



GEDEON RICHTER



**Низькодозова комбінація
гемового і негемового заліза**

Для жінок репродуктивного віку

**При підготовці до вагітності,
під час виношування дитини
та після пологів**

Листок-вкладка до дієтичної добавки RIXTER 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, полівінілпіпілідон; **склад оболонки:** титану діоксид (E 171), гідроксипропілметилцелюлоза, заліза оксид червоний (E 172), заліза оксид чорний (E 172); OPADRY II white 85G58923 (спирт полівініловий, титану діоксид (E 171), тальк, поліетилевогліколь, лецитин, індигоїтин (E 132)); OPADRY II 45U25141 red brownish (гідроксипропілметилцелюлоза, полідекстроза, заліза оксид червоний (E 172), тальк, міглітол (Miglyol®) 810). **Рекомендації щодо вживання:** приймати як додаткове джерело заліза. Дієтична добавка RIXTER 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, нервованість, депресія, безсоння, прискорене серцебиття, відчуття холоду в руках/ногах, запаморочення та можливо недорозвинення пізнавальної діяльності (недорозвиненість різних функцій, у тому утвореність, вузькість сприйняття; нечутність мовлення, порушення пам'яті та довільної уваги). Дієтичну добавку RIXTER ФерроБіо використовують у ситуаціях, коли існує підвищена потреба у залізі. RIXTER ФерроБіо особливо підходить вагітним жінкам, в стадії планування вагітності; жінкам у переменопаузі, при менструації 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 рекомендується 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. RIXTER ФерроБіо можна приймати одні очасно з лікарськими засобами. Щоб отримати докладні поради щодо застосування RIXTER 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 фолатової 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:** Глобифер Бтіл, Шатенрозен 6а Підрозділ 2, 2550 Контич, Бельгія. **Імпортер:** ВАТ «Гедеон Ріхтер», Угорщина. Не є лікарським засобом. Реклама дієтичної добавки.

Представництво «Ріхтер Гедеон Нрт» 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 | www.richter.com.ua

RIXTER
ФерроБіо

ЗДОРОВ'Я ЖІНКИ 10 (146)/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 № 10 від 11.12.2019.

Підписано до друку 28.12.2019.

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

АДРЕСА ДЛЯ КОРЕСПОНДЕНЦІЇ ТА ТЕЛЕФОНИ РЕДАКЦІЇ ТА ВИДАВЦІВ

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

НАШ ПЕРЕДПЛАТНИЙ ІНДЕКС: 74598

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

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

Фотовид і друк

Друкарня «Аврора Пресс»,
м. Київ, вул. О.Довбуша, 18, тел. +38(067) 230-83-64

- © 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 10 (146)/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 № 10 от 11.12.2019.

Подписано к печати 28.12.2019.

Статьи, публикуемые в журнале
«ЗДОРОВЬЕ ЖЕНЩИНЫ», – рецензированы.
Ответственность за достоверность фактов и прочих сведений
в публикациях несут авторы.
Ответственность за содержание рекламы, а также за
соответствие приводимых в рекламе сведений требованиям
законодательства несут рекламодатели.
Редакция и издатели не несут ответственности за достоверность
информации, опубликованной в рекламных материалах.
Мнение редакции может не совпадать с мнением
авторов публикации.
Перепечатка материалов только с письменного разрешения
редакции. При перепечатке ссылка на журнал
«ЗДОРОВЬЕ ЖЕНЩИНЫ» обязательна.

АДРЕС ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ И ТЕЛЕФОНЫ РЕДАКЦИИ И ИЗДАТЕЛЕЙ

Украина, 03039, Киев, а/я 36
Тел.: +38(044) 257-27-27, +38(067) 233-75-91.
E-mail: alexandra@zdr.kiev.ua

НАШ ПОДПИСНОЙ ИНДЕКС: 74598

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

Тираж – 5500 экз.

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

Фотоувод и печать

Типография «Аврора-Пресс»,
г. Киев, ул. О. Довбуша, 18, тел. +38(067) 230-83-64

© 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. Венцковская
И.Б. Вовк
Н.И. Генык
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 10 (146)/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 №10 from 11.12.2019.

Passed for printing 28.12.2019

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

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

Imagesetter and Printing

«Aurora-Press»,
Kyiv, O.Dovbusha str, 18, tel. +38(067) 230-83-64

© 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. Pakharenska
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. Tovstakovska
L.Ye. Tumanova
A.G. Tsypkun
O.S. Shapoval
O.M. Yuzko
M.Ye. Yarotskiy

СОДЕРЖАНИЕ 10 (146)/2019

ДИСТАНЦИОННОЕ ОБУЧЕНИЕ

- Психоемоційний стан жінок зі спонтанною вагітністю та після застосування допоміжних репродуктивних технологій
В.О. Бенюк, Л.М. Вигівська, І.В. Майданник,
В.Ф. Олешко 10

АКТУАЛЬНЫЕ ТЕМЫ

- Медико-соціальний портрет жінок репродуктивного віку, хворих на розсіяний склероз
В.І. Пирогова, О.І. Негрич 16

- State of biochemical homeostasis in women with course of pregnancy complicated by miscarriage
V.G. Syusyuka, V.O. Potapov, I.F. Belenichev,
A.V. Abramov, N.M. Soloviova 22

В ПОМОЩЬ ПРАКТИЧЕСКОМУ ВРАЧУ

- Систематический анализ состава и механизмов молекулярного воздействия стандартизированных экстрактов Vitex Agnus-castus
И.Ю. Торшин, О.А. Громова, О.А. Лиманова 26

- Асоціація діастолічної функції лівого шлуночка серця з індексом маси тіла у жінок 40–60 років зі збереженою фракцією викиду
Н.М. Кириченко, Н.О. Ополонська,
О.В. Степанець 35

- Оптимізація реабілітації репродуктивної та сексуальної функцій у жінок з яєчниковою дисфункцією
Л.М. Семенюк 39

- Сучасний стан репродуктивного здоров'я подружньої пари з урогенітальними інфекціями в анамнезі
О.І. Кротік 45

АКУШЕРСТВО

- Оцінювання впливу комплексної терапії вагітних із затримкою росту плода на акушерські та перинатальні наслідки розродження
В.Г. Сюсюка, Г.Г. Колокот, І.Ф. Беленічев 55

- Современные принципы терапии перинатальных инфекций
О.В. Грищенко, В.В. Бобрицкая 62

- Клінічний перебіг вагітності та пологів у жінок, прооперованих з приводу новоутворень яєчників
А.В. Бойко 69

ГИНЕКОЛОГИЯ

- Особливості патогенезу та лікування дисгормональних дисплазій грудних залоз у жінок раннього репродуктивного віку
О.В. Кравченко 72

- Сучасні маркери прогнозування прееклампсії
Т.Г. Романенко, О.М. Суліменко 77

ЖЕНСКАЯ УРОЛОГИЯ

- Метод визначення ієрархій у медицині: вибір раціонального варіанта лікування жінок зі стресовим нетриманням сечі
Д.М. Федорова, М.Ю. Слонов 92

- Оцінка хронічних запальних захворювань органів малого таза у жінок як фактора ризику виникнення гострого неускладненого пієлонефриту
М.В. Мітченко 97

- Критерії діагностики інфекційного ураження нижніх сечовивідних шляхів та органів малого таза
А.В. Шумицький, О.А. Бурка, Т.М. Тутченко 101

Уважаемые авторы!

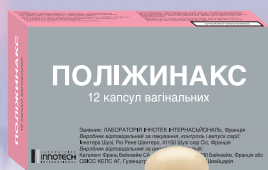
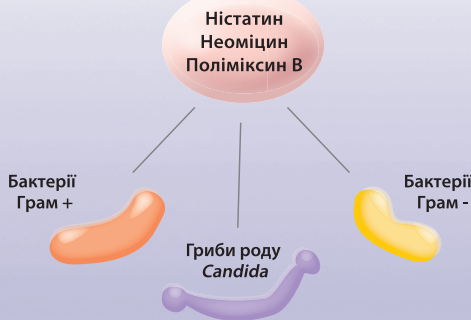
*С 21 октября 2019 г. стоимость публикации научных статей
в журнале «Здоровье женщины» составляет
150 грн./1800 знаков.*

ПОЛІЖИНАКС®

Ністатин, Неоміцин, Поліміксин В

Комбінація широкого спектра дії
для ефективного лікування вагініту*

З активні речовини*



ПОЛІЖИНАКС

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



ПОЛІЖИНАКС ВІРГО

Для застосування у дитячій гінекологічній практиці.

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

РП Поліжинакс NUA/101930/01 Наказ МОЗ 21.06.2018 № 1192
РП Поліжинакс Вірго NUA/7254/01/01 Наказ МОЗ 21.06.2018 № 1192

Лікування вагініту, спричиненого чутливими мікроорганізмами:*

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

Профілактика інфекційних ускладнень:*

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



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

* Інструкція для медичного застосування препарату "Поліжинакс" та "Поліжинакс Вірго".
Матеріал для розповсюдження в рамках спеціалізованих семінарів, конференцій, симпозіумів з медичної тематики та у спеціалізованих виданнях, призначених для медичних та фармацевтичних працівників.
Характеристики препарату дивіться на стор. 61

флебодія 600МГ діосмін

Дві проблеми – одне рішення!



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

біль • тяжкість • трофічні розлади

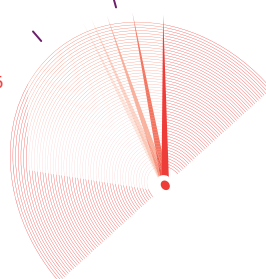
1 таблетка
на добу



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

біль • набряк • кровотеча

3 таблетки
на добу



Флеботонік та ангіопротектор³

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

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

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

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

5. Kucmanovic D. et al - The use of Phlebodia® in the management of bleeding non-prolapsed haemorrhoids. Acta Chirurgica Iugoslavia 2005, 52, 1, 115-116

6. Debién P., Denis J. Traitement des signes fonctionnels de la crise hémorroïdaire aiguë : Essai multicentrique, randomisé, diosmine d'hémisynthèse versus association extrait de Ginkgo biloba-heptaminol troxerutine. Med Chir Dig 1996; 25 (5) : 259-64.

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

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

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

TABLE OF CONTENTS №10 (146)/2019

DISTANCE LEARNING

Psycho-emotional state of women with spontaneous pregnancy and after the use of assisted reproductive technologies

V.O. Benyuk, L.M. Vygivska, I.V. Maidannyk,
V.F. Oleshko..... 10

TOPICAL TOPICS

Medical and social portrait of reproductive age women with multiple sclerosis

V.I. Pyrokhova, O.I. Nehrych 16

State of biochemical homeostasis in women with course of pregnancy complicated by miscarriage

V.G. Syusyuka, V.O. Potapov, I.F. Belenichev,
A.V. Abramov, N.M. Soloviova..... 22

FOR PRACTICING PHYSICIANS

Systematic Analysis of Composition and Molecular Mechanisms of Action of the Vitex Agnus-castus Standardized Extracts

I.Yu. Torshin, O.A. Gromova, O.A. Limanova 26

Association between left ventricle diastolic function with body mass index in women 40-60 years old with a preserved ejection fraction

N.M. Kyrychenko, N.O. Opolonska, O.V. Stepanets 35

Optimization of the rehabilitation of reproductive and sexual functions in women with ovarian dysfunctions

L.M. Semeniuk..... 39

Current state of reproductive health of married couple with urogenital infections in anamnesis

E.I. Krotik 45

OBSTETRICS

Estimation of effect of complex therapy of pregnant women with fetus growth inhibition on obstetric and perinatal complications of delivery

V.G. Syusyuka, N.G. Kolokot, I.F. Belenichev 55

Modern principles of treatment of perinatal infections

O.V. Grishchenko, V.V. Bobrytska..... 62

The clinical course of pregnancy and labors at the women operated concerning neoplasms of ovaries

A.V. Boyko 69

GYNECOLOGY

Features of the pathogenesis and treatment of dishormonal breast dysplasia in women of early reproductive age

E.V. Kravchenko..... 72

Modern prognosis markers of preeclampsia

T.G. Romanenko, O.M. Sulimenko 77

FEMALE UROLOGY

Method of determining hierarchies in medicine: choice of the rational method of treatment of women with stress urinary incontinence

D. Fedorova, M. Slonov 92

Estimation of chronic inflammatory diseases of the pelvic organs in women as a risk factor of acute uncomplicated pyelonephritis

M.V. Mitchenko 97

Criteria for the diagnosis of infectious lesions of the lower urinary tract and pelvic organs

A.V. Shumytskyi, O.A. Burka, T.M. Tutchenko..... 101



Bionorica®

Біль у грудях?

Мастодинон®

препарат №1 у лікуванні доброякісних захворювань молочних залоз¹

усуває напругу і набряк молочної залози²

зменшує рівень пролактину, доведено плацебо-контрольованими дослідженнями³



Мастодинон®. Показання для застосування. У комплексному лікуванні передменструального синдрому: психічна лабільність, головний біль або мігрень, набряки, запори, 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 поодиноких випадках спостерігалися випадки шлунково-кишкових розладів (нудота, біль у шлунку), алергічні реакції і, включаючи шкірні висипання, свербіж, кропив'янку, набряк обличчя, задишку та утруднене ковтання, головний біль, акне, в окремих випадках повідомлялося про порушення менструального циклу та запаморочення.

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

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

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

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

Виробник: Біонорика (Німеччина).

Розкриваючи силу рослин

Порушення менструального циклу?

Циклодинон®

нормалізує менструальний цикл¹

відновлює гормональну рівновагу²

не містить гормонів³



Циклодинон®. Показання. Порушення менструального циклу і/або безпліддя пов'язане з недостатністю жовтого тіла. **Застосування.** Препарат 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 потребують 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 W. 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.

