

## No9 (145) '2019

# НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

## ДИСТАНЦИОННОЕ ОБУЧЕНИЕ: ВЕДЕНИЕ БЕРЕМЕННЫХ С ПРЕЭКЛАМПСИЕЙ ПОСЛЕ РОДОВ

8

# ЗНАЧЕНИЕ ВЫЯВЛЕНИЯ СТРЕПТОКОККА ГРУППЫ В В ПРЕНАТАЛЬНОМ СКРИНИНГЕ С ЦЕЛЬЮ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ РАЗВИТИЯ РАННИХ ИНФЕКЦИЙ У НОВОРОЖДЕННЫХ

16

## МЕДИКАМЕНТОЗНЫЕ ПОРАЖЕНИЯ ПЕЧЕНИ ВО ВРЕМЯ БЕРЕМЕННОСТИ

43

**ПРЕДИКТОРЫ ЦИТОРЕДУКЦИИ:  
ЛАПАРОСКОПИЧЕСКАЯ  
ДИАГНОСТИКА ДЛЯ ВЫБОРА  
ТАКТИКИ ЛЕЧЕНИЯ  
У ПАЦИЕНТОК  
С РАСПРОСТРАНЕННЫМИ  
ФОРМАМИ СЕРОЗНОГО  
РАКА ЯИЧНИКОВ** 72

72



9 771992 592002 >



# Лютеїна

### Мікронізований прогестерон

- ❁ Знижує тонус міометрія<sup>4</sup>
- ❁ Поліпшує плацентарний кровотік<sup>4</sup>
- ❁ Профілактика вкорочення шийки матки<sup>4</sup>
- ❁ Забезпечує нейропротекторний ефект<sup>4</sup>

## СУЧАСНІ ФОРМИ МІКРОНІЗОВАНОГО НАТУРАЛЬНОГО ПРОГЕСТЕРОНУ

## ШВИДКА ТА МАКСИМАЛЬНА БІОДОСТУПНІСТЬ ЗА БУДЬ-ЯКОГО СПОСОБУ ЗАСТОСУВАННЯ<sup>1</sup>

Єдина зареєстрована вагінальна форма прогестерону до 36-го тижня вагітності<sup>2</sup>.

**Сублінгвальна форма — швидка дія<sup>1</sup>**

**Вагінальна форма** — довготривала дія до 24-х годин<sup>1,2</sup>

● **ТАБЛЕТКИ ВІТАЛЬНІ № 30.** Склад: 3 таблетки містять прогестерону мікронозани 30 мг, 1 мг і 200 мг з аністероном. Показання: лікування порушень, пов'язаних з дефіцитом прогестерону та аністерону, лікування порушень менструального циклу, лікування передменструального синдрому, дисфункціональної маткової кровотечі, ендометрію матки. Безпліддя, зменші з гормональні викиди, недостатність літенової фази передменопаузального періоду, а також у загальному зменшенні терміну в період запліднення. Побічні реакції: під час застосування препаратів, побічні ефекти спостерігаються рідко. В окремих випадках зазначають сонливість, порушення концентрації уваги, відчуття страху, депресивні стани, головний біль і загальмованість свідомості пошкодження інструкції. Протипоказання: підвищена чутливість до компонентів препарату, діабетичної хвороби молочної залози. Ресстрація:

[illegible]

Матеріал призначено для професійної діяльності фахівців сфери охорони здоров'я.  
Подаруйте розповсюдженням на спеціальних конференціях, симпозіумах з медичної тематики.

1. Хомик Н. В. Клинико-фармакологические особенности современных лекарственных форм микронизированного прогестерона, применяющихся во время беременности / Н. В. Хомик // *Здоровье женщины*. – 2014. – № 4 (90). – С. 26–35. 2. Инструкция для медицинского использования препарата Лютенал, таблетки вагинальные. 3. <http://www.drugs.com.ua/> станом на липень 2018. 4. Воняк А. Целесообразность применения препаратов микронизированного прогестерона / А. Воняк // *Здоровье Украины*. Тематический номер «Гинекология». Авторство. *Репродуктология*. – 2018. – № 2. – С. 10–11.



**ADAMED**

Виробник: ТОВ «АДАМЕД», Поль-  
Лібіньський фармацевтичний  
завод Польща АТ, Польща.





GEDEON RICHTER

# РІХТЕР ФерроБіо

**Дієтична добавка, що містить  
гемове залізо та ефективно відновлює  
рівень гемоглобіну та ферритину  
при залізодефіцитних станах**

## ГЕМОВЕ ЗАЛІЗО:

- ✓ природне джерело заліза зі значно більшою засвоюваністю, ніж у негемового заліза;<sup>1</sup>
- ✓ без подразнення слизової оболонки ШКТ, тому добре переноситься;<sup>2</sup>
- ✓ джерело заліза для вагітних і жінок, які годують груддю.



### Листок-вклапка до дієтичної добавки РІХТЕР ФерроБіо

**Склад на одну порцію (1 таблетка):** гемоглобін (Bovine Haemoglobin) – 519 мг; заліза сульфат (II) (Ferrous sulfate) – 81 мг. **Інші компоненти:** кальцію гідрофосфат, целюлоза мікрокристалічна, магнію стеарат, кремнію діоксид, полівінілпіпіридолак, склад оболонки: титану діоксид (E 171), гідроксипропілметилцелюлоза, полідекстроза, заліза оксид червоний (E 172), OPADRY II white 85658923 (спирт полівініловий, титану діоксид (E 171), тальк, поліетиленгліколь, лактиди, індогонін (E 132)), OPADRY II 45025141 red brownish (гідроксипропілметилцелюлоза, полідекстроза, заліза оксид червоний (E 172), тальк, мигітол (Miglyol®) 810). **Рекомендації щодо вживання:** приймати як додаткове джерело заліза. Дієтична добавка РІХТЕР ФерроБіо розроблена спеціально для використання в ситуаціях, коли звичайне харчування не дозволяє отримати достатню кількість заліза, яке необхідне для повноцінного функціонування організму людини. Саме за допомогою заліза, що входить до складу гемоглобіну, відбувається транспортування кисню та утилізація вуглекислого газу. В організмі людини залізо відіграє важливу роль в процесах метаболізму і вироблення енергії. Достатня кількість заліза необхідна для підтримки міцного здоров'я та гарного самопочуття. Організм людини не здатний самостійно виробляти залізо тому потребує регулярного постачання його з продуктами харчування. У деяких випадках організм не отримує достатньої кількості заліза зі звичайним харчуванням, що призводить до дефіциту цього мікроелемента з проявом таких симптомів як: втома, синдром неспокійних ніг, брак енергії, випадіння волосся, ламкість нігтів, головний біль, задишка, блідість, порушення імунної функції, зменшення фізичної та інтелектуальної працездатності у тому числі на роботі та в школі, знервованість, депресія, безсоння, прискорене серцебиття. Дієтичну добавку РІХТЕР ФерроБіо використовувати у ситуаціях, коли існує підвищена потреба у залізі. РІХТЕР ФерроБіо особливо підходить вагітним жінкам, в стадії планування вагітності; жінкам у перименопаузі, при менструаціях або в інших випадках втрати крові; особам похилого віку, дітям у період активного росту, спортсменам, а також в ситуаціях, коли існують певні обмеження в харчуванні, наприклад, при втраті ваги або поганому апетиті в осіб, які отримують протипухлинне лікування. **Перед споживанням рекомендована консультація лікаря. Спосіб застосування та рекомендована добова доза:** дорослим і дітям старше 12 років по 1–2 таблетки 1 раз на день, запиваючи склянкою води, незалежно від прийому їжі. Добова максимальна доза 2 таблетки. Мінімальний рекомендований курс споживання — три місяці. Можливість іншого дозування слід узгодити з лікарем. **Застереження:** не перевищувати рекомендовану кількість. У разі випадкового передозування слід негайно припинити застосування дієтичної добавки і звернутися по медичну допомогу. Продукт не є замінником для різноманітного та збалансованого харчування. Використовуйте тільки як доповнення до повноцінного раціону харчування. **При вагітності та у період годування груддю потрібна консультація з лікарем.** Вживання заліза може призвести до фарбування калу в темний або зелений відтінок, що є нормальним явищем і не повинно викликати занепокоєння. У разі розвитку будь-яких небажаних ефектів зверніться до свого лікаря чи фармацевта. РІХТЕР ФерроБіо можна приймати одночасно з лікарськими засобами. Щоб отримати докладні поради щодо застосування РІХТЕР ФерроБіо з лікарськими засобами, радимо звернутися до свого лікаря чи фармацевта. **Протипоказання:** індивідуальна чутливість до компонентів продукту, діти віком до 12 років. Анемія не пов'язана з дефіцитом заліза, надлишок заліза чи порушення засвоєння заліза. З обережністю людям, які страждають на системний мастоцитоз, зі слабкою здатністю зв'язувати залізо і/або дефіцитом фолієвої кислоти. **Харчова цінність (поживна) (порція, 1 таблетка):** білки — 519,0 мг (мг); жири — 2,5 мг (мг); вуглеводи — 0,0 мг (мг). **Харчова цінність (поживна) g (r)/100 g (r):** білки — 57,67 g (r); жири — 0,28 mg (mg); вуглеводи — 0,0 mg (mg). **Енергетична цінність (калорійність) (порція, 1 таблетка):** 2,1 kcal (kcal) (8,8 kJ (kJ)). **Енергетична цінність (калорійність) (100 g (g)):** 234 kcal (kcal) (978 kJ (kJ)). **Форма випуску.** Таблетки. **Не є лікарським засобом. Упаковка:** по 20 таблеток у блистері, по 2 блистери у картонній коробці. **Дата виробництва або кінцева дата споживання «Прид. до»:** див. на упаковці. **Умови зберігання:** зберігати при температурі 15–25 °C в прохолодному сухому місці. Зберігати в недоступному для дітей місці. **Строк придатності:** 36 місяців від дати виготовлення. **Номер серії:** див. на упаковці. **Знак для товарів та послуг (за наявності), штрих-код:** вказані на упаковці. **Виробник:** ГлобФер Інтер, Шатерозен 6а Підрозділ 2, 2550 Конінг, Бельгія. **Імпортёр:** БАТ «Геден Ріхтер», Угорщина.

Не є лікарським засобом. Реклама дієтичної добавки.

Література: 1. Przybyszewska J. et al. Przegląd Gastroenterologiczny 2014; 9(4): 208-213. 2. Frykman et al. J. Lab. Clin. Med. 1994; 123(4): 561-4.

Представництво «Ріхтер Геден» в Україні: 01054, м. Київ, вул. Тургенєвська, 17-Б.  
Тел.: (044) 389-39-50 (-51), факс: (044) 389-39-52. E-mail: [ukraine@richter.kiev.ua](mailto:ukraine@richter.kiev.ua) | [www.richter.com.ua](http://www.richter.com.ua)

## ЗДОРОВ'Я ЖІНКИ 9 (145)/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.

*Згідно Додатку 8 до наказу  
Міністерства освіти і науки України  
15.10.2019 № 1301 науково-практичний журнал  
«Здоров'я жінки» включено до Категорії «Б»  
Переліку наукових фахових видань України*

*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 № 9 від 13.11.2019.

Підписано до друку 30.11.2019.

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](mailto: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](http://www.med-expert.com.ua)

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

### Фотовид 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  
Н.Г. Гойда  
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. Романченко  
Н.М. Рожковська  
А.Я. Сенчук  
Н.Я. Скрипченко  
О.І. Соловійов  
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 9 (145)/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.

*Согласно Приказу Министерства образования  
и науки Украины 15.10.2019 № 1301  
научно-практический журнал «Здоровье женщины»  
включен в Категорию «Б» Перечня научных  
профессиональных изданий Украины*

*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 № 9 от 13.11.2019.

Подписано к печати 30.11.2019.

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](http://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.

### Фотоувод 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  
Н.Г. Гойда  
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 9 (145)/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.

*According to the order of the Ministry of Education  
and Science of Ukraine 15.10.2019 № 1301 scientific  
and practical journal «Health of woman» is included  
in Category «B» of the List of scientific professional  
publications of Ukraine*

*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 №9 from 13.11.2019.

Passed for printing 30.11.2019

Articles published in the journal «Health of Woman» – reviewed.  
Authors are responsible for accuracy of the facts and other infor-  
mation in the publication. Advertisers are responsible for the con-  
tent 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](http://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  
N. G. Goyda  
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 9 (145)/2019

## ДИСТАНЦИОННОЕ ОБУЧЕНИЕ

Ведення вагітних з преєклампсією після пологів І.В. Лахно .....	8
--	---

## НОВОСТИ. СОБЫТИЯ

Науково-практична конференція «Здоров'я жінки ХХІ століття» .....	14
--	----

## АКТУАЛЬНЫЕ ТЕМЫ

Значення виявлення стрептокока групи В у пренатальному скринінгу з метою попередження розвитку ранніх інфекцій у новонароджених А.В. Шумицький, О.А. Бурка, Т.М. Тутченко .....	16
--	----

## В ПОМОЩЬ ПРАКТИЧЕСКОМУ ВРАЧУ

Фитотерапия циклической масталгии у пациенток с диффузной доброкачественной дисплазией молочных желез и предменструальным синдромом Н.В. Кулагина .....	23
--	----

The condition of hormonal homeostasis in the first trimester of pregnancy after the application of assisted reproductive technologies V.O. Benyuk, L.M. Vygivska, I.V. Maidannyk, V.F. Oleshko .....	26
--	----

Залізодефіцитна анемія О.М. Гопчук .....	32
---	----

До питання пошуку показників захворюваності у вагітних із рубцем на матці після кесарева розтину М.І. Римарчук .....	38
---	----

Морфологические проявления хронического эндометрита перед проведением стимуляции суперовуляции в программе экстракорпорального оплодотворения С.Н. Керимова .....	40
---	----

## АКУШЕРСТВО

Медикаментозные поражения печени во время беременности Е.Н. Гопчук .....	43
--	----

Иммунологические причины синдрома задержки развития плода у беременных с антифосфолипидным синдромом Ю.П. Вдовиченко, Н.А. Фирсова, В.В. Максимова .....	50
--	----

Особливості хірургічного лікування новоутворень яєчників під час вагітності А.В. Бойко .....	55
--	----

## ГИНЕКОЛОГИЯ

Фитотерапия климактерических нарушений А.О. Исламова .....	58
---	----

Особливості гемодинаміки тіла матки залежно від її об'єму та ступеня васкуляризації вузлів, які досліджували за допомогою методу тривимірної доплерографії, у хворих з лейоміомою К.В. Яковенко, Т.І. Тамм, О.А. Яковенко .....	64
--	----

## ОНКОГИНЕКОЛОГИЯ

Предикторы циторедукции: лапароскопическая диагностика для выбора тактики лечения у пациенток с распространенными формами серозного рака яичников В.С. Свинцицкий, А.С. Рекута .....	72
--	----

## МЕЖДУНАРОДНЫЕ ПРОТОКОЛЫ

Скринінг та лікування гіперандрогенних станів у підлітків Дана концепція експертів була розроблена Комітетом з Охорони здоров'я підлітків Американського коледжу акушерів і гінекологів у співпраці із членами комітету Jennie Yoost, MD та Ashlyn Savage, MD .....	76
---	----

## ТЕЗИСЫ КОНФЕРЕНЦИИ

Науково-практична конференція з міжнародною участю «Актуальні питання сучасної онкогінекології» 19 жовтня 2019 р., м. Київ .....	83
---	----

*Уважаемые авторы!*

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



# Декрістол D<sub>3</sub>

КРАПЛІ

1000 МО

ТАБЛЕТОВАНА ФОРМА

2000 МО

4000 МО

5600 МО



НІМЕЦЬКИЙ ВІТАМІН ДЛЯ ВСІЄЇ РОДИНИ

ПІД ЧАС ПЛАНУВАННЯ / ВАГІТНОСТІ / ЛАКТАЦІЇ<sup>1-3</sup>

Олійний р-н

850 крапель

25 мл флакон



✓ Таблетку можна ділити для індивідуального підбору дози

✓ Кожна окрема частина зберігає кількість діючої речовини

✓ Не містить жирів та домішок

✓ Легко жувати та ковтати

✓ Нейтральний смак

1. Michael F. Holick, Evaluation, Treatment, and Prevention of Vitamin D Deficiency, an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. J Clin Endocrinol Metab, July 2011, 96 (7): 1911-1930. 2. Татарчук Т.Ф., Булавенко О.В. Сучасні стратегії клінічного менеджменту дефіциту вітаміну D у практиці акушера-гінеколога. Репродуктивна ендокринологія, № 1 (39) / березень 2018. 6. 3. Rusinska A., Płudowski P. Vitamin D Supplementation Guidelines for General Population and Groups at Risk of Vitamin D Deficiency. Front Endocrinol (Lausanne). 2018; 9: 246. Published online 2018 May 31. Інформація про лікарський засіб. Інформація призначена для медичних та фармацевтичних працівників. Більш детальну інформацію можна знайти в інструкції для медичного застосування.

mibe

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

# TABLE OF CONTENTS №9 (145)/2019

## DISTANCE LEARNING

Management of women with postpartum pre-eclampsia I.V. Lakhno .....	8
--	---

## NEWS. EVENTS

Scientific and practical conference “Healthy Life of the XXI Century” .....	14
--	----

## TOPICAL TOPICS

The importance of detecting group B streptococcus in prenatal screening to prevent the development of early infections in newborns A.V. Shumytskyi, O.A. Burka, T.M. Tutchenko.....	16
--	----

## FOR PRACTICING PHYSICIANS

Phytotherapy of cyclic mastalgia in patients with diffuse benign breast dysplasia and premenstrual syndrome N.V. Kulagina.....	23
The condition of hormonal homeostasis in the first trimester of pregnancy after the application of assisted reproductive technologies V.O. Benyuk, L.M. Vygivska, I.V. Maidannyk, V.F. Oleshko.....	26
Iron deficiency anemia O. M. Gopchuk .....	32
Question of searching for indicators of morbidity in pregnant women with the uterine scar due to cesarean section M.I. Rymarchuk.....	38
Morphological manifestations of chronic endometritis before stimulation of superovulation in the IVF program S.N. Kerimova .....	40

## OBSTETRICS

Medicated liver damage during pregnancy E.N. Gopchuk.....	43
--	----

## Immunological causes of fetal development retardation syndrome in pregnant women with antiphospholipid syndrome

Yu.P. Vdovichenko, N.A. Firsova, V.V. Maksimova .....	50
--	----

## Features of surgical treatment of neoplasms of ovaries during pregnancy

A.V. Boyko.....	55
-----------------	----

## GYNECOLOGY

Phytotherapy of menopausal disorders A.O. Islamova.....	58
--	----

## Features of hemodynamics of the body of the uterus, depending on its volume and the degree of vascularization of the nodes, examined by the method of three-dimensional Doppler, in patients with leiomyoma

K.V. Yakovenko, T.I. Tamm, Ye.A. Yakovenko.....	64
---	----

## ONKOGYNECOLOGY

## Predictive factors of cytoreduction: laparoscopy diagnostic as treatment of choice in patients with advanced forms of serous ovarian cancer

V. Svintsitskiy, A. Rekuta.....	72
---------------------------------	----

## INTERNATIONAL PROTOCOLS

## Screening and Management of the Hyperandrogenic Adolescent

This Committee Opinion was developed by the American College of Obstetricians and Gynecologists' Committee on Adolescent Health Care in collaboration with committee members Jennie Yoost, MD and Ashlyn Savage, MD.....	76
--	----

## CONFERENCE ABSTRACTS

Scientific and practical conference with international participation «Topical issues of modern oncogynecology» (October 19, 2019, Kyiv).....	83
--	----





# Bionorica®

## Біль у грудях?

# Мастодинон®

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

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

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



**Мастодинон®. Показання для застосування.** У комплексному лікуванні передменструального синдрому: психічна лабільність, головний біль або мігрень, набряки, запори, мастодія (нагруддя з більшістю молочних залоз) перед початком менструації, порушення менструального циклу та фіброзно-кістозна мастопатія. **Спосіб застосування та дози.** Препарат приймати по 1 таблетці двічі на день (вранці і ввечері) з невеликою кількістю води. Лікування триває протягом 3 місяців без перерви на час менструації. **Особливі застереження.** Застосування у період вагітності або годування груддю. Препарат не слід застосовувати у період вагітності або годування груддю. Екстракт плодів прутняка звичайного може впливати на лактацію. **Побічні ефекти.** При застосуванні препаратів, що містять плоди прутняка звичайного у поодинокі випадках спостерігалися випадки шлунково-кишкових розладів (нудота, біль у шлунку), алергічні реакції і, включаючи шкірні висипання, свербіж, кропив'янку, набряк обличчя, задишку та утруднене ковтання, головний біль, акне, в окремих випадках повідомлялося про порушення менструального циклу та запаморочення.

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

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

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

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

Виробник: Біонорика (Німеччина).

## Розкриваючи силу рослин

## Порушення менструального циклу?

# Циклодинон®

нормалізує менструальний цикл<sup>1</sup>

відновлює гормональну рівновагу<sup>2</sup>

не містить гормонів<sup>3</sup>



**Циклодинон®. Показання.** Порушення менструального циклу і/або безпліддя пов'язане з недостатністю жовтого тіла. **Застосування.** Препарат приймають 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, повідомлялось 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. Wuttke et al 1997, Geb Fra 57, 569-574

3. Інструкція для медичного застосування препарату

**Циклодинон®. Краплі 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: Біонорика (Німеччина).

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

Для розповсюдження 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.



# Ведення вагітних з преєклампсією після пологів

**І.В. Ляхно**

Харківська медична академія післядипломної освіти

Преєклампсія виникає лише у людини під час другої половини вагітності або у післяпологовий період, характеризується розвитком артеріальної гіпертензії та призводить до синдрому поліорганної недостатності. Відомо, що майже третина випадків еклампсії виникає у післяпологовий період. Пацієнтки з преєклампсією потребують проведення ретельного моніторингу артеріального тиску і призначення антигіпертензивних засобів після пологів.

Патогенез і тактика ведення породіль з преєклампсією, що виникла у пuerperii de novo, не досить вивчені. Найбільший ризик виникнення інсульту після пологів залишається протягом 10 діб. Під час маніфестації преєклампсії після пологів дуже важливим є своєчасний початок використання антигіпертензивних препаратів. Препарати першої лінії слід використовувати не пізніше 30–60 хв від моменту встановлення діагнозу тяжкої преєклампсії для запобігання крововиливу у мозок. Для швидкого зниження артеріального тиску застосовують лабеталол або гідралазін. Сублінгвальне застосування ніфедипіну також може вважатися терапією першої лінії. Використання сульфату магнію необхідно для профілактики судом у пацієнток з преєклампсією тяжкого ступеня. На тлі нападу еклампсії розчин сульфату магнієзії починають вводити внутрішньовенно у дозі 4–5 г протягом 15–20 хв, а потім продовжують інфузійне введення у дозі 1 г на годину протягом доби.

Кюретаж матки також є можливим засобом для зниження артеріального тиску у жінок з преєклампсією. На сьогодні немає достатніх даних про безпеку його використання з позицій ризиків, пов'язаних з наркозом, можливою перфорацією матки та поширенням інфекції на тлі ендометриту. Однак кюретаж слід проводити під час кесарева розтину жінкам з преєклампсією.

У статті наведено власне спостереження синдрому системної запальної відповіді, що виник у жінки з вихідною преєклампсією легкого ступеня вже після пологів. Післяпологовий ендометрит, який був спричинений стрептококом групи В, мав відігравати тригерну роль у прогресуванні преєклампсії. Проблема поліхіміорезистентності призвела до нездатності традиційних антимікробних засобів запобігти дисемінації інфекції після кюретажу. Синдром системної запальної відповіді зумовив посилення тяжкості преєклампсії і розвиток поліорганної недостатності.

**Ключові слова:** преєклампсія, післяпологовий період, антигіпертензивні препарати.

## Management of women with postpartum pre-eclampsia

**I.V. Lakhno**

Pre-eclampsia found only in humans during the second half of pregnancy or the postpartum period, is known to be featured by the development of arterial hypertension and multiple organ failure syndrome. Almost a third of eclampsia is known to occur in the postpartum period. The pre-eclamptic patients require thorough monitoring of blood pressure and administration of antihypertensive drugs in the puerperium.

The pathogenesis and tactics of the developed de novo postpartum pre-eclampsia have not been sufficiently studied. The greatest risk of stroke after delivery remains for 10 days. In the case of postpartum pre-eclampsia, it is very important to start using antihypertensives in a timely manner. First-line drugs should be used not later than 30–60 minutes from the time of severe pre-eclampsia diagnosing to prevent intracranial hemorrhage. Labetalol or hydralazine should be used in order to reduce blood pressure. Sublingual administration of nifedipine may also be considered as first-line therapy. The use of magnesium sulfate is necessary for the prevention of seizures in patients with severe preeclampsia. In the case of eclampsia, a solution of magnesium sulfate is administered intravenously at a loading dose of 4–5 g for 15–20 minutes and then continued infusion at a dose of 1 g per hour throughout the day. Uterine curettage is also a possible measure of reducing blood pressure in women with pre-eclampsia.

Uterine curettage reduced blood pressure in pre-eclamptic patients, but without adequate reporting of harms of perforation and infection dissemination, so it cannot currently be recommended. However, curettage should be done during a caesarean section of women with preeclampsia. The own case of a systemic inflammatory response syndrome that occurred in a postpartum woman with mild pre-eclampsia is given. Postpartum endomyometritis, which was caused by group B streptococcus, should have played a triggering role in the progression of preeclampsia. The problem of polychemical resistance has led to the inability of traditional antimicrobial agents to prevent the dissemination of infection after curettage. The systemic inflammatory response syndrome has contributed to the increased severity of preeclampsia and the development of multiple organ failure.

**Key words:** preeclampsia, postpartum period, antihypertensive drugs.

## Ведение беременных с преэклампсией после родов

**И.В. Ляхно**

Преэклампсия возникает только у человека во время второй половины беременности и в послеродовой период, характеризуется развитием полиорганной артериальной гипертензии и приводит к синдрому полиорганной недостаточности. Известно, что почти треть случаев эклампсии возникает в послеоперационный период. Пациенткам с преэклампсией требуется проведение тщательного мониторинга артериального давления и назначение антигипертензивных средств после родов.

Патогенез и тактика ведения рожениц с преэклампсией, которая возникла у пuerperii de novo, недостаточно изучены. Наибольший риск возникновения инсульта после родов остается в течение 10 дней. Во время манифестации преэклампсии после родов очень важно начать использование антигипертензивных препаратов. Препараты первой линии следует использовать не позднее 30–60 мин с момента установления диагноза тяжелой преэклампсии для предотвращения кровоизлияния в мозг. Для быстрого снижения артериального давления применяют лабеталол или гидралазин. Сублингвальное применение нифедипина тоже может считаться терапией первой линии. Использование сульфата магния необходимо для профилактики судорог у пациенток с преэклампсией тяжелой степени. На фоне приступа эклампсии раствор сульфата магнесии начинают вводить внутривенно в дозе 4–5 г в течение 15–20 мин, а потом продолжают инфузионное введение в дозе 1 г в час в течение суток.

Кюретаж матки также является возможным средством для снижения артериального давления у женщин с преэклампсией. На сегодня нет достаточно данных про безопасность его использования с позиции рисков, связанных с наркозом, возможной перфорацией матки и распространением инфекции на фоне эндометрита. Но кюретаж следует проводить во время кесарева сечения женщинам с преэклампсией. В статье приведено собственное наблюдение синдрома системного воспалительного ответа, который возник у женщины с исходной преэклампсией легкой степени уже после родов. Послеродовой эндометрит, который был вызван стрептококком группы В, должен был играть триггерную роль в прогрессировании преэклампсии. Проблема полихимиорезистентности привела к неспособности традиционных антимикробных средств предотвратить диссеминацию инфекции после кюретажа. Синдром системного воспалительного ответа обусловил усиление тяжести преэклампсии и развитие полиорганной недостаточности.

**Ключевые слова:** преэклампсия, послеродовой период, антигипертензивные препараты.



**П**реєклампсія (ПЕ) – захворювання, що виникає лише у людини під час другої половини вагітності або після пологів, характеризується артеріальною гіпертензією і може призводити до розвитку синдрому поліорганної недостатності. Відомо, що майже третина випадків еклампсії виникає у післяпологовий період (найчастіше у перші 48 год). Половина внутрішньочерепних крововиливів у жінок з ПЕ трапляються у пuerперії [3, 20]. Тому породіллі з ПЕ мають отримувати антигіпертензивні ліки та знаходитися під ретельним спостереженням. Оскільки ПЕ значно підвищує ризик серцево-судинних захворювань, то пацієнтки з ПЕ часто потребують допомоги суміжних спеціалістів [22, 24]. Але більшість жінок з ПЕ сподіваються на повне одужання після пологів навіть без лікування. Тому призначення антигіпертензивних препаратів іноді відтерміновується на 3–6 міс, що перешкоджає якісному лікуванню і реабілітації [2, 8]. На сьогодні залишається багато інших проблемних питань у менеджменті породіль з ПЕ.

Патогенез ПЕ пов'язаний з порушенням інвазивних властивостей трофобласта у процесі формування матково-плацентарних судин. В основі цього лежить дисбаланс між ангіогенними і антиангіогенними речовинами. Ішемія хоріона, а потім і плаценти призводить до синтезу і вивільнення у системний кровотік прозапальних цитокінів, продуктів перекисного окиснення ліпідів і вазоконстрикторів [4]. Це проявляється у генералізованому судинному спазмі, який підтримує ендотеліальна дисфункція. Оксидативний стрес у печінці спричинює порушення обміну ліпідів, що зумовлює виникнення дисліпідемії, яка ще більше посилює процеси пероксидації [14]. Поява ліпідних везикул у стінці матково-плацентарних судин – атероз – поглиблює явища тканинної гіпоксії у плаценті. Певну роль у виникненні ішемії плаценти відіграють мікротромбози, які можуть бути проявом тромбофілії. Тому ПЕ має дві стадії за С. W. Redman: субклінічну, коли патологічні зміни можна визначити лише на рівні порушень плацентації, і розвитку материнського синдрому [2, 3].

Цей видатний вчений з університету Оксфорда довів роль синдрому системної запальної відповіді у патогенезі ПЕ та визначив відмінності ПЕ з раннім (до 32 тиж) та пізнім початком. ПЕ з пізнім початком є більш материнським захворюванням, оскільки не супроводжується затримкою росту плода. Декілька років тому ACOG (Американський коледж акушерів-гінекологів) виключив протеїнурію з критеріїв тяжкості ПЕ. За даними Finnish Pre-eclampsia Consortium, це сприяло підвищенню чутливості та специфічності діагностики ПЕ [12].

А чи існують відмінності між ПЕ, яка виникає до пологів, і ПЕ з розвитком *de novo* у пuerперії?

Патофізіологія післяпологової ПЕ не досить вивчена. Існує думка, що у патогенезі ПЕ важливу роль відіграють порушення імунної регуляції [4]. В одному дослідженні були вивчені показники гуморального і клітинного імунітету у жінок з ПЕ, яка виникла до або після пологів [6].

У пацієнток з допологовою ПЕ був встановлений підвищений рівень алармінів, і серед них – сечової кислоти. Аларміни – це ендогенні молекулярні комплекси, що утворюються при неапоптозному пошкодженні тканин. У жінок з ПЕ, яка маніфестувала після пологів, було відзначено зростання рівня іншого аларміну (амфотерину) – білка, який також вивільнюється при некрозі тканин. Ця речовина є відомим медіатором запалення, і її рівень значно зростає на тлі сепсису [4]. Були встановлені вірогідні відмінності у клітинній ланці імунітету в обстежених жінок. При допологовому початку ПЕ було встановлено збільшення кількості лімфоцитів і моноцитів, а при післяпологовому – великих гранулярних лімфоцитів – NK-клітин у крові обстежених. Також було відзначено збільшення кількість імунних клітин CD45+ у плацентах жінок з післяпологовою ПЕ. Серед них також були виявлені макрофаги CD163+. Лимфо- і моноцитарна інфільтрація

плацент у жінок з післяпологовою ПЕ свідчила про початок цього захворювання ще до народження дитини [6]. У всіх обстежених жінок з різними варіантами ПЕ було встановлено наявність прозапальних змін материнського імунітету, які призводили до пошкодження плацентарної тканини.

Подальше вивчення ролі запальної імунної реакції може сприяти розробленню новітніх напрямків профілактики та лікування хворих з післяпологовою ПЕ.

Під час морфологічного вивчення тканини плаценти жінок з ПЕ з раннім, пізнім початком, а також з післяпологовою ПЕ було встановлено, що маса плаценти у пацієнток з пізнім початком ПЕ і післяпологовою ПЕ була майже однаковою [11]. Але була виявлена вища частота виникнення запалення децидуальної оболонки при післяпологовій ПЕ. Найбільша кількість інфарктів плаценти, а також ознаки її передчасного старіння були знайдені у жінок з ПЕ з раннім початком. Ці результати повністю підтримують плацентарну теорію ПЕ. Але у виникненні післяпологової ПЕ значну роль мають відігравати захворювання і особливості стану материнського організму, а також зовнішні негативні впливи. Можливо, що особливості перебігу пологів також можуть впливати на розвиток післяпологової ПЕ.

Був проведений аналіз раніше встановлених факторів ризику ПЕ, що виникла після вагітності та пологів на тлі нормотензії. Серед них: збільшений вік матері (>40 років), належність до латиноамериканців, ожиріння і гестаційний діабет під час даної вагітності [5, 9, 10]. Також була досліджена можлива роль втручань під час пологів: рідинного навантаження, інфузії окситоцину, нейроаксіального знеболювання у розвитку післяпологової ПЕ. Під час вивчення прогностичної значущості зазначених факторів ризику методом логістичної регресії була підтверджена участь у виникненні ПЕ після пологів лише індексу маси тіла (ІМТ) >30 кг/м<sup>2</sup> у ранніх термінах вагітності, а також проведення інфузії кристалічних розчинів під час пологів [19]. Тобто ПЕ після пологів може нагадувати метаболічний синдром або свідчити про надмірний обсяг інфузії під час пологів.

ПЕ характеризується гіповолемією та підвищеною проникністю судин. Надмірне навантаження рідиною може призводити до ураження функції нирок на тлі пригнічення ренін-ангіотензин-альдостеронової системи та підвищення рівня антиангіогенних речовин [20]. За наявності вихідної гіповолемії та підвищеної проникності судин розчини кристалічних потрапляють у позасудинний простір. Однак слід мати на увазі, що ПЕ у перші 48 год або через 6 тиж після пологів є досить різними за патогенезом захворювання. Нещодавно у Японії були вивчені фактори ризику виникнення ПЕ у перші дві доби після пологів [21]. У цьому дослідженні було доведено, що прегестаційний ІМТ >25 кг/м<sup>2</sup>, розродження шляхом кесарева розтину, використання допоміжних репродуктивних технологій, наявність хронічної запальної хвороби нирок, гіпотиреозу, підвищеного АТ при першому пренатальному візиті до 14 тиж вагітності є незалежними факторами ризику розвитку післяпологової ПЕ.

Отже, найбільш реальним методом профілактики післяпологової ПЕ є зниження маси тіла ще на етапі preconcepciйної підготовки. При цьому застосування вже традиційної профілактики із використанням низьких доз ацетилсаліцилової кислоти є найбільш ефективним щодо раннього початку ПЕ [1, 2].

За наявності ПЕ ще до пологів у пuerперії слід продовжувати призначення антигіпертензивних препаратів під контролем АТ. Відомо, що у жінок з ПЕ зберігається гіперперфузія головного мозку [13]. Це пригнічує механізми ауторегуляції кровообігу у цьому басейні. Згідно з рекомендаціями NICE (Національного інституту з питань охорони здоров'я та догляду), необхідно вимірювати АТ жінкам з ПЕ протягом 2 тиж [8]. Особливо ретельно слід моніторувати АТ на 3–5-у добу після пологів. У цей час можливо значне підвищення АТ. Антигіпертензивні препарати вперше слід призначати

при підвищенні АТ до 150/100 або вище. Вживання цих ліків слід припинити при АТ до 130/80 [3].

На сьогодні недостатньо вивчено питання зниження дози при одночасному використанні декількох препаратів. Рекомендації АCOG вимагають вимірювання АТ у лікарні протягом 72 год після пологів, а також продовження контролю протягом 7–10 днів пuerперію [1, 2].

Наведені вище дані підтверджені дослідженням загальнонаціональної бази даних США про витрати на охорону здоров'я з приводу повторної госпіталізації [22]. Усього було проаналізовано більше шести мільйонів пологів. Установлено одна тисяча п'ятсот п'ять випадків госпіталізації з приводу інсульту після пологів. При цьому лише 14,2 % хворих мали ПЕ, а 4,4 % – хронічну гіпертензію. У 81,4 % породіль з інсультом не було ніяких даних про наявність підвищеного АТ під час вагітності. Більшість випадків інсультів відбулося до 10-ї доби пuerперію. Наявність ПЕ або хронічної артеріальної гіпертензії підвищувала ризик інсульту у післяпологовий період на 74%.

У разі маніфестації ПЕ після пологів дуже важливим є своєчасно розпочати використання антигіпертензивних ліків. Препарати «першої лінії» слід використовувати не пізніше 30–60 хв від моменту встановлення діагнозу тяжкої ПЕ для запобігання крововиливу у мозок. Для швидкого зниження АТ використовують лабеталол або гідралазин. При цьому лабеталол має значну перевагу перед іншими β-блокаторами завдяки наявності внутрішньої симпатоміметичної активності. Тобто він не знижує серцевий викид. Це дуже важливо на тлі гіповолемії. Принциповим протипоказанням до застосування лабеталола є бронхіальна астма [1]. Значно менше інформації існує про можливість застосування антагоністів кальцію. Однак сублінгвальне застосування ніфедипіну також можна вважати терапією першої лінії. Не існує достатньої інформації про переваги перорального застосування лабеталола порівняно з ніфедипіном [18]. За відсутності достатнього ефекту від застосування лабеталола, гідралазину або ніфедипіну жінок з ПЕ тяжкого ступеня слід направити до відділення інтенсивної терапії для подальшого ведення спільно з анестезіологом. У веденні пацієнток використовують міждисциплінарний підхід – необхідними є консультації окуліста, невропатолога, кардіолога, а також нефролога.

Використання сульфату магнію необхідно для профілактики судом у пацієнток з ПЕ тяжкого ступеня. На тлі нападу еклампсії розчин сульфату магнізії починають вводити внутрішньовенно у дозі 4–5 г протягом 15–20 хв, а потім продовжують інфузійне введення у дозі 1 г на годину протягом доби [1]. Окрім протисудомної дії сульфат магнію також має проти-запальну і вазорелаксувальну дію. Але слід зазначити, що призначення сірчанокислої магnezії сприяє накопиченню іонів магнію, тому потребує моніторингу рівня магnezії [2]. Цей моніторинг передбачає підрахунок балів за шкалою Glasgow (має бути не більше 15), перевірку сухожилкових рефлексів, визначення частоти дихальних рухів (більше 12) і спостереження за темпом діурезу (більше 30 мл/год). За наявності будь-яких ознак передозування слід негайно припинити інфузію, увести глюконат кальцію і визначити рівень магнію [1, 22].

Для довготривалого контролю АТ використовують антагоністи кальцію, β-блокатори, вазодилататори та інші препарати. Немає різниці в ефективності перорального використання клонідину або каптоприлу [9]. Також не встановлено переваг застосування індапаміду порівняно з метилдопа [16]. Використання петльових діуретиків обмежено внаслідок недостатньої інформації про їхню безпечність [1]. У свою чергу, тіазидні діуретики не використовують у Великій Британії під час грудного вигодовування. З приводу цього не слід призначати метилдопа або резерпін [8].

Відомо, що грудне вигодовування зменшує ризик подальшого розвитку серцево-судинних захворювань у жінок з ПЕ [7].

Було встановлено, що призначення фуросеміду знижує необхідність у додатковому призначенні антигіпертензивних препаратів [18]. Вивчення можливостей призначення L-аргініну пацієнткам, які отримували антигіпертензивні ліки, не встановило ніяких переваг [22]. Досить перспективним є подальше вивчення ефективності карперитиду (передсердного натрійуретичного пептиду) у жінок з післяпологовою ПЕ [24].

Матковий кюретаж також є можливим засобом для зниження АТ у жінок з ПЕ. В одному дослідженні було встановлено, що застосування кюретажу є подібним за лікувальним ефектом до сублінгвального застосування ніфедипіну [17]. Обґрунтування доцільності його використання полягає у максимальній евакуації плацентарної та децидуальної тканини, зважаючи на їхню етіологічну роль у ПЕ. На сьогодні немає достатніх даних про безпеку його використання з позицій ризиків, пов'язаних з наркозом, можливою перфорацією матки та поширенням інфекції на тлі ендометриту [20, 21]. Однак кюретаж слід робити під час кесарева розтину жінкам з ПЕ [8].

Наведені дані демонструють недостатність високоякісних доказів, що дозволяють чітко обґрунтувати усі можливі ситуації у веденні жінок з післяпологовою ПЕ. Слід усвідомлювати, що прогресування ступеня тяжкості або виникнення ПЕ після розродження є нетиповим. Це потребує індивідуалізації лікувальної тактики. Нижче наведено власне спостереження синдрому системної запальної відповіді, що виник у жінки з вихідною ПЕ легкого ступеня вже після пологів [15].

Вагітна 30 років була госпіталізована до відділення патології вагітності у терміні 24 тиж з приводу ПЕ легкого ступеня і затримки росту плода 2-го ступеня. Із анамнезу відомо, що дана вагітність друга. Перша вагітність закінчилася народженням живого доношеного хлопчика з масою тіла 3100 г, довжиною тіла 52 см шляхом кесарева розтину внаслідок слабкості пологової діяльності, що не піддається медикаментозній корекції. Під час даної вагітності жіночу консультацію відвідувала нерегулярно. Соматичний анамнез без особливостей. Під час госпіталізації АТ був 145/95 мм рт.ст. на обох верхніх кінцівках, пульс – 84 за 1 хв. При обстеженні більшість лабораторних параметрів була без особливостей. У пацієнтки діагностовано бактеріальний вагіноз. За даними ультразвукової доплерометрії встановлено відсутність діастолічного компонента кровотоку в артерії пуповини. Пацієнтка отримувала метилдопу по 500 мг тричі на добу, інфузію розчину L-аргініну один раз на день, а також вагінальні супозиторії з хлоргексидином щоденно на ніч.

Через два дні пацієнтка перестала відчувати рухи плода. За допомогою ультразвукографії було констатовано антенатальну загибель плода. Розпочато введення цефтріаксону. Для індукції пологів проведено інтрацервікальне введення ламінарії. Народила мертвого недоношеного хлопчика з масою тіла 510 г, довжиною 27 см. Було проведено інструментальну ревізію матки внаслідок часткової затримки частин посліду у матці. Пацієнтка додатково отримала 2 г цефтріаксону і 500 метронідазолу внутрішньовенно. АТ становив 130/95 мм рт.ст., білок у разовій порції сечі – 0,015 г/л. Породілля продовжувала вживати метилдопу і отримувала ін'єкції цефтріаксону. Показники клінічного аналізу крові були нормальними.

Через 8 год після пологів пацієнтка поскаржилася на головний біль, погіршення зору, незначні м'язові спазми. АТ становив 210/130 мм рт.ст., білок у разовій порції – 6,5 г/л. Ці показники свідчили про наявність ПЕ тяжкого ступеня з продромальними явищами еклампсії. Пацієнтка отримала внутрішньовенно болюсно 4 г  $MgSO_4$  протягом 20 хв. У подальшому проводили інфузію розчину  $MgSO_4$  у дозі 1 г/год протягом 24 год. Також було здійснено інфузію гідралазину зі швидкістю 2–10 мг/год залежно від частоти пульсу. Через 1 год АТ становив 150/90 мм рт.ст. на обох руках. Через одну добу було відзначено збільшення печінки у розмірах. Однак



значного зростання активності трансаміназ не встановлено. Це дозволило виключити HELLP-синдром.

Наступного дня у пацієнтки розвинулися явища гострої ниркової недостатності (концентрація креатиніну у сироватці крові становила 2,2 mg/dL). У той самий час у породіллі встановлено наявність лейкоцитозу і значне підвищення рівня С-реактивного білка. Отже, у пацієнтки був виявлений синдром системної запальної відповіді. Під час бімануального дослідження було відзначено збільшення розмірів матки, як до 14 тиж вагітності. Матка на дотик була болісною. Шийка матки вільно пропускала один палець. Спостерігалися гнійні виділення з неприємним запахом. Під час мікробіологічного дослідження було встановлено значне збільшення кількості стрептококу групи В, чутливого лише до ванкоміцину. Посіви крові та сечі на мікрофлору були негативними. На 3-ю добу у пацієнтки з'явилися ознаки подразнення очеревини у нижніх відділах живота. Прооперована з приводу метроендометриту і пельвіоперитоніту в обсязі лапаротомії, екстирпації матки. Через декілька днів стан пацієнтки значно покращився. Рівень АТ нормалізувався на 10-у добу. Виписана додому на 14-у добу.

Даний випадок є нетиповим, оскільки ПЕ у більшості епізодів регресує після пологів. Бактеріальний вагіноз є відомою причиною хронічного ендометриту [4]. Післяпологовий

ендоміометрит, який був спричинений стрептококом групи В, мав відігравати тригерну роль у прогресуванні ПЕ. Проблема поліхіміорезистентності призвела до нездатності цефтріаксону і метронідазолу запобігти дисемінації інфекції після кюретажу. Отже, синдром системної запальної відповіді зумовлював зростання тяжкості ПЕ і розвиток поліорганної недостатності. Оскільки матка була джерелом інфекції, то швидке одужання після гістеректомії є досить логічним.

Думка про роль інфекції у патогенезі ПЕ сьогодні є досить непопулярною. Більш поширеними є дослідження внутрішніх захворювань матері, що посилюють тяжкість ПЕ. Відомо, що синдром зворотної задньої енцефалопатії (posterior reversible encephalopathy syndrome) може бути еквівалентом післяпологової еклампсії [23].

За останні десятиліття уявлення про патогенез ПЕ значно розширилися. Але єдиним ефективним методом лікування ПЕ до пологів залишається термінове переривання вагітності. Після пологів ПЕ потребує ретельного моніторингу стану породіллі з урахуванням усіх особливостей її організму.

Наведений вище клінічний випадок продемонстрував, що використання традиційних підходів іноді недостатньо для одужання жінки. Тому необхідно продовжувати пошук ефективних методів профілактики та лікування жінок з ПЕ.

### Сведения об авторе

**Лакно Игорь Викторович** – Кафедра перинатологии, акушерства и гинекологии Харьковской медицинской академии последипломного образования, 61176, г. Харьков, Салтовское шоссе, 264. E-mail: igorlakhmo71@gmail.com

### СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. ACOG Committee Opinion No. 767 Summary: Emergent Therapy for Acute-Onset, Severe Hypertension During Pregnancy and the Postpartum Period. *Obstet Gynecol.* 2019; 133(2):409-412.
2. Al-Safi Z, Imudia AN, Fletti LC, Hobson DT, Bahado-Singh RO, Awonuga AO. Delayed postpartum preeclampsia and eclampsia: demographics, clinical course, and complications. *Obstet Gynecol.* 2011; 118(5):1102-7.
3. American College of Obstetricians and Gynecologists, Task Force on Hypertension in Pregnancy. Hypertension in pregnancy. Report of the American College of Obstetricians and Gynecologists' Task Force on Hypertension in Pregnancy. *Obstet Gynecol.* 2013; 122(5):1122-31.
4. Ann-Charlotte I. Inflammatory mechanisms in preeclampsia. *Pregnancy Hypertens.* 2013; 3(2):58.
5. Bigelow CA, Pereira GA, Warmley A, Cohen J, Getrajdman C, Moshier E, Paris J, Bianco A, Factor SH, Stone J. Risk factors for new-onset late postpartum preeclampsia in women without a history of preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol.* 2014; 210(4):338 e1-8.
6. Brien ME, Boufaied I, Soglio DD, Rey E, Leduc L, Girard S. Distinct inflammatory profile in preeclampsia and postpartum preeclampsia reveal unique mechanisms. *Biol Reprod.* 2019; 100(1):187-194.
7. Burgess A, McDowell W, Ebersold S. Association Between Lactation and Postpartum Blood Pressure in Women with Preeclampsia. *MCN Am J Matern Child Nurs.* 2019; 44(2):86-93.
8. Cairns AE, Pealing L, Duffy JMN, et al. Postpartum management of hypertensive disorders of pregnancy: Late postpartum eclampsia. *J Obstet Gynaecol.* 2012; 32(3):264-6. a systematic review. *BMJ Open* 2017;7:e018696.
9. Clark TP. Late-onset postpartum preeclampsia: a case study. *The Nurse practitioner.* 2014; 39(7): 34-42.
10. Cohen J, Vaiman D, Sibai BM, Haddad B. Blood pressure changes during the first stage of labor and for the prediction of early postpartum preeclampsia: a prospective study. *European journal of obstetrics, gynecology, and reproductive biology.* 2015; 184:103-7.
11. Ditisheim A, Sibai B, Tatevian N. Placental Findings in Postpartum Preeclampsia: A Comparative Retrospective Study. *Am J Perinatol.* 2019 Jul 2. doi: 10.1055/s-0039-1692716. [Epub ahead of print].
12. Jääskeläinen T, Heinonen S, Hämäläinen E, Pulkki K, Romppanen J, Laivuori H; FINNPEC. Impact of obesity on angiogenic and inflammatory markers in the Finnish Genetics of Pre-eclampsia Consortium (FINNPEC) cohort. *Int J*
- Obes (Lond). 2019;43(5):1070-1081.
13. Janzarik WG, Jacob J, Katagis E, Markfeld-Erol F, Sommerlade L, Wuttke M, Reinhard M. Preeclampsia postpartum: Impairment of cerebral autoregulation and reversible cerebral hyperperfusion. *Pregnancy Hypertens.* 2019;17:121-126.
14. Kalafat E, Thilaganathan B. Cardiovascular origins of preeclampsia. *Curr Opin Obstet Gynecol.* 2017;29(6):383-389.
15. Lakhno IV. Systemic Inflammatory Response Syndrome as a Reason for the Multiple Organ Failure in a Postpartum Preeclamptic Patient. *J South Asian Feder Obst Gynae* 2018;10(3):215-217.
16. Matthys LA, Coppage KH, Lambers DS, Barton JR, Sibai BM. Delayed postpartum preeclampsia: an experience of 151 cases. *Am J Obstet Gynecol.* 2004; 190(5):1464-6.
17. Mc Lean G, Reyes O, Velarde R. Effects of postpartum uterine curettage in the recovery from Preeclampsia/Eclampsia. A randomized, controlled trial. *Pregnancy Hypertens.* 2017;10:64-69.
18. Odigboegwu O, Pan LJ, Chatterjee P. Use of Antihypertensive Drugs During Preeclampsia. *Front Cardiovasc Med.* 2018;5:50.
19. Skurnik G, Hurwitz S, McElrath TF, Tsen LC, Dwey S, Saxena AR, Karuman-
- chi A, Rich-Edwards JW, Seely EW. Labor therapeutics and BMI as risk factors for postpartum preeclampsia: A case-control study. *Pregnancy Hypertens.* 2017;10:177-181.
20. Smith GN, Pudwell J, Saade GR. Impact of the New American Hypertension Guidelines on the Prevalence of Postpartum Hypertension. *Am J Perinatol.* 2019;36(4):440-442.
21. Takaoka S, Ishii K, Taguchi T, Kakubari R, Muto H, Mabuchi A, Yamamoto R, Hayashi S, Mitsuda N. Clinical features and antenatal risk factors for postpartum-onset hypertensive disorders. *Hypertens Pregnancy.* 2016;1-10.
22. Too G, Wen T, Boehme AK, Miller EC, Leffert LR, Attenello FJ, Mack WJ, D'Alton ME, Friedman AM. Timing and Risk Factors of Postpartum Stroke. *Obstet Gynecol.* 2018;131(1):70-78.
23. Verhaegen J, Peeters F, Debois P, Jacquemyn Y. Posterior reversible encephalopathy syndrome as a complication of pre-eclampsia in the early postpartum period. *BMJ Case Rep.* 2019;12(7). pii: e228954.
24. Yancey LM, Withers E, Bakes K, Abbott J. Postpartum preeclampsia: emergency department presentation and management. *The Journal of emergency medicine.* 2011; 40(4):380-4.

Статья поступила в редакцию 08.10.2019

## ТЕСТОВІ ЗАПИТАННЯ

(одна або декілька правильних відповідей)

1. Пreeклампсія за визначенням АСОГ має наступні діагностичні критерії:

- ☐ Артеріальна гіпертензія, яка вперше виникла після 20-го тижня вагітності
- ☐ Виражені набряки нижніх кінцівок у другій половині вагітності
- ☐ Клінічно значуща протеїнурія під час вагітності.

2. Основна теорія розвитку пreeклампсії:

- ☐ Нейрогуморальна
- ☐ Імунологічна
- ☐ Плацентарна.

3. Який з типів пreeклампсії супроводжується затримкою росту плода?

- ☐ З раннім початком
- ☐ З пізнім початком
- ☐ Післяпологова пreeклампсія.

4. Як впливає пreeклампсія на стан здоров'я матері після пологів?

- ☐ Не має ніякого впливу, тому що пreeклампсія після пологів одразу ж зникає
- ☐ Спричинює автоімунні захворювання
- ☐ Може супроводжуватися тривалим підвищенням АТ і призводити до значного зростання ризику розвитку серцево-судинних захворювань.

5. За якого з перерахованих нижче типів пreeклампсії відзначаються найбільш виражені зміни у плацентарній тканині з ознаками її передчасного старіння?

- ☐ З раннім початком
- ☐ З пізнім початком
- ☐ Післяпологова пreeклампсія.

6. За якого типу пreeклампсії у патогенезі найбільшу роль можуть відігравати материнські фактори?

- ☐ З раннім початком
- ☐ З пізнім початком
- ☐ Післяпологова пreeклампсія.

7. Відомими факторами ризику післяпологової пreeклампсії є:

- ☐ Індекс маси тіла  $>30 \text{ кг/м}^2$  у ранніх термінах вагітності
- ☐ Надмірний обсяг інфузії рідини під час пологів
- ☐ Гіпотиреоз.

8. Протягом якого терміну після пологів відзначається найбільший ризик виникнення інсульту?

- ☐ Протягом доби
- ☐ Протягом тижня
- ☐ Протягом 10 діб.

9. Які препарати належать до першої лінії у лікуванні жінок з післяпологовою пreeклампсією?

- ☐ Ніфедипін
- ☐ Гідралазин
- ☐ Лабеталол.

10. Як впливає грудне вигодовування на розвиток серцево-судинних захворювань у жінок з пreeклампсією?

- ☐ Зумовлює гіпертонічну хворобу
- ☐ Знижує ризик виникнення серцево-судинних захворювань
- ☐ Не впливає на ризик виникнення серцево-судинних захворювань.

11. Матковий кюретаж після пологів у жінок з пreeклампсією слід проводити:

- ☐ Під час кесарева розтину
- ☐ На тлі нападу еклампсії
- ☐ Ніколи не слід проводити кюретажу.

12. Сульфат магнію використовують для:

- ☐ Профілактики судом
- ☐ Зниження АТ
- ☐ Анксіолітичного ефекту.

13. Що є найбільш надійною профілактикою пreeклампсії під час вагітності?

- ☐ Використання низьких доз ацетилсаліцилової кислоти
- ☐ Призначення антигіпертензивних ліків
- ☐ Застосування полівітамінних комплексів.

14. Які вузькі спеціалісти допомагають у веденні породіль з пreeклампсією?

- ☐ Кардіолог
- ☐ Невропатолог
- ☐ Нефролог.

15. Найбільш ймовірне підвищення АТ після пологів у жінок з ПЕ:

- ☐ На 1–2-у добу
- ☐ На 3–5-у добу
- ☐ На 5–7-у добу.

## Журнал сертифіцирован для проведения непрерывного профессионального последипломного обучения врачей

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

Эл. адрес: [alexandra@zdr.kiev.ua](mailto:alexandra@zdr.kiev.ua)

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

Необходимый минимум – 86% правильных ответов.

Врачам, приславшим 86% и более правильных ответов, будут высланы сертификаты Национальной медицинской академии последипломного образования им. П.Л. Шупика.

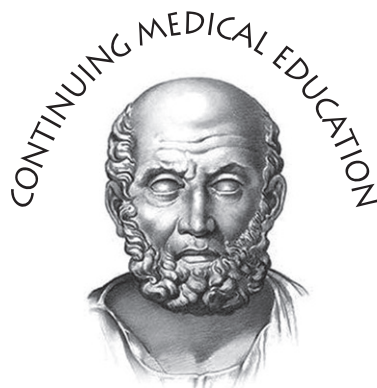


ВСЕУКРАЇНСЬКА АСОЦІАЦІЯ  
БЕЗПЕРЕРВНОЇ  
ПРОФЕСІЙНОЇ ОСВІТИ  
ЛІКАРІВ  
ТА ФАРМАЦЕВТІВ



ГО «ВСЕУКРАЇНСЬКА АСОЦІАЦІЯ НЕПЕРЕРВНОЇ ПРОФЕСІЙНОЇ ОСВІТИ ЛІКАРІВ І ФАРМАЦЕВТІВ»  
НАЦІОНАЛЬНА МЕДИЧНА АКАДЕМІЯ ПІСЛЯДИПЛОМНОЇ ОСВІТИ ІМЕНІ П.Л. ШУПИКА

## «ГІППОКРАТ» – сучасна електронна платформа післядипломної медичної освіти для лікарів



# HIPPOCRATES

**Навчання доступне в будь-якій точці  
і в будь-який зручний час при наявності інтернету**

*Запрошуємо пройти навчання та отримати сертифікати  
НМАПО імені П.Л. Шупика (від 1 до 5 балів)  
для проходження атестації згідно наказу МОЗ №446 від 22.02.2019:*

**[www.hippocrates.org.ua](http://www.hippocrates.org.ua)**



14 ЛИСТОПАДА 2019  
м. Київ



# Науково-практична конференція «Здоров'я жінки ХХІ століття»

14 листопада 2019 року відбулась щорічна науково-практична конференція «Здоров'я жінки ХХІ століття» (з відео і майстер-класом «Лазерні технології в гінекології»), організована за сприяння кафедри акушерства і гінекології № 3 Національного медичного університету імені О.О. Богомольця спільно з КЛ «Феофанія» та за участю співробітників КМПБ № 3 і КМПБ № 5 м. Києва.

ПРОГРАМА  
НАУКОВО-ПРАКТИЧНОЇ  
КОНФЕРЕНЦІЇ

«ЗДОРОВ'Я  
ЖІНКИ  
ХХІ СТОЛІТТЯ»

З ВІДЕО МАЙСТЕР-КЛАСОМ  
«ЛАЗЕРНІ ТЕХНОЛОГІЇ  
В ГІНЕКОЛОГІЇ»

АДРЕСА: вул. Академіка Заболотного, 21,  
Конференц-зал КЛ «Феофанія»  
Початок о 10:00

Учасність у події безкоштовна



Учасників конференції від імені організаторів та партнерів привітав головний лікар КЛ «Феофанія» професор І.П. Семенів, який поздоровив присутніх з початком роботи науково-практичної конференції, присвяченої актуальним проблемам жіночого здоров'я. Фундатор заходу завідувач кафедри акушерства і гінекології № 3 Національного медичного університету імені О.О. Богомольця професор В.О. Бенюк привітав учасників від імені адміністрації університету, а та-

кож висвітлив основні напрямки в роботі конференції, присвяченій теоретичним основам і менеджменту застосування лазерних технологій в гінекологічній практиці, акцентував увагу слухачів на необхідності міждисциплінарної співпраці у вирішенні сучасних проблем в урогінекології, онкодерматології і естетичній гінекології.

Конференція дозволила обговорити у широкому колі з участю професора В.О. Бенюка, професора В.М. Гончаренка, го-





ловного лікаря КЛ «Феофанія» І.П. Семеніва, головного лікаря КМПБ № 5 Д.О. Говсєєва, професора В.А. Свінцицького сучасні тенденції і перспективи використання лазерних технологій в косметології, гінекології і онкодерматології. Доповіді провідних фахівців у цих галузях були присвячені проблемам ефективності застосування

CO<sub>2</sub>-лазерного фракційного оброблення піхви за технологією MonaLisa Touch (компанія «DEKA», Італія) у лікуванні вульвовагінальної атрофії і стресового нетримання сечі, краурозу і лейкоплакії вульви, онкодерматологічних захворювань у жінок у перименопаузальний період. Захід став справді унікальним, оскільки окрім ґрунтовної науково-практичної частини проведено майстер-клас з відеотрансляцією застосування лікувальних лазерних технологій у гінекологічних хворих (в реальному часі).

Кращі доповідачі-практики керівник центру лазерної медицини «Мед Сіті» К.В. Пазич, професор А.С. Котуза представили нові підходи щодо здійснення інноваційного менеджменту і сучасного управління персоналом у медичних закладах, висвітлили проблеми медичної етики і деонтології на сучасному етапі.

Наступні доповіді були присвячені проблемам тактики ведення хворих з внутрішньоматковою патологією, диференційованого лікування хворих з гіперпластичними процесами ендометрія, комплексному підходу до ведення пацієнток з ендометріозом. Керівник центру жіночого здоров'я КЛ «Феофанія» професор В.М. Гончаренко наголосив на важливості визначення рецептивності ендометрія при гіперпластичних процесах та зауважив, що індивідуалізований підхід у лікуванні патології ендометрія підвищує комплаєнс пацієнтки до призначеної терапії.

Зацікавленість аудиторії викликала робота, присвячена хірургічній корекції малих соромітних губ, виконана під керівництвом головного лікаря КМПБ № 5 м.



Киева Д.О. Говсєєва, який зауважив, що проблеми естетичної гінекології набувають все більшої актуальності у сучасному суспільстві.

Сучасні підходи до використання регіональної анестезії у гінекологічному стаціонарі у своїй доповіді яскраво висвітлив заступник головного лікаря з лікувальної роботи КЛ «Феофанія» Заслужений лікар України, к.мед.н. А.М. Строкань.

Великий інтерес викликала доповідь щодо практичної складової організації охорони здоров'я керівника Центру науки, організації контролю якості та безпеки медичної діяльності професора А.С. Котузи за темою: «Ліцензування медичної діяльності та створення власної клініки під ключ».

Після закінчення конференції професор В.О. Бенюк наголосив, що саме участь у конференції такого формату забезпечує всебічний діалог практиків охорони здоров'я і науковців для вироблення конструктивних ідей і подальшого розвитку галузі. Конференція обіцяє і в подальшому бути місцем зустрічі організаторів і управлінців охорони здоров'я, а також провідних вітчизняних і зарубіжних фахівців і новаторів.

Яскраві доповіді, актуальні питання, більше 250 учасників, активна дискусія, новітні технології і апробовані тактики, практичні рекомендації – лише один робочий день, а кожен учасник конференції неймовірно збагатив свої теоретичні знання та лікарський досвід.

З найкращими побажаннями організаторам! З нетерпінням очікуємо наступного спілкування!

# Значення виявлення стрептокока групи В у пренатальному скринінгу з метою попередження розвитку ранніх інфекцій у новонароджених

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

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

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

<sup>3</sup>МЛ «ДІЛА», м. Київ

Стрептококова інфекція групи В (СГВ) залишається найпоширенішою причиною неонатального раннього сепсису та важливою причиною пізнього початку сепсису у дітей раннього віку. Застосування внутрішньопологової антибіотикопрофілактики є єдиною на сьогодні ефективною стратегією профілактики перинатальної інфекції СГВ на ранніх стадіях захворювання, тобто протягом першого тижня життя. СГВ спричиняє як ранні, так і пізні інфекції у новонароджених, але сучасні втручання є ефективними лише для запобігання захворювань на ранній стадії [1]. Американська академія педіатрії об'єдналася з Американським коледжем акушерів та гінекологів, щоб підтвердити використання універсального антенатального мікробіологічного тестування для виявлення колонізації СГВ у матері з метою полегшення відповідного ведення внутрішньопологової антибактеріальної профілактики.

Усі рекомендації з профілактики захворювань, спричинених стрептококом групи В, запропоновані CDC (Centers for Disease Control and Prevention), належать до рекомендацій 2010 року. CDC буде підтримувати ці ресурси доти, доки Американська академія педіатрії (AAP), Американський коледж акушерів та гінекологів (ACOG) і Американське товариство мікробіології (ASM) не опублікують усі свої оновлені керівництва [2].

**Ключові слова:** пренатальний скринінг, культуральний метод, стрептокок групи В, *S.agalactiae*, мікробіом, колонізація.

## The importance of detecting group B streptococcus in prenatal screening to prevent the development of early infections in newborns

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

Group B streptococcal infection (GBS) remains the most common cause of neonatal early sepsis and an important cause of late onset of sepsis in young children. The use of intrapartum antibiotic prophylaxis is the only currently effective strategy for the prevention of perinatal GBS infection in the early stages of the disease, that is, during the first week of life. GBS causes both early and late infections in newborns, but modern interventions are effective only to prevent diseases at an early stage [1]. The American Academy of Pediatrics teamed up with the American College of Obstetricians and Gynecologists to confirm the use of universal antenatal microbiological testing to detect colonization of GBS in the mother to facilitate the appropriate introduction of intrapartum antibacterial prevention.

All recommendations for the prevention of diseases caused by group B streptococcus proposed by the CDC (Centers for Disease Control and Prevention) refer to the 2010 recommendations. The CDC will support these resources until the American Academy of Pediatrics (AAP), the American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG), and the American Society for Microbiology (ASM) publish all their updated guidelines [2].

**Key words:** prenatal screening, culture method, group B streptococcus, *S.agalactiae*, microbiome, colonization.

## Значение выявления стрептококка группы В в пренатальном скрининге с целью предупреждения развития ранних инфекций у новорожденных

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

Стрептококковая инфекция группы В (СГВ) остается самой распространенной причиной неонатального раннего сепсиса и важной причиной позднего начала сепсиса у детей раннего возраста. Применение внутриродовой антибиотикопрофилактики является единственной в настоящее время эффективной стратегией профилактики перинатальной инфекции СГВ на ранних стадиях заболевания, то есть в течение первой недели жизни. СГВ вызывает как ранние, так и поздние инфекции у новорожденных, но современные вмешательства эффективны только для предотвращения заболеваний на ранней стадии [1]. Американская академия педиатрии объединилась с Американским колледжем акушеров и гинекологов, чтобы подтвердить использование универсального антенатального микробиологического тестирования для выявления колонизации СГВ у матери для облегчения соответствующего ведения внутриродовой антибактериальной профилактики.

Все рекомендации по профилактике заболеваний, вызванных стрептококком группы В, предложенные CDC (Centers for Disease Control and Prevention), относятся к рекомендациям 2010 года. CDC будет поддерживать эти ресурсы до тех пор, пока Американская академия педиатрии (AAP), Американский колледж акушеров и гинекологов (ACOG) и Американское общество микробиологии (ASM) не опубликуют все свои обновленные руководства [2].

**Ключевые слова:** пренатальный скрининг, культуральный метод, стрептококк группы В, *S.agalactiae*, микробиом, колонизация.

### Етіологія

**Стрептококк групи В (СГВ)**, або *Streptococcus agalactiae*, є факультативною грампозитивною бактерією, яка набуває форми пар чи ланцюгів [3]. СГВ – це фізіологічний компонент мікробіому кишечника та піхви у деяких жінок. Травний тракт є резервуаром СГВ та джерелом колонізації сечостате-

вих шляхів. Вагінально-ректальна колонізація СГВ може бути тимчасовою, переривчастою або стійкою [4, 5]. СГВ колонізує травний і статевий тракти у 10-30% вагітних [4].

СГВ може переходити від безсимптомного коменсалу біому слизової оболонки до патогенної бактерії за певних умов. Організм може спричинити інфікування сечовивідних шляхів матері, внутрішньоамніотичне інфікування або ендеме-



Порівняльна характеристика ранніх та пізніх захворювань, спричинених *S.agalactiae*

Характеристика	Захворювання з раннім початком (ЗРП)	Захворювання з пізнім початком (ЗПП)
Час проявлення [4, 13]	Від 0 до 7 днів життя, частіше – перші 24 год	Від 7 до 89 днів після пологів
Інфікування	- Під час пологів - Внутрішньоутробно (до розриву плодових оболонок) [4, 14]	
Можливі клінічні прояви інфікування СГВ	1. Пневмонія (10%) [4, 8]: - респіраторний дистрес, - клекотання, - гіпоксемія, - тахіпноє. 2. Сепсис (83%) [13, 25]: - апное, - відсутність апетиту, - різкі зміни температури тіла, - гіпотонія, - сонливість, - дратівливість. 3. Менінгіт (7%) [13] з неспецифічними симптомами: - апное, - респіраторний дистрес.	1. Бактеріємія невідомого походження (65%) [13]: - температура тіла 38°C і ↑, - дратівливість, - відсутність апетиту, - млявість, - клекотання, - апное. 2. Менінгіт (30%) [13]: - дратівливість, - сонливість, - випинання тім'ячка, - судоми. 3. Інфекції сечовивідних шляхів [4]. 4. Респіраторні інфекції [4]. 5. Целюліт [4].

трет, а також бути причиною передчасних пологів та мертвородження [8-10].

Прояви інфекційного ураження сечовивідних шляхів СГВ у будь-якому терміні вагітності є маркером тяжкої колонізації. Ці пацієнтки повинні отримувати профілактику, навіть якщо СГВ не виявлено вагінально-ректально між 35-м та 37-м тижнями вагітності [1]. Материнська колонізація є основним фактором ризику розвитку стрептококової інфекції групи В [4].

### Епідеміологія

Частота колонізації СГВ становить 10-30% під час вагітності [1]. За останні 30 років розробки у сфері скринінгу ко-

лонізації СГВ, внутрішньопологової профілактики і вторинної профілактики захворювання з раннім початком, спричиненого СГВ, сприяли значному зниженню захворюваності на інфекції з раннім початком, зумовлених *S.agalactiae* [1]. Сімдесят відсотків випадків раннього інфікування СГВ відбуваються у доношених дітей (понад 37 тиж) [1].

При негативному скринінгу на СГВ в терміні 35-36 тижнів гестації 91% вагітних залишалися негативними на період пологів, а решта 9% ставали СГВ-позитивними. При позитивному скринінгу на СГВ в ці терміни 84% вагітних залишалися позитивними на період пологів, а решта 16% ставали СГВ-негативними [27].

### Терміни і порядок проведення пренатального скринінгу

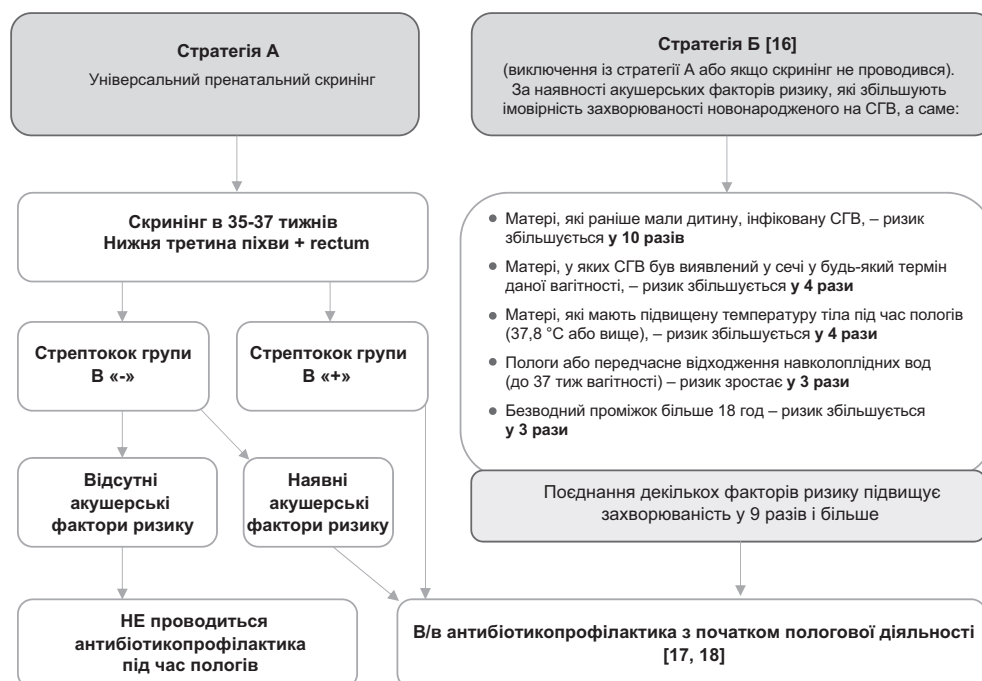


Схема 1. Алгоритм обстеження вагітних на стрептокок групи В

Таблиця 2

Рекомендації щодо внутрішньопологової антибіотикопрофілактики для запобігання ЗРП, спричиненого *S.agalactiae* [4, 17]

АБ-профілактика проводиться	АБ-профілактика не проводиться
Попередня дитина з хворобою, спричиною СГВ	Колонізація СГВ під час попередньої вагітності (якщо немає показань до профілактики під час поточної вагітності)
СГВ-бактеріурія у будь-якому триместрі поточної вагітності <sup>1</sup>	СГВ-бактеріурія під час попередньої вагітності (якщо немає показань до профілактики під час поточної вагітності)
Позитивний вагінально-ректальний скринінг культури СГВ в терміні 35-37 тиж вагітності <sup>1</sup>	Негативний вагінально-ректальний скринінг культури СГВ в терміні 35-37 тиж вагітності, незалежно від факторів внутрішньоутробного ризику
Невідомий статус СГВ на початок пологів (культуральне дослідження не проводили або результати ще не отримані) та будь-яке з наступного: - передчасні пологи до 37 тиж <sup>2</sup> , - розрив навколоплідних оболонок $\geq 18$ год, - температура тіла під час пологів $\geq 38^\circ\text{C}$ <sup>3</sup> , - позитивний ДНК-тест на СГВ <sup>4</sup>	Кесарів розтин, проведений перед початком пологів у жінки з неушкодженими амніотичними оболонками, незалежно від стану колонізації СГВ або гестаційного періоду [4]

Примітки: <sup>1</sup> – внутрішньопологова антибіотикопрофілактика за цією обставиною не показана, якщо кесарів розтин проводиться перед початком пологів у жінки з неушкодженими амніотичними оболонками;

<sup>2</sup> – рекомендації щодо застосування внутрішньопологових антибіотиків для профілактики захворювання, спричиненого СГВ, на ранній стадії в умовах загрози передчасних пологів представлені на схемі 3;

<sup>3</sup> – якщо є підозра на амніоніт – призначається антибактеріальна терапія широкого спектра дії з препаратом, чутливим до СГВ.

<sup>4</sup> ДНК-тестування на СГВ не є обов'язковим і може бути недоступним. Якщо внутрішньопологовий ДНК-тест на СГВ негативний, але є будь-який інший фактор ризику внутрішньоутробного розвитку інфекції (пологи у терміні  $<37$  тиж вагітності, розрив навколоплідних оболонок через  $\geq 18$  год або температура тіла  $\geq 38^\circ\text{C}$ ), то показана внутрішньопологова антибіотикопрофілактика.

Колонізація стрептококів групи В у ректовагінальній ділянці переривчаста [11].

Дослідники виявили, що новонароджені від матерів з позитивним СГВ у 25 разів частіше хворіють на стрептококові інфекції з раннім початком захворювання [4, 12].

Як було зазначено, *S.agalactiae* може зумовлювати захворювання з **раннім початком** протягом першого тижня життя і захворювання з **пізнім початком**, яке діагностують у новонароджених у віці від 7 днів до 3 міс життя [4, 5, 24].

Вік новонародженого у момент виникнення симптомів стрептокової інфекції, спричиненої СГВ, свідчить про наявність у новонародженого раннього або пізнього захворювання (табл. 1) [4, 8, 13, 14].

Враховуючи наявність чи відсутність акушерських факторів ризику розроблено алгоритм обстеження вагітних на стрептокок групи В та ведення їх залежно від отриманого результату [15], що відображено на схемі 1.

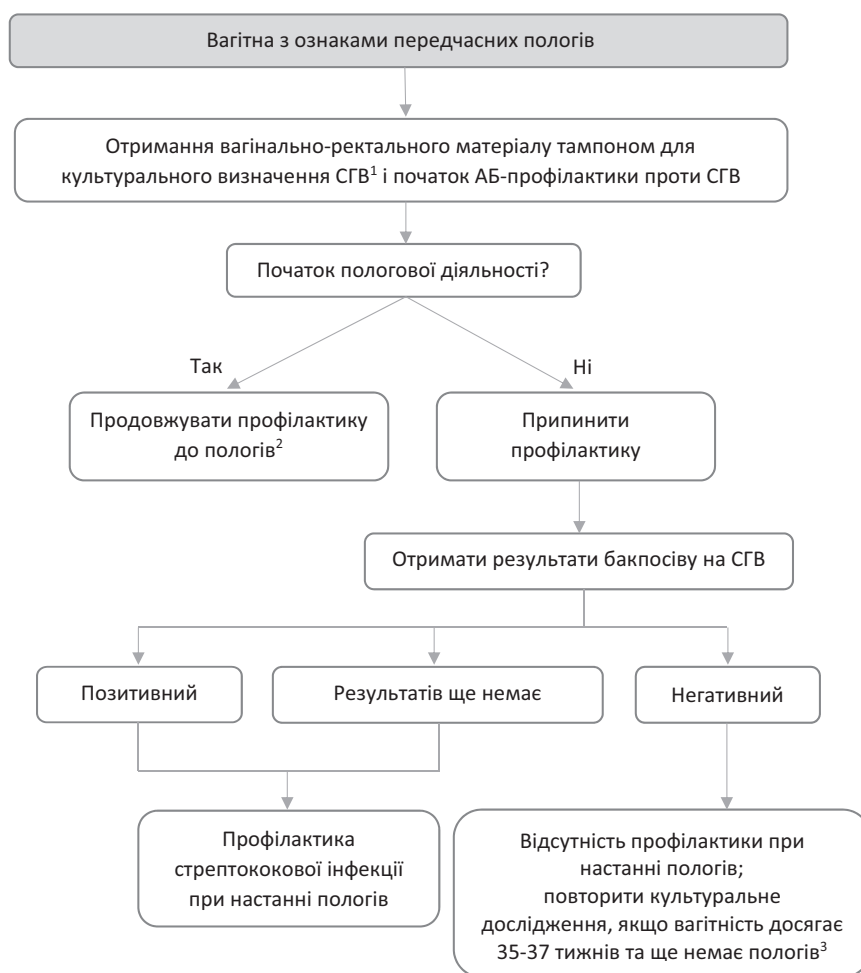
### Внутрішньопологова антибіотикопрофілактика проти стрептокока групи В

Жінки, яким необхідна внутрішньопологова антибактеріальна профілактика для запобігання ранньому захворюванню, спричиненому СГВ, визначаються відповідно до наведених рекомендацій (табл. 2) [4]. Алгоритм попередження раннього початку захворювання, спричиненого СГВ, у новонародженого представлено на схемі 2 [26].



Схема 2. Попередження раннього початку захворювання, спричиненого СГВ, у новонародженого





**Схема 3. Алгоритм скринінгу на наявність колонізації стрептококової групи В та використання внутрішньопологової профілактики для жінок з передчасними пологами (< 37 °C) [4]**

*Примітки:* <sup>1</sup> – якщо культуральне дослідження на СГВ проводилось протягом попередніх 5 тиж, результати повинні впливати на лікування. Жінки, колонізовані СГВ, повинні отримувати внутрішньопологову АБ-профілактику. При негативному бакпосіві на СГВ протягом 5 тиж АБ-профілактика не показана;

<sup>2</sup> – якщо результати культивування СГВ готові до пологів та будуть негативними, слід припинити профілактику СГВ-інфекції;

<sup>3</sup> – негативний скринінг на СГВ вважається дійсним протягом 5 тиж. Якщо вагітна з СГВ в анамнезі госпіталізована з ознаками та симптомами інфекції, спричиненої СГВ, і мала негативний результат щодо СГВ за 5 тиж до цього, її слід повторно обстежити та керуватись відповідно до цього алгоритму.

## ПРАВИЛА ВЗЯТТЯ БІОЛОГІЧНОГО МАТЕРІАЛУ ДЛЯ КУЛЬТУРАЛЬНОГО ДОСЛІДЖЕННЯ НА НАЯВНІСТЬ *S. AGALACTIAE*

*Ключові компоненти взяття зразків:*

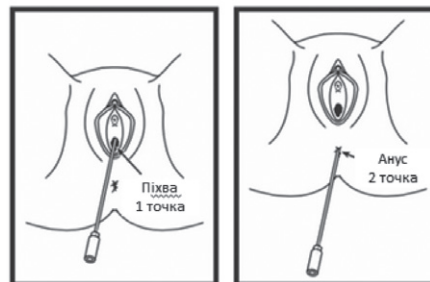
- Статус колонізації СГВ необхідно визначати шляхом взяття як вагінальних, так і ректальних зразків у терміні 35-37 тиж вагітності.
- Взяття біологічного матеріалу повинно проводитись згідно з рекомендаціями, наведеними нижче.

### Процедура взяття біологічного зразка для культурального дослідження стрептокока групи В у терміні гестації 35-37 тиж

1. Взяття біологічного матеріалу виконується з двох точок: нижня третина піхви і потім rectum, результат дослідження видається ОДИН:

- стерильний тампон уводять круговими рухами – 2-3 оберти по стінці піхви, **тільки нижня третина піхви**, без уведення дзеркал, потім

- *той самий тампон* обережно вводять в **анальний отвір** на глибину 1,5-2 см і ніжно повертають, торкаючись анальних крипт,
- тампон поміщають у пробірку з середовищем Amies.



1. Ввести тампон на 2-3 см в піхву, не торкаючись пальців

2. Ввести той самий тампон на 1,5-2 см в анус, ніжно проводячи по анальних криптам

2. Правила підготовки: за 24 год виключити використання інтровагінальних та ректальних медикаментозних препаратів, перед взяттям біоматеріалу не проводити туалет зовнішніх статевих органів.

## Прогноз

З часу початку загального скринінгу на наявність колонізації СГВ і внутрішньопологової антибіотикопрофілактики частота раннього початку СГВ-інфекції знизилася приблизно на 80% [1]. Ефективність внутрішньопологової антибіотикопрофілактики оцінюється від 86 до 89% [1, 19]. Скринінг культури СГВ під час допологового догляду не

дозволяє ідентифікувати всіх жінок з колонізацією СГВ під час пологів, оскільки колонізація статевих шляхів може бути тимчасовою [23].

СГВ-інфекція з раннім початком зазвичай проявляється у перші 24-48 год життя. Основними симптомами є дихальна недостатність, апное, ознаки сепсису [1, 4, 8, 13, 14]. Сепсис і пневмонія зазвичай виникають у результаті раннього початку інфікування СГВ, але можуть виявляти й менінгіти [1, 4, 8, 13, 14]. Смертність від СГВ-інфекції з раннім початком набагато вища у недоношених дітей, ніж у доношених. У недоношених дітей з СГВ-інфекцією з раннім початком смертність становить від 20% до 30% порівняно з 2-3% у доношених дітей [1].



## ВИСНОВКИ

- Рекомендації по скринінгу *S. agalactiae* та проведенню антибіотикопрофілактики з метою попередження розвитку інфекцій у новонароджених впроваджені в клінічну практику в таких країнах, як: Австралія, Нова Зеландія, Канада, Індія, Ірландія, Італія, Японія, Нідерланди, Португалія, Південна Африка, Великобританія, Сполучені Штати Америки.
- Колонізація СГВ не може розглядатися як інфекція, яка передається статевим шляхом.
- Скринінг слід проводити при кожній вагітності незалежно від анамнезу [22].
- Внутрішньопологова антибіотикопрофілактика ефективна тільки для профілактики раннього інфікування СГВ [4, 19].
- CDC рекомендує універсальний скринінг з ректовагінальною культурою СГВ від 35 до 37 тиж при кожній вагітності [4, 19].
- Більшість розвинених країн (але не всі) виконують пренатальний скринінг у 35–37 тиж вагітності.
- Внутрішньопологова антибіотикопрофілактика рекомендується за наявності позитивної ректовагінальної культури СГВ, СГВ-бактеріурії у будь-який термін вагітності або в анамнезі пологів з раннім початком інфекції GBS [19].
- Якщо статус СГВ невідомий, антибіотикопрофілактика рекомендується під час передчасних пологів (менше 37 тиж), за наявності материнської лихоманки під час поло-

гів або у разі тривалого періоду після розриву оболонок (більше 18 год) [19].

- З метою профілактики стрептококової інфекції застосовують внутрішньовенне введення антибіотиків під час пологів:
  - або **Бензилпеніцилін 1,2 г** – в/в, навантажувальна доза, потім 600 мг кожні 4 год до народження дитини,
  - або **Цефазолін 2,0 г** – в/в, навантажувальна доза, потім 1,0 г кожні 6 год до народження дитини,
  - або **Ванкоміцин 1,0 г** – в/в, за 12 год до народження дитини.
- На сьогодні немає рекомендацій щодо найбільш ефективного методу первинної профілактики інфекції, викликаной СГВ.

**Медична лабораторія ДІЛА для пренатального скринінгу пропонує дослідження «Стрептокок групи В, *Streptococcus agalactiae*, посів з антибіотикограмою», яке дає змогу:**

- Виявлення стрептокока групи В культуральним методом;
- Визначення чутливості стрептокока групи В до антибіотиків;
- Виконання дослідження з використанням бульйону з антибіотиками для селективного збагачення стрептококів групи В (BioMerieux, Франція) та хромогенного поживного середовища Strepto B Agar (BioMerieux, Франція).

## Сведения об авторах

**Шумицкий Андрей Владимирович** – Медицинская лаборатория «ДІЛА», 01042, г. Киев, б-р Дружбы Народов, 19. E-mail: andrii.shumytskyi@dila.com.ua

ORCID - 0000-0002-3104-4511

**Бурка Ольга Анатольевна** – Кафедра акушерства и гинекологии № 1 Национального медицинского университета имени А.А. Богомольца, Медицинская лаборатория «ДІЛА», 01042, г. Киев, б-р Дружбы Народов, 19

ORCID: 0000-0003-0133-9885

**Тутченко Татьяна Николаевна** – Отделение эндокринной гинекологии ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии имени академика Е.М. Лукьяновой НАМН Украины», научный консультант медицинской лаборатории «ДІЛА», 01042, г. Киев, б-р Дружбы Народов, 19

ORCID: 0000-0002-3003-3650



Система менеджменту  
якості (TQM)



Міжнародні стандарти  
ISO 9001; ISO 15189



Міжнародні системи  
оцінки якості EQAS і RIQAS  
(Великобританія і США)



Актуальні рішення  
клінічних задач



Клінічна верифікація  
результатів



Термінове повідомлення  
про критичні показники



Індивідуальний професійний  
консалтинг 0 800 21 96 96,  
consult@dila.com.ua

- Інноваційні методики, передові технології
- Обладнання від світових лідерів: Siemens, Abbott, bioMerieux, Beckman Coulter
- Моніторинг виробничих процесів з матеріалами Randox, BIO-RAD, Siemens
- Єдина інформаційна служба 0 800 21 78 87, 0 800 75 21 80

[www.dila.ua](http://www.dila.ua)

Система управління якістю сертифікована відповідно до міжнародного стандарту ISO 9001:2015 № UA226527 від 12.09.2017.  
Атестат про акредитацію відповідно до ДСТУ EN ISO15189:2015 (EN ISO 15189:2012, ID1) № 30001 від 12.07.2019.  
Акредитаційний сертифікат вищої категорії МОЗУ МЗ № 013358 від 23.02.2017. Ліцензія на медичну практику МОЗУ АД № 071280 від 22.11.2012.



# СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Verani JR, McGee L, Schrag SJ., Division of Bacterial Diseases, National Center for Immunization and Respiratory Diseases, Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Prevention of perinatal group B streptococcal disease--revised guidelines from CDC, 2010. MMWR Recomm Rep. 2010 Nov 19;59(RR-10):1-36.
2. CDC (Centers for Disease Control and Prevention), <https://www.cdc.gov/groupbstrep/guidelines/>
3. Ohlsson A, Shah VS. Intrapartum antibiotics for known maternal Group B streptococcal colonization. Cochrane Database Syst Rev. 2013;1:CD007467.
4. Centers for Disease Control and Prevention. Prevention of perinatal group B streptococcal disease--revised guidelines from CDC, 2010. MMWR Recomm Rep. 2010;59(RR-10):1-36.
5. Oh W. Early onset neonatal group B streptococcal sepsis. Am J Perinatol. 2013;30(2):143-147.
6. Campbell JR, Hillier SL, Krohn MA, Ferrieri P, Zaleznik DF, Baker CJ. Group B streptococcal colonization and serotype-specific immunity in pregnant women at delivery. Obstet Gynecol 2000;96:498-503.
7. Kwatra G, Cunningham MC, Merrill E, Adrian PV, Ip M, Klugman KP, et al. Prevalence of maternal colonisation with group B streptococcus: a systematic review and meta-analysis. Lancet Infect Dis 2016;16:1076-84.
8. Phares CR, Lynfield R, Farley MM, Mohle-Boetani J, Harrison LH, Petit S, et al. Epidemiology of invasive group B streptococcal disease in the United States, 1999-2005. Active Bacterial Core surveillance/Emerging Infections Program Network. JAMA 2008;299:2056-65.
9. Seale AC, Bianchi-Jassir F, Russell NJ, Kohli-Lynch M, Tann CJ, Hall J, et al. Estimates of the burden of group B streptococcal disease worldwide for pregnant women, stillbirths, and children. Clin Infect Dis 2017;65:S200-19.
10. Muller AE, Oostvogel PM, Steegers EA, Dorr PJ. Morbidity related to maternal group B streptococcal infections. Acta Obstet Gynecol Scand 2006;85:1027-37.
11. Regan JA, Klebanoff MA, Nugent RP, Eschenbach DA, Blackwelder WC, Lou Y, Gibbs RS, Rettig PJ, Martin DH, Edelman R. Colonization with group B streptococci in pregnancy and adverse outcome. VIP Study Group. Am. J. Obstet. Gynecol. 1996 Apr;174(4):1354-60.
12. Boyer KM, Gotoff SP. Strategies for chemoprophylaxis of GBS early-onset infections. Antibiot Chemother. 1985;35:267-280.
13. Puopolo KM, Baker CJ. Group B streptococcal infections in neonates and young infants. UpToDate. Accessed January 1, 2015.
14. Baker C. Chemoprophylaxis for the prevention of neonatal group B streptococcal disease. <http://cursoenarm.net/UPTODATE/contents/mobipreview.htm?21/16/21761?source=HISTORY>. Accessed January 2, 2015.
15. Australasian society for infectious diseases, 2014.
16. Vergnano et al. Missed opportunities for preventing GBS infections. 2009. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.
17. Antibiotic Prevention for Maternal Group B Streptococcal Colonization on Neonatal GBS-Related Adverse Outcomes: A Meta-Analysis, Shunming Li, Jingya Huang, 2017.
18. Early onset Group B Streptococcal disease Queensland clinical guidelines, 2016.
19. Schrag SJ, Verani JR. Intrapartum antibiotic prophylaxis for the prevention of perinatal group B streptococcal disease: experience in the United States and implications for a potential group B streptococcal vaccine. Vaccine. 2013 Aug 28;31 Suppl 4:D20-6.
20. American College of Obstetricians and Gynecologists Committee on Obstetric Practice. ACOG Committee Opinion No. 485: Prevention of early-onset group B streptococcal disease in newborns. Obstet Gynecol. 2011 Apr;117(4):1019-27.
21. Group B Streptococcus (GBS) - Prevention of Early - Onset Neonatal Infection, 2017-01-27.
22. Group-b-strep support, <http://gbss.org.uk>.
23. Virranniemi M, Raudaskoski T, Haapsamo M, Kauppila J, Renko M, Peltola J, et al. The effect of screening-to-labor interval on the sensitivity of late pregnancy culture in the prediction of group B streptococcus colonization at labor: a prospective multicenter cohort study [preprint]. Acta Obstet Gynecol Scand 2018; DOI: 10.1111/aogs.13522.
24. Nanduri SA, Petit S, Smelser C, Apostol M, Alden NB, Harrison LH, et al. Epidemiology of invasive early-onset and late-onset group B streptococcal disease in the United States, 2006 to 2015: multistate laboratory and population-based surveillance [preprint]. JAMA Pediatr 2019; DOI: 10.1001/jamapediatrics.2018.4826.
25. Puopolo KM, Benitz WE, Zaoutis TE. Management of neonates born at >=35 0/7 weeks' gestation with suspected or proven early-onset bacterial sepsis. Committee on Fetus and Newborn, Committee on Infectious Diseases. Pediatrics 2018;142:e20182894.
26. Key recommendations from Royal College of Obstetricians & Gynaecologists' 2017 Prevention of Early-onset Neonatal Group B Streptococcal (GBS) Disease Green-top Guideline No 36.
27. Young, B. C., L. E. Dodge, et al. (2011). "Evaluation of a rapid, real-time intrapartum group B streptococcus assay." Am J Obstet Gynecol 205(4): 372 e371-376.

Статья поступила в редакцию 21.11.2019

# Фитотерапия циклической масталгии у пациенток с диффузной доброкачественной дисплазией молочных желез и предменструальным синдромом

**Н.В. Кулагина**

ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» МЗ РФ

«Здоров'я України». – Тематичний номер • Жовтень 2019 р.

**Масталгия – болевые ощущения в молочных железах – один из наиболее частых симптомов, отмечаемых женщинами на фоне доброкачественной дисплазии молочных желез (ДДМЖ), а также при развитии клинических проявлений предменструального синдрома (ПМС). Анализ литературных источников показал, что частота масталгии варьирует от 48 до 81% в женской популяции [1–3], а в 10–20% случаев масталгия отмечается как тяжелая [4, 5].**

Ярко выраженная боль в молочных железах, с одной стороны, нарушает соматическую и социальную жизнь женщины, с другой стороны, является маркером дисгормональных расстройств, приводящих к формированию одновременно пролиферативных и инволютивных изменений тканей молочной железы [6], что характеризует развитие ДДМЖ. Своевременная диагностика и лечение этих состояний рассматриваются в настоящее время как механизмы снижения смертности от рака молочной железы (РМЖ), поскольку некоторые формы мастопатии повышают риск онкологического процесса [7].

Масталгия может носить циклический и ациклический характер. Ациклическая масталгия у женщин с мастопатией может быть постоянной, независимой от фазы менструального цикла. У пациенток с интенсивной болью в молочных железах нередко отмечается депрессивный синдром, тревожное состояние, канцерофобия [8].

Циклическая масталгия, осложняющая течение ДДМЖ, может быть различной по характеру и степени интенсивности, чаще всего во второй фазе менструального цикла, усиливающейся за несколько дней до начала менструации. Наряду с болезненностью молочных желез отмечается нагрубание, отечность и увеличение их объема – симптомы, характерные для предменструальной мастодисплазии. Боль может иррадиировать в подмышечные области, в лопатку. Ткани становятся неоднородными, болезненными при пальпации, формируются уплотнения [5]. Этому состоянию могут сопутствовать другие присоединяющиеся симптомы ПМС: головная боль, иногда по типу мигрени, отеки лица и конечностей, тошнота и – реже – рвота, нарушение функции кишечника, метеоризм. Наблюдается слабость, плаксивость и агрессивность. С началом менструации или в первые ее дни масталгия и другие симптомы ПМС исчезают [9]. Циклическую масталгию считают клиническим маркером повышенного риска РМЖ [10].

Морфологически различают непролиферативную и пролиферативную формы ДДМЖ. Риск развития РМЖ при непролиферативной форме составляет 0,86%, при пролиферативной без атипии эпителиальных структур – 2,34%, при пролиферации с атипией – 31,4% наблюдений [11].

Патогенез дисплазий молочных желез связывают с дисбалансом в гипоталамо-гипофизарно-яичниковой системе. Основные эндокринные нарушения – недостаток

прогестерона и повышение содержания пролактина, в результате чего происходит морфофункциональная перестройка железистого, стромального компонента, а в ряде случаев – пролиферация эпителиальных структур [12].

Молочная железа является органом-мишенью для большого количества гормонов и ростовых факторов, при этом одну из ведущих ролей играют половые стероиды и экспрессия соответствующих рецепторов. В менструальном цикле в тканях молочной железы последовательно происходят волнообразные процессы, стимулируемые эндогенным эстрадиолом и прогестероном: пролиферация и апоптоз, васкуляризация, синтез протеогликанов, накопление жидкости, что приводит к субъективным ощущениям нагрубания молочной железы и повышению маммографической плотности в лютеиновую фазу менструального цикла. Лютеиновая фаза характеризуется регистрацией максимальной частоты митозов [13]. В клетках молочной железы, экспрессирующих эстрогеновый рецептор (ER), процессы пролиферации не выражены, тогда как ER-негативные клетки активно пролиферируют. Активация митозов в нормальном эпителии молочной железы в ER-негативных клетках и в клетках, не содержащих прогестероновые рецепторы (PR), происходит за счет паракринных влияний от покоящихся ER-позитивных клеток. В мутированных рецептор-позитивных клетках пролиферация регулируется аутокринными механизмами [14].

В ткани молочной железы выделяют две изоформы ядерных эстрогеновых рецепторов, имеющих сходную структурную архитектуру и различные биологические функции – ER-α и ER-β [15]. Оба рецептора состоят из трех основных доменов, выполняющих специфические функции: N-концевой, ДНК-связывающий и лигандсвязывающий домены. На N-концевом участке рецептора находится домен транскрипционной репортерной функции AF1 – участок рецептора, ответственный за белок-белковые взаимодействия и транскрипционную активацию гена-мишени независимо от связывания с лигандом. Сравнительный анализ AF1-доменов эстрогеновых рецепторов в различных клеточных линиях показал, что в ER-α этот домен высокоэффективен в стимуляции репортерных генов различных эстроген-чувствительных элементов (ERE), в то время как подобная активность AF1 в ER-β низкая. Функциональные исследования показали, что гиперэкспрессия ER-β имеет проапоптотический и антипролиферативные эффекты [16]. Воздействуя на эти клеточные мишени лекарственными препаратами, возможно контролировать пролиферацию.

В тканях молочной железы локально происходят биосинтез и метаболизм половых гормонов. К процессам локального синтеза эстрогенов относится ароматазный путь: конверсия андрогенов в эстрогены, контролируемая ароматазой. Переход неактивных сульфатных форм эстрогенов в

активные поддерживает фермент сульфатаза, а образование сульфатных форм – сульфотрансфераза. Переход из эстрадиол в эстрадиол и наоборот осуществляется при участии 17 $\beta$ -гидроксистероиддегидрогеназы I и II типов [17]. Изменение активности ферментов на локальном уровне приводит к развитию пролиферации в молочной железе. Дефицит прогестерона может способствовать увеличению пролиферативной активности в молочной железе, так как прогестерон стимулирует продукцию 17 $\beta$ -гидроксистероиддегидрогеназы II типа и эстронсульфотрансферазы, которые последовательно превращают эстрадиол в неактивный эстрон-сульфат. Тем самым снижается концентрация эстрадиола в тканях молочных желез [18].

Важную роль играют гидроксиметаболиты эстрогенов: 16 $\alpha$ -гидроксиэстрон (16 $\alpha$ -ОНЕ1) и 2-гидроксиэстрон (2-ОНЕ1). 16 $\alpha$ -ОНЕ1 относится к категории «агрессивных» гормонов, вызывающих длительный канцерогенный эффект. Показано, что этот эффект обусловлен образованием прочных ковалентных связей 16 $\alpha$ -ОНЕ1, являющегося агонистом эстрогена, с ядерными эстрогенными рецепторами, при этом индуцируется клеточная пролиферация и возможны генотоксические повреждения наследственного аппарата. 2-ОНЕ1 обладает умеренными функциями и нормализует клеточный рост. Изучение функций этих двух метаболитов позволило выявить однозначную связь между уровнем 16 $\alpha$ -ОНЕ1 и риском развития опухолей в молочной железе. В то же время при повышении уровня 2-ОНЕ1 наблюдалась тенденция к гибели опухолевых клеток и профилактике их дальнейшего образования [19]. Нельзя исключить их участие в развитии ДДМЖ.

Одной из причин развития мастопатии является гиперпролактинемия, оказывающая стимулирующий эффект на пролиферативные процессы в периферических органах-мишенях, который реализуется в том числе путем усиления влияния эстрогенов вследствие увеличения тканевой чувствительности, обусловленной повышенной экспрессией эстрогеновых рецепторов [20]. Умеренная гиперпролактинемия не подавляет эстрогенпродуцирующую функцию яичников, в этих условиях пролактин, поддерживаемый эстрогенами, провоцирует патологическую пролиферацию ткани, увеличивая вероятность развития эстрогензависимых опухолей на 60% [21].

При отсутствии органических поражений гипофиза гиперпролактинемия может носить транзиторный характер: в 10% случаев латентная гиперпролактинемия является следствием стрессовых ситуаций. При стрессе происходит дискретный выброс серотонина, который оказывает ингибирующее влияние на активность дофамина в гипоталамусе и, как следствие, на повышение секреции пролактина [22].

Функциональная гиперпролактинемия может приводить к недостаточности желтого тела и дефициту прогестерона. Пациентки с латентной гиперпролактинемией часто предъявляют жалобы на циклическую предменструальную мастодинию. Продолжительные умеренные повышения содержания пролактина в крови стимулируют пролиферативную активность молочных желез, задержку жидкости в организме и способствуют формированию отеков, что сопровождается ощущением распирания и дискомфорта [23].

Опубликованы данные, подтверждающие тот факт, что наличие ПМС повышает вдвое вероятность развития доброкачественных заболеваний молочных желез [24]. При этом было показано, что прием синтетических агонистов дофамина приводит к снижению уровня пролактина и уменьшению выраженности клинических симптомов предменструальной масталгии и ПМС [25]. При ДДМЖ своевременно назначенное патогенетическое лечение нормализует состояние молочной железы, в том числе при наличии

повышенной маммографической плотности, снижает риск развития РМЖ [26].

**Фитотерапия циклической масталгии**, обусловленной диффузной ДДМЖ или возникающей на фоне ПМС, является альтернативой гормональному лечению при наличии противопоказаний к использованию гормональных лекарственных средств, а также при плохой переносимости их и развитии осложнений. В качестве фитопрепаратов используют лекарства с доказанной эффективностью при отсутствии индивидуальной непереносимости их компонентов.

Среди негормональных лекарственных средств особое место занимают фитопрепараты на основе экстракта плодов витекса священного (*Vitex agnus-castus*), которые издавна используют для лечения гинекологических заболеваний. В настоящее время препарат Мастодинон® применяют как средство патогенетической терапии масталгии, диффузной ДДМЖ и ПМС.

Препараты *Vitex agnus-castus* (VAC) содержат активные вещества – бициклические терпены, которые оказывают стимулирующее воздействие на дофаминовые D2-рецепторы передней доли гипофиза, что приводит к сокращению продукции аденозинмонофосфата и повышению выработки дофамина, ингибирующего секрецию пролактина, в том числе при «стрессовой» и латентной гиперпролактинемии, транзиторных расстройствах секреции. На фоне нормализации секреции пролактина происходит восстановление полноценной лютеиновой фазы, устраняются явления относительного эстрогенового доминирования [27], имеет место регресс патологических процессов в молочных железах, купирование масталгии при мастопатии и ПМС [28].

Была продемонстрирована высокая аффинность экстракта VAC с ER- $\beta$ , что обусловлено входением в его состав флавонов, в частности апигенина, способствующих его проапоптотической и антипролиферативной активности [29]. Ряд компонентов экстракта витекса священного (витексин, кастицин, изоориентин, кемпферол) проявляют антиангинальное и седативное действие. Экспериментальные исследования показали, что обезболивающее действие экстракта витекса священного связано с модуляцией активности опиоидных рецепторов [30]. Изучена активность экстракта витекса священного в отношении увеличения коэффициента соотношения метаболитов эстрогенов (2-ОНЕ1/16 $\alpha$ -ОНЕ1), являющегося биомаркером выраженности пролиферации в эстрогенчувствительных органах и тканях [31].

С целью изучения эффективности и безопасности использования препаратов на основе экстракта VAC в лечении циклической масталгии у больных диффузной ДДМЖ и ПМС проводился ряд клинических исследований.

В 2017 году были опубликованы два системных обзора клинических исследований, подтверждающих эффективность и безопасность экстракта витекса священного в коррекции латентной гиперпролактинемии, ассоциированной с недостаточностью лютеиновой фазы и симптомами циклической масталгии, ПМС и предменструального дисфорического расстройства (ПМДР). В первый обзор вошли 43 клинических исследования, проведенных с 2009 по 2016 год, результаты которых показали эффективность фитосредств при лечении ПМС легкой, умеренной и тяжелой степени выраженности симптомов, что обусловлено нормализацией уровня пролактина, восстановлением нормального функционального состояния вегетативной нервной системы. Преимущества VAC заключаются в его хорошей переносимости, отсутствии рисков серьезных межлекарственных взаимодействий: в обзор включено исследование, проведенное в Германии, в ходе которого назначался флуоксетин и растительный экстракт VAC для лечения



симптомов ПМДР/ПМС [32]. Второй обзор 8 рандомизированных контролируемых исследований показал высокую эффективность VAS, превосходящую плацебо или лекарственные препараты, при лечении ПМС или ПМДР и хорошую переносимость [33].

Мета-анализ 12 рандомизированных контролируемых исследований, выполненных в 2013 году, оценил влияние препаратов VAS на симптомы ПМС, ПМДР и масталгию. Наиболее часто назначаемая доза составляла 4,0 мг сухого экстракта в сутки. Эффективность препаратов витекса священного превосходила эффект плацебо и активных препаратов (пиридоксина, сульфата магния, флуоксетина) и была сопоставима с действием бромокриптина – синтетического агониста дофаминовых рецепторов [34].

Ряд научных работ доказывает эффективность применения Мастодиона в лечении диффузной фиброзно-кистозной болезни. В ходе проведенного нами исследования показана высокая эффективность этого препарата в купировании масталгии, оцениваемой по визуально-аналоговой шкале, у больных с различными формами диффузной мастопатии в период менопаузального перехода, отмеченная на фоне нормализации уровня пролактина. Результаты терапии сопоставимы с эффективностью гормональной терапии агонистами дофаминовых рецепторов (бромокриптином). Лечение Мастодином у пациенток с различными формами мастопатии, сочетавшейся с симптоматикой ПМС, было эффективнее терапии бромокриптином в купировании вегетативных расстройств (мигреноподобной головной боли, боли в животе, метеоризма) и других симптомов ПМС. Отмечена хорошая переносимость Мастодиона. Нежелательные явления на фоне проводимой терапии чаще встречались в группе пациенток, принимавших бромокриптин. При этом у пациенток, получавших Мастодион®, не отмечено нежелательных явлений средней и сильной степени тяжести, в то время как во II группе они наблюдались соответственно у 20 и 7% [35].

Была проведена оценка эффективности препарата Мастодион®, назначавшегося на протяжении 6 мес у гинекологических больных репродуктивного возраста с диффузной дисгормональной дисплазией молочных желез, осложненной масталгией. Снижение тяжести или исчезновение симптомов ПМС отметили у 90,4% больных, значительное уменьшение выраженности масталгии – у 71,1%. Проведенная терапия позволила у ряда пациенток уменьшить рентгенологическую плотность ткани молочных желез [36].

В работе Н.И. Рожковой (2010) приняли участие пациентки с подтвержденным диагнозом ДДМЖ и ПМС, получавшие монотерапию Мастодином. Оценка эффективности терапии проводилась через каждые 3, 6 и 12 мес клиническим, ультразвуковым и радиотермометрическим методами. Через 3 мес после начала терапии число больных с жалобами на масталгию сократилось на 73%, было зафиксировано уменьшение интенсивности набухания молочных желез и сокращение числа дней до начала менструации, в течение которых отмечалась мастодиния. Выделения из сосков прекратились у всех больных. Больным с сохраняющейся клинической картиной ПМС назначали повторный курс Мастодиона в течение 3 мес. Через 12 мес после получения пациентками повторного курса лечения у них купировался болевой симптом, отсутствовало нагрубание молочных желез [37].

В исследовании Л.С. Сотниковой (2011) с включением 670 женщин проведена оценка клинической эффективности Мастодиона, назначаемого на 12 нед, в терапии диффузной фиброзно-кистозной болезни молочных желез, а также определен характер действия препарата VAS на функциональное состояние вегетативной нервной системы. Было показано, что Мастодион® нормализует функциональное состояние вегетативной нервной системы, устраняет надпочечниковую дисфункцию за счет нормализации уровня адренокортикотропного гормона в крови и кортизола, нормализует метаболизм эстрогенов путем повышения продукции 2-гидроксиэстраона и улучшения соотношения 2-ОНЕ1/16 $\alpha$ -ОНЕ1, повышает продукцию лимфоцитами интерлейкина-10, обладающего антипролиферативным действием за счет активации апоптоза, а также снижает продукцию фактора некроза опухоли, стимулирующего пролиферативные процессы [38].

**Суммируя результаты приведенных исследований, можно сделать заключение о высокой эффективности и безопасности экстракта *Vitex agnus-castus*, который является основным действующим компонентом препарата Мастодион® в лечении масталгии, развивающейся на фоне целого ряда патологических состояний.**

**Своевременное выявление дисгормональных заболеваний молочных желез и их адекватное лечение способствуют улучшению качества жизни женщин и снижают риск развития РМЖ.**

*(Список литературы находится в редакции)*

# The condition of hormonal homeostasis in the first trimester of pregnancy after the application of assisted reproductive technologies

V.O. Benyuk, L.M. Vygivska, I.V. Maidannyk, V.F. Oleshko

Bogomolets National Medical University, Kiev

The article represents results of a prospective examination of pregnant women whose anamnesis was complicated by infertility and were treated by the means of assistant reproductive technologies application.

**The objective:** to study features of hormonal homeostasis in pregnant women after ART application in the dynamics of I trimester of pregnancy in order to improve the tactics of antenatal surveillance and prevention of obstetric and perinatal complications.

**Materials and methods.** To achieve this aim in the dynamics of prospective study, 299 pregnant women were comprehensively examined, were divided into two groups. The main group included 249 women whose pregnancy occurred as a result of ART application. The control group consisted of 50 pregnant women with spontaneous onset of pregnancy and its physiological course, which became registered at the antenatal clinic in 6-8 weeks of pregnancy.

Basic clinical and laboratory studies, which included a general analysis of blood and urine were conducted to all pregnant women of the examined groups. The concentration of  $\beta$ -HG, placental hormones (progesterone and estradiol), pituitary gland (prolactin) and adrenal glands (cortisol (K)), which more reflect the dynamic development of pregnancy and affect its course and intrauterine fetal condition were determined in blood plasma of women after treated infertility.

**Results.** The determination of the main hormones that provide implantation and further progression of pregnancy in women of the main group after the use of therapeutic cycles of ART indicates the need for their dynamic monitoring during the first trimester of pregnancy. Detecting an insufficient levels of sex hormones during the initial examination, we considered it appropriate to refer the pregnant woman to the risk group for the development of pregnancy complications with hormonal parameters, and assessed their insufficiency as a risk factor for the threat of miscarriage, which from our point of view requires a complex correction to prevent clinical manifestations of the threatening abortion. One of the main factors of possible adverse course of pregnancy after art is insufficient level of  $\beta$ -HG at the stage of establishing the fact of pregnancy and during the first trimester. Our research found that in significant majority of cases, pregnancy after ART application over tubal-peritoneal, and endocrine types of infertility takes place in progesterone failure that causes the occurrence of violations of the processes of implantation and development of the ovum and clinically evident miscarriage since I trimester pregnancy.

**Conclusions.** The revealed deviations in the concentration of stress-associated hormones cortisol and prolactin with a high probability may indicate an increased stress load, which in pregnant women after the application of ART therapeutic cycles manifests already from the beginning of pregnancy.

We consider it appropriate to continue the dynamic examination of these indicators during pregnancy and to continue further in-depth examination of pregnant women after the ART application.

**Key words:** pregnancy, infertility, assisted reproductive technologies, cortisol, prolactin.

## Стан гормонального гомеостазу у I триместрі вагітності після застосування допоміжних репродуктивних технологій

В.О. Бенюк, Л.М. Вигівська, І.В. Майданник, В.Ф. Олешко

У статті наведені результати проспективного обстеження жінок з обтяженим безплідністю анамнезом, вагітність у яких настала у результаті застосування допоміжних репродуктивних технологій (ДРТ).

**Мета дослідження:** вивчення у динаміці I триместра гестації особливостей гормонального гомеостазу у вагітних після застосування ДРТ для вдосконалення тактики антенатального спостереження та профілактики акушерських і перинатальних ускладнень.

**Матеріали та методи.** Для досягнення поставленої мети у динаміці проспективного спостереження комплексно обстежено 299 вагітних, яких розподілено наступним чином: до основної першої групи увійшли 94 жінки з трубно-перитонеальним фактором безплідності; другу основну групу становили з 87 жінок з ендокринним фактором безплідності; до третьої основної групи включено 68 жінок, безплідність яких зумовлена чоловічим фактором. До контрольної групи увійшли 50 жінок зі спонтанним настанням вагітності та її фізіологічним перебігом, що ставали на облік щодо вагітності у терміні 6–8 тиж.

В обстежених вагітних проводили загальноприйняті клініко-лабораторні дослідження, які включали загальний аналіз крові та сечі. У плазмі крові жінок досліджуваних груп визначали концентрацію  $\beta$ -ХГ, плацентарних гормонів (прогестерон і естрадіол), гіпофіза (пролактин) та надниркових залоз (кортизол), які найбільше відображають динамічний розвиток вагітності і впливають на її перебіг та внутрішньоутробний стан плода.

**Результати.** Визначення основних гормонів, які забезпечують імплантацію і подальше прогресування вагітності у жінок основних груп після використання лікувальних циклів ДРТ, свідчить про необхідність їхнього динамічного моніторингу протягом I триместра вагітності. У разі виявлення недостатніх рівнів статевих гормонів під час первинного обстеження вважали за доцільне віднести вагітну до групи ризику щодо розвитку ускладнень вагітності за гормональними параметрами і оцінювали їхню недостатність як фактор ризику загрози невиношування. Це потребувало комплексної корекції задля попередження клінічних проявів загрози переривання вагітності. Одним з основних чинників можливого несприятливого перебігу вагітності після застосування ДРТ є недостатній рівень  $\beta$ -ХГ на етапі встановлення факту наявності вагітності та протягом I триместра. Дослідження виявили, що у достовірній більшості випадків вагітність у жінок після використання ДРТ з приводу трубно-перитонеального та ендокринного типів безплідності перебігає в умовах прогестеронової недостатності. Це зумовлює порушення процесів імплантації та розвитку плідного яйця і клінічно проявляється невиношуванням вагітності, починаючи вже з I триместра.

**Заключення.** Виявлені відхилення у концентрації стрес-асоційованих гормонів кортизолу та пролактину з великою долею вірогідності може свідчити про підвищену стресову навантаженість, яка у вагітних після застосування лікувальних циклів ДРТ маніфестує вже від початку гестації. Саме тому є доцільним продовжити динамічне дослідження цих показників протягом вагітності та подальше поглиблене обстеження вагітних після застосування ДРТ за іншими параметрами.

**Ключові слова:** вагітність, безплідність, допоміжні репродуктивні технології, кортизол, пролактин.

# Состояние гормонального гомеостаза в I триместре беременности после применения вспомогательных репродуктивных технологий

В.А. Бенюк, Л.Н. Выговская, И.В. Майданник, В.Ф. Олешко

В статье приведены результаты проспективного обследования женщин с отягощенным бесплодием анамнезом, беременность у которых наступила в результате применения вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ).

**Цель исследования:** изучение в динамике I триместра гестации особенностей гормонального гомеостаза у беременных после применения ВРТ для совершенствования тактики антенатального наблюдения и профилактики акушерских и перинатальных осложнений.

**Материалы и методы.** Для достижения поставленной цели в динамике проспективного наблюдения комплексно обследовано 299 беременных, которых распределили следующим образом: в основную первую группу вошли 94 женщины с трубно-перитонеальным фактором бесплодия; вторую основную группу сформировали из 87 женщин с эндокринным фактором бесплодия; в третью основную группу включены 68 женщин, бесплодие которых обусловлено мужским фактором. В контрольную группу вошли 50 беременных со спонтанным наступлением беременности и ее физиологическим течением, что становились на учет по беременности в сроки 6–8 нед.

У обследованных беременных проводили общепринятые клинико-лабораторные исследования, которые включали общий анализ крови и мочи. В плазме крови женщин исследуемых групп определяли концентрацию  $\beta$ -ХГ, плацентарных гормонов (прогестерон и эстрадиол), гипофиза (пролактин) и надпочечников (кортизол), которые больше отражают динамичное развитие беременности и влияют на ее течение и внутриутробное состояние плода.

**Результаты.** Определение основных гормонов, которые обеспечивают имплантацию и дальнейшее прогрессирование беременности у женщин основных групп после использования лечебных циклов ВРТ, свидетельствует о необходимости их динамического мониторинга в течение I триместра беременности. При выявлении недостаточных уровней половых гормонов при первичном обследовании считали целесообразным относить беременную к группе риска по развитию осложнений беременности с гормональными параметрами и оценивали их недостаточность как фактор риска угрозы невынашивания. Это нуждалось в комплексной коррекции для предупреждения клинических проявлений угрозы прерывания беременности. Одним из основных факторов возможного неблагоприятного течения беременности после применения ВРТ является недостаточный уровень  $\beta$ -ХГ на этапе установления факта наличия беременности и в течение I триместра. Исследования обнаружили, что в достоверном большинстве случаев беременность у женщин после использования ВРТ по поводу трубно-перитонеального и эндокринного типов бесплодия протекает в условиях прогестероновой недостаточности. Это обуславливает нарушение процессов имплантации и развития плодного яйца и клинически проявляется невынашиванием беременности, начиная уже с I триместра.

**Заключение.** Выявленные отклонения в концентрации стресс-ассоциированных гормонов кортизола и пролактина с большой долей вероятности может свидетельствовать о повышенной стрессовой нагрузке, которая у беременных после применения лечебных циклов ВРТ манифестирует уже от начала гестации.

Именно поэтому целесообразно продолжить динамическое исследование этих показателей в течение беременности и продолжить дальнейшее углубленное обследование беременных после применения ВРТ по другим параметрам.

**Ключевые слова:** беременность, бесплодие, вспомогательные репродуктивные технологии, кортизол, пролактин.

Prior to pregnancy, endocrine disorders can cause gestational complications in women whose pregnancy occurred after the application of assisted reproductive technologies (ART). The development of hormonal disorders, especially in the early stages of gestation, can be the result of hyperandrogeny, luteal-phase defect, ovarian hyperstimulation and have a further affect on the course of pregnancy and fetoplacental complex condition [1, 2, 7].

The most common changes deal the concentration of progesterone, estrogen, androgen,  $\beta$ -HG and placental hormones. In physiological pregnancy, the main role in the regulation of its normal development belongs to the chorion and trophoblast, which produce  $\beta$ -HG, which, in turn, determines the level of steroid synthesis by the corpus luteum of pregnancy and contributes to the adaptation reactions of the mother's body to the gestational process. One of the leading points which characterize the effectiveness of therapeutic cycles of ART is the determination of the  $\beta$ -HG level in the blood serum of a woman on 14–16 days after fertilization. The quantitative value of  $\beta$ -HG is an important prognostic factor for the further course of pregnancy and the development of possible complications. The dynamics of the average  $\beta$ -HG level in pregnant women after the ART application differs from that in a case of physiological pregnancy and has individual fluctuations which are associated with previous ovarian stimulation in assisted reproductive technology programs. The level of  $\beta$ -HG, which characterizes the condition of trophoblast, can indicate its functional decrease. And at the same time  $\beta$ -HG can be the first prognostic factor for determining the possibility of biochemical, ectopic and normal uterine pregnancy as well as be a marker of increased risk of complications [3].

The objective: to study features of hormonal homeostasis in pregnant women after ART application in the dynamics of I trimester of pregnancy in order to improve the tactics of antenatal surveillance and prevention of obstetric and perinatal complications.

## MATERIALS AND METHODS

To achieve this aim in the dynamics of prospective study, 299 pregnant women were comprehensively examined, were divided into two groups. The main group included 249 women whose pregnancy occurred as a result of ART application. The control group consisted of 50 pregnant women with spontaneous onset of pregnancy and its physiological course, which became registered at the antenatal clinic in 6–8 weeks of pregnancy.

The main group of women whose pregnancy occurred as a result of ART application was divided into three groups, depending on the factor that caused infertility. The I group included 94 women with tubal-peritoneal factor of infertility, the II group was formed by 87 women with endocrine factor of infertility, and the III group included 68 women whose infertility was caused by the male factor. According to age, marital and social status and place of residence pregnant women of the study groups were representative, which allowed us further to judge the differences which were caused by etiological factors of infertility.

Basic clinical and laboratory studies, which included a general analysis of blood and urine were conducted to all pregnant women of the examined groups. The concentration of  $\beta$ -HG, placental hormones (progesterone and estradiol), pituitary gland (prolactin) and adrenal glands (cortisol (K)), which more reflect the dynamic development of pregnancy and affect its course and intrauterine fetal condition were determined in blood plasma of women after treated infertility.

## THE RESULTS OF THE RESEARCH AND THEIR DISCUSSION

Taking into account the fact that the women of the examined groups were under dynamic observation starting from the treatment cycles of ART, we analyzed the quantitative levels of  $\beta$ -CG in 21 days after fertilization and during the first 12 weeks of pregnancy (table 1).



Table 1

The average level of  $\beta$ -HG in blood serum of studied women, mMo/ml ( $M \pm m$ )

Term of gestation (weeks)	The value of the indicator in the surveyed groups, n			
	The main Group, n=249			The control group, n=50
	I group, n=94	II group, n=87	III group, n=68	
3–4	91,2 $\pm$ 6,4	99,4 $\pm$ 8,3	119,4 $\pm$ 7,9	126,3 $\pm$ 9,4
5–6	147,6 $\pm$ 9,2 *	151,4 $\pm$ 11,3 *	184,5 $\pm$ 8,1	191,9 $\pm$ 11,7
7–8	162,2 $\pm$ 8,7 *	169,3 $\pm$ 7,9 *	199,7 $\pm$ 11,3	214,2 $\pm$ 14,1
9–10	100,2 $\pm$ 5,4	104,3 $\pm$ 6,4	121,3 $\pm$ 10,1	131,1 $\pm$ 10,8
11–12	66,6 $\pm$ 4,4	71,7 $\pm$ 6,2	81,1 $\pm$ 6,8	86,3 $\pm$ 7,5

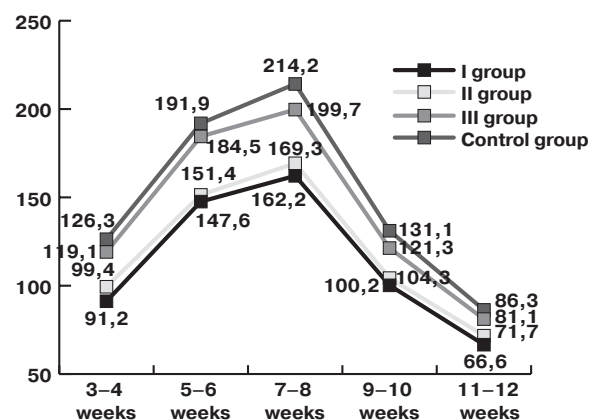
Note: \* – statistically significant differences compared to the control group ( $p < 0,05$ ).

Analysis of the  $\beta$ -HG level demonstrates insufficient production of this hormone in pregnant women of group I and II group beginning from the 3–4 weeks of pregnancy. A similar trend continued throughout the whole I trimester. Significant differences in the level of  $\beta$ -HG were revealed in 5–6 and 7–8 weeks – gestational period of the placenta formation beginning: group I – 147,6 $\pm$ 9,2, group II – 151,4 $\pm$ 11,3, control group – 191,9 $\pm$ 11,7 ( $p < 0,05$ ) and group I – 162,2 $\pm$ 8,7, group II – 169,3 $\pm$ 7,9, control group – 214,2 $\pm$ 14,1 ( $p < 0,05$ ), respectively, which coincides with the occurrence of threatened abortion and the appearance of early gestosis signs in this pregnant women.

The most favorable and physiological was the dynamics of  $\beta$ -HG in pregnant women of the III and control groups. Having no significant differences, the dynamics of  $\beta$ -HG in III group pregnant women was maximally close to the dynamics of the control group women and, accordingly, the physiological norm (fig. 1).

It should be noted that with the further progression of pregnancy in pregnant women of II group, the content of this hormone grew more intensively in comparison with pregnant women and the I group being within the minimum permissible norm. The dynamics of the  $\beta$ -HG level in pregnant women of the III and control group did not differ much, which from our point of view may be due to a favorable extragenital and gynecological background.

One of the features of antenatal observation of pregnant women after ART application is the early progesterone support, which is aimed to neutralize the effects of estrogen-progesterone imbalance arising from the use of high doses of estrogens, gonadotropin-releasing hormone agonists and human menopausal gonadotropins in order to stimulate the superovulation. Hyperestrogenism in patients with endocrine infertility is one of the reasons of ovarian hyperstimulation syndrome (OHS), which is now considered as an ART program complication [4, 6]. Therefore, one of the most important aspects contributing to the reduction of reproductive losses after pregnancy which occurred as a result of ART application is the appointment of hormonal therapy support in the luteal phase of the induced cycle and in

Fig. 1. Dynamics of the  $\beta$ -HG level in pregnant women after ART

the early terms of pregnancy. In this regard, the literature widely discusses the issues which is related to the appropriateness and timing of hormonal therapy beginning [7, 8].

Leading researchers note the expediency of large progesterone doses prescription due to insufficient corpus luteum functioning or in a case of multiple corpus luteum (as a result of puncture of a large number of follicles) and relative hyperestrogenemia in therapeutic cycles of ART. Others suggest limiting the appointment of drugs after the end of the luteal phase of the induced cycle, through the negative impact of high progesterone concentrations on the reproductive system of the fetus, in particular the occurrence of hypospadias. However, to date, there is no single point of view on the problem of diagnosis and correction of progesterone deficiency in pregnant women after the ART application [7, 8, 10].

In this regard, we analyzed the features of the hormonal parameters that ensure the course of the first trimester of induced pregnancies, and also tried to systematize these data to determine the risk group for pregnancy complications for changes in hormonal parameters that require appropriate and timely

Table 2

The average level of progesterone in I trimester in blood serum of studied women, nmol/l ( $M \pm m$ )

Term of gestation (weeks)	The value of the indicator in the surveyed groups, n			
	The main Group, n=249			The control group, n=50
	I group, n=94	II group, n=87	III group, n=68	
3–4	88,4 $\pm$ 6,5 *	76,1 $\pm$ 4,3 *	119,1 $\pm$ 8,4 °	121,8 $\pm$ 10,4
5–6	111,2 $\pm$ 8,4 *	94,3 $\pm$ 5,9 *	142,7 $\pm$ 11,9 °	153,7 $\pm$ 12,1
7–8	139,8 $\pm$ 10,3 *	117,6 $\pm$ 8,7 *	159,3 $\pm$ 10,6 °	176,6 $\pm$ 15,7
9–10	167,6 $\pm$ 11,8 *	149,7 $\pm$ 10,2 *	179,4 $\pm$ 11,5 °	191,8 $\pm$ 10,5
11–12	188,7 $\pm$ 13,9 *	166,8 $\pm$ 13,5 *	194,6 $\pm$ 16,3 °	210,4 $\pm$ 18,1

Note: \* – statistically significant differences compared to the control group ( $p < 0,05$ );

° – statistically significant differences between I, II and III group.

Table 3

The average level of estradiol in I trimester in blood serum of studied women, nmol/l ( $M \pm m$ )

Term of gestation (weeks)	The value of the indicator in the surveyed groups, n			
	The main Group, n=249			The control group, n=50
	I group, n=94	II group, n=87	III group, n=68	
3–4	9,3±0,47 *	10,8±0,55 *	9,7±0,61 *	5,4±0,33
5–6	9,0±0,31 *	10,1±0,34 *	9,4±0,58 *	6,5±0,41
7–8	8,4±0,61	9,1±0,27 *	8,6±0,34	7,3±0,56
9–10	8,1±0,23	8,4±0,43	8,0±0,42	8,8±0,61
11–12	8,4±0,33	8,9±0,61	8,8±0,51	9,6±0,43

Note: \* – statistically significant differences compared to the control group ( $p < 0,05$ ).

Table 4

Progesterone/estradiol ration in I trimester in blood serum of studied women,  $M \pm m$ 

Term of gestation (weeks)	The value of the indicator in the surveyed groups, n			
	The main Group, n=249			The control group, n=50
	I group, n=94	II group, n=87	III group, n=68	
3–4	10,9±2,1 *	9,5±1,8 *	17,4±3,2	20,4±2,3
5–6	13,6±1,3 *	12,1±2,3 *	19,1±2,5	22,1±2,4
7–8	14,4±2,6 *	13,9±2,2 *	18,6±2,3	21,6±2,7
9–10	16,5±2,2	16,9±3,1	18,7±2,4	21,1±1,9
11–12	18,3±2,3	17,8±1,6	19,8±2,3	22,9±2,7

Note: \* – statistically significant differences compared to the control group ( $p < 0,05$ );

° – statistically significant differences between I, II and III group.

correction. To exclude or establish the fact of the progesterone deficiency presence, we examined the level of progesterone concentration in blood plasma in women of the study groups. The concentration of progesterone (P) during the first trimester of pregnancy is represented on the table 2.

Determination of the average level of progesterone in the blood serum of pregnant women of the main and control groups shows significant differences. Starting from 3–4 weeks of pregnancy, despite the basic progesterone support due to the ART program, the average level of progesterone in the blood serum of I and II groups of pregnant women significantly differed from the control group one (I group –  $88,4 \pm 6,5$ ; II group –  $76,1 \pm 4,3$ ; control group –  $121,8 \pm 10,4$ ;  $p < 0,05$ ) and III group of pregnant women (I group –  $88,4 \pm 6,5$ ; II group –  $76,1 \pm 4,3$ ; III group –  $119,1 \pm 8,4$ ;  $p < 0,05$ ).

Analysis of progesterone growth dynamics (Fig. 2) during the first trimester in pregnant women of the main and control groups shows a slow increase in this indicator within the minimum physiological norm in pregnant women of I and II group.

Since the beginning of pregnancy, insufficient progesterone levels have been observed in pregnant women of II group – with endocrine type of infertility. The revealed regularities are confirmed by the data obtained from the analysis of gynecological anamnesis of examined pregnant women. Thus, menstrual irregularities were observed in 21 cases (38,9%), and polycystic ovaries – in 26 cases (48,1%) with pregnant women of the second group, who noted the presence of gynecological diseases in the history – 54 cases.

According to the literature, ULF is registered in every second woman with infertility and habitual miscarriage in the history [1, 9]. Insufficient synthesis of progesterone, as a result of insufficiency of the luteal phase of the menstrual cycle, leads to defective secretory transformation of the endometrium, changes in the function of the fallopian tubes, violation of implantation of a fertilized egg, which is clinically manifested by spontaneous termination of pregnancy in the first trimester. This fact can cause

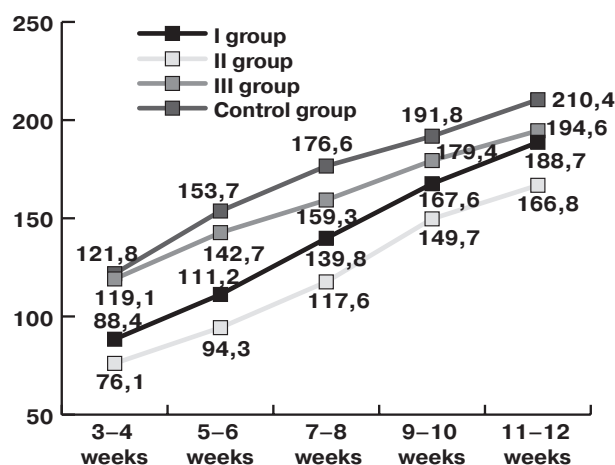


Fig. 2. Progesterone level dynamic in pregnant women after ART

the highest percentage of threatened abortions with bleeding in the first trimester of pregnancy among pregnant women of II group (II group – 62,9%, I group – 43,9%, III group – 28,6%, control group – 12,5%;  $p < 0,05$ ).

There is no doubt the importance, especially in the luteal phase of the ovarian-menstrual cycle and in the early stages of gestational period, of the concentration of estradiol in blood plasma. Insufficient estrogen production leads to impaired chorion development and decreased chorionic gonadotropin, which in turn contributes to the progression of chorionic tissue defect. Data on the dynamics of changes in estradiol (E) during the first trimester in women of the examined groups is represented in table. 3.

The level of estradiol in the early stages of gestation in I, II and III groups of pregnant women after ART application was increased almost in 1,5–2 times compared with the control group.

Table 5

The average level of cortisol in I trimester in blood serum of studied women, ng/ml (M±m)

Term of gestation (weeks)	The value of the indicator in the surveyed groups, n			
	The main Group, n=249			The control group, n=50
	I group, n=94	II group, n=87	III group, n=68	
3–4	184,3±12,1 *	190,2±12,7 *	177,4±10,7 *	122,4±12,3
5–6	203,5±13,7 *	200,4±13,6 *	193,7±12,1 *	143,1±11,7
7–8	219,4±12,9 *	223,0±14,7 *	208,2±13,1 *	161,2±12,1
9–10	231,4±11,2 *	246,8±13,4 *	228,3±11,4 *	185,7±11,9
11–12	251,1±13,4 *	261,7±12,6 *	246,4±12,3 *	192,9±14,7

Note: \* – statistically significant differences compared to the control group ( $p<0,05$ ).

Table 6

The average level of prolactin in I trimester in blood serum of studied women, ng/ml (M±m)

Term of gestation (weeks)	The value of the indicator in the surveyed groups (n)			
	The main Group (n = 249)			The control group, n=50
	I group, n=94	II group, n=87	III group, n=68	
3–4	101,6±7,2 *	121,2±5,7 *	111,4±6,4 *	64,4±6,1
5–6	147,2±8,4 *	143,4±6,2 *	138,2±5,3 *	71,8±5,2
7–8	166,3±6,9 *	169,5±6,7 *	161,7±8,7 *	84,3±6,9
9–10	181,1±7,9 *	189,1±7,2 *	184,7±9,1 *	93,5±7,1
11–12	197,4±8,1 *	194,3±7,6 *	200,4±7,3 *	99,7±6,4

Note: \* – statistically significant differences compared to the control group ( $p<0,05$ ).

There was a significant difference in the average value of this hormone in 3–4 weeks (I group –  $9,3\pm0,47$ ; II group –  $10,8\pm0,55$ ; III group –  $9,7\pm0,61$ ; control group –  $5,4\pm0,33$ ;  $p<0,05$ ) and 5–6 weeks of pregnancy (I group –  $9,0\pm0,31$ ; II group –  $10,1\pm0,34$ ; III group –  $9,4\pm0,58$ ; control group –  $6,5\pm0,41$ ;  $p<0,05$ ).

Starting from 7–8 weeks of gestation, the average value of estradiol in the main group was close to the average value of the control group, and from 9–10 weeks – the concentration of estradiol corresponded to the control group indicators (I group –  $8,1\pm0,23$ ; II group –  $8,4\pm0,43$ ; III group –  $8,0\pm0,42$ ; control group –  $8,8\pm0,61$ ;  $p>0,05$ ). In the control group, the concentration of estradiol corresponded to the physiological value, respectively, up to a week of the gestational period.

Analyzing the progesterone/estradiol ratio (table 4) it was revealed that at the initial stages of gestation, the average coefficient of pregnant women of group I and II group significantly differed from the indicators of III and control group.

However, starting from 9–10 weeks of gestation, the progesterone/estrogen ratio of I and II group of pregnant women approached the value of III and control pregnant women.

In the III group of pregnant women after therapeutic cycles of ART due to male factor of infertility, the content of progesterone and estradiol during the entire follow-up period approached the indicators of women with spontaneous pregnancy.

In some women of I and II group, we observed a reduced content of estradiol and progesterone alone or in combination. In 18 (19,1%) women of I group and in 22 (25,3%) women of II group, reduced levels of E and P in the blood serum were revealed during the primary hormonal examination at 3–4 weeks, which characterized the insufficiency of the yellow bodies and the placenta, which is formed as a result of the previous hyperestrogen stimulation in the treatment cycle of ART.

In women with hormonal abnormalities, significantly low (against the appropriate period, respectively) levels of E and P were observed in 12 (12,8%) women of I group and 16 (18,4%) women of II group. Low levels of only P were observed in 6 (6,4%) women of I group and in 9 (10,3%) women of II group, low levels

of E – in 4 (4,3%) women of I group and in 6 (6,9%) women of II group. The percentage of women with deviations in the level of E and P at the initial examination (3–4 weeks) in pregnant women of both groups after ART was almost the same, which indicated the similarity of the initial conditions of entry into pregnancy of these women.

Considering pregnancy after therapeutic cycles of ART from the stress load point of view on the body of the future mother, we determined the level of stress hormones – cortisol (C) and prolactin (Pl) in the dynamics of I trimester of pregnancy [5, 9].

The results of cortisol determination in the examined groups showed an increase in its concentration from the beginning of gestation in pregnant women of I, II and III group, while in the control group women this indicator was significantly lower and was at the level of physiological norm (table 5).

The physiological course of pregnancy is characterized by a balance of C positive and negative effects. In the first trimester of pregnancy, cortisol activates the production of HCG, shows a suppressive effect on cellular and humoral immunity, stimulates the growth and invasion of trophoblast. From another side it limits the functioning of the cytokine-prostaglandin system, inhibits the growth of the placenta and embryo due to the activation of the inhibitor-1, as well as the induction of apoptosis [10]. Therefore, to maintain homeostasis during pregnancy, it is necessary to have an adequate production and concentration of C. Given the fact that the concentration of C in the myometrium increases by nine times with an increase in its concentration in blood plasma by three times [9], most complications during pregnancy are associated with a violation of this glucocorticoid biosynthesis.

Indicators of Pl in the serum of pregnant women of the main group in the first trimester were significantly increased compared with the physiological norm and indicators of pregnant women of the control group (table 6).

These patterns are consistent with the research of T.F. Tatarchuk et al. (2016) [8] who revealed an inverse correlation between the levels of stress-implementing,



gonadotropic and sex steroids, in particular in the prolactin/progesterone ratio, was revealed. Therefore, it becomes obvious the role in the pathogenesis of early termination of pregnancy, develops against the background of increased biosynthesis of PL, progressive insufficiency of the corpus luteum with low secretory activity. In this case, the content of progesterone in the blood serum is reduced almost threefold and remains at a low level throughout the luteal phase.

### CONCLUSIONS

Thus, the determination of the main hormones that provide implantation and further progression of pregnancy in women of the main group after the use of ART therapeutic cycles indicates the need of dynamic monitoring during the first trimester of pregnancy. When detecting insufficient levels of sex hormones during the initial examination, we considered it appropriate to refer the pregnant woman to the risk group for the development of pregnancy complications with hormonal parameters, and assessed their insufficiency as a risk factor for the threat of miscarriage,

which from our point of view needs a complex of correction to prevent clinical manifestations of the threat of abortion.

One of the main factors of possible adverse course of pregnancy after ART application is insufficient level of  $\beta$ -HG at the stage of establishing the fact of pregnancy and during the first trimester. Our research found that in significant majority of cases, pregnancy after ART application due to tubal-peritoneal, and endocrine types of infertility takes place in progesterone failure that causes the occurrence of violations of the processes of implantation and development of the ovum and clinically evident miscarriage since I trimester of pregnancy.

The revealed deviations in the concentration of stress-associated hormones such as cortisol and prolactin with a high probability may indicate an increased of stress load, which in pregnant women after the use of ART therapeutic cycles manifests from the beginning of pregnancy.

Due to this we consider it appropriate to continue the dynamic examination of these indicators during pregnancy and to continue further in-depth examination of pregnant women after the application of ART on other parameters.

### Сведения об авторах

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

ORCID ID 0000-0002-5984-3307

**Выговская Лилия Николаевна** – Кафедра акушерства и гинекологии № 3 Национального медицинского университета имени А. А. Богомольца, 03148, г. Киев, ул. Василия Кучера, 7. E-mail: ag3nmu@gmail.com

ORCID ID 0000-0001-8939-2239

**Майданик Игорь Витальевич** – Кафедра акушерства и гинекологии № 3 Национального медицинского университета имени А. А. Богомольца, 03148, г. Киев, ул. Василия Кучера, 7

ORCID ID 0000-0003-0849-0406

**Олешко Виктор Федорович** – Кафедра акушерства и гинекологии № 3 Национального медицинского университета имени А. А. Богомольца, 03148, г. Киев, ул. Василия Кучера, 7

ORCID ID 0000-0003-2493-2892

### LITERATURE REVIEW

- Adamov M.M. (2011). Pregnancy and childbirth after the use of assisted reproductive technologies performed in the absence and presence of fallopian tubes. *Zdorov'e zhenshiny*. 5: 159–160.
- Aleksandrova N.V., Baev O.R., Ivanec T.Ju. (2012). Premature birth during pregnancy, which occurred with the use of assisted reproductive technologies. Ways of prevention. *Akusherstvo i ginekologiya*. 4 (2): 33 – 38
- Infertile marriage: prakt. rukovodstvo pod red. chl.-kor. NAMN Ukrainy, prof. V.K. Chajki. – Doneck: ChP «Lavis». 2012: 384 p.
- Grishenko N.G. (2013). Modern aspects of prevention of ovarian hyperstimulation syndrome. *Mezhdunar. med. zhurn.* 19 (1): 67–73.
- Dovzhikova I.V. (2010). Cortisol in pregnancy (literature review). *Bjul. VSNC SO RAMN*. 6 (1): 226–229.
- Assisted reproductive technologies in the treatment of infertility: navch. posib. za red. F.V. Dahna, V.V. Kamins'kogo, O.M. Juz'ka. – K., 2011. 338 p.
- Lesov's'ka S.G. (2017). State of implementation of assisted reproductive technologies in Ukraine. *Slovo o zdorov'e*. 8: 66–69.
- Tatarchuk T.F., Kosej N.V. (2016). Treatment of stress-induced luteal phase insufficiency. *Zdorov'e zhenshiny*. 3: 18–24.
- Dodic M., Hantzis V., Duncan J., Rees S. et al. (2002). Programming effects of short prenatal exposure to cortisol. *The FASEB Journal*. 16 (9): 1017–1021.
- Michael A.E., Papageorgiou A.T. (2008). Potential significance of physiological and pharmacological glucocorticoids in early pregnancy. *Human Reproduction Update*. 14 (5): 497–517.

Статья поступила в редакцию 09.10.2019

# Залізодефіцитна анемія

**О.М. Гопчук**

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

Залізодефіцитна анемія – найпоширеніша група захворювань крові серед населення (80–95% всіх анемій), що характеризується зменшенням кількості циркулюючих еритроцитів і/або гемоглобіну в одиниці об'єму крові, нижче нормального для даного віку і статі. У статті розглянуто роль заліза в організмі людини, стани, пов'язані із його дефіцитом, причини, клінічні симптоми, діагностика даної патології. Надані рекомендації щодо лікування залізодефіцитної анемії сучасними препаратами заліза, підкреслено переваги застосування у комплексній корекції залізодефіциту гемового, тобто у складі гемоглобіну, заліза, яке найбільш легко засвоюється організмом, має високу результативність і відсутність побічних ефектів.

**Ключові слова:** залізодефіцитна анемія, гемоглобін, феритин, анемічний синдром, сидеропенічний синдром, вагітність, лікування, гемове залізо, негемове залізо, Ріхтер ФерроБіо.

## Iron deficiency anemia

**О. М. Gopchuk**

Iron deficiency anemia is the most common group of blood diseases in the population (80–95% of all anemias), characterized by a decrease in the number of circulating red blood cells and / or hemoglobin per unit volume of blood below normal for a given age and sex. The article deals with the role of iron in the human body, the conditions associated with its deficiency, causes, clinical symptoms, diagnosis of this pathology. Recommendations are given for the treatment of iron deficiency anemia by modern iron preparations, the advantages of using in the complex correction of heme iron deficiency, ie in hemoglobin composition, iron, which is most easily absorbed by the body, have high efficiency and no side effects.

**Key words:** iron deficiency anemia, hemoglobin, ferritin, anemic syndrome, sideropenic syndrome, pregnancy, treatment, heme iron, non-heme iron Richter FerroBio.

## Железодефицитная анемия

**Е.Н. Гопчук**

Железодефицитная анемия – самая распространенная группа заболеваний крови у населения (80–95% всех анемий), характеризующаяся уменьшением количества циркулирующих эритроцитов и/или гемоглобина в единице объема крови, ниже нормального для данного возраста и пола.

В статье рассмотрены роль железа в организме человека, состояния, связанные с его дефицитом, причины, клинические симптомы, диагностика данной патологии. Даны рекомендации по лечению железодефицитной анемии современными препаратами железа, подчеркнуты преимущества применения в комплексной коррекции железодефицита гемового, то есть в составе гемоглобина, железа, которое наиболее легко усваивается организмом, имеет высокую результативность и отсутствие побочных эффектов.

**Ключевые слова:** железодефицитная анемия, гемоглобин, ферритин, анемичный синдром, сидеропенический синдром, беременность, лечение, гемовое железо, негемовое железо, Рихтер ФерроБио.

В останні роки відзначається зростання поширеності захворювань системи крові, серед яких на частку залізодефіцитної анемії (ЗДА) припадає 80% з усіх анемій. За даними ВООЗ, у світі близько 2 млрд людей хворіють на ЗДА, а у 3,6 млрд пацієнтів діагностують латентний (прихований) дефіцит заліза, за якого анемія начебто відсутня, але транспортні й органічні запаси заліза вже виснажені [1].

У Центральній та Східній Європі 10–12% жінок та 3–8% чоловіків страждають на ЗДА [2]. У пострадянських країнах серед осіб молодого віку 50% мають латентний дефіцит заліза (ЛДЗ) або ЗДА, а серед жінок дітородного віку ЛДЗ спостерігається у 30% [3]. Водночас в економічно розвинених країнах вагітні страждають на дефіцит заліза набагато рідше. Так, у США в І триместрі вагітності дефіцит заліза виявляли у 4% білих жінок та у 13% – темношкірих. У III триместрі цей показник підвищувався до 19% у білих жінок і 38% – у темношкірих [2]. Такі дані свідчать про те, що захворюваність на ЗДА залежить від ступеня економічного розвитку країни, етнічних традицій, геохімічних особливостей, місця проживання населення та рівня розвитку охорони здоров'я [3].

В Україні захворюваність на ЗДА залишається на високому рівні, особливо серед дітей та жінок репродуктивного віку. З інформаційних джерел відомо, що анемія у вагітних українок розвивається у 26–34% випадків [4]. За даними МОЗ України (2017), поширеність ЗДА становила 1319,9 на 100 000 населення, зокрема серед дорослих – 758,2, серед дітей – 3687,6 на 100 000 населення [5]. Така ситуація зумовлена певними змінами екології, впливом негативних факторів

навколишнього середовища на організм, а саме: іонізуюче випромінювання, хімічні речовини, які широко використовують у сільському господарстві та харчовій промисловості, що значно погіршує якість харчування. Зростає кількість екстрагенітальної патології, гормональних порушень, оперативних втручань, онкологічних захворювань та ін., які негативно впливають на загальну реактивність організму, підвищують психоемоційне напруження, що врешті-решт погіршує якість життя пацієнтів, знижує їхню працездатність [6]. Отже, анемічний синдром як один з найбільш поширених у практиці лікарів різноманітних спеціальностей має не тільки медичне, але й соціально-економічне значення.

Незважаючи на підвищення інтересу лікарів до цієї проблеми і великий арсенал медичних засобів для лікування, кількість хворих на ЗДА неухильно збільшується [7]. З огляду на дані багаторічних досліджень, це може бути пов'язано з:

- неадекватним веденням етапів прелатентного і латентного дефіциту заліза,
- неадекватним призначенням терапевтичних доз,
- низьким комплаєнсом до проведеного лікування,
- відсутністю достатнього за часом етапу підтримувальної терапії,
- недостатньо активним проведенням профілактичних заходів у групах ризику [2, 3, 6].

До того ж заходи, спрямовані на боротьбу з анемією, повинні відповідати принципам доказової медицини [8].

Залізодефіцитна анемія – захворювання системи крові внаслідок дефіциту заліза в організмі, супроводжується змі-

нами параметрів його метаболізму, зменшенням концентрації гемоглобіну в еритроцитах, кількісними та якісними їхніми змінами, клінічними проявами анемічної гіпоксії, сидеропенії та метаболічної інтоксикації. Останніми роками стали вживати термін «залізодефіцитний стан», що є більш точним, оскільки патологічний симптомокомплекс не обмежується однією лише анемією [3]. Тяжкість стану хворого зумовлена не тільки гіпоксією, але і зниженням вмісту заліза у складі залізозмісних ферментів з наступним порушенням тканинного дихання та інших метаболічних процесів. Крім того, у дебюті захворювання спостерігається початковий дефіцит заліза ще без зниження рівня гемоглобіну, і формально цей стан ще не можна назвати анемією [3].

Залізо є одним з найважливіших елементів в організмі людини і входить до складу багатьох субстратів і ферментів, які відповідальні за транспорт кисню до клітин, функціонування дихального ланцюга мітохондрій, окисно-відновних клітинних реакцій, антиоксидантний захист, функціонування нервової та імунної систем тощо. У нормі гомеостаз заліза підтримується цілою низкою білків і є унікальним процесом життєзабезпечення організму. Існує кілька шляхів регуляції цього важливого процесу, що дає можливість запобігти розвитку як дефіциту, так і перевантаження організму залізом [9].

В організмі дорослої людини у середньому міститься близько 3–4 г заліза (Fe), тобто 0,0065% маси тіла (40 мг Fe/кг маси тіла у жінок і 50 мг Fe/кг маси тіла у чоловіків) [10]. Сполуки заліза мають різну будову, характерну тільки для них функціональну активність і відіграють важливу біологічну роль. Більша частина заліза міститься у гемопroteїнах, структурним компонентом яких є гем: гемоглобін Hb (заліза 60%, або понад 2 г), міоглобін (близько 9% заліза), на 1% припадає залізо у складі гемових (цитохроми, каталаза, пероксидаза) і негемових (сукцинатдегідрогеназа, ацетил-КоА-дегідрогеназа, ксантиноксидаза) ферментів. У депо знаходиться 25–30% заліза, які зв'язані в основному з білком феритином, а також з гемосидерином і трансферином [11].

Отже, в організмі людини залізо розподіляється так [3]:

- залізо еритрону (гемове) – 70% (2,8–2,9 г);
- залізо депо (у складі феритину та гемосидерину) – 18% (0,5–1,5 г);
- залізо тканинне (міоглобін, цитохроми, ферменти) – 12% (0,125–0,140 г);
- залізо транспортне (зв'язане з білком крові трансферином) – 0,1% (0,003–0,004 г).

У нормі фізіологічні втрати заліза організмом не перевищують 2 мг/добу (0,6–1,2 мг/добу у чоловіків та 1,5–2 мг/добу у жінок) і компенсуються за рахунок заліза, яке потрапляє з їжею. У їжі при звичайному харчуванні міститься близько 14 мг заліза або у формі складової частини (м'ясо, риба), або негемове залізо (овочі, фрукти). Стінки кишків містять фермент гемоксигеназу, який розщеплює гем харчових продуктів на білірубін, оксид вуглецю (II) та іони заліза. Органічне залізо ( $\text{Fe}^{2+}$ ) добре всмоктується – до 20–30%, а неорганічне ( $\text{Fe}^{3+}$ ) – не більше 5%. Усього за добу у верхніх відділах тонкої кишки абсорбується 1–2 мг заліза, або 8–15% від того, що міститься в їжі [3]. Усмоктування заліза регулюється клітинами кишків (ентероцитами): збільшується при дефіциті заліза і неефективному еритропоезі і блокується при надлишку заліза в організмі. Покращують процес всмоктування аскорбінова кислота, фруктоза, пірроиноградна кислота. Абсорбція заліза з просвіту кишків відбувається за допомогою білка – мукозного апо-трансферину, який синтезується в печінці і потрапляє в еритроцити. З еритроцитів виділяється у просвіт кишків, у якому з'єднується із залізом, і знову потрапляє в еритроцит [9].

Транспорт від кишкової стінки до попередників еритроцитів і клітин-депо відбувається за допомогою білка плазми – трансферину, який синтезується переважно у печінці, у не-

великій кількості в лімфоїдній тканині, грудній залозі, тестикулах і яєчниках. Трансферин захоплює залізо з еритроцитів, із депо в печінці та селезінці і переносить його до рецепторів на еритрокаріоцитах кісткового мозку. Кожна молекула трансферину може зв'язати два атоми заліза. У здорових осіб трансферин насичений залізом тільки на одну третину. Мірою кількості вільного трансферину у плазмі, який здатний повністю насичуватися залізом, є загальна залізов'язувальна здатність. Ненасичена залізом частина трансферину позначається як латентна залізов'язувальна здатність. Трансферин може також зв'язуватися із хромом, міддю, магнієм, цинком, кобальтом, але спорідненість до цих мікроелементів значно нижча, ніж до заліза [12].

Збереження заліза відбувається в депо у складі білків феритину і гемосидерину. Це так званий своєрідний резервний пул, куди надходить залізо, не використане для синтезу гему в еритроцитах. Найбільш поширеною формою депонованого заліза є феритин, який є водорозчинним глікопротеїновим комплексом, що складається із заліза і білка апоферитину. Феритин міститься майже в усіх органах і тканинах, але найбільше його у макрофагах печінки, селезінки, кісткового мозку, еритроцитах та у сироватці крові. Він наявний в слизовій оболонці тонкої кишки. Рівень феритину у крові відображає кількість депонованого заліза. Саме з нього складаються запаси в організмі, які досить швидко мобілізуються при підвищеній потребі тканин у залізі [3, 12].

Іншою формою депонованого заліза є гемосидерин – малорозчинна похідна феритину з більш високою концентрацією заліза без апоферитинової оболонки. Гемосидерин накопичується у макрофагах кісткового мозку, селезінки, купферовських клітинах печінки.

Зменшення потреби організму у залізі супроводжується зменшенням швидкості надходження його у плазму крові і збільшенням відкладення в еритроциті у формі феритину, який потім через декілька днів елімінується при фізіологічному злучуванні епітелія кишків. Збільшення потреби організму у залізі при зменшенні запасів у депо супроводжується посиленням його надходження у плазму крові і різким зменшенням відкладення в еритроцитах.

Витрати заліза на еритропоез становлять 25 мг/добу, що значно перевищує можливості всмоктування в кишків [13]. Тому для гемопоєзу постійно використовується залізо, яке звільнилося під час розпаду еритроцитів у селезінці.

Отже, патогенез ЗДА пов'язаний з фізіологічною роллю заліза в організмі і його участю у процесах тканинного дихання [14]. Воно входить до складу гему – сполуки, здатної зворотно зв'язувати кисень, та яка є складовою частиною тканинних окисних ензимів – цитохромів, каталази і пероксидази. Організм тільки у незначному ступені може регулювати надходження заліза з їжі і не контролює його витрати. За негативного балансу обміну заліза спочатку витрачається залізо з депо (ЛДЗ), потім виникає тканинний дефіцит заліза, що проявляється порушенням ферментативної активності і дихальної функції у тканинах, і тільки пізніше розвивається ЗДА [15].

Виключна роль заліза і його значна кількість в організмі визначають високу добову потребу у ньому, яка залежить від віку і статі. Найбільша потреба у залізі спостерігається:

- у дітей перших років життя (близько 1 мг/добу) через високі темпи зростання і розвитку;
- у період пубертату, особливо у дівчат з початком менструацій (близько 2 мг/добу);
- у жінок дітородного віку, які мають щомісячні менструальні втрати заліза (близько 2,5 мг/добу);
- у вагітних, особливо у III триместрі гестації (до 6 мг/добу), що пов'язано з ростом і формуванням плода, а також зі збільшенням кількості еритроцитів у матері;
- у жінок, що годують груддю (близько 3 мг/добу) [11].



Для дорослих чоловіків характерна найбільш низька потреба у залізі – близько 1 мг/добу, що зрівнює з потребою дитини першого року життя [10]. Чим вище добова потреба у залізі, тим більш вірогідний розвиток залізодефіциту і ЗДА.

Залежно від факторів, які спричиняють дефіцит заліза, виділяють 5 основних груп ЗДА [3].

1. Хронічні постгеморагічні ЗДА (хронічні крововтрати: маткові, шлункові, кишечні, ниркові, геморагічний синдром при порушеннях згортання крові, захворювання печінки, системні васкуліти, передозування антикоагулянтами тощо).
2. ЗДА, пов'язані із порушенням всмоктування або/та недостатнім надходженням в організм з їжею (хвороба Крона, туберкульоз кишечника, пухлини тонкої кишки, пострезекційні синдроми, глистяні інвазії, гастрогенна недостатність всмоктування заліза та ін.).
3. ЗДА, пов'язані з недостатнім вихідним рівнем заліза в організмі (аліментарна ЗДА, неповноцінне харчування, анорексія різного походження, вегетаріанство, дефіцит деяких мікроелементів).
4. ЗДА, пов'язані з підвищеною потребою у залізі, без крововтрат (вагітність, лактація, інтенсивний ріст (у дітей), замісна терапія рекомбінантним еритропоєтином хворих на хронічну ниркову недостатність та ін.).
5. ЗДА, пов'язані з порушенням транспорту заліза (вроджена антрансферинемія, наявність антитіл до трансферину, зниження трансферину за рахунок загального дефіциту білка).

Розвиток дефіциту заліза має три стадії.

1. *Предлатентна стадія* характеризується виснаженням запасів заліза без клінічних проявів – так званий прихований залізодефіцит, виявити який можна лише шляхом визначення кількості плазменного феритину, вміст якого знаходиться у рівновазі із запасом заліза у кістковому мозку. Знижений рівень сироваткового феритину є прогностичним чинником можливого розвитку ЗДА [16].
2. *Латентна стадія* характеризується затримкою синтезу гему, збільшенням вмісту протопорфіринів в еритроцитах та зменшенням кількості сидеробластів у кістковому мозку. У цей період можуть спостерігатися гіпохромія, мікроцитоз, зменшення середнього об'єму еритроцитів, середнього вмісту гемоглобіну в еритроциті, середньої концентрації гемоглобіну в еритроциті. Крім того, спостерігається деяке зниження рівня сироваткового феритину, еритроцитарного феритину та насичення трансферину залізом. Клінічні симптоми на цій стадії незначні і проявляються лише зниженням толерантності пацієнтів до фізичних навантажень, що зумовлено зменшенням активності залізовмісних ферментів. Проте рівень гемоглобіну у периферійній крові зберігається в межах норми [17].
3. *Маніфестна стадія* характеризується розвитком клінічної картини ЗДА – спостерігається поглиблення гіпохромії та пойкилоцитоз еритроцитів, подальше зниження середнього вмісту гемоглобіну в еритроциті та зменшення середнього об'єму еритроцитів, зниження рівня сироваткового Fe та підвищення загальної залізов'язувальної здатності сироватки крові. У кістковому мозку виявляють гіперплазію еритроноу внаслідок збільшення кількості поліхроматофілних нормобластів та майже повну відсутність сидеробластів [17].

Відповідно до рівня гемоглобіну ЗДА поділяється на три ступеня тяжкості [18]:

*I (легкий)* – Hb не менше 110–119 г/л; клінічними ознаками є підвищена втомлюваність, погіршення пам'яті, м'язова слабкість, біль у ділянці серця, запаморочення, блідість шкіри, артеріальна гіпотонія;

*II (середній)* – Hb від 80 до 109 г/л; симптоми, що характеризували легку стадію, проявляються значно чіткіше та глибше;

*III (тяжкий)* – Hb менше 80 г/л; проявляється тахікардією, запамороченням, парестезіями та набряками кінцівок, спотворенням смаку, «заїдами» в кутках губ, випадінням волосся та ламкістю нігтів; іноді спостерігаються нічний енурез, утруднене ковтання, субфебрильна температура тіла.

Під час застосування даної класифікації слід пам'ятати про різну адаптаційну здатність організму людини, що залежить від причин анемії та супутньої патології, тривалості залізодефіцитного стану, віку, фізичного навантаження та психологічного стану хворого.

Симптоми ЛДЗ та ЗДА різноманітні, залежать від вираженості анемічного і сидеропенічного синдромів.

*Анемічний синдром:* слабкість, підвищена стомлюваність, запаморочення, головний біль (частіше у вечірній час), задишка під час фізичного навантаження, відчуття серцебиття, миготіння «мушок» перед очима при невисокому рівні артеріального тиску, часто – помірне підвищення температури, нерідко сонливість вдень і погане засинання вночі, дратівливість, нервозність, плаксивість, зниження пам'яті та уваги, погіршення апетиту. Вираженість скарг залежить від адаптації до анемії. Крайній адаптації сприяє повільний темп анемізації [19].

*Сидеропенічний синдром* зумовлений дефіцитом заліза у тканинах (гіпосидероз). Тканинний фонд – це перш за все залізо міоглобіну та ферментів, що беруть участь в окисно-відновних процесах (цитохромоксидаза, сукцинатдегідрогеназа та ін.). Зменшення кількості заліза у цьому фонді впливає на тканинне дихання клітин і стан всіх тканин організму. Гіпосидероз виявляють переважно:

- у шкірі та її придатках, слизових оболонках (сухість шкіри, ламкість і поперечна смугастість, ложкоподібна увігнутість нігтів – койлоніхії, розшарування кінчиків волосся, ангулярний стоматит – «заїди»);
- у травному каналі (зниження і спотворення апетиту – бажання їсти землю, крейду, вапно, зубну пасту, багато морозива та льоду).

Дисфагія (порушення ковтання через утворення стравохідних перетинків), печіння язика, який стає воскоподібним, блискучим, атрофія слизової оболонки шлунка та кишечника, закреп або діарея також є ознаками гіпосидерозу. З боку нервової системи про розвиток ЗДА свідчать швидка втомлюваність, зниження пам'яті, працездатності, неуважність, головний біль, запаморочення, зниження інтелектуальних можливостей. Серцево-судинна система також сповіщає про ознаки гіпосидерозу: тахікардія, діастолічна дисфункція, часті суправентрикулярні і шлуночкові аритмії, особливо у пацієнтів літнього віку [19].

Окремо слід виділити усі серйозні ускладнення, які виникають у вагітних при ЗДА [20]:

- плацентарна недостатність (18–24%);
- загроза невиношування і передчасних пологів (11–42%);
- гестоз (40–50%), переважно набряково-протеїнуричні форми;
- слабкість пологових сил (10–15%);
- несвоєчасний вилив навколоплідних вод у кожній третій вагітній;
- гіпотонічна кровотеча (7–10%);
- післяпологові септичні ускладнення (12%);
- ендометрит (12%);
- мастит (2%);
- гіпогалактія (39%);
- багатоводдя.

У плода виявляють внутрішньоутробну гіпоксію, гіпотрофію, анемію. Слід підкреслити той факт, що тяжкість анемії плода завжди менш виражена, ніж у матері [21]. Це поясню-

ється компенсаторним ростом експресії плацентарних білків, відповідальних за транспорт заліза до плода. Проте такі новонароджені мають удвічі менші запаси заліза порівняно з дітьми, народженими здоровими жінками [22]. Тяжкий ступінь ЗДА в наступні місяці та роки життя дитини може супроводжуватися порушенням утворення гемоглобіну, затримкою росту, розумового і моторного розвитку, зниженням пам'яті, порушенням поведінки, хронічною гіпоксією, зниженням показників імунного статусу, підвищеною схильністю до інфекцій [20].

На сьогодні отримано достатньо підтверджень того, що найбільш драматичним наслідком анемії для здоров'я людини є збільшення ризику материнської і дитячої смертності [22]. Недарма у 2017 році ВООЗ затвердила основний документ, що базується виключно на жорстких умовах доказової медицини та підтверджений кокранівськими оглядами [23]. Згідно з цими рекомендаціями, усі вагітні з нормальним рівнем Hb повинні отримувати до 60 мг/добу елементарного заліза не тільки з метою корекції залізодефіциту і профілактики розвитку анемії, а й для попередження можливих материнських і перинатальних наслідків [24].

Значна поширеність анемії серед пацієнтів із хірургічною патологією здатна збільшити ризик післяопераційних ускладнень і смертності. Тому ведення таких пацієнтів має включати цілу низку періопераційної допомоги – так званий гематологічний менеджмент пацієнта (Patient Blood Management), що починається від моменту його реєстрації для проведення хірургічного втручання і продовжується до моменту повного відновлення після втручання [25].

ЗДА має хронічний перебіг з періодами загострення та ремісії. За відсутності повноцінного патогенетичного лікування ремісія може бути неповною і супроводжуватися постійним тканинним дефіцитом заліза. Своєчасне розпізнавання ЗДА і латентного залізодефіциту, встановлення причин їхнього виникнення та корекція цих станів за допомогою адекватної терапії є надзвичайно важливими для запобігання незворотним дистрофічним змінам в організмі.

Діагностика ЗДА і залізодефіциту повинна базуватися, перш за все, на лабораторних показниках. Тому усім пацієнтам, у яких виявлено фактори ризику, проводять загальний аналіз крові: гемоглобін, еритроцити, еритроцитарні індекси та ширина розподілення еритроцитів за розміром, гематокрит, лейкоцити з лейкограмою, тромбоцити та швидкість осідання еритроцитів. У разі виявлення змін параметрів еритроцитів описується їхня морфологія на підставі мікроскопії мазка крові. Мазок крові може бути корисним для діагностики анемії, спричинених кількома факторами [18].

Ступінь тяжкості анемії діагностують за зниженням концентрації гемоглобіну. Цей показник відображає вміст функціонального заліза в організмі. Проте слід пам'ятати, що показник рівня гемоглобіну пізно реагує на зменшення запасів заліза. У загальному аналізі крові для ЗДА характерними є: знижена концентрація гемоглобіну, гіпохромія, мікроцитоз, знижений гематокрит, знижені еритроцитарні індекси, збільшена ширина розподілення еритроцитів за розміром [18].

Методом підтвердження залізодефіцитної природи анемії є визначення феритину сироватки крові. При проведенні диференціальної діагностики анемії потрібно визначати насичення трансферину залізом, концентрацію протопорфірину еритроцитів чи розчинних рецепторів трансферину. Гематологічні показники, що свідчать на користь ЗДА:

- знижена концентрація феритину (норма для дорослих – 15–30 мкг/л; для дітей – 10–12 мкг/л),
- знижене насичення трансферину залізом,
- підвищені рівні протопорфірину еритроцитів, трансферину, рецепторів трансферину.

Феритин належить до гострореагуючих показників, тому його визначення є методом вибору порівняно з іншими методами обстеження та їхніми комбінаціями. Діагноз ЗДА не вважається підтвердженим у разі відсутності даних щодо рівня феритину [18].

Лікування хворих на ЗДА має декілька етапів:

- можливе усунення основної причини хвороби (купірування анемії);
- відновлення запасів заліза в організмі (терапія насичення);
- підтримувальна терапія.

При цьому слід дотримуватися основних принципів лікування залізодефіцитної анемії [26]:

- 1) компенсувати дефіцит заліза тільки за допомогою дієтотерапії без препаратів заліза неможливо;
- 2) терапію ЗДА необхідно проводити переважно пероральними препаратами заліза;
- 3) слід дотримуватися призначення адекватних доз препаратів заліза, які розраховують для кожного конкретного хворого індивідуально з урахуванням маси його тіла, ступеня тяжкості анемії і результатів лабораторної діагностики;
- 4) тривалість курсу лікування препаратами заліза повинна бути достатньою: залежно від ступеня тяжкості анемії вона становить від 3 до 6 міс;
- 5) терапію ЗДА не можна припиняти після нормалізації рівня гемоглобіну;
- 6) гемотрансфузії при ЗДА необхідно проводити суворо за життєвими показаннями.

Велике значення у забезпеченні організму залізом має характер харчування. Залізо, яке потрапляє з їжею в організм людини, буває двох типів, які принципово відрізняються між собою своєю біодоступністю і механізмом всмоктування: гемове (органічне) і негемове (неорганічне) [27]. У продуктах тваринного походження залізо представлено у формі гему, що забезпечує його високу всмоктувальну здібність (біодоступність 25–30%). Тому для забезпечення організму залізом необхідно вживати продукти тваринного походження (м'ясо, печінку, рибу). У багатьох продуктах рослинного походження і грибах міститься велика кількість заліза, однак представлено воно у формі солей, які мають низьку біодоступність, через що всмоктується у кишечнику лише незначний його відсоток (1–7%), – так зване негемове залізо.

Для кращого засвоєння організмом залізо має бути обов'язково двовалентним ( $\text{Fe}^{2+}$ ). Тривалентне залізо ( $\text{Fe}^{3+}$ ) взагалі не засвоюється через те, що при залуженні шлункового вмісту ( $\text{pH} > 2$ ) перетворюється у нерозчинні полігідроксида, які у незміненому вигляді виводяться з організму через кишечник [27]. При всмоктуванні тривалентне залізо відновлюється, перетворюючись у двовалентне, із залученням до процесу великої кількості компонентів (мобілферин, параферитин тощо). Двовалентне залізо всмоктується більш інтенсивно, ніж тривалентне, оскільки віддавати два електрони легше, ніж три [21].

Усмоктування гемового заліза не залежить від кислотності шлункового соку, адже цей процес відбувається у дванадцятипалій і тонкій кишках. Гемове залізо засвоюється з м'яса більш ефективно, ніж неорганічне залізо з інших продуктів (та й за іншим механізмом). Продукти деградації глобіну сприяють всмоктуванню заліза з гему гемоглобіну і міоглобіну. Хелати, які зменшують всмоктування негемового заліза з їжі, не впливають на засвоєння гемового заліза. Біодоступність заліза збільшується під впливом органічних кислот (аскорбінова, бурштинова, піровиноградна), цистеїну, фруктози, нікотинамиду, сорбіту, алкоголю. А от оксалати, фосфати, солі кальцію, танін, фітин, антациди, тетрациклін і фторхінолони гальмують його всмоктування [27]. Їжа тваринного походження та морепродукти покращують засвоєння негемового заліза із рослинних продуктів. У

рафінованих продуктах (очищених або що зазнали тривалого кулінарного оброблення) утворюються поганорозчинні сполуки заліза, які практично не засвоюються.

Неможливо усунути ЗДА лише за допомогою дієти, без препаратів заліза. До вимог, що пред'являються до пероральних препаратів заліза, належить вміст оптимальної кількості елементарного заліза в одиниці лікарської форми (таблетці, драже, капсулі), яке може забезпечити як хорошу ефективність терапії, так і задовільну переносимість лікарського засобу пацієнтом [28].

Оцінювання ефективності лікування проводять через 2–3 тиж від початку терапії препаратами заліза шляхом підрахунку відсоткового зростання значень гематологічних показників (гемоглобіну, гематокриту, еритроцитів) щодо вихідного рівня. Підвищення гемоглобіну менш ніж на 6% (2% за тиждень), гематокриту – менш ніж на 1,5% (0,5% за тиждень), еритроцитів – менше ніж на 3% (1% за тиждень) свідчить про неефективність лікування. У даній ситуації слід розглянути питання про проведення лікування парентеральними препаратами заліза [29].

Оскільки тривалість лікування ЗДА дорівнює декільком місяцям, ефективність і безпечність лікарського засобу (найменша кількість побічних реакцій) мають першочергове значення під час їхнього вибору [30].

Сучасний арсенал препаратів для феротерапії достатньо великий. Найбільш поширеними з пероральних засобів є іонні залізовмісні препарати, до яких належать сольові сполуки двовалентного заліза (сульфат, глюконат, лактат, фумарат), та неіонні препарати, до яких належать сполуки тривалентного заліза, що представлені гідроксидполімальтозним комплексом (ГПК) [29]. Багато років «золотим стандартом» серед пероральних феропрепаратів залишався сульфат заліза – недорогий у виробництві, тобто має невелику ціну і високу біодоступність (вище, ніж у глюконату, хлориду або фумарату заліза). Через це й нині виробляється велика кількість залізовмісних препаратів, які містять сульфат заліза [31]. До того ж подвійним сліпим плацебо-контрольованим дослідженням, у якому вивчали ефективність і частоту виникнення побічних реакцій трьох солей заліза (сульфат, глюконат і фумарат), не було виявлено значних розбіжностей [32].

Не менш важливим, ніж ефективність, є переносимість препаратів заліза. За наявності їхньої непереносимості (наприклад, якщо вони не засвоюються через блювання) вже не має значення їхня всмоктуваність і швидкість підвищення рівня гемоглобіну. Крім нудоти і блювання, ці препарати можуть спричинювати дискомфорт і біль у ділянці живота, порушення дефекації, металевий присмак у роті, що знижує якість життя пацієнта і може бути причиною відмови від лікування [21]. У низці випадків побічні ефекти можуть бути зумовлені не тільки залізом, але й іншими додатковими сполуками у складі комбінованих препаратів (наприклад, аскорбіновою кислотою, яка посилює всмоктування заліза і з цієї причини вводиться в деякі залізовмісні препарати).

Останніми роками для корекції анемії застосовують засоби, створені на основі геміну – гемоглобіну, отриманого з еритроцитів людини. Уперше препарат стандартизованого очищеного гемоглобіну був отриманий у США у 1997 році. Деякі дослідники стверджують, що всмоктуваність заліза гемоглобіну сягає 60–80% [21, 28]. Крім того, гемоглобін не тільки є джерелом заліза, а й стимулює еритропоєз, тобто має еритропоетиноподібну дію, що доведено під час лікування хворих, еритропоєз яких раніше був пригнічений цитостатиками [21].

Для використання в ситуаціях, коли звичайне харчування не дозволяє отримати достатньої кількості заліза, необхідного для повноцінного функціонування організму людини, а також з метою подолання зазначених вище негативних властивостей сольових препаратів заліза та для поліпшення пе-

реносимості (зменшення побічних реакцій) була створена дієтична добавка Ріхтер ФерроБіо від компанії Gedeon Richter. В одній таблетці препарату міститься 18 мг елементарного заліза, із них: 1,8 мг походить із гемоглобіну, решта – із сульфату заліза. Завдяки наявності гемового заліза, всмоктування заліза сульфату підвищується на 45%, тому у Ріхтер ФерроБіо високий відсоток біодоступності заліза [33].

На відміну від інших подібних засобів, Ріхтер ФерроБіо має чимало ключових переваг [34]:

- спеціально розроблена формула забезпечує більш швидке поповнення дефіциту заліза і нормалізацію рівня гемоглобіну і феритину (депо заліза в організмі), адже гемове залізо всмоктується на шляху усього кишечнику і у значно більшій кількості, ніж негемове; до речі, звідси й назва: Ріхтер ФерроБіо – як підказка, що препарат нормалізує вміст феритину;
- мінімум побічних ефектів; завдяки високій абсорбції для гемового заліза не характерні негативні реакції з боку травного тракту (біль у шлунку, нудота, печія, закреп або пронос);
- при вживанні Ріхтер ФерроБіо відсутній неприємний металевий присмак у роті;
- відсутність впливу їжі на засвоєння заліза (при вживанні препаратів негемового заліза багато продуктів значно знижують його засвоєння);
- не викликає сумніву й якість Ріхтер ФерроБіо – добавку виробляють у Бельгії з дотриманням усіх стандартів GMP.

Ріхтер ФерроБіо особливо підходить для застосування:

- на стадії планування вагітності,
- вагітним,
- жінкам у перименопаузальний період,
- при рясних менструаціях або в інших випадках втрати крові,
- особам літнього віку,
- дітям у період активного зростання (старше 12 років),
- спортсменам,
- у ситуаціях, коли існують певні обмеження в харчуванні (наприклад, при зменшенні маси тіла або поганому апетиті в осіб, які отримують протипухлинну терапію) [33].

Перед використанням препарату рекомендується проконсультуватись з лікарем.

Режим застосування засобу простий і зручний – лише 1–2 таблетки на добу (добова максимальна доза – 2 таблетки), запиваючи склянкою води, незалежно від споживання їжі. Максимальна тривалість терапії не обмежена – до відновлення рівня заліза в організмі. Мінімальний рекомендований курс вживання – 3 міс.

Відтак, переваги Ріхтер ФерроБіо очевидні: він відповідає всім основним очікуванням щодо препаратів заліза, має високу результативність, при цьому не має недоліків (відсутність побічних ефектів), які є в інших продуктах ряду, через що даний нутрицевтик можна рекомендувати для адекватного постачання заліза, необхідного для здоров'я і благополуччя.

## ВИСНОВКИ

1. Залізодефіцитна анемія (ЗДА) – серйозний патологічний стан, від якого страждає весь організм. Тривалість кожного етапу лікування ЗДА для кожного хворого індивідуальна. Під час проведення всіх трьох етапів необхідно здійснювати якісний моніторинг ферокінетичних показників і диспансерне спостереження 2 рази на рік. Саме такий режим диспансерного спостереження найефективніший і дозволяє своєчасно купірувати рецидиви захворювання і запобігати їхньому розвитку, призначаючи профілактичні курси феротерапії, особливо за вагітності, під час годуван-



ня груддю, у клімактеричний період, за наявності інфекцій. Це сприяє безрецидивному перебігу захворювання і одужанню [35].

2. Під час вибору препарату для лікування ЗДА не повинно виникати ніяких труднощів. Лікар, який обізнаний щодо складу продукту для відновлення резерву заліза, адекватної терапевтичної дози засобу і тривалості терапії, допоможе пацієнту впоратися з небезпечною хворобою, а у багатьох випадках і зовсім уникнути її розвитку [19].

### Сведения об авторе

Гопчук Елена Николаевна – Национальная медицинская академия последипломного образования имени П.Л. Шупика, 04112, г. Киев, ул. Дорогожицкая, 9. E-mail: gopchuk@gmail.com

### СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

- Tracking Universal Health Coverage: 2017 Global Monitoring Report. 2017. WHO and the International Bank for Reconstruction and Development. 88.
- Румянцев АГ, Захарова ИН, Чернов ВМ, Тарасова ИС и др. 2015. Распространенность железодефицитных состояний и факторы, на нее влияющие. Медицинский совет. 6:62-66.
- Пристапа ЛН [редактор], Псарьова ВГ, Лаба ВВ та ін. 2017. Невідкладні стани в клініці внутрішніх хвороб: навч. посіб.: у 2-х ч. Ч. 2. Пульмонологія, нефрологія, алергологія, гематологія та гастроентерологія. Суми: Вид-во СумДУ: 219.
- Медведь ВІ, Кирильчук МЄ. 2019. Профилактика железодефицита та анемії у вагітних Жіночий лікар. 4(84):28-30.
- Заклади охорони здоров'я та захворюваність населення України у 2017 році. Статистичний збірник. 2018. Державна служба статистики України. Київ. 109.
- Степурко ТГ, Семигіна ТВ, Барська ЮГ та ін. [укладачі]. 2018. Индекс здоровья. Україна-2018: Результаты загалнонаціонального дослідження. Київ. 175.
- Щорічна доповідь про стан здоров'я населення, санітарно-епідемічну ситуацію та результати діяльності системи охорони здоров'я України 2017 рік. 2018. МОЗ України. ДУ УІСД МОЗ України. Київ: МВЦ Медінформ. 458.
- Шевченко ЮЛ, Денисова ІН, Кулакова ВН [редакторы]. 2013. Клинические рекомендации, основанные на доказательной медицине: пер. с англ. 2-е изд., испр. М.: ГЭОТАР-Медиа. 1248.
- Албок ЕЙ. 2011. Залізодефіцитна анемія - глобальність проблеми, сучасні можливості її корекції в клінічній практиці. Науковий вісник Ужгородського університету. Серія Медицина. 40:205-211.
- Danielson BG, Geisser P, Schneider W. 1996. Iron Therapy with Special Emphasis on Intravenous Administration. ISBN3-85819-223-6.
- Малкох АВ, Анастасевич ЛА, Филатова НН. 2013. Железодефицитные состояния и железодефицитная анемия у женщин детородного возраста. Репродуктивная эндокринология. 5(13):22-27.
- Беловол АН, Князькова ИИ. 2015. От метаболизма железа - к вопросам фармакологической коррекции его дефицита. Ліки України. 4(190):46-51.
- Jonathan Baird-Gunning, Jonathan Bromley. 2016. Correcting iron deficiency. Australian Prescriber. 39(6):193-199.
- Zhang CM, Chi X, Wang B, Zhang M et al. 2013. Downregulation of STEAP4, a highly-expressed TNF-alpha-inducible gene in adipose tissue, is associated with obesity in humans. Acta Pharmacol. Sin. 29(5):587-592.
- Broker S, Meunier B, Rich P et al. 2014. Mitochondrial mutations associated with sideroblastic anaemia cause a defect of mitochondrial cytochrome c oxidase. Eur. J. Biochem. 258(1):132-138.
- Torshin IYu. 2011. Bioinformatics in post-genomic era: from molecular genetics to personalized medicine. Nova Science. ISBN10:1-60692-217-3.
- Пристапа ЛН, Псарьова ВГ, Деміхова НВ та ін. 2009. Внутрішня медицина: пульмонологія, кардіологія, гематологія: навч. посіб. з грифом МОН: у 3-х т. Т. 3. Гематологія. Суми: Вид-во СумДУ. 137.
- Наказ МОЗ України від 02.11.2015 р. № 709 «Про затвердження та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги при залізодефіцитній анемії (Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги «Залізодефіцитна анемія»). [Інтернет]: <http://moz.gov.ua>.
- Тихомиров АЛ, Сарсания СИ, Кочарян АА. 2010. Железодефицитная анемия: актуальная проблема, адекватное лечение. Гинекология. Патология беременности. 8(5-6):44-47.
- Струтынский АВ. 2013. Железодефицитные анемии. Диагностика и лечение. Трудный пациент (журнал для врачей). Декабрь [интернет]: <http://t-patient.ru/articles/8103/>.
- Масляк ЗВ, Кубышкин ВФ, Ильясов РК. 2015. Современные подходы к диагностике, профилактике и лечению железодефицитных состояний в гинекологии (обзор литературы). Медосвіта: професійний інформостір. Рубрика Акушерство та гінекологія. Липень [інтернет] <https://medprosvita.com.ua/sovremennyye-podkhody-k-dyagnostike-pr/>.
- WHO. Guideline: Daily iron and folic acid supplementation in pregnant women. Geneva, World Health Organization, 2012. 27.
- Рекомендации ВОЗ по оказанию дородовой помощи для формирования положительного опыта беременности [WHO recommendations on antenatal care for a positive pregnancy experience]. 2017. Женева: ВОЗ. [Интернет]: <http://apps.who.int/iris>.
- Медведь ВІ, Степура НВ. 2019. Питання залізодефіциту та анемії в рекомендаціях ВОЗ, 2017. Здоров'я жінки. 1:32-33.
- Тактика ведення пацієнтів з анемією та залізодефіцитними станами в періопераційному періоді. Узгоджений висновок міжнародної групи експертів. 2018. Медичні аспекти здоров'я жінки. Спеціальний випуск. Інфекційно-запальні захворювання в акушерстві та гінекології: 45-53.
- Идельсон ЛИ. Гипохромные анемии. 1981. М.: Медицина. 192.
- Gregory J Anderson, David M Frazer, AndrewTMcKie, Christopher D Vulpe, Ann Smith. 2005. Mechanisms of haem and non-haem iron absorption: Lessons from inherited disorders of iron metabolism. BioMetals. 18:339-348. DOI 10.1007/s10534-005-3708-8.
- Elmahaishi Wael M, Zwawa Alia A, Elmahaishi Asma M et al. 2017. Te Effectiveness and Tolerability of Globifer Forte (Haem Iron) Tablets on Iron Deficiency Anaemia in Pregnancy. J Gynecol Reprod Med. 1(4):1-4.
- Вдовиченко ЮП, Гопчук ОМ. 2017. Залізодефіцитні стани в акушерстві та гінекології. Здоров'я жінки. 6(122):53-56.
- Видиборець СВ. 2016. Оптимальний вибір іонних та неіонних препаратів заліза при лікуванні залізодефіцитної анемії у вагітних. Репродуктивна ендокринологія. 4(30):40-45.
- Чернов ВМ, Тарасова ІС. 2013. Эффективность и безопасность препаратов трехвалентного железа в лечении железодефицитной анемии. Лечащий врач. Медицинский научно-практический портал. [Интернет]: <https://www.lvrach.ru/2013/08/15435779/>.
- Wintrobe's Clinical Hematology, 11th Ed. December, 2003.
- Produktbeschreibung FerroBio. [Интернет]: <https://www.gedeonrichter.at/produkte/produkte>.
- Анемия? Железное правило - «Рихтер ФерроБио»! 2019. Рецепты аптекных продаж. Практическое издание для провизоров и фармацевтов. 6(84):22-23.
- Camaschella C. 2015. Iron-deficiency anemia. N Engl J Med. 372(19):1832-1843.
- Железо в геме, или Как быстро преодолеть анемию. 2019. Рецепты аптекных продаж. Практическое издание для провизоров и фармацевтов. 9(87):16-17.

Статья поступила в редакцию 21.11.2019

# До питання пошуку показників захворюваності у вагітних із рубцем на матці після кесарева розтину

**М.І. Римарчук**

Івано-Франківський національний медичний університет

Незважаючи на постійне удосконалення акушерської допомоги, прогресивне використання новітніх інструментальних і функціональних методів діагностики, лікування та профілактики, кількість нормальних пологів скоротилась до 10–20%. Це зумовлено невинним підвищенням частоти екстрагенітальних захворювань і різноманітної патології у жінок під час вагітності. Проведено аналіз 250 операцій кесарева розтину. Визначено, що у вагітних з рубцем на матці діагностують збільшену кількість екстрагенітальних захворювань. Установлено, що загалом випадки екстрагенітальної патології діагностували в 1,8 рази частіше порівняно з акушерською. Акушерська патологія, яка виникає на обтяженому соматичному тлі, негативно позначається на загальноклінічних і перинатальних наслідках.

**Ключові слова:** кесарів розтин, соматична і акушерська захворюваність.

## Question of searching for indicators of morbidity in pregnant women with the uterine scar due to cesarean section

**M.I. Rymarchuk**

Despite a continuous improvement of obstetric care, progressive usage of the latest instrumental and functional methods of diagnosis, treatment and prevention, the number of normal deliveries reduced to 10–20%. This is due to a continuous increase in the incidence of extragenital diseases and various pathologies in women during pregnancy. There were analyzed 250 caesarean sections. In women with a scar on the uterus, the increased number of extragenital diseases was found. In general, the cases of extragenital pathology were diagnosed 1.8 times more often as compared to obstetric one.

Obstetric pathology, that occurs on the background of other exacerbated somatic diseases, negatively impacts clinical and perinatal outcomes.

**Key words:** cesarean section, somatic and obstetric morbidity.

## К вопросу поиска показателей заболеваемости у беременных с рубцом на матке после кесарева сечения

**М.И. Римарчук**

Несмотря на постоянное совершенствование акушерской помощи, прогрессивное использование новейших инструментальных и функциональных методов диагностики, лечения и профилактики, количество нормальных родов сократилось до 10–20%. Это обусловлено непрерывным ростом частоты экстрагенитальных заболеваний и разнообразной патологии у женщин во время беременности. Проведен анализ 250 операций кесарева сечения. Установлено, что у беременных с рубцом на матке диагностируют увеличенное количество экстрагенитальных заболеваний. Было определено, что в общем количество случаев экстрагенитальной патологии диагностировали в 1,8 раза чаще по сравнению с акушерской.

Акушерская патология, возникающая на обтяженном соматическом фоне, негативно сказывается на общеклинических и перинатальных исходах.

**Ключевые слова:** кесарево сечение, соматическая и акушерская заболеваемость.

У клінічній медицині родопоміч є визначальною у збереженні здоров'я сім'ї, нації, народу. Незважаючи на постійне удосконалення акушерської допомоги, прогресивне використання новітніх інструментальних і функціональних методів діагностики, лікування та профілактики, кількість нормальних пологів скоротилась до 10–20% [3]. Насамперед це зумовлено невинним підвищенням частоти екстрагенітальних захворювань і різноманітної патології у жінок під час вагітності, яке спричинене:

- погіршенням екології і впливом інших шкідливих факторів;
- незбалансованим, а інколи і неповноцінним харчуванням;
- стресовими ситуаціями у побуті і виробничій сфері;
- поширенням алкоголізму і наркоманії та ін. [1, 5].

Нестабільні соціально-економічні умови життя несприятливо відбиваються на здоров'ї жінок молодого та дитородного віку. На хронічні захворювання страждають 70% вагітних, у 80% під час гестації виникають гострі стани. Екстрагенітальна патологія у багатьох випадках не тільки визначає стан здоров'я жінки у гестаційний період, але з нею поєднано 17–20% материнської смертності [4, 8]. На тлі соматичної та акушерської патології ускладнення після кесарева розтину діагностують у 2,5 рази частіше [2].

**Мета дослідження:** вивчення екстрагенітальної і акушерської захворюваності у вагітних з рубцем на матці після кесарева розтину.

## МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Проведено клініко-статистичний аналіз 250 операцій кесарева розтину. До основної групи увійшли 200 жінок, які були розподілені на дві групи:

- I група – 100 вагітних з повноцінним і
- II група – 100 пацієнток з неповноцінним рубцем на матці.

До контрольної групи включено 50 вагітних, вперше розроджених абдомінальним шляхом.

Віковий склад обстежених:

- до 20 років – 21 жінка;
- від 21 до 25 років – 71;
- від 26 до 30 років – 93
- і понад 31 рік – 65 вагітних.

В основній групі переважали пацієнтки віком 26–30 років (41,5%), у контрольній – від 21 до 25 років (52%). Жінок віком понад 31 рік в основній групі було на 20% більше, ніж у контрольній. У віці понад 26 років прооперовано:

- у I групі – 68%;
- у II групі – 75%;
- у контрольній групі – 30% жінок.

За характером соціальної зайнятості 82,4% жінок займалися активною трудовою діяльністю; 4% – навчалися у середніх і вищих навчальних закладах; 11,6% вагітних вели домашнє господарство.

Застосовували клініко-функціональні і загальні клінічні методи дослідження. У динаміці виконували розгорнуті аналізи крові, сечі і бактеріологічне обстеження. Повноцінність рубця

на матці визначали доопераційно на підставі комплексного обстеження (клінічні дані, УЗД, доплерометрія, кардіотокографія, біопрофіль та ін.), отримані результати верифікували із висновками патоморфологічного дослідження біоптатів матки.

### РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Плановий кесарів розтин проведено у 76,8% жінок (у I групі – 77%; у II групі – 84%; у контрольній групі – 62%), ургентний – у 23,2%. У породіль, які мали післяопераційні ускладнення, на долю ургентного розродження припадало 59,2%. Як встановили дані дослідження, у структурі показань до першої операції переважали показання з боку матері (76,5%). За показаннями з боку плода абдомінальним шляхом розроджено 23,5% жінок. Провідне місце серед показань посідали аномалії пологових сил (22,5%) й утробна гіпоксія плода (20,5%). Значної різниці між цими показниками у межах основної групи не встановлено.

Під час аналізу захворюваності виникали певні утруднення, зумовлені поєднанням кількох нозологічних форм в однієї пацієнтки. За даними дослідження встановлено, що в цілому число захворювань у розрахунку на одну жінку становило 3,13. Найнижчим цей показник був у вагітних контрольної групи (2,7), що у 1,2 разу менше, ніж у жінок з рубцем на матці (3,24). Серед усіх обстежених щодо захворюваності виділяються пацієнтки з неповноцінним рубцем на матці. У них число захворювань становило 3,66, що в 1,3 разу більше, ніж у вагітних I групи, і в 1,4 разу – контрольної групи. Було встановлено, що загалом випадки екстрагенітальної патології діагностували в 1,8 разу частіше порівняно з акушерською.

Число соматичних захворювань у розрахунку на одну жінку у пацієнток I і контрольної груп майже однакове (I група – 1,78; контрольна група – 1,76) і в той самий час в 1,3 разу менше, ніж у вагітних II групи. У структурі нозологічних одиниць під час даної вагітності в обстежених жінок найбільше спостерігалися:

- анемія (57,2%);
- хвороби ротової порожнини (26%);
- простудні (21,6%) та
- серцево-судинні (21,2%) захворювання;
- патологія нирок і сечовидільної системи (17,2%).

Наведені вище захворювання значно частіше діагностували у пацієнток II групи. Високий рівень екстрагенітальної патології у жінок з рубцем на матці після кесарева розтину також відзначено низкою авторів [3, 4, 6, 7].

Як засвідчили ці дослідження, під час даної вагітності число поширених акушерських захворювань у розрахунку на одну жінку становило 1,11 (I група – 1,03; II група – 1,27; контрольна група – 0,94). У пацієнток I групи даний показник був в 1,1

разу більший, ніж у контрольній, і в 1,2 разу менший порівняно з II групою. Кількість випадків акушерської патології у вагітних з неповноцінним рубцем на матці перевищувала захворюваність у жінок I групи в 1,2 разу, а контрольної – у 2,7 разу. У всіх обстежених найчастіше діагностували вагініт (42%) і пізній гестоз (35,2%). У зіставленні з контролем відсоток загрози переривання вагітності у жінок основної групи в 1,9 разу був більший (відповідно: I група – в 1,7 разу; II група – в 2,1 разу). Верифікуючи результати комплексного обстеження, було встановлено, що при визначенні клінічного діагнозу загрози переривання вагітності у жінок з рубцем на матці спостерігалися елементи гіпердіагностики. Загалом ці дані мають підтвердження у роботах багатьох авторів [2, 6, 8, 9].

Установлено, що у жінок, розроджених абдомінальним шляхом, в анамнезі переважають патологічні пологи (у 61,3% випадків). Їхній відсоток найвищий у пацієнток II групи (67,4%). Число ускладнень і акушерської допомоги у розрахунку на одні пологи становить 1,11. У роділь II групи цей показник більший в 1,5 разу, ніж у I групі, і у 6,7 разу, ніж у контрольній групі.

Результати вивчення дітородного анамнезу свідчать, що перед теперішньою операцією у 38 (19%) жінок основної групи вагітність переривалася у 49 випадках (мимовільний викидень – 11; артифіціальний аборт – 38). Заслугує на увагу досить високий відсоток ранніх репродуктивних втрат у пацієнток з неповноцінним рубцем на матці. Так, у 24 (24%) пацієнток перервано 31 вагітність (мимовільний викидень – 7; штучний аборт – 24). Підсумок дітородного анамнезу (з урахуванням абортів, мертвородження, дитячої смертності) свідчить, що з усіх 625 вагітностей залишилися живими 404 (64,6%) дітей: I група – 188 (69,4%); II група – 192 (63,4%); контрольна група – 24 (47,1%).

Високий рівень перинатальних втрат у жінок, розроджених шляхом кесарева розтину, відображений у дослідженнях багатьох авторів [3, 4, 5, 8].

### ВИСНОВКИ

У вагітних з рубцем на матці діагностують збільшену кількість екстрагенітальних захворювань, котрі суттєво впливають на адаптацію хворих жінок до вагітності, спричиняють розвиток різноманітної акушерської патології, збільшують чисельність репродуктивних втрат. Акушерські захворювання, що виникають на обтяженому соматичною патологією преморбідному тлі, мають небезпечний перебіг, утруднену діагностику і лікування, негативно позначаються на перинатальних наслідках, слугують формуванню неповноцінного рубця на матці.

Отже, вагітні з рубцем на матці входять до групи підвищеного загальноклінічного і перинатального ризику.

### Сведения об авторе

**Римарчук Марианна Ивановна** – Кафедра акушерства и гинекологии последипломного образования Ивано-Франковского национального медицинского университета, 76018, г. Ивано-Франковск, ул. Галицкая, 2; тел.: (0342) 55-31-65. E-mail: mariyana@meta.ua

### СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Экстрагенитальная патология и беременность // Под ред. З.Ш. Гилязудиновой. – М.: МЕДпресс, 2011. – 448 с.
2. Кесарево сечение // Под ред. В.И. Краснопольского. – М.: ТОО «ТЕХЛИТ»; Медицина, 2007. – 285 с.
3. Клинические лекции по акушерству и гинекологии // Под ред. А.Н. Стрижикова, А.И. Давыдова, Л.Д. Белоцерковой. – М.: Медицина, 2000. – 380 с.
4. Кулаков В.И., Чернуха Е.А., Комиссарова Л.М. Кесарево сечение. – М.: Медицина, 2008. – 192 с.
5. Основы перинатологии // Под ред. Н.П. Шабалова и Ю.В. Цвелева. – М.: «МЕДпресс-информ», 2002. – 576 с.
6. Сечук А.Я., Квартальный А.А. Кесарево сечение как фактор высокого риска послеоперационных осложнений, ведущих к инвалидизации женщин // 36. науч. праць Асоціації акуш.-гінекол. України. – Сімферополь, 2011. – С. 290–292.
7. Чуб В.В., Чибисова І.В., Хижняк Л.В., Когут Н.А. Основні принципи планування сім'ї у жінок з рубцем на матці після кесарського розтину // 36. науч. праць Асоціації акуш.-гінекол. України. – Сімферополь, 2014. – С. 381–383.
8. Шехтман М.М. Руководство по экстрагенитальной патологии у беременных. – М.: «Триада», 2006. – 816 с.
9. Юр'єва Л.М., Ясніковська С.М. Деякі особливості перебігу вагітності та її завершення у жінок з рубцем на матці після кесарського розтину // 36. науч. праць Асоціації акуш.-гінекол. України. – Сімферополь, 1998. – С. 403–405.

Статья поступила в редакцию 03.11.2019



# Морфологические проявления хронического эндометрита перед проведением стимуляции суперовуляции в программе экстракорпорального оплодотворения

**С.Н. Керимова**

І Азербайджанский медицинский университет, г. Баку

**Цель исследования:** изучение морфологических критериев хронического эндометрита у больных, включенных в программу экстракорпорального оплодотворения (ЭКО).

**Материалы и методы.** Проведено 35 гистологических соскобов эндометрия у больных с эндокринным фактором бесплодия.

**Результаты.** Установлено, что диагностика хронического эндометрита возможна на 8–11-й день менструального цикла, когда содержание иммунокомпетентных клеток минимально.

**Заключение.** Наличие в эндометрии увеличенного количества лимфоцитов при отсутствии иных признаков воспалительного процесса, изменение железистого и стромальных компонентов, несоответствие их дням менструального цикла, наличие относительно плотной стромы эндометрия на многих участках, на других участках – изменение цитогенного характера, местами с отеками и индифферентным железистым эпителием. В поверхностном отделе эндометрия наблюдаются очаги распада с эозинофильно-кистозными и капиллярными изменениями. На некоторых участках определяются очаги распада и регенерации.

**Ключевые слова:** экстракорпоральное оплодотворение, стимуляция суперовуляции, хронический эндометрит, железистый и стромальный компоненты, функциональный слой эндометрия.

## Morphological manifestations of chronic endometritis before stimulation of superovulation in the IVF program

**S.N. Kerimova**

**The objective:** to study the morphological criteria of chronic endometritis in patients included in the IVF program.

**Materials and methods.** 35 histological examinations of endometrial samples were performed in patients with endocrine infertility factor.

**Results.** It was established that the diagnosis of chronic endometritis is possible on the 8–11th day of the menstrual cycle, when the content of immunocompetent cells is minimal.

**Conclusion.** The presence in the endometrium of an increased number of lymphocytes in the absence of other signs of an inflammatory process, a change in the glandular and stromal components, a mismatch with the days of the menstrual cycle, the presence of a relatively dense stroma of the endometrium in many areas, in other areas there was a change in the cytogenic nature in places with edema, indifferent glandular epithelium. In the superficial endometrium, foci of decay with eosinophilic-cystic and capillary changes are observed. In some areas, there were foci of decay and regeneration.

**Key words:** IVF, stimulation of superovulation, chronic endometritis, glandular and stromal component, endometrial functional layer

## Морфологічні прояви хронічного ендометриту перед проведенням контрольованої стимуляції яєчників у програмі екстракорпорального запліднення

**С.Н. Керімова**

**Мета дослідження:** вивчення морфологічних критеріїв хронічного ендометриту у хворих, включених у програму екстракорпорального запліднення (ЕКЗ).

**Матеріали та методи.** Проведено 35 гістологічних зіскрібків ендометрія у хворих з ендокринним фактором безплідності.

**Результати.** Установлено, що діагностика хронічного ендометриту можлива на 8–11-й день менструального циклу, коли склад імунікомпетентних клітин мінімальний.

**Заключення.** Наявність в ендометрії збільшеної кількості лімфоцитів за відсутності інших ознак запального процесу, зміна залозистого і стромальних компонентів, невідповідність їх дням менструального циклу, наявність відносно щільної стромы ендометрія на багатьох ділянках, на інших ділянках – зміна цитогенного характеру, місцями з набряками і індиферентним залозистим епітелієм. У поверхневому відділі ендометрія спостерігаються вогнища розпаду з еозинофільно-кістозними і капілярними змінами. На деяких ділянках визначаються вогнища розпаду і регенерації.

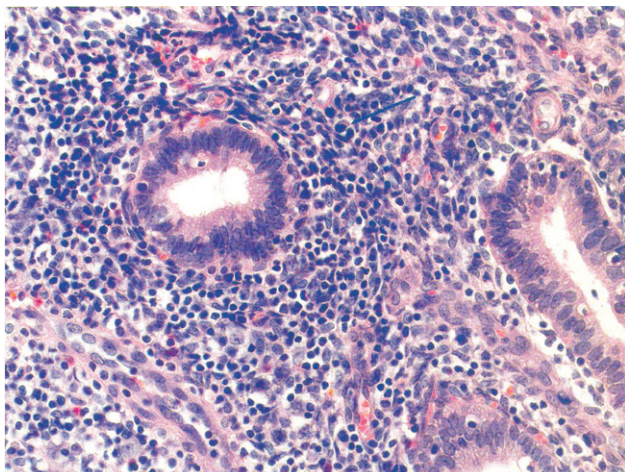
**Ключові слова:** екстракорпоральне запліднення, стимуляція суперовуляції, хронічний ендометрит, залозистий і стромальний компоненти, функціональний шар ендометрія.

Актуальной проблемой современной репродуктологии является своевременная диагностика воспалительных заболеваний органов таза (ВЗОТ), существенно влияющих на репродуктивную функцию женского организма

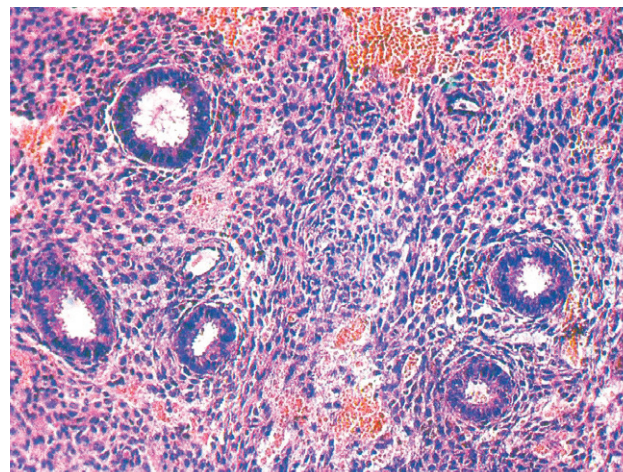
Исследования, проведенные А.М. Феськовым [5], позволили выдвинуть гипотезу, согласно которой полноценность секреторных преобразований зависит от исходной гистологической картины, что предполагает нормализацию гормо-

нально-иммунологических и гистологических изменений перед стимуляцией суперовуляции.

Исследования морфофункционального состояния эндометрия в программе экстракорпорального оплодотворения (ЭКО) позволили установить, что одной из предполагаемых неудач ЭКО и переноса эмбриона (ПЭ) является нарушение процессов нидации и имплантации бластоцисты, что определяется состоянием эндометрия. Состав эндометриального



**Рис. 1. Хронический эндометрит. Окрашивание гематоксилином и эозином. Увеличение: ок. 10., об.40**



**Рис. 2. Хронический эндометрит. Окрашивание гематоксилином и эозином. Увеличение: ок. 10., об.20**

секрета определяет исход процессов nidации и имплантации бластоцисты [1, 2, 4].

Установлено, что морфологические изменения при хроническом эндометрите идентичны таковым при хроническом воспалении в других органах. Однако на протяжении последних многих десятков лет существование хронического эндометрита как самостоятельного заболевания ставилось под сомнение. Причиной для сомнения относительно развития хронического эндометрита являлась способность функционального слоя слизистой оболочки тела матки к отторжению во время менструации. Вместе с тем некоторые исследования свидетельствовали о возможности наличия признаков хронического воспалительного процесса в эндометрии [3, 4, 5].

Сегодня хронический эндометрит – заболевание, выделенное как самостоятельная нозологическая единица в МКБ-10 и в гистологической классификации опухолей женских половых органов.

**Цель исследования:** изучение морфологических критериев хронического эндометрита у больных, включенных в программу ЭКО.

### МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведено 35 гистологических соскобов эндометрия у больных с эндокринным фактором бесплодия, подлежащих проведению стимуляции суперовуляции.

Кусочки тканей, предназначенные для светооптического анализа, фиксировали в 10% растворе кислого формалина, жидкостью Буэна, обезвоживали в спирте восходящей концентрации и заключали в парафин. Микротомные срезы толщиной 5,0–7,0 мкм окрашивали гематоксилином и эозином, пикрофуксиновой смесью по ван-Гизону, а в отдельных случаях – 0,05% забуференным раствором тионина и гематоксилин-флуоресцеином (уранином).

### РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В результате проведенного исследования было установлено, что морфологическими критериями хронического эндометрита являются:

- инфильтраты, состоящие из вариабельного количества лимфоцитов и плазмочитов, иногда с примесью лейкоцитов (могут содержаться и в просвете маточных желез) и гистиоцитов вокруг отдельных маточных желез и кровеносных сосудов,
- наличие лимфоидных фолликулов не только вблизи базального слоя слизистой оболочки тела матки, но и в поверхностных отделах функционального слоя эндометрия,

– повышение содержания в последнем эндометриальных гранулоцитов (рис. 1, 2).

При хроническом эндометрите лимфоидные фолликулы характеризуются наличием плазматических клеток. Последние отсутствуют в лимфатических фолликулах неизменной слизистой оболочки тела матки.

Для диагностирования хронического эндометрита обязательна идентификация плазматических клеток, которая нередко представляет значительные трудности. При возникающих затруднениях применяют специальные методы: окраска метиленовым зеленым пиронином (гистохимический метод), раствором акридинового оранжевого в разведении 1:20 000 на фосфатном буфере с pH 6,0 (флуоресцентная микроскопия), определение экспрессии иммуноглобулина G (иммуногистохимический метод).

Воспалительный инфильтрат с преобладанием лимфоцитов можно обнаружить в строме эндометрия непосредственно под поверхностным эпителием. Следует отметить, что подобная морфологическая картина может быть признаком не только хронического эндометрита, но и следствием наличия крупного полипа эндометрия, подслизистой миомы или интрамурального узла, миоматозного узла с центральным ростом, приводящих к деформации полости матки и являющихся как бы «инородным телом» по отношению к поверхности эндометрия.

При хроническом эндометрите в строме развивались реактивные изменения, фибробластоподобные клетки приобретали вытянутую форму со своеобразными формированиями типа «водоворота» вокруг маточных желез, на отдельных участках отмечалось разрастание соединительной ткани, в поверхностном отделе эндометрия развивался отек. Нарушалось также функциональное состояние клеток железистого и поверхностного эндометрия. Определяли железы, преимущественно тубулярного вида, с вариабельной пролиферацией клеток железистого эпителия, немногочисленные сосуды с суженным просветом. Существует мнение, что уменьшение просвета сосудов при хроническом эндометрите вызвано гиперплазией гладкомышечных клеток в стенке артерий.

Не исключается, что при хроническом эндометрите развивается гипоксия слизистой оболочки тела матки, являющейся одной из причин склеротических изменений вокруг маточных желез и сосудов, а также задержки созревания стромы эндометрия.

### ВЫВОДЫ

Таким образом, диагностика хронического эндометрита представляет значительные трудности и возможна только на основании исследования тотального соскоба слизистой

оболочки тела матки, выполненного на 8–11-й день менструального цикла, в дни, когда содержание иммунокомпетентных клеток у здоровых женщин минимально. Наличие в эндометрии в эти дни менструального цикла повышенного количества лимфоцитов при отсутствии иных признаков воспалительного процесса отражали в гистологическом заключении. Изменение железистого и стромального компонентов при хроническом эндометрите довольно часто не соответствовало дням менструального цикла, и в некоторых случаях морфологическая картина заболевания имела сход-

ство с гиперпластически измененной слизистой оболочкой тела матки.

В процессе хронического воспалительного процесса строма эндометрия на многих участках становилась относительно плотной, на других – цитогенного характера, местами с отеком, железистый эпителий индифферентный и с признаками функциональной активности разной степени выраженности. В поверхностном отделе эндометрия наблюдались очаги распада с эозинофильно-кистозными и капиллярными изменениями. На некоторых участках имелись очаги распада и регенерации.

#### Сведения об авторе

**Керимова Севиндж Надикызы** – Кафедра акушерства-гинекологии I Азербайджанского медицинского университета, AZ1022, г. Баку, Бакиханова 23; тел.: (+99412) 597-38-98

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Амирова А.Ф. Основные принципы ведения пациенток с неудачной попыткой экстракорпорального оплодотворения при повторном цикле лечения // Azərbaycan Tibb Universitetinin 80 illik yubileyinə həsr olunmuş beynəlxalq konfransın materialları. – Bakı, 2010. – S. 115–116.
2. Амирова А.Ф., Алиева Ф.К. Выяв-

- ление основных факторов, влияющих на результаты после проведения экстракорпорального оплодотворения // Azərbaycan təbabətinin müasir nailiyyətləri. Bakı, 2008. – № 3. – S. 1156–1158.
3. Попов Г.Д., Кузнецов С.Л., Калинина Е.А. Исследование клеточного состава эндометрия при нормально-

- протекающей и неразвивающейся беременности // Проблемы репродукции (приложение). – 2004. – № 5. – С. 121.
4. Попов Г.Д., Кузнецов С.Л., Калинина Е.А. Изменение синтетической активности клеток эндометрия при развивающейся беременности и неразвивающейся беременности, на-

- ступившей после экстракорпорального оплодотворения // Проблемы репродукции (приложение). – 2004. – № 5. – С. 122–123.
5. Фесёков А.М. Гистологические особенности эндометрия у женщин с эндокринным бесплодием // Украинский медицинский журнал. – 2000. – № 5. – С. 120–123.

Статья поступила в редакцию 07.11.2019

#### 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](http://www.med-expert.com.ua)

**e-mail:** [pediatr@med-expert.com.ua](mailto:pediatr@med-expert.com.ua)

**Контактное лицо:** Шейко Ирина Александровна



# Медикаментозные поражения печени во время беременности

Е.Н. Гопчук

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

Высокая частота медикаментозных поражений печени при беременности, отсутствие единых подходов к вопросам прогнозирования, стандартам диагностики и медикаментозной коррекции, а также недооценка степени риска заболевания для исхода беременности характеризуют данную проблему как в высшей степени актуальную и значимую для современного акушерства.

Любые лекарственные средства у беременной могут вызвать лекарственный гепатит, поэтому все они должны назначаться беременным только по строгим клиническим показаниям. При этом следует учитывать генетическую предрасположенность, анамнез и факторы риска развития заболевания, избегать полипрагмазии и корректировать дозы и пути введения применяемых препаратов (особенно гормональных), исходя из состояния печени. При отклонениях печеночных показателей от нормы необходим тщательный мониторинг медикаментозной терапии с ежемесячным или более частым определением уровня сывороточных трансаминаз, щелочной фосфатазы, гамма-глутамилтранспептидазы и билирубина.

Тактика ведения беременных с лекарственным гепатитом требует высокой врачебной ответственности при принятии решения о пролонгировании беременности или же о ее прерывании, о возможности кормления ребенка грудью, определения вида родоразрешения, анестезиологического пособия, а также наблюдения пациентки в послеродовой период.

**Ключевые слова:** медикаментозные поражения печени, гепатотоксичность, холестатический гепатоз беременных, острый жировой гепатоз, HELLP-синдром, эстрогены, гестагены, сублингвальный прогестерон, парентеральный прогестерон, гепатопротекторы.

## Medicated liver damage during pregnancy

E.N. Gopchuk

The significant frequency of drug-related liver damage during pregnancy, the lack of unified approaches to forecasting issues, the standards for diagnosis and drug correction, as well as the underestimation of the risk of disease for pregnancy outcomes characterize this problem as highly relevant and significant for modern obstetrics.

Any drugs in a pregnant woman can cause drug hepatitis, so all of them should be prescribed to pregnant women only for strict clinical indications. In this case, one should take into account the genetic predisposition, history and risk factors for the development of the disease, avoid polypharmacy and adjust the dose and route of administration of the drugs used (especially hormonal ones) based on the state of the liver. If the liver indices deviate from the norm, careful monitoring of drug therapy with a monthly or more frequent determination of the level of serum transaminases, alkaline phosphatase, gamma-glutamyl transpeptidase and bilirubin is necessary.

The tactics of managing pregnant women with drug-induced hepatitis requires high medical responsibility when deciding whether to prolong the pregnancy or to terminate it, on the possibility of breastfeeding, determining the type of delivery, anesthetic management and managing the patient in the postpartum period.

**Key words:** drug-induced liver damage, hepatotoxicity, pregnant cholestatic hepatitis, acute fatty hepatitis, HELLP-syndrome, estrogens, progestogens, sublingual progesterone, parenteral progesterone, hepatoprotectors.

## Медикаментозні ураження печінки під час вагітності

О.М. Гопчук

Висока частота медикаментозних уражень печінки під час вагітності, відсутність єдиних підходів до питань прогнозування, стандартів діагностики та медикаментозної корекції, а також недооцінювання ступеня ризику захворювання для результату вагітності характеризують дану проблему як надзвичайно актуальну і значущу для сучасного акушерства.

Будь-які лікарські засоби у вагітної можуть спричинити медикаментозний гепатит, тому всі вони повинні призначатися вагітним лише за суворими клінічними показаннями. При цьому слід урахувати генетичну схильність, анамнез і фактори ризику розвитку захворювання, уникати поліпрагмазії і коригувати дози і шляхи введення застосовуваних препаратів (особливо гормональних), виходячи зі стану печінки. При відхиленнях печінкових показників від норми необхідний ретельний моніторинг медикаментозної терапії зі щомісячним або більш частим визначенням рівня сироваткових трансаминаз, лужної фосфатази, гамма-глутамилтранспептидази і білірубину.

Тактика ведення вагітних з медикаментозним гепатитом вимагає високої лікарської відповідальності під час ухвалення рішення про пролонгацію вагітності або ж про її переривання, про можливість годування дитини груддю, визначення виду розродження, анестезіологічної допомоги, а також спостереження пацієнтки у післяпологовий період.

**Ключові слова:** медикаментозні ураження печінки, гепатотоксичність, холестатичний гепатоз вагітних, гострий жировий гепатоз, HELLP-синдром, естрогени, гестагени, сублінгвальний прогестерон, парентеральний прогестерон, гепатопротектори.

Тенденцией нынешнего времени является увеличение числа хронических заболеваний печени во всех индустриально развитых странах [1]. Сегодня все чаще в своей практической деятельности врачи сталкиваются с **лекарственными (медикаментозными) поражениями печени (ЛПП)**. И хотя эта тема пока еще не часто встречается в образовательных проектах, тем не менее, она уже стала весьма актуальной для практического здравоохранения.

За последние 10 лет распространенность ЛПП в мире многократно возросла и в настоящее время сохраняет устойчивую тенденцию к росту [2, 3]. Во многом это связано с ли-

берализацией доступа населения к лекарственным препаратам вследствие появления в продаже большого количества безрецептурных средств, часто сопровождающегося агрессивной рекламой при отсутствии адекватной информации о возможном побочном действии [4, 5].

Многообразие причин роста распространенности медикаментозных поражений печени в популяции не обошло стороной и такую специфическую категорию пациентов, как беременные. Эта проблема особенно актуальна в этой группе пациенток, поскольку применение лекарственных препаратов во время беременности, в том числе многокомпонентных

схем лечения, стало рутинной практикой. Следуя различным программам, протоколам и рекомендациям, направленным на улучшение состояния беременной, плода и новорожденного, врачи подчас забывают о возможности развития ЛПП у женщины, что может произойти на фоне приема любого лекарственного препарата, растительного средства или БАД [4]. Кроме того, соответствие стереотипов профилактики и лечения большинства заболеваний при беременности некоторым отечественным рекомендациям отнюдь не мешает им существенно отличаться от международных стандартов [6].

Развитию медикаментозных поражений печени у беременных способствуют многие факторы, а именно:

- проведение любой, особенно длительной и поликомпонентной, терапии во время беременности или даже до ее наступления, в том числе в связи с длительно не наступающей беременностью или процедурой экстракорпорального оплодотворения (ЭКО), когда задействованы мощные гормональные схемы;
- нередко встречающаяся патология беременности – исходно существующая у женщины патология печени;
- ряд вредных привычек в анамнезе;
- физиологические изменения в организме беременной, которые в результирующей степени сопровождаются повышением функциональной нагрузки на печень;
- гипоальбуминемия вследствие увеличения объема циркулирующей крови и развития внепеченочного холестаза, который может быть функционально обусловленным беременностью или же быть билиарно опосредованным, в том числе с манифестацией во время гестации [7].

Внепеченочный холестаз в свою очередь способствует накоплению лекарственных средств и их метаболитов в организме женщины. Наблюдаемые в период беременности гормональные сдвиги способствуют нарушению сократимости желчного пузыря, застою желчи и повышению ее литогенности. Все это создает предпосылки для клинической манифестации гепатобилиарной патологии и ассоциированных с ней состояний [7].

Распространенность лекарственного гепатита у беременных растет год от года. Большинство регистрируемых случаев медикаментозных поражений печени у беременных, по данным литературы, ассоциировалось с приемом множества лекарственных препаратов, среди которых преобладали поливитаминно-минеральные комплексы, гормональные эстроген- и прогестеронсодержащие препараты, а также препараты железа и кальция [7–11].

Для большинства лекарственных эстрогенов, гестагенов и их комбинаций, широко применяемых в современной гинекологической практике, характерен высокий печеночный клиренс, то есть при пероральном применении они подвергаются активному метаболизму в печени, а затем поступают в систему кровообращения [12, 13]. Это создает серьезные предпосылки к развитию гепатотоксических реакций. В свою очередь, необходимость назначения эстроген- и гестагенсодержащих препаратов требует тщательного динамического наблюдения за пациентками, проведения медикаментозных профилактических мероприятий при наличии факторов риска, а также своевременной диагностики и коррекции возникших поражений печени. Следует обратить внимание на тот факт, что все лекарственные средства (ЛС) обладают в той или иной степени гепатотоксичностью, которая напрямую зависит от уровня биотрансформации препарата в печени [14].

Таким образом, функциональная нагрузка на печень усиливается в связи с необходимостью обеспечения метаболизма медикаментозных препаратов, применяемых для лечения акушерско-гинекологической патологии, особенно в период беременности [15].

Не оспаривая необходимости назначения ЛС беременным по показаниям, хотелось бы акцентировать внимание на обязательности более строгого мониторинга побочных эффектов медикаментозной терапии у данной категории пациентов и, прежде всего, в плане развития ЛПП. Метаболизм лекарственных веществ в печени проходит в две фазы:

I фаза состоит из окислительно-восстановительных реакций, связанных с системой цитохрома CYP450, которая локализуется в эндоплазматическом ретикулуме;

II фаза представляет собой биотрансформацию метаболитов I фазы путем реакций глюкуронидации, сульфатации, а также при помощи связи с системой глутатиона [14].

Длительное воздействие лекарственных веществ, в том числе эстрогенов и гестагенов, приводит к активации ферментов, участвующих в их метаболизме. Так, длительная стимуляция системы цитохрома CYP450 приводит к накоплению свободных радикалов, инициирующих процессы перекисного окисления липидов с повреждением мембран гепатоцитов, а также к истощению метаболического потенциала цитохрома CYP450. Снижение эффективности метаболизма препаратов I фазы приводит к накоплению в гепатоцитах гидрофобных ксенобиотиков, а также к увеличению нагрузки на II фазу биотрансформации поступающих в организм лекарственных веществ [3].

Традиционно в классическом акушерстве принято относить к группе атипичных гестозов три осложнения беременности:

- холестатический гепатоз беременных (внутрипеченочный холестаз беременных),
- острый жировой гепатоз (острая желтая дистрофия печени)
- и HELLP-синдром [16].

Физиология беременности такова, что при нормальном ее течении увеличиваются уровни холестерина, желчных кислот и щелочной фосфатазы (ЩФ). Причем уровень последней при беременности резко повышается за счет ее выработки плацентой и поэтому изолированно ни в коей мере не может служить маркером развития патологии печени у беременных. Нормальным остается количество в сыворотке крови билирубина и гамма-глутамилтранспептидазы.

Следует отметить, что акушерам-гинекологам необходимо помнить о пяти синдромах повреждения печени (желтуха, холестаз, цитоллиз, мезенхимально-воспалительный синдром и синдром печеночной недостаточности) и понимать, какая акушерская патология соответствует каждому из этих синдромов. Чрезвычайно важным для акушерства является цитоллиз (существенное увеличение уровней аланин- и аспартатаминотрансферазы, лактатдегидрогеназы), который свидетельствует о развитии HELLP-синдрома [13]. Синдром печеночной недостаточности соответствует острому жировому гепатозу, холестаз – холестатическому гепатозу беременных (ХГБ).

ХГБ – это осложнение беременности, характеризующееся нарушением функции печени, желтушной окраской кожи и слизистых оболочек, что обусловлено гипербилирубинемией, и кожным зудом, который обычно предшествует желтухе и обусловлен гиперхолеацидемией. Клинически ХГБ представляет собой зуд с наличием или без желтухи, а лабораторно – наличие холеацидемии и, возможно, гипербилирубинемии [4, 5, 16].

Говоря об акушерской значимости ХГБ, следует напомнить, что на первом месте среди его осложнений – преждевременные роды и послеродовые маточные кровотечения вследствие нарушения синтеза витаминов К-зависимых факторов свертывания. Важно, что холестаз беременных предрасполагает к развитию желчнокаменной болезни, следовательно, женщинам, имеющим в анамнезе это заболевание, в перспективе противопоказаны пероральные контрацептивы [17]. Частота рецидивов ХГБ при последующих беременностях достигает 50% [16]. Гиперхолестеринемия может быть связана с генетическими факторами, гормональной терапией

ей (до и во время беременности), гипофункцией коры надпочечников. Генерализованный зуд, в свою очередь, связан с отложением желчных кислот в подкожной жировой клетчатке. Холестаз объясняется изменением соотношения фосфолипидов и белков в мембранах гепатоцитов с нарушением экскреции желчи и липидов. Развитию желтухи способствует функциональная недостаточность печени из-за перенесенных ранее вирусного гепатита и/или других заболеваний печени [18]. Кроме того, предполагается роль генетически повышенной чувствительности к эстрогенам (эстрогены снижают образование и выделение желчи). Установлено, что при холестазе беременных уровень конъюгированных эстрогенов в сыворотке повышен, а экскреция их с желчью и мочой снижена [17].

Не менее 80–90% женщин принимают различные ЛС во время беременности по назначению врача и без врачебного назначения [19]. Использование же поливитаминно-минеральных комплексов, препаратов железа, кальция и йода беременными вообще стало рутинной практикой, хотя и для них соотношение «польза–риск» для беременной и плода на сегодня окончательно не установлено. В ряде случаев их прием может иметь нежелательные последствия для матери и плода [20, 21].

Если о токсичном влиянии на функцию печени ряда антибиотиков врачи, как правило, хорошо помнят, то о воздействии гормонов акушеры-гинекологи почему-то знают мало. При длительном применении лекарственных средств, содержащих эстрогены и гестагены, возможно ухудшение исходно нормальных печеночных биохимических показателей, а также формирование функциональных и структурных изменений гепатобилиарной системы [13].

В связи с изменением функционирования печени и других органов и систем, гипоальбуминемией, вызванной эффектом «разведения», склонностью к развитию внутрипеченочного и непеченочного холестаза, нарушающего выведение ЛС и их метаболитов, появлением дополнительного плацентарного «круга кровообращения» у беременных заметно изменяется фармакокинетика ЛС [19, 22]. Поэтому многие, считающиеся безопасными, медикаменты могут быть потенциально опасными для беременных [23]. К сожалению, далеко не каждый врач владеет полной информацией о действии ЛС. Во многом это объясняется отсутствием у нас классификации категорий риска применения ЛС во время беременности, существующей в других странах. Но все они делают препараты по степени риска при их применении по отношению к плоду [4].

Для обозначения потенциального риска ЛС для плода в большинстве стран применяют классификации категорий риска при беременности. Первая из них была введена в Швеции в 1978 г. (FASS), следующей была классификация FDA (1979), получившая наиболее широкое распространение в мире [24]. В медицинской практике обычно используют упрощенную трактовку классификации FDA:

- A – отсутствие риска;
- B («best» – лучшие) – нет доказательств наличия риска;
- C («caution» – осторожность) – риск не исключен;
- D («dangerous» – опасные) – риск доказан;
- X – противопоказаны при беременности.

Если следом за названием препарата указано две буквы, то это свидетельствует о разном повреждающем эффекте препарата на разных сроках беременности. Начиная с 1997 г., FDA разрабатывает новые регламентации по улучшению системы определения риска при беременности. Буквенные обозначения категорий риска в инструкции по медицинскому применению ЛС заменяются более подробной текстовой информацией об их безопасности в период гестации и кормления грудью. На основании этой информации в инструкциях представлены клинические рекомендации по применению ЛС и их дозированию у беременных [25, 26].

В особую группу риска по развитию ЛПП следует отнести пациенток с ЭКО. Данная процедура подразумевает большую лекарственную, в том числе гормональную, нагрузку. Вместе с тем, как минимум, в 4,3% случаев острый лекарственный гепатит с гепатоцеллюлярным механизмом повреждения обусловлен приемом половых гормонов [27]. Роль гормональных препаратов в развитии ЛПП у беременных обусловлена еще и тем фактом, что они способствуют нарушению желчевыделения, а следовательно, задержке в печени токсичных метаболитов [20].

Поскольку печень принимает на себя основной удар, в первую очередь при пероральном приеме ЛС, особенно обладающих выраженным эффектом «первого пассажа», для уменьшения гепатотоксичности эстрогенов и гестагенов следует либо применять их в меньшей дозе, либо использовать более «щадящие» пути их введения [15].

Так, при пероральном приеме предпочтительнее сублингвальный путь введения препарата, при котором наступает быстрая его максимальная концентрация, отсутствует первичный метаболизм, что снижает нагрузку на печень, а также позволяет достичь максимальной концентрации в крови при низких дозах [28].

Парентеральный прием – это вагинальный путь введения, когда максимальная концентрация отмечается через несколько часов, но держится на достаточно высоком уровне продолжительное время (до 12 ч). При этом увеличивается биодоступность препарата (накапливаясь в матке и эндометрии, он постепенно повышает уровень прогестерона в плазме крови) [28] и уменьшается первичный метаболизм, что снижает вероятность токсического действия на гепатобилиарную систему [17, 21, 29].

Мониторинг возможных нежелательных проявлений и оценка переносимости микронизированного прогестерона в форме сублингвальных и вагинальных таблеток у пациенток с симптомами угрозы выкидыша имеет существенную доказательную базу, а полученные результаты клинических исследований свидетельствуют об отсутствии местных или системных побочных реакций [28, 30, 31]. Таким образом, неиспользование традиционного перорального пути введения при беременности позволяет избежать эффекта первого прохождения эстрогенов и гестагенов через печень и тем самым уменьшить их гепатоцеллюлярное действие [12, 17, 31, 32].

В этой связи заслуживает внимания информация, представленная белорусскими коллегами, о микронизированном прогестероне в форме желатиновых капсул, который в Республике Беларусь по инструкции к препарату 2011 г. следовало применять внутрь в дозе 400 мг каждые 6–8 ч до 36 нед беременности, то есть до 1600 мг/сут. Однако еще в 1998 г. производитель препарата распространил информационное письмо по всем странам, где использовалось данное средство. В письме, признавая, что имело место развитие холестаза у пациенток, принимавших желатиновые капсулы прогестерона перорально в течение II и III триместров беременности для предотвращения преждевременных родов, производитель предлагал изменения в инструкцию, ограничив суточную дозу 400 мг только интравагинально и срок гестации максимум 12 нед беременности [16].

В качестве иллюстрации осложнений при приеме желатиновых капсул прогестерона перорально интересен пример российских коллег об истории клинического наблюдения за больной Л., 28 лет, консультированной на сроках беременности 24–26 нед, у которой после приема препарата появилась желтуха, сопровождаемая 10–12-кратным повышением уровня АЛТ и АСТ [4]. Прогестерон был назначен с целью профилактики угрожающего аборта, но применялся не интравагинально, как было назначено и предписано инструкцией, а per os в течение 1 мес. Беременность у женщины была первой желаемой, предыдущие две беременности закончились абортами. Каких-либо жалоб пациентка не предъявляла. Был диагностирован острый лекарственный гепатит с высокой



активностью, назначено лечение метилпреднизолоном и адеметионином парентерально. Однако показатели активности трансаминаз продолжали расти, несмотря на проводимую терапию. Состояние было расценено как угрожающее по развитию острой «жировой печени» беременных и принято решение об искусственном прерывании беременности, которое было выполнено под эпидуральной анестезией. После родоразрешения потребовалось длительное стационарное и амбулаторное лечение по поводу острого лекарственного гепатита, развившегося во время беременности [4].

Безусловно, современная медицина немыслима без применения ЛС. Прежде чем новый препарат поступит на фармацевтический рынок, он проходит ряд стадий клинических испытаний, в которых важнейшим этапом является проверка безопасности ЛС. К сожалению, наименее изученной областью клинической фармакологии является влияние ЛС на течение и исходы беременности, состояние беременной, плода и новорожденного. Данные о безопасности ЛС во время беременности основаны, как правило, на результатах экспериментальных исследований, которые далеко не всегда подтверждаются в клинической практике [21, 23].

Диагностика лекарственных повреждений печени, особенно у беременных, представляет достаточно трудную задачу. Подозрение на гепатотоксическую реакцию может возникнуть при увеличении в сыворотке крови уровней трансаминаз (преимущественно АЛТ) в 3–4 и более раз, появление желтухи, кожного зуда [14]. Алгоритм диагностики лекарственных повреждений печени предусматривает, в первую очередь, исключение целого ряда острых и хронических заболеваний печени различной этиологии (вирусной, аутоиммунной, алкогольной, наследственной и т.д.). Это должно основываться на проведении определенных клинико-лабораторных тестов, ультразвуковом исследовании печени (УЗИ), компьютерной и/или магнитно-резонансной томографии (КТ и/или МРТ), эндоскопической ретроградной холангиопанкреатографии (ЭРПХГ) для исключения опухолевых, сосудистых повреждений печени, заболеваний желчевыводящих путей и поджелудочной железы [14, 18]. Следовательно, только при условии исключения всех других причин возникновения повреждений печени можно думать о развитии медикаментозной гепатотоксической реакции [3, 7, 27, 33].

ЛПП у беременных могут иметь самую разнообразную клиническую картину, и их довольно сложно дифференцировать, поскольку требуется проведение значительного объема диагностических исследований за короткий срок [34]. К тому же часть высокоинформативных исследований, таких, как КТ, МРТ, ЭРПХГ, невозможны или нежелательно проводить в период гестации. В этих случаях могут помочь общие принципы диагностики ЛПП [35], к которым прежде всего относятся тщательное изучение лекарственного анамнеза, как минимум, в течение 3 мес, и исключение иного генеза поражения печени (вирусного, аутоиммунного гепатита, наследственных гепатозов).

Выделить конкретный препарат, ответственный за ЛПП у беременной в условиях полипрагмазии, чрезвычайно сложно. Развитие ЛПП определяется многими факторами: дозой препарата, продолжительностью его приема и путем введения (для гормонотерапии), концентрацией в сыворотке крови, возрастом больных, генетическими факторами, одновременным приемом нескольких ЛС, предшествующими заболеваниями печени, нарушением функции почек, сердечно-сосудистой системы и др. [6, 12]. Для построения оптимальной тактики лечения беременной с ЛПП принципиально важным является определение основного механизма токсического действия ЛС на печень: прямого гепатотоксического, токсического действия метаболитов ЛС, идиосинкразии или иммуноаллергического [13].

В зависимости от характера изменения уровней АЛТ и ЩФ и их соотношения, с клинической точки зрения, выделяют цитолитический, холестатический или смешанный варианты медикаментозных повреждений печени [15]. В развитии ЛПП, связанных с токсическим действием метаболитов ЛС, имеет значение снижение активности ферментных систем гепатоцита (глутатионовой системы, активности цитохрома СYP450, оксидазной активности микросомальной фракции и др.) под влиянием активных метаболитов ЛС. При этом нарушается детоксикационная, белково-синтетическая функции печени, повреждаются клеточные и субклеточные мембраны ввиду снижения их резистентности [36]. Идиосинкразия характеризуется индивидуальной непереносимостью ЛС вследствие иммуноопосредованных воспалительных реакций печени на ЛС либо образования высокотоксичных метаболитов ЛС в процессе биотрансформации [27, 37]. Промонстрирована возможность повторного развития ЛПП не только при назначении ЛС одной группы, но и при применении не связанных по химической структуре препаратов [37]. Иммуноаллергические ЛПП проявляются гранулематозным поражением печени в сочетании с системными проявлениями (лихорадка, сыпь, эозинофилия) на фоне аллергических реакций на ЛС в виде гиперчувствительности замедленного типа [27]. В ряде случаев ЛПП может приобрести аутоиммунный характер – так называемый аутоиммунный вариант лекарственного гепатита [37].

Таким образом, различие механизмов лекарственных поражений печени обуславливает многообразие клинических форм, среди которых у беременных преобладает лекарственный гепатит. Наиболее часто он представлен острым гепатитом с изолированным повышением уровня сывороточных трансаминаз, холестатическим лекарственным гепатитом и несколько реже – псевдохирургической формой острого гепатита [7].

Течение лекарственного гепатита у беременных отличается асимптомностью или его малосимптомностью с манифестацией на стадии уже выраженных нарушений функций печени. У 76% женщин ЛПП было диагностировано лишь на основании повышения активности сывороточных трансаминаз. При целенаправленном анализе жалоб было выявлено, что половину пациенток беспокоила слабость, у 23% женщин наблюдался периодический кожный зуд незначительной интенсивности, у 11% – умеренная периодическая боль в эпигастрии и/или правом подреберье, у 5% – миалгии, артралгии и вечерний субфебрилитет [27]. Желтуха была отмечена у 9% пациенток, умеренная гепатомегалия – у 27%, спленомегалия, расширение селезеночной, портальной вены – у 8%, небольшой асцит – у 2%, кожные аллергические высыпания (крапивница, дерматит) – у 2% беременных с ЛПП. У 56% беременных с ЛПП наблюдалось преобладание цитолиза с тенденцией к прогрессированию. Особенно выраженным прогрессирование цитолиза, несмотря на проводимую терапию преднизолоном, адеметионином и урсodeоксихолевой кислотой, отмечалось в тех случаях, когда на момент диагностики ЛПП уровень трансаминаз нормальных показателей превышал в 7–10 раз. У 32% женщин были выявлены признаки иммуноаллергического синдрома (эозинофилия, повышение уровня глобулинов, антигуклеарных антител, изменения в иммунограмме). У 27% беременных с ЛПП была диагностирована коагулопатия на фоне прогрессирования цитолиза или смешанного биохимического синдрома [27].

На основании анализируемых случаев можно говорить о превалировании смешанного – цитолитического и холестатического – синдрома с тенденцией к прогрессированию цитолиза (особенно быстрому в III триместре). Это способ-

ствуется высокой вероятности развития осложнений беременности, среди которых наиболее частыми являются коагулопатия, гестоз, острая «жировая печень» беременных, HELLP-синдром, синдром Бадда–Киари.

Также прослеживается определенная зависимость между количеством принимаемых ЛС и активностью гепатита. Наиболее высокая активность трансаминаз отмечалась у женщин, принимающих одновременно более шести наименований ЛС. Особенно высокими показатели печеночного цитолиза были у пациентов, в схемы лечения которых входили гормональные препараты (дидрогестерон, пероральные желатиновые капсулы прогестерона) в сочетании с поливитаминно-минеральными комплексами [4, 15, 16]. Именно у данной категории пациенток чаще всего выполнялось прерывание беременности по медицинским показаниям и преждевременное родоразрешение [27]. Действительно, пероральный прием прогестерона ассоциирован с низкой биодоступностью (из-за мощного эффекта первого прохождения через печень), вызывает немало побочных эффектов, поэтому сегодня следует рассматривать такие схемы лечения гормональными препаратами, путь введения которых при беременности позволяет избежать эффекта первого прохождения эстрогенов и гестагенов через печень (сублингвальные и интравагинальные формы) и тем самым уменьшить их гепатоцеллюлярное действие.

К особенностям лекарственного гепатита относится сложная дифференциальная диагностика заболевания вследствие его частой коморбидности, необходимости выполнения множества исследований в короткий срок при ограниченных возможностях диагностики во время беременности. Кроме того, необходимо проводить динамический, а при высокой активности процесса – ежедневный многокомпонентный мониторинг показателей функций печени, показателей функций почек и гемостаза [7].

Первым правилом в ведении пациентов с диагностированными медикаментозными поражениями печени является отмена препарата, который ее вызвал. Далее предусматривается проведение медикаментозной коррекции в зависимости от диагностированного типа лекарственной гепатотоксической реакции [14, 17]. Несомненно, задачей медикаментозной коррекции должно стать назначение таких препаратов, которые бы защищали гепатоциты от разрушения; восстанавливали их мембранные структуры; устраняли или предотвращали развитие жировой дистрофии печени; сдерживали явления фиброза; препятствовали прогрессированию морфологической деструкции печени; не вступали в антагонистические взаимодействия с препаратами базисной терапии [5].

Профилактика нежелательных эффектов при назначении гормональной терапии основывается на:

- выявлении у пациенток индивидуальных противопоказаний к препаратам,
- персонализированном прогнозировании возможных нежелательных эффектов,
- предварительном лабораторно-инструментальном обследовании пациенток,
- сведении к минимуму количества назначаемых одновременно гепатотропных и гепатотоксических ксенобиотиков.

По возможности целесообразно преимущество отдавать использованию парентеральных, а из пероральных – сублингвальному, путей введения эстрогенов и гестагенов. Диетотерапия (ограничение острой, жирной и мясной пищи), подогретые минеральные воды с низкой минерализацией, другие немедикаментозные воздействия уменьшают неблагоприятное влияние гормональной терапии на гепатобилиарную систему. Включение моно- и комбинированных фитопрепаратов с желчегонной активностью, корректоров печеночного метаболизма также позволяет оптимизировать показатели гепатоцеллюлярных нежелательных эффектов эстрогенов и гестагенов [38, 39].

С целью коррекции функциональных и структурных нарушений печени при ее лекарственном поражении у беременных могут использоваться эссенциальные фосфолипиды, адеметионин, урсодезоксихолевая кислота.

Эссенциальные фосфолипиды (ЭФЛ) являются признанными препаратами, применяемыми для профилактики и лечения медикаментозных поражений печени, преимущественно цитолитического и смешанного типа [15, 40]. ЭФЛ представляют собой комплекс экзогенных фосфолипидов, функциональное значение которых основывается на их амфифильных свойствах, позволяющих регулировать проницаемость клеточной оболочки. Они улучшают функцию мембран, в частности ионный обмен, процесс внутриклеточного дыхания, биологического окисления, влияют на связывание ферментов внутриклеточного дыхания в митохондриях, а также на процесс окислительного фосфорилирования в энергетическом обмене клеток [3]. Благодаря своим фармакологическим свойствам ЭФЛ способствует регенерации клеточных мембран, реактивирует нарушенные мембраносвязанные ферментные системы и рецепторы. В свою очередь, фосфатидилхолин является источником холина – важнейшего вещества в формировании центральной нервной системы плода в период его внутриутробного развития [3]. ЭФЛ рекомендуется применять:

- для улучшения функции плаценты у женщин с угрозой прерывания беременности [17, 23, 38],
- при ранних токсикозах беременных [5, 20],
- при преэклампсии [4, 27],
- при задержке внутриутробного развития плода [14, 35],
- при сахарном диабете [3],
- при антифосфолипидном синдроме [41],
- при анемии беременных [17].

Адеметионин относится к группе гепатопротекторов, оказывающих холеретическое и холекинетическое действие, обладает детоксикационными, регенерирующими, антиоксидантными, антифиброзирующими и нейропротекторными свойствами. Восполняет дефицит S-аденозил-L-метионина (адеметионина) и стимулирует его выработку в организме, содержится во всех средах организма. Наибольшая концентрация адеметионина отмечена в печени и мозге. Выполняет ключевую роль в метаболических процессах организма, принимает участие в важных биохимических реакциях: трансметилировании, транссульфатировании, трансаминировании. Увеличивает содержание глутамина в печени, цистеина и таурина в плазме; снижает содержание метионина в сыворотке, нормализуя метаболические реакции в печени [3]. У пациентов с синдромом внутрипеченочного холестаза адеметионин снижает выраженность кожного зуда и изменений биохимических показателей, в том числе концентрации прямого билирубина, активности ЩФ, АЛТ. Холеретический и гепатопротекторный эффекты сохраняются до 3 мес после прекращения лечения. Доказана эффективность при гепатопатиях, обусловленных различными гепатотоксичными препаратами [42], что позволяет применять адеметионин беременным в любом сроке [16].

Накоплен достаточно большой опыт применения препаратов урсодезоксихолевой кислоты (УДКХ) при различных патологиях печени, в том числе у беременных, поскольку длительное время они были единственными из этой категории препаратов, строго не противопоказанных во время беременности [7]. Основным их преимуществом является возможность безопасного применения при всех формах ЛПП, особенно при наличии холестаза, когда значительное количество других препаратов с гепатопротекторными свойствами противопоказаны [43]. УДКХ способствует экскреции гепатотоксических метаболитов ЛС, улучшает функционирование печени, снижает транспорт токсичных желчных кислот к плоду и уменьшает риск его токсического поражения. Препарат может применяться во II и III триме-

страх беременности, однако при наличии показаний возможен прием и в I триместре, но, конечно, при подписании информированного согласия пациентки [7, 27].

Тактика ведения беременной с медикаментозным поражением печени в значительной степени определяется активностью процесса и сроком беременности. При этом учитывается, что наиболее тяжелое течение заболевания отмечается при его развитии в III триместре беременности. В I триместре прогноз, как правило, менее серьезен. И при условии динамического наблюдения за пациенткой и ответа на проводимое лечение допустимо пролонгирование беременности. Следует учитывать, что холестатический вариант лекарственного гепатита разрешается значительно медленнее и чаще вызывает коагулопатию. И наконец, наиболее неблагоприятный прогноз ассоциирован с выраженным цитолизом, гипербилирубинемией и желтухой.

В I триместре при бессимптомном повышении активности трансаминаз в пределах трех норм и отсутствии противопоказаний допустимо использование растительных гепатопротекторов в стандартных терапевтических дозах при отмене другой медикаментозной терапии. Это желательное условие. Лечение может проводиться амбулаторно при еженедельном или даже более частом биохимическом мониторинге. При более высокой активности цитолиза и наличии холестаза требуется госпитализация пациентки и назначение гепатопротекторов. Кроме того, в ряде случаев приходится решать вопрос об использовании глюкокортикостероидов или даже о прерывании беременности.

Таким образом, особенности патогенеза и клинико-лабораторных проявлений функционального нарушения печени у беременных с ранними гестозами и преэклампсией, а также профилактика нежелательных эффектов лекарственных препаратов при лечении гинекологической патологии требуют назначения терапии, направленной на восстановление целостности мембран гепатоцитов, метаболической и детоксикационной функции печени [7, 15, 27]. В этой связи можно выделить следующие основные ее принципы:

1. Назначение любой лекарственной терапии беременным должно быть обосновано исключительно индивидуальными медицинскими показаниями, и ее ожидаемая польза должна превалировать над возможным риском для здоровья самой женщины и плода.

2. Терапию следует проводить только теми препаратами, которые допустимы для соответствующего срока беременности.

3. При клинически обоснованной необходимости применения ЛС, потенциально небезопасных для беременной, течения беременности и плода, женщина должна быть подробно информирована о необходимости медикаментозной терапии и ее возможных последствиях.

4. При назначении медикаментозной терапии беременным следует избегать полипрагмазии, которая увеличивает риск возникновения нежелательных побочных реакций и ЛПП.

5. При назначении столь распространенной в настоящее время профилактической терапии витаминами и микроэлементами следует придерживаться принципа «показанности» в каждом конкретном случае, а также соблюдать этапность их применения, предусматривающую их последовательное назначение с учетом срока гестации и индивидуальных потребностей женщины. При этом необходимо помнить о наличии у данных препаратов разнообразных, в том числе негативных,

межлекарственных взаимодействий, особенно опасных для беременных.

6. Любое назначение ЛС беременной должно осуществляться с учетом особенностей их фармакокинетики у данной категории пациентов. При этом следует руководствоваться принципом назначения минимально эффективной дозы на минимальный промежуток времени и учитывать способ введения препаратов, особенно гормональных (сублингвально и интравагинально), для уменьшения негативного нежелательного побочного действия.

7. Назначая лекарственные препараты беременной, врач должен постоянно контролировать состояние пациентки, обращая особое внимание на функционирование печени. Мониторинг функционального состояния печени, включающий в себя, как минимум, исследование активности сывороточных трансаминаз, щелочной фосфатазы, глутамилтранспептидазы и уровня билирубина, должен осуществляться в динамике в течение всего срока использования любого ЛС, растительного препарата или БАД.

8. Лечение беременной с медикаментозным поражением печени должно осуществляться совместно с гастроэнтерологом/терапевтом, акушером-гинекологом, клиническим фармакологом с детальным мониторингом (в ряде случаев – ежедневным) функций печени, почек, системы гемостаза и состояния плода.

9. Предпочтительным способом родоразрешения беременных с ЛПП является кесарево сечение (с учетом высокого риска кровотечения вследствие коагулопатии) под перидуральной анестезией (с учетом гепатотоксичности анестетиков, применяемых для общей анестезии).

10. Лечение ЛПП должно быть продолжено у женщины и в послеродовой период. При этом следует учитывать, что в ранний послеродовой период в течение нескольких дней может отмечаться продолжающийся рост активности показателей печеночного цитолиза. На период лечения ЛПП кормление ребенка грудью нежелательно или противопоказано – в зависимости от применяемых ЛС.

Поскольку на сегодня отсутствуют данные об отдаленных последствиях перенесенных ЛПП, в том числе во время беременности, но существует вероятность их хронизации, особенно при иммуноаллергическом механизме ЛПП, динамическое наблюдение за женщиной следует продолжить до полной нормализации показателей функционального состояния печени (чаще – активности трансаминаз) [21]. После завершения кормления ребенка грудью целесообразно проведение комплексного обследования женщины для выявления формирования хронического лекарственного гепатита или иной хронической патологии гепатобилиарной системы, индуцированной ЛС в период беременности [35].

Таким образом, патология печени при беременности – не частое, но одно из самых трудных в дифференциальной диагностике осложнений гестации, определяющих тактику дальнейшего ведения беременной. Причем верифицированный ХГБ при адекватной терапии позволяет пролонгировать беременность с благоприятным исходом как для матери, так и для ребенка. Другие же верифицированные осложнения (острый жировой гепатоз, HELLP-синдром) после специфической подготовки требуют немедленного бережного родоразрешения и последующей интенсивной терапии [16]. Только такая тактика обеспечивает улучшение исхода беременности, снижение перинатальной и материнской заболеваемости и летальности.

#### Сведения об авторе

Гопчук Елена Николаевна – Национальная медицинская академия последипломного образования имени П.Л. Шупика, 04112, г. Киев, ул. Дорогожицкая, 9. E-mail: gopchuk@gmail.com



## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Tracking Universal Health Coverage: 2017 Global Monitoring Report. 2017. WHO and the International Bank for Reconstruction and Development: 88.
2. Hafidatottir S, Jonasson JG, Norland H et al. 2014. Long-term follow-up and liver-related death rate in patients with non-alcoholic and alcoholic related fatty liver disease. BMC Gastroenterol. 146:166.
3. Беловол АН, Князькова ИИ. 2019. Клиническая фармакология гепатопротекторов. Ліки України. 5-6 (231-232):18-25.
4. Еремина ЕЮ. 2012. Лекарственные поражения печени. Гастроэнтерология Санкт-Петербурга. 1:16-23.
5. Бабак ОЯ. 2008. Лекарственные поражения печени: вопросы теории и практики. Ліки України. 4 (120):83-88.
6. Радзинский ВЕ, Тотчиев ГФ. 2011. Полипрагмазия при лечении беременных женщин. Фарматека. 13:10-11.
7. Еремина ЕЮ. Лекарственный гепатит беременных. 2014. Интернист - проект для дистанционного усовершенствования врачей. Март [интернет] <https://internist.ru/publications/detail/lekarstvennyy-gepatit-u-beremennyh.-eremina-e.yu/>
8. Hammad AE. 2016. Women and health security. Wld Hlth Statist. Quart. 49(2):74-7.
9. Загальна теорія здоров'я та здоров'язбереження: колективна монографія, за ред. ЮД Бойчука. 2017. Харків: Вид. Рожко СГ: 488.
10. Дудник СВ, Кошеля ІІ. 2016. Тенденції стану здоров'я населення України. Україна. Здоров'я нації. 4(40):67-77.
11. Щорічна доповідь про стан здоров'я населення, санітарно-епідемічну ситуацію та результати діяльності системи охорони здоров'я України, 2017 рік. 2018. МОЗ України. ДУ УІСД МОЗ України. Київ: МВЦ Медінформ: 458.
12. Савельєва ГМ, Сухих ГТ, Серов ВН, Манухин ІБ, Радзинський ВЕ. 2017. Гінекологія: національне керівництво. М.: ГЭОТАР-Медиа: 1008.
13. Манухин ІБ, Тумилович ЛГ, Геворкян МА, Манухина ЕІ. 2017. Гінекологічна ендокринологія: клін. лекції. М.: ГЭОТАР-Медиа: 296.
14. Хомерики СГ, Хомерики НМ. 2012. Лекарственные поражения печени: учебное пособие для врачей М.: Форте Принт: 40.
15. Маслова АС. 2015. Медикаментозные поражения печени при лечении нарушений репродуктивной функции у женщин. Світ медицини та біології. 3(51):136-142.
16. Холестатический гепатоз беременных: аспекты современной тактики ведения беременности и родов. 2014. Здоровье женщины. 8(94):23-24.
17. Ивашкин ВТ, Широкова ЕН, Мавевская МВ, Павлов ЧС, Шифрин ОС и др. 2015. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации и Российского общества по изучению печени по диагностике и лечению холестаза. РЖГТК. 2:41-57. [интернет] <http://rsls.ru/files/Guidelines-RSLS-Holestasis-2016-01-03.pdf>
18. Зайцев ИВ. 2017. Вирусные гепатиты у женщин репродуктивного возраста. Медицинские аспекты здоровья женщины. 7-8(112-113):47-52.
19. Еремина ЕЮ. 2011. Патология органов пищеварительной системы у беременных. Lambert Academic Publishing. Германия.
20. Howard JW, Jones HW, Wentz AC, Burnett LS. 2017. Novak's textbook of gynecology. Baltimore: Williams & Wilkins: 919.
21. Ушкалова ЕА, Ткачева ОН, Чухарева НА. 2011. Проблемы безопасности применения лекарственных средств во время беременности и кормления грудью. Акушерство и гинекология. 2:4-7.
22. Rosenstock L, Cullen MR, Brodtkin C, Redlich C. 2016. Textbook of Clinical Occupational and Environmental Medicine. 3rd edition. Saunders: 1670.
23. Медведь ВИ. 2017. Медикаментозная терапия во время беременности: риски, ограничения, особенности. Слово о здоровье. Выпуск №9 (июнь) [интернет] <https://ozdorovie.com.ua/medikamentoznaya-terapiya-vo-vremya-beremennosti-riski-ogranicheniya-osobennosti/>
24. U.S. Food and Drug Administration. Pregnancy labeling. 1979. FDA Drug Bull. 9: 23-24.
25. Хубиева МЮ, Власов АМ, Глаголев СВ и др. 2010. Актуальные проблемы мониторинга эффективности и безопасности медицинской продукции в РФ. Вестник Росздравнадзора. 2: 29-41.
26. Шевченко ЮЛ, Денисова ИН, Кулакова ВН [редакторы]. 2013. Клинические рекомендации, основанные на доказательной медицине: пер. с англ., 2-е изд., испр. М.: ГЭОТАР-Медиа: 1248.
27. Еремина ЕЮ, Герасименко АВ, Герасименко ИВ. 2013. Лекарственные поражения печени у беременных. Медицинский альманах. 1(25):55-59.
28. Голяновский ОВ, Рубинштейн АМ, Бачинська МА. 2015. Ефективність комбінованого застосування сублінгвальної та вагінальної форм мікронізованого прогестерону в терапії загрози передчасних пологів. Здоровье женщины. 8(104):19-24.
29. Радзинский ВЕ [редактор]. 2013. Беременность и роды при экстрагенитальной патологии. М.: ГЭОТАР-Медиа: 567.
30. Борис ЕН, Каминский АВ, Суменко ВВ, Олишник ЛН, Сербенюк АВ. 2015. Сравнительная оценка эффективности применения микронизированного прогестерона перорально, интравагинально и сублингвально в циклах вспомогательных репродуктивных технологий и в I триместре наступивших беременностей. Здоровье женщины. 3(99):162-164.
31. Хомяк НВ, Мамчур ВИ, Хомяк ЕВ. 2014. Клинико-фармакологические особенности современных лекарственных форм микронизированного прогестерона, применяющихся во время беременности. Здоровье женщины. 4(90):162-166.
32. Препараты прогестерона в современной репродуктологии: новые лекарственные формы – новые возможности. Материалы научно-практической конференции с международным участием «Актуальные вопросы репродуктивной медицины в Украине», 23-24 марта 2017 года, г. Днепр. Тематический номер март:41-42. [интернет] <http://repo.dma.dp.ua/1679/1/40-422-2-3.pdf>
33. Татарчук ТФ, Шевчук ТВ. 2006. Функциональные заболевания печени в практике гинеколога. Здоровье женщины. 3(27):250-260.
34. Мехдиева ЭД. 2016. Гепатоз беременных – что делать. Бюллетень медицинских Интернет-конференций. 6(5):427.
35. Дорофейков ВВ, Борисова ИВ, Тарасова МА, Жесткова НВ и др. 2017. Лабораторная диагностика лекарственно-индуцированных поражений печени при беременности. Трансляционная медицина. 4(3):35-44.
36. Perricone C, de Carolis C, Perricone R. 2012. Pregnancy and autoimmunity: a common problem. Best Pract. Res. Clin. Rheumatol. 26(1):47-60.
37. Lucena MI, Kaplowitz N, Hallal H et al. 2011. Recurrent Drug-Induced Liver Injury (DILI) with different drugs in the Spanish Registry: The dilemma of the relationship to autoimmune hepatitis. J Hepatol. 19:1136-1142.
38. Сидельникова ВМ. 2013. Подготовка и ведение беременности у женщин с привычным невынашиванием: методические пособия и клинические протоколы. 3-е изд. М.: МЕДпресс-информ: 224.
39. Карп Б, Блэквелл Р, Азис Р. 2015. Руководство по репродуктивной медицине: пер. с англ., редактор ИВ Кузнецова. М.: Практика: 832.
40. Акушерство та гінекологія: у 4-х т.: національний підручник за ред. акад. НАМН України, проф. ВМ Запорожана. К.: ВСВ «Медицина»: 1032.
41. Воробієва ІІ, Живецька-Денисова АА, Ткаченко ВБ, Рудакова НВ, Толкач СМ. 2017. Невиношування вагітності: сучасні погляди на проблему (Огляд літератури). Здоровье женщины. 3(119):113-117.
42. Martínez-Uña M, Varela-Rey M, Mestre D et al. 2015. S-Adenosylmethionine increases circulating very-low density lipoprotein clearance in non-alcoholic fatty liver disease. J.Hepatol. 62(3):673-681.
43. Mueller M, Thorell A, Claudel T et al. 2015. Ursodeoxycholic acid exerts farnesoid X receptor-antagonistic effects on bile acid and lipid metabolism in morbid obesity. J. Hepatology. 6: 1398-1404.

Статья поступила в редакцию 12.11.2019

# Иммунологические причины синдрома задержки развития плода у беременных с антифосфолипидным синдромом

Ю.П. Вдовиченко<sup>1</sup>, Н.А. Фирсова<sup>2</sup>, В.В. Максимова<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Национальная медицинская академия последипломного образования имени П.Л. Шупика, г. Киев

<sup>2</sup>Медицинский центр «Исида-IVF», г. Киев

**Цель исследования:** проведение сравнительного анализа уровня антител к фосфолипидам, концентрации провоспалительного цитокина ФНО- $\alpha$ , а также их корреляционной взаимосвязи со степенью тяжести синдрома задержки развития плода (СЗРП) и исходом беременности. **Материалы и методы.** Проведено обследование 285 беременных с СЗРП на наличие антител к  $\beta_2$ GPI как наиболее специфического маркера аутоиммунного процесса АФС в сроках беременности 23–36 нед. В I группу вошли 103 (36,1%) женщины с положительным результатом исследования на наличие антител к  $\beta_2$ GPI, во II группу (контрольную) – 27 беременных аналогичного возраста и срока гестации с физиологическим течением беременности.

Для исследования иммунологического статуса определяли титр антител класса IgM и IgG к кардиолипину с помощью иммуноферментных тест-систем фирмы «Genesis Diagnostics» (Великобритания), титр антител класса IgM, IgG к  $\beta_2$ GPI с помощью тест-систем «Biotech Inc» (США).

Тесты для количественного изучения человеческого ФНО- $\alpha$  основаны на методе твердофазного иммуноферментного анализа с использованием специфических моноклональных антител ФНО- $\alpha$ .

**Результаты.** Выявлено статистически значимое повышение всех классов антифосфолипидных антител и ФНО- $\alpha$  у беременных с СЗРП по мере увеличения срока гестации по сравнению с группой контроля. Для беременных с СЗРП характерно также значительное повышение уровней АКЛА и антител к  $\beta_2$ GPI класса IgG во II триместре ( $p < 0,05$ ) с тенденцией к увеличению показателей в III триместре. Так, средний уровень АКЛА IgG во II триместре был повышен в 12,1 раза; антитела к  $\beta_2$ GPI IgG – в 7,4 раза. В III триместре средний уровень АКЛА IgG был в 11,7 раза выше в сравнении со средним уровнем аналогичных показателей контрольной группы, а средний уровень антител к  $\beta_2$ GPI класса IgG в 7,6 раза превышал таковой у беременных с физиологичной беременностью. Также выявлена статистически значимая прямая корреляционная зависимость между степенью тяжести СЗРП и уровнем антител к  $\beta_2$ GPI IgG ( $r = 0,61$ ;  $p < 0,01$ ), СЗРП и ФНО- $\alpha$  ( $r = 0,41$ ;  $p < 0,01$ ).

**Заключение.** Результаты исследования дают возможность прогнозировать тяжесть СЗРП в зависимости от уровня аутоантител и показателей провоспалительного цитокина ФНО- $\alpha$ , а также определять интенсивность и эффективность проводимых лечебно-профилактических мероприятий.

**Ключевые слова:** беременность, антифосфолипидный синдром, синдром задержки развития плода, фактор некроза опухоли.

## Immunological causes of fetal development retardation syndrome in pregnant women with antiphospholipid syndrome

Yu.P. Vdovichenko, N.A. Firsova, V.V. Maksimova

**Objective:** to conduct a comparative analysis of the level of antibodies to phospholipids, the concentration of the pro-inflammatory cytokine TNF- $\alpha$ , as well as their correlation with the severity of fetal development retardation syndrome (FDS) and the outcome of pregnancy.

**Materials and methods.** There was conducted a study of 285 pregnant women with FDS for the presence of antibodies to  $\beta_2$ GPI as the most specific marker of the autoimmune process of APS in pregnancy 23–36 weeks. Group I included 103 (36.1%) women with a positive test for the presence of antibodies to  $\beta_2$ GPI, group II (control) - 27 pregnant women of the same age and gestational age with physiological pregnancy.

To study the immunological status, the titer of antibodies of the IgM and IgG class against cardiolipin was determined using enzyme immunoassay test systems produced by the «Genesis Diagnostics» company (Great Britain), and the titer of antibodies of the IgM class, IgG to  $\beta_2$ GPI was tested using the «Biotech Inc» test systems (USA).

Tests for the quantitative study of human TNF- $\alpha$  are based on the method of enzyme-linked immunosorbent assay using specific monoclonal antibodies TNF- $\alpha$ .

**Results.** A statistically significant increase in all classes of antiphospholipid antibodies and TNF- $\alpha$  was revealed in pregnant women with FDS with an increase in gestational age compared with the control group. A significant increase in the levels of AKLA and antibodies to  $\beta_2$ GPI IgG class in the II trimester ( $p < 0.05$ ) is also characteristic of pregnant women with FDS with a tendency to increase indicators in the III trimester. So, the average level of AKLA IgG in the II trimester was increased by 12.1 times; antibodies to  $\beta_2$ GPI IgG - 7.4 times. In the III trimester, the average level of IgG AKLA was 11.7 times higher in comparison with the average level of similar indicators of the control group, and the average level of antibodies to  $\beta_2$ GPI IgG class was 7.6 times higher than that in pregnant women with physiological pregnancy. A statistically significant direct correlation between the severity of FDS and the level of antibodies to  $\beta_2$ GPI IgG ( $r = 0.61$ ;  $p < 0.01$ ), SZRP and TNF- $\alpha$  ( $r = 0.41$ ;  $p < 0.01$ ) was also revealed.

**Conclusion.** The results of the study make it possible to predict the severity of FDS depending on the level of autoantibodies and indicators of the pro-inflammatory cytokine TNF- $\alpha$ , as well as to determine the intensity and effectiveness of the treatment and preventive measures.

**Key words:** pregnancy, antiphospholipid syndrome, fetal development retardation syndrome, tumor necrosis factor.

## Імунологічні причини синдрому затримки розвитку плода у вагітних з антифосфоліпідним синдромом

Ю.П. Вдовиченко, Н.О. Фірсова, В.В. Максимова

**Мета дослідження:** проведення порівняльного аналізу рівня антитіл до фосфоліпідів, концентрації прозапальних цитокінів ФНП- $\alpha$ , а також їхнього кореляційного взаємозв'язку зі ступенем тяжкості синдрому затримки розвитку плода (СЗРП) і результатом вагітності.

**Матеріали та методи.** Проведено обстеження 285 вагітних з СЗРП на наявність антитіл до  $\beta_2$ GPI як найбільш специфічного маркера аутоімунного процесу АФС у термінах вагітності 23–36 тиж. До I групи увійшли 103 (36,1%) жінки з позитивним результатом

дослідження на наявність антитіл до  $\beta_2$ GPI, до II групи (контрольної) – 27 вагітних аналогічного віку і терміну гестації з фізіологічним перебігом вагітності.

Для дослідження імунологічного статусу визначали титр антитіл класу IgM і IgG до кардіоліпіну за допомогою імуноферментних тест-систем фірми «Genesis Diagnostics» (Великобританія), титр антитіл класу IgM, IgG до  $\beta_2$ GPI за допомогою тест-систем «Biotech Inc» (США).

Тести для кількісного вивчення людського ФНП- $\alpha$  засновані на методі твердофазного імуноферментного аналізу з використанням специфічних моноклональних антитіл ФНП- $\alpha$ .

**Результати.** Виявлено статистично значуще підвищення всіх класів антифосфоліпідних антитіл і ФНП- $\alpha$  у вагітних із СЗРП у міру збільшення терміну гестації порівняно з групою контролю. Для вагітних із СЗРП характерно також значне підвищення рівнів АКЛА та антитіл до  $\beta_2$ GPI класу IgG у II триместрі ( $p < 0,05$ ) з тенденцією до збільшення показників у III триместрі. Так, середній рівень АКЛА IgG у II триместрі був підвищений у 12,1 разу; антитіла до  $\beta_2$ GPI IgG – у 7,4 разу. У III триместрі середній рівень АКЛА IgG був у 11,7 разу вище порівняно із середнім рівнем аналогічних показників контрольної групи, а середній рівень антитіл до  $\beta_2$ GPI класу IgG у 7,6 разу перевищував такий у вагітних з фізіологічною вагітністю. Також виявлена статистично значуща пряма кореляційна залежність між ступенем тяжкості СЗРП і рівнем антитіл до  $\beta_2$ GPI IgG ( $r = 0,61$ ;  $p < 0,01$ ), СЗРП і ФНП- $\alpha$  ( $r = 0,41$ ;  $p < 0,01$ ).

**Заключення.** Результати дослідження дають можливість прогнозувати тяжкість СЗРП залежно від рівня аутоантитіл і показників прозапальних цитокінів ФНП- $\alpha$ , а також визначати інтенсивність і ефективність проведених лікувально-профілактичних заходів.

**Ключові слова:** вагітність, антифосфоліпідний синдром, синдром затримки розвитку плода, фактор некрозу пухлини.

Синдром задержки развития плода (СЗРП) занимает важное место в структуре перинатальной заболеваемости и смертности. Частота данной патологии встречается от 8% до 20% и в последние годы имеет тенденцию к повышению [1, 3, 5, 12, 14].

Уровень перинатальной смертности при СЗРП в 3–3,5 раза выше общей перинатальной смертности и составляет только в ранний неонатальный период 6,4–7,5% против 0,7% среди детей с нормальной массой тела. Медицинская и социальная значимость данной проблемы ставит научные исследования в этой области в ряд важнейших задач современной фундаментальной и клинической медицины. Принимая во внимание место аутоиммунных заболеваний в структуре причин гипотрофии плода и других акушерских осложнений (невываживание беременности, преэклампсия и др.), наиболее актуальным на сегодняшний день представляется изучение патогенетических механизмов антифосфолипидных антител (АФА) в патогенезе СЗРП [2, 3, 4, 9, 10, 12].

В мировой литературе последних лет [1, 4, 6, 11, 13] антифосфолипидный синдром (АФС) рассматривается как «тромбофилическая» или тромботическая причина синдрома потери плода различного срока гестации, преэклампсии, СЗРП и других акушерских осложнений. Сегодня активно изучаются не только тромботические, но и «нетромботические» механизмы антифосфолипидных антител в структуре репродуктивных потерь и другие осложнения беременности, при которых АФА способствуют развитию локального воспаления. В связи с вышеизложенным актуальным является диагностика наличия АФА у беременных с СЗРП изучение зависимости между уровнем антител и степенью тяжести СЗРП, а также определение одного из провоспалительных цитокінов (ФНО- $\alpha$ ) и корреляционных связей между ним, уровнем АФА и тяжестью задержки внутриутробного развития плода.

**Цель исследования:** проведение сравнительного анализа уровня антител к фосфолипидам, концентрации провоспалительного цитокіна ФНО- $\alpha$ , а также их корреляционной взаимосвязи со степенью тяжести СЗРП и исходом беременности.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведено обследование 285 беременных с СЗРП на наличие антител к  $\beta_2$ GPI как наиболее специфического маркера аутоиммунного процесса АФС в сроках беременности 23–36 нед в возрасте от 18 до 42 лет. Пациентки были распределены на группы:

I группа – 103 (36,1%) женщины с положительным результатом на наличие антител к  $\beta_2$ GPI.

II группа (контрольная) – 27 женщин аналогічного возраста и срока гестації с физиологическим течением беременности, уровень аутоиммунных антител у которых был в пределах нормальных значений.

Беременные I группы были обследованы на наличие антикардиолипидных антител (АКЛА IgM и IgG), антифосфолипидных антител (АФЛА IgM и IgG) и волчаночного антикоагулянта (ВА). Наличие хотя бы одного положительного теста давало основание в совокупности с клиническим признаком для установления диагноза «антифосфолипидный синдром».

Беременным обеих групп было проведено исследование содержания в крови одного из представителей медиаторов иммунного ответа, провоспалительного цитокіна – фактора некроза опухоли-альфа (ФНО- $\alpha$ ).

Для исследования иммунологического статуса определяли титр антител класса IgM и IgG к кардиолипину с помощью иммуноферментных тест-систем фирмы «Genesis Diagnostics» (Великобританія), титр антител класса IgM, IgG к  $\beta_2$ GPI с помощью тест-систем «Biotech Inc» (США).

Тесты для количественного изучения человеческого ФНО- $\alpha$  основаны на методе твердофазного иммуноферментного анализа с использованием специфических моноклональных антител ФНО- $\alpha$ .

Беременным обеих групп проводили общеклинические, биохимические исследования крови и мочи, посев отделяемого из носоглотки, мочи и влагалищного содержимого на флору и чувствительность к антибиотикам и другие исследования согласно протоколу МЗ Украины № 417.

Наличие и степень тяжести СЗРП диагностировали на основании ультразвукового исследования (УЗИ). Адаптационные возможности плода оценивали по данным маточно-плацентарно-плодового кровотока, проводили КТГ плода с 30 нед гестації каждые 2 нед или чаще (при наличии показаний).

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 эффективности лечения в двух независимых подгруппах осуществляли с помощью непараметрического U-критерия Манна–Уитни (Mann–Whitney, U-test). Сравнительный анализ двух зависимых выборок (до и после лечения) проводили с использованием критерия Вилкоксона (Wilcoxon watched pairs test).

Для множественных сравнений независимых подгрупп с контрольной применяли однофакторный дисперсионный анализ Краскела–Уоллиса и медианный тест (Kruskal–Wallis ANOVA and median test), а далее – парное сравнение подгрупп при помощи критерия Манна–Уитни с поправкой Бонферрони.



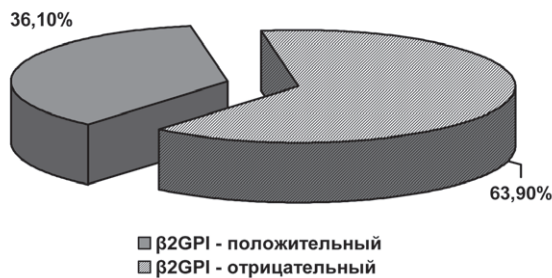


Рис. 1. Частота выявления положительного теста антител к β2GPI у женщин с СЗРП

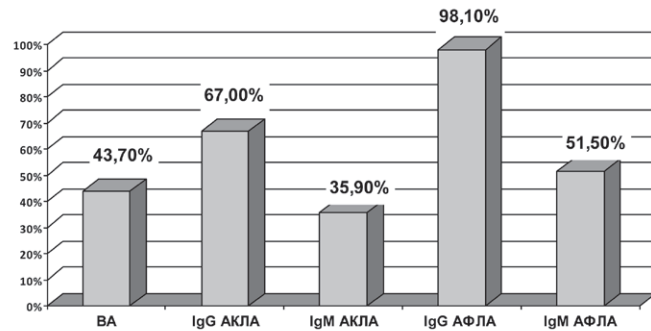


Рис. 2. Частота выявления иммунологических маркеров у беременных с СЗРП и положительным тестом на антитела к β2GPI

### РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

При изучении роли иммунологических процессов в патогенезе СЗРП особенное значение приобретает исследование влияния аутоиммунных реакций (образование антител к некоторым фосфолипидам) на процессы развития плода, течение и исход беременности [8, 9, 11, 14]. Антитела к фосфолипидам – это гетерогенная группа антител, которые относятся к классу иммуноглобулинов IgG и IgM или одновременно и к тем, и к другим. Встречаются антикардиолипиновые антитела (АКЛА IgM и АКЛА IgG), антифосфолипидные антитела (АФЛА IgM и АФЛА IgG) и волчаночный антикоагулянт (ВА), который определяется с помощью гемостазиологических функциональных тестов. Для реализации аутоиммунного процесса необходимо присутствие кофакторов, при связывании с которыми формируются комплексы антиген-антитело, а клеточные фосфолипиды влияют как «полные» аутоантигены. Важнейшим из них является β<sub>2</sub>GPI с высокой специфичностью для диагностики антифосфолипидного синдрома [9, 11]. Синтез именно β<sub>2</sub>GPI-зависимых антител к фосфолипидам ассоциируется с развитием тромботических нарушений. В связи с этим в данном исследовании в качестве скринингового тестирования по выявлению аутоиммунного процесса у женщин с СЗРП было определение антител к β<sub>2</sub>GPI.

Из 285 женщин с СЗРП у 103 (36,1%) беременных был выявлен положительный результат на наличие антител к β<sub>2</sub>GPI (рис. 1). В качестве сравнения использовали нормативные показатели, которые получены при обследовании соматически и гинекологически здоровых женщин с физиологической беременностью.

Практически у каждой второй беременной с наличием СЗРП выявляли положительный ВА, у каждой третьей женщины – положительные антикардиолипиновые антитела. Частота выявления ВА, АКЛА и АФЛА у беременных с СЗРП отражена на рис. 2.

Среди беременных контрольной группы лишь в 1 (3,7%) случае был выявлен позитивный тест на АФЛА класса IgM и IgG.

Наиболее стандартизированными и распространенными тестами являются определения ВА и АФЛА. В целом, ВА имеют высшую специфичность для диагностики аутоиммунного состояния, связанного с повышенной выработкой АКЛА. Однако определение ВА на фоне применения антиагрегантной и антикоагулянтной терапии может быть недостаточно. С развитием клинических проявлений лучше всего коррелируют антитела класса IgG (чем IgM и IgA), которые указывают на хронический характер процесса.

В данном исследовании частота встречаемости АКЛА класса IgG была зарегистрирована в 67,0% случаев, частота АФЛА IgG – у 98,1% женщин. В то же время антифосфолипидный тест имеет сравнительно низкую специфичность, поскольку фосфолипиды являются компонентом мембран внутриклеточных органелл и содержатся в большом количестве в плазме здоровых людей, заблокированные в ней другими компонентами, бывают позитивными при разной патологии и могут быть как β<sub>2</sub>GPI-зависимыми, так и β<sub>2</sub>GPI-независимыми [9, 10, 12]. В связи с полученными результатами можно допустить, что наиболее специфическими иммунологическими маркерами при СЗРП аутоиммунного генеза являются АКЛА класса IgG, поэтому в дальнейшем изучали уровни антител к комплексу фосфолипидов и связанный с этими фосфолипидами белок β<sub>2</sub>GPI класса IgG и IgM.

Количественный анализ иммунологических маркеров представлен в табл. 1. Из приведенных данных видно, что при физиологичной беременности наблюдалась незначительная активация продукции IgM антител к комплексу фосфолипидов во II триместре, которая снижалась в III триместре и оставалась на том же уровне к родам. Предполагается, что продукция IgM к фосфолипидам во II триместре индуцируется увеличением концентрации фосфолипидов в крови. В результате повышенного анаболизма фосфолипидов и секреции их плацентой, а также депортации микроворсин синцитиотрофобласта в течение беременности за счет процессов саморегуляции уровень антител снижается к III триместру.

Таблица 1

Уровни показателей АКЛА и антител к β2GPI обследованных пациенток, М±m

Показатель	Срок гестации	Беременные с СЗРП, n=103	Здоровые беременные, n=27
АКЛА класса IgG	24–27	21,8 (19,3–29,6)*	1,8 (1,4–2,1)
	28–36	22,2 (18,6–31,7)*	1,9 (1,5–2,4)
АКЛА класса IgM	24–27	12,5 (11,1–17,4)*	6,2 (5,3–7,7)
	28–36	13,6 (12,9–18,5)*	1,2 (0,9–1,8)
Антитела к β2GPI класса IgG	24–27	12,6 (11,5–17,2)*	1,7 (1,3–2,2)
	28–36	12,9 (12,1–15,9)*	1,7 (1,1–1,9)
Антитела к β2GPI класса IgM	24–27	8,8 (7,8–12,10)*	1,1 (1,0–1,7)
	28–36	10,4 (9,2–14,4)*	1,4 (1,2–2,0)

Примечание. \* – Разница достоверна в сравнении с контролем, p<0,05.

Таблица 2

## Средние уровни ФНО-α у обследованных пациенток, М±m

Показатель	Срок гестации, нед	Беременные с СЗРП, n=103	Здоровые беременные, n=27
ФНО-α, пг/мл	24–27	39,1 (29,7–44,6)*	1,2 (0,9–1,7)
	28–36	41,9 (33,4–48,8)*	1,1 (0,9–1,5)

Примечание. \* – Разница достоверна по сравнению с контролем,  $p < 0,05$ .

Повышения продукции IgG антител как к кардиолипину, так и к  $\beta_2$ GPI у беременных II группы не наблюдалось.

Для беременных с СЗРП во II триместре характерно повышение уровня АКЛА класса IgM в 1,8 раза, уровень антител к  $\beta_2$ GPI класса IgM был в пределах нормативных показателей.

В III триместре уровень IgM антител к комплексу кардиолипина увеличился на 16,1% по сравнению со II триместром и в 11,3 раза по сравнению с показателями контрольной группы. Уровень антител к  $\beta_2$ GPI класса IgM был увеличен в 7,4 раз относительно показателей при физиологичной беременности.

Для беременных с СЗРП характерно также значительное повышение уровней АКЛА и антител к  $\beta_2$ GPI класса IgG во II триместре ( $p < 0,05$ ) с тенденцией к увеличению показателей в III триместре. Так, средний уровень АКЛА IgG во II триместре был повышен в 12,1 раза; антитела к  $\beta_2$ GPI IgG – в 7,4 раза. В III триместре средний уровень АКЛА IgG был в 11,7 раза выше по сравнению со средним уровнем аналогичных показателей контрольной группы, а средний уровень антител к  $\beta_2$ GPI класса IgG в 7,6 раза превышал таковой у беременных с физиологичной беременностью.

Аутоиммунный процесс сопровождался генерализованной активацией клеток иммунной системы [1, 6, 11]. В связи с этим изменялось соотношение иммуномодулирующих и иммуносупрессивных эффектов в организме матери, в реализации которых принимали участие компоненты цитокиновой системы. Цитокины как регуляторные факторы играют важную роль в развитии иммунного ответа в антибактериальных и противовирусных реакциях. Обострение латентной инфекции во время беременности также может спровоцировать развитие аутоиммунного процесса. Учитывая клинко-лабораторные данные, полученные ранее о наличии бактериальной и вирусной инфекции у 78 (75,7%) обследованных пациенток с СЗРП, было исследовано содержание в крови одного из представителей медиаторов иммунного ответа, провоспалительного цитокина – ФНО-α (табл. 2).

Из приведенных данных видно, что концентрация ФНО-α у беременных с СЗРП в 32,5 раза превышала такую у беременных с физиологичной беременностью во II триместре и в 38,0 раза – в III триместре. Известно, что цитокины способны влиять на систему гемостаза, реализовывая свое действие через клетки-мишени [5, 6, 10, 12].

Повышение концентрации ФНО-α в системе мать–плод во многом способствовало нарушению коагуляци-

Таблица 3  
Средний уровень иммунологических маркеров и ФНО-α у женщин с различными исходами беременности

Показатель	Беременные, родившие жизнеспособных детей, n=93	Беременные с перинатальными потерями, n=10
АКЛА класса IgG	21,4 (18,9-24,3)*	34,2 (32,2-38,9)
АКЛА класса IgM	11,4 (10,2-14,7)*	21,6 (20,3-26,7)
Антитела к $\beta_2$ GPI класса IgG	12,4 (10,9-16,7)*	31,1 (28,4-36,6)
Антитела к $\beta_2$ GPI класса IgM	7,2 (6,1-9,4)*	15,1 (13,8-19,7)
ФНО-α	34,2 (30,6-39,1)*	61,5 (57,7-69,3)

Примечание. \* – Разница достоверна между группами в зависимости от исхода беременности,  $p < 0,01$ .

онного гемостаза в маточно-плацентарном бассейне, что приводило к развитию плацентарной дисфункции с развитием СЗРП.

У 5 (4,9%) пациенток беременность закончилась поздним самопроизвольным абортom. У этих женщин наблюдалась выраженная активация иммунологических процессов: уровень антител к комплексу кардиолипина IgM был повышен в 1,9 раза, АКЛА IgG – в 1,6 раза; антител к  $\beta_2$ GPI класса IgM – в 2,1 раза, класса IgG – в 2,5 раза, ФНО-α – в 1,8 раза по сравнению с данными, полученными у женщин, беременность которых закончилась рождением детей (табл. 3).

Для дальнейшего изучения влияния аутоиммунного процесса на развитие СЗРП была исследована зависимость иммунологических маркеров и провоспалительного цитокина от степени тяжести СЗРП. Проведенный анализ показал, что концентрация исследуемых антител к фосфолипидам и  $\beta_2$ GPI, а также ФНО-α имели определенную зависимость от степени тяжести СЗРП. Статистически значимое увеличение уровня антител класса IgG  $\beta_2$ GPI выявляли в зависимости от степени задержки развития плода (табл. 4).

Отмечалось также достоверное повышение ( $p < 0,05$ ) концентрации антител класса IgG к кардиолипину и ФНО-α у женщин со II и III степенями тяжести СЗРП. Кроме указан-

Таблица 4

Средние уровни АКЛА, антител к  $\beta_2$ GPI и ФНО-α в сыворотке крови у беременных в зависимости от степени тяжести СЗРП

Показатель	Группа беременных с СЗРП		
	I степень тяжести СЗРП, n=57	II степень тяжести СЗРП, n=36	III степень тяжести СЗРП, n=10
АКЛА класса IgG, От/мл	18,0 (16,3-22,4)***	25,5 (23,1-29,6)***	32,3 (28,7-35,3)
АКЛА класса IgM, От/мл	10,4 (8,3-15,9)**	13,7 (11,2-16,9)***	20,3 (18,4-25,1)
Антитела к $\beta_2$ GPI класса IgG, От/мл	11,0 (9,4-15,5)***	15,4 (13,2-19,9)***	48 (44-61)
Антитела к $\beta_2$ GPI: класса IgM, От/мл	7,5 (6,1-11,3)**	9,6 (8,1-10,9)	13,7 (12,9-17,5)
ФНО-α, нг/мл	29,2 (27,4-33,8)***	55,9 (51,8-60,4)***	62,7 (60,9-69,4)

Примечания: \* – разница достоверная между показателями беременных с I и II степенями тяжести,  $p < 0,05$ ;

\*\* – разница достоверная между показателями беременных с I и III степенями тяжести,  $p < 0,05$ ;

\*\*\* – разница достоверная между показателями беременных из II и III степенями тяжести,  $p < 0,05$ .

Показатели корреляционных связей между уровнями маркеров аутоиммунного процесса и ФНО-α у беременных с СЗРП

Показатель	АКЛА		Антитела к β2GPI		ФНО-α
	IgM	IgG	IgM	IgG	
АКЛА IgM					
АКЛА IgG	r=0,58***				
Антитела к β2GPI IgM	r=0,71***	r=0,46***			
Антитела к β2GPI IgG	r=0,53***	r=0,56***	r=0,49***		
ФНО-α	r=0,28**	r=0,44***	r=0,19	r=0,49***	
СЗРП	r=0,31**	r=0,39***	r=0,16	r=0,61***	r=0,41***

Примечания: \* – p<0,05; \*\* – p<0,01; \*\*\* – p<0,001.

ного выше, при III степени наблюдались наиболее высокие уровни (p<0,05) антител класса IgM к кардиолипину.

Таким образом, можно сделать вывод, что при увеличении активности аутоиммунного процесса увеличивалась тяжесть СЗРП.

Между уровнями вышеуказанных показателей аутоиммунного и воспалительного процессов были выявлены прямые корреляционные зависимости (табл. 5).

Наиболее выраженные (p<0,001) корреляции определены между показателями АКЛА разных специфичностей и уровнем антител к β<sub>2</sub>GPI. Зависимость между титром АКЛА к комплексу трех типов фосфолипидных антигенов указывало на аутоиммунный процесс, осложнением которого оказался СЗРП. Необходимо отметить наличие прямой корреляционной связи между титрами исследуемых антител и ФНО-α, а также между степенью СЗРП и показателями аутоиммунного и воспалительного процессов.

Причем антитела класса IgG к комплексу фосфолипидов АКЛА и β<sub>2</sub>GPI имели более выраженную корреляцию с ФНО-α (r=0,44 и r=0,49 соответственно; p<0,001), чем антитела класса IgM вышеуказанных специфичностей (r=0,28, p<0,01 и r=0,23, p<0,05 соответственно). Такая же корреляция отмечалась между степенью тяжести СЗРП с антителами

к β<sub>2</sub>GPI класса IgG и ФНО-α (r=0,61 и r=0,41 соответственно; p<0,001).

Полученные данные дают возможность предположить, что наряду с аутоиммунным процессом параллельно развивался воспалительный процесс. Это приводило к повреждению эндотелия микрососудистого русла, и в первую очередь плаценты. Вследствие этого происходило нарушение маточно-плацентарного кровотока с последующим развитием СЗРП различной степени тяжести и хронической внутриутробной гипоксией плода.

### ВЫВОДЫ

Таким образом, проведенными исследованиями установлен высокий процент (36,1%) выявления аутоиммунного процесса у беременных с синдромом задержки развития плода (СЗРП). Изучение уровней иммунологических маркеров и концентраций ФНО-α дифференцировано в зависимости от степени тяжести СЗРП, позволило выявить прямые корреляционные связи между ними.

Полученные данные дают возможность прогнозировать тяжесть СЗРП в зависимости от уровня аутоантител и показателей провоспалительного цитокина ФНО-α, а также определять интенсивность и эффективность проводимых лечебно-профилактических мероприятий.

### Сведения об авторах

**Вдовиченко Юрий Петрович** – Национальная медицинская академия последипломного образования имени П.Л. Шупика, 04112, г. Киев, ул. Дорогожичская, 9. E-mail: prorer-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

**Максимова Виктория Витальевна** – Медицинский центр «Исида-IVF», 03126, г. Киев, ул. Вацлава Гавела, 65; тел.: (097) 235-26-20. Email: V\_Maksimova@isida.ua

### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Алехнович Л.И. Клинико-лабораторные аспекты антифосфолипидного синдрома / Л.И. Алехнович, Ю.И. Степанова // ARS MEDICA. – 2010. – № 4 (24). – С. 23–27.
- Веропотвелян П.Н. Тромбофилии и беременность / П.Н. Веропотвелян, Н.П. Веропотвелян // Здоровье Украины. – 2011. – № 9/10 (50) – С. 30–34.
- Кириющенков П.А. Физиология системы гемостаза и ее особенности при неосложненной беременности / П.А. Кириющенков // Эффективная фармакотерапия в акушерстве и гинекологии. – 2010. – № 4. – С. 16–20.
- Макацария А.Д. Антифосфолипидный синдром / А.Д. Макацария, В.О. Бицадзе. – М., 2010. – 32 с.
- Bouvier S. Comparative incidence of pregnancy outcomes in treated obstetric antiphospholipid syndrome: the NOH-APS observational study / S. Bouvier, E. Cochery-Nouvellon, G. Lavigne-Lissalde et al. // Blood – 2014. – 123. – P. 404–417.
- De Carolis S. Antiphospholipid syndrome: an update on risk factors for pregnancy outcome / S. De Carolis, S. Tabacco, F. Rizzo et al. // Autoimmun Rev – 2018. – 17. – P. 956–1022.
- Giasuddin A.S.M. Prevalence of anticardiolipin antibody in Bangladeshi patients with recurrent pregnancy loss / A.S.M. Giasuddin, I. Mazhar, A.M. Mulibul Hag // Bangladesh Med. Res. Coun. Bull. – 2010. – 36. – P. 10–13.
- Howard J.A. Aspirin in recurrent miscarriage: is there an indication? / J.A. Howard, M.B. Carp // IMAJ. – 2014. – 11. – P. 178–182.
- Latino J.O. Pregnancy failure in patients with obstetric antiphospholipid syndrome with conventional treatment: the influence of a triple positive antibody profile / J.O. Latino, S. Udry, F.M. Aranda et al. // Lupus. – 2017. – 26. – P. 983–991.
- Mekinian A. Outcomes and treatment of obstetrical antiphospholipid syndrome in women with low antiphospholipid antibody levels / A. Mekinian, P. Loire-Berson, P. Nicaise-Roland et al. // J Reprod Immunol. – 2012. – 94. – P. 222–228.
- Rezk M. Maternal and fetal outcome in women with antiphospholipid syndrome: a three-year observational study / M. Rezk, R. Dawood, H. Badr // J Matern Fetal Neonatal Med. – 2016. – 29. – P. 4015–4024.
- Saccone G. Antiphospholipid antibody profile based obstetric outcomes of primary antiphospholipid syndrome: the PREGNANTS study / G. Saccone, V. Berghella, G.M. Maruotti et al. // Am J Obstet Gynecol. – 2017. – 216. – P. 525–536.
- Satta R. Antiphospholipid syndrome and pregnancy / R. Satta, G. Biondi // G Ital Dermatol Venereol. – 2019. – 154. – P. 277–285.
- Szecki P.B. Haemostatic reference intervals in pregnancy / P.B. Szecki, M. Jorgensen, A. Klajnbarb et al. // Thrombosis And Haemostasis. – 2010 (Mar 31). – Vol. 103 (4). – P. 718–727.

Статья поступила в редакцию 30.09.2019



# Особливості хірургічного лікування новоутворень яєчників під час вагітності

**А.В. Бойко**

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

**Мета дослідження:** вивчення особливостей хірургічного лікування новоутворень яєчників під час вагітності.

**Матеріали та методи.** Було обстежено 90 вагітних з новоутвореннями яєчників. Усіх вагітних було розподілено на три досліджувані групи: перша група – 30 жінок з новоутвореннями яєчників, яким хірургічне лікування виконано у різні терміни вагітності; друга група – 30 жінок з новоутвореннями яєчників, яким хірургічне лікування виконано у ході кесарева розтину; третя група – 30 жінок з новоутвореннями яєчників, яким хірургічне лікування виконано у різні терміни після мимовільних пологів.

**Результати.** Результати проведених досліджень свідчать, що рання діагностика новоутворень яєчників під час вагітності дозволяє своєчасно ставити питання про необхідність хірургічного лікування лапароскопічним доступом. Це забезпечує зменшення операційної крововтрати, тривалості операції, післяопераційних ускладнень та прискорює відновлення жінок після хірургічного лікування новоутворень яєчників.

**Заключення.** Отримані результати необхідно враховувати під час ведення вагітних із новоутвореннями яєчників.

**Ключові слова:** новоутворення яєчників, вагітність, хірургічне лікування.

## Features of surgical treatment of neoplasms of ovaries during pregnancy

**A.V. Boyko**

**The objective:** to study features of surgical treatment of neoplasms of ovaries during pregnancy.

**Materials and methods.** 90 pregnant women with neoplasms of ovaries were surveyed. All pregnant women were divided into 3 studied groups: first group – 30 women with neoplasms of ovaries by which surgical treatment is executed in various durations of gestation; the second group – 30 women with neoplasms of ovaries by which surgical treatment is executed during Cesarean section; the third group – 30 women with neoplasms of ovaries by which surgical treatment is executed in various terms after spontaneous labors.

**Results.** Results of the conducted researches testify that well-timed diagnostics of neoplasms of ovaries during pregnancy allows to raise in due time question of need of surgical treatment by laparoscopic access. It provides decrease of an operational hemorrhage, duration of operation, postoperative complications and accelerates recovery of women after surgical treatment of neoplasms of ovaries.

**Conclusion.** The received results needs to be considered when maintaining pregnant women with neoplasms of ovaries.

**Key words:** neoplasms of ovaries, pregnancy, surgical treatment.

## Особенности хирургического лечения новообразований яичников во время беременности

**А.В. Бойко**

**Цель исследования:** изучение особенностей хирургического лечения новообразований яичников во время беременности.

**Материалы и методы.** Было обследовано 90 беременных с новообразованиями яичников. Все беременные были разделены на три исследуемые группы: первая группа – 30 женщин с новообразованиями яичников, которым хирургическое лечение выполнено в различные сроки беременности; вторая группа – 30 женщин с новообразованиями яичников, которым хирургическое лечение выполнено в ходе кесарева сечения; третья группа – 30 женщин с новообразованиями яичников, которым хирургическое лечение выполнено в различные сроки после самопроизвольных родов.

**Результаты.** Результаты проведенных исследований свидетельствуют, что ранняя диагностика новообразований яичников во время беременности позволяет своевременно ставить вопрос о необходимости хирургического лечения лапароскопическим доступом. Это обеспечивает уменьшение операционной кровопотери, длительности операции, послеоперационных осложнений и ускоряет восстановление женщин после хирургического лечения новообразований яичников.

**Заключение.** Полученные результаты необходимо учитывать при ведении беременных с новообразованиями яичников.

**Ключевые слова:** новообразования яичников, беременность, хирургическое лечение.

Сьогодні серед найбільш поширених причин, які потребують оперативного лікування у вагітних, виділяють гострі захворювання органів черевної порожнини (гострий апендицит, холецистит, кишкова непрохідність тощо), а також гінекологічну патологію – пухлини та новоутворення яєчників (НУЯ) [2–4].

Серед основних ускладнень вагітності у жінок з НУЯ фіксують загрозу переривання вагітності, плацентарну дисфункцію, аномалії пологової діяльності та інш. [5–8].

Діагностика НУЯ у вагітних більш складна, ніж у невагітних жінок. Складність діагностики зумовлена не тільки мізерною клінічною симптоматикою, але й зниженням інформативності спеціальних методів дослідження зі збільшенням терміну вагітності [1].

Тактика хірургічного лікування НУЯ під час вагітності є предметом численних дискусій у сучасній літературі [2–8], що свідчить про актуальність даного питання, особливо при підвищенні ефективності сучасних ехографічних і рентгенологічних технологій.

**Мета дослідження:** вивчення особливостей хірургічного лікування НУЯ під час вагітності.

## МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Відповідно до мети дослідження було обстежено 90 вагітних з НУЯ. Усі вагітні були розподілені на три досліджувані групи:

– перша група – 30 жінок з НУЯ, яким хірургічне лікування виконано у різні терміни вагітності;

– друга група – 30 жінок з НУЯ, яким хірургічне лікування виконано у ході кесарева розтину;

– третя група – 30 жінок з НУЯ, яким хірургічне лікування виконано у різні терміни після мимовільних пологів.

Також були обстежені 30 жінок з нормальним перебігом вагітності без НУЯ, що увійшли до контрольної групи.

### РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Отримані результати свідчать, що в екстреному порядку були виконані 2 (6,7%) операції у II триместрі вагітності у жінок першої групи з підозрою на перекрут яєчника або ніжки пухлини. У другій групі кесарів розтин було виконано в екстреному порядку у 2 (6,7%) випадках: в одній жінки у зв'язку з передчасним відшаруванням нормально розташованої плаценти і ще в одній жінки – через дистрес плода на тлі плацентарної дисфункції. Решту операцій виконано у плановому порядку.

Під час оцінювання термінів виконання хірургічного втручання під час вагітності (у I групі) встановлено, що у I триместрі гестації було виконано 2 (6,7%) оперативних втручання у зв'язку з підозрою на злоякісний процес: лапароскопічна резекція обох яєчників у терміні 9 тиж (під час гістологічного дослідження – двосторонні ендометріодні кісти і вогнищевий ендометріоз поверхневих відділів яєчників з децидуальним метаморфозом); одна лапаротомічна операція – одностороння аднексектомія у 8 тиж з приводу зрілої кістозної тератоми з великим муцинозним компонентом гігантських розмірів (діаметром 27 см) та аднексектомія у комбінації з резекцією контралатерального яєчника і резекцією великого сальника з приводу двосторонньої пограничної серозної цистаденоми.

У II триместрі (16–19 тиж вагітності) виконано 24 (86,7%) оперативних втручання, більшість – лапароскопічним методом (66,7%). У III триместрі вагітності (27–34 тиж) проведено 2 (6,7%) оперативних втручання лапаротомічним доступом. Обсяг операції залежав від морфологічної структури НУЯ, локалізації новоутворення, даних термінового гістологічного дослідження.

Найбільшою різноманітністю відрізнялася хірургічна тактика у першій групі. Серед екстрених операцій в одному випадку спостерігався перекрут єдиного яєчника з наявністю множинних кіст жовтих тіл після стимуляції суперовуляції у програмі допоміжних репродуктивних технологій (ДРТ) на 180 градусів у поєднанні з вираженим варикозом вен малого таза, у другому випадку – частковий перекрут яєчника, що містив кісти жовтих тіл. З огляду на відсутність пухлин у першому і другому випадках з наявністю множинних кіст жовтих тіл після застосування програми ДРТ, обсяг операції обмежився ревізією, деторсією та оваріопексією.

Найбільш часто виконуваною операцією у першій групі була резекція одного або обох яєчників в обсязі цистектомії при НУЯ (80,0%). Аднексектомія виконана у 2 (6,7%) випадках з приводу доброякісних пухлин великих або гігантських розмірів. Аднексектомія з резекцією контралатерального яєчника проведена в одному випадку: при підозрі на пограничну пухлину (за даними гістологічного заключення – ендометріодна кіста правого яєчника, періоофорит). Аднексектомія з резекцією контралатерального яєчника і резекцією/видаленням великого сальника, біопсією очеревини була виконана у двох випадках пограничних цистаденом.

У другій групі ревізію придатків проводили після завершення кесарева розтину. У 7 (23,3%) випадках НУЯ виявили-

ся інтраопераційною знахідкою (по одному випадку серозної цистаденоми, ендометріодної кисти з децидуальним метаморфозом стромы, фолікулярної кисти, кисти жовтого тіла, параоваріальної і простої кисти без наявності вистилаючого епітелію). Резекція одного або обох яєчників виконана у 26 (86,7%) випадках. Видалення придатків на боці ураження зроблено у 3 (10,0%) випадках: при багатокамерній диморфній цистаденомі, тератомах великих розмірів та ендометріодній кісті великих розмірів. Аднексектомія з резекцією контралатерального яєчника виконана при ендометріодній кісті з децидуальним метаморфозом великих розмірів і поверхневим ендометріозом другого яєчника. При пограничній цистаденомі проведена аднексектомія з резекцією контралатерального яєчника і резекцією великого сальника, біопсією очеревини. Параоваріальні кісти видалені у 2 (6,7%) випадках.

Усі операції з приводу доброякісних НУЯ у третій групі були виконані в обсязі резекції ураженого яєчника або видалення параоваріальної кисти.

Під час аналізу основних параметрів операції у першій групі були підтверджені незаперечні переваги лапароскопічного методу. Так, тривалість операції при лапароскопії становила у середньому  $62,5 \pm 2,5$  хвилини, тоді як при лапаротомії –  $86,1 \pm 2,5$  хвилини. Інтраопераційна крововтрата також достовірно відрізнялася при лапароскопії –  $99,8 \pm 9,7$  мл і при лапаротомії –  $245,7 \pm 25,2$  мл. Розмір видалених новоутворень становив від 2,8 до 18,2 см у групі лапароскопії і від 5,1 до 26,8 см – у групі лапаротомії. Достовірність відмінностей середніх розмірів видалених пухлин пояснюється наявністю кількох гігантських пухлин у групі лапаротомії. За рахунок менш вираженої хірургічної травми при лапароскопії потреба у наркотичних анальгетиках у ранній післяопераційний період була вдвічі нижчою, ніж після лапаротомічних операцій.

Тривалість післяопераційного періоду і, як наслідок, госпіталізації була значно меншою у групі лапароскопії.

Кількість ускладнень післяопераційного періоду статистично не відрізнялася між групами. При виконанні хірургічного лікування під час вагітності найбільш частим ускладненням був виражений тонус матки у ранній післяопераційний період (3,3% – при лапароскопії та 6,7% – при лапаротомії), який зберігався протягом перших двох–трьох діб після операції.

Парез кишечника був виявлений у 3,3% і 6,7% жінок відповідно; у 6,7% – після кесарева розтину і у 3,3% – після операцій у післяпологовий період. В одному випадку після лапаротомічної операції з приводу пограничних цистаденом яєчників з резекцією сальника була потрібна релапаротомія у зв'язку з кровотечею із судини великого сальника. В одному випадку після лапаротомії фіксували надапоневеротичне гематосерозоцеле, успішно вирішене шляхом дренування. Гострий післяоперативний ендометрит діагностували в 1 (3,3%) пацієнтки другої групи.

### ВИСНОВКИ

Результати проведених досліджень свідчать, що своєчасна діагностика новоутворень яєчників (НУЯ) під час вагітності дозволяє вчасно ставити питання про необхідність хірургічного лікування лапароскопічним доступом. Це забезпечує зменшення операційної крововтрати, тривалості операції, кількості післяопераційних ускладнень та прискорює відновлення жінок після хірургічного лікування НУЯ.

Отримані результати необхідно враховувати під час ведення вагітних із НУЯ.

### Сведения об авторе

**Бойко Алесь Валерьевна** – Кафедра акушерства и гинекологии медицинского института Сумского государственного университета МОН Украины, 40018, г. Сумы, ул. Санаторная, 31. E-mail: [prore-first@nmapo.edu.ua](mailto:prore-first@nmapo.edu.ua)

## СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Бабкіна Т.М., Волік Н.К. Ехографічні та доплерометричні дослідження в акушерстві та гінекології // Здоровье женщины. – 2017. – № 3. – С. 56–62.
2. Зварич Л.І., Луценко Н.С., Шаповал О.С. Частота функціональних кіст яєчників у жінок репродуктивного віку в структурі гінекологічної патології // Сучасні медичні технології. – 2015. – Т. 2, № 3. – С. 79–83.
3. Кузнецова Е.П. Современные представления об этиологии и патогенезе опухолевидных образований и доброкачественных опухолей яичников // Саратовский научно-медицинский журнал. – 2010. – Т. 6, № 3. – С. 552–558.
4. Резниченко Г.И., Шаповал О.С. Особенности реализации репродуктивной функции у женщин с доброкачественными опухолевидными образованиями яичников // Здоровье женщины. – 2015. – № 2 (98). – С. 104–107.
5. Серебrenникова К.Г., Кузнецова Е.П., Халилов Р.З. Факторы риска развития опухолевидных образований и доброкачественных опухолей яичников // Уральский медицинский журнал. – 2010. – № 6 (71). – С. 111–115.
6. Шаповал О.С. Кісти яєчників. Аналіз структури патології у жінок репродуктивного віку // Scientific Journal «ScienceRise: Medical Science». – 2016. – № 9 (5). – С. 75–79.
7. Shapoval O. Clinical and Diagnostic Parallels, Therapeutical Strategies in Benign Ovarian Tumor-Like Formations // The Science Advanced. – 2016. – Issue 02. DOI: 10.15550/ASJ.2016.02.027:27-33.
8. Vorontsova L.L., Shapoval O.S. 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. – 2015. – Vol. 1. – No. 5. – P. 75–86.

Статья поступила в редакцию 10.10.2019

## 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 заповнюють 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.



# Фитотерапия климактерических нарушений

**А. О. Исламова**

ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии имени академика Е.М. Лукьяновой НАМН Украины», г. Киев

В данной статье приведены результаты исследования, проведенного с целью изучения эффективности и безопасности применения комплексного препарата Меномедин® у пациенток с климактерическими расстройствами легкой и средней степени тяжести в поздний репродуктивный период.

После проведенной терапии средний менопаузальный индекс, согласно шкале оценки менопаузальных расстройств – MRS, был достоверно ниже ( $8,6 \pm 0,1$ ), чем до начала лечения ( $23,2 \pm 0,5$ ). Что касается гормонального гомеостаза, то у всех обследованных женщин уровни гормонов соответствовали перименопаузальным значениям. Побочных эффектов и реакций индивидуальной непереносимости выявлено не было. Отмечается антиатеросклеротический эффект препарата Меномедин®.

Автор исследования сделал вывод, что хороший уровень эффективности и безопасности фитокомплекса Меномедин® позволяет использовать его при ранних проявлениях климактерических расстройств у женщин в поздний репродуктивный период (в перименопаузе).

**Ключевые слова:** климактерический синдром, перименопауза, Меномедин®.

## Phytotherapy of menopausal disorders

**A. O. Islamova**

A study to examine the efficacy and safety of drug Menomedin in patients with climacteric disorders of mild to moderate severity in late reproductive period was performed.

The average menopausal index, according to a Menopause Rating Scale (MRS), was significantly lower after treatment ( $8,6 \pm 0,1$ ) than before treatment ( $23,2 \pm 0,5$ ). In all examined women hormone levels corresponded to perimenopausal values. Side effects and individual intolerance reactions were not observed. Antiatherosclerotic effect was detected during treatment Menomedin.

Author of the study conclude that a good level of efficacy and safety Menomedin allows to use it at the earliest manifestations of menopausal disorders in women in the late reproductive period (perimenopause).

**Key words:** climacteric syndrome, perimenopause, Menomedin.

## Фітотерапія клімактеричних розладів

**Г. О. Ісламова**

У даній статті наведені результати дослідження, проведеного з метою вивчення ефективності та безпеки застосування фітотерапевтичного комплексу Меномедин® у пацієнток із клімактеричними розладами легкого та середнього ступеня тяжкості у пізній репродуктивний період. Після проведеної терапії середній менопаузальний індекс, відповідно до шкали оцінювання менопаузальних розладів – MRS, був достовірно нижчий ( $8,6 \pm 0,1$ ), ніж до початку лікування ( $23,2 \pm 0,5$ ). Що стосується гормонального гомеостазу, то в усіх обстежених жінок рівні гормонів відповідали перименопаузальним значенням. Побічних ефектів і реакцій індивідуальної непереносимості відзначено не було. Виявлено антиатеросклеротичний ефект препарату Меномедин®.

Автор дослідження зробив висновок, що хороший рівень ефективності та безпеки фітокомплексу Меномедин® дає можливість застосовувати його при ранніх проявах клімактеричних розладів у жінок у пізній репродуктивний період (у перименопаузі).

**Ключові слова:** клімактеричний синдром, перименопауза, Меномедин®.

Несмотря на большое количество клинических исследований, посвященных здоровью женщин старше 50 лет, проблема лечения климактерических расстройств остается чрезвычайно актуальной. Изменение демографической ситуации в экономически развитых странах на сегодня привело к увеличению популяции женщин старшей возрастной группы, что создает серьезную социальную и медицинскую проблему – инверсию возрастной пирамиды [1, 2]. С каждым годом количество женщин, вступающих в период менопаузы, увеличивается. Большинство ученых и общество в целом подчеркивают огромную значимость качества жизни женщин в период их профессиональной зрелости и наибольшей востребованности в обществе и семье. Поэтому вопросы привлекательной внешности и сохранения здоровья, наличия жизненных сил и отсутствия страданий от климактерических расстройств становятся все более значимыми и требуют грамотного медицинского сопровождения, тем более что, по данным ВООЗ, 10% всего населения земного шара составляют именно женщины климактерического возраста [1, 2, 3].

По данным международных исследований, частота патологического течения климактерического периода колеблется от 73 до 85%. В этот период ухудшается самочувствие женщины, снижаются ее работоспособность и качество жизни. Как известно, в менопаузе в организме женщины происходят изменения в гипоталамо-гипофизарно-яичниковой системе,

характеризующиеся «десинхронизацией процессов», уровень гонадотропинов повышается, стремительно снижается синтез половых гормонов, с чем и связано появление разнообразной клинической симптоматики [4]. Именно недостаток эстрогенов, которые воздействуют на соответствующие рецепторы в различных органах и системах – матке, яичниках, грудных железах, центральной и периферической нервной системе, сердце, сосудах, мочеточниках, мочевом пузыре, коже, костной ткани, кишечнике и других органах – обуславливает разнообразие симптоматики климактерического синдрома.

Дефицит половых стероидных гормонов проявляется в ранних (60–80%), средневременных (30–50%) и в поздних обменных (25–40%) и очень поздних обменных (5–12%) нарушениях. Коррекцию этих нарушений целесообразно начинать как можно раньше [4, 5]. Клинически в первую очередь появляются приливы жара, повышенная потливость, лабильность артериального давления, сердцебиение, онемение частей тела, эмоциональная неустойчивость, плаксивость, угнетенное настроение, нарушения сна, другие вегетативные и психоэмоциональные расстройства, которые и объединяют понятием «климактерический синдром» [6, 7, 8].

Согласно современным представлениям, именно менопаузальная гормональная терапия (МГТ) является «золотым стандартом» и главным патогенетически обоснованным медикаментозным методом лечения климактерического син-

дрома. Но, несмотря на высокую эффективность применяемых лекарственных средств, многие женщины отказываются от гормональной терапии из-за часто необоснованной гормонофобии. Кроме того, МГТ может быть противопоказана женщинам с некоторыми экстрагенитальными заболеваниями, опухолевыми или гиперпролиферативными процессами в репродуктивной системе. Поэтому перспективным решением этой проблемы становится поиск альтернативных методов лечения климактерических расстройств, особенно при наличии противопоказаний для назначения МГТ [9].

Как и раньше, традиционным становится назначение фитотерапии, а именно – фитоэстрогенов. История применения растений, содержащих фитоэстрогены, по своей протяженности сравнима с историей фитотерапии, а значит, и медицины как таковой. Масса растений, о которых упоминается в древних трактатах, – цимицифуга, клевер, шалфей, солодка, анис, душица и др. – содержат флавоноиды, обладающие свойствами фитоэстрогенов. Структурное сходство эндогенных эстрогенов с 17 $\beta$ -эстрадиолом и близость к ним по молекулярной массе позволяет фитоэстрогенам связываться с  $\beta$ - и  $\alpha$ -рецепторами эстрогенов гипоталамических нейронов, нормализуя обмен серотонина и дофамина. Таким образом, фитоэстрогены являются агонистами эстрогеновых рецепторов и проявляют эстрогенную активность (гораздо более низкую по сравнению с человеческим 17 $\beta$ -эстрадиолом) [9, 10].

Нам представилось интересным оценить клиническую эффективность фитотерапевтического комплекса Меномедин® (производство компании Нутримед). Это уникальный комплекс стандартизированных экстрактов, одна капсула которого содержит следующие активные ингредиенты:

- экстракт красного клевера (*Trifolium pratense*) – 150 мг,
- экстракт шалфея (*Salvia officinalis*) – 100 мг,
- экстракт зверобоя (*Hypericum perforatum*) – 60 мг,
- экстракт дудника китайского (*Angelica sinensis*) – 45 мг,
- экстракт цимицифуги (*Cimicifuga racemosa*) – 25 мг.

Дополнительные вещества: кальция стеарат, микрокристаллическая целлюлоза, орисин, оболочка – желатин.

Для того чтобы лучше понять комплексное действие препарата Меномедин® в целом, целесообразно разобрать каждый из его фитокомпонентов.

**Трава клевера красного** содержит алкалоиды (аспарагин, тирозин, гипоксантин и ксантин), аскорбиновую кислоту, пигменты, гликозиды трифолин и изотрифолин, смолы и 0,03% эфирного масла, соединения различных групп, проявляющие эстрогенные свойства (изофлавоноиды и кумарин куместрол). Основные изофлавоны клевера (биоханин А, формонетин, даидзеин, генистеин) и куместрол оказывают селективное действие на рецепторы эстрогена, связываясь преимущественно с  $\beta$ -эстрогеновыми рецепторами. Доказано, что изофлавоноиды оказывают благотворное воздействие на костную ткань, сердечно-сосудистую систему, головной мозг, слизистую оболочку влагалища, не влияя при этом на эндометрий и морфофункциональное состояние грудных желез [11, 12, 13].

Стандартизированный по изофлавоноидам экстракт клевера применяют для уменьшения вазомоторных симптомов в перименопаузе, профилактики атеросклероза и развития остеопоротических процессов в организме. По некоторым данным, генистеин, опосредованно тормозя ферменты тирозин- и протеинкиназу, способствует снижению опухолевого роста. Биоханин оказывает защитный эффект в отношении сосудов и сердечно-сосудистой системы, положительно влияя на сосудистую стенку. Формонетин повышает пролиферацию остеобластов клеток, стимулирует выработку щелочного фосфата и защищает клетки от апоптоза [11].

**Экстракт шалфея лекарственного.** В листьях шалфея лекарственного содержится эфирное масло (0,5–2,5%), в состав которого входят цинеол,  $\alpha$ - и  $\beta$ -туйоны, пинен, сальвен,

борниол, камфора, цедрен; флавоноиды, феноловые кислоты, терпены, танины. Вместе с тем в настоящее время значительный интерес у исследователей вызывают соединения дитерпеновой и полифенольной природы. Установлено, например, что антиоксидантный эффект экстракта шалфея в составе продуктов, содержащих жиры и витамины, связан прежде всего с карнозоловой кислотой из группы дитерпенов [14]. Также препараты шалфея оказывают противовоспалительный и антиатерогенный эффекты [15]. Благодаря наличию биофлавона с эстрогенной активностью – лютеолин-7-О-гликозида экстракт шалфея обладает способностью снижать частоту и интенсивность приливов [16]. С 30-х годов прошлого столетия проведено несколько исследований, доказывающих антигипергидротический эффект шалфея [17, 18].

**Экстракт зверобоя** содержит гиперцин и гиперфорин, которые способны тормозить обратный захват моноаминов (дофамина, норадреналина, серотонина) и влиять на ГАМК-рецепторы, тем самым уменьшая проявления депрессивного состояния, тревожности, напряженности, бессонницы, и, как следствие, улучшает работоспособность женщины [19].

**Дудник китайский (дягиль лекарственный).** Корень дудника богат кумаринами и фуранокумаринами, флавоноидами. Кумарины дягиля не имеют антикоагулянтной активности. Вытяжки из дудника обладают спазмолитическим, потогонным, отхаркивающим, ветрогонным, мочегонным и местным противовоспалительным свойствами. Предполагается, что экстракт дудника оказывает незначительное эстрогеноподобное действие, но это не подтверждено достаточным объемом клинических исследований. В то же время метаноловый экстракт дудника проявляет серотонинэргическую активность, положительно влияя на улучшение настроения и уменьшение приливов при ПМС и в период менопаузы [20].

**Цимицифуга (клопогон).** Подземные части клопогона содержат тритерпеновые гликозиды, фенольные кислоты, флавоноиды (формонетин), эфирные масла, сапонины, дубильные вещества и другие фармакологически активные ингредиенты. Корни и корневища этого растения уже давно используются в качестве традиционного народного средства для поддержки репродуктивного здоровья женщины и лечения дисменореи. В настоящее время препараты из цимицифуги применяют как растительные лекарственные средства для лечения симптомов менопаузы. Растительные препараты клопогона содержат сложную смесь тритерпеновых гликозидов, изофлавона формонетина и фенольных соединений, которые, как предполагают, и оказывают эстрогеноподобное, антиоксидантное, противовоспалительное и нейротропное действие [21, 22].

**Цель исследования:** изучение эффективности и безопасности препарата Меномедин® у пациенток с климактерическими расстройствами легкой и средней степени тяжести в поздний репродуктивный период.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Под наблюдением находились 50 пациенток в возрасте 37–52 лет (средний возраст – 45,4 $\pm$ 0,7 года) с климактерическими расстройствами легкой и средней степени тяжести. Всем обследованным проводили:

- диагностику климактерических расстройств (по менопаузальной рейтинговой шкале – MRS) до и после лечения,
- определение уровней фолликулостимулирующего гормона (ФСГ), лютеинизирующего гормона (ЛГ), эстрадиола, пролактина (радиоиммунологическим методом) до и после лечения,
- ультразвуковое исследование (УЗИ) органов малого таза – трижды: на этапе скрининга, спустя 1 и 3 мес после окончания терапии препаратом Меномедин® с целью контроля безопасности эндометрия,
- УЗИ грудных желез в динамике до и после лечения,

- биохимическое исследование липидного профиля: общий холестерин, триглицериды, липопротеиды низкой и высокой плотности,
- печеночные пробы: АЛТ, АСТ до и после лечения.

Критериями включения в исследование были клинически и лабораторно подтвержденные климактерические расстройства легкой и средней степени тяжести у женщин позднего репродуктивного возраста.

Критерии исключения:

- активные воспалительные заболевания органов малого таза,
- опухоли и гиперпластические процессы органов малого таза,
- эндометриоз,
- опухоли гипофиза, надпочечников,
- адреногенитальный синдром,
- беременность,
- лактация,
- хронические соматические заболевания (печеночная и (или) почечная недостаточность),
- системные заболевания.

Препарат Меномедин® назначали по 1 капсуле 2 раза в день на протяжении 3 мес.

Полученные результаты обработаны статистически методом параметрической статистики, адаптированной для медико-биологических исследований.

Оценку клинических особенностей течения климактерического синдрома у исследуемого контингента женщин проводили с использованием MRS до лечения, а также через 1 и 3 мес применения терапии [12, 23]. После компьютерной обработки данных, полученных при заполнении специальной анкеты (табл. 1), учитывающей клинические проявления климактерических нарушений с балльной оценкой степени выраженности патологии, вычисляли суммарный индекс менопаузы.

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

После проведенной терапии средний менопаузальный индекс в соответствии с MRS был достоверно ниже ( $8,6 \pm 0,1$ ), чем до начала лечения ( $23,2 \pm 0,5$ ). Так, 16 пациенток отметили уменьшение климактерических симптомов уже после первого месяца приема препарата Меномедин®: в первую очередь

у них исчезли приливы, снизилась потливость и несколько стабилизировалась психоэмоциональная лабильность. А через 3 мес лечения преимущественное большинство женщин (39 из 50 пациенток) отметили:

- уменьшение количества приливов до полного исчезновения,
- улучшение настроения,
- нормализацию сна,
- повышение работоспособности,
- улучшение памяти,
- улучшение качества жизни.

Следует отметить, что преимущественно благоприятное воздействие препарат Меномедин® оказывал на нейровегетативные и психоэмоциональные симптомы, количество которых в процессе лечения значительно уменьшилось.

Динамика климактерических жалоб согласно MRS отображена на рис. 1.

Что касается гормонального гомеостаза, то у всех обследованных женщин уровни гормонов соответствовали перименопаузальным значениям. Результаты сравнительного анализа показали, что до лечения уровни эстрадиола плазмы крови у женщин были снижены ( $38,3 \pm 2,1$  пмоль/л). Это свидетельствует о наличии эстрогенного дефицита. Спустя 1 мес наблюдения уровень эстрогенов практически не изменился, а через 3 мес была отмечена тенденция к повышению уровня эстрадиола –  $46,8 \pm 1,2$  пмоль/л.

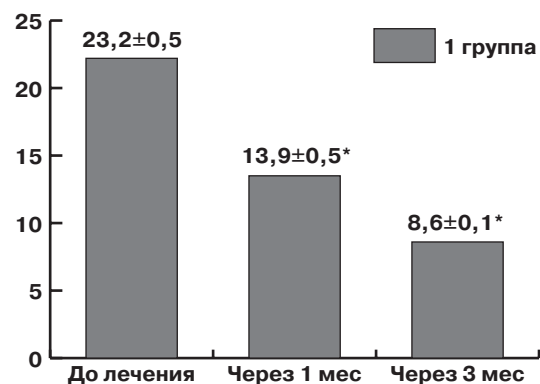


Рис. 1. Динамика климактерических расстройств до и после лечения (согласно MRS)

Таблица 1

### Менопаузальная рейтинговая шкала (MRS)\*

1. Приливы (усиливающееся чувство жара, внезапные приступы потливости)
2. Жалобы на ССС (сердцебиение, тахикардия, аритмия, чувство «сжатия» сердца)
3. Нарушения сна (проблемы с засыпанием, тревожный сон, слишком раннее пробуждение, бессонница)
4. Жалобы на боль в суставах и мышцах (боль в области суставов, ревматическая боль)
5. Депрессивные настроения (уныние, грусть, плаксивость, апатичность, резкие перепады настроения)
6. Раздражительность (нервозность, внутреннее напряжение, агрессивность)
7. Боязливость (внутреннее беспокойство, паника)
8. Физическое и духовное истощение (общее снижение работоспособности, сниженная умственная работоспособность, слабая концентрация, забывчивость)
9. Сексуальные проблемы (изменение сексуального желания, поведения и удовлетворения)
10. Нарушения мочеиспускания (болезненное мочеиспускание, частое мочеиспускание, непроизвольное мочеиспускание)
11. Сухость влагалища (ощущение сухости или жжения во влагалище, болезненность при половых контактах)

Примечание. \* – Степень выраженности каждого клинического проявления оценивается по пятибалльной шкале: отсутствует (0), слегка выражено (1), умеренно (2), сильно (3) и очень сильно выражено (4).



# МЕНОМЕДІН®

## НОВИЙ НАТУРАЛЬНИЙ КОМПЛЕКС ДЛЯ ПОВНОЦІННОГО ЖИТТЯ ПРИ МЕНОПАУЗІ!

- Зменшує нейровегетативні прояви: припливи жару, нічну пітливість
- Покращує психоемоційний стан:  
знижує тривожність, напруженість, пригніченість
- Попереджує виникнення вікових порушень в період  
гормональної перебудови: серцево-судинних розладів, остеопорозу



## ФІТОКОМПЛЕКС ДЛЯ СТАБІЛІЗАЦІЇ РОБОТИ ОРГАНІВ ТА СИСТЕМ ЖІНОЧОГО ОРГАНІЗМУ В ПЕРІОД ПРЕМЕНОПАУЗИ ТА МЕНОПАУЗИ



**Склад:** 1 капсула містить активні інгредієнти: екстракт червоної конюшини (*Trifolium pratense*) – 150 мг, екстракт шавлії (*Salvia officinalis*) – 100 мг, екстракт звіробою (*Hypericum perforatum*) – 60 мг, екстракт дуднику (*Angelica sinensis*) – 45 мг, екстракт циміцифуги (*Black Cohosh/Cnicifuga racemosa*) – 25 мг.

### КОРОТКА ІНСТРУКЦІЯ ЗАСТОСУВАННЯ НАТУРАЛЬНОГО КОМПЛЕКСУ **МЕНОМЕДІН®**

**МЕНОМЕДІН®** - являє собою збалансований натуральний комплекс, до складу якого входять стандартизовані рослинні екстракти, що сприяють усуненню нейровегетативних та психоемоційних розладів в пременопаузичний та клімактеричний період, попереджують виникнення вікової патології жіночого організму внаслідок гормональної перебудови.

Комплекс рослинних негормональних біологічно активних речовин, які входять до складу **МЕНОМЕДІН®**, сприяють нормалізації нейровегетативних та психоемоційних проявів в період пременопаузи та менопаузи, захищають організм жінки від розвитку серцево-судинних, неврологічних, ендокринних і опорно-рухових ускладнень.

ВИГОТОВЛЕНО У ВІДПОВІДНОСТІ ДО МІЖНАРОДНИХ СТАНДАРТІВ ISO/НАССР

ТОВ НУТРИМЕД ■ вул. Предславинська, 43/2 ■ 03150 Київ ■ УКРАЇНА  
Т 044 4540101 ■ INFO@NUTRIMED.UA ■ WWW.NUTRIMED.UA



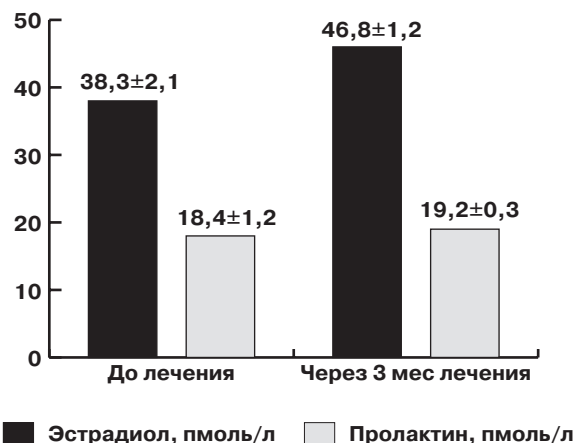


Рис. 2. Динамика уровней эстрадиола и пролактина до лечения и через 3 мес терапии фитокомплексом Меномедин

Уровень пролактина после проведенной терапии также не изменился, оставаясь в пределах нормальных референтных значений – соответственно 18,4±1,2 и 19,2±0,3 мМЕ/л (рис. 2).

Концентрации ФСГ и ЛГ в плазме крови до лечения были несколько повышены – 39,3±1,4 и 36,2±0,2 МЕ/л соответственно. Через 1 мес лечения лабораторные исследования зафиксировали тенденцию к нормализации изучаемых показателей (ФСГ – до 33,9±0,1 МЕ/л, ЛГ – до 28,1±1,7 МЕ/л). Через 3 мес терапии уровни ФСГ и ЛГ еще несколько снизились – соответственно до 21,9±0,5 и 20,04±1,5 МЕ/л (рис. 3).

Полученные результаты отражают благоприятное воздействие препарата Меномедин® на гипоталамо-гипофизарно-яичниковые отношения благодаря нормализации положительной и отрицательной обратной связи. Это, в свою очередь, приводит к стабилизации гонадотропной функции гипофиза.

Влияние фитокомплекса Меномедин® на толщину эндометрия можно в целом назвать нейтральным. Так, у всех 50 женщин по данным УЗИ во вторую фазу менструального цикла толщина эндометрия находилась в пределах референтных значений через 1 и 3 мес после начала терапии (табл. 2). Ультрасонографических изменений в грудных железах в период терапии препаратом Меномедин® не наблюдалось.

Помимо влияния на нейровегетативные симптомы климакса, применение препарата Меномедин® способствовало снижению уровня общего холестерина в сыворотке крови, содержанию липопротеидов низкой и очень низкой плотности и повышению уровня липопротеидов высокой плотности, что свидетельствует об антиатеросклеротическом эффекте.

Очень важно для нас было выяснить влияние проводимой терапии на функцию печени, учитывая трехмесячный прием препарата. Уровни печеночных маркеров (АЛТ, АСТ) до и после лечения существенно не изменились (табл. 3).

Во время наблюдения за пациентками не было отмечено побочных эффектов и реакций индивидуальной непереносимости. Следовательно, хороший уровень безопасности и эффективности препарата Меномедин® позволяет использовать его при ранних проявлениях климактерических расстройств у женщин в поздний репродуктивный период (в перименопаузе).

## ВЫВОДЫ

1. Использование фитокомплекса Меномедин® у пациенток с климактерическим синдромом способствовало уменьшению количества приливов с полным их исчезновением, нормализации сна, повышению работоспособности, улучше-

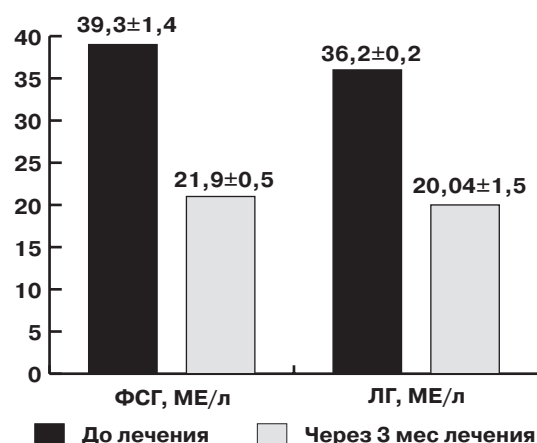


Рис. 3. Динамика уровней ФСГ и ЛГ до лечения и после 3 мес терапии

Таблица 2

Динамика толщины эндометрия у женщин на фоне приема Меномедина (лютеиновая фаза) \*

Средняя толщина эндометрия, мм		
На этапе скрининга	Через 1 мес лечения	Через 3 мес лечения
7,2	7,8	8,1

Примечание. \* - Достоверных изменений не выявлено.

Таблица 3

Показатели уровней АЛТ и АСТ до и после лечения

Печеночные маркеры	До лечения	После 3 мес лечения
АСТ (норма – до 31 ЕД)	18,1±0,2	17,2±1,2
АЛТ (норма – до 31 ЕД)	15,9±0,8	16,8±0,3

нию настроения, памяти и качества жизни в целом. Следует отметить, что преимущественно благоприятное воздействие Меномедин® оказывал на нейровегетативные и психоэмоциональные симптомы, количество которых в процессе лечения значительно уменьшилось.

2. После 3 мес применения препарата Меномедин® повысился уровень эстрадиола, отмечалось снижение уровней ФСГ и ЛГ, а уровень пролактина остался в пределах референтных значений. Данные изменения свидетельствуют о гармонизации гормонального фона у женщин в перименопаузе на фоне приема препарата.

3. Применение фитотерапевтического комплекса Меномедин® привело к снижению уровня общего холестерина в сыворотке крови, снижению содержания липопротеидов низкой и очень низкой плотности и повышению уровня липопротеидов высокой плотности, что свидетельствует об антиатеросклеротическом эффекте.

Таким образом, полученные результаты исследования доказывают целесообразность использования комплекса Меномедин® у женщин позднего репродуктивного возраста с целью лечения климактерических расстройств легкой и средней степени тяжести благодаря его достаточной клинической эффективности, безопасности для эндометрия, отсутствию влияния на грудные железы, хорошей переносимости, удобству применения и антиатеросклеротическому эффекту.

Сведения об авторе

Исламова Анна Олеговна – Институт педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины, 04050, г. Киев, ул. Платона Майбороды, 8. E-mail: a.o.islamova@gmail.com

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Пирогова В.І., Вереснюк Н.С., Малачинська М.Й. Ефективна фітотерапія клімактеричних порушень // *Obstetrics.Gynecology. Genetics*. – 2015. – № 1. – С. 69–72.
2. Татарчук Т.Ф., Исламова А.О. Проблемы менопаузы – реалии и перспективы // *Репродуктивная эндокринология*. – 2012. – № 6. – С. 59–62.
3. Татарчук Т.Ф., Ефименко О.А., Исламова А.О. Менопауза: новый взгляд на старую проблему // *Репродуктивная эндокринология*. – 2013. – № 1. – С. 7–13.
4. Косілова С.Е. Негормональна корекція клімактеричних розладів у жінок у постменопаузі // *Буковинський медичний вісник*. – 2015. – Т. 19, № 2 (74). – С. 113–115.
5. Menopause State of the art / Ed. by Iole Di Francesco (2011): 540 p.
6. Медицина климактерия / Под ред. В.П. Сметник. – М., 2006. – 848 с.
7. Татарчук Т.Ф., Ефименко О.О. Принципи діагностики, профілактики та лікування клімактеричних розладів // *Журнал української лікарської еліти*. – № 4 (10). – 2009. – С. 24–29.
8. Cleve A., Fritzemeier K.H., Haendler B., et al. "Pharmacology and clinical use of sex steroid hormone receptor modulators." *Handb Exp Pharmacol*, 214(2012): 543–587.
9. Резніченко Г.І., Резніченко Н.Ю., Потебня В.Ю., Коваленко К.І., Оніщенко Р.А. Можливості корекції клімактеричних розладів у жінок із застосуванням препарату Менопейс // *Здоровье женщины*. – 2016. – № 5. – С. 95–100.
10. Карнаух Э.В. Фитоэстрогенные препараты цимицифуги при климактерическом синдроме // *Теоретична і експериментальна медицина*. – 2014. – № 4 (65). – С. 33–38.
11. Ying, C., et al. "Growth inhibition of human endothelial cells by the phyto-oestrogen biochanin A, a metabolite of genistein." *Br J Nutr*, 85(5) (20001): 615–620.
12. Beck V., Unterrieder E., Krenn L., Kubelka W., Jungbauer A. "Comparison of hormonal activity (estrogen, androgen, and progestin) of standardized plant extract for large scale use in hormone replacement therapy." *J of Steroid Biochem & Molecular Biology* 183(2003): 1–10.
13. Hechtman, Leah, *Clinical naturopathic medicine*. Elsevier Health Sciences APAC, Chatswood, 2012, p.1610, ISBN 978-0729541510, p.128-131.
14. Amy E. Moran, Adelaide M. Carothers, Michael J. Weyant, et al. Carnosol Inhibits b-Catenin Tyrosine Phosphorylation and Prevents Adenoma Formation in the C57BL/6J/Min/+ (Min/+) Mouse. *Cancer Res* 2005;65:1097-1104. Published online February 10, 2005.
15. Kianbakht S., Dabaghian F.H. Improved glycemic control and lipid profile in hyperlipidemic type 2 diabetic patients consuming Salvia officinalis L. leaf extract: a randomized placebo. Controlled clinical trial // *Complement Ther Med*. – 2013. – Vol. 21, No 5. – P. 441–446.
16. Kianbakht S., Abasi B., Perham M., Dabaghian H.F. Antihyperlipidemic effects of Salvia officinalis L. leaf extract in patients with hyperlipidemia: a randomized double-blind placebo-controlled clinical trial // *Phytother Res*. – 2011. – Vol. 25, No 12. – P. 1849–1853.
17. Rahte S., Evans R., Eugster P.J. et al. Salvia officinalis for hot flushes: towards determination of mechanism of activity and active principles // *Planta Med*. – 2013. – Vol. 79, No 9. – P. 753–760.
18. Assessment report on Salvia officinalis L., folium and Salvia officinalis L. aetheroleum. European Medicines Agency. London, 12 November 2009.
19. Фармацевтична енциклопедія / Голова ред. ради та автор передмови В.П. Черних. – 2-е вид., переробл. і доповн. – К.: «Моріон», 2010 – 1632 с.: іл.. 16с. – ISBN 978-966-2066-34-0.
20. Assessment report on Angelica sinensis. European Medicines Agency. London, 9 July 2013.
21. F. Borrelli, E. Ernst. Black cohosh (Cimicifuga racemosa) for menopausal symptoms: a systematic review of its efficacy. *Pharmacol Res*, 58 (2008), pp. 8–14.
22. Assessment report on Cimicifuga racemosa. European Medicines Agency. London, 25 November 2010.
23. Т.Ф. Татарчук, О.А. Ефименко/ Современный взгляд на гормональную терапию // *Репродуктивная эндокринология*. – 2012. – № 2 (4). – С. 34–39.

Статья поступила в редакцию 20.11.2019



# Особливості гемодинаміки тіла матки залежно від її об'єму та ступеня васкуляризації вузлів, які досліджували за допомогою методу тривимірної доплерографії, у хворих з лейоміомою

К.В. Яковенко<sup>1</sup>, Т.І. Тамм<sup>2</sup>, О.А. Яковенко<sup>2</sup>

<sup>1</sup>ДУ «Інститут медичної радіології ім. С.П. Григор'єва НАМН України», м. Харків

<sup>2</sup>Харківська медична академія післядипломної освіти

Серед об'єктивних причин уваги до дослідження гемодинаміки матки у хворих на лейоміому методом доплерографії є відомості про те, що ступінь кровопостачання матки при цій патології пов'язаний зі станом її проліферативних можливостей. Використання методу тривимірної енергетичної доплерографії дозволяє відійти від суб'єктивного оцінювання васкуляризації органів і пухлин, яке спостерігається при застосуванні двовимірної доплерографії, шляхом кількісного визначення інтенсивності кровотоку судинного русла з розрахуванням об'ємних індексів васкуляризації тіла матки у пацієнток з лейоміомою. Для розроблення стандартизованого підходу до пошуку диференціально-діагностичних доплерометричних ознак лейоміоми і предикторів саркоми матки було проведено дане дослідження.

**Мета дослідження:** вивчення особливостей гемодинаміки тіла матки залежно від її об'єму та ступеня васкуляризації вузлів у хворих з лейоміомою репродуктивного віку за допомогою методу тривимірної доплерографії.

**Матеріали та методи.** Було обстежено 238 жінок у віці від 18 до 39 років (Me=28,5). До основної групи увійшли 127 (53,36%) жінок репродуктивного віку – від 27 до 39 років (Me=33,0), у яких під час ультразвукового дослідження була діагностована лейоміома матки. Усі вони були розподілені ще на підгрупи: жінок з лейоміомою малих і великих розмірів, а вони, у свою чергу, на жінок з лейоміомою матки з помірною васкуляризацією та наявністю поодиноких колірних локусів по периферії вузлів, досліджених у режимі двовимірної енергетичної доплерівської картування, і жінок з лейоміомою матки зі значною васкуляризацією та наявністю великої кількості колірних локусів як по периферії, так і в центрі вузлів, досліджених у двовимірному режимі енергетичного доплерівського картування.

До групи порівняння увійшли 111 (46,6%) практично здорових жінок віком від 18 до 39 років (Me=28,5), у яких дослідження матки дозволило розробити нові та удосконалити існуючі номограми показників об'ємного кровотоку (VI, FI, VFI) тіла матки і номограми шийки матки.

Під час тривимірної (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 колірних вокселів в об'ємі тіла матки, індексу інтенсивності потоку (FI), який демонструє медіану яскравості колірних вокселів, що залежить від швидкості кровотоку у заданому тривимірному об'ємі, і васкуляризаційно-потокowego індексу (VFI), який є показником перфузії органу і добутком індексу васкуляризації та індексу потоку, поділений на 100.

**Результати.** У репродуктивному віці досліджувані показники тривимірних індексів кровотоку, що відображають гемодинаміку матки, ураженої лейоміомою, мали залежність від об'єму тіла матки ( $p < 0,05$ ; ККУ), знижуючись до нижньої межі нормативних значень групи порівняння у міру збільшення об'єму тіла матки понад 370 см<sup>3</sup> (лейоміома матки великих розмірів) за наявності помірної васкуляризації вузлів і наближаючись з деяким перевищенням до медіанних значень норми при значній васкуляризації ( $p < 0,05$ ; ККУ, КМУ). Тому розділовим критерієм, що дозволяє орієнтуватися у динаміці досліджуваних індексів, узятю об'єм тіла матки 370 см<sup>3</sup>.

Характеристики досліджуваних показників лейоміоми матки малих розмірів (менше 370 см<sup>3</sup>) залежали від ступеня васкуляризації вузлів: при помірному ступені васкуляризації відмінностей від норми практично не спостерігалось, а при значній васкуляризації очевидним було значне перевищення показників номограм групи порівняння (КМУ;  $p < 0,05$ ).

**Заключення.** Отримані закономірності змін гемодинаміки тіла матки залежно від її об'єму та ступеня васкуляризації вузлів, які досліджували за допомогою методу тривимірної доплерографії, у хворих з лейоміомою репродуктивного віку відкривають нові перспективи пошуку диференціально-діагностичних доплерометричних ознак лейоміоми і саркоми матки. Використання стандартизованого діагностичного підходу має значно підвищити чутливість та специфічність методики тривимірної енергетичної доплерографії у діагностиці лейоміоми і саркоми матки у перспективі.

**Ключові слова:** тривимірна енергетична доплерографія; гемодинаміка тіла матки; лейоміома матки, саркома матки, об'єм тіла матки, ступінь васкуляризації вузлів.

## Features of hemodynamics of the body of the uterus, depending on its volume and the degree of vascularization of the nodes, examined by the method of three-dimensional Doppler, in patients with leiomyoma

K.V. Yakovenko, T.I. Tamm, Ye.A. Yakovenko

Among objective reasons of attention focus in the study of uterus hemodynamics in female patients with leiomyoma using doppler sonography there is information about the fact that the degree of uterus blood supply in this disease is associated with its proliferative capacities. Use of three-dimensional power doppler sonography allows to evade a subjective assessment of organs and tumors vascularization, present in two-dimensional doppler sonography, by quantitative evaluation of vascular blood flow intensity with calculation of volume indices of uterine body vascularization in female patients with leiomyoma. We decided to conduct this study to develop a standardized approach to the search of differential and diagnostic dopplerometric signs of leiomyoma and uterine sarcoma predictors.

**The objective:** to study peculiarities of uterine body hemodynamics depending on its volume and vascularization degree in lumps of fertile age patients with leiomyoma, with three-dimensional doppler sonography.

**Materials and methods.** 238 women aged 18 to 39 years were examined (Me=28,5). The main group consisted of 127 (53,36%) fertile age women aged 27 to 39 years (Me=33,0) with uterine leiomyoma, found during ultrasonography. All of them were divided into further sub-groups: women with small and large leiomyomas, and they, in their turn, into women with uterine leiomyoma of moderate vascularization with single color loci peripherally in the mode of two-dimensional power flow mapping and women with uterine leiomyoma of profound vascularization with a great amount of color loci both peripherally and in the center in the mode of two-dimensional power flow mapping. The comparison group consisted of 111 (46,6%) of apparently healthy women aged 18 to 39 years (Me=28,5), in which uterus examination allowed to develop new and improve the existent nomograms of uterine body blood flow values (VI, FI, VFI) and develop uterine cervix nomograms.

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.** In the fertile period the study three-dimensional blood flow indices values, reflecting hemodynamics of uterus, affected by leiomyoma, depended on uterine body volume (Kruskal–Wallis test,  $p < 0,05$ ), falling to the bottom boundary of reference values of the comparison group progressively as the uterine body volume increases by more than 370 cm<sup>3</sup> (large uterine leiomyoma) subject to moderate vascularization of lumps, and approaching with some exceedence to median values of norm subject to significant vascularization (CC, Mann–Whitney U-test;  $p < 0,05$ ). Therefore uterine body volume of 370 cm<sup>3</sup> we consider the differential criteria, which allows to get oriented in the dynamics of the indices under study.

Characteristics of small (less than 370 cm<sup>3</sup>) uterine leiomyoma values under study depended on lumps vascularization degree: if vascularization was medium, practically no differences from norm were observed, and if vascularization was profound, the significant exceedence in comparison groups nomograms values was obvious (Mann–Whitney U-test;  $p < 0,05$ ).

**Conclusion.** Obtained regularities in changes of uterine body hemodynamics depending on its volume and vascularization degree in lumps of fertile age patients with leiomyoma, with three-dimensional doppler sonography, opens new prospects of the search of differential and diagnostic dopplerometric signs of leiomyoma and uterine sarcoma. Use of standardized diagnostic approach should considerably increase the sensibility and specificity of three-dimensional power doppler sonography method in diagnostics of leiomyoma and uterine sarcoma in future.

**Key words:** three-dimensional power Doppler sonography, hemodynamics of the uterine body, uterine leiomyoma, uterine sarcoma, uterine body volume, lumps vascularization degree.

## Особенности гемодинамики тела матки в зависимости от ее объема и степени васкуляризации узлов, исследованных с помощью метода трехмерной доплерографии, у больных лейомиомой

**К.В. Яковенко, Т.И. Тамм, Е.А. Яковенко**

Среди объективных причин внимания к исследованию гемодинамики матки у больных с лейомиомой методом доплерографии являются сведения о том, что степень кровоснабжения матки при этой патологии связана с состоянием ее пролиферативных возможностей. Использование метода трехмерной энергетической доплерографии позволяет отойти от субъективной оценки васкуляризации органов и опухолей, которая наблюдается при использовании двухмерной доплерографии, путем количественного определения интенсивности кровотока сосудистого русла с расчетом объемных индексов васкуляризации тела матки у пациенток с лейомиомой. Для разработки стандартизированного подхода к поиску дифференциально-диагностических доплерометрических признаков лейомиомы и предикторов саркомы матки было проведено данное исследование.

**Цель исследования:** изучение особенностей гемодинамики тела матки в зависимости от ее объема и степени васкуляризации узлов у больных с лейомиомой репродуктивного возраста с помощью метода трехмерной доплерографии.

**Материалы и методы.** Было обследовано 238 женщин в возрасте от 18 до 39 лет (Me=28,5). В основную группу вошли 127 (53,36%) женщин репродуктивного возраста – от 27 до 39 лет (Me=33,0), у которых при ультразвуковом исследовании была диагностирована лейомиома матки. Все они были разделены еще на подгруппы: женщин с лейомиомой малых и больших размеров, а они, в свою очередь, на женщин с лейомиомой матки с умеренной васкуляризацией и наличием единичных цветовых локусов по периферии узлов, исследованных в режиме двухмерного энергетического доплеровского картирования, и женщин с лейомиомой матки со значительной васкуляризацией и наличием большого количества цветовых локусов как по периферии, так и в центре узлов, исследованных в двухмерном режиме энергетического доплеровского картирования. В группу сравнения вошли 111 (46,6%) практически здоровых женщин в возрасте от 18 до 39 лет (Me=28,5), у которых исследование матки позволило разработать новые и усовершенствовать существующие номограммы показателей объемного кровотока (VI, FI, VFI) тела матки и номограммы шейки матки.

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, деленное на 100.

**Результаты.** В репродуктивном возрасте исследуемые показатели трехмерных индексов кровотока, отражающие гемодинамику матки, пораженной лейомиомой, имели зависимость от объема тела матки ( $p < 0,05$ ; ККУ), снижаясь к нижней границе нормативных значений группы сравнения по мере увеличения объема тела матки более 370 см<sup>3</sup> (лейомиома матки больших размеров) при наличии умеренной васкуляризации узлов и приближаясь с некоторым превышением до медианных значений нормы при значительной васкуляризации ( $p < 0,05$ ; КК, КМУ). Поэтому разделительным критерием, что позволяет ориентироваться в динамике исследуемых индексов, взят объем тела матки 370 см<sup>3</sup>.

Характеристики исследуемых показателей лейомиомы матки малых размеров (менее 370 см<sup>3</sup>) зависели от степени васкуляризации узлов: при умеренной степени васкуляризации отличий от нормы практически не наблюдалось, а при значительной васкуляризации очевидным было значительное превышение показателей номограмм группы сравнения (КМУ;  $p < 0,05$ ).

**Заключение.** Полученные закономерности изменений гемодинамики тела матки в зависимости от ее объема и степени васкуляризации узлов, исследованных с помощью метода трехмерной доплерографии, у больных с лейомиомой репродуктивного возраста открывают новые перспективы поиска дифференциально-диагностических доплерометрических признаков лейомиомы и саркомы матки. Использование стандартизированного диагностического подхода должно значительно повысить чувствительность и специфичность методики трехмерной энергетической доплерографии в диагностике лейомиомы и саркомы матки в перспективе.

**Ключевые слова:** трехмерная энергетическая доплерография, гемодинамика тела матки, лейомиома матки, саркома матки, объем тела матки, степень васкуляризации узлов.

Однією з найбільш частих знахідок при ультразвуковому (УЗ) обстеженні жінок є лейоміома матки (ЛМ), гормонально залежна мезенхімальна гладком'язова пухлина міометрія. За даними різних авторів, її частота становить від 20% до 77% [1, 2]. Серед об'єктивних причин уваги до дослідження гемодинаміки матки хворих на ЛМ методом доплерографії є відомості про те, що ступінь кровопостачання матки, ураженої ЛМ, пов'язаний зі станом її проліферативних можливостей [3, 4].

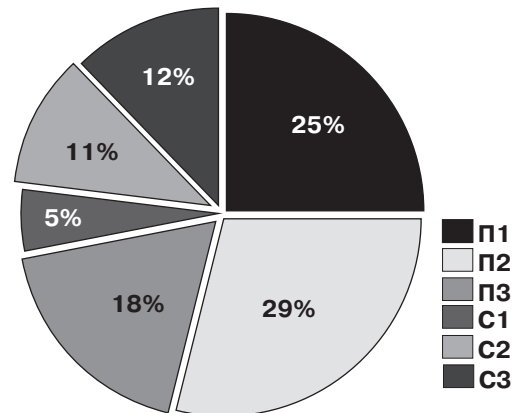
Відомо, що васкуляризація доброякісних пухлин міометрія відбувається за рахунок термінальних гілок маткових артерій, які морфологічно практично не змінені. Кровопостачання злоякісних пухлин міометрія, а саме – саркома матки (СМ), відбувається за рахунок новоутворених судин, переважно капілярного типу, аномальних за формою, хаотично розташованих, які мають дефіцит м'язової тканини і велику кількість артеріовенозних анастомозів [5,6]. Але при проведенні двовимірної доплерографії присутній суб'єктивний фактор. Він полягає у тому, що під час дослідження пограничних пухлин, для яких характерною є неоваскуляризація з ангіополіморфізмом, вимірювання двовимірних кутнезалежних індексів периферійного опору може бути проведено дослідником не у змінених морфологічно судинах, а в тих, що мають нормальну будову. Це призводить до зниження чутливості та специфічності методу встановлення помилкового діагнозу і зменшення онконастороженості у тих випадках, де вона особливо повинна бути.

Використання методу тривимірної енергетичної доплерографії дає можливість відійти від суб'єктивного оцінювання васкуляризації органів і пухлин шляхом кількісного визначення об'єму та інтенсивності кровотоку судинного русла з розрахунками об'ємних індексів васкуляризації [7,8]. На сьогодні недостатньо робіт щодо встановлення відтворюваності розрахунку тривимірних індексів кровотоку та їхніх порогових значень у діагностиці тих чи інших пухлин міометрія. Тому, згідно з рекомендаціями консенсусів міжнародних груп експертів з морфологічного УЗ оцінювання матки Morphological Uterus Sonographic Assessment (MUSA), опублікованих у 2015 році, методика тривимірної доплерографії потребує подальшого вивчення [9, 10].

Було проаналізовано останні дані літератури щодо можливостей оцінювання гемодинаміки матки за допомогою методу тривимірної доплерографії. На нашу думку, основною причиною, що заважає встановленню відтворюваності розрахунку тривимірних індексів кровотоку та визначенню їхніх порогових значень у діагностиці тих чи інших пухлин міометрія, є відсутність стандартизованого підходу щодо проведення досліджень у цьому напрямку. Дані літератури мають вигляд поодиноких суперечливих уривчастих повідомлень.

Так, є дані, що показники тривимірних індексів кровотоку, що відображають гемодинаміку матки, ураженої ЛМ, знижуються у міру збільшення об'єму тіла матки (ТМ) більш ніж 150 см<sup>3</sup> у таких пацієнток, але немає уточнення щодо ступеня васкуляризації вузлів у цих хворих [11, 12]. Існують дані порівняння показників тривимірних індексів в об'ємі усього ТМ хворих на ЛМ з такими в об'ємі окремих підозрілих на СМ вузлів: у простих ЛМ вони були статистично значуще нижче, а в СМ – статистично значуще вище при пороговому значенні індексу VI ЛМ і СМ 7,0% [8].

В окремих роботах опубліковані подібні результати досліджень, але порівнювались значення тривимірних індексів у вузлах ЛМ та незміненому міометрії тієї самої матки [13, 14]. Хоча не зовсім зрозуміло, з точки зору методології проведення дослідження, як визначали тривимірні індекси у незміненому міометрії. Очевидним є відсутність єдиного діагностичного алгоритму, що знижує інтерес до інформативності методу.



Мал. 1. Співвідношення жінок репродуктивного віку групи порівняння (n=111) залежно від фази МЦ, %

Тому, підсумовуючи усе, наведене вище, для розроблення стандартизованого підходу до пошуку диференціально-діагностичних тривимірних доплерометричних ознак, предикторів СМ, яка часто проявляється швидким збільшенням розмірів ТМ, було вирішено провести дане дослідження. Отримані дані мають значно підвищити чутливість та специфічність методики тривимірної енергетичної доплерографії у діагностиці ЛМ і СМ.

**Мета дослідження:** вивчення особливостей гемодинаміки ТМ залежно від її об'єму та ступеня васкуляризації вузлів у хворих з ЛМ репродуктивного віку за допомогою методу тривимірної доплерографії.

## МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Дослідження проводили в 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», Харків, Україна, 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 238 жінок у віці від 18 до 39 років (Me=28,5). Усі пацієнтки, які були включені у дослідження, отримали та підписали інформовану згоду на участь (протокол № 1 від 09.02.2016 р. комітету з біомедичної етики клінічних та експериментальних досліджень ДУ «Інститут медичної радіології ім. С.П. Григор'єва НАМН України»).

До групи порівняння увійшли 111 (46,6%) практично здорових жінок віком від 18 до 39 років (Me=28,5), у яких дослідження матки дозволило розробити нові та удосконалили існуючі номограми показників об'ємного кровотоку (VI, FI, VFI) ТМ і розробити номограми шийки матки [15].

*Критеріями включення до групи порівняння були:*

- відсутність гінекологічних захворювань і оперативних втручань на матці та придатках в анамнезі, нормальні розміри матки при трансвагінальному (ТВ) скануванні;
- відсутність супутньої дифузної та вогнищевої патології міометрія (лейоміома матки, аденоміоз);
- відсутність об'ємних утворень яєчників, які можливо візуалізувати при ТВ-скануванні у 2D-режимі (кісти, кістости);
- відсутність онкозахворювань будь-якої локалізації;
- відсутність загострення хронічної екстрагенітальної патології;
- наявність овуляторного оваріально-менструального циклу (МЦ) тривалістю 28±2 доби.

Жінки групи порівняння, у свою чергу, були розподілені на групи залежно від фази МЦ. Ранньою проліферативною фазою вважали 5–7-й день МЦ (П<sub>1</sub>), кількість обстежених



жінок у цій фазі становила 28 (25±3,1%). Середньою проліферативною фазою вважали 8–9-й день МЦ ( $P_2$ ), кількість обстежених жінок у цій фазі – 32 (29±3,1%). Пізньою проліферативною фазою вважали 11–14-й день МЦ ( $P_3$ ), кількість обстежених жінок – 20 (18±2,7%). Ранньою секреторною фазою вважали 15–18-й день МЦ ( $C_1$ ), кількість обстежених жінок у цій фазі становила 6 (5±1,5%). Середньою секреторною фазою МЦ вважали 19–23-й день МЦ ( $C_2$ ), кількість обстежених жінок у цій фазі – 12 (11±2,0%). Пізньою секреторною фазою МЦ вважали 24–27-й день МЦ ( $C_3$ ), кількість обстежених жінок у цій фазі – 13 (12±2,2%) (мал. 1).

До основної групи увійшли 127 (53,36%) жінок репродуктивного віку – від 27 до 39 років ( $Me=33,0$ ), у яких під час УЗ-дослідження була діагнована ЛМ. Усі вони були розподілені на підгрупи: жінок з ЛМ малих і великих розмірів, а вони, у свою чергу, на жінок з ЛМ з помірною васкуляризацією та наявністю поодиноких колірних локусів по периферії вузлів, досліджених у режимі двовимірного енергетичного доплерівського картування (ЕДК), і жінок з ЛМ зі значною васкуляризацією та наявністю великої кількості колірних локусів як по периферії, так і в центрі вузлів, досліджених у двовимірному режимі ЕДК.

У якості критерію лейоміом малих і великих розмірів використовували об'єм тіла матки 370 см<sup>3</sup> (12 тиж). Вибір розділового значення зумовлений максимальним об'ємом ТМ, зареєстрованим у групі обстежених жінок з аденоміозом. Обрана стратегія дозволила провести зіставлення досліджуваних показників у матках з ЛМ і аденоміозом, а також вивчити зміни досліджуваних показників при збільшенні об'єму матки при лейоміомах великих розмірів [16]. Малими ЛМ вважали об'єм ТМ < 370 см<sup>3</sup>, великими ЛМ вважали об'єм ТМ > 370 см<sup>3</sup>.

У жінок основної групи ЛМ малих розмірів були виявлені у 93 (73,2±3,9%) пацієнток, з них з помірною васкуляризацією вузлів – 29 (31,1±4,8%), зі значною – 64 (68,8±4,9%).

У жінок основної групи ЛМ великих розмірів були виявлені у 34 (26,8±3,9%) пацієнток, з них з помірною васкуляризацією – 16 (47,0±8,6%), зі значною – 18 (52,0±8,6%).

Тривалість МЦ становила у середньому 28±2 доби. Пацієнтки основної групи, у свою чергу, були розподілені на групи залежно від фази МЦ.

Кількість обстежених жінок у фазі МЦ  $P_1$  становила 25 (19,7%). З них з ЛМ малих розмірів з помірною васкуляризацією (ЛММР з ПВ) – 7 (28,0±8,8%) і з ЛМ малих розмірів зі значною васкуляризацією (ЛММР зі ЗВ) – 10 (40,0±10,0%), з ЛМ великих розмірів з помірною васкуляризацією (ЛМВР з ПВ) – 3 (12,0±6,8%) і з ЛМ великих розмірів зі значною васкуляризацією (ЛМВР зі ЗВ) – 5 (20,0±8,3%).

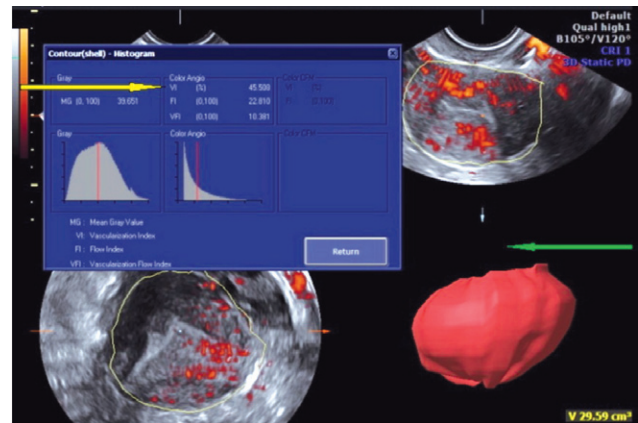
Кількість обстежених жінок у фазі МЦ  $P_2$  становила 18 (14,2%). З них з ЛММР з ПВ – 4 (22,2±9,4%) і з ЛММР зі ЗВ – 7 (38,9±11,3%), з ЛМВР з ПВ – 3 (16,7±8,4%) і з ЛМВР зі ЗВ – 4 (22,2±9,4%).

Кількість обстежених жінок у фазі МЦ  $P_3$  становила 21 (16,5%). З них з ЛММР з ПВ – 9 (42,9±10,8%) і з ЛММР зі ЗВ – 7 (33,3±10,3%), з ЛМВР зі ЗВ – 5 (23,8±9,3%). Хворих з ЛМ великих розмірів з помірною васкуляризацією у даній фазі у дослідженні не було.

Кількість обстежених жінок у фазі МЦ  $C_1$  становила 29 (22,8%). З них з ЛММР з ПВ – 3 (10,3±5,7%) і з ЛММР зі ЗВ – 2 (6,9±4,7%), з ЛМВР з ПВ – 2 (6,9±4,7%) і з ЛМВР зі ЗВ – 3 (10,3±5,67%).

Кількість обстежених жінок у фазі МЦ  $C_2$  становила 21 (16,5%). З них з ЛММР з ПВ – 4 (19,0±8,6%) і з ЛММР зі ЗВ – 12 (57,1±10,8%), з ЛМВР з ПВ – 1 (4,8±4,7%) і з ЛМВР зі ЗВ – 4 (19,0±8,6%).

Кількість обстежених жінок у фазі МЦ  $C_3$  становила 13 (10,2%). З них з ЛММР з ПВ – 3 (23,1±11,7%) і з ЛММР зі ЗВ – 4 (30,8±12,8%), з ЛМВР з ПВ – 4 (30,8±12,8%) і з ЛМВР зі ЗВ – 5 (38,5±13,5%).



**Мал. 2. Тривимірна реконструкція матки з використанням функції енергетичного картування і опції VOCAL (зелена стрілка) з обчисленням VI, FI, VFI (жовта стрілка)**

УЗ-дослідження (дво- та тривимірна ехографія, доплерометрія) були проведені на УЗ-апараті експертного класу з об'ємним скануванням VOLUSON E8 Expert General Electric Healthcare у комплекті мультисекторних трансабдомінального конвексного 4D-датчика RAB6 D і TB 4D-датчика RIC 5–9D за загальноприйнятою методикою обстеження органів малого таза жінок згідно з рекомендацією міжнародних консенсусів груп експертів MUSA [9, 10].

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), який демонструє медіану яскравості колірних вокселів, що залежить від швидкості кровотоку у заданому тривимірному об'ємі, і васкуляризаційно-потоківому індексу (VFI), який є показником перфузії органу і добуток індексу васкуляризації та індексу потоку, поділений на 100.

Для коректного отримання перерахованих індексів глибини сканування підбирали таким чином, щоб досліджуваний об'єкт (ТМ) займав весь екран за допомогою функції збільшення (ZOOM). Кольорове вікно розташовували на тіло матки – від ділянки внутрішнього вічка до дна, захоплюючи серозну оболонку передньої і задньої стінок.

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 мінімальні значення, що 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-шуми), а для підвищення колірної роздільності використовували низьку частоту покадрової розгортки зображення і максимальну щільність ліній. Кут побудови тривимірного об'єкта становив 120 ° з кроком обертання 9–15 °. Потім автоматично розраховували індекси VI, FI і VFI під час побудови гістограм (мал. 2).

Статистичне оброблення даних проводили за допомогою програми Statistica Basic Academic 13 for Windows

Таблиця 1

Значення показників VI, FI, VFI TM жінок з ЛММР з ПВ репродуктивного віку залежно від фаз МЦ

Фаза	Показник, медіана [LQ; UQ]		
	VI TM	FI TM	VFI TM
П <sub>1</sub>	9,69 [4,88; 9,73]	18,91 [18,45; 18,92]	0,92 [0,89; 0,93]
П <sub>2</sub>	9,73 [4,91; 9,78]	18,95 [18,49; 18,99]	0,95 [0,91; 0,97]
П <sub>3</sub>	11,05 [10,30; 12,01]	22,30 [21,89; 22,57]	2,93 [2,81; 3,26]
С <sub>1</sub>	30,21 [29,12; 31,12]	24,66 [21,58; 27,68]	6,67 [5,99; 6,87]
С <sub>2</sub>	60,17 [58,73; 61,35]	24,76 [24,56; 25,35]	10,43 [9,48; 10,94]
С <sub>3</sub>	24,54 [23,91; 24,91]	21,16 [20,87; 21,99]	6,26 [5,99; 6,98]

Примітка.  $p_{\text{п,с2}} < 0,05$  для VI, FI, VFI (критерій Манна–Уїтні).

Таблиця 2

Значення показників VI, FI, VFI TM жінок з ЛММР зі ЗВ репродуктивного віку залежно від фаз МЦ

Фаза	Показник, медіана [LQ; UQ]		
	VI TM	FI TM	VFI TM
П <sub>1</sub>	9,73 [8,91; 11,0]	20,49 [19,98; 21,01]	2,21 [1,99; 2,35]
П <sub>2</sub>	9,77 [8,95; 11,04]	20,53 [20,02; 21,05]	2,24 [2,02; 2,39]
П <sub>3</sub>	14,27 [13,30; 16,77]	23,06 [22,03; 23,82]	4,44 [4,05; 4,76]
С <sub>1</sub>	44,14 [43,18; 46,47]	28,09 [27,78; 29,23]	8,99 [8,89; 9,45]
С <sub>2</sub>	80,05 [79,05; 87,70]	25,98 [25,47; 26,12]	16,20 [9,77; 16,60]
С <sub>3</sub>	63,20 [59,63; 66,96]	24,00 [22,69; 24,27]	15,04 [14,26; 15,46]

Примітка.  $p_{\text{п,с2}} < 0,05$  для VI, FI, VFI (критерій Манна–Уїтні).

Таблиця 3

Значення показників VI, FI, VFI TM жінок з ЛМВР з ПВ репродуктивного віку залежно від фаз МЦ

Фаза	Показник, медіана [LQ; UQ]		
	VI TM	FI TM	VFI TM
П <sub>1</sub>	3,21 [2,99; 3,45]	18,99 [17,47; 19,21]	0,68 [0,67; 0,77]
П <sub>2</sub>	3,26 [3,04; 3,48]	19,02 [17,51; 19,24]	0,71 [0,71; 0,71]
П <sub>3</sub>	3,35 [3,09; 3,50]	20,05 [18,02; 20,48]	2,35 [2,22; 3,01]
С <sub>1</sub>	20,12 [19,23; 23,29]	20,43 [20,31; 22,45]	2,50 [2,30; 3,15]
С <sub>2</sub>	26,48 [26,48; 26,48]	26,01 [26,01; 26,01]	2,38 [2,25; 3,05]
С <sub>3</sub>	14,68 [14,19; 15,18]	14,90 [14,70; 15,10]	0,66 [0,66; 0,67]

Примітка.  $p_{\text{п,с2}} < 0,05$  для VI, FI, VFI (критерій Манна–Уїтні).

Таблиця 4

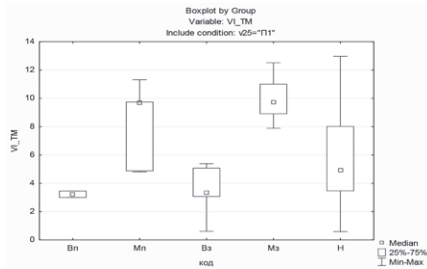
Значення показників VI, FI, VFI TM жінок з ЛМВР зі ЗВ репродуктивного віку залежно від фаз МЦ

Фаза	Показник, медіана [LQ; UQ]		
	VI TM	FI TM	VFI TM
П <sub>1</sub>	3,34 [3,06; 5,06]	19,28 [18,12; 19,34]	0,89 [0,86; 0,96]
П <sub>2</sub>	3,39 [3,11; 5,09]	19,31 [18,16; 19,39]	0,01 [0,98; 1,13]
П <sub>3</sub>	-	-	-
С <sub>1</sub>	11,56 [10,06; 12,01]	23,82 [23,08; 24,18]	0,93 [0,90; 0,99]
С <sub>2</sub>	59,84 [54,63; 60,57]	26,74 [25,35; 27,00]	5,99 [5,49; 6,49]
С <sub>3</sub>	21,14 [20,15; 22,13]	20,64 [20,14; 21,15]	5,01 [5,01; 5,02]

Примітка.  $p_{\text{п,с2}} < 0,05$  для VI, FI, VFI (критерій Манна–Уїтні).

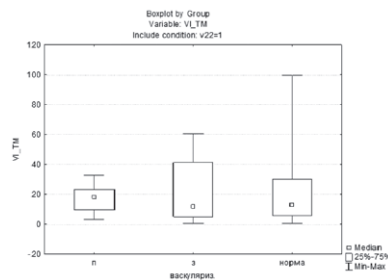
EnLicense Number: 139–956–866. Використовували методи непараметричної статистики. Кількісні показники демонстрували у вигляді медіан (Me), інтерквартильних розмахів (LQ – нижній квартиль, UQ – верхній квартиль). Для якісних показників зазначали абсолютне число і відносну величину у відсотках (%).

Для перевірки збігу розподілу кількісних показників з нормальним користувалися критерієм згоди Колмогорова–Смирнова. Оскільки закон розподілення досліджуваних числових показників відрізнявся від нормального, статистичну значущість перевіряли за допомогою U-критерію Манна–Уїтні (КМУ) та критерію Краскела–Уолліса (ККУ).



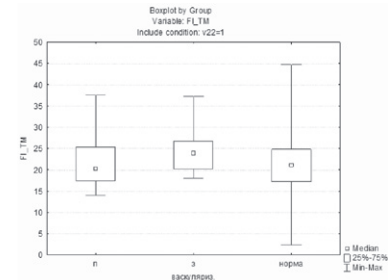
**Мал. 3. Залежність показників VI TM з лейоміомою у жінок репродуктивного віку від об'єму TM і ступеня васкуляризації вузлів у фазі П<sub>1</sub> МЦ**

(Н – норма; Вп – велика ЛМ з помірною васкуляризацією; Мп – мала ЛМ з помірною васкуляризацією; Вз – велика ЛМ зі значною васкуляризацією; Мз – мала ЛМ зі значною васкуляризацією)

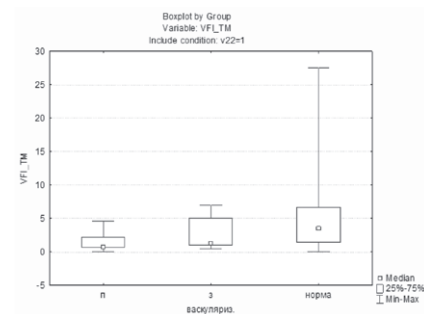


**Мал. 4. Залежність показників VI TM з лейоміомою великих розмірів у жінок репродуктивного віку від ступеня васкуляризації вузлів**

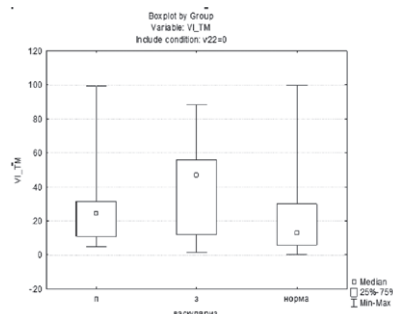
(п – помірна васкуляризація, з – значна васкуляризація)



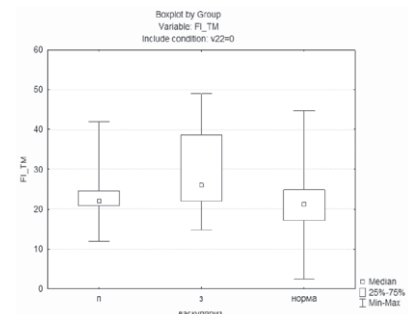
**Мал. 5. Залежність показників FI TM з лейоміомою великих розмірів у жінок репродуктивного віку від ступеня васкуляризації вузлів**



**Мал. 6. Залежність показників VFI TM з лейоміомою великих розмірів у жінок репродуктивного віку від ступеня васкуляризації вузлів**



**Мал. 7. Залежність показників VI TM з лейоміомою малих розмірів у жінок репродуктивного віку від ступеня васкуляризації вузлів**



**Мал. 8. Залежність показників FI TM з лейоміомою малих розмірів у жінок репродуктивного віку від ступеня васкуляризації вузлів**

## РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

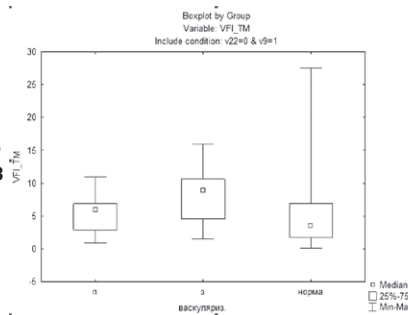
З метою визначення перфузії TM у хворих з ЛМ великих і малих розмірів, як з помірною, так і зі значною васкуляризацією, було проведено вивчення динаміки значень показників VI, FI і VFI TM в основній групі залежно від фаз МЦ у жінок репродуктивного віку (табл. 1–4) з подальшим порівнянням з динамікою тривимірних індексів кровотоку групи контролю [15].

Аналіз особливостей гемодинаміки TM хворих на ЛМ у різні фази МЦ залежно від її об'єму та ступеня васкуляризації вузлів засвідчив, що досліджувані показники тривимірних індексів кровотоку, що відображають гемодинаміку матки, ураженої лейоміомою, мали статистично значущу залежність від об'єму тіла матки ( $p < 0,05$ ; ККУ), знижуючись у міру його збільшення. Така залежність показника VI представлена на прикладі групи пацієнтів у фазі П<sub>1</sub> МЦ (мал. 3).

Це свідчить про зниження васкуляризації матки з ЛМ, що досягає великих розмірів. Отримані дані у цілому узгоджуються з думкою попередніх дослідників [11, 12], відрізняючись розмірами порогового об'єму TM, за якого відзначено достовірне зниження досліджуваних показників. У даних дослідженнях він становив 370 см<sup>3</sup>. У результатах попередніх дослідників було відзначено зменшення показника VI більш ніж у 4 рази (2,3 і 9,7% відповідно), а VFI нижче більш ніж у 3 рази (0,9 і 3,3 відповідно) при об'ємі матки більше ніж 150 см<sup>3</sup> порівняно з об'ємом 75 см<sup>3</sup> [11].

В отриманих попередніми дослідниками результатах не знайдено відображення закономірності відмінностей тривимірних індексів кровотоку TM з ЛМ від номограм групи порівняння залежно від об'єму та ступеня васкуляризації ЛМ.

**Мал. 9. Залежність показників VFI TM з лейоміомою малих розмірів у жінок репродуктивного віку від ступеня васкуляризації**



У даних дослідженнях для ЛМ великого розміру закономірності динаміки тривимірних індексів васкуляризації TM мали наступний характер: при помірній васкуляризації вузлів вони відповідали нижній межі норми – 5 регс номограм групи порівняння з урахуванням фази МЦ, в якій проводили дослідження. При значній васкуляризації вузлів вони наближалися з деяким перевищенням до медіанного значення норми (50 регс номограм) (мал. 4).

Як видно з мал. 4, показники VI TM з ЛМ великих розмірів з помірною (п) васкуляризацією займають нішу нижніх значень норми, не перевищуючи величин 35%, у той час як для показника у нормі максимальне значення досягає 99,7%. При значному (з) ступені васкуляризації верхня межа значень показника VI TM становила 61,3% (ККУ;  $p < 0,05$ ).

Аналізуючи динаміку показника FI TM з ЛМ великих розмірів (мал. 5), встановлено, що медіальне значення даного



індексу при помірному ступені васкуляризації становило 21, при нормі – 23,4, піднімаючись до рівня 24,01 у разі значного ступеня васкуляризації (ККУ;  $p < 0,05$ ).

Під час вивчення змін показника VFI ТМ з ЛМ великих розмірів (мал. 6) встановлено, що у нормі VFI ТМ доходить до межі 24,59, а при помірному ступені васкуляризації ЛМ великих розмірів збігається з нижнім інтервалом норми, не перевищуючи при цьому значень 4,63; у разі значної васкуляризації ЛМ великих розмірів значення показника доходить до 7,34 (ККУ;  $p < 0,05$ ).

Характеристики досліджуваних показників ЛМ малих розмірів мали інший характер і також залежали від ступеня васкуляризації вузлів: при помірному ступені васкуляризації відмінностей від норми практично не спостерігалось, а при значній васкуляризації очевидним було значне перевищення показників номограм групи порівняння (КМУ;  $p < 0,05$ ).

Дійсно, як випливає з мал. 7, для ЛМ малого розміру показник VI ТМ при помірному ступені васкуляризації становить (медіальна тенденція) 25,71%, при значному ступені васкуляризації піднімається до рівня 50,67%, у той час як показник норми становить 10,15% (ККУ;  $p < 0,05$ ).

Показники FI ТМ для ЛМ малого розміру при помірному ступені васкуляризації (мал. 8) у даних спостереженнях становили (медіальна тенденція) 21,72, суттєво не відрізняючись від норми – 20,13 (КМУ;  $p > 0,05$ ), а у разі значного ступеня васкуляризації піднімалися до рівня 25,63 (КМУ;  $p < 0,05$ ).

Як випливає з мал. 9, для ЛМ малого розміру показник VFI ТМ при помірному ступені васкуляризації становить (медіальна тенденція) 6,81%, при значному ступені васкуляризації піднімається до рівня 9,13%, у той час як показник норми становить 4,12 % (ККУ;  $p < 0,01$ ).

Аналізуючи дані, що наведені у табл. 1 і 2 і що представлені на мал. 7–9, бачимо, що для всіх фаз МЦ малі ЛМ зі значною васкуляризацією характеризуються значеннями VI, FI, VFI, які перевищують норму. Причому переважна більшість відмінностей має статистично значущий характер. За відсутності статистичної значущості відмінності від норми мають характер явно вираженої тенденції. Це можна продемонструвати на прикладі малих ЛМ зі значною васкуляризацією: показник FI ТМ у фазі П, представлений набором 20,49 (19,98; 21,01) – медіана (LQ; UQ), у той час як значення норми представлені набором 19,19 (17,89; 22,35). Згідно з КМУ,  $p = 0,296$ , тобто відхилення від норми не виявлено, однак простежується явна тенденція до збільшення показника, що має «проявитися» при збільшенні обсягу вибірки. При ЛМ малих розмірів з помірною васкуляризацією показники об'ємних індексів кровотоку достовірно не мають відмінностей від номограм групи контролю.

Згідно з результатами, отриманими попередніми дослідниками, показники FI не мали статистично значущих залежностей від розмірів матки з ЛМ і відсутня інформація про динаміку цього індексу залежно від ступеня васкуляризації матки з лейоміомою малих і великих розмірів [10, 11]. Наші результати щодо динаміки індексу FI ТМ у хворих з ЛМ відрізняються. У даних дослідженнях при великих роз-

мірах ТМ з ЛМ (див. мал. 5) медіальне значення цього індексу при помірному ступені васкуляризації становило 21, при нормі – 23,4, піднімаючись до рівня 24,01 у разі значного ступеня васкуляризації (ККУ;  $p < 0,05$ ). Показники FI ТМ для ЛМ малого розміру при помірному ступені васкуляризації (див. мал. 8) становили (медіальна тенденція) 21,72, статистично суттєво не відрізняючись від норми – 20,13 ( $p > 0,05$ ; КМУ), а при значному ступені васкуляризації піднімалися до рівня 25,63 (КМУ;  $p < 0,05$ ).

## ВИСНОВКИ

1. У репродуктивному віці у хворих з лейоміомою матки незалежно від розмірів і ступеня васкуляризації зберігаються закономірності змін VI, FI і VFI, пов'язані з фазами менструального циклу, характерні для здорових жінок групи порівняння: мінімальні значення індексів VI ТМ, FI ТМ і VFI ТМ з ЛМ були зареєстровані у ранню проліферативну фазу (P<sub>1</sub>), достовірно підвищуючись до середньої фази секретії (C<sub>2</sub>), що збігається з періодом дозрівання жовтого тіла, і знижуючись до пізньої фази секретії (C<sub>3</sub>) ( $p < 0,05$ ; ККУ).

2. У репродуктивному віці, незважаючи на збереження загальної тенденції змін досліджуваних індексів перфузії ТМ з ЛМ, подібних для номограм, є статистично значущі відмінності у цифрових показниках, які залежать від об'єму тіла матки і ступеня васкуляризації ЛМ.

3. У репродуктивному віці досліджувані показники тривимірних індексів кровотоку, що відображають гемодинаміку матки, ураженої лейоміомою, залежали від об'єму тіла матки ( $p < 0,05$ ; ККУ), знижуючись до нижньої межі нормативних значень у міру збільшення об'єму ТМ понад 370 см<sup>3</sup> (ЛМ великих розмірів) за наявності помірної васкуляризації вузлів і наближаючись з деяким перевищенням до медіанних значень норми при значній васкуляризації ( $p < 0,05$ ; ККУ, КМУ). Тому розділовим критерієм, що дозволяє орієнтуватися у динаміці досліджуваних індексів, вважаємо об'єм тіла матки 370 см<sup>3</sup>.

4. У репродуктивному віці досліджувані показники тривимірних індексів кровотоку, що відображають гемодинаміку матки, ураженої лейоміомою невеликих розмірів (об'єм ТМ менше 370 см<sup>3</sup>), при значній васкуляризації вузлів характеризувалися значеннями VI, FI, VFI, що перевищують норму на статистично значущому рівні ( $p < 0,05$ ; КМУ), а при ЛМ малих розмірів з помірною васкуляризацією показники об'ємних індексів кровотоку не мали статистично значущих відмінностей від номограм групи контролю ( $p > 0,05$ ; КМУ).

Отримані закономірності змін гемодинаміки тіла матки залежно від її об'єму та ступеня васкуляризації вузлів, які досліджували за допомогою методу тривимірної доплерографії, у хворих з лейоміомою репродуктивного віку відкривають нові перспективи пошуку диференціально-діагностичних тривимірних доплерометричних ознак лейоміоми і саркоми матки. Використання стандартизованого діагностичного підходу має значно підвищити чутливість та специфічність методики тривимірної енергетичної доплерографії у діагностиці лейоміоми і саркоми матки у перспективі.

## 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

1. Alcázar J.L. Three-dimensional ultrasound in gynecological clinical practice / J.L. Alcázar, M. Aubá, B. Olartecoechea // Reports in Medical Imaging. – 2012. – N 5. – P. 1–13.
2. Baird D.D. A Prospective, Ultrasound-Based Study to Evaluate Risk Factors for Uterine Fibroid Incidence and Growth: Methods and Results of Recruitment / D.D. Baird, Q.E. Harmon, K. Upson [et al.] // J WomensHealth (Larchmt). – 2015. – N 24. – P. 907–915.
3. Ong C.L. The current status of three-dimensional ultrasonography in gynaecology / C. L.Ong // Ultrasonography. – 2016. – N 35 (1). – P. 13–24. doi: 10.14366/usg.15043.
4. 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.
5. Запорожченко М.Б. Состояние региональной гемодинамики в сосудах матки у женщин репродуктивного возраста с лейомиомой матки / М.Б. Запорожченко // ArtaMedica. – 2015. – № 1 (54). – С. 41–44.
6. 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.
7. 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.
8. Миома матки: диагностика, лечение, реабилитация: клин. рек. по ведению больных / под ред. Л.В. Адамян; Науч. центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. В.И. Кулакова. – М., 2015. – 100 с.
9. Озерская И.А. Изменения гемодинамики матки, пораженной миомой, у женщин репродуктивного и перименопаузального возраста / И.А. Озерская, А.А. Девицкий // Медицинская визуализация. – 2014. – № 1. – С. 70–80.
10. Озерская И.А. Ультразвуковая дифференциальная диагностика узлов миометрия в зависимости от гистологического строения опухоли / И.А. Озерская, А.А. Девицкий // Медицинская визуализация. – 2014. – № 2. – С. 110–121.
11. Олійник Н. С. Персоніфіковані підходи до лікування лейоміоми матки / Н.С. Олійник, Н.С. Луценко // Запор. мед. журн. – 2018. – Т. 20, № 6. – С. 793–799.
12. Особливості матково-яєчникового кровотоку при лейоміомі матки / А.М. Громова, О.Л. Громова, К.В. Тарасенко [та ін.] // Збірник наукових праць асоціації акушерів-гінекологів України. – 2017. – Вип. 2 (40). – С. 101–104.
13. Чекалова М.А. Возможности эхографии в диагностике эндометриальной стромальной саркомы матки / М.А. Чекалова, И.К. Мнацканян, Л.К. Мнацканян // Ультразвуковая и функциональная диагностика. – 2016. – № 6. – С. 40–51.
14. Шаповалов А.Г. Ультразвуковые показатели внутриопухолевого кровотока в миоматозных узлах и их взаимосвязь с гистологическим строением опухоли у женщин репродуктивного возраста/ А.Г. Шаповалов, А.А. Железная, О.Г. Белоусов // Медико-социальные проблемы семьи. – 2017. – Т. 22, № 2. – С. 61–66.
15. Яковенко К.В. Изучение гемодинамики матки методом трехмерной энергетической доплерографии у больных аденомиозом / К.В. Яковенко, Т.И. Тамм, Е.А. Яковенко // Georgian Medical News. – 2018. – № 12. – С. 21–28.
16. 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: MedicalScience. – 2018. – № 7 (27). – С. 46–55. doi: 10.15587/2519-4798.2018.148475.

Статья поступила в редакцию 31.10.2019

# Предикторы циторедукции: лапароскопическая диагностика для выбора тактики лечения у пациенток с распространенными формами серозного рака яичников

**В.С. Свинцицкий, А.С. Рекута**

Национальный институт рака, г. Киев

Рак яичников (РЯ) занимает первое место в структуре смертности среди онкогинекологических заболеваний по всему миру. Комбинированный подход в лечении распространенных форм серозного РЯ (СРЯ) (III–IV стадии по FIGO) – сочетание хирургического и химиотерапевтического методов – мировой стандарт. На сегодня использование оперативного вмешательства на начальном этапе (первичная циторедукция) является преимущественным и улучшает отдаленные результаты лечения у пациенток, в сравнении с теми, кому лечение начато с курсов неоадъювантной химиотерапии. Однако лишь объем остаточной опухоли является наиболее важным фактором прогноза у пациенток с СРЯ, поэтому полнота выполнения циторедуктивной операции – это краеугольный камень в их лечении.

Макроскопическое отсутствие остаточной опухоли – полная циторедукция – является «золотым стандартом» в хирургическом лечении РЯ. Сегодня не существует эффективных методик, которые позволили бы спрогнозировать полноту выполнения циторедукции и, таким образом, выделить группу пациенток, которым будет показана неоадъювантная химиотерапия с последующей интервальной циторедукцией, и пациенток, которые извлекут наибольшую пользу от выполнения первичной циторедукции.

Диагностическая лапароскопия для оценки распространенности процесса и прогнозирования объема циторедукции впервые была использована в 1998 году. До сегодня проведено лишь 1 рандомизированное исследование (Нидерланды, 2016) с участием 201 пациентки с СРЯ для определения эффективности диагностической лапароскопии в качестве предиктора циторедукции. Остальные исследования были нерандомизированными про- и ретроспективными. Обзор литературы, приведенный в статье, позволяет ознакомиться с данными исследованиями и их результатами. Использование лапароскопии в качестве предиктора циторедукции в комбинации с лучевыми методами диагностики позволяет индивидуализировать подходы в лечении пациенток с распространенными формами СРЯ и, таким образом, улучшить отдаленные результаты.

**Ключевые слова:** серозный рак яичников, диагностическая лапароскопия, циторедуктивные хирургические вмешательства.

## Predictive factors of cytoreduction: laparoscopy diagnostic as treatment of choice in patients with advanced forms of serous ovarian cancer

**V. Svintsitskiy, A. Rekuta**

Ovarian cancer (OC) holds the first place in a structure of mortality among oncogynecology diseases all over the world. Complex approach in treatment of advanced forms of serous ovarian cancer (SOC) (stages III-IV by FIGO) – suggests a combination of surgery and chemotherapy methods – as the world standard. Nowadays, use of operative intervention at the preliminary stage of treatment (primary cytoreduction) is regarded as preferred and contributes to remote therapy results in women, if compared to those patients whose treatment started with the courses of neoadjuvant chemotherapy. Nevertheless, just volume of residual tumor belongs to the most important predictive factors in patients with SOC, therefore, depth of cytoreductive surgery completion is considered to be a mainstay in treatment of such women.

Macroscopic absence of residual tumor – its full cytoreduction is referred to as the «gold standard» in surgery treatment of OC. At present, there are no efficient methods which would allow to predict a full extent of cytoreduction and, as a result, to identify the group of patients with justified neoadjuvant chemotherapy and the next cytoreduction in intervals, as well as women who will benefit from performing primary cytoreduction.

Diagnostic laparoscopy for assessment of tumor process spreading and predicting the volume of cytoreduction was first time conducted in 1998. Until presently, only 1 randomized study (the Netherlands, 2016) had been carried out with participation of 201 women to evaluate effectiveness of diagnostic laparoscopy as a predictive factor of cytoreduction. The other studies were conducted as non-randomized pro- and retrospective. Review of literature proposed in the article allows introducing the data and all results of such studies. Use of laparoscopy as the predictor of cytoreduction in combination with radiology diagnostic methods allows making much personalized approaches in therapy of women with advanced forms of SOC and therefore, will contribute to better remote results of treatment.

**Key words:** serous ovarian cancer, diagnostic laparoscopy, cytoreductive surgery.

## Предиктори циторедукції: лапароскопічна діагностика для вибору тактики лікування у пацієнток з поширеними формами серозного раку яєчників

**В.С. Свінцицький, А.С. Рекута**

Рак яєчників (РЯ) посідає перше місце у структурі смертності серед онкогінекологічних захворювань по всьому світу. Комбінований підхід у лікуванні поширених форм серозного РЯ (СРЯ) (III–IV стадії за FIGO) – поєднання хірургічного та хіміотерапевтичного методів – світовий стандарт. На сьогодні використання хірургічного методу на першому етапі (первинна циторедукція) є переважним та покращує віддалені результати лікування у пацієнток, порівняно з тими, яким лікування розпочато курсами неоад'ювантної хіміотерапії. Однак лише об'єм залишкової пухлини є найбільш важливим прогностичним фактором у пацієнток з СРЯ, тому повнота виконання циторедуктивної операції – це «наріжний камінь» в їхньому лікуванні.

Макроскопічна відсутність залишкової пухлини – повна циторедукція – є «золотим стандартом» у хірургічному лікуванні РЯ. Сьогодні не існує ефективних методик, які дозволили б здійснити прогноз щодо повноти виконання циторедукції та виділити групу пацієнток, яким буде призначена неоад'ювантна хіміотерапія з подальшою інтервальною циторедукцією, та пацієнток, які отримають більшу користь від виконання первинної циторедукції.



Диагностична лапароскопія для оцінювання поширеності пухлинного процесу вперше описана у 1998 році. До сьогодні проведено лише 1 рандомізоване дослідження (Нідерланди, 2016) для визначення ефективності діагностичної лапароскопії у якості предиктора циторедукції, у якому взяли участь 201 пацієнтка з СРЯ. Інші дослідження були нерандомізованими про- та ретроспективними. Огляд літератури, наведений у статті, дозволяє ознайомитись з даними дослідженнями та їхніми результатами. Використання лапароскопії у якості предиктора циторедукції у комбінації з променевими методами діагностики дозволяє індивідуалізувати підходи у лікуванні пацієнток з поширеними формами СРЯ і, отже, покращити віддалені результати.

**Ключові слова:** серозний рак яєчників, діагностична лапароскопія, циторедуктивні хірургічні втручання.

Рак яєчників (РЯ) занимает первое место в структуре смертности среди онкогинекологических заболеваний по всему миру. По статистике Всемирной организации здравоохранения, в мире за 2018 год было выявлено 300 тыс. новых случаев РЯ (в 2012 году диагностировано 239 тыс.) [1]. По данным Национального канцер-реестра Украины, РЯ занимает 7-е место в структуре заболеваемости и 5-е место – в структуре смертности среди женского населения [2]. В 70–80% случаев РЯ манифестирует на III–IV стадии заболевания, при этом 5-летняя выживаемость составляет 30–50%. На долю серозного РЯ (СРЯ) приходится до 80% среди всех гистологических форм.

Комбинированный подход в лечении распространенных форм СРЯ (III–IV ст. по FIGO) – сочетание хирургического и химиотерапевтического методов – мировой стандарт. При этом химиотерапия с использованием препаратов платины и таксанов может быть использована в неоадьювантном и адьювантном режимах [3]. В рандомизированных исследованиях было показано, что объем остаточной опухоли – это наиболее важный фактор прогноза у пациенток с СРЯ, поэтому полнота выполнения циторедуктивной операции является краеугольным камнем в лечении СРЯ [4, 5].

В зависимости от объема остаточной опухоли циторедуктивные операции (ЦРО) разделяют на полные – макроскопически полное отсутствие опухоли, оптимальные – остаточная опухоль менее 1 см и неоптимальные – остаточная опухоль более 1 см [6]. Первичная полная циторедукция с последующим применением адьювантной химиотерапии препаратами группы таксанов и платины показывает наилучшие результаты с медианой выживаемости до 80 мес. В то же время неоптимальная циторедукция (остаточная опухоль больше 1 см) не имеет преимуществ перед неоадьювантной химиотерапией, но ухудшает качество жизни пациента [7]. По данным разных онкологических центров, количество выполненных полных циторедукций составляет от 40 до 90% и во многих случаях зависит от опыта центра в выполнении циторедуктивных вмешательств, степени подготовки хирургов, наличия мультидисциплинарной команды [8].

На сегодняшний день не существует универсальных рекомендаций, которые позволили бы спрогнозировать полноту выполнения циторедукции и, таким образом, выделить группу пациенток, которым будет показана неоадьювантная химиотерапия с последующей интервальной циторедукцией, и пациенток, которые извлекут наибольшую пользу от выполнения первичной циторедуктивной операции.

Были изучены возможности использования уровня Са 125 в качестве предиктора циторедукции, но исследования не показали положительных результатов [9, 10]. В ретроспективном исследовании D.S. Chi изучали показатели Са 125 277 пациенток с распространенным РЯ, первичной перитонеальной карциномой и раком маточных труб. Проводили корреляционный анализ между предоперационными показателями Са 125 и полнотой выполнения хирургического вмешательства. Из 112 (40%) пациенток с уровнем Са 125 ниже 500 ЕД/мл оптимальная циторедукция достигнута в 93 (83%) случаях. У 147 пациенток значения Са 125 до операции превышали 500 ЕД/мл; в этой группе оптимальная ци-

торедукция выполнена в 113 (77%) случаях. Таким образом, было продемонстрировано отсутствие связи между уровнем Са 125 и полнотой выполнения циторедукции.

В 2000 году R.E. Bristow опубликовал статью, где предложил использовать предиктивную модель, в которой, основываясь на данных компьютерной томографии (канцероматоз брюшины, поражение лимфатических узлов выше бифуркации почечных сосудов, поражение селезенки, малого сальника и т.д.), он с высокой точностью определял группу пациенток с распространенными формами СРЯ, у которых хирургическое лечение будет не оптимальным: специфичность метода – 85%, чувствительность – 100% [11]. Недостатком данной модели на сегодня есть то, что хирургия рака яєчника вышла за рамки онкогинекологии и осуществляется мультидисциплинарной командой, в которой выполнение мультиорганных резекций для достижения полной циторедукции становится частью стандартных операций.

Для обзора литературы использованы базы поиска National Library of Medicine (MEDLINE)/PubMed, Cochrane Review Library. Проанализировано семь исследований (одно из них – рандомизированное) с участием 699 пациенток и один Кокрановский обзор 2019 года.

Диагностическая лапароскопия для выбора дальнейшего метода лечения у пациенток с III–IV стадией СРЯ впервые описана Vergote в 1998 году [12]. Он использовал этот метод у 77 пациенток. Из 28 пациенток, которые были выбраны в группу первичной циторедукции путем диагностической лапароскопии, у 79% удалось достичь полной циторедукции (в данной публикации автор считает это остаточной опухолью менее 0,5 см).

С 2000 по 2004 год в Campus Biomedico University (Рим, Италия) 87 пациенткам с подозрением на распространенный СРЯ была выполнена диагностическая лапароскопия, из которых опухолевый процесс признан резектабельным в 53 (61%) случаях. В 96% первичная циторедукция была выполнена в полном объеме – макроскопическое отсутствие опухоли. Это исследование описали в своей публикации Angioli и соавторы [13]. До внедрения диагностической лапароскопии количество полных циторедукций в данном медицинском учреждении составляло 46%.

В проспективное исследование Fagotti и соавторы в 2005 году включили 64 пациентки с подозрением на распространенный СРЯ [14]. Целью исследования являлось определение возможности лапароскопии быть предиктором полной циторедукции. Недостатком лапароскопического метода перед лапаротомическим стала невозможность оценки забрюшинных лимфатических узлов (92% случаев). Среди 64 пациенток 39 были расценены как резектабельные с возможностью выполнения полной циторедукции, которая в итоге была достигнута в 34 случаях (87%). В 13% остаточная опухоль составила более 1 см. Причиной неполной циторедукции (4 из 5) было метастатическое поражение парааортальных лимфатических узлов с вовлечением стенки аорты и/или нижней полой вены. Как итог, автор не рекомендует использование диагностической лапароскопии у пациенток, опухолевый процесс которых по данным компьютерной томографии признан резектабельным, а использовать данный

метод только в случаях, когда вопрос о возможности полной циторедукции после получения клиничко-радиологических данных является спорным.

На основании данного исследования была продолжена работа по созданию предиктивной шкалы циторедукции (Fagotti score – predictive index score (PIV) [15]. В основу предиктивной шкалы взята оценка 7 параметров:

- опухолевое поражение сальника,
- перитонеальный канцероматоз,
- канцероматоз поддиафрагмального пространства,
- поражение брыжейки,
- инфильтрация стенки кишки,
- инфильтрация желудка,
- поражение капсулы печени.

Оценка лимфатических узлов в предиктивную шкалу не включена, учитывая низкую чувствительность (8%). Каждый из параметров оценивали в 2 балла. Производили расчет чувствительности, специфичности, прогностической ценности положительного результата (positive predictive value – PPV) и прогностической ценности отрицательного результата (negative predictive value – NPV). При PIV больше 8 баллов вероятность достижения полной циторедукции будет низкой, а количество эксплоративных лапаротомий у таких пациентов возрастет до 30%.

В 2008 году теми же авторами (A. Fagotti et al.) была опубликована работа, в которой данная предиктивная шкала (PIV) была применена в проспективном исследовании с участием 113 пациенток с III–IV стадией РЯ [16]. Были изучены 7 параметров в качестве предикторов циторедукции. По результатам исследования, средний PIV составил 8 баллов, но частота «неоправданных лапаротомий» составила 40,5% (в сравнении с 30% в исследовании 2005 года).

В ретроспективном исследовании Jean-Luc Brun [17] из 55 пациенток с СРЯ III–IV стадии 26 были распределены в группу первичной циторедукции путем диагностической лапароскопии. В группу неoadъювантной химиотерапии (невозможность достичь полной циторедукции) вошли пациентки с выраженной коморбидной патологией и/или распространенным опухолевым процессом: диффузное поражение серозной оболочки тонкого и/или толстого кишечника, брыжейки, диафрагмы, капсулы печени. У 14 (54%) пациенток удалось достичь полной циторедукции (полное отсутствие опухоли), однако было отмечено, что результаты операций напрямую зависели от квалификации хирурга: в 100% случаев полная циторедукция достигнута при вмешательстве, выполненном онкогинекологом, и лишь в 33% – хирургом не онкологического профиля.

Marianne J. Rutten в 2016 году опубликовала результаты рандомизированного многоцентрового исследования из Нидерландов, в которое было включено 201 пациентку с СРЯ III–IV стадий [18]. Путем слепой рандомизации сформировано две группы: в первой (102 пациентки) выбор метода лечения был основан на результатах диагностической лапароскопии, во второй (99 человек) – все пациентки подлежали первичной циторедукции.

Авторами была выдвинута гипотеза, согласно которой использование диагностической лапароскопии позволит снизить частоту неоптимальных циторедукций (остаточная опухоль более 1 см) на 20%, так как по статистике в Нидерландах частота таких операций у пациенток с СРЯ составляет 40%. Критериями, которые определяли распределение пациентки в группу неoadъювантной химиотерапии по результатам диагностической лапароскопии, были:

- обширные «сливные» метастатические поражения (с вовлечением селезенки и позадибрюшного пространства),
- поражение серозы кишечника и/или брыжейки кишечника, которые требуют резекции более 150 см для достижения полной циторедукции,

– диффузное поражение брюшины поддиафрагмального пространства.

По результатам данного исследования, полной циторедукции удалось достичь у 41% пациенток в группе лапароскопии, и у 25% – в группе первичной циторедукции. Период без прогрессирования в группе лапароскопии составил 13,7 мес и 15,5 мес – у пациенток, которые подверглись ПЦР; медиана выживаемости составила 44,4 мес и 46,3 мес соответственно. Группе исследователей удалось подтвердить свою гипотезу – диагностическая лапароскопия позволяет достоверно снизить количество неоптимальных циторедукций («неоправданных лапаротомий») у пациенток с распространенными формами СРЯ.

Проспективное исследование Nicole D. Fleming опубликовано в 2018 году [19]. В нем приняли участие 215 пациенток со II–IV стадией РЯ. На диагностическом этапе всем было выполнено лапароскопическое вмешательство с целью оценки распространенности процесса. Использовали оценочную шкалу A. Fagotti (при сумме баллов более 8 пациентка начинала лечение с химиотерапевтического этапа). Восемьдесят четыре пациентки определены в группу неoadъювантной химиотерапии и 110 – в группу первичной циторедукции. Полная циторедукция достигнута в 88% случаев в группе циторедукции и в 74% – в группе химиотерапии; медиана времени до прогрессирования составила 12,9 мес и 21,4 мес соответственно.

В 2019 году опубликован Кокрановский обзор, целью которого было определение эффективности лапароскопической диагностики в качестве предиктора полной циторедукции у пациенток с РЯ [20]. В обзор включены 18 исследований (1 – рандомизированное) и 1563 пациентки. По результатам анализа, от 16% до 73% пациенток имели распространенный опухолевый процесс – они определены в группу неoadъювантной химиотерапии; от 27% до 84% случаев расценены как резектабельные, то есть возможность проведения хирургического вмешательства с остаточной опухолью менее 1 см. Однако число ложноположительных лапароскопических вмешательств и количество пациенток, которые получили неoadъювантную химиотерапию, но могли вместо этого на первом этапе получить хирургическое лечение в объеме полной циторедукции, не известны.

Прогностическая ценность отрицательного результата (NPV) для полной циторедукции составила от 0,54 до 0,96. Это означает, что на каждые 100 женщин, подвергшихся хирургическому лечению после диагностической лапароскопии, остаточную опухоль определяли в пределах от 4 до 46 случаев. NPV для оптимальной циторедукции составила от 0,69 до 1,0. Это означает, что от 0 до 31 случая размер остаточной опухоли после первичной циторедукции составил до 1 см: таким образом, в этих случаях на первом этапе хирургическое вмешательство не было оправданным.

## ВЫВОДЫ

На сегодня не существует универсальной модели, которая позволяет спрогнозировать возможный исход первичной циторедукции. Поэтому необходимы дальнейшие исследования по поиску комбинаций клинических, радиологических и лапароскопических данных для выбора оптимальной стратегии.

Лапароскопия позволяет расширить диагностические возможности и индивидуализировать тактику лечения больных с серозным раком яичников (СРЯ), оценить возможность выполнения первичной полной циторедукции, уменьшить число неоправданных эксплоративных вмешательств. Это методика, которую можно рутинно использовать у пациенток с распространенными формами СРЯ.

*Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.*

## Сведения об авторах

**Свиницкий Валентин Станиславович** – Научно-исследовательское отделение онкогинекологии Национального института рака, 03022, г. Киев, ул. Ломоносова, 33/43; тел.: (050) 387-44-33. *E-mail: vsvintsitski@ukr.net*

**Рекута Алина Сергеевна** – Научно-исследовательское отделение онкогинекологии Национального института рака, 03022, г. Киев, ул. Ломоносова, 33/43; тел.: (098) 108-31-87. *E-mail: Alina-re@ukr.net*

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. (2018). Cancer statistics, CA Cancer J. Clin. 68 (1) (2018) 7–30.
2. Федоренко ЗП, Гулак ЛО, Михайлович ЮЙ. (2019). Бюлетень Національного канцер-реєстру № 20 – «Рак в Україні, 2017-2018»: 101-9.
3. DiSilvestro PA. (2019) Shaping the standard of care in ovarian cancer management: A review of Gynecologic Oncology Group. Gynecol. Oncol. 1-145.
4. Kehoe S, Hook J, Nankivell M, et al. (2015). Primary chemotherapy versus primary surgery for newly diagnosed advanced ovarian cancer (CHORUS): An open-label, randomised, controlled, non-inferiority trial. Lancet 386:249-257.
5. Vergote I, Trope CG, Amant F, et al. (2010). Neoadjuvant chemotherapy or primary surgery in stage IIIC or IV ovarian cancer. N Engl J Med 363:943-953.
6. Chang SJ, Bristow RE. (2012). Evolution of surgical treatment paradigms for advanced-stage ovarian cancer: Redefining 'optimal' residual disease. Gynecol Oncol 125(2):483-92.
7. Du Bois A, Reuss A, Pujade-Lauraine E, Harter P, Ray-Coquard I, Pfisterer J. (2009). Role of surgical outcome as prognostic factor in advanced epithelial ovarian cancer: a combined exploratory analysis of 3 prospectively randomized phase 3 multicenter trials: by the Arbeitsgemeinschaft Gynaekologische Onkologie Studiengruppe Ovarialkarzinom (AGO-OVAR) and the Groupe d'Investigateurs Nationaux Pour les Etudes des Cancers de l'Ovaire (GINECO). Cancer 115(6): 1234–44. MEDLINE: 19189349.
8. Vernooij F, Heintz P, Witteveen E, van der Graaf Y. (2007). The outcomes of ovarian cancer treatment are better when provided by gynecologic oncologists and in specialized hospitals: a systematic review. Gynecol Oncol. 105(3): 801-8.
9. Chi DS, Zivanovic O, Palayekar MJ, Eisenhauer EL, Abu-Rustum NR, Sonoda Y, Levine DA, Leitao MM, Brown CL, Barakat RR. (2009). A contemporary analysis of the ability of preoperative serum CA-125 to predict primary cytoreductive outcome in patients with advanced ovarian, tubal and peritoneal carcinoma. Gynecol Oncol. Jan.112(1):6-10.
10. Muallem M.Z., Parashkevova A, Almuheimid J, Richter R, Diab Y, Braicu EI, Sehoul J. (2017). Preoperative CA-125 Values as a Predictive Factor for the Postoperative Outcome in Primary Serous Ovarian Cancer Anticancer Res. Jun 37(6):3157-3161.
11. Bristow RE, Duska LR, Lambrou NC, Fishman EK, O'Neill MJ, Trimble EL, et al. (2000). A model for predicting surgical outcome in patient with advanced ovarian carcinoma using computed tomography. Cancer 89:1532–40.
12. Vergote IB, De Wever I, Decloedt J, Tjalma W, Van Gramberen M, et al. (2000). Neoadjuvant chemotherapy versus primary debulking surgery in advanced ovarian cancer. SeminOncol. 127: 31-36.
13. Angioli R, Palaia I, Zullo MA, Muzii L, Mancini N. (2006). Diagnostic open laparoscopy in the management of advanced ovarian cancer. Gynecol Oncol. 100: 455-461.
14. Fagotti A, Fanfani F, Ludovisi M, Lo Voi R, Bifulco G, et al. (2005). Role of laparoscopy to assess the chance of optimal cytoreductive surgery in advanced ovarian cancer: a pilot study. Gynecologic Oncology 96: 729-735.
15. Fagotti A, Ferrandina G, Fanfani F, Ercoli A, Lorusso D, et al. (2006). A laparoscopy-based score to predict surgical outcome in patients with advanced ovarian carcinoma: a pilot study Ann Surg Oncol. 13: 1156-1161.
16. Fagotti A, Ferrandina G, Fanfani F, Garganese G, Vizzielli G. (2008). Prospective validation of a laparoscopic predictive model for optimal cytoreduction in advanced ovarian carcinoma. Am J Obstet Gynecol. 199: 642.
17. Brun JL, Rouzier R, Selle F, Houry S, Uzan S. (2009). Neoadjuvant chemotherapy or primary surgery for stage III/IV ovarian cancer: contribution of diagnostic laparoscopy. BMC Cancer. 9: 171.
18. Marianne J. Rutten, Hannah S. van Meurs, Roelien van de Vrie, Katja N. Gaarenstroom, Christiana A. Naaktgeboren, Toon van Gorp et al. (2017). Laparoscopy to predict the result of primary cytoreductive surgery in patients with advanced ovarian cancer: a randomized controlled trial. J Clin Oncol 35:613-621
19. Fleming ND, Nick AM, Coleman RL, Westin SN, Ramirez PT, Soliman PT, Fellman B, Meyer LA, Schmeler KM, Lu KH, Sood AK. (2018). Laparoscopic Surgical Algorithm to Triage the Timing of Tumor Reductive Surgery in Advanced Ovarian Cancer. Obstet Gynecol. Sep;132(3):545-554.
20. Van de Vrie R., Rutten M.J., Asseler J.D. (2019). Laparoscopy for diagnosing resectability of disease in women with advanced ovarian cancer. Cochrane Database Syst Rev.

Статья поступила в редакцию 19.10.2019



# Скринінг та лікування гіперандрогенних станів у підлітків

Дана концепція експертів була розроблена Комітетом з Охорони здоров'я підлітків Американського коледжу акушерів і гінекологів у співпраці із членами комітету Jennie Yoost, MD та Ashlyn Savage, MD

Номер 789

Комітет з Охорони здоров'я підлітків

Адаптовано Л.В. Пахаренко

У пацієнтів із симптомами надмірного рівня андрогенів диференціальну діагностику слід проводити між фізіологічною гіперандрогенією у період статевого дозрівання, ідіопатичною гіперандрогенією та синдромом полікістозних яєчників (СПЯ). Існує значна схожість та багато співпадінь між симптомами СПЯ та симптомами нормального статевого дозрівання, що ускладнює діагностику СПЯ у підлітків. Не слід відтерміновувати лікування акне та гірсутизму під час здійснення тривалого обстеження з приводу можливого СПЯ. Під час фізичного обстеження слід оцінити індекс маси тіла, артеріальний тиск та визначити наявність ознак гіперандрогенії, таких, як акне та гірсутизм, та оцінити їх. Хоча клінічні настанови надають різні рекомендації щодо визначення лабораторних показників, більшість з них рекомендують встановити вміст загального тестостерону, вільного тестостерону або обох гормонів та провести скринінг на некласичну вроджену гіперплазію кори надниркових залоз за допомогою тесту на 17-гідроксипрогестерон. Підвищення рівня вільного або загального тестостерону вище нормативних значень у дорослих жінок є ключовою діагностичною ознакою біохімічного прояву гіперандрогенії. Оскільки лікування показано тільки тоді, коли симптоми непокоять пацієнта, слід оцінити ступінь вираженості, за якого акне або гірсутизм спричиняють дискомфорт для пацієнта.

Перед початком будь-якої медикаментозної терапії очікування від лікування слід обговорити з пацієнтом. Завчасні застереження мають вирішальне значення, щоб допомогти пацієнтам зрозуміти терміни очікуваного результату у відповідь на терапію.

## Рекомендації та висновки

Американський коледж акушерів і гінекологів надає наступні рекомендації та висновки:

- Повідомлення про гірсутизм та акне слід серйозно сприймати, тому що їхня наявність може свідчити про можливий зв'язок із медичними розладами, суттєво впливати на самооцінку та якість життя, а також мати потенційне значення стосовно психосоціальної захворюваності.
- Діагностика гіперандрогенії може ґрунтуватись на наявності клінічних симптомів або визначенні рівня андрогенів у сироватці крові.
- Не існує чітких консенсусних настанов щодо діагностичних критеріїв синдрому полікістозних яєчників (СПЯ) у дівчат-підлітків протягом 2 років після менархе. Отже, акушери-гінекологи повинні бути обережними при встановленні цього діагнозу передчасно.
- Не слід відтерміновувати лікування акне та гірсутизму під час здійснення тривалого обстеження з приводу можливого СПЯ.
- Не показано проведення рутинного ультразвукового обстеження органів малого таза, за винятком випадків, коли рівень андрогенів у сироватці крові або ступінь вірилізації пов'язані з пухлиною яєчника.
- Виявлення морфологічно полікістозно змінених яєчників за даними ультразвукового обстеження є поширеним явищем серед дівчат-підлітків та становить 30–40%, що само по собі не є прогностичним критерієм наявності СПЯ на момент огляду або його появи у майбутньому.
- Мультимодальна терапія – це найбільш ефективний підхід до лікування гірсутизму; вона включає зміну способу життя, фізичне видалення волосся, супресію андрогенів або блокаду за допомогою медикаментозних препаратів, які сповільнюють або запобігають росту нового волосся.
- Гормональну терапію не слід починати до настання менархе. Після початку лікування пацієнтів слід проконсультувати, що може пройти 6 місяців, перш ніж вони побачать переваги лікування.

- Будь-яка терапія, яка містить естрогени, повинна бути ефективною для зменшення акне, а комбіновані пероральні контрацептиви (КОК) особливо ефективні у підлітків, у яких акне появляється перед менструацією.
- Пацієнтів слід регулярно обстежувати (кожні 3–6 місяців) на наявність побічних ефектів та реакції на лікування, поки їхній стан не буде стабільним; потім контроль слід здійснювати щорічно.
- Не рекомендується проводити моніторинг рівня андрогенів у сироватці крові.

## Вступ

Хоча надмірний рівень андрогенів може проявлятися різними способами, найбільш поширеними та впізнаваними симптомами є гірсутизм та акне. (Алопеція також може бути симптомом.) Гірсутизм діагностують у 5–10% жінок репродуктивного віку і визначають як надмірний ріст термінального волосся та його розподілення, як правило, за чоловічим типом (обличчя, груди, низ живота, спина та стегна) [1]. Acne vulgaris – це багатофакторний стан шкіри різного ступеня тяжкості, який вражає 90% всіх підлітків [2]. Дуже важливо, щоб подібність цих станів не спонукала акушерів-гінекологів та інших медичних працівників ставитись до них як до неважливих симптомів. Повідомлення про гірсутизм та акне слід серйозно сприймати, тому що їхня наявність може свідчити про можливий зв'язок із медичними розладами, суттєво впливати на самооцінку та якість життя, а також мати потенційне значення стосовно психосоціальної захворюваності [3].

У пацієнтів із симптомами надмірного рівня андрогенів диференціальну діагностику слід проводити між фізіологічною гіперандрогенією у період статевого дозрівання, ідіопатичною гіперандрогенією та синдромом полікістозних яєчників (СПЯ). До інших, менш поширених, потенційних причин гіперандрогенії відносять некласичну вроджену гіперплазію кори надниркових залоз, пухлини, які продукують андрогени, гіпотиреоз, хворобу Кушинга і тяжку гіперпролактинемію.

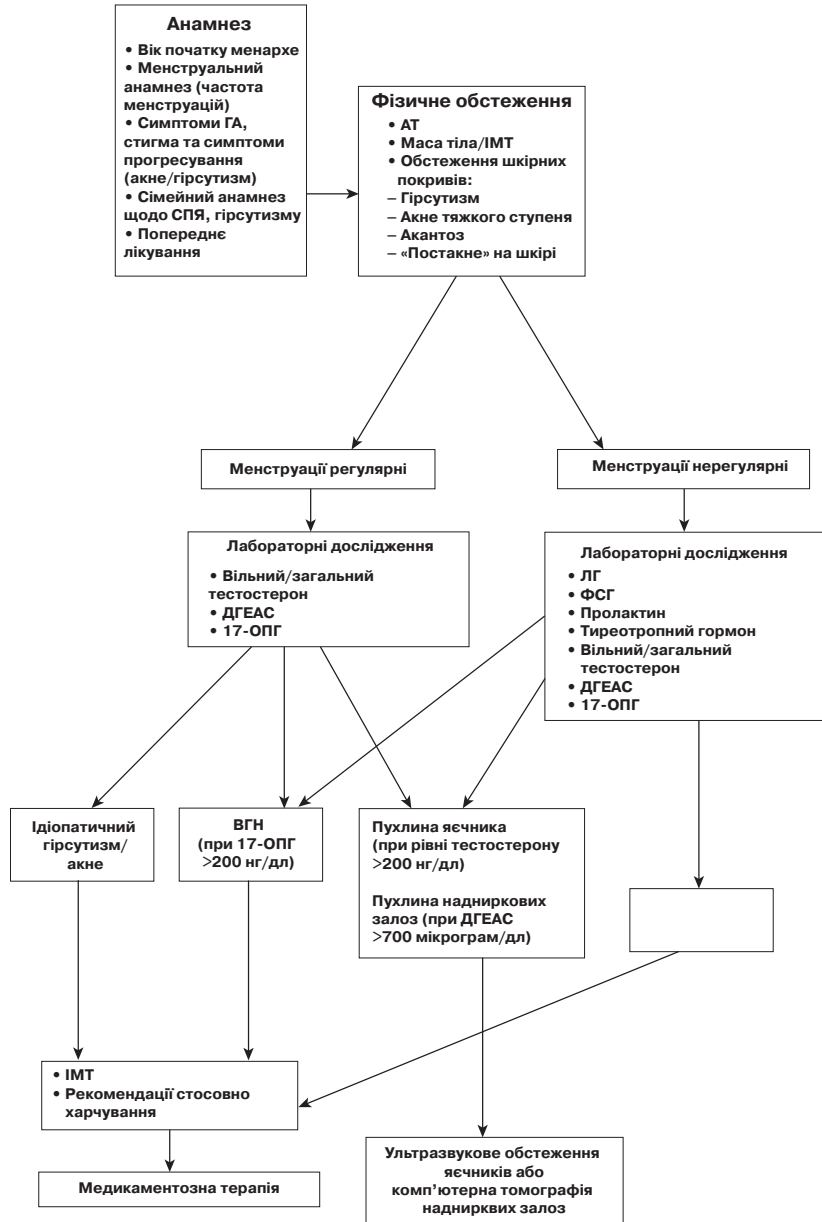
Діагностика гіперандрогенії може ґрунтуватись на наявності клінічних симптомів або визначенні рівня андрогенів у сироватці крові. У жінок андрогени походять з трьох основних джерел:

- 1) тека-клітини яєчників,
- 2) кора надниркових залоз та
- 3) органи-мішені
- 4) шляхом периферійного метаболізму.

До основних андрогенів належать дегідроепіандростерон, дегідроепіандростерону сульфат (ДГЕАС), андростендіон, тестостерон та дигідротестостерон, причому останні два мають найвищу спорідненість до рецептора андрогенів та найбільшу потенційну дію. У здорових жінок тестостерон значною мірою зв'язується з глобуліном та альбуміном, що зв'язують статевий гормон, і тільки приблизно 1% його вільно циркулює як біологічно активний «вільний тестостерон» [4]. Воло-систо-сальний відділ шкірних покривів експресує 5 $\alpha$ -редуктазу, яка перетворює тестостерон у високопотужний дигідротестостерон. Різновимірна експресія активності ферменту всередині волосисто-сального відділу призводить до відсутності чіткої кореляції між андрогенами у сироватці крові та наявністю або вираженістю акне та гірсутизмом. Також можуть бути етнічні та сімейні особливості [5].

Синдром полікістозних яєчників є найпоширенішою причиною стійкої гіперандрогенії після раннього статевого дозрівання у дівчат-підлітків та жінок і виявляється у 6–15% жінок репродуктивного віку [6]. При цьому синдромі тривалий підвищений рівень лютеїнізуючого гормону та інсуліну призводить до збільшення вироблення андрогенів у тека-клітинах яєчників. Крім того, гіперінсулінемія пригнічує в печінці продукування глобуліну, що зв'язує статеві гормони, і призводить до підвищення рівня вільного тестостерону [4]. Існує значна спільність симптомів СПЯ та симптомів нормального статевого дозрівання (наприклад, нерегулярні менструації, акне, морфологічно полікістозно змінені яєчники за даними ультразвукового дослідження), що ускладнює діагностику СПЯ у підлітків.

Не існує чітких консенсусних настанов щодо діагностичних критеріїв синдрому полікістозних яєчників (СПЯ) у дівчат-підлітків протягом 2 років після менархе; отже, акушери-гінекологи повинні бути обережними при встановленні цього діагнозу передчасно. Більшість експертів погоджуються, що оцінювання таких симптомів, як акне, гірсутизм та олігоменорея, є тривалим і його слід проводити протягом перших 1–2 років після менархе, до встановлення діагнозу СПЯ. Акушери-гінекологи також повинні мати на увазі, що СПЯ формується протягом певного часу, може розвиватись згодом та по-різному проявляється в різних етнічних групах. Не слід відтерміновувати лікування акне та гірсутизму під час здійснення тривалого обстеження з приводу можливого СПЯ. Крім того, хоча наявність ожиріння та інсулінорезистентності не є діагностичними критеріями СПЯ, вони часто співіснують у цій популяції хворих, що потребує раннього консультування щодо нормальної маси тіла, дотримання схеми харчування та фізичних вправ і проведення обстеження для виключення діагнозу цукрового діабету [7].



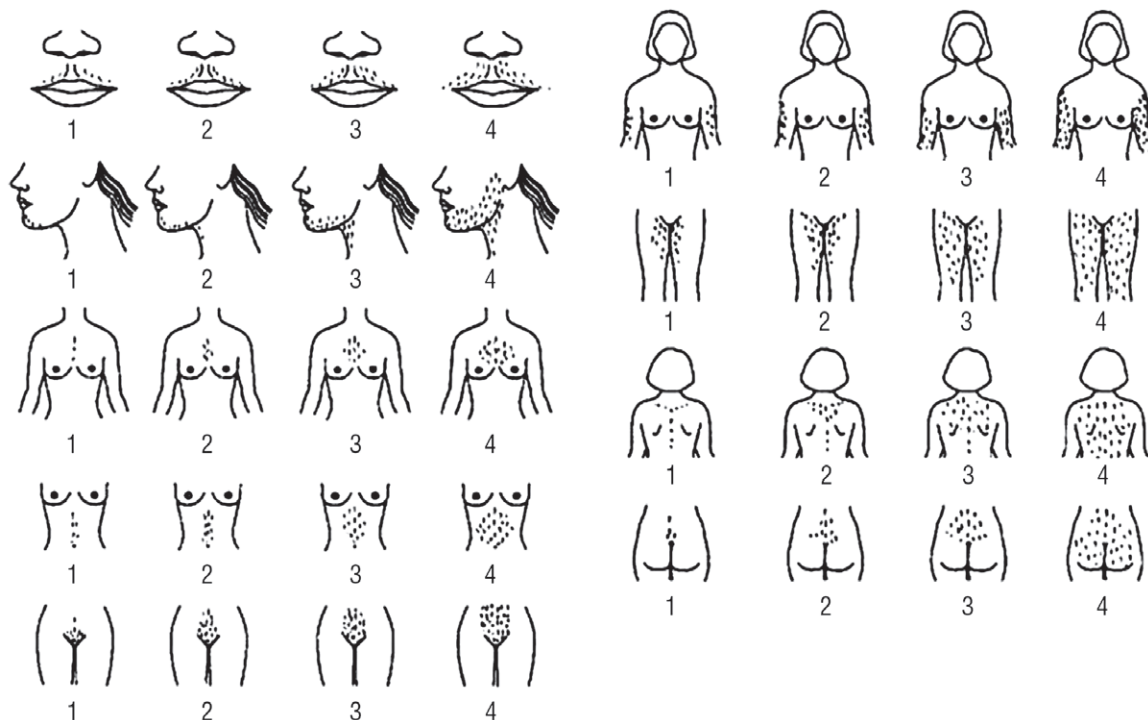
**Мал. 1. Оцінювання і тактика ведення при клінічній гіперандрогенії (17-ОПГ – 17 $\alpha$ -гідроксипрогестерон; АТ – артеріальний тиск; ВГН – вроджена гіперплазія надниркових залоз; ДГЕАС – дегідроепіандростерону сульфат; ІМТ – індекс маси тіла; СПЯ – синдром полікістозних яєчників; ФСГ – фолікулостимулювальний гормон)**

### Оцінювання гіперандрогенних станів у підлітковому віці

Початкове оцінювання повинне зосереджуватись на виявленні клінічних ознак або симптомів надмірного рівня андрогенів та визначенні потреби у подальшому обстеженні (мал. 1). Історія хвороби повинна включати в себе наступні параметри:

- вік початку телархе, адренархе та менархе;
- час останньої лазерної епіляції;
- гоління;
- використання без показань анаболічних стероїдів або тестостерону;
- менструальний анамнез, включаючи частоту та тривалість менструації.

До інших важливих аспектів належать передчасне адренархе та низька маса тіла під час народження. Час появи та



**Мал. 2. Модифікована шкала Фериман–Голлвея. Проводять оцінювання дев'ятьох ділянок тіла (верхня губа, підборіддя, груди, рука, верхня частина живота, нижня частина живота, верхня частина спини, поперек і стегна) з оцінкою від 1 (наявність мінімальної кількості термінальних волосків) до 4 (що еквівалентно оволошінню за чоловічим типом). Якщо у ділянці тіла, яка оцінюється, не спостерігається термінальних волосків, оцінка дорівнює 0 (ділянка чиста). Клінічно термінальні волоски можна відрізнити від пушкового волосся насамперед за їхньою довжиною (наприклад більше 0,5 см) та тим, що вони зазвичай пігментовані. (Передруковано з Yildiz B0, Bolour S, Woods K, Moore A, Azziz R. Visual score girsutism. Hum Reprod Update 2010; 16: 51–64.)**

прогресування акне та гірсутизму, а також дані стосовно попередніх методів терапії, є корисними для визначення подальшої тактики. Швидка поява ознак вірилізації в анамнезі (огрубіння голосу або оволошіння у ділянці лобка), скоріше за все, є проявом пухлин, які секретиують андрогени. За наявності ожиріння слід оцінити час появи та прогресування збільшення маси тіла. Також слід визначити сімейну історію гірсутизму, тяжких випадків акне, СПЯ або ожиріння.

Важливо, що деяких підлітків не турбують їхні симптоми гіперандрогенії. Оскільки лікування показано тільки тоді, коли симптоми завдають пацієнтові занепокоєння, слід оцінити ступінь вираженості, за якого акне або гірсутизм спричиняють дискомфорт для пацієнта. За наявності акне акушерам-гінекологам мають надати консультацію щодо можливості тривалого загоєння рубців шкіри за відсутності лікування.

При фізичному обстеженні слід оцінити індекс маси тіла, артеріальний тиск та ознаки гіперандрогенії, такі, як акне та гірсутизм. Також слід оцінити наявність таких симптомів інсулінорезистентності, як гіпертензія, ожиріння, центрипальний тип розподілу жирової тканини, «постакне» на шкірі та чорний акантоз (acanthosis nigricans). Обстеження андрогенчутливих ділянок шкіри, таких, як обличчя, груди, живіт та спина, дозволяє оцінити ступінь гірсутизму та може бути застосовано для визначення ефективності лікування протягом певного часу; за бажанням можна здійснити оцінювання за шкалою Фериман–Голлвея (Ferriman–Gallwey).

За модифікованою шкалою Фериман–Голлвея (мал. 2) проводять оцінювання дев'яти ділянок тіла; сума більше 8 свідчить про гірсутизм [3]. До системи оцінювання акне належать їхня кількість (легка, помірна або тяжка), їхнє місце розташування та вид (комедональні, запальні (включаючи ерите-

матозні папули та пустули або вузлики) або змішані). Не існує загальнодовизнаної універсальної шкали оцінювання [8].

Зовнішній огляд статевих органів може бути корисним для виключення кліторомегалії, але проведення внутрішнього піхвового дослідження показано у рідкісних випадках. Хоча розміри клітора можуть бути різними, у підлітків у віці 13–16 років кліторомегалія діагностується, коли поперечна ширина голівки більше 8 мм, а довжина клітора перевищує 27,4 мм [9]. Більша ширина може мати відношення до вірилізації, що потребує швидкого лабораторного визначення рівня андрогенів. Зазвичай не показано проведення рутинного ультразвукового обстеження органів малого таза, за винятком випадків, коли рівень андрогенів у сироватці крові або ступінь вірилізації пов'язані з пухлиною яєчника (див. мал. 1). Виявлення морфологічно полікістозно змінених яєчників за даними ультразвукового обстеження поширене явище серед дівчат-підлітків та становить 30–40%, що само по собі не є прогностичним критерієм СПЯ на момент огляду або появи його у майбутньому [10]. Під час проведення ультразвукового дослідження пацієнтів слід запевнити, що мультифолікулярний стан яєчників не пов'язаний з пухлиною та не свідчить про діагноз СПЯ.

Хоча клінічні настанови надають різні рекомендації щодо визначення лабораторних показників, більшість з них рекомендують визначати вміст загального тестостерону, вільного тестостерону або обох гормонів та провести скринінг на неklasичну вроджену гіперплазію кори надниркових залоз за допомогою тесту на 17-гідроксипрогестерон [11, 12].

На рівень загального тестостерону можуть впливати добові ритми, фаза менструального циклу та концентрація глобуліну, що зв'язує статевий гормон. Рекомендується проводити лабораторні високоякісні радіоімунологічні об-

стеження, а не імуноферментний або хемілюмінесцентний аналізи, які мають більш слабку діагностичну чутливість [13]. Підвищення рівня вільного або загального тестостерону вище нормативних значень у дорослих жінок є ключовою діагностичною ознакою біохімічного прояву гіперандрогенії. Рівень загального тестостерону понад 200 нг/дл свідчить про вірилізуючу пухлину, що потребує проведення ультразвукового обстеження органів таза [12]. В ідеалі кров слід взяти у першу чергу на визначення 17-гідроксипрогестерону у сироватці крові вранці [14]; при рівні більше 200 нг/дл слід розглянути наявність неklasичної вродженої гіперплазії кори надниркових залоз.

Додаткове проведення тесту включає тест на стимуляцію кортикотропіном (раніше мав назву адренкортикотропний гормон – АКТГ) для підтвердження неklasичної вродженої гіперплазії надниркових залоз та ДГЕАС, щоб виключити новоутворення надниркових залоз; це може бути доречно у випадках швидкої появи вірилізації [15]. Для пацієнтів із помітно підвищеним рівнем ДГЕАС слід провести комп'ютерну томографію для обстеження надниркових залоз. У якості альтернативи можна провести ультразвукове дослідження надниркових залоз у разі їхньої хорошої візуалізації. На мал. 1 продемонстровано запропоновані лабораторні дослідження. Як і дорослі пацієнти, підлітки із підозрою на СПЯ мають пройти скринінг на цукровий діабет та гіперліпідемію [7].

### Тактика ведення

#### Гірсутизм

Мультиmodalна терапія – це найбільш ефективний підхід до лікування гірсутизму; вона включає зміну способу життя, фізичне видалення волосся, супресію андрогенів або блокаду за допомогою медикаментозних препаратів, які сповільнюють або запобігають росту нового волосся. Пацієнтів слід попередити, що, враховуючи тривалість життя термінального волосся, потрібно 6 місяців медикаментозної терапії, перш ніж вони помітять більш повільний ріст волосся та його стоншення [15].

Усім пацієнтам з клінічною гіперандрогенією слід надати рекомендації щодо здорового способу життя. Було встановлено, що зменшення маси тіла у пацієнтів із ожирінням та гіперандрогенією з або без СПЯ приводить до зниження концентрації андрогенів, збільшує рівень глобуліну, що зв'язує статевий гормон, та зменшує клінічні прояви гірсутного синдрому [16]. У свою чергу, контроль маси тіла та глікемії можуть бути корисними для усунення симптомів, які виникли внаслідок надмірного рівня андрогенів.

Управління із санітарного нагляду за якістю харчових продуктів та медикаментів Сполучених Штатів Америки (the U.S. Food and Drug Administration) не схвалило жодного комбінованого гормонального контрацептиву для лікування гірсутизму. Комбіновані гормональні контрацептиви, які пригнічують опосередкований лутеїнізуючим гормоном синтез андрогенів яєчників, можуть бути використані у якості монотерапії. Етинілестрадіол приводить до збільшення концентрації глобуліну, який зв'язує статевий гормон, що знижує рівень вільного (біологічно активного) тестостерону. Хоча більшість даних стосовно лікування гіперандрогенії пов'язані із вживанням КОК, подібні ефекти, як при застосуванні цих препаратів, були отримані і за використання пластирів та вагінальних кілець [17, 18].

КОК, які містять прогестини третього покоління, такі, як дезогестрел, гестоден та норгестимат, мають меншу андрогенну активність порівняно з прогестинами другого покоління (левоноргестрел). Дроспіренон – прогестин, отриманий зі спіронолактону, володіє антимінералокортикоїдними та антиандрогенними властивостями та часто використовується

для лікування гірсутизму. Кількість дроспіренону, що входить до складу КОК, еквівалентна 25 мг спіронолактону [15]. Хоча ці методи уповільнюють ріст волосся, вони не приводять до видалення вже наявного волосся.

Гормональну терапію не слід починати до настання менархе. Після початку лікування слід поінформувати пацієнтів про те, що може пройти 6 місяців, перш ніж вони побачать переваги лікування. Якщо ефективність лікування не є оптимальною через 6 місяців, можна приєднати додаткову терапію для видалення волосся або антиандрогени. У випадках гірсутизму середнього та важкого ступенів одночасно можна призначити гормональну терапію та антиандрогени.

Антиандрогени не дозволяють тестостерону та іншим андрогенам проявляти свою активність на рівні волосисто-сального відділу шкірних покривів та можуть використовуватись для посилення ефекту комбінованої гормональної терапії [16]. Спіронолактон схвалений для лікування гірсутизму та діє як конкурентний інгібітор рецептора андрогену та інгібітора 5 $\alpha$ -редуктази. Він також є антагоністом альдостерону. Типові дози для лікування гірсутизму становлять від 50 до 200 мг щодня [19]. Спіронолактон пов'язаний з розладами менструального циклу. Спіронолактон може впливати на розвиток статевих органів у плода чоловічої статі; тому його не слід застосовувати під час контрацепції у сексуально активних пацієнтів, які можуть завагітніти. До побічних ефектів у підлітка належать діурез, гіпотонія та ризик виникнення гіперкаліємії, що рідко зустрічається у пацієнтів із нормальною функцією нирок.

Інші антиандрогени, такі, як флутамід, продемонстрували подібну ефективність, як у спіронолактону, але використовуються рідше через можливу гепатотоксичність [3]. Дані щодо ефективності фінастериду (finasteride) у підлітків є обмеженими [20]. З додатковою інформацією ви можете ознайомитися в практичному бюлетені Американського коледжу акушерів та гінекологів № 194 «Синдром полікістозних яєчників». Метформін є сенситизатором інсуліну, який може знижувати рівень андрогенів у сироватці крові та може використовуватись для встановлення інсулінорезистентності у підлітків із СПЯ [11, 21]. Дослідження, у якому підлітки були рандомізовані на групи, одна з яких вживала метформін, інша – спіронолактон, встановило, що обидва препарати були ефективними щодо лікування гірсутизму, але вищою результативністю була у групі, яка отримувала спіронолактон [22].

Нещодавній мета-аналіз чотирьох досліджень, проведених серед дівчат-підлітків, продемонстрував, що ефективність застосування КОК та метформіну була подібною стосовно впливу на гірсутизм [23]. Необхідними є подальші дослідження для з'ясування довгострокових переваг інсуліносенситизувальних засобів для лікування дівчат-підлітків та жінок [7].

Фізичні методи видалення волосся, такі, як вибілювання, гоління, нанесення воску, хімічна депіляція, електроліз та лазерна терапія, можуть застосовуватись безпечно та ефективно. З них лише електроліз та лазерна терапія постійно впливають на нижню частину волосяного фолікула [3]. Лазерна терапія діє шляхом селективного термолізу, за якого пігмент меланін у фолікулі поглинає визначену довжину хвилі, що призводить до руйнування фолікула. Клінічного зменшення кількості волосся можна досягти за допомогою лазерної терапії у пацієнтів, у яких світліша шкіра і темніше волосся [24]. У пацієнтів з більш темним типом шкіри зменшення кількості волосся також досягається за допомогою лазерної терапії з використанням більшої довжини хвилі та відповідних енергетичних параметрів [25].

Крем на основі ефлорнітину дозволений для лікування гірсутизму обличчя і є місцевим інгібітором L-орнітиндекарбоксилази – ферменту, що має важливе зна-



Тактика ведення акне у підлітків та молодих осіб

	Легкий ступінь	Помірний ступінь †	Тяжкий ступінь †
Лікування першої лінії *	БП або місцеві препарати на основі ретиноїду або Місцева комбінована терапія ‡ • БП + антибіотик або • Препарати з ретиноїдом + БП або • Препарати з ретиноїдом + БП + антибіотик	Місцева комбінована терапія ‡ • БП + антибіотик або • Препарати з ретиноїдом + БП або • Препарати з ретиноїдом + БП + антибіотик  Антибіотики перорально + місцеві препарати на основі ретиноїду + БП або Антибіотики перорально + місцеві препарати на основі ретиноїду + БП + антибіотик місцево	Антибіотик перорально + місцева комбінована терапія ‡ • БП + антибіотик або • Препарати з ретиноїдом + БП або • Препарати з ретиноїдом + БП + антибіотик або Ізотретиноїн перорально §
Альтернативне лікування	Додайте місцеву терапію на основі ретиноїду або БП (якщо такі засоби ще не застосовували) або Розгляньте застосування альтернативних препаратів на основі ретиноїду або Розгляньте застосування місцевих препаратів на основі дапсону	Розгляньте можливість призначення альтернативної комбінованої терапії або Розгляньте можливість зміни перорального антибіотика або Додайте комбіновані оральні контрацептиви або спіронолактон перорально (жінкам) або Розгляньте можливість призначення ізотретиноїну перорально §	Розгляньте можливість зміни перорального антибіотика або Додайте комбіновані оральні контрацептиви або спіронолактон перорально (жінкам) або Розгляньте можливість призначення ізотретиноїну перорально §

Примітки: БП – бензоїлпероксид.

\* Гормональна терапія, така, як комбіновані оральні контрацептиви, також може вважатись прийнятним методом лікування першої лінії для пацієнтів, які бажають її застосувати.

† Співпраця з дерматологом може бути корисною для пацієнтів з акне середнього та важкого ступеня або при випадках акне, стійкого до початкового лікування. До дерматолога слід звернутись у складних випадках.

‡ Препарат може бути призначений у формі фіксованого комбінованого продукту або як окремий компонент.

§ Управління з санітарного нагляду за якістю харчових продуктів та медикаментів Сполучених Штатів Америки вимагає, щоб пацієнти з акне важкого ступеня, яким призначено ізотретиноїн перорально, були зареєстровані та увійшли до програми iPLEDGE, їм також має бути проведено оцінювання ризику та стратегії пом'якшення наслідків. (Інформація про програму iPLEDGE доступна за посиланням <https://www.ipledgeprogram.com/iPledgeUI/home>). Цим пацієнтам слід порадити застосовувати подвійні методи контрацепції (наприклад презервативи та КОК) через значний ризик тератогенності.

Адаптовано з Zaenglein AL, Pathy AL, Schlosser BJ, Alikhan A, Baldwin HE, Berson DS, et al. Guidelines of care for the management of acne vulgaris. J Am Acad Dermatol 2016;74:73.945–73.e33.

чення для росту клітин та їхньої диференціації у волосяно-му фолікулі. Постійне місцево застосування уповільнює ріст волосся на обличчі і обмежується невеликими зонами використання, але ріст волосся відновлюється після припинення використання крему [26].

### Акне

Для лікування акне у підлітків використовують різні види терапії (табл. 1). Як і для лікування гірсутизму, мультимодальна терапія може бути більш ефективною, а відповідь на лікування може зайняти кілька місяців. Співпраця з дерматологом може бути корисною для пацієнтів з акне середнього та важкого ступеня або при випадках акне, стійкого до початкового лікування. До дерматолога слід звернутись у складних випадках. Алгоритми лікування акне часто пропонують використання місцевої терапії у якості першої лінії терапії. Багато пацієнтів спробували застосувати декілька безрецептурних препаратів, перш ніж вони звернулись до акушера-гінеколога. Однак навіть у пацієнтів, які не засто-

совували інші медикаменти, гормональна терапія, наприклад комбіновані оральні контрацептиви, може вважатись прийнятним методом лікування першої лінії у випадках, коли вони бажають її використовувати.

До тематичної терапії належать безрецептурні та рецептурні препарати. На вид місцевої терапії може впливати локалізація процесу ураження, ступінь тяжкості захворювання або уподобання пацієнта. Місцеві засоби можна застосовувати як самостійний вид лікування, поєднувати разом з іншими препаратами місцевої дії або з пероральними засобами [8]. Бензоїлпероксид можна знайти у засобах, які продаються без рецепта, і пацієнтам слід порадити, що він може відбілити волосся або одяг. Пацієнти також можуть бути занепокоєні щодо чутливості шкіри до різних місцевих засобів, і часто для визначення переносимості можна застосувати режим підвищення дози (наприклад, застосовувати ліки через день протягом 1–2 тижнів, перш ніж переходити до щоденного застосування). Також слід урахувати тип засобу та тип шкіри пацієнта; наприклад, пацієнти з жирною шкірою можуть на-

давати перевагу гелям або розчинам, тоді як пацієнти з більш сухою шкірою можуть надавати перевагу кремам [27].

Гормональна терапія є прийнятним підходом першої лінії лікування акне у підлітків у період постменархе. Таке лікування може бути особливо привабливим для підлітків, які також зацікавлені у контролі менструального циклу та/або контрацепції. Будь-яка терапія, до складу якої входять естрогени, повинна бути ефективною стосовно зменшення акне, а КОК є особливо результативними у підлітків, які відзначають появу акне перед менструацією [28]. Хоча прогестини відрізняються за своїм андрогенним потенціалом, у поєднанні з ефектами етинілестрадіолу «чистий» ефект всіх КОК є антиандрогенним [8]. Однак у пацієнтів, які не демонструють покращання стану при лікуванні прогестинами першого або другого покоління, застосування прогестинів третього або четвертого покоління може бути дієвим.

Спіронолактон можна використовувати для лікування акне; відповідь на лікування залежить від дози. Доза у кількості 25 мг на добу, як показано, є ефективною у деяких пацієнтів та може бути підвищена до максимального рівня – 100–200 мг/добу [19].

Зазвичай при акне середнього та тяжкого ступеня, акне з локалізацією на грудях, спині, з ознаками запального процесу, у випадках, коли місцева терапія не була ефективною, застосовують антибіотики перорально. Рекомендється відмінити використання пероральних антибіотиків або знизити їхню дозу після припинення появи нових запальних уражень, а для підтримувальної терапії можна застосувати інші види лікування [8, 27]. Сучасні антибіотики, які рекомендовані для лікування акне, не взаємодіють з гормональною контрацепцією [29].

Управління з санітарного нагляду за якістю харчових продуктів та медикаментів Сполучених Штатів Америки вимагає, щоб пацієнти з акне тяжкого ступеня, яким призначено ізотретиноїд перорально, були зареєстровані та увійшли до програми iPLEDGE; їм також має бути проведене оцінювання ризику та стратегії пом'якшення наслідків. (Інформація про програму iPLEDGE доступна за посиланням <https://www.ipledgeprogram.com/iPledgeUI/home.u>).

Цим пацієнтам слід порадити застосовувати подвійні методи контрацепції (наприклад презервативи та КОК) через значний ризик тератогенності.

## Післямова

Перед початком будь-якої медикаментозної терапії слід обговорити з пацієнтом очікувані результати. Спостереження за симптомами гіперандрогенії може тривати протягом усього життя. Слід регулярно проводити оцінювання стану пацієнта (кожні 3–6 місяців) на наявність побічних ефектів та реакцій на лікування, поки стан не буде стабільним; згодом таких пацієнтів можна спостерігати раз на рік.

При застосуванні комбінованої терапії часто антиандрогени можна відмінити або з часом зменшити їхню дозу, продовжуючи використання оральних контрацептивів у якості монотерапії. Не рекомендується здійснювати моніторинг рівня андрогенів у сироватці крові. Хоча дані нечіткі, розгляньте можливість моніторингу рівня калію, якщо у пацієнтів, які вживають спіронолактон, є супутні захворювання, які впливають на функцію нирок. Тактика ведення повинна бути індивідуальною, виходячи з дози спіронолактону та наявності інших супутніх захворювань.

## ВИСНОВКИ

Симптоми, які виникають у результаті надмірного рівня андрогенів, досить поширені серед підлітків і можуть суттєво впливати на самооцінку та емоційне самопочуття. У підлітків із такими симптомами важливим є відрізнити фізіологічні зміни, які виникають під час статевого дозрівання, від проявів СПЯ. Часто необхідне довготривале оцінювання симптомів у пацієнта, результатів обстеження та лабораторних показників, перш ніж медичний працівник може відрізнити пубертатні зміни від СПЯ. Підлітків із гірсутизмом або акне можна лікувати з метою контролю симптомів до встановлення остаточного діагнозу. Попереджувальні настанови мають вирішальне значення, щоб допомогти пацієнтам зрозуміти терміни очікування ефективності лікування.

## СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Liu K, Motan T, Claman P. No. 350-hirsutism: evaluation and treatment. *J Obstet Gynaecol Can* 2017;39:1054–68.
2. Olutunmbi Y, Paley K, English JC 3rd. Adolescent female acne: etiology and management. *J Pediatr Adolesc Gynecol* 2008;21:171–6.
3. Escobar-Morreale HF, Carmina E, Dewailly D, Gambineri A, Kelestimur F, Moghetti P, et al. Epidemiology, diagnosis and management of hirsutism: a consensus statement by the Androgen Excess and Polycystic Ovary Syndrome Society [published erratum appears in *Hum Reprod Update* 2013;19:207]. *Hum Reprod Update* 2012;18:146–70.
4. Lizneva D, Gavrilova-Jordan L, Walker W, Azziz R. Androgen excess: Investigations and management. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2016;37:98–118.
5. Castelo-Branco C, Cancelo MJ. Comprehensive clinical management of hirsutism. *Gynecol Endocrinol* 2010;26: 484–93.
6. Witchel SF, Roumimper H, Oberfield S. Polycystic ovary syndrome in adolescents. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2016;45:329–44.
7. Polycystic ovary syndrome. ACOG Practice Bulletin No. 194. American College of Obstetricians and Gynecologists. *Obstet Gynecol* 2018;131:e157–71.
8. Zaenglein AL, Pathy AL, Schlosser BJ, Alikhan A, Baldwin HE, Berson DS, et al. Guidelines of care for the management of acne vulgaris. *J Am Acad Dermatol* 2016;74:73. 945–73.e33.
9. Iezz ML, Lasorella S, Varriale G, Zagarioli L, Ambrosi M, Verrotti A. Clitoromegaly in childhood and adolescence: behind one clinical sign, a clinical sea. *Sex Dev* 2018;12: 163–74.
10. Codner E, Villarreal C, Eyzaguirre FC, Lopez P, Merino PM, Perez-Bravo F, et al. Polycystic ovarian morphology in postmenarcheal adolescents. *Fertil Steril* 2011;95:702–6.e1–2.
11. Huppert J, Chiodi M, Hillard PJ. Clinical and metabolic findings in adolescent females with hyperandrogenism. *J Pediatr Adolesc Gynecol* 2004;17:103–8.
12. Rosenfield RL. The diagnosis of polycystic ovary syndrome in adolescents. *Pediatrics* 2015;136:1154–65.
13. Azziz R, Carmina E, Dewailly D, Diamanti-Kandarakis E, Escobar-Morreale HF, Futterweit W, et al. The Androgen Excess and PCOS Society criteria for the polycystic ovary syndrome: the complete task force report. Task Force on the Phenotype of the Polycystic Ovary Syndrome of the Androgen Excess and PCOS Society. *Fertil Steril* 2009;91: 456–88.
14. Speiser PW, Arit W, Auchus RJ, Baskin LS, Conway GS, Merke DP, et al. Congenital adrenal hyperplasia due to steroid 21-hydroxylase deficiency: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline [published erratum appears in *J Clin Endocrinol Metab* 2019;104:39–40]. *J Clin Endocrinol Metab* 2018;103:4043–88.
15. Martin KA, Anderson RR, Chang RJ, Ehrmann DA, Lobo RA, Murad MH, et al. Evaluation and treatment of hirsutism in premenopausal women: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2018;103:1233–57.
16. Lim SS, Hutchison SK, Van Ryswyk E, Norman RJ, Teede HJ, Moran LJ. Lifestyle changes in women with polycystic ovary syndrome. *The Cochrane Database of Systematic Reviews* 2019, Issue 3. Art. No.: CD007506. DOI: 10.1002/14651858.CD007506.pub4.
17. White T, Jain JK, Stanczyk FZ. Effect of oral versus transdermal steroidal contraceptives on androgenic markers. *Am J Obstet Gynecol* 2005;192:2055–9.
18. Battaglia C, Mancini F, Fabbri R, Persico N, Busacchi P, Facchinetti F, et al. Polycystic ovary syndrome and cardiovascular risk in young patients treated with drospirenone/ethinylestradiol or contraceptive vaginal ring. A prospective, randomized, pilot study. *Fertil Steril* 2010;94:1417–25.
19. Rathnayake D, Sinclair R. Use of spironolactone in dermatology. *Skinmed* 2010;8:328–32; quiz 333.
20. Tartagni MV, Alrasheed H, Damiani GR, Montagnani M, De Salvia MA, De Pergola G, et al. Intermittent low-dose finasteride administration is effective for treatment of hirsutism in adolescent girls: a pilot study. *J Pediatr Adolesc Gynecol* 2014;27:161–5.
21. Obesity in adolescents. Committee Opinion No. 714. American College of

Obstetricians and Gynecologists. *Obstet Gynecol* 2017;130:e127–40.

22. Ganie MA, Khurana ML, Eunice M, Gupta N, Gulati M, Dwivedi SN, et al. Comparison of efficacy of spironolactone with metformin in the management of polycystic ovary syndrome: an open-labeled study [published erratum appears in *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:4655]. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:2756–62.

23. Al Khalifah RA, Florez ID, Dennis B, Thabane L, Bassilious E. Metformin or oral

contraceptives for adolescents with polycystic ovarian syndrome: a meta-analysis. *Pediatrics* 2016;137:e20154089.

24. Sanchez LA, Perez M, Azziz R. Laser hair reduction in the hirsute patient: a critical assessment. *Hum Reprod Update* 2002;8:169–81.

25. Fayne RA, Perper M, Eber AE, Aldahan AS, Nouri K. Laser and light treatments for hair reduction in Fitzpatrick skin types IV–VI: a comprehensive review of the literature. *Am J Clin Dermatol* 2018;19:237–52.

26. Wolf JE Jr, Shander D, Huber F, Jackson J, Lin CS, Mathes BM, et al. Randomized, double-blind clinical evaluation of the efficacy and safety of topical eflornithine HCl 13.9% cream in the treatment of women with facial hair. Eflornithine HCl Study Group. *Int J Dermatol* 2007; 46:94–8.

27. Eichenfield LF, Krakowski AC, Piggott C, Del Rosso J, Baldwin H, Friedlander SF, et al. Evidence-based recommendations for the diagnosis and treatment of

pediatric acne. American Acne and Rosacea Society. *Pediatrics* 2013;131(suppl 3):163–86.

28. Katsambas AD, Dessinioti C. Hormonal therapy for acne: why not as first line therapy? Facts and controversies. *Clin Dermatol* 2010;28:17–23.

29. Simmons KB, Haddad LB, Nanda K, Curtis KM. Drug interactions between non-rifamycin antibiotics and hormonal contraception: a systematic review. *Am J Obstet Gynecol* 2018;218:88–97.e14.

## 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



# Науково-практична конференція з міжнародною участю «Актуальні питання сучасної онкогінекології»

19 жовтня 2019 р., м. Київ

## Застосування неоад'ювантної хіміотерапії з наступним хірургічним лікуванням зі збереженням фертильності у хворих репродуктивного віку із раком шийки матки стадії IB1–IB3

**В.С. Свінцицький, О.П. Ренкас**

Національний інститут раку, м. Київ

Понад 40% жінок з початковими формами раку шийки матки знаходяться у репродуктивному віці. Хворим з раком шийки матки стадії IB з розмірами пухлини  $\geq 2$  см традиційно проводять лікування в обсязі радикальної гістеректомії, що дозволяє отримати відносно низький рівень рецидивів (28%). Він стає значно нижчим при наступному застосуванні ад'ювантної радіотерапії (до  $\sim 15\%$ ). Досліджуванним методом лікування пацієнток репродуктивного віку з раком шийки матки стадії IB з розмірами пухлини  $\geq 2$  см є поєднання неоад'ювантної хіміотерапії (НАХТ) з наступною радикальною трахелектомією.

Даний метод лікування – альтернатива традиційному проведенню абдомінальної гістеректомії. Однак віддаленні результати використання цього методу вивчені недостатньо, тому їхній аналіз є актуальним та потребує ретельного вивчення.

**Мета дослідження:** порівняння віддалених результатів поєданого використання НАХТ з радикальною трахелектомією та радикальної гістеректомії у хворих репродуктивного віку з раком шийки матки стадії IB1–IB3.

### МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Проаналізовано результати лікування 37 пацієнток з початковими формами раку шийки матки IB1–IB3 стадії, які перебували на стаціонарному лікуванні у науково-дослідному відділенні онкогінекології Національного інституту раку у 2014–2019 рр. Середній вік обстежуваних становив  $36,44 \pm 4,65$  року. У більшості – 34 (91,89%) – обстежуваних гістологічно верифіковано плоскоклітинний рак шийки матки, у решті – 3 (8,11%) – аденокарциному.

З урахуванням проведеного лікування було сформовано дві групи. До 1-ї групи було включено 16 (43,24%) пацієнток, яким застосовували поєднання НАХТ з радикальною трахелектомією. Пацієнткам 2-ї групи – 21 (56,76%) – застосовували радикальну гістеректомію як самостійний метод лікування.

Результати лікування оцінювали з допомогою опитувальника Європейської організації дослідження і лікування раку (EORTC Quality of Life Study Group) – EORTC

QLQ-C30. Період спостереження становив  $3,51 \pm 1,11$  року. Стадіювання процесу проводили згідно з системою FIGO 2009 (The International Federation of Gynecology and Obstetrics).

### РЕЗУЛЬТАТИ

У пацієнток, яким застосовували поєднане лікування, порівняно з аналогічними показниками групи хворих, яким виконували радикальну гістеректомію, спостерігалися достовірно кращі результати за показниками функціональних шкал – фізичної ( $p=0,04$ ), рольової ( $p=0,02$ ), когнітивної ( $p<0,00001$ ), емоційної ( $p=0,004$ ) та соціальної функцій ( $p=0,0005$ ). Під час аналізу показників шкали симптоматики достовірних відмінностей у критеріях втоми ( $p=0,06$ ), нудоти ( $p=0,09$ ), блювання ( $p=0,11$ ) та більового синдрому ( $p=0,43$ ) між досліджуваними групами не встановлено. У групі хворих, яким застосовували НАХТ з наступною радикальною трахелектомією, зафіксовано достовірно кращі результати за критеріями безсоння ( $p=0,001$ ), втрати апетиту ( $p=0,02$ ), наявності закрепів ( $p=0,03$ ), проносів ( $p=0,03$ ). Достовірної відмінності між групами за показниками наявності диспное ( $p=0,23$ ) та фінансових труднощів ( $p=0,64$ ) не встановлено.

Глобальний статус здоров'я у пацієнток, яким проводили НАХТ з наступною радикальною трахелектомією, становив  $76,51 \pm 8,23$ , а у групі хворих, яким виконували радикальну гістеректомію, –  $54,42 \pm 7,13$ . Різниця між показниками виявилася статистично значущою ( $p=0,003$ ).

### ВИСНОВКИ

Отже, у групі пацієнток, яким застосовували НАХТ з наступною радикальною трахелектомією, доведено достовірно кращі віддалені результати як за показниками функціональних шкал, так і за даними одиночних пунктів порівняно з результатами хворих, яким проводили абдомінальну гістеректомію як самостійний метод лікування. За результатами шкал симптоматики достовірної відмінності у групах з урахуванням методу лікування не встановлено.



# Як співпраця з онкохірургом може змінити парадигму лікування поширеного раку яєчників?

**В. Копецький, О. Турчак, О. Самохвалова, О. Колесник**  
Національний інститут раку, м. Київ

Основою лікування поширеного раку яєчників є первинна повна або оптимальна циторедукція з подальшою хіміотерапією. Зважаючи на складність первинних циторедуктивних втручань, особливо на органах верхнього відділу черевної порожнини, існує тенденція проводити неоптимальну циторедуктивну хірургію або неoad'ювантну хіміотерапію, що може компрометувати віддалені результати. Було припущено, що співпраця з онкохірургом, який займається лікуванням пацієнтів з пухлинами верхніх відділів травного тракту, може збільшити як кількість первинних циторедукцій, так і кількість повних та оптимальних циторедуктивних втручань.

**Мета дослідження:** порівняння кількості первинних циторедуктивних операцій та повноти циторедукцій протягом двох періодів: з січня 2012 року до серпня 2017 року та з вересня 2017 року до листопада 2018 року.

## МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Було проведено ретроспективний аналіз проспективної бази даних Національного інституту раку. В аналіз були включені пацієнти віком понад 18 років із III–IV стадією епітеліального раку яєчників, що лікувались у Національному інституті раку у період з січня 2012 року до листопада 2018 року.

У вересні 2017 року у Національному інституті раку була запроваджена програма лікування перитонеального карциноматозу.

## РЕЗУЛЬТАТИ

З кількості обстежених – 551 пацієнт – після первинного аналізу було виключено 22 жінки, у яких виконані лише діагностичні втручання. Серед 529 пацієнтів, які залишились, первинна циторедукція була виконана у 256 (48,4%) випадках та інтервальна циторедукція – у 295 (51,6%). У групі, де проводили первинну циторедукцію, з січня 2012 року до серпня 2017 року повна чи оптимальна циторедукція виконана у 23,6% випадків, з вересня 2017 року до листопада 2018 року – у 61,4% ( $p < 0,05$ ). В абсолютних числах: 50 випадків для 5-річного періоду (2012–2017) порівняно із 27 випадками за 15 міс (2017–2018). У групі з інтервальною циторедукцією виконано: повну чи оптимальну циторедукцію – у 30% випадків у період з 2012 року до серпня 2017 року та у 48,2% – у період з вересня 2017 року до листопада 2018 року.

## ВИСНОВКИ

Співпраця з онкохірургами може покращити якість циторедуктивних втручань та збільшити кількість первинних циторедуктивних операцій.

# Діагностична лапароскопія у хворих із поширеними формами серозного раку яєчника

**В.С. Свінцицький, А.С. Рекута**  
Національний інститут раку, м. Київ

Рак яєчника посідає перше місце у структурі онкогінекологічної смертності серед жінок в усьому світі. У 80% випадків захворювання діагностується на III–IV стадії, а серед гістологічних форм до 90% займає серозний рак. На сьогодні первинне циторедуктивне хірургічне втручання з наступними ад'ювантними курсами хіміотерапії з використанням препаратів групи платини і таксанів є «золотим стандартом» у лікуванні поширених форм серозного раку яєчника. Єдиним прогностичним фактором, який впливає на віддалені результати, є об'єм залишкової пухлини після хірургічного втручання. Невирішеним залишається питання прогнозування повноти виконання циторедуктивного втручання на діагностичному етапі; променеві методи діагностики не є достатньо інформативними.

## МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

За період з 2018 року до першого півріччя 2019 року у відділенні онкогінекології було виконано 35 лапароскопічних діагностичних втручань у хворих з підозрою на злоякісний новоутворення яєчника. Середній вік хворих становив 44,5 року.

## РЕЗУЛЬТАТИ

Шляхом біопсії пухлини визначено наступні патоморфологічні форми: серозна аденокарцинома яєчника – 29 (82,8%) випадків, ендометріоїдна аденокарцинома яєчника – 3 (8,6%) випадки, туберкульоз – 1 (2,8%) випадок, метастаз аденокарциноми грудної залози – 1 (2,8%) випадок, муцинозна аденокарцинома яєчника – 1 (2,8%) випадок.

Серед 29 випадків гістологічно підтвердженого серозного раку яєчника III–IV стадія становила 86% (25 пацієнток). У 19 пацієнток виконано первинну циторедукцію, яка закінчилась видаленням пухлини у повному обсязі у 15 випадках (повна циторедукція – у 79%) та у 4 випадках залишковий об'єм пухлини не перевищував 1 см (оптимальна циторедукція – у 21%).

## ВИСНОВКИ

Отже, використання діагностичної лапароскопії у пацієнток з поширеними формами серозного раку яєчника може бути ефективним методом, який використовується у якості предиктора повноти циторедукції.

# Роль парааортальної лімфодисекції при хірургічному органозберігальному лікуванні хворих на рак шийки матки (Клінічний випадок)

**В.С. Свінціцький, С.В. Неспрядько, Ю.Г. Ткаля, О.І. Бублієва**  
Національний інститут раку, м. Київ

Рак шийки матки (РШМ) посідає третє місце у структурі захворюваності серед всіх нозологічних форм злоякісних новоутворень жіночої статеві сфери, поступаючись раку грудної залози та тіла матки. Серед усіх жінок, хворих на РШМ, жінки репродуктивного віку становлять 48,5 % (за даними Національного канцер-реєстру, 2018), тому актуальним питанням залишається вибір хірургічного лікування зі збереженням фертильної функції.

**Мета дослідження:** на прикладі клінічного випадку та аналізу літератури оцінити роль парааортальної лімфодисекції у проведенні органозберігального хірургічного лікування у жінок з РШМ стадії ІВ1, які прагнуть зберегти фертильність.

## МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Пацієнтка В., 32 роки, звернулася у поліклінічне відділення Національного інституту раку зі скаргами на ациклічні кров'янисті виділення зі статевих шляхів. Вагітностей не було. Під час ректовагінального обстеження виявлена пухлина шийки матки розмірами до 2 см. За даними гістологічного дослідження біопсії шийки матки верифіковано плоскоклітинну карциному з ороговінням. Після проведеного повного клініко-інструментально-лабораторного обстеження встановлено діагноз: Рак шийки матки ІВ стадія, Т1bNxMo, субсерозна лейоміома тіла матки. Виконано радикальну абдомінальну трахелектомію з тазовою лімфаденектомією та консервативну міомектомію. Після проведеного хірургічного

лікування, за даними гістологічного заключення, встановлено діагноз: РШМ ІВ1 ст., рТ1b1N0M0G2, вузлова проліферуюча лейоміома тіла матки.

## РЕЗУЛЬТАТИ

Через 12 міс після проведеної операції під час планової контрольної магнітно-резонансної томографії органів черевної порожнини і таза у хворої виявлено збільшення парааортальних лімфатичних вузлів, що накопичували контраст. Крім того, спостерігалось підвищення рівня плоскоклітинного антигену у сироватці крові. З приводу рецидиву захворювання пацієнтці виконано хірургічне втручання в обсязі парааортальної лімфодисекції А2 (рівень ниркових судин).

За даними гістологічного дослідження, у видалених лімфатичних вузлах – метастази плоскоклітинної карциноми. Після операції в ад'ювантному режимі хвора отримала курс променевої терапії на тлі застосування цисплатину 40 мг/м<sup>2</sup> 1 раз на тиждень.

## ВИСНОВКИ

Аналіз літератури свідчить про наявність у деяких випадках інфільтративного РШМ метастазування у парааортальні лімфатичні вузли. Це потребує подальшого дослідження у цьому напрямку для визначення доцільності видалення парааортальних лімфатичних вузлів та рівня їхньої дисекції під час планування персоніфікованого лікування хворих на РШМ, особливо у жінок репродуктивного віку.

# Досвід використання HIPEC у хворих на дисемінований серозний рак яєчника після повних та оптимальних циторедукцій

**Н.П. Ціп, В.С. Свінціцький, М.Ю. Єгоров, В.І. Копецький, Ю.О. Паленцов**  
Національний інститут раку, м. Київ

Рак яєчника (РЯ) є однією з найскладніших невіршених проблем онкогінекології. Щорічно в Україні діагностують більше 3000 нових випадків захворювання. За уточненими даними Національного канцер-реєстру, у 2017 році зареєстровано 3383 нових випадків РЯ. Захворюваність на РЯ в Україні є стабільною протягом останніх 3 років і становила у 2017 році 17,6 на 100 тис. жіночого населення. Подібна тенденція відзначена і в показниках летальності: у 2017 р. смерт-

ність від РЯ в Україні становила 9,5 на 100 тис. жіночого населення. Протягом першого року після встановлення діагнозу померло 25,0 % уперше виявлених хворих.

Усе викладене вище свідчить про актуальність пошуку нових та оптимізацію існуючих програм лікування РЯ.

**Мета дослідження:** аналіз власного досвіду використання інтраопераційної гіпертермічної хіміоперфузії (HIPEC) у хворих на дисемінований серозний РЯ.

## МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Проведено аналіз лікування 33 пацієнок з дисемінованим серозним РЯ, які проходили лікування у відділенні онкогінекології Національного інституту раку з грудня 2018 року до вересня 2019 року.

Вік хворих коливався від 23 до 72 років і становив у середньому  $51,7 \pm 2,1$  року. Усі хворі мали поширені стадії захворювання: III стадія діагностована у 30 (90,9%) хворих, IV стадія – у 3 (9,1%) хворих. У більшості пацієнок діагностовано низькодиференційовану серозну карциному (G3) та елементи псамомного раку (Gx) – 29 (87,9%) хворих.

Первинні циторедуктивні операції (ПЦРО) проведені у 19 (57,6%) хворих; інтервальні циторедуктивні операції (ІЦРО) – у 14 (42,4%) хворих.

З метою об'єктивізації об'ємів виконаних хірургічних втручань використовували бальну систему хірургічної складності (SCS), що передбачає кількісне оцінювання кожного хірургічного втручання. У кожної пацієнтки додаються бали згідно з виконаним об'ємом хірургічних втручань (таблиця).

Операції середньої складності (4–7 балів) виконані у 8 (24,2%) хворих, операції високої складності ( $\geq 8$  балів) виконані у 25 (75,8%) хворих.

Об'єм циторедукції документувався згідно з вимогами протоколу Європейського товариства гінекологічних онкологів – ESGO (ESGO Guidelines, Recommendations and Assurance Quality Committee, 2016).

Стандартне лікування (група контролю) проведено 15 (45,5%) хворим на дисемінований серозний РЯ. НІРЕС (основна група) проведено у 18 (54,5%) хворих.

Процедуру НІРЕС виконували за допомогою апарата Performer HT (RanD, Italy) – багатофункціональної системи для проведення місцевої локальної спеціалізованої ХТ, орієнтованої на підтримку декількох режимів терапії, заснованих на екстракорпоральному циркулюванні крові/рідин.

Після досягнення інтраабдомінальної температури  $41^\circ\text{C}$  дисплатин  $100\text{ мг/м}^2$  розчиняли у  $5000,0\text{ мл}$  перфузату, що циркулював зі швидкістю  $700\text{--}800\text{ мл/хв}$  протягом  $60\text{ хв}$ . Інтраабдомінальна температура коливалася від  $41^\circ\text{C}$  до  $43^\circ\text{C}$ .

## РЕЗУЛЬТАТИ

Операції середньої складності передбачали пангістеректомію, оментектомію, тазову перитонектомію, стріпінг діафрагми, апендектомію, холецистектомію (4–7 балів).

Операції високої складності передбачали пангістеректомію, оментектомію, стріпінг діафрагми з резекцією сухожильного центру діафрагми, низькою передньою резекцією прямої кишки, видаленням пухлинних вогнищ на брижі здухвинної та висхідної ободової кишки, резекції здухвинної кишки та апендектомії (9–13 балів).

Повна циторедукція (R0) після хірургічного лікування досягнута в 17 (51,5%) випадках. Оптимальна циторедукція (R1) – у 16 (48,5%) випадках. У групі контролю R0 досягнуто у 8 (53,3%) випадках, в основній групі (з НІРЕС) R0 досягнуто у 9 (50%) випадках.

## Бальна система хірургічної складності оперативних втручань у хворих на РЯ

Процедура	Бали
Гістеректомія з двобічною аднексектомією	1
Оментектомія	1
Тазова лімфаденектомія	1
Парааортальна лімфаденектомія	1
Стріпінг тазової очеревини	1
Стріпінг абдомінальної очеревини	1
Резекція ректосигмоїдного відділу товстої кишки з накладанням анастомозу кінець-у-кінець	3
Резекція товстої кишки	2
Резекція/стріпінг діафрагми	2
Спленектомія	2
Резекція печінки	2
Резекція тонкої кишки	1
Група оцінки складності	Бали
1 (низька)	$\leq 3$
2 (середня)	4–7
3 (висока)	$\geq 8$

Оскільки доведена важливість строків початку ад'ювантної ПХТ (АПХТ) у хворих з III–IV стадією РЯ, було проаналізовано строки початку ад'ювантного лікування у досліджуваних групах пацієнок.

У групі контролю АПХТ розпочинали у строки від 13-ї до 31-ї доби, у середньому на  $19,1 \pm 1,8$  доби. В основній групі АПХТ розпочинали у строки від 15 до 83 діб, у середньому на  $29,6 \pm 5,6$  доби ( $p=0,07$ ; різниця між групами статистично недостовірна). Отже, використання НІРЕС не відтермінувало початок АПХТ.

## ВИСНОВКИ

1. Тактика лікування хворих із поширеним серозним раком яєчника (РЯ) повинна визначатися мультидисциплінарною командою спеціалістів, завданням якої є визначення можливості виконання повної циторедукції.

2. Хірургічне лікування хворих із поширеним серозним РЯ передбачає виконання оперативних втручань високого та середнього ступеня складності, що потребує наявності мультидисциплінарної хірургічної бригади, адекватного анестезіологічного забезпечення, і можливе тільки у високоспеціалізованих онкологічних центрах.

3. Ад'ювантна поліхіміотерапія повинна розпочинатися у максимально короткі строки після циторедукції.

4. Доцільність використання НІРЕС у лікуванні хворих із поширеним серозним РЯ потребує подальшого вивчення.



# ЛВІВСЬКИЙ МЕДИЧНИЙ ФОРУМ

07-09 квітня

ПАЛАЦ МИСТЕЦТВ  
(вул.Коперника, 17)

26

МЕДИЧНА ВИСТАВКА



«ГалMED»

**ЗА ПІДТРИМКИ:**

- Міністерства охорони здоров'я України
- Департаменту охорони здоров'я ЛОДА

**ОРГАНІЗАТОРИ НАУКОВИХ ЗАХОДІВ:**

- Українське товариство реабілітаційної медицини
- Всеукраїнська громадська організація «Асоціація перинатологів України»
- Всеукраїнське об'єднання фізичних терапевтів
- Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького
- Львівське обласне товариство неврологів
- Львівський осередок ВГО «Асоціації перинатологів України»
- КНП «Міська дитяча клінічна лікарня м. Львова»
- Львівський міський дитячий алергологічний центр
- Школа реабілітаційної медицини УКУ
- Львівський державний університет фізичної культури

**ПАРТНЕР ФОРУМУ:**



**ПАРТНЕР ВИСТАВКИ:**



**Інформаційні партнери:**



**ОРГАНІЗАТОР ФОРУМУ:**

**Гал-ЕКСПО®**

АКЦІОНЕРНЕ ТОВАРИСТВО

тел.: (032) 2971369, 2970628

**ТЕМАТИЧНІ РОЗДІЛИ ВИСТАВКИ:**

- Лікувальне, діагностичне та реабілітаційне обладнання;
- Медичні прилади та інструменти;
- Лабораторна медицина;
- Засоби реабілітації та товари для людей з обмеженими можливостями;
- Офтальмологічне обладнання та оптика;
- Організація та оснащення медичних закладів;
- Фармацевтичні препарати;
- Сучасна клініка та послуги;
- Медичний одяг, засоби санітарії та дезінфекції;
- Страхова медицина

**В рамках виставки:**

- V спеціалізована експозиція «Медичний туризм»
- V спеціалізована експозиція «Реабілітація»

**ОСНОВНІ ЗАХОДИ ФОРУМУ:**

- 07 КВІТНЯ** Міжнародна науково-практична конференція «НЕВРОЛОГІЧНА ПАТОЛОГІЯ – НОВІ ТЕНДЕНЦІЇ В ДІАГНОСТИЦІ ТА ЛІКУВАННІ З ПОЗИЦІЇ МІЖДИСЦИПЛІНАРНОГО ПІДХОДУ»
- 08 КВІТНЯ** Всеукраїнська науково-практична конференція «РЕПРОДУКТИВНІ АСПЕКТИ ГІНЕКОЛОГІЧНОЇ ПАТОЛОГІЇ»
- 08 КВІТНЯ** Міжнародна науково-практична конференція «СУЧАСНІ АСПЕКТИ ФІЗИЧНОЇ ТА РЕАБІЛІТАЦІЙНОЇ МЕДИЦИНИ»
- 09 КВІТНЯ** Науково-практична конференція з міжнародною участю «ДИТЯЧА АЛЕРГОЛОГІЯ ВЧОРА, СЬОГОДНІ І ЗАВТРА»
- 09 КВІТНЯ** ПРАКТИЧНИЙ МАЙСТЕР-КЛАС ПО НОВІТНІМ ТЕХНОЛОГІЯМ В ГАЛУЗІ РЕАБІЛІТАЦІЇ

[www.galexpo.com.ua/galmed](http://www.galexpo.com.ua/galmed)

[www.facebook.com/Lviv.Medical.Forum/](https://www.facebook.com/Lviv.Medical.Forum/)



# 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 спондиліт, остеоартрит, включаючи спондилоартрит. Больові синдроми з боку хребта. Ревматичні захворювання позасуглобових м'яких тканин. Посттравматичні і післяопераційні больові синдроми, що супроводжуються запаленням і набряком, зокрема після стоматологічних та ортопедичних операцій. Гінекологічні захворювання, які супроводжуються больовим синдромом і запаленням, наприклад, первинна дисменорея та аднексит (супозиторії 100, 50 мг). Гострі напади подагри. Як допоміжний засіб при тяжких запальних захворюваннях ЛОР-органів, які супроводжуються болісним відчуттям, наприклад, при фарингиті, тонзиліті, отиті (крім Диклоберлу ретард та Диклоберлу N75). Ниркова та біліарна колики, біль та набряк після травм і операцій (Диклоберл® N 75).

**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. Високі 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® N 75, 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 дозової 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 жахливі сновидіння, безсоння та інше.

За повною детальною інформацією звертайтеся до інструкції для медичного застосування лікарського засобу, затвердженою 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, Глінкер Вег 125, 12489 Берлін, Німеччина.

**Виробник** Диклоберл® N 75: 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.

1. Pavelka K. A comparison of the therapeutic efficacy of diclofenac in osteoarthritis: a systematic review of randomised controlled trials. Current Medical Research and Opinion. 2012 Jan;28(1):163-78.

2. Warner TD, Giuliano F, Vojnovic I, Bukasa A, Mitchell JA and Vane JR. Nonsteroid drug selectivities for cyclo-oxygenase-1 rather than cyclo-oxygenase-2 are associated with human gastrointestinal toxicity: A full in vitro analysis. Proc. Natl. Acad. Sci. USA Vol. 96, pp. 7563-7568, June 1999. Pharmacology.

3. Hawkey C, Kahan A, Steinbruck K, Alegre C, Baumelou E, Begaud B, Dequeker J, Isomaki H, Littlejohn G, Mau J, Papazoglou S. Gastrointestinal tolerability of meloxicam compared to diclofenac in osteoarthritis patients. International MELISSA Study Group. Meloxicam Large-scale International Study Safety Assessment. Br J Rheumatol 1998 Oct;37(10):1142.

4. Dreiser RL, Le Parc JM, Velicet P and Lieu PK. Oral meloxicam is effective in acute sciatica: two randomised, double-blind trials versus placebo

5. Blot L, Marcelis A, Devogelaer J-P, Manicourt D-H. Effects of diclofenac, aceclofenac and meloxicam on the metabolism of proteoglycans and hyaluronan in osteoarthritic human cartilage. British Journal of Pharmacology (2000) 131, 1413-1421.

6. Інструкція 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 Arnout, 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».

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**