі кількість прокладок або тампонів, якими вона користується щодня та зазначає, до якої міри вони забруднені кров'ю відповідно до трьох альтернативних картинок на схемі. Обрахунок проводиться шляхом множення кількості прокладок та тампонів на коефіцієнт 1 для слабо забруднених предметів, коефіцієнт 5 – для предметів середнього забруднення, 10 – для повністю змочених тампонів і 20 – для повністю просочених прокладок. (Джерело: Hald K, Lieng M. Assessment of periodic blood loss: interindividual and intraindividual variations of pictorial blood loss assessment chart registrations. J Minim Invasive Gynecol 2014; 21: 662–8.)

Фізичне обстеження

До фізичного обстеження пацієнта з гострою тяжкою менструальною кровотечею повинно входити оцінювання стабільності показників гемодинаміки, включаючи вимірювання ортостатичного артеріального тиску та пульсу. До шкірних симптомів анемії та дефектів у системі гемостазу належать блідість та наявність синців та петехій. Необхідно провести обстеження черевної порожнини, щоб оцінити наявність розходження м'язів, гепатоспленомегалії або утворів. Якщо у пацієнта є вагінальна кровотеча, переконайтесь, що це відповідає рівню статевого дозрівання (шкала статевого дозрівання, стадія Таннера III та більше), а не виникло у результаті інших причин (наприклад травма). У дівчаток-підлітків із тяжкою менструальною кровотечею огляд у дзеркала, як правило, проводити не потрібно [4].

Лабораторне обстеження

Обстеження дівчаток-підлітків із важкими менструальними кровотечами повинно включати оцінювання ступеня анемії, яка виникла на тлі крововтрати, а також визначення

| ПРОКЛАДКИ | ДЕНЬ | | | | | | | |
|-----------------------------------------------------------------------------------|------|---|---|---|---|---|---|---|
| | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 |
|  | | | | | | | | |
|  | | | | | | | | |
|  | | | | | | | | |
| ТАМПОНИ | ДЕНЬ | | | | | | | |
| | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 |
|  | | | | | | | | |
|  | | | | | | | | |
|  | | | | | | | | |

Мал. 1. Діаграма оцінювання крововтрати

рівня феритину у сироватці крові, наявності ендокринних розладів, які спричиняють ановуляцію, та наявності дефектів у системі гемостазу. На мал. 2 надано рекомендації щодо обстеження, у табл. 1 – рекомендації стосовно лабораторних досліджень, необхідних для діагностики певних дефектів у системі гемостазу. При гострій тяжкій менструальній кровотечі у пацієнтки з нестабільними гемодинамічними показниками слід визначити групу крові та перевірити сумісність крові донора та пацієнта перед її переливанням.

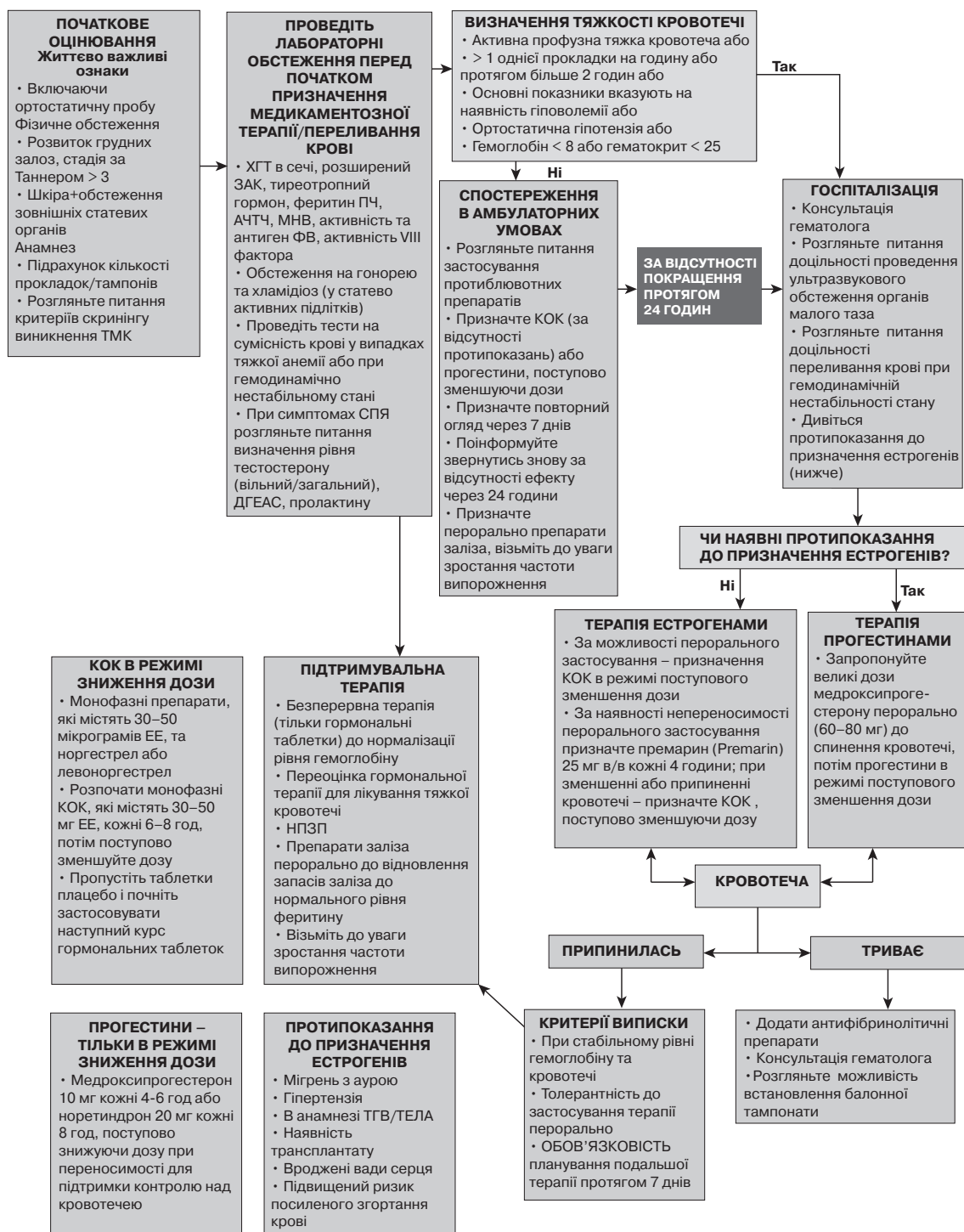
Молодим жінкам із тяжкою менструальною кровотечею слід рутинно визначати рівень феритину у сироватці крові [13, 15]. Хоча низький рівень феритину завжди свідчить про незначні запаси заліза, нормальний або високий рівень феритину не виключає наявності залізодефіцитної анемії, ураховуючи те, що рівень феритину може бути підвищений при запальних станах [16]. Крім того, акушери-гінекологи повинні дотримуватися клінічних настанов щодо обстеження на інфекції, що передаються статевим шляхом, ураховуючи вік пацієнта та фактори ризику [17].

Рекомендації щодо доцільності застосування візуальних методів дослідження

Патологія структурного характеру рідко є причиною гострої аномальної маткової кровотечі (АМК) у підлітків, тому використання інструментальних методів візуальної діагностики у цій віковій групі може не бути корисним для діагностики [18]. Не слід рутинно проводити ультрасонографію виключно у якості обстеження при тяжких менструальних кровотечах у підлітків; однак вона може бути застосована у пацієнтів, які не відповідають на початкове лікування (мал. 2). Рішення про проведення інструментального візуального обстеження має ґрунтуватись на клінічній думці акушера-гінеколога або іншого лікаря з надання гінекологічної допомоги та, за необхідності, у пацієнтів підліткового віку проведення трансабдомінальної ультрасонографії може бути більш доцільним, ніж застосування трансагінальної ультрасонографії [2, 19].

Невідкладна допомога

До першої лінії тактики ведення гострої кровотечі у підлітків належать медикаментозне лікування; хірургічне втручання повинно бути застосовано тільки у випадках відсутності відповіді на медикаментозну терапію. Вибір способу надання невідкладної допомоги залежить від стабільності клініч-



Примітки: АЧТЧ – активований частковий тромбопластиновий час; ДГЕАС – дегидроепіандростерону сульфат; ЕЕ – етинілестрадіол; ЗАК – загальний аналіз крові; КОК – комбіновані оральні контрацептиви; МНВ – міжнародне відношення; НПЗП – нестероїдні протизапальні препарати; ПЧ – протромбіновий час; СПЯ – синдром полікістозних яєчників; ТГВ – тромбоз глибоких вен; ТЕЛА – тромбоемболія легеневої артерії; ТМК – тяжка менструальна кровотеча; ФВ – фактор фон Віллебранда; ХГТ – хоріонічний гонадотролін.

Мал. 2. Підходи до обстеження і тактики ведення

(Адаптовано з Ely JW, Kennedy CM, Clark EC, Bowdler NC. Abnormal uterine bleeding: a management algorithm.

J Am Board Fam Med 2006;19:590–602.)

ного стану пацієнта, загальної гостроти хвороби, підозри на можливу причину кровотечі та основних захворювань. Підлітків із нестабільними гемодинамічними показниками або з активною тяжкою кровотечею слід госпіталізувати для проведення лікування. Необхідно розпочати введення значної

кількості кристалоїдів, гормональну терапію та введення препаратів заліза. На мал. 2 наданий алгоритм обстеження і тактики ведення. У погляді комітету експертів Американського коледжу акушерів та гінекологів № 557 «Тактика ведення гострої анормальної маткової кровотечі у невагітних жінок у

Схеми лікування гострих тяжких менструальних кровотеч *

| Препарат | Рекомендована доза | Схема |
|--------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------|
| Кон'югований кінський естроген [†] | 25 мг внутрішньовенно | Кожні 4–6 годин протягом 24 годин |
| Комбіновані оральні контрацептиви ^{‡ §} | Монофазні комбіновані оральні контрацептиви, які містять 30–50 мкг етинілестрадіолу | Кожні 6–8 годин до спинення кровотечі |
| Медоксипрогестерону ацетат ¹ | 20 мг перорально | Три рази на добу протягом 7 днів |
| Транексамова кислота [‡] | 1,3 г перорально # або 10 мг/кг внутрішньовенно (максимально 600 мг/доза) | Три рази на добу протягом 5 днів (кожні 8 годин) |

Примітки:

* – Маркування, зроблене Американським управлінням харчовими продуктами та лікарськими препаратами (The U.S. Food and Drug Administration), містить вичерпний перелік протипоказань для кожного з цих методів лікування. При лікуванні жінок із гострими аномальними матковими кровотечами лікарі часто повинні зважувати відносні ризики лікування з ризиком продовження кровотечі, урахувавши особливості історії хвороби та фактори ризику. Такі рішення повинні прийматись у кожному конкретному випадку лікуючим лікарем. Для отримання додаткової інформації дивіться також перелік Центрів контролю та профілактики захворювань у США (the Centers for Disease Control and Prevention's U.S. Medical Eligibility Criteria for Contraceptive Use) за посиланням <https://www.cdc.gov/reproductivehealth/contraception/mmwr/mec/>.

[†] – DeVore GR, Owens O, Kase N. Use of intravenous Premarin in the treatment of dysfunctional uterine bleeding—a double-blind randomized control study. *Obstet Gynecol* 1982;59:285–91.

[‡] – James AH, Kouides PA, Abdul-Kadir R, Dietrich JE, Edlund M, Federici AB, et al. Evaluation and management of acute menorrhagia in women with and without underlying bleeding disorders: consensus from an international expert panel. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2011;158:124–34.

[§] – Інші форми комбінованих оральних контрацептивів, дози та схеми також можуть бути ефективними.

^{||} – Munro MG, Mainor N, Basu R, Brisinger M, Barreda L. Oral medroxyprogesterone acetate and combination oral contraceptives for acute uterine bleeding: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol* 2006;108:924–9.

¹ – Інші прогестини (такі, як норетиндрону ацетат), дози та схеми також можуть бути ефективними.

– Інші дози та схеми також можуть бути ефективними.

репродуктивному віці» надано рекомендації щодо тактики ведення підлітків після менархе.

Гормональна терапія

Більшість дівчат виросли на 95% свого зросту до початку періоду менархе, тому занепокоєння щодо використання естрогену та закриття епіфізарних зон не повинно перешкоджати застосуванню гормонального лікування при тяжких менструальних кровотечах [3]. У табл. 2 наведені медикamentозні та гормональні методи лікування гострих тяжких менструальних кровотеч. За відсутності протипоказань до естрогену гормональна терапія гострих тяжких менструальних кровотеч може включати внутрішньовенне застосування кон'югованого естрогену кожні 4–6 годин; у якості альтернативи можна використовувати монофазні комбіновані оральні контрацептиви (КОК), які містять етинілестрадіол у дозі 30–50 мкг, кожні 6–8 годин до спинення кровотечі. Після спинення кровотечі (як правило, протягом 24–48 годин) слід розпочати схему поступового зменшення дози КОК. Якщо кровотеча не спинилась або не відзначено значного покращення стану протягом 24–48 годин, слід негайно проконсультуватись з гематологом, якщо до нього не звертались раніше. Схеми поступового зниження дози різняться, а дози комбінованих ОК слід підтримувати на рівні, необхідному для запобігання кровотечі, поки не підвищиться рівень гемоглобіну до значення, яке є достатнім для пацієнта, щоб перенести потенційно тяжку кровотечу відміни. Високі дози естрогенів у формі внутрішньовенних кон'югованих естрогенів або комбінованих ОК, які призначаються у режимі поступового зниження дози, часто спричиняють нудоту та блювання, яке може посилитись на тлі пероральної терапії препаратами заліза. Отже, слід також призначати протиблювотні засоби.

У дівчаток та підлітків із кровотечами на тлі дефектів у системі гемостазу постійне використання комбінованих ОК може бути оптимальним. Терапія тільки прогестероном ефективна для спинення кровотечі дівчатам та підліткам, яким естрогени протипоказані або які їх не переносять. Можна застосовувати перорально медоксипрогестерон 10–20 мг кожні 6–12 годин або норетиндрону ацетат 5–10 мг кожні

6 годин. Депо медоксипрогестерону ацетату не є терапією першої лінії через труднощі у дозуванні або наявності побічних ефектів у разі припинення його застосування.

Негормональне лікування

Антифібринолітики, такі, як транексамова кислота або амінокапронова кислота у пероральній та внутрішньовенній формі, можуть бути призначені для спинення кровотечі. В інструкції транексамової кислоти зазначено, що одночасне її застосування з ОК є протипоказанням внаслідок теоретичного ризику виникнення тромбозу [20]. Естрогени впливають на гемостаз за рахунок підвищення рівня факторів згортання (VII, VIII, X, фібриноген) та плазміногену, зниження рівня антитромбіну III та протеїну S, а також зміни стійкості до активованого білка C. Транексамова кислота пригнічує фібриноліз. Хоча теоретично існує ризик виникнення тромбозу, можливе одночасне застосування транексамової кислоти та ОК при нерезультативності монотерапії; огляд наявної літератури не встановив підвищеного ризику венозної тромбоемболії за таких умов, хоча дослідження є дуже обмеженими [21, 22]. Це є важливим варіантом лікування для контролю кровотечі в цій популяції та розумною тактикою, коли інші способи не дають результату.

Значення переливання крові

Оскільки більшість підлітків з дефектами в системі гемостазу, у яких спостерігаються тяжкі менструальні кровотечі, є практично здоровими з боку інших органів та систем, тому часто є можливість уникнути переливання крові; як виняток – пацієнти з нестабільними показниками гемодинаміки або з вираженими симптомами анемії (наприклад, тахікардія, летаргія, синкопальний стан внаслідок тахіпноє). Загалом підлітки швидко відповідають на гормональне лікування та терапію препаратами заліза і переносять анемію краще, ніж дорослі пацієнти. Теоретично уникнення впливу антигенів еритроцитів може знизити ризик виникнення гемолітичної хвороби новонародженого при майбутній вагітності. Клінічні настанови, які висвітлюють питання переливання крові, розроблені Східною асоціацією хірургії травм (Eastern

Association for Surgery of Trauma), Американським коледжем медицини критичних станів (American College of Critical Care Medicine) та Товариством медицини критичної допомоги (Society of Critical Care Medicine), що прихильниками дотримання суворих показань до переливання еритроцитів та проведення трансфузії при рівні гемоглобіну 7 г/дл або менше, щоб запобігти ускладненням, які можуть виникнути при алогенних переливаннях [23].

Дослідження, які вивчали обмеження переливання компонентів крові у критично хворих дітей, а також Кокранівський огляд 2016 року, не показали збільшення побічних ефектів при застосуванні такої тактики [24, 25]. На думку експертів, якщо переливання крові є необхідним за медичними показаннями, то, беручи до уваги гемодинамічний стан пацієнта, потрібно надати перевагу переливанню одного флакону еритроцитів з подальшою переоцінкою гемодинамічного стану, ніж тактиці, яка історично складалась і полягає в автоматичному переливанні двох флаконів препаратів крові. З іншого боку, здорові підлітки можуть добре переносити рівень гемоглобіну менше 7 г/дл, а рішення про переливання крові повинно ґрунтуватися на оцінці гемодинамічних показників та наявності активної кровотечі, а не лише на рівні гемоглобіну. Також важливим є розпочинати терапію препаратами заліза, оскільки залізо еритроцитів, які переливаються, не одразу є доступним для еритропоезу [16]. Якщо пероральне вживання ліків при виписці є неприйнятним для пацієнта, можна розглянути питання внутрішньовенного введення препаратів заліза під час госпіталізації. Також може бути корисною консультація гематолога.

Немедикаментозні заходи

Хірургічні втручання у підлітків зазвичай належать до лікування другої лінії, враховуючи бажання у майбутньому завагітніти. Застосування немедикаментозних заходів слід розглядати за відсутності відповіді на медикаментозну терапію, якщо пацієнт клінічно нестабільний, незважаючи на проведення початкових заходів, або коли наявність тяжкої кровотечі вимагає подальшого дослідження, наприклад обстеження під наркозом. При цьому застосування ультрасонографії може бути корисним. У випадках, коли потовщення ендометрія свідчить про наявність згустку або децидуальних змін, акушер-гінеколог може розглянути можливість застосування кюретажу порожнини матки з аспіраційним метою. Абляція ендометрія, емболізація маткових артерій та гістеректомія є інвазивними методами, які можуть призвести до безплідності, і вони не повинні бути застосовані у пацієнтів підліткового віку, якщо при цьому немає абсолютної необхідності, наприклад, при станах, які загрожують життю. До хірургічних втручань, які дозволяють зберегти фертильність, належать внутрішньоматкова балонна тампонада та евакуація вмісту за допомогою вакуум-аспірації або аспіраційного кюретажу (механічний або ручний способи).

Внутрішньоматковий балон

Встановлення внутрішньоматкового балону є ефективною, дешевою та легко доступною для виконання маніпуляцією, яка не потребує спеціальної підготовки та може допомогти уникнути подальших інвазивних втручань. Більшість досліджень стосувались використання внутрішньоматкових балонів у жінок із післяпологовими кровотечами та свідчать про зменшення кровотеч при ургентних станах [26, 27]. Внутрішньоматкові балони, призначені для лікування дорослих жінок при акушерських станах, не мають відповідного розміру для пацієнтів-підлітків. Натомість можна вставити катетер Фолея у балон об'ємом 30 см³, який можна легко розмістити через шийку матки та наповнити фізіологічним розчином доти, допоки не відчутись опір міометрія [4, 28, 29].

Кількість фізіологічного розчину, необхідного для відчуття опору, є різною та залежить від розміру матки і може становити лише 10 см³.

Часто немає потреби у розширенні шийки матки перед встановленням балона, а застосування при цьому ультрасонографії може бути корисним для підтвердження правильного розміщення підліткового катетера. Балон, як правило, встановлюється на 12–24 години, поки застосовують інші медикаментозні методи лікування [29]. Можна поступово здути балон шляхом видалення 5 мл фізіологічного розчину при спинненні кровотечі або видалити його через 24 години, спостерігаючи за кровотечею. Перевагою у встановленні балона є можливість одночасного спостереження за матковою кровотечею; біля балона можна прикріпити ємність для виміру об'єму рідини, що виходить.

Не існує фахових досліджень, які спеціально аналізують використання внутрішньоматкового балона у невагітних підлітків репродуктивного віку та жінок із АМК. Процедура встановлення балона може нести значні ризики (наприклад інфікування ендометрія), і хоча не існує доказових даних щодо доцільності застосування антибіотиків, їх можна призначити на час встановлення балона. До інших ризиків належать перфорація матки та травматизація тканини ендометрія [29].

Евакуація вмісту порожнини матки

Гостре вишкрібання може призвести до додаткової крововтрати у пацієнтів з дефектами у системі гемостазу, тому його проведення слід уникати у даній категорії осіб. Проте евакуація вмісту порожнини матки за допомогою вакуум-аспірації або аспіраційного кюретажу (механічний або ручний спосіб) може бути доречним за наявності згустків або децидуального типу тканини, визначених за даними ультрасонографії. Вважається, що терапевтичним результатом від проведення розширення та вишкрібання при АМК є можливість видалення допоміжними способами структурно крихкого ендометрія, який кровоточить. Це дозволяє нормалізувати гемостаз та відновити цілісність ендометрія та нормальний процес проліферації [30]. При цьому проведення гістероскопії може бути корисним для пацієнтів із підозрою на патологію порожнини матки та у випадках необхідності взяття тканини для дослідження [2]. Крім того, при виборі такої тактики слід розглянути питання встановлення внутрішньоматкового засобу, який вивільняє левоноргестрел (ЛНГ-ВМС) як способу довготривалого лікування. Тому у випадках тяжких менструальних кровотеч пацієнтів слід поінформувати про більш високий ризик випадіння внутрішньоматкового засобу.

Лікування у довгостроковій перспективі

Після корекції гострої тяжкої менструальної кровотечі призначення підтримувальної гормональної терапії може включати комбіновані гормональні контрацептиви, пероральні та ін'єкційні прогестини та ЛНГ-ВМС. До негормонального лікування анемії належать пероральне вживання препаратів заліза та оптимізація раціону.

Системна гормональна терапія

Дівчата-підлітки з дефектами у системі гемостазу можуть потребувати призначення поєднаної гормональної та негормональної терапії для контролю тяжких менструальних кровотеч. Застосування комбінованих ОК, трансдермального пластиру для контрацепції, вагінального контрацептивного кільця та ЛНГ-ВМС засвідчило, що зазначені методи зменшують менструальну крововтрату [31]. Призначення гормональних контрацептивних засобів (таблетки, пластр або кільце) у безперервному або тривалому режимі зменшують тяжкі кровотечі відміни у підлітків із дефектами у системі гемостазу. При виборі комбінованого ОК слід надати перевагу

призначенню монофазних препаратів, що містять 30–50 мкг етинілестрадіолу, з прогестероном другого покоління у якості терапії першої лінії, оскільки вони з більшою ймовірністю стабілізують ендометрій, ніж препарати з меншими дозами. При проривній кровотечі подвоєння дози комбінованого ОК до її спинення може бути кращим варіантом запобігання кровотечам відміни у цій популяції. У деяких пацієнтів, у яких спостерігається проривна кровотеча під час вживання комбінованих ОК, що містять 30–35 мкг етинілестрадіолу, можна зменшити кровотечу шляхом безперервного застосування етинілестрадіолу у дозі 50 мкг у складі КОК.

Терапія прогестинами є ще одним з варіантів для лікування підлітків і жінок, які не переносять препарати естрогену або яким естрогени протипоказані. Норетиндрон (норетистерон) випускається у формі протизаплідних таблеток, які містять тільки прогестерон (0,35 мг на день). Його короткий період напіввиведення може призвести до кровотечі прориву та зниження ефективності контрацепції у підлітків. Норетиндрон у таблетках по 5 мг не показаний для застосування у якості протизаплідного засобу, але його можна призначати у дозах 5–15 мг щодня для пригнічення менструації. Невелика частина норетиндрону метаболізується до етинілестрадіолу, яка приблизно еквівалентна 4 мкг етинілестрадіолу на 5 мг норетиндрону [32]. Він належить до групи прогестинів, які призводять до ризику виникнення тромбозів. Може виникнути проривна кровотеча. Медроксипрогестерону ацетат підшкірно може бути призначений дівчатам та підліткам, яким внутрішньом'язові введення протипоказані через підвищений ризик виникнення внутрішньом'язової гематоми. Незважаючи на високу ефективність стосовно контрацепції, контрацептивний імплантат з етоногестрелом не рекомендується застосовувати у якості терапії першої лінії тяжких менструальних кровотеч дівчатам та підліткам із дефектами у системі гемостазу, оскільки кровотеча прориву є загальним побічним ефектом.

Внутрішньоматкові засоби

Вживання щоденно, щотижня або щомісяця лікарських препаратів може бути складним завданням для підлітків. Використання контрацептивних засобів тривалої дії зі швидким зворотним ефектом, наприклад таких, як ЛНГ-ВМС, може бути хорошим вибором для підлітків. ВМС, які містять мідь, можуть посилювати кровотечу, тому слід уникати їхнього застосування у підлітків з дефектами у системі гемостазу. Хоча на ринку наявні ЛНГ-ВМС різного розміру, вартості, з різними дозами гормонів та тривалістю використання, на сьогодні існують лише дані стосовно застосування тільки ЛНГ-ВМС з дозою 52 мг у жінок із дефектами у системі гемостазу, та відсутня інформація щодо аналогічних засобів із меншою дозою гормону. Існують сумніви щодо ефективності ВМС з меншою дозою гормону для лікування кровотечі. Доведено, що застосування ЛНГ-ВМС зменшує тяжкі менструальні кровотечі у всіх жінок та є ефективним методом лікування порівняно з іншими медикаментозними та хірургічними методами [33–37]. Хоча існують обмежені дані про ефективність застосування ЛНГ-ВМС у контролі менструальних кровотеч у дорослих жінок із тяжкими менструальними кровотечами, які виникли у результаті дефекту у системі гемостазу [38–41], дані про його застосування у підлітків із дефектами у системі гемостазу зустрічаються ще рідше. Однак наявні клінічні випадки з підлітками з дефектами у системі гемостазу, які свідчать про значне покращення стану при тяжких менструальних кровотечах після встановлення ЛНГ-ВМС [21, 42, 43].

Хоча досліджень недостатньо, застосування ЛНГ-ВМС, напевно, є ефективним методом лікування підлітків із дефектами у системі гемостазу, яке приводить до мінімальних ускладнень, має високу частоту прихильності серед хворих та

покращення стану при тяжких менструальних кровотечах та анемії. Слід звернути увагу, що використання ЛНГ-ВМС має додаткові переваги, які полягають у контрацепції з більшою ефективністю, більш тривалим часом застосування та більш високими показниками задоволеності порівняно з особами, які вживають контрацептиви короткої дії [44].

Хоча наявні побоювання, що встановлення ЛНГ-ВМС може підвищити ризик кровотечі під час її введення у підлітків із дефектами у системі гемостазу, дослідження щодо встановлення ВМС серед підлітків не свідчать про кровотечу, яка виникла як ускладнення під час розміщення засобу [21, 38–41, 45]. Однак більшість, якщо не всі, пацієнти у цих дослідженнях отримували профілактично гемостатичну терапію. Для оптимізації гемостазу до та після такої маніпуляції і для зниження потенційного ризику кровотечі рекомендується проконсультуватись з гематологом. До періопераційних гемостатичних засобів належать десмопресину ацетат та антифібринолітичні препарати (наприклад амінокапронова кислота, транексамова кислота). Наразі не існує стандартизованого протоколу для встановлення ЛНГ-ВМС у пацієнтів із дефектом у системі гемостазу. Вибір щодо місця проведення маніпуляції з встановлення ВМС – в амбулаторних умовах або в операційній – залежить від тяжкості дефекту у системі гемостазу та рішення гінеколога, прийнятого після консультації з гематологом. При виборі оптимального місця для проведення процедури з встановлення ВМС слід враховувати когнітивний стан пацієнта та здатність перенести огляд у дзеркалах.

Негормональні методи лікування анемії

Всесвітня організація охорони здоров'я визначає *анемію у дівчат 12 років та старше* як поріг гемоглобіну 12 г/дл [46]. Дефіцит заліза зазвичай визначається за концентрацією феритину у сироватці крові, яка становить нижче 15 мкг/л. У підлітків із тяжкими менструальними кровотечами існує ще більший ризик дефіциту заліза: 0,4–0,5 мг заліза втрачається на кожні 1 мл крові. Частота дефіциту заліза серед таких підлітків становить 9%, зростаючи до 15–20%, якщо враховувати дефіцит заліза без наявності анемії [16, 47].

Незважаючи на наявність побічних ефектів, існує небагато даних щодо проведення оптимального скринінгу, діагностики та лікування анемії у підлітків. Відсутність доказів, на яких базується прийняття клінічного рішення, призводить до відмінностей у практичній діяльності та недостатньо оптимальній тактиці ведення пацієнта [48, 49]. Центри контролю та профілактики захворювань (Centers for Disease Control and Prevention – CDC) і Американська академія педіатрії (American Academy of Pediatrics) рекомендують проведення щорічного скринінгу підлітків із високим ризиком дефіциту заліза; однак не узгоджено жодного тесту для діагностики дефіциту заліза [50, 51]. Американський коледж акушерів та гінекологів рекомендує за можливості проводити розгорнутий аналіз крові та визначення рівня заліза.

Терапія першої лінії залізодефіцитної анемії включає пероральне вживання препаратів заліза разом із дотриманням раціону, що забезпечує збільшення споживання заліза. CDC рекомендує дівчатам-підліткам та жінкам із анемією вживати препарати заліза перорально у дозі 60–120 мг на день [51, 52]. Є нові дані про те, що схема вживання препарату один раз на добу або через день є більш ефективною, ніж багаторазові дози, оскільки підвищення рівня вивільненого гепцидину може знизити всмоктування заліза [53, 54].

Тривалість терапії залежить від ступеня анемії та відповіді пацієнта на лікування. Якщо дії, спрямовані на зменшення менструальних виділень, є ефективними, достатньо 3–6-місячного курсу вживання препаратів заліза. Слід визначити рівень феритину для підтвердження відсутності дефіциту заліза [13, 16].

Інші проблеми гінекологічного характеру у підлітків із дефектами у системі гемостазу

Окрім діагностики та лікування маткової кровотечі, слід розглянути тактику ведення крововиливу у кісти яєчників та дисменореї у підлітків із дефектами у системі гемостазу. Акушери-гінекологи можуть надавати важливі рекомендації дівчатам у період до та після менархе та їхнім родинам щодо питань, пов'язаних із менструацією, і повинні консультувати всіх пацієнтів-підлітків із дефектом у системі гемостазу щодо безпечного використання ліків та хірургічних втручань у майбутньому.

Крововилив у кісти яєчників

Існують повідомлення про підвищену частоту крововиливів у кісти яєчників у жінок із дефектами у системі гемостазу [55–57]. У дослідженні, проведеному CDC, порівнювали 102 жінки у віці 18–70 років, у яких діагностовано хворобу фон Віллебранда, з 88 контрольними пацієнтами. У 52% осіб із хворобою фон Віллебранда було виявлено кісти яєчників проти 22% контрольної групи ($P < 0.001$) [58]. Кисти яєчників виникають внаслідок надмірного крововиливу у жовте тіло під час овуляції, і розрив цих кіст може призвести до гематоперитонеуму [56]. Систематичне вживання гормональних препаратів є варіантом лікування пацієнтів з рецидивними крововиливами у кісти яєчників, гормональні препарати можна поєднувати із застосуванням ЛНГ-ВМС.

Підготовка дівчини з дефектом у системі гемостазу у препубертатний період та її родини до настання менархе

У період статевого дозрівання та менархе виникають проблеми з репродуктивною функцією, які пов'язані з появою тяжких менструальних кровотеч, крововиливами у кісти яєчників, дисменореєю та початком статевого життя. За наявності вже діагностованих дефектів у системі гемостазу настання періоду статевого дозрівання у пацієнта та членів його родини може асоціюватися з підвищеною тривожністю та занепокоєнням щодо можливих кровотеч і ризику порушення гігієни при менструації під час перебування у школі. Підлітків із дефектами у системі гемостазу слід проконсультувати до настання менархе та скласти план дій на випадок можливої тяжкої менструальної кровотечі. Пацієнт та його родина повинні розробити план спільно з гінекологом та гематологом [59]. Хоча Американський коледж акушерів та гінекологів рекомендує підліткам прийти на перший візит до гінеколога стосовно свого репродуктивного здоров'я у віці від 13 років до 15 років [60], але якщо проблеми, пов'язані з репродуктивною системою, з'являються до 13 років, то доцільним є більш раннє відвідування гінеколога чи іншого медичного працівника, який надає гінекологічну допомогу [3, 61].

Застосування нестероїдних протизапальних препаратів

Зазвичай нестероїдні протизапальні препарати застосовуються при дисменореї. Підліткам, у яких діагностовано дефекти у системі гемостазу, слід нагадати, що лікарські препарати, які запобігають адгезії тромбоцитів, такі, як ацетилсаліцилова кислота або нестероїдні протизапальні засоби, слід застосовувати лише за рекомендацією гематолога [62].

Можливі проблеми гінекологічного та репродуктивного характеру у майбутньому

У підлітків з діагностованими дефектами у системі гемостазу спільно з гематологом та анестезіологом слід провести передопераційне хірургічне оцінювання, вибір кровоспинних засобів для контролю внутрішньоопераційної крововтрати та можливої потреби у препаратах крові. Вульвовагінальні

травми, включаючи травми, отримані під час верхової їзди та коїтусу, можуть проявлятися посиленою кровотечею у дівчат із дефектами у системі гемостазу; при цьому додатково до хірургічного лікування може виникнути необхідність у застосуванні гемостатичних засобів та введенні факторів крові. Перед оперативним втручанням слід також проконсультуватися з гематологом щодо забору яйцеклітин для майбутньої вагітності.

Інформація для пацієнтів та їхніх родин

Акушери-гінекологи повинні заохочувати використання браслетів медичного оповіщення та працювати з родинами, щоб забезпечити належний доступ до медичної допомоги. Пацієнтів та їхні родини слід поінформувати, що випадкова травма є частою причиною кровотечі у підлітків із дефектами у системі гемостазу. Є велика кількість додатків, доступних для використання на смартфонах; дивіться розділ «Для отримання додаткової інформації». Підтримувальна терапія може допомогти дівчатам-підліткам впоратися з емоційними наслідками, пов'язаними з дефектами у системі гемостазу. Існує багато інформаційних джерел стосовно дефектів у системі гемостазу для пацієнтів та медичних працівників на сайтах Національного інституту серця, легенів та крові (the National Heart, Lung, and Blood Institute) [63], Національного фонду гемофілії (National Hemophilia Foundation) [64], Федерації гемофілії Америки (Hemophilia Federation of America) [65], Фонду жінок та дівчат із дефектами у системі гемостазу (the Foundation for Women and Girls with Blood Disorders) [66] та Американського товариства гематології (the American Society of Hematology) [67]. За можливості пацієнтів слід направляти у багатопрофільні клініки для жінок та дівчат із дефектами у системі гемостазу для консультації гінеколога, гематолога, соціального працівника, а також для надання комплексної допомоги, необхідної для пацієнта та його родини.

ВИСНОВКИ

У дівчат-підлітків частіше, ніж у дорослих жінок, дефект у системі гемостазу є причиною тяжких менструальних кровотеч. Проведення скринінгу на дефекти у системі гемостазу та залізодефіцитну анемію слід включити до обстеження дівчат з тяжкими менструальними кровотечами. До гормональної терапії належать комбіновані гормональні контрацептиви, пероральні та ін'єкційні прогестини та ЛНГ-ВМС. Усім жінкам із анемією, яка виникла на тлі кровотеч, слід призначати препарати заліза.

Гормональна терапія може включати застосування комбінованих гормональних контрацептивів, пероральних та ін'єкційних прогестинів і ЛНГ-ВМС. Замісна терапія препаратами заліза повинна бути призначена всім жінкам у репродуктивному віці з анемією, яка виникла на тлі кровотечі.

Контроль тяжкої менструальної кровотечі у дівчат із дефектами у системі гемостазу може потребувати застосування комбінованої терапії гемостатичними засобами. Надання допомоги дівчатам та підліткам з дефектами у системі гемостазу повинно проводитися згідно з консультацією гематолога, в ідеалі – у багатопрофільній клініці.

Для отримання додаткової інформації

Американський коледж акушерів та гінекологів визначив додаткові джерела щодо тем, пов'язаних із цим документом, та які можуть бути корисними для лікарів-гінекологів, інших медичних працівників та пацієнтів. Ви можете переглянути ці ресурси на сторінці <https://www.acog.org/More-Info/HeavyMenstrualBleeding>. Дані ресурси є лише інформаційними і не можуть бути вичерпними. Посилання на ці ресурси не означає, що Американський коледж акушерів та гінекологів схвалює організацію, веб-сайт організації або вміст ресурсу. Ресурси можуть змінюватися без попереднього повідомлення.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. National Institute for Health and Care Excellence. Heavy menstrual bleeding: assessment and management. London (UK): NICE; 2018. Available at: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng88>. Retrieved January 7, 2019.
2. Management of acute abnormal uterine bleeding in nonpregnant reproductive-aged women. Committee Opinion No. 557. American College of Obstetricians and Gynecologists. Obstet Gynecol 2013;121:891–6.
3. Venkateswaran L, Dietrich JE. Gynecologic concerns in pubertal females with blood disorders. J Pediatr Adolesc Gynecol 2013;26:80–5.
4. Haamid F, Sass AE, Dietrich JE. Heavy menstrual bleeding in adolescents. J Pediatr Adolesc Gynecol 2017;30:335–40.
5. Smith YR, Quint EH, Hertzberg RB. Menorrhagia in adolescents requiring hospitalization. J Pediatr Adolesc Gynecol 1998;11:13–5.
6. Hurwitz A, Massone R, Lopez BL. Acquired bleeding disorders. Hematol Oncol Clin North Am 2017;31:1123–45.
7. Dowlut-McElroy T, Williams KB, Carpenter SL, Strickland JL. Menstrual patterns and treatment of heavy menstrual bleeding in adolescents with bleeding disorders. J Pediatr Adolesc Gynecol 2015;28:499–501.
8. Mikhail S, Kouides P. von Willebrand disease in the pediatric and adolescent population. J Pediatr Adolesc Gynecol 2010;23(suppl 6):S3–10.
9. Byams VR, Kouides PA, Kulkarni R, Baker JR, Brown DL, Gill JC, et al. Surveillance of female patients with inherited bleeding disorders in United States haemophilia treatment centres. Haemophilia Treatment Centres Network Investigators. Haemophilia 2011;17(suppl 1):6–13.
10. Diaz R, Dietrich JE, Mahoney D Jr, Yee DL, Srivaths LV. Hemostatic abnormalities in young females with heavy menstrual bleeding. J Pediatr Adolesc Gynecol 2014;27:324–9.
11. Bruner AB, Joffe A, Duggan AK, Casella JF, Brandt J. Randomised study of cognitive effects of iron supplementation in non-anemic iron-deficient adolescent girls. Lancet 1996;348:992–6.
12. Falkingham M, Abdelhamid A, Curtis P, Fairweather-Tait S, Dye L, Hooper L. The effects of oral iron supplementation on cognition in older children and adults: a systematic review and meta-analysis. Nutr J 2010;9:4.
13. Johnson S, Lang A, Sturm M, O'Brien SH. Iron deficiency without anemia: a common yet under-recognized diagnosis in young women with heavy menstrual bleeding. J Pediatr Adolesc Gynecol 2016;29:628–31.
14. El-Nashar SA, Shazly SA. Pictorial blood loss assessment chart for quantification of menstrual blood loss: a systematic review. Gynecol Surg 2015;12:157–63.
15. Sekhar DL, Murray-Kolb LE, Kunselman AR, Paul IM. Identifying factors predicting iron deficiency in United States adolescent females using the ferritin and the body iron models. Clin Nutr ESPEN 2015;10:e118–23.
16. Powers JM, Buchanan GR. Diagnosis and management of iron deficiency anemia. Hematol Oncol Clin North Am 2014;28:729–45, vii.
17. Workowski KA, Bolan GA. Sexually transmitted diseases treatment guidelines, 2015. Centers for Disease Control and Prevention [published erratum appears in MMWR Recomm Rep. 2015;64:924]. MMWR Recomm Rep 2015; 64(RR-03):1–137.
18. Pecchioli Y, Oyewumi L, Allen LM, Kives S. The utility of routine ultrasound in the diagnosis and management of adolescents with abnormal uterine bleeding. J Pediatr Adolesc Gynecol 2017;30:239–42.
19. Diagnosis of abnormal uterine bleeding in reproductive-aged women. Practice Bulletin No. 128. American College of Obstetricians and Gynecologists. Obstet Gynecol 2012; 120:197–206.
20. Tranexamic acid oral. In: Facts & Comparisons [after login]. St. Louis (MO): Wolters Kluwer Health, Inc; 2019. Available at: <http://fco.factsandcomparisons.com/lco/action/home>. Retrieved May 20, 2019.
21. Chi C, Pollard D, Tuddenham EG, Kadir RA. Menorrhagia in adolescents with inherited bleeding disorders. J Pediatr Adolesc Gynecol 2010;23:215–22.
22. Thorne JG, James PD, Reid RL. Heavy menstrual bleeding: is tranexamic acid a safe adjunct to combined hormonal contraception [commentary]? Contraception 2018;98:1–3.
23. Napolitano LM, Kurek S, Luchette FA, Anderson GL, Bard MR, Bromberg W, et al. Clinical practice guideline: red blood cell transfusion in adult trauma and critical care. EAST Practice Management Workgroup, American College of Critical Care Medicine (ACCM), Taskforce of the Society of Critical Care Medicine (SCCM). J Trauma 2009; 67:1439–42.
24. Parker RI. Transfusion in critically ill children: indications, risks, and challenges. Crit Care Med 2014;42:675–90.
25. Carson JL, Stanworth SJ, Roubinian N, Fergusson DA, Trulizi D, Doree C, et al. Transfusion thresholds and other strategies for guiding allogeneic red blood cell transfusion. Cochrane Database of Systematic Reviews 2016, Issue 10. Art. No.: CD002042. DOI: 10.1002/14651858.CD002042.pub4.
26. Revert M, Rozenberg P, Cottenet J, Quantin C. Intrauterine balloon tamponade for severe postpartum hemorrhage. Obstet Gynecol 2018;131:143–9.
27. Halimeh S. Menorrhagia and postpartum haemorrhage in women with rare bleeding disorder. Thromb Res 2015; 135(suppl 1):S34–7.
28. James AH, Kouides PA, Abdul-Kadir R, Dietrich JE, Edlund M, Federici AB, et al. Evaluation and management of acute menorrhagia in women with and without underlying bleeding disorders: consensus from an international expert panel. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 2011;158:124–34.
29. Hamani Y, Ben-Shachar I, Kalish Y, Porat S. Intrauterine balloon tamponade as a treatment for immune thrombocytopenic purpura-induced severe uterine bleeding. Fertil Steril 2010;94:2769.e13–5.
30. Handa VL, Le LV. Te Linde's atlas of gynecologic surgery. 12th ed. Philadelphia (PA): Wolters Kluwer; 2019.
31. Davies J, Kadir RA. Heavy menstrual bleeding: an update on management. Thromb Res 2017;151(suppl 1):S70–7.
32. Kuhn W, Heuner A, Humpel M, Seifert W, Michaelis K. In vivo conversion of norethisterone and norethisterone acetate to ethinyl diol in postmenopausal women. Contraception 1997;56:379–85.
33. Levonorgestrel-releasing intrauterine system (52 mg) for idiopathic heavy menstrual bleeding: a health technology assessment. Health Quality Ontario. Ont Health Technol Assess Ser 2016;16:1–119.
34. Gupta JK, Daniels JP, Middleton LJ, Pattison HM, Prilesky G, Roberts TE, et al. A randomised controlled trial of the clinical effectiveness and cost-effectiveness of the levonorgestrel-releasing intrauterine system in primary care against standard treatment for menorrhagia: the ECLIPSE trial. ECLIPSE Collaborative Group. Health Technol Assess 2015;19:i–xxv, 1–118.
35. Shaaban MM, Zakherah MS, El-Nashar SA, Sayed GH. Levonorgestrel-releasing intrauterine system compared to low dose combined oral contraceptive pills for idiopathic menorrhagia: a randomized clinical trial [published erratum appears in Contraception 2011;84:112]. Contraception 2011;83:48–54.
36. Endrikat J, Shapiro H, Lukkar-Lax E, Kunz M, Schmidt W, Fortier M. A Canadian, multicentre study comparing the efficacy of a levonorgestrel-releasing intrauterine system to an oral contraceptive in women with idiopathic menorrhagia. J Obstet Gynaecol Can 2009;31:340–7.
37. Irvine GA, Campbell-Brown MB, Lumsden MA, Heikkila A, Walker JJ, Cameron IT. Randomised comparative trial of the levonorgestrel intrauterine system and norethisterone for treatment of idiopathic menorrhagia. Br J Obstet Gynaecol 1998;105:592–8.
38. Lukes AS, Reardon B, Arepally G. Use of the levonorgestrel-releasing intrauterine system in women with hemostatic disorders. Fertil Steril 2008;90:673–7.
39. Kingman CE, Kadir RA, Lee CA, Economides DL. The use of levonorgestrel-releasing intrauterine system for treatment of menorrhagia in women with inherited bleeding disorders. BJOG 2004;111:1425–8.
40. Schaedel ZE, Dolan G, Powell MC. The use of the levonorgestrel-releasing intrauterine system in the management of menorrhagia in women with hemostatic disorders. Am J Obstet Gynecol 2005;193:1361–3.
41. Chi C, Huq FY, Kadir RA. Levonorgestrel-releasing intrauterine system for the management of heavy menstrual bleeding in women with inherited bleeding disorders: long-term follow-up. Contraception 2011;83: 242–7.
42. Silva CD, Giraldez F, Silva IS. Levonorgestrel intrauterine system as a treatment option for severe menorrhagia in adolescent with type III von Willebrand disease. BMJ Case Rep 2013; 2013:bcr2013008833.
43. Stalnakier M, Esquivel P. Managing menorrhagia in a familial case of factor V deficiency. J Pediatr Adolesc Gynecol 2015;28:e9–12.
44. Counseling adolescents about contraception. Committee Opinion No. 710. American College of Obstetricians and Gynecologists. Obstet Gynecol 2017;130:e74–80.
45. Adeyemi-Fowode OA, Santos XM, Dietrich JE, Srivaths LV. Levonorgestrel-releasing intrauterine device use in female adolescents with heavy menstrual bleeding and bleeding disorders: single institution review. J Pediatr Adolesc Gynecol 2017;30:479–83.
46. McLean E, Cogswell M, Egli I, Wojdyla D, de Benoist B. Worldwide prevalence of anaemia, WHO Vitamin and Mineral Nutrition Information System, 1993–2005. Public Health Nutr 2009;12:444–54.
47. Centers for Disease Control and Prevention, (CDC). Iron deficiency—United States, 1999–2000. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2002;51:897–9.
48. Cooke AG, McCavit TL, Buchanan GR, Powers JM. Iron deficiency anemia in adolescents who present with heavy menstrual bleeding. J Pediatr Adolesc Gynecol 2017;30: 247–50.
49. Powers JM, McCavit TL, Buchanan GR. Management of iron deficiency anemia: a survey of pediatric hematology/oncology specialists. Pediatr Blood Cancer 2015;62: 842–6.
50. Hagan JF, Shaw JS, Duncan PM. Bright futures: guidelines for health supervision of infants, children, and adolescents, 4th ed. Elk Grove Village (IL): American Academy of Pediatrics; 2017.
51. Recommendations to prevent and control iron deficiency in the United States. Centers for Disease Control and Prevention. MMWR Recomm Rep 1998;47(RR-3):1–29.
52. Anemia in pregnancy. ACOG Practice Bulletin No. 95. American College of Obstetricians and Gynecologists. Obstet Gynecol 2008;112:201–7.
53. Moretti D, Goede JS, Zeder C, Jiskra M, Chatzinakou V, Tjalsma H, et al. Oral iron supplements increase hepcidin and decrease iron absorption from daily or twice-daily doses in iron-depleted young women. Blood 2015;126: 1981–9.
54. Stoffel NU, Cercamondi CI, Brittenham G, Zeder C, Geurts-Moespot AJ, Swinkels DW, et al. Iron absorption from oral iron supplements given on consecutive versus alternate days and as single morning doses versus twice-daily split dosing in iron-depleted women: two open-label, randomised controlled trials. Lancet Haematol 2017;4: e524–33.
55. Jarvis RR, Olsen ME. Type I von Willebrand's disease presenting as recurrent corpus hemorrhagicum. Obstet Gynecol 2002;99:887–8.
56. Radakovic B, Grgic O. Von Willebrand disease and recurrent hematomas due to the rupture of haemorrhagic ovarian cysts. Haemophilia 2009;15: 607–9.
57. Ahuja SP, Hertweck SP. Overview of bleeding disorders in adolescent females with menorrhagia. J Pediatr Adolesc Gynecol 2010;23(suppl 6):S15–21.
58. Kirtava A, Drews C, Lally C, Dille A, Evatt B. Medical, reproductive and psychosocial experiences of women diagnosed with von Willebrand's disease receiving care in haemophilia treatment centres: a case-control study. Haemophilia 2003;9:292–7.
59. James AH. More than menorrhagia: a review of the obstetric and gynaecological manifestations of von Willebrand disease. Thromb Res 2007;120(suppl 1):S17–20.
60. The initial reproductive health visit. Committee Opinion No. 598. American College of Obstetricians and Gynecologists. Obstet Gynecol 2014;123:1143–7.
61. Menstruation in girls and adolescents: using the menstrual cycle as a vital sign. Committee Opinion No. 651. American College of Obstetricians and Gynecologists. Obstet Gynecol 2015;126:e143–6.
62. National Institutes of Health. The diagnosis, evaluation, and management of von Willebrand Disease. Bethesda (MD): NIH; 2007. Available at: <https://www.nhlbi.nih.gov/files/docs/guidelines/wvd.pdf>. Retrieved February 7, 2019.
63. National Heart, Lung, and Blood Institute. Available at: <https://www.nhlbi.nih.gov/>. Retrieved February 6, 2019.
64. National Hemophilia Foundation. Available at: <http://www.hemophilia.org/>. Retrieved January 7, 2019.
65. Hemophilia Federation of America. Available at: www.hemophiliafed.org/. Retrieved February 6, 2019.
66. Foundation for Women and Girls with Blood Disorders. Available at: <http://www.fwgbd.org/>. Retrieved February 6, 2019.
67. American Society of Hematology. Available at: <http://www.hematology.org/>. Retrieved February 6, 2019.

Опубліковано онлайн 22 серпня 2019 року.

Screening and management of bleeding disorders in adolescents with heavy menstrual bleeding. ACOG Committee Opinion No. 785. American College of Obstetricians and Gynecologists. Obstet Gynecol 2019;134:e71–83.



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 розміщення у спеціалізованих виданнях призначених для медичних установ та лікарів.

Повну інформацію наведено в інструкції для застосування препарату. РП № UA/9996/01/01 від 01.08.2014. ТОВ «Байер», 04071, м. Київ, вул. Верхній Вал, 4-Б.

У макеті використано графічне (художнє) зображення. L.UA.MKT.CH.06.2018.0202

** Згідно з результатами дослідження, проведеного компанією Nicholas Hall Group of Companies за даними 2016 року, оприлюдненими 13 квітня 2017 року.

Диклоберл®

diclofenac sodium



93,9%*

«Золотий» стандарт
проти запальної
терапії!¹

• Збалансований інгібітор ЦОГ²**

• Більша ефективність,
ніж у селективного інгібітора ЦОГ-2
мелоксикама³

• Показує однакову переносимість в
порівнянні з селективним інгібітором
ЦОГ-2 мелоксикамом⁴

• Не впливає на метаболізм хряща⁵**

• Можливість індивідуального
підбору дози⁶

• Наявність ін'єкційної форми,
ретардних капсул та ректальних свічок⁶

* інгібування простагландину E₂⁷

Інформація про рецептурний лікарський засіб для професійної діяльності спеціалістів в галузі охорони здоров'я.

Фармакотерапевтична група. Нестероїдні протизапальні та протиревматичні засоби. Код АТХ M01A B05.

Склад:

Супозиторії: 1 супозиторій містить диклофенаку натрію 100 мг або 50 мг;
Ампули: 1 мл розчину для ін'єкцій містить 25 мг (1 ампула містить 3 мл розчину для ін'єкцій, що дорівнює 75 мг диклофенаку натрію);

Капсули: 1 капсула тверда пролонгованої дії містить диклофенаку натрію 100 мг.

Показання. Запальні і дегенеративні форми ревматизму: ревматоїдний артрит, анкілозуючий спонділіт, остеоартрит, включаючи спонділоартрит. Боліові синдроми з боку хребта. Ревматичні захворювання позасуглобових м'яких тканин. Посттравматичні і післяопераційні боліові синдроми, що супроводжуються запаленням і набряком, зокрема після стоматологічних та ортопедичних операцій. Гінекологічні захворювання, які супроводжуються боліовим 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 фарингитозаніліті, отиті (крім Диклоберлу ретард та Диклоберлу N75). Ниркова та біліарна колики, біль та набряк після травм і операцій (Диклоберл® N75).

Протипоказання. Кровотеча або перфорація шлунково-кишкового тракту в анамнезі, пов'язана з попереднім лікуванням не стероїдними протизапальними засобами (НПЗЗ). Активна форма виразкової хвороби/кровотечі або рецидивна виразкова хвороба/кровотеча в анамнезі (два або більше окремих епізоди встановленої виразки або кровотечі). Гостра пептична виразка, а також загострення виразкової хвороби або шлунково-кишкової кровотечі в анамнезі. Гіперчутливість до діючої речовини або до будь-якого іншого компонента препарату. Високий ризик розвитку післяопераційних кровотеч, незгортання 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 та інше. 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® супозиторії та ретард). Добову дозу розподілити на 2-3 прийоми (супозиторії). Препарат Диклоберл® N75, розчин для ін'єкцій, не застосовують більше ніж 2 дні. У разі необхідності лікування можна продовжити капсулами ретард або супозиторіями Диклоберл®. У тяжких випадках (наприклад, колики) добову дозу можна збільшити до двох ін'єкцій по 75 мг між якими дотримуються інтервалу у кілька годин (по одній ін'єкції в кожну сідницю). Як альтернативу 75 мг розчину для ін'єкцій можна комбінувати з іншими лікарськими формами препарату Диклоберл® (наприклад супозиторіями) до максимальної сумарної добової дози 150 мг диклофенаку натрію.

Побічні реакції. Біль у грудях, набряки, інфаркт міокарда, інсульт, порушення кровотворення (анемія, лейкопенія, тромбоцитопенія, панцитопенія, агранулоцитоз), головний біль, сонливість, нечіткість зору та диплопія, шум у вухах, нудота, блювання, діарея, незначні кровотечі, диспепсія, метеоризм, спазми шлунку, утворення виразок, гастрит, стоматит, запор, панкреатит, екзантема, екзема, еритема, реакції гіперчутливості, такі як шкірний висип та свербіж, алергічний васкуліт, астма, підвищення рівня трансаміназ у крові, психотичні реакції, депресія, тривожність, нічні жажливі сновидіння, безсоння та інше.

За повною детальною інформацією звертайтеся до інструкції для медичного застосування лікарського засобу, затвердженої наказом МОЗ (Диклоберл® N75 №1554 від 05.07.2019, 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 інструкцію для медичного застосування лікарського засобу.

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 Логістікс енд Сервісес С.р.Л. Біа Сете Санті 3, 50131 Флоренція (ФІ), Італія.

or diclofenac. Inflamm.res. 50, Supplement 1 (2001), S17-S23.

5. Blot L, Marcellis A, Devogelaer J-P, Manicourt D-H. Effects of diclofenac, aceclofenac and meloxicam on the metabolism of proteoglycans and hyaluronan in osteoarthritic human cartilage. British Journal of Pharmacology (2000) 131, 1413 —1421.

6. Інструкції для медичного застосування препарату (Диклоберл® N75 №1554 від 05.07.2019, 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). Широкий вибір лікарських форм та дозувань.

7. A Van Hecken, JI Schwartz, M Depre, I De Lepeleire, A Dallob, W Tanaka, K Wynants, A Buntinx, J Amout, PH Wong, DE Ebel, BJ Gertz and PJ De Schepper 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».

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, Steinbrück K, Alegre C, Baumelet E, Begaud B, Dequeker J, Isomaki H, Littlejohn G, Mau J, Papazoglou S. Gastrointestinal tolerability of meloxicam compared to diclofenac in osteoarthritis patients. International MELISSA Study Group. Meloxicam Large-scale International Study Safety Assessment. Br J Rheumatol 1998 Oct;37(10):1142.

4. Dreiser RL, Le Parc JM, Velicet P and Liew PK. Oral meloxicam is effective in acute sciatica: two randomised, double-blind trials versus placebo

За додатковою інформацією про лікарський засіб 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

UA-DIC-04-2019-V1-PRINT. Затверджено 24.07.2019



**BERLIN-CHEMIE
MENARINI**