К СВЕДЕНИЮ АВТОРОВ ЖУРНАЛА «ЗДОРОВЬЕ ЖЕНЩИНЫ»

Материалы исследования должны сопровождаться официальным направлением от учреждения, в котором оно было выполнено, с визой руководства (научного руководителя), заверенной круглой печатью учреждения, и экспертным заключением о возможности публикации в открытой печати.

На последней странице статьи должны быть собственноручные подписи всех авторов, фамилия, имя и отчество (полностью), почтовый адрес предприятия, номера телефонов (служебный), степень, звание, должность. Обязательно наличие контактного телефона автора/ов, с которым/и редакция может общаться по возникшим вопросам.

1. Статья подается на украинском или русском и английском языках в 2 экземплярах, которые подписаны всеми авторами.

2. Каждый автор должен указать свои данные на украинском или русском и английском языках (фамилию, имя, отчество, научное звание (должность), научную степень, отрасль специализации, место работы, служебный адрес, почтовый индекс, служебный телефон или адрес электронной почты).

3. УДК и фамилию автора необходимо указать на первой странице, далее должны следовать название статьи и название

организации, на базе которой были проведены исследования, наблюдения и т.д.

4. Текст статьи и материалы к ней должны быть отредактированы и проверены автором. Содержание статьи должно иметь практическую направленность. К статье должны быть приложены все используемые в работе таблицы, иллюстрации, список литературы и акт экспертизы.

- заглавия научных статей должны быть информативными.
- в заглавиях статей можно использовать только общепринятые сокращения.
- в переводе заглавий статей на английский язык не должно быть никаких транслитераций, кроме непереводаемых названий собственных имен, приборов и других объектов, имеющих собственные названия; также не используется непереводаемый сленг.
- в списке литературы должно быть не менее 7 ссылок. Авторы несут ответственность за точность ссылок. Список цитированной литературы подается в соответствии с общепринятыми правилами оформления.

Для регистрации статьи в наукометрических базах необходимо подготовить дополнительный список литературы на английском языке в виде отдельного файла в таком формате:

ФИО авторов. год. Название статьи. Источник. Том (если есть); номер: страницы.

Пример указан ниже.

Пример цитированной литературы в соответствии с общепринятыми правилами оформления	Пример цитированной литературы для регистрации в наукометрических базах
Astley S.J. Measuring the facial phenotype of individuals with prenatal alcohol exposure: correlations with brain dysfunction / S.J. Astley, S.K. Clarren // Alcohol Alcohol. – 2001. – V. 36. – P. 147–159.	Astley SJ, Clarren SK. 2001. Measuring the facial phenotype of individuals with prenatal alcohol exposure: correlations with brain dysfunction. Alcohol Alcohol. 36:147–159.
Maternal First-Trimester Enterovirus Infection and Future Risk of Type 1 Diabetes in the Exposed Fetus / H.R. Viskari, M. Roivainen, A. Reunanen [et al.] // Diabetes Care. 2012 Jun;35(6):1328–32.	Viskari HR, Roivainen M, Reunanen A et al. 2012, Jun. Maternal First-Trimester Enterovirus Infection and Future Risk of Type 1 Diabetes in the Exposed Fetus. Diabetes Care. 35(6):1328–32.

5. К статье следует приложить резюме на украинском, русском и английском языках с обязательным указанием фамилий и инициалов авторов на этих языках. Объем резюме должен составлять не менее 1800 знаков. Обязательно указываются «ключевые слова» (от 3 до 8 слов) в порядке значимости, способствующие индексированию статьи в информационно-поисковых системах. Резюме является независимым от статьи источником информации. **Резюме к оригинальной статье должно быть структурированным: а) цель исследования; б) материалы и методы; в) результаты; г) заключение.** Все разделы в резюме должны быть выделены в тексте жирным шрифтом.

Для остальных статей (обзор, лекции, обмен опытом и др.) резюме должно включать краткое изложение основной концепции статьи и ключевые слова.

6. Требования к иллюстративному материалу:

- Иллюстрация может быть подана в виде: фотографии, слайда, рентгенограммы, электронного файла.
- Иллюстрация должна быть подготовлена на высоком качественном уровне.
- Поданные иллюстрации должны соответствовать основному смыслу статьи.
- Иллюстрация должна быть максимально свободна от надписей, которые следует перенести в подпись к ней.

- Подписи к иллюстрациям подаются на листе бумаги в конце статьи.
- Каждая иллюстрация должна иметь общее название.
- Иллюстрации следует передавать в отдельном конверте с указанием названия статьи и Ф.И.О. автора.
- В статье следует указать место, где, по мнению автора, желательно было бы поместить иллюстрацию.
- Иллюстрация, поданная в электронном виде, должна иметь разрешение не менее 300 dpi (масштаб 1:1).

7. Таблицы должны быть компактными. Название столбцов и строк должны соответствовать их содержанию, текст подается без сокращений.

8. В статье не допускается сокращения слов, кроме общепринятых в научной литературе. Все измерения подаются в системе единиц СИ.

9. Статья должна содержать практические выводы и рекомендации для клиницистов.

10. Редакция оставляет за собой право редактировать статьи.

11. При несоблюдении указанных требований оформления статьи, редакция возвращает ее авторам без рассмотрения.

12. Статья должна быть записана в формате WORD-97, 98, 2000–2003; размер шрифта — 12 пунктов.

13. Материалы статей, принятых к печати (рукописи, иллюстрации, дискеты), не возвращаются.

Статьи просим присылать по адресу:

03039, Киев, а/я 36, Редакция журнала «Здоровье женщины»;
e-mail: alexandra@zdr.kiev.ua. Тел./факс: (044) 257-27-27.

Декрістол D₃

КРАПЛІ

1000 МО

ТАБЛЕТОВАНА ФОРМА

2000 МО

4000 МО

5600 МО



НІМЕЦЬКИЙ ВІТАМІН ДЛЯ ВСІЄЇ РОДИНИ

ПІД ЧАС ПЛАНУВАННЯ / ВАГІТНОСТІ / ЛАКТАЦІЇ¹⁻³

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., Булаченко О.В. Сучасні стратегії клінічного менеджменту дефіциту вітаміну D у практиці акушера-гінеколога. Репродуктивна ендокринологія, № 1 (39) / березень, 2018. 6. 3. Ruscinska 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 медичників та фармацевтичних працівників. Більш детальну інформацію можна знайти в інструкції для медичного застосування.

mibe

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

Психоемоційний стан жінок зі спонтанною вагітністю та після застосування допоміжних репродуктивних технологій

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

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

У статті висвітлено взаємозв'язок психологічних процесів, які супроводжують фізіологічні зміни в організмі вагітної. Адже вагітність є станом функціонального напруження всіх систем і органів жінки. Безумовно, підвищене напруження знаходить відображення й в психологічному стані вагітної.

З погляду психології, протягом перебігу вагітності у жінок відбуваються певні послідовні психологічні зміни – прийняття рішення про збереження вагітності, період вагітності до ворухіння плода, період після початку ворухіння, допологовий період та пологи.

За даними літературного огляду, кожний триместр вагітності має певний психологічний «портрет» вагітної. Так, у I триместрі для багатьох жінок характерним є зростання психологічної пасивності і поява відчуття задоволеності й насолоди, проте інші жінки відзначають депресію й посилення фізичної активності, пов'язане з усвідомленням самого факту вагітності.

Другий триместр вагітності характеризується нормалізацією психічного стану та підвищенням працездатності. Проте саме у цей час відбувається перебудова у системі світогляду й формування мотивації материнства, а ворухіння плода дозволяє конкретизувати образ дитини й дає підставу для інтерпретації її суб'єктивного стану.

Третій триместр вагітності характеризується підвищенням рівня тривожності й занепокоєння – страхом перед пологами, щодо здоров'я майбутньої дитини та зростанням частоти депресивних розладів. Активність у цей період націлена на підготовку до пологів і післяпологовий період, а активність, не пов'язана з народженням дитини, – зменшується.

Передпологовий період характеризується зниженням активності вагітної, загальним розслабленням та емоційним «знесиленням», що захищає матір і дитину від зайвих стресів і переживань. У вагітної зменшується страх перед пологами й підвищується здатність сконцентруватися тільки на одній домінуючій суті, що буде цілком необхідно під час пологів і післяпологової взаємодії з дитиною.

Післяпологовий період характеризується пристосуванням до почуття спустошеності й відчуттям внутрішньої порожнечі.

Психологічний стан має провідне значення й у виношуванні вагітності. Деякі дослідники зазначають, що неможливо пояснити передчасні пологи тільки фізіологічними й хімічними змінами під час вагітності.

З огляду на цілу низку фізіологічних змін у психологічній сфері жінок зі спонтанним настанням вагітності, було проведено аналіз психологічного стану 249 вагітних після застосування допоміжних репродуктивних технологій та 50 вагітних зі спонтанним настанням вагітності.

Проведене дослідження психоемоційного стану вагітних після застосування допоміжних репродуктивних технологій виявило відхилення у рівнях особистісної та реактивної тривожності, які притаманні жінкам після застосування допоміжних репродуктивних технологій. З огляду на це вважаємо за доцільне залучати до роботи з вагітними після застосування допоміжних репродуктивних технологій психолога з метою корекції виявлених відхилень.

Ключові слова: вагітність, допоміжні репродуктивні технології, психологічний стан, особистісна тривожність, реактивна тривожність.

Psycho-emotional state of women with spontaneous pregnancy and after the use of assisted reproductive technologies

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

The article represents the relationship of psychological processes which accompany physiological changes in the body of a pregnant woman. After all, pregnancy is a state of functional tension of all systems and organs of a pregnant woman. Of course, increased stress is reflected on the psychological state of the pregnant woman.

From the point of view of psychology during pregnancy a woman passes a certain series of sequential psychological changes – a decision on continuation of the pregnancy, pregnancy before fetal movements appearance, the period after fetal movements appeared, the prenatal period and childbirth.

According to the literature review, each trimester of pregnancy has a certain psychological «portrait» of the pregnant woman. So in the first trimester for many women is common an increase in psychological passivity and there is a sense of satisfaction and pleasure, but other women note depression and increased physical activity which is associated with the awareness of the pregnancy fact.

The second trimester of pregnancy is characterized by normalization of mental state and increased efficiency. However, at this time there is a restructuring in the system of worldview and formation of motivation of motherhood, and the appearance of fetal movements allows concretize the image of the child and provides a basis for the interpretation of her subjective state.

The third trimester of pregnancy is characterized by increased levels of anxiety and anxiety-fear of childbirth, the health of the unborn child and an increase in the frequency of depressive disorders. Activity during this period is aimed at preparing for childbirth and the postpartum period, and activity not related to the birth of a child – decreases.

The prenatal period is characterized by a decrease in the activity of the pregnant woman, General relaxation and emotional «exhaustion», which protects the mother and child from unnecessary stress and experiences. In a pregnant woman, the fear of childbirth decreases and the ability to concentrate on only one dominant essence increases, which will be absolutely necessary during childbirth and postpartum interaction with the child.

The postpartum period is characterized by adaptation to a sense of emptiness and a sense of inner.

The psychological state is of leading importance in pregnancy. Leading researchers show that it is impossible to explain premature birth only physiological and chemical changes during pregnancy.

Taking into account a number of physiological changes in the psychological sphere of women with spontaneous pregnancy, we analyzed the psychological state of 249 pregnant women after the use of assisted reproductive technologies and 50 pregnant women with spontaneous pregnancy. The study of the psycho-emotional state of pregnant women after the use of assisted reproductive technologies revealed deviations in the level of personal and reactive anxiety that are inherent in pregnant women after the use of assisted reproductive technologies. Taking this into account, we consider it appropriate to involve a psychologist to work with pregnant women after the use of assisted reproductive technologies in order to correct the identified abnormalities.

Key words: pregnancy, assisted reproductive technologies, psychological state, personal anxiety, reactive anxiety.

Психозмоциональное состояние женщин со спонтанно наступившей беременностью и после применения вспомогательных репродуктивных технологий

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

В статье освещена взаимосвязь психологических процессов, сопровождающих физиологические изменения в организме беременной. Ведь беременность является состоянием функционального напряжения всех систем и органов женщины. Безусловно, повышенное напряжение находит отражение и в психологическом состоянии беременной.

С точки зрения психологии, в течение беременности у женщины происходят определенные последовательные психологические изменения – принятие решения о сохранении беременности, период беременности до шевеления плода, период после начала шевеления, дородовой период и роды.

По данным литературного обзора, каждый триместр беременности имеет определенный психологический «портрет» беременной. Так, в I триместре для многих женщин характерным является рост психологической пассивности и появление чувства удовлетворенности и наслаждения, другие женщины отмечают чувство депрессии и усиление физической активности, связанное с осознанием самого факта беременности.

Второй триместр беременности характеризуется нормализацией психического состояния и повышением работоспособности. Однако именно в это время происходит перестройка в системе мировоззрения и формирования мотивации материнства, а появление шевелений плода позволяет конкретизировать образ ребенка и дает основу для интерпретации его субъективного состояния.

Третий триместр беременности характеризуется повышением уровня тревожности и беспокойства – страхом перед родами, относительно здоровья будущего ребенка и ростом частоты депрессивных расстройств. Активность в этот период нацелена на подготовку к родам и послеродовому периоду, а активность, не связанная с рождением ребенка, – уменьшается.

Предродовой период характеризуется снижением активности беременной, общим расслаблением и эмоциональным «обессиливанием», что защищает мать и ребенка от излишних стрессов и переживаний. У беременной уменьшается страх перед родами и повышается способность сконцентрироваться только на одной доминантной сути, что будет крайне необходимо во время родов и послеродового взаимодействия с ребенком.

Послеродовой период характеризуется приспособлением к чувству опустошенности и ощущением внутренней пустоты.

Психологическое состояние имеет ведущее значение и в вынашивании беременности. Некоторые исследователи отмечают, что невозможно объяснить преждевременные роды только с позиции физиологических и химических изменений во время беременности.

Учитывая целый ряд физиологических изменений в психологической сфере женщин со спонтанным наступлением беременности, был проведен анализ психологического состояния 249 беременных после применения вспомогательных репродуктивных технологий и 50 беременных со спонтанным наступлением беременности.

Проведенное исследование психозмоционального состояния беременных после применения вспомогательных репродуктивных технологий выявило отклонения в уровне личностной и реактивной тревожности, которые присущи женщинам после применения вспомогательных репродуктивных технологий. С учетом этого считаем целесообразным привлекать к работе с беременными после применения вспомогательных репродуктивных технологий психолога с целью коррекции выявленных отклонений.

Ключевые слова: беременность, вспомогательные репродуктивные технологии, психологическое состояние, личностная тревожность, реактивная тревожность.

Вивчення психологічного статусу жінки у період вагітності є одним з найбільш пріоритетних завдань сучасної психології. Дослідженнями у галузі медичної й перинатальної психології останніх років встановлений взаємозв'язок психологічних процесів, які супроводжують фізіологічні зміни в організмі вагітної [8].

У період вагітності закладається не тільки фізичне, але й психічне здоров'я майбутньої дитини. У той самий час в організмі жінки відбуваються як фізіологічні зміни, які проявляються напруженням функціонування всіх систем і органів, так і зміни у психоемоційному стані – у настрої, у становленні образу дитини й усвідомленні жінкою своєї материнської ролі. Проте психологічні аспекти перебігу вагітності залишаються маловивченими [16, 24].

У той самий час ціла низка робіт присвячена вивченню специфічних змін на всіх рівнях психіки, свідомості й самосвідомості на тлі фізіологічних змін на різних етапах вагітності [30]. У психологічній літературі виділяють такі етапи перебігу вагітності, як стадія прийняття рішення про збереження вагітності, період вагітності до ворухіння плода, період після початку ворухіння, допологовий період та власне пологи [7, 17].

В акушерстві виділяють три триместри вагітності, передпологовий період і пологи. У I триместрі гестації (відповідає двом першим етапам у літературі з психології) у вагітних відзначають появу легкої загальмованості, зниження розумової й фізичної працездатності, зміни нюхових і смакових відчуттів, запаморочення, нудоту, порушення сну, зміни в емоційній сфері (різкі перепади настрою, дратівливість, вразливість, плаксивість тощо). За даними Д. Пайнз, фізіологічний перебіг I триместра вагітності характеризується певними змінами зовнішнього вигляду тіла вагітної, наприклад: збільшення грудних залоз, що пробуджує у жінці фантазії й відчуття, породжені у свій час підлітковими тілесними змінами. «У деяких жінок із самого початку цього етапу зростає пасивність і з'являється відчуття вищої задоволеності й насолоди: повне заповнення власного "Я" збільшується за рахунок лібіді, відібраного у зовнішнього світу. Інші жінки в цей час

відзначають легку депресію й посилення фізичної активності – у зв'язку з особливими жіночими проблемами або тому, що вагітна намагається заперечувати нове відчуття власної пасивності» [23]. За даними Г.М. Філіппової, саме у цей період жінки починають усвідомлювати сам факт вагітності [27].

Питання щодо ступеня усвідомлення жінкою своєї вагітності є дуже складним. Ціла низка досліджень, присвячена жінкам, які відмовляються від дитини, свідчать про певні варіанти особистісних захисних механізмів як форми ігнорування ознак вагітності. Причини й конкретні прояви цього феномену є завжди індивідуальними. Слід зазначити, що у деяких випадках усвідомлення факту вагітності може відбутися через кілька місяців після зачаття, іноді тільки після початку ворухіння плода. Усвідомлення факту настання вагітності відводить на другий план споживчо-емоційні й ціннісні блоки материнської сфери [5, 7].

За даними О.В. Баженова та Л.Л. База, на першому етапі вагітності можна виділити три основних варіанти мотиваційних змін, які відбувалися в особистості вагітних [18]. Для першого варіанта характерна тенденція до перебудови мотивів: актуалізація мотивів, пов'язаних з материнством, яка здобуває провідний характер. Для другого варіанта характерна боротьба мотивів, при якій мотив, пов'язаний з материнством, вступає у протиріччя з іншими мотивами особистості. При третьому варіанті не відзначається посилення мотиву, пов'язаного з материнством. Образ дитини на цьому етапі вагітності характеризується «дорослістю», великою невизначеністю. Образ дитини на даному етапі вагітності не включений до сфери самосвідомості більшості жінок. Особливо гостро у I триместрі вагітні переживають проблеми у родині, з об'єктами прихильності, проблеми відносин із чоловіком [17].

У II триместрі (у психології материнства цей період пов'язаний з початком ворухіння плода) відбувається нормалізація психічного стану, підвищується працездатність. У цей період вагітним рекомендується починати фізичну підготовку до пологів. З точки зору Г.А. Лескова, для II триместра вагітності

є більш характерним високий рівень невротизації, розладу настрою з легким субдепресивним компонентом і розлади тривожного характеру [20]. «Другий етап вагітності від самого початку відзначається необхідністю зазирнути в очі реальності, адже відчуття ворухіння дитини змушує вагітну визнати факт того, що «дитина» є, хоча й схована глибоко в материнському тілі, і її слід сприймати як окрему людську істоту зі своїм власним життям», – наголошує дослідник Д. Пайнз [23].

На думку В.І. Брутмана [5], у цей час відбувається перебудова у системі світогляду й формування мотивації материнства. У свідомості вагітної відбувається ідентифікація немовляти, становлення образу себе як матері, емоційне прийняття дитини як живої істоти, яка потребує турботи й любові [5].

На думку Г.М. Філіппової, поява ворухінь (16–22-й тиждень вагітності) дозволяє конкретизувати образ дитини й дає підставу для інтерпретації її суб'єктивного стану. Занадто раннє ворухіння плода частіше пов'язане, на думку автора, із тривожним переживанням під час вагітності, а занадто пізнє – з ігноруванням жінкою факту вагітності [26].

Відчуття ворухіння майбутньої дитини дозволяє матері конкретизувати її «стартовий» стиль емоційного супроводу. У цей період багато жінок відзначають зміну інтересів, концентрацію на завданнях вагітності й післяпологового періоду, підготовки до післяпологового періоду й материнства. Однак навіть під час найбажанішої вагітності ворухіння плода супроводжуються пробудженням глибинної тривожності й страху перед відокремленням плода, фобіями, пожвавленням раніше витиснутих регресивних фантазій. З початком ворухіння реальність дитини стає очевидною для жінки, і з цього моменту відбувається розподілення власної уяви жінки щодо її «фізичного Я» на «Я» і «Дитина» [23].

Другий етап вагітності характеризується поступовим «омолодженням» образу дитини у свідомості вагітної. Жінка починає прислуховуватись до ворухіння плода усередині себе, намагається взаємодіяти з ним (наприклад, розмовляти з майбутньою дитиною, поглажувати живіт) [18]. За даними Г.М. Філіппової, після початку ворухіння плода основна функція матері полягає у забезпеченні загального позитивно-емоційного підґрунтя майбутньої дитини [26].

На думку В.І. Брутмана, у II триместрі вагітності психологічний стан жінки зазнає кардинальних змін. Вагітна намагається значною мірою уникати негативних емоцій, а психологічні проблеми I триместра поступово зникають. На перший план починають виходити страхи перед майбутніми пологами й своєю некомпетентністю у післяпологовий період [7].

Третій триместр вагітності з медичної й з психологічної точки зору вважається досить складним. У жінки починає погіршуватись самопочуття, вона швидше втомлюється, утруднюється рухова активність, часто погіршується сон. За даними А.Б. Кречетова, цей період вагітності характеризується підвищенням рівня тривожності й занепокоєння (страх перед пологами та здоров'ям майбутньої дитини), зростає частота депресивних розладів [19]. Поряд із цим значною мірою знижується цікавість до всього, що не пов'язано з дитиною. Образ дитини стає значно більш конкретним, жінки досить легко уявляють собі його зовнішній вигляд, особливості поведінки та свої дії з ним. На цьому етапі вагітності жінки вже входять в образ матері й дуже образно починають описувати процеси купання або годування, з легкістю фантазують на тему своїх майбутніх відносин з дитиною [26].

З погляду психоаналізу, останній етап вагітності характеризується відновленням спогадів про дитинство, оскільки тілесний дисконфорт і втома перед пологами посилюють потребу вагітної у материнській увазі. За даними Д. Пайнза, у цей період спостерігаються характерні коливання настрою: від радості з огляду на майбутнє материнство до різних свідомих і несвідомих тривог – про можливість смерті під час пологів та про стан дитини під час та після пологів [23].

На початку III триместра, як було відзначено В.І. Брутманом [7], виникає виражений «синдром облаштування гнізда», який

проявляється у підвищенні активності та прагненні впорядкувати наявні проблеми. Активність у цей період націлена на підготовку до пологів і післяпологовий період, а активність, не пов'язана з народженням дитини, зменшується. На даному етапі вагітності домінуюче переживання визначається підготовкою до пологів і появі дитини у будинку. Єднання з дитиною перестає бути основним інтересом майбутньої матері, воно починає стомлювати, дратувати, часто приносить фізичні страждання. Одночасно із цим росте й бажання побачити дитину, переконалися в її повноцінності. Образ реальної домашньої ситуації конкретизується до кінця вагітності й, так само, як і образ материнства, стає емоційно насиченим [7].

У передпологовий період Г.М. Філіпповою було описане зниження активності вагітної, загальне розслаблення, деяке емоційне «знесилення». Це захищає матір і дитину, на думку автора, від зайвих стресів і переживань. Фізіологічними особливостями даного етапу вагітності є загальне розслаблення хрящової тканини й м'язової системи, зниження чутливості до зовнішньої стимуляції, загальна фізична втома [27]. У вагітної, зазначає Г.М. Філіппова, зменшується відчуття страху перед пологами й здатність сконцентруватися тільки на одній домінантній суті, що буде цілком необхідним під час пологів і післяпологової взаємодії з дитиною [27]. Також дослідниця відзначає, що до кінця вагітності найчастіше послаблюються страхи перед пологами та відчуття своєї некомпетентності, пов'язаної з усіма іншими проблемами.

Після пологів настає період пристосування до почуття спустошеності й відчуття порожнечі у тому місці, де була дитина. Матері знову потрібно, як вважає Д. Пайнз [23], змінити образ свого тіла, щоб почувати себе цілою й не порожньою всередині, перш ніж прийде розуміння, пов'язане з реальним народженням дитини, й визнання її як окремої людини. За даними багатьох дослідників, адекватність уявлення матері про пологи й післяпологовий період, розуміння своїх можливостей і особливостей дитини є істотним показником успішного розвитку її материнської сфери й подальшого позитивного ставлення до дитини [29, 31].

Відомо, що 14–20% усіх клінічно діагностованих вагітностей закінчуються спонтанними абортми [3]. Під час дослідження причинних факторів виявлено, що значна частина викиднів (25–50%) не зумовлені органічними причинами (наприклад, хромосомними аномаліями, інфекціями на ранніх термінах вагітності, деформацією шийки матки або самої матки під час вагітності). Частота передчасних пологів за останній час становить 6–10% від загальної кількості всіх пологів [2].

На думку К. Хорні, не можна пояснити передчасні пологи тільки фізіологічними й хімічними змінами під час вагітності, оскільки якщо психічний стан є сприятливим, зазначені проблеми не виникають. Із психоаналітичної точки зору, причинами, що призводять до порушень фізіологічного перебігу вагітності, можуть бути суперечливі несвідомі тенденції, пов'язані з бажаннями мати дитину. Дослідником зазначено, що при негативному відношенні до вагітності жінка не прагне її зберегти, не уникає шкідливих впливів, не відчуває радості від очікування дитини. У матерів, які мають небажаних дітей, частіше за все відбуваються передчасні пологи і маса тіла новонародженого є значно нижчою за норму [28].

За даними психологічного дослідження В.І. Брутмана, до якого залучали жінок, які відмовилися від своїх новонароджених дітей, була виявлена психосоціальна складова психосоматичної констеляції, здатної спровокувати передчасні пологи. Дослідником встановлено факт переживання почуття несправедливості по відношенню до себе, недостатність любові, психологічна незрілість, емоційна нестійкість і, як наслідок, нездатність до встановлення позитивного емоційного зв'язку з дитиною. Більш того, ці жінки, як правило, мали з раннього дитинства негативний досвід міжособистісних і сімейних взаємин [6].

У роботі Є.Б. Айвазян, присвяченої у тому числі дослідженню ускладнень, що супроводжують виношування вагітності, зроблений висновок про відбиття цих ускладнень на суті всіх рівнів внутрішньої картини вагітності. На емоційному рівні росте частота

Значення показника РТ у вагітних після застосування ДРТ, абс. число (%)

Рівень РТ	Значення показника у групах обстежених			
	Основна група, n=249			Контрольна група, n=50
	I група, n=94	II група, n=87	III група, n=68	
Низький	27 (28,7) *	24 (27,6) *	27 (39,7) °	26 (52,0)
Помірний	26 (27,6)	18 (20,7) *	25 (36,8) °	17 (34,0)
Високий	41 (43,7) *	45 (51,7) *	16 (23,5) °	7 (14,0)

Примітки: * – статистично достовірні відмінності порівняно з контрольною групою ($p < 0,05$); ° – статистично достовірні відмінності між I, II та III групами.

конфліктного емоційного відношення до вагітності, яке визнається її особистісним вмістом «хвороби» й зсувом фокусу значущості й тривожності щодо розвитку дитини, власних тілесних, інтрапсихічних і соціальних змін на виношування вагітності. Заклопотаність успіхом виношування дитини посилюється на когнітивному рівні, а в структурі тілесного досвіду вагітності було зафіксоване посилення регуляторної ролі негативних емоцій. У динаміці внутрішньої картини вагітності автор спостерігала затримку перетворення системи ціннісних орієнтацій й тілесного досвіду [1].

Слід також зазначити, що звичне невиношування вагітності зумовлює почуття страху, депресію й порушення психосоматичного відчуття, що сприяє новому викидню внаслідок нейроендокринних змін і посиленого скорочення матки [15, 25]. Отже, ускладнення вагітності можуть значно впливати на психічний стан вагітної.

Розуміючи особливості психічних та психосоматичних змін у жінок зі спонтанним настанням вагітності, метою даного дослідження було визначення психоемоційного стану вагітних після застосування допоміжних репродуктивних технологій (ДРТ).

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Проведено комплексне проспективне дослідження у 299 вагітних.

До основної групи увійшли 249 жінок, вагітність яких настала у результаті застосування ДРТ.

До контрольної групи увійшли 50 вагітних зі спонтанним настанням вагітності та її фізіологічним перебігом.

Основну групу жінок, вагітність яких настала у результаті застосування ДРТ, розподілено на три групи залежно від фактора, який спричинив безплідність:

- до I групи увійшли 94 жінки з трубно-перитонеальним фактором безплідності;
- II групу сформували 87 жінок з ендокринним фактором безплідності;
- до III групи включено 68 жінок, безплідність яких зумовлена чоловічим фактором.

Вагітні досліджуваних груп за віком, сімейним і соціальним станом, місцем проживання були репрезентативними, що дозволило у подальшому визначити розбіжності, зумовлені саме етіологічними чинниками виникнення безплідності.

З метою визначення психоемоційного стану у вагітних досліджуваних груп у режимі скринінгу проводили клінічне інтерв'ю шляхом заповнення анкет, які вміщували складові питання тестів Спілбергера у модифікації Ю.Л. Ханіна та «Тест відношення вагітної» за методикою І.В. Добрякова [8, 11, 12].

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Отримані результати тестування свідчать, що середній бал реактивної тривожності (РТ) у вагітних основної групи перевищував аналогічний показник контрольної групи і становив:

- 49 – у вагітних з трубно-перитонеальним типом безплідності,
- 56 – у вагітних з ендокринним типом безплідності,
- 44 – у вагітних з чоловічим фактором безплідності,
- 24 – у контрольній групі (табл. 1).

Низький рівень РТ відзначено у 27 (28,7%) вагітних I групи, 24 (27,6%) вагітних II групи, що достовірно менше порівняно з показником вагітних контрольної групи – 26 (52,0%) та III групи – 27 (39,7%) ($p < 0,05$). Помірний тип РТ відзначено у 26 (27,6%) вагітних I групи ($p > 0,05$), 18 (20,7%) вагітних II групи. Показник РТ у вагітних II групи виявився достовірно менше порівняно з показником вагітних контрольної групи – 17 (34,0%) та III групи – 25 (36,8%) ($p < 0,05$). Проте для вагітних I та II груп виявився характерним значний відсоток вагітних з високим рівнем РТ, який достовірно переважав показник вагітних у III та контрольній групах:

- I група – 41 (43,7%) вагітна,
- II група – 45 (51,7%) вагітних,
- контрольна група – 7 (14,0%) вагітних,
- III група – 16 (23,5%) вагітних відповідно ($p < 0,05$).

Відповідно до результатів тестування була виявлена достовірна різниця і в показниках особистісної тривожності (ОТ). Значення показників ОТ становили:

- 51 – у вагітних з трубно-перитонеальним типом безплідності,
- 54 – у вагітних з ендокринним типом безплідності,
- 31 – у вагітних з чоловічим фактором безплідності,
- 31 – у контрольній групі (табл. 2).

Низький рівень ОТ відзначено у 26 (27,6%) вагітних I групи, 29 (33,3%) вагітних II групи, що достовірно менше порівняно з показником вагітних контрольної групи – 33 (66,0%) та III групи – 33 (48,5%) ($p < 0,05$). Помірний тип ОТ відзначено у 46 (48,9%) вагітних I групи і 40 (45,9%) вагітних II групи порівняно з показником контрольної групи – 11 (22,0%) ($p < 0,05$). Помірний рівень ОТ визначали у 25 (36,7%) випадках у вагітних III групи, і він достовірно не відрізнявся від показників I, II та контрольної груп ($p > 0,05$).

Високий рівень ОТ відзначений у 22 (23,5%) вагітних I групи, у 18 (20,8%) вагітних II групи, що достовірно більше порівняно з показником вагітних у контрольній групі – 6 (12,0%) ($p < 0,05$).

Отже, для вагітних досліджуваних груп виявився характерним високий рівень РТ та помірний рівень ОТ.

Таблиця 2

Значення показника ОТ у вагітних після застосування ДРТ, абс. число (%)

Рівень ОТ	Значення показника у групах обстежених			
	Основна група, n=249			Контрольна група, n=50
	I група, n=94	II група, n=87	III група, n=68	
Низький	26 (27,6) *	29 (33,3) *	33 (48,5)	33 (66,0)
Помірний	46 (48,9) *	40 (45,9) *	25 (36,7)	11 (22,0)
Високий	22 (23,5) *	18 (20,8) *	10 (14,7)	6 (12,0)

Примітки: * – статистично достовірні відмінності порівняно з контрольною групою ($p < 0,05$); ° – статистично достовірні відмінності між I, II та III групами.

Помірний рівень РТ в обстежених вагітних характеризувався напруженням, неспокоєм, нервозністю. Висока РТ характеризувалась розладами уваги, іноді – тонкої координації. ОТ прямо корелює з наявністю невротичного конфлікту, емоціональними, невротичними зривами і психосоматичними захворюваннями. Рівень особистісної і реактивної тривожності залежить від кількості стресогенних факторів і особистісного сприйняття їх вагітними.

Середній рівень тривожності більшістю авторів розглядається як нормальний (адаптивний) під час вагітності, в той час як високий і низький рівні тривожності частіше супроводжують ускладнений перебіг вагітності [9, 21, 22]. Зокрема, у вагітних I та II груп достовірно частіше визначали високий рівень реактивної та помірний рівень особистісної тривожності, що не можна розцінити виключно як реакцію на свою патологію. Це свідчить про сприйняття вагітними більшості ситуацій як потенційно небезпечних і, як наслідок, надмірну реакцію у формі високого рівня тривожності.

Сучасні дослідники наголошують, що до пацієнтів з високою тривожністю небезпечно пред'являти категоричні вимоги, навіть

в ситуаціях, коли вони мають можливість їх виконати. З огляду на те, що можливим є розвиток неадекватної реакції вагітної, це буде гальмувати чи відсуне на деякий час отримання необхідного результату [10, 12]. Такі пацієнтки занадто подразливі і знаходяться у постійній готовності до конфлікту і до захисту, навіть якщо у цьому немає необхідності.

Низький рівень тривожності у зв'язку з некритичним ставленням до свого стану і рекомендацій лікарів також корелює з більш високою частотою ускладнень вагітності [10, 12].

ВИСНОВКИ

Отже, проведене дослідження психоемоційного стану вагітних після застосування допоміжних репродуктивних технологій виявило відхилення у рівнях особистісної та реактивної тривожності, які притаманні для вагітних основної групи.

Ураховуючи наведене вище, вважаємо за доцільне залучати до роботи з вагітними психолога з метою корекції виявлених відхилень.

Сведения об авторах

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

Виговская Лилия Николаевна – Кафедра акушерства и гинекологии № 3 Национального медицинского университета имени А.А. Богомольца, 03148, г. Киев, ул. В. Кучера, 7
ORCID ID 0000-0001-8939-2239

Майданник Игорь Витальевич – Кафедра акушерства и гинекологии № 3 Национального медицинского университета имени А.А. Богомольца, 03148, г. Киев, ул. В. 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. В. Кучера, 7
ORCID ID 0000-0003-2493-2892

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Айвазян Е.Б. Развитие телесного и эмоционального опыта женщины в период беременности: Дисс. ... канд. психол. наук. – М., 2005. – 319 с.
2. Бодяжина В.И., Семенченко И.Б. (2005). Акушерство [учеб. пособие для студентов мед. колледжей] / Изд. 4-е. – Ростов-на-Дону: Феникс. – 477 с.
3. Бройлгигам В., Кристиан И., Рад М. (1999). Психосоматическая медицина / Пер. С нем. – М.: Геотар медицина. – С. 295–310.
4. Брутман В.И., Варга А.А., Родионова М.С. (1998). Изучение состояний сознания на различных этапах репродуктивного периода женщин. Социальное и душевное здоровье ребенка и семьи: защита, помощь, возвращение в жизнь. – М. – С. 142–143.
5. Брутман В.И., Варга А.А., Хамитова И.Ю. (2000). Влияние семейных факторов на формирование девиантного поведения матери // Психологический журнал. 2: 48–57.
6. Брутман В.И., Панкратова М.Г., Еникколонов С.Н. (1995). Нежеланная беременность жертв сексуального насилия (психолого-психиатрические аспекты) // Вопросы психологии. 1: 33–39.
7. Брутман В.И., Филиппова Г.Г., Хамитова И.Ю. (2002). Динамика психологического состояния женщин во время беременности и после родов // Вопросы психологии. 6: 49–57.
8. Володин Н.Н. (2009). Перинатальная психология и психиатрия. – М.: Издательский центр «Академия». – 364 с.
9. Гусев А.Н., Измайлов Ч.А., Михалевская М.Б. (1997). Измерение в психологии: общий психологический практикум. – М.: «Смысл», 1997. – 280 с.
10. Григорьева Е.С. (2011). Роль личностных особенностей женщины в возникновении патологии беременности (обзор современных исследований). Психология телесности: Теоретические и практические исследования. 4: 177 – 185.
11. Дерманова И.Б. (2002). Исследование тревожности (Ч.Д. Спилбергер, адаптация Ю.Л. Ханин). Диагностика эмоционально-нравственного развития. – СПб. – С. 124–126.
12. Добряков И.В., Прохоров В.Н., Прохорова О.В. (2016). Психологическая диагностика в перинатальной психологии. Диагностика в медицинской (клинической) психологии: современное состояние и перспективы / Коллективная монография. – С. 118–132.
13. Добряков И.В. (2011). Перинатальная психология. – «Питер», 1-е издание. – 272 с.
14. Ельцова-Стрелкова В.И. (1987). Акушерство (учебное пособие) / Под ред. Е.В. Мареева. – М.: Изд. УДН. – 301 с.
15. Залевский Г.В., Мамышева Н.Л., Шелехов И.Л. (2005). Индивидуально-психологические особенности беременных в прогнозе формирования девиантных форм материнского поведения // Сибирский психологический журнал. 22: 7–12.
16. Карасева А.Э., Киселев В.Д., Фадеева Н.И. (2001). Психологические особенности женщин с диагнозом слабости родовых сил // Акушерство и гинекология. 1: 44 – 45.
17. Копыл О.А., Баз Л.Л., Баженова О.В. (1994). Готовность к материнству: выделение факторов и условий психологического риска для будущего развития ребенка // Журн. «Синапс». 5: 27–38.
18. Кочнева М.А. (1992). Особенности и роль психических реакций беременных женщин в развитии осложненной беременности и родов: Дис. ... канд. мед. наук. – М. – 191 с.
19. Кречетов А.Б., Абрамченко В.В. (1968). О некоторых нервно-психических реакциях у беременных и рожениц // Журнал неврологии и психиатрии имени Корсакова. 7: 7 – 18.
20. Лесков Г.А., Пискунова Т.В., Жабина Т.П. (1992). Оценка уровня невротизации и психопатизации у женщин в отделении патологии репродуктивной функции женщины. – С.П. – С. 104–06.
21. Мисюк М.Н., Коваленко Е.С. (2008). Тревожность и страхи как проявление эмоциональной сферы беременных женщин. Управление в социальных и экономических системах: материалы XVII Международной научно-практической конференции (2–6 июня 2008 г., г. Минск) // Минский инт. управления; редкол. – Минск. – С. 413–414.
22. Носкова О.В. (2008). Особенности тревожного состояния женщин при беременности и его психокоррекция // Медицинская психология. 3: 52 – 56.
23. Пайнз Д. Бессознательное использование своего тела женщиной. – С.П.: Изд. Восточно-европейский институт психоанализа, 1997. – 196 с.
24. Плотноков В.В., Миронова Т.А., Казаренко Л.Л. (1996). Психофизиологические факторы в невынашивании беременности. История Сабуровой дачи: Успехи психиатрии, неврологии, нейрохирургии и наркологии / Сборник научных работ Украинского НИИ клинической и экспериментальной неврологии и психиатрии и Харьковской городской клинической психиатрической больницы в норме и при патологии // Журнал невропатологии и психиатрии им. Корсакова. 3: 307 – 309.
25. Рымашевский Н.В. Коваленко В.М., Волков А.Е., Труфонова О.К. (1990). Личностные особенности беременных в норме и при патологии // Журнал невропатологии и психиатрии им. Корсакова. 5: 97 – 101.
26. Филиппова Г.Г. (1995). Образ мира и мотивационные основы материнства. Проблемы изучения и развития личности дошкольника. – Пермь. – С. 31–36.
27. Филиппова Г.Г. (1992). Психология материнства и ранний онтогенез. – М. «Жизнь и мысль». – 192 с.
28. Хорни К. (1997). Собрание сочинений в 3-х томах. – М.: «Смысл». – Т. 1. – 496 с.
29. Bems B. (1988). The Different Faces of Motherhood. Eds., F. Hay. N. J., L. 292.
30. Dufoyer L.P. (1982). La naissance et le developement de la personnalité dans la premiere annee de la vie. 429.
31. Louis G., Margolis E. The motherhood report: how women feel about being mothers. N. J. 1987. 482.

Статья поступила в редакцию 18.11.2019

ТЕСТОВІ ЗАПИТАННЯ

(одна або декілька правильних відповідей)

1. Який з етапів перебігу вагітності, з психологічної точки зору, не є правильним:

- ☐ Прийняття рішення про збереження вагітності
- ☐ Період вагітності до ворухіння плода
- ☐ Допологовий період
- ☐ Період пологів
- ☐ Післяпологовий період

2. У I триместрі вагітності психологічний стан жінки не характеризується:

- ☐ Зниженням розумової працездатності
- ☐ Різкими перепадами настрою
- ☐ Пасивністю
- ☐ Надмірною агресивністю
- ☐ Підвищенням лібідо.

3. Психологічно жінка починає усвідомлювати факт вагітності:

- ☐ За тиждень до її настання
- ☐ У I триместрі вагітності
- ☐ У III триместрі вагітності
- ☐ Під час пологів
- ☐ Після пологів.

4. Кількість варіантів мотиваційних змін, які виділяють співавтори О.В. Баженова та Л.Л. База, на першому етапі вагітності становить:

- ☐ Один
- ☐ Два
- ☐ Три
- ☐ Чотири
- ☐ П'ять.

5. Період, у якому рекомендується починати фізичну підготовку до пологів:

- ☐ За два місяці до вагітності
- ☐ Одразу після підтвердження факту настання вагітності
- ☐ У I триместрі
- ☐ У II триместрі
- ☐ У III триместрі.

6. На думку В.І. Брутмана, у психологічному стані у жінки у II триместрі вагітності відбувається:

- ☐ Перебудова у системі світогляду
- ☐ Формування мотивації материнства
- ☐ Обидві події разом
- ☐ Зміни не характерні
- ☐ Посилення депресії.

7. Що відбувається з фізіологічною поведінкою жінки у II триместрі вагітності?

- ☐ Уникає негативних емоцій
- ☐ Свідомо конфліктує з оточуючими
- ☐ Психологічний стан не змінюється
- ☐ Посилюється депресія
- ☐ Підвищується активність.

8. За даними А.Б. Кречетова, III триместр вагітності характеризується:

- ☐ Підвищенням рівня активності
- ☐ Підвищенням працездатності
- ☐ Підвищенням лібідо
- ☐ Підвищенням позитивного настрою
- ☐ Підвищенням рівня тривожності й занепокоєння.

9. У III триместрі вагітності знижується психологічна активність, не пов'язана з:

- ☐ Підготовкою до пологів
- ☐ Підготовкою до післяпологового періоду
- ☐ Народженням дитини
- ☐ Періодом лактації
- ☐ Пролонгуванням вагітності до терміну нормальних пологів.

10. У післяпологовий період для психічного стану породіллі характерним є:

- ☐ Почуття порожнечі
- ☐ Почуття спустошеності
- ☐ Перше і друге разом
- ☐ Почуття страху
- ☐ Почуття задоволення.

Журнал сертифицирован 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

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 имени П.Л. Шупика.

Медико-соціальний портрет жінок репродуктивного віку, хворих на розсіяний склероз

В.І. Пирогова, О.І. Негрич

ФПДО Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького

Поширеність серед осіб активного репродуктивного та працездатного віку, тяжкі медико-соціальні наслідки зумовлюють значущість проблеми розсіяного склерозу у жінок.

Мета дослідження: оцінювання медико-соціальних характеристик пацієнток репродуктивного віку з встановленим діагнозом розсіяного склерозу для виявлення факторів ризику порушень репродуктивного здоров'я і розроблення подальших алгоритмів їхньої діагностики і корекції.

Матеріали та методи. Дослідження включало 116 жінок репродуктивного віку з діагнозом розсіяного склерозу та 40 здорових жінок. Було проаналізовано стан репродуктивного здоров'я пацієнток, включаючи особливості менструальної функції, вагітності і пологів, гінекологічних захворювань у жінок з розсіяним склерозом та порівняно з контрольною групою.

Результати. Аналіз репродуктивного статусу засвідчив, що у пацієнток з розсіяним склерозом достовірно частіше діагностують ендометріоз, гіперплазію ендометрія, анормальні маткові кровотечі та безплідність. Серед акушерських ускладнень домінують передчасні пологи, зокрема у молодшій віковій групі, та підвищена частота розродження шляхом кесарева розтину.

Заключення. Жінки з розсіяним склерозом входять до групи підвищеного ризику розвитку порушень репродуктивного здоров'я. Тому удосконалення системи надання допомоги таким пацієнтам обов'язково повинно включати заходи для збереження та відновлення репродуктивної функції.

Ключові слова: розсіяний склероз, репродуктивна функція.

Medical and social portrait of reproductive age women with multiple sclerosis

V.I. Pyrohova, O.I. Nehrych

Prevalence among people of active reproductive and working age, severe medical and social consequences make the problem of multiple sclerosis in women significant.

The objective: is to evaluate the medical and social characteristics of reproductive age women with established diagnosis of multiple sclerosis to identify risk factors for reproductive health disorders and to develop further algorithms for their diagnosis and correction.

Materials and methods. The study included 116 women of reproductive age with multiple sclerosis and 40 healthy women.

Results. Reproductive status analysis showed that patients with multiple sclerosis were significantly more likely to have endometriosis, endometrial hyperplasia, abnormal uterine bleeding, and infertility. The most prevalent obstetric complications were premature births, particularly in the younger age group, and an increased incidence of births by caesarean section.

Conclusions. Women with multiple sclerosis are at increased risk of developing reproductive health disorders. Therefore, improvements to the care system for such patients should necessarily include measures to preserve and restore reproductive function.

Key words: multiple sclerosis, reproductive function.

Медико-социальный портрет женщин репродуктивного возраста, больных рассеянным склерозом

В.И. Пирогова, О.И. Негрич

Распространенность среди лиц активного репродуктивного и трудоспособного возраста, тяжелые медико-социальные последствия обуславливают значимость проблемы рассеянного склероза у женщин.

Цель исследования: оценка медико-социальных характеристик пациенток репродуктивного возраста с установленным диагнозом рассеянного склероза для выявления факторов риска нарушений репродуктивного здоровья и разработки дальнейших алгоритмов их диагностики и коррекции.

Материалы и методы. Исследование включало 116 женщин репродуктивного возраста с диагнозом рассеянного склероза и 40 здоровых женщин. Было проанализировано состояние репродуктивного здоровья пациенток, включая особенности менструальной функции, беременности и родов, гинекологических заболеваний у женщин с рассеянным склерозом и по сравнению с контрольной группой.

Результаты. Анализ репродуктивного статуса показал, что у пациенток с рассеянным склерозом достоверно чаще диагностируют эндометриоз, гиперплазию эндометрия, анормальные маточные кровотечения и бесплодие. Среди акушерских осложнений доминируют преждевременные роды, в частности в младшей возрастной группе, и повышенная частота родоразрешения путем кесарева сечения.

Заключение. Женщины с рассеянным склерозом входят в группу повышенного риска развития нарушений репродуктивного здоровья. Поэтому совершенствование системы оказания помощи таким пациентам обязательно должно включать меры по сохранению и восстановлению репродуктивной функции.

Ключевые слова: рассеянный склероз, репродуктивная функция.

Розсіяний склероз (РС) – найбільш поширене хронічне демієлінізувальне захворювання нервової системи, яке призводить до стійкої інвалідизації людей переважно молодого віку, втрати працездатності та зниження якості життя [1]. В Україні захворюваність на РС становить 55,3 на 100 тис. на-

селення. Лідерами за поширеністю РС є Волинська (101,0 випадки на 100 тис. населення), Тернопільська (88,5 випадки на 100 тис. населення), Полтавська (76,8 випадки на 100 тис. населення) та Львівська (74,2 випадки на 100 тис. населення) області [2]. Протягом останніх десятиліть поширеність РС

Таблиця 1

Розподіл середньої тривалості менструального циклу за віком жінок порівнюваних груп, $M \pm SD$ (днів)

Вікова група, роки	Група РС, n=116	Група К, n=40	t	p
18–28	27,19±2,25	26,20±2,17	0,94	0,35
29–38	27,14±1,81	26,47±2,37	1,06	0,29
39–49	26,77±2,49	26,44±1,95	0,53	0,60
Усього	27,04±2,14	26,43±2,11	1,59	0,11

Таблиця 2

Середня кількість вагітностей на 1 жінку у групах спостереження, $M \pm SD$

Вікова група, роки	Група РС, n=116	Група К, n=40	t	p
18–28	1,42±0,67	1,00±0,00	3,53	0,001
29–38	1,71±1,31	1,88±1,09	0,52	0,60
39–49	2,30±1,06	2,83±2,15	0,99	0,33
Усього	1,89±1,17	2,31±1,75	1,40	0,16

постійно зростає. Однак якщо захворюваність серед чоловіків залишилась незмінною, серед осіб жіночої статі захворюваність зросла майже вдвічі [3]. На сьогодні співвідношення захворюваності між чоловіками та жінками становить 1:3 [4]. Симптоми РС можуть виникати у будь-якому віці, але найчастіше це період 20–40 років, середній вік хворих – 32 роки.

Зважаючи на роль статевих гормонів у патогенезі РС, молодий вік пацієнтів, актуальним є вивчення репродуктивної функції жінок з РС. Результати більшості світових досліджень пов'язують ранній вік менархе з підвищеним ризиком виникнення РС, а також з молодшим віком розвитку перших симптомів [5, 6]. Вагітність до моменту початку РС корелює зі старшим віком початку РС. У жінок, які не мали вагітностей або мали лише аборти в анамнезі, частіше спостерігається більш ранній вік початку та більш швидке прогресування РС порівняно з жінками з 2 і більше пологами [7, 8]. Існують суперечливі дані щодо впливу гормональної контрацепції, особливо комбінованих оральних контрацептивів, на ризик виникнення та прогресування РС [9]. Наявна інформація про репродуктивну функцію жінок з РС є недостатньою для ефективного оцінювання стану здоров'я таких пацієнток і проведення своєчасної профілактики і корекції репродуктивних розладів.

Поширеність серед осіб активного репродуктивного та працездатного віку, тяжкі медико-соціальні наслідки збіль-

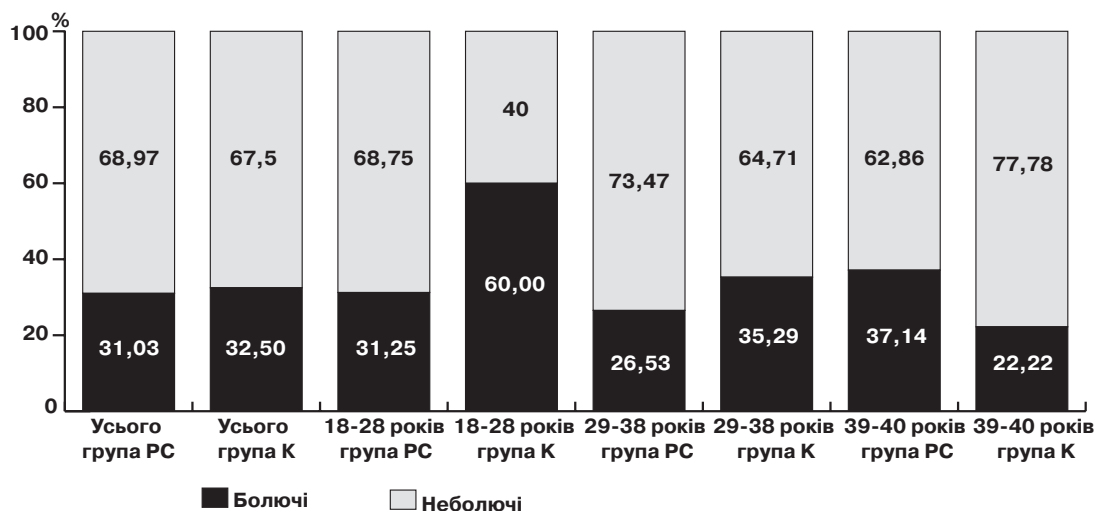
шують значущість проблеми РС у жінок. Наслідки захворювання визначаються не тільки безпосереднім впливом на стан здоров'я, але і значною мірою зумовлені соціальними проблемами, що часто безпосередньо впливають на якість життя та реалізацію репродуктивної функції.

Мета дослідження: оцінювання медико-соціальних характеристик пацієнток репродуктивного віку з встановленим діагнозом розсіяного склерозу для виявлення факторів ризику порушень репродуктивного здоров'я і розроблення подальших алгоритмів їхньої діагностики і корекції.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Дослідження включало 116 жінок репродуктивного віку з діагнозом розсіяного склерозу, встановленим лікарем-неврологом за критеріями МакДональда (2010) [10]. До контрольної групи увійшли 40 здорових жінок, які звернулися з метою щорічного профілактичного огляду. Усі учасники дослідження підписали добровільну інформовану згоду. Проведення дослідження було затверджено комісією з біоетики Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького.

Для реалізації мети дослідження проводили детальне опитування і клініко-анамнестичне обстеження пацієнтів. На другому етапі дослідження було проаналізовано стан репро-



Мал. 1. Структура розподілення пацієнток різного віку порівнюваних груп за наявністю болючих менструацій, %

Таблиця 3

Частка жінок досліджуваних груп, які мали в анамнезі вагітність, %

Вікова група, роки	Група РС, n=116			Група К, n=40			χ^2	p
	n	P, %	95% ДІ	n	P, %	95% ДІ		
18–28	12	37,50	21,80-54,68	2	40,00	5,95-81,25	0,01	0,91
29–38	34	69,39	55,90-81,37	16	94,12	78,46-99,99	4,20	0,04
39–49	30	85,71	72,39-95,15	18	100,00	94,76-100,00	2,84	0,09
Усього	76	65,52	56,66-73,86	36	90,00	78,95-97,24	8,80	0,003

Таблиця 4

Частота випадків загрози переривання вагітності у вагітних різного віку груп дослідження, %

Вікова група, роки	Група РС, n=116			Група К, n=40			χ^2	p
	n	P, %	95% ДІ	n	P, %	95% ДІ		
18–28	2	16,67	1,88-41,84	0	0,00	-	0,39	0,53
29–38	2	5,88	0,59-16,11	0	0,00	-	0,98	0,32
39–49	2	6,67	0,67-18,15	6	33,33	14,07-56,09	5,76	0,02
Усього	6	7,89	2,94-14,97	6	16,67	6,47-30,39	1,96	0,16

дуктивного здоров'я пацієнток, включаючи особливості менструальної функції, вагітності і пологів, гінекологічних захворювань у жінок з РС та порівняно з контрольною групою.

Статистичне оброблення отриманих результатів було проведено за допомогою комп'ютерної програми Statistica 6.0 (StatSoft, Inc.).

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

У дослідженні брали участь 116 жінок із захворюванням на РС (група РС) та 40 здорових жінок контрольною групи (група К), які були співставні за віком, соціальним статусом, місцем проживання. Обом групам жінок були проведені всі необхідні клініко-діагностичні дослідження.

Оцінювання перебігу менструального циклу (МЦ) у жінок засвідчило відсутність значної різниці тривалості циклу у досліджуваних групах ($p=0,11$). Жінки з РС мали середню тривалість МЦ $27,04 \pm 2,14$ доби, контрольною групи – $26,43 \pm 2,11$ доби (табл. 1).

Коливання показника МЦ у вікових групах були несуттєвими і становили у жінок групи РС від $26,77 \pm 2,49$ доби (39–49 років) до $27,19 \pm 2,25$ (18–28 років), у жінок групи контролю – від $26,20 \pm 2,17$ (18–28 років) до $26,47 \pm 2,37$ доби (29–38 років). Порівняння показника середньої тривалості МЦ у різних вікових групах між групами дослідження також засвідчило відсутність різниці ($p>0,05$). Середня тривалість менструації у пацієнток обох груп була однаковою: 4,75 доби.

Близько 2/3 жінок групи РС та жінок групи контролю мали помірні виділення. Найбільш характерним цей тип виділень був у жінок вікової групи 29–38 років. Мізерні менструальні виділення найчастіше спостерігалися у жінок молодшого віку (18–28 років), а ясні виділення найпоширенішими були у старшій віковій групі (39–49 років). Доведеної різниці між показниками досліджуваних груп не встановлено ($p>0,05$).

Часті болючі менструації мали близько третини жінок обох груп спостереження: 31,03 [22,97–39,72]% жінок групи РС та 32,50 [19,05–47,62]% жінок групи К (мал. 1). В основній групі дослідження дані показники коливались від 26,53% (29–38 років) до 37,14% (39–49 років), у контрольній – від 22,22% (39–49 років) до 35,29% (29–38 років).

Кількість вагітностей у жінок групи РС становила від 1 до 6 (у середньому – $1,89 \pm 1,17$ на 1 жінку), у жінок контроль-

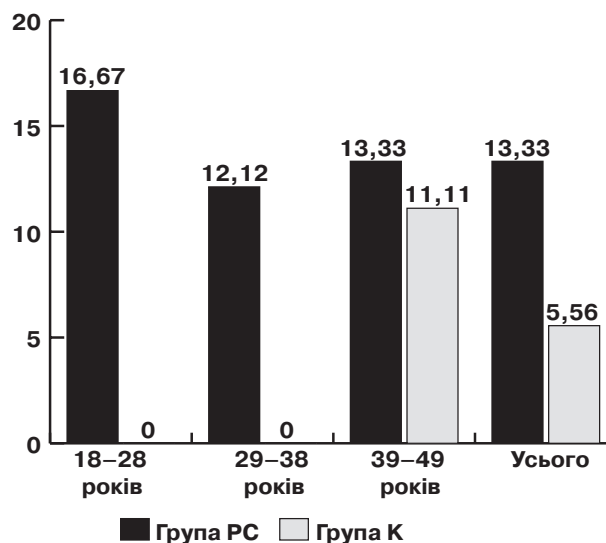
ної групи – від 1 до 10 (у середньому – $2,31 \pm 1,75$ на 1 жінку) (табл. 2).

Середня кількість вагітностей була вищою у жінок групи РС порівняно з групою контролю лише у молодшій віковій групі (18–28 років): $1,42 \pm 0,67$ проти $1,00 \pm 0,00$ вагітності на 1 жінку відповідно ($p=0,001$). У старших вікових групах середня кількість вагітностей була незначно вищою у жінок контрольної групи.

Питома вага жінок, які мали в анамнезі вагітність, була значно вищою у контрольній групі ($p=0,003$): 90,00 [78,95–97,24]% порівняно з жінками основної групи: 65,52 [56,66–73,86]% (табл. 3).

Таке співвідношення спостерігалось у всіх вікових групах зі значною різницею показників у віковій групі 29–38 років: 94,12 [78,46–99,99]% проти 69,39 [55,90–81,37]% відповідно ($p=0,04$).

У цілому середня кількість пологів у досліджуваних групах була однаковою: $1,44 \pm 0,58$ на 1 жінку ($p=0,93$), проте у



Мал. 2. Частка жінок порівнюваних груп, що народжували шляхом кесарева розтину, %

Таблиця 5

Частота патологій, що виникли під час пологів, у жінок різного віку груп дослідження, %

Вікова група, роки	Показник	Група РС, n=75			Група К, n=36			χ^2	p
		n	P, %	95% ДІ	n	P, %	95% ДІ		
18–28	Розриви піхви, ШМ	2	16,67	1,88–41,84	2	100,00	59,19–100,00	5,83	0,02
	Слабкість ПД	3	25,00	5,68–52,11	1	50,00	0,85–99,15	0,53	0,47
	Передчасні пологи	3	25,00	5,68–52,11	0	0,00		0,64	0,43
29–38	Розриви піхви, ШМ	2	6,06	0,61–16,58	6	37,50	16,19–61,75	7,80	0,01
	Слабкість ПД	1	3,03	0,00–11,47	0	0,00		0,49	0,48
	Передчасні пологи	2	6,06	0,61–16,58	1	6,25	0,01–22,79	0,001	0,98
39–49	Розриви піхви, ШМ	2	6,67	0,67–18,15	9	50,00	27,71–72,29	11,96	0,001
	Слабкість ПД	4	13,33	3,75–27,56	3	16,67	3,55–36,77	0,10	0,75
	Передчасні пологи	2	6,67	0,67–18,15	0	0,00		1,25	0,26
Усього	Розриви піхви, ШМ	6	8,00	2,98–15,16	17	47,22	31,35–63,39	22,78	0,00
	Слабкість ПД	8	10,67	4,74–18,60	4	11,11	3,08–23,25	0,005	0,94
	Передчасні пологи	7	9,33	3,84–16,90	1	2,78	0,00–10,55	1,56	0,21

Таблиця 6

Частота патологій органів малого таза у жінок різного віку груп дослідження, %

Вікова група, роки	Показник	Група РС, n=116			Група К, n=40			χ^2	p
		n	P, %	95% ДІ	n	P, %	95% ДІ		
18–28	Ерозія	1	3,13	0,00–11,82	2	40,00	5,95–81,25	7,89	0,00
	Ендометріоз	1	3,13	0,00–11,82	0	0,00	-	0,16	0,69
	ГЕ	1	3,13	0,00–11,82	0	0,00	-	0,16	0,69
	Кіста	0	0,00	-	0	0,00	-		
	Міома	0	0,00	-	0	0,00	-		
29–38	Ерозія	14	28,57	16,92–41,89	8	47,06	24,54–70,23	1,94	0,16
	Ендометріоз	0	0,00	-	0	0,00	-		
	ГЕ	2	4,08	0,40–11,34	1	5,88	0,01–21,54	0,09	0,76
	Кіста	1	2,04	0,00–7,82	1	5,88	0,01–21,54	0,63	0,43
	Міома	2	4,08	0,40–11,34	0	0,00	-	0,72	0,40
39–49	Ерозія	7	20,00	8,62–34,64	7	38,89	18,32–61,78	2,18	0,14
	Ендометріоз	4	11,43	3,18–23,87	1	5,56	0,00–20,42	0,48	0,49
	ГЕ	1	2,86	0,00–10,84	0	0,00	-	0,52	0,47
	Кіста	3	8,57	1,72–19,93	2	11,11	1,18–29,20	0,09	0,76
	Міома	3	8,57	1,72–19,93	3	16,67	3,55–36,77	0,78	0,38
Усього	Ерозія	22	18,97	12,38–26,57	17	42,50	27,78–57,93	8,79	0,00
	Ендометріоз	5	4,31	1,39–8,74	1	2,50	0,00–9,52	0,26	0,61
	ГЕ	4	3,45	0,91–7,52	1	2,50	0,00–9,52	0,09	0,77
	Кіста	4	3,45	0,91–7,52	3	7,50	1,49–17,56	1,14	0,29
	Міома	5	4,31	1,39–8,74	3	7,50	1,49–17,56	0,62	0,43

вікових групах 18–28 років та 39–49 років середня частота пологів була незначно ($p>0,05$) вищою у жінок групи РС, а у віковій групі 29–38 років навпаки – у жінок групи контролю.

Вік, у якому жінки групи РС мали перші пологи, коливався у межах від 15 до 38 років (у середньому – $23,64 \pm 4,26$

року), у жінок групи контролю – від 18 до 30 років (у середньому – $22,44 \pm 2,69$ року) ($p=0,04$). У всіх вікових групах середній вік перших пологів був вищий у жінок групи РС, ніж у жінок групи контролю, причому найбільша різниця між цими показниками була у віковій групі 29–38 років. Це під-

Показники відношення вагітності до початку РС у різних вікових групах (Me [Q1; Q3], років)

Вікова група, роки	Кількість	Me [Q1; Q3]
18–28	13	1,00 [-3,50; 3,00]
29–38	33	-2,00 [-5,00; 2,00]
39–49	30	-9,50 [-14,00; 0,75]
Усього	76	-2,25 [-10,23; 2,25]

тверджує дані літератури щодо захисного ефекту вагітності та пологів у розвитку РС.

Аборти в анамнезі у цілому мали чверть вагітних групи РС (25,00%) та більше третини вагітних контрольної групи (37,35%). У молодшій віковій групі (18–28 років) аборти мали лише жінки основної групи (23,53% вагітних), тоді як у всіх жінок контрольної групи вагітність завершилась пологами. У жінок основної групи найбільшу середню кількість абортів фіксували у віці 29–38 років – $1,78 \pm 1,20$ на 1 жінку, тоді як у контрольній групі цей показник абортів був найвищим у віковій групі 39–49 років – $2,75 \pm 2,19$ на 1 жінку ($p=0,04$).

Результати оцінювання загрози переривання вагітності продемонстрували більшу кількість пацієнток з даною проблемою у контрольній групі, ніж в основній: 16,67 [6,47–30,39]% жінок проти 7,89 [2,94–14,97]% жінок відповідно ($p=0,16$) (табл. 4).

В основній групі найбільша кількість жінок із загрозою переривання вагітності була у віковій групі 18–28 років – 16,67 [1,88–41,84]% вагітних ($p=0,53$), тоді як у контрольній групі всі шість випадків даної патології фіксували у старшій віковій групі (39–49 років) – у 33,33 [14,07–56,09]% вагітних ($p=0,02$).

Серед патологій, які виникли під час пологів у жінок досліджуваних груп, найбільш поширеною була слабкість пологової діяльності (ПД) у жінок групи РС – 10,67 [4,74–18,60]% випадків ($p=0,94$) та розриви піхви, шийки матки (ШМ) у жінок групи К – 47,22 [31,35–63,39]% випадків ($p=0,001$) (табл. 5).

Слабкість ПД найбільш часто спостерігалася у жінок віком 18–28 років обох груп. Розриви піхви та ШМ також найчастіше реєстрували у жінок цього віку. Передчасні пологи у жінок основної групи найпоширенішими були у віці 18–28 років – у кожній четвертій (25,0%) породіллі групи РС, тоді як у жінок групи контролю дану патологію фіксували лише у віковій групі 29–38 років – 6,25 [0,01–22,79]% породілей.

Поодинокими були випадки інших патологій, що виникли під час пологів. Так, кровотечу під час пологів мали лише дві жін-

ки: одна – у групі РС віком 39 років та одна – у групі контролю віком 38 років. Затримку виходу посліду спостерігали у двох жінок основної групи – 35 років та 47 років. Септичні ускладнення пологів були у двох жінок основної групи: у цієї самої жінки 35 років, яка мала затримку виходу посліду, та у жінки 37 років.

Шляхом кесарева розтину (КР) народжували 10 жінок основної групи (13,33 [6,64–21,90]% породілей) та 2 жінки контрольної групи (5,56 [0,56–15,26]% породілей) (мал. 2).

Серед жінок групи РС найбільша кількість породілей, що народжували шляхом КР, була віком 18–28 років – 16,67 [1,9–41,8]%, у віці 29–38 років таких жінок було 12,12 [3,4–25,2]%, у віці 39–49 років – 13,33 [3,7–27,6]% жінок. Дві жінки контрольної групи, які народжували шляхом КР, належали до старшої вікової групи (39–49 років):

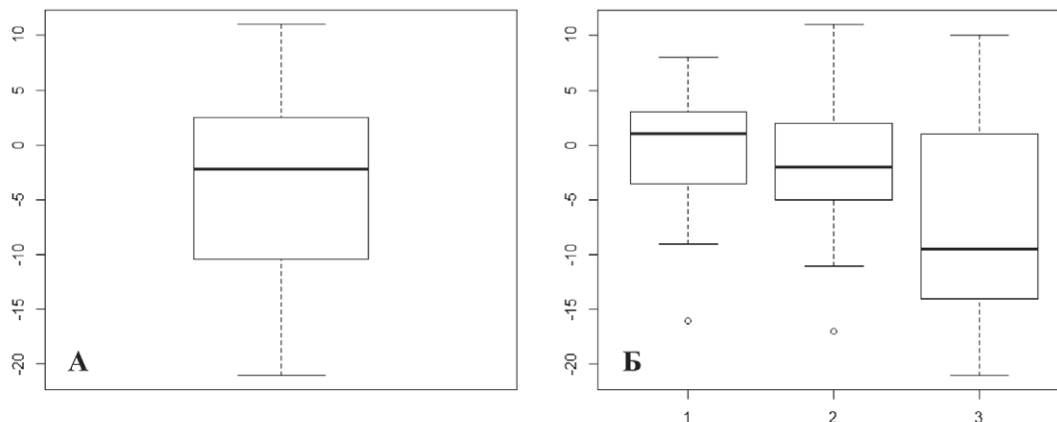
– вік однієї з них становив 42 роки (в анамнезі мала 8 абортів та двоє пологів, одні з яких шляхом КР);

– вік другої – 43 роки (під час пологів спостерігалася слабкість пологової діяльності).

Також чим пізніше від початку захворювання жінка народжувала, тим тяжчим був перебіг хвороби. Так, легкий перебіг РС діагностували у 29 жінок, які народили через 1 рік від початку захворювання (1,00 [1,00; 2,00] років), середньої тяжкості – у 15 жінок із середнім значенням цього показника також 1 рік (1,00 [1,00; 2,50] років) та тяжкий перебіг – у двох жінок, які народили через три роки від початку захворювання (3,00 [2,00; 4,00] років; $p=0,62$).

Частота запальних захворювань та патологій МЦ була вищою у жінок основної групи, які хворіли на РС. Так, запальні захворювання органів малого таза (ЗЗОМТ) виявили в анамнезі у восьми жінок основної групи (6,90 [3,02–12,19]%, з них у 4 жінок 29–38 років й у 4 – 39–49 років) та у трьох жінок контрольної групи віком 39–49 років (7,50 [1,49–17,56]%) (табл. 6).

Серед змін у МЦ жінок з РС важливим було проаналізувати частоту аномальних маткових кровотеч (АМК) та порушення оваріально-менструального циклу (ПОМЦ). Оби-



Мал. 3. Дані відношення вагітності до початку РС у загальній групі (А) та різних вікових групах (Б: 1 – 18–28 років, 2 – 29–38 років, 3 – 39–49 років). (Рівень «0» – момент початку РС)

дві патології було діагностовано в однаковій кількості жінок кожної групи: у дев'яти жінок групи РС (7,76 [3,61–13,30]%) та у двох жінок групи К (5,0 [0,50–13,79]%).

У жінок контрольної групи ці дві патології МЦ спостерігалися у віці 45 років (жінка одночасно мала АМТ та ПОМЦ), у віці 35 років (лише АМК) та у віці 27 років (лише ПОМЦ).

Безплідність також фіксували частіше у жінок основної групи з РС, ніж у жінок контрольної групи: у 4 жінок віком 28, 31, 34 та 42 роки (3,45%) проти 1 жінки 27 років (2,50%) відповідно. У двох жінок основної групи безплідність тривала 5–10 років, в 1 жінки – до 5 років та в 1 жінки – понад 10 років.

Серед гінекологічної патології у жінок основної групи більш поширеними, ніж у жінок контрольної групи, були ендометріоз (4,31% проти 2,50%; $p=0,61$) та гіперплазія ендометрія (3,45% проти 2,50%; $p=0,77$), тоді як серед жінок контрольної групи порівняно з основною частіше діагностували ерозію шийки матки (42,50% проти 18,97%; $p=0,001$), кісти яєчників (7,50% проти 3,45%; $p=0,29$) та міому матки (7,50% проти 4,31%; $p=0,43$) відповідно (див. табл.6).

Ерозію шийки матки у жінок із РС найчастіше виявляли в анамнезі пацієнток середнього та старшого віку: у 29–38 років – 28,57 [16,92–41,89] та у 39–49 років – 20,00 [8,62–34,64] випадків. Переважно перебіг захворювання був легкий (у 50,0% випадків) або середньої тяжкості (у 36,36% випадків), з тривалістю більше 10 років (40,91%) або від 1 року до 5 років (31,82%). В осіб групи контролю ерозію ШМ найбільш часто діагностували у віковій групі 29–39 років – 47,06 [24,54–70,23] випадків.

У ході дослідження проводили порівняння акушерсько-гінекологічного анамнезу та клінічних особливостей РС у жінок основної групи. Установлено, що у групі жінок, хворих на РС, перша вагітність наставала у середньому через 2 роки після початку хвороби: середнє значення (медіана – Me) – 2,25 років з інтерквартильним розмахом (25-й (Q1) та 75-й (Q3) квартилі) [–10,23; 2,25] років (табл. 7; мал. 3).

Тільки у молодшій віковій групі (18–28 років) обстежених жінок першу вагітність діагностували за рік до початку РС (1,00 [–3,50; 3,00] років), тоді як в інших вікових групах – після початку. Так, у віці 29–38 років середнє значення першої вагітності було через два роки після початку хвороби

(–2,00 [–5,00; 2,00] років), а у віці 39–49 років ще пізніше – через 9,5 року (–9,50 [–14,00; 0,75] років).

Оцінюючи частоту настання вагітності після початку захворювання на РС встановлено, що більше половини жінок, які в анамнезі мали вагітність, вперше завагітніли вже після початку РС: 60,53 [49,36–71,16] випадків. Найбільша кількість таких жінок була у віковій групі 39–49 років: 70,00 [52,68–84,78] випадків. Навіть серед молоді у віці 18–28 років у половини жінок вагітність наставала вже після початку захворювання на РС (50,00 [23,20–76,80] випадків).

За результатами дослідження, лише 13 жінок із 46 (28,26%), що народили після встановлення діагнозу РС, здійснювали грудне вигодовування своїх дітей. Середнє значення тривалості грудного вигодовування становило 8 міс [6,00; 12,00]. Найдовше підтримували грудне вигодовування жінки вікової групи 29–38 років: 9,00 [4,50; 16,50] місяців, найменше – 6,00 [6,00; 12,00] місяців.

Регулярно відвідують гінеколога та пам'ятають дату останнього візиту до нього 49 жінок основної групи із РС (42,24%).

ВИСНОВКИ

Жінки з розсіяним склерозом (РС) входять до групи підвищеного ризику розвитку порушень репродуктивного здоров'я. Зокрема, аналіз репродуктивного статусу продемонстрував, що у пацієнток з РС достовірно частіше діагностують ендометріоз, гіперплазію ендометрія, анормальні маткові кровотечі та безплідність. Серед акушерських ускладнень домінують передчасні пологи, зокрема у молодшій віковій групі, та підвищена частота розродження шляхом КР. Водночас частота регулярних звернень до гінеколога серед групи пацієнток з РС є низькою. Тому удосконалення системи надання допомоги таким пацієнткам обов'язково повинне включати заходи для збереження та відновлення репродуктивної і сексуальної функцій.

Необхідно інформувати пацієнток з РС про важливість надійної контрацепції, регулярного комплексного гінекологічного обстеження та своєчасної корекції виявлених порушень з метою збереження репродуктивної функції та покращання якості життя.

Сведения об авторах

Пирогова Вера Ивановна – Кафедра акушерства, гінекології та перинатології ФПДО Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького, 79010, г. Львів, ул. Пекарская, 69. E-mail: pyroh@mail.lviv.ua

ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-1205-6365>

Негрнич Оксана Игоревна – Кафедра акушерства, гінекології та перинатології ФПДО Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького, 79010, г. Львів, ул. Пекарская, 69. E-mail: oksananehrych@gmail.com

ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-0303-9424>

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. D'hooghe M, D'Hooghe T, De Keyser J. Female Gender and Reproductive Factors Affecting Risk, Relapses and Progression in Multiple Sclerosis. *Gynecologic and Obstetric Investigation*. 2013;75(2):73-84.
2. Українська база медико-статистичної інформації. – 2016. – Режим доступу: <http://medstat.gov.ua/ukr/statreports.html> – Статистичні дані.
3. Bentzen J, Meulengracht Flachs E, Stenager E, Brønnum-Hansen H, Koch-Henriksen N. Prevalence of multiple sclerosis in Denmark 1950–2005. *Multiple Sclerosis Journal*. 2010;16(5):520-525. 10.1177/1352458510364197.
4. Kingwell E, Marriott J, Jetté N, Pringsheim T, Makhani N, Morrow S et al. Incidence and prevalence of multiple sclerosis in Europe: a systematic review. *BMC Neurology*. 2013;13(1). 10.1186/1471-2377-13-128.
5. D'hooghe M, D'Hooghe T, De Keyser J. Female Gender and Reproductive Factors Affecting Risk, Relapses and Progression in Multiple Sclerosis. *Gynecologic and Obstetric Investigation*. 2013;75(2):73-84.
6. Ramagopalan S, Valdar W, Crisculi M, DeLuca G, Dymant D, Orton S et al. Age of puberty and the risk of multiple sclerosis: a population based study. *European Journal of Neurology*. 2009;16(3):342-347.
7. D'hooghe M, Haentjens P, Nagels G, D'Hooghe T, Keyser J. Menarche, oral contraceptives, pregnancy and progression of disability in relapsing onset and progressive onset multiple sclerosis. *Journal of Neurology*. 2011;259(5):855-861.
8. Негрнич Т.І., Оринчак Л.Б. Особливості перебігу розсіяного склерозу в жінок залежно від народження дітей. Міжнародний неврологічний журнал. 2015; 5: 45-52.
9. Holmqvist P, Hammar M, Landtblom A, Brynhildsen J. Age at onset of multiple sclerosis is correlated to use of combined oral contraceptives and childbirth before diagnosis. *Fertility and Sterility*. 2010;94(7):2835-2837.
10. Polman C, Reingold S, Banwell B, Clanet M, Cohen J, Filippi M et al. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2010 Revisions to the McDonald criteria. *Annals of Neurology*. 2011;69(2):292-302.
11. Kurtzke J. Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: An expanded disability status scale (EDSS). *Neurology*. 1983;33(11):1444-1444.

Стаття постуила в редакцію 13.12.2019

State of biochemical homeostasis in women with course of pregnancy complicated by miscarriage

V.G. Syusyuka¹, V.O. Potapov², I.F. Belenichev¹, A.V. Abramov¹, N.M. Soloviova¹

¹State Medical University of Zaporozhye

²State Institution «Dnipropetrovska Medical Academy of Ministry of Health of Ukraine»

The objective: estimate oxidative-antioxidant homeostasis in women with pregnancy course complicated by miscarriage.

Materials and methods. 90 women in II and at the beginning of III trimesters of pregnancy were examined. In order to estimate peculiarities of biochemical homeostasis in women with pregnancy course complicated by miscarriage there were studied 44 women with pregnancy course complicated by miscarriage (the main group) and 46 women without clinical manifestations of miscarriage during pregnancy (comparison group). Withdrawal criteria were diseases of cardiovascular, urinary systems and endocrine pathology. Average age of pregnant women in the main group was 27.3 ± 1.5 years and 27.4 ± 1.1 years – in comparison group ($p > 0.05$). Markers of oxidative modification of proteins (OMP) in blood serum were analyzed by spectrophotometric method. State of antioxidative system of protection was determined in accord with level of activity of superoxide dismutase, catalase, glutathione reductase, glutathione peroxidase and glutathione-S-transferase. Variational and statistical processing of results was made using STATISTICA 13 – license standard application program packages for multidimensional statistical analysis.

Results. During study of oxidation-reduction processes in pregnant women who had pregnancy complicated by miscarriage there was revealed that level of OMP exceeded the similar indicators among women without clinical manifestations of miscarriage during current pregnancy ($p < 0.05$). Investigations of superoxide dismutase revealed statistically significant ($p < 0.05$) decrease of activity of enzymes in women with pregnancy course complicated by miscarriage compared to pregnant women without such complication. It should be noted that statistically significant ($p > 0.05$) difference between groups during analyzing of catalase activity was not revealed. Studies of condition of thiol-disulfide system namely activity of erythrocytic glutathione reductase and glutathione peroxidase indicate decrease of their level in women with pregnancy course complicated by miscarriage compared to women without such complication but statistically significant difference ($p > 0.05$) was not found.

Conclusion. Analysis of biochemical investigations shows that even in conditions of keeping and progression of pregnancy in women with complication such as miscarriage the antioxidant protection is shifted along with activation of peroxidation processes. Such features are the manifestation of oxidative stress in the present group of pregnant women along with deprivation of enzymic and non-enzymic links of protective antioxidant system.

Key words: pregnancy, complications of pregnancy, miscarriage, oxidative modification of proteins, antioxidative system of protection.

Стан біохімічного гомеостазу у жінок, перебіг вагітності яких ускладнився невиношуванням

В.Г. Сюсюка, В.О. Потапов, І.Ф. Беленічев, А.В. Абрамов, Н.М. Соловійова

Мета дослідження: оцінювання окиснювально-антиоксидантного гомеостазу у жінок, перебіг вагітності у яких ускладнився невиношуванням.

Матеріали та методи. Обстежено 90 жінок у II та на початку III триместрів вагітності. Для оцінювання особливостей біохімічного гомеостазу у жінок з ускладненим перебігом вагітності було проведено дослідження у 44 жінок (основна група), перебіг вагітності яких ускладнився невиношуванням вагітності (НВ), та у 46 жінок без клінічних проявів НВ у період даної вагітності (група порівняння). Критерієм виключення були захворювання серцево-судинної, сечової систем та ендокринна патологія. Середній вік вагітних в основній групі становив $27,3 \pm 1,5$ року і $27,4 \pm 1,1$ року – у групі порівняння ($p > 0,05$).

Дослідження маркерів окиснювальної модифікації білків (ОМБ) оцінювали у сироватці крові спектрофотометричним методом. Стан антиоксидантної системи захисту визначали за рівнем активності супероксиддисмутази, каталази, глутатіонредуктази, глутатіонпероксидази та глутатіон-S-трансферази. Варіаційно-статистичне оброблення результатів здійснювали з використанням ліцензованих стандартних пакетів прикладних програм багатовимірного статистичного аналізу STATISTICA 13.

Результати. Під час вивчення окисно-відновлювальних процесів у жінок, перебіг вагітності у яких ускладнився НВ, встановлено, що рівень ОМБ перевищував аналогічні показники жінок без клінічних проявів НВ у період даної вагітності ($p < 0,05$). Дослідження супероксиддисмутази виявило достовірне ($p < 0,05$) зниження активності фермента у жінок, перебіг у яких ускладнився НВ, порівняно з вагітними, у яких такого ускладнення не було. Слід зазначити, що статистично достовірної ($p > 0,05$) різниці між групами під час оцінювання активності каталази не виявлено. Вивчення стану показників тіол-дисульфідної системи, а саме – активності еритроцитарної глутатіонредуктази та глутатіонпероксидази, свідчить про зниження їхнього рівня у жінок, перебіг вагітності у яких ускладнився НВ, порівняно з вагітними, у яких такого ускладнення не було. Проте статистично достовірної різниці ($p > 0,05$) не встановлено.

Заключення. Аналіз біохімічних досліджень свідчить про те, що навіть в умовах збереження та прогресування вагітності у жінок, у яких перебіг гестації ускладнився невиношуванням, виявляли порушення антиоксидантного захисту на тлі активації процесів пероксидації. Такі особливості є проявом окисдативного стресу у даного контингенту вагітних на тлі депривації як ферментативної, так і неферментативної ланок антиоксидантної системи захисту.

Ключові слова: вагітність, ускладнення вагітності, невиношування, окиснювальна модифікація білків, антиоксидантна система захисту.

Состояние биохимического гомеостаза у женщин, течение беременности которых осложнилось невынашиванием

В.Г. Сюсюка, В.А. Потапов, И.Ф. Беленичев, А.В. Абрамов, Н.Н. Соловьева

Цель исследования: оценка окислительно-антиоксидантного гомеостаза у женщин, течение беременности которых осложнилось невынашиванием.

Материалы и методы. Обследовано 90 женщин во II и в начале III триместров беременности. Для оценки особенностей биохимического гомеостаза у женщин с осложненным течением беременности было проведено исследование у 44 женщин (основная группа), течение беременности которых осложнилось невынашиванием (НВ), и у 46 женщин без клинических проявлений НВ в период данной беремен-

ности (группа сравнения). Критерием исключения были заболевания сердечно-сосудистой, мочевой систем и эндокринная патология. Средний возраст беременных в основной группе составил $27,3 \pm 1,5$ года и $27,4 \pm 1,1$ года – в группе сравнения ($p > 0,05$).

Исследование маркеров окислительной модификации белков (ОМБ) оценивали в сыворотке крови спектрофотометрическим методом. Состояние антиоксидантной системы защиты определяли по уровню активности супероксиддисмутазы, каталазы, глутатионредуктазы, глутатионпероксидазы и глутатион-S-трансферазы. Вариационно-статистическую обработку результатов осуществляли с использованием лицензированных стандартных пакетов прикладных программ многомерного статистического анализа STATISTICA 13.

Результаты. При изучении окислительно-восстановительных процессов у женщин, течение беременности у которых осложнилось НБ, установлено, что уровень ОМБ превышал аналогичные показатели женщин без клинических проявлений НБ в период данной беременности ($p < 0,05$). Исследование супероксиддисмутазы выявило достоверное ($p < 0,05$) снижение активности фермента у женщин, течение беременности которых осложнилось НБ, по сравнению с беременными, у которых данного осложнения не было. Следует отметить, что статистически достоверной ($p > 0,05$) разницы между группами при оценке активности каталазы не обнаружено. Изучение состояния показателей тиол-дисульфидной системы, а именно – активности эритроцитарной глутатионредуктазы и глутатионпероксидазы, свидетельствует о снижении их уровня у женщин, течение беременности которых осложнилось НБ, по сравнению с беременными, у которых такого осложнения не было. Однако статистически достоверной разницы ($p > 0,05$) не установлено.

Заключение. Анализ биохимических исследований свидетельствует о том, что даже в условиях сохранения и прогрессирования беременности у женщин, у которых течение гестации осложнилось невынашиванием, выявляли сдвиг антиоксидантной защиты на фоне активации процессов перекисидации. Такие особенности являются проявлением оксидативного стресса у данного контингента беременных на фоне депривации как ферментативного, так и неферментативного звеньев антиоксидантной системы защиты.

Ключевые слова: беременность, осложнения беременности, невынашивание, окислительная модификация белков, антиоксидантная система защиты.

Miscarriage as one of the important problems of saving of reproductive potential requires detailed study in order to prevent natural abortions, premature birth and birth of low weight babies. Preterm infants are the main «contribution» to indicators of perinatal disease and death rate. Such pathology covers 60–75% of such infants [1, 14]. Investigation of miscarriage problems and understanding of the main links of its pathogenesis are one of priority directions of modern obstetrics. Rate of this pathology makes almost 30% and doesn't trend to decrease. It has direct influence on demographic situation in the country [7, 9]. Miscarriage is included into group of obstetrical syndromes which responsible for high level of mother and perinatal diseases and death rate. Now they obtained name «great obstetrical syndromes» and they consist of preeclampsia, fetus growth inhibition syndrome, premature break of birth membranes, premature birth, fetus death, late spontaneous abortions [8].

Tissue hypoxia which is considerably connected with processes of free radical peroxidation of lipids and mechanism of antioxidant protection is very important in miscarriage pathogenesis. Lack of antioxidants for support of homeostasis in women with miscarriage leads to exhaustion of blood antioxidant protective system that, in its turn, causes significant increase of radical formation processes [12]. Oxidative stress can have destructive influence on cellular structures of placenta. During investigation of placenta tissues it was found that in case of complicated pregnancy course (threatening miscarriage, gestosis, urogenital infection) the morphological changes, which consist of damage of biomembranes and change of immune homeostasis, are obvious in placenta tissues [9]. Long activation of free-radical oxidation processes is the base of pathogenesis of different pathological conditions. Besides the connection between nature of pathological process and changes of markers of organism protective antioxidant system is found [4.]. In case of miscarriage the development of oxidative stress in post-mitochondrial fraction of placenta is connected with change of activity of enzymes of glutathione dependent link of antioxidant protection [9]. In case of miscarriage insufficiency of antioxidants for support of homeostasis in women causes the exhaustion of antioxidant protective system in blood that, in its turn, enables significant increase of radical formation processes [12.].

Numerical data as to antioxidant status and also efficiency of use of different antioxidants in case of miscarriage are available in literature. However the question of further adaptation of woman's organism including biochemical adaptation for women with pregnancy course complicated by miscarriage is still unsolved.

The objective: estimate oxidative-antioxidant homeostasis in women with pregnancy course complicated by miscarriage.

MATERIALS AND METHODS

90 women in II and at the beginning of III trimesters of pregnancy were examined. In order to estimate peculiarities of biochemical homeostasis in women with pregnancy course complicated by miscarriage there were studied 44 women with pregnancy course complicated by miscarriage (the main group) and 46 women without clinical manifestations of miscarriage during pregnancy (comparison group).

Withdrawal criteria were diseases of cardiovascular, urinary systems and endocrine pathology. Average age of pregnant women in the main group was $27,3 \pm 1,5$ years and $27,4 \pm 1,1$ years – in comparison group ($p > 0,05$). Significant differences according to social and professional structure were not revealed.

Markers of oxidative modification of proteins in blood serum were analyzed by spectrophotometric method with wave length of 270 nm (aliphatic aldehydedinitrophenylhydrazones of the main aminoacid residues – APH) and 363 nm (carbonyl dinitrophenylhydrazones of the main aminoacid residues – CPH). Analysis of oxidative modification of proteins was made according to the method of B. Halliwell and its level was expressed in standard units per 1 gram of protein (s.u./g protein). Markers of oxidative destruction of proteins are the most informative markers of oxidative damage of functional macromolecules. They are random and special and products of this destruction are the markers of early oxidative stress. Protein oxidative modification causes decrease of protein function. Oxidated proteins can be the source of free radicals and exhaust reserves of cell antioxidants and mediate oxidative damages of DNA [10].

Level of catalase was determined by spectrophotometric method with wave length of 410 nm against test sample. Activity of superoxide dismutase was determined by method of Chevay S. and it was expressed in s. u./mg protein/minutes. Activity of glutathione reductase, glutathione peroxidase and glutathione-S-transferase was registered spectrophotometrically with wave length of 340 nm and expressed in $\mu\text{mol NDP/gHb}$, ME/gHb , ME/gHb and in mmol/minutes/gHb correspondingly [5, 6, 10, 13].

Each pregnant woman was interviewed as to expediency of additional research methods and the consent for research was obtained. Research meets modern requirements of ethical and moral principles with respect to ICH / GCP rules of Declaration of Helsinki (1964), Conference of Council of Europe on human rights and biomedicine and provisions of legal acts of Ukraine.

Variational and statistical processing of results was made using STATISTICA 13 – license standard application program packages for multidimensional statistical analysis.

Table 1

Indicators of oxidative modification of proteins in blood serum in pregnant women of groups under investigation, Me (Q25; Q75)

Indicators	Pregnant women with miscarriage, n=44	Pregnant women without miscarriage manifestations, n=46	P
APH (spontaneous), s.u./g protein	4.2 (3.4; 4.8)	3.2 (2.1; 3.9)	p<0.05
CPH (spontaneous), s.u./g protein	3.3 (2.5; 4.4)	2.3 (1.7; 3.3)	p<0.05
APH (stimulated), s.u./g protein	5.8 (5.0; 7.1)	4.5 (3.2; 5.6)	p<0.05
CPH (stimulated), s.u./g protein	4.0 (3.1; 6.2)	3.3 (2.8; 4.1)	p<0.05

Table 2

Activity of superoxide dismutase and catalase in pregnant women of groups under investigation, Me (Q25; Q75)

Indicators	Pregnant women with miscarriage, n=44	Pregnant women without miscarriage manifestations, n=46	P
Superoxide dismutase, s.u./mg protein/minutes	7.7 (5.8; 10.2)	9.5 (6.7; 16.3)	p < 0.05
Catalase, µcat/l	11.5 (9.6; 14.2)	11.4 (9.4; 14.4)	p > 0.05

Table 3

Indicators of thiol-disulfide system in pregnant women of group under investigation, Me (Q25; Q75)

Indicators	Pregnant women with miscarriage, n=44	Pregnant women without miscarriage manifestations, n=46	P
Glutathione reductase, µmol/NDP/g Hb	5.3 (4.0; 7.7)	5.9 (4.1; 9.1)	p > 0.05
Glutathione peroxidase, ME/g Hb	8.4 (6.2; 14.6)	11.2 (6.7; 24.7)	p > 0.05
Glutathione-S-transferase mmol/minutes/g Hb	10.3 (8.7; 12.3)	10.0 (7.6; 11.6)	p > 0.05

RESEARCH RESULTS AND THEIR DISCUSSION

Markers of oxidative destruction of proteins are the most informative markers of oxidative damage of functional macromolecules. They are random and special and products of this destruction are the markers of early oxidative stress. Protein oxidative modification causes decrease of protein function. Oxidated proteins can be the source of free radicals and exhaust reserves of cell antioxidants and mediate oxidative damages of DNA [10]. During study of oxidation-reduction processes in pregnant women who had pregnancy complicated by miscarriage there was revealed that level of APH and CPH during spontaneous course of oxidation process exceeded the similar indicators among women without clinical manifestations of miscarriage during current pregnancy (Table 1).

Stimulation of oxidation process with Fenton medium showed that adaptive antioxidant reserves of blood serum are stipulated by functioning of antioxidant protective system. Research results of metal-catalyzed oxidative modification of proteins of serum indicate the rise of content of markers of blood protein (APH and CPH) oxidative damage in pregnant women of both groups. However increase of APH and CPH content in pregnant women without clinical manifestations of miscarriage was less significant and indicators were statistically and significantly (p<0.05) lower compared to group of group of pregnant women with pregnancy course complicated by miscarriage.

Study of adaptation mechanism of pregnant woman organism to oxidative stress stipulates determination of activity of the main enzymes of antioxidant protection. In conditions of increase of oxygen radicals the expression of redox-sensitive genes among which there are genes of glutathione peroxidase, catalase, superoxide dismutase, glutathione reductase etc. Protective antioxidant system is very important in regulation of organism vital activity. In case of different diseases the disorder of functioning of antioxidant system occurs [2]. The reason of oxidative stress can be not only the rise of free radicals but also decrease of efficiency of antioxidant systems of organism [11].

Investigations of superoxide dismutase revealed statistically significant (p<0.05) decrease of activity of enzymes in women with pregnancy course complicated by miscarriage compared to pregnant women without such complication. It should be noted that statistically significant (p>0.05) difference between groups during analyzing of catalase activity was not revealed (Table 2).

Estimation results of indicators of thiol-disulfide system in women with miscarriage and without its manifestations are presented in Table 3.

Studies of condition of thiol-disulfide system namely activity of erythrocytic glutathione reductase and glutathione peroxidase indicate decrease of their level in women with pregnancy course complicated by miscarriage compared to women without such complication but statistically significant difference (p>0.05) was not found.

Markers indicating decrease of antioxidant ability of blood serum in pregnant women are the reserves of reduced glutathione which

content was statistically and significantly ($p < 0.05$) lower in women with pregnancy course complicated by miscarriage. Total content of thiol compounds was also decreased but statistically significant ($p > 0.05$) difference was not revealed.

CONCLUSION

Analysis of biochemical investigations shows that even

in conditions of keeping and progression of pregnancy in women with complication such as miscarriage the antioxidant protection is shifted along with activation of peroxidation processes. Such features are the manifestation of oxidative stress in the present group of pregnant women along with deprivation of enzymic and non-enzymic links of protective antioxidant system.

Сведения об авторах

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

Потапов Валентин Александрович – Кафедра акушерства и гинекологии ГУ «Днепропетровская медицинская академия МЗ Украины», 49044, г. Днепр, ул. В.Вернадского, 9

Беленичев Игорь Федорович – Кафедра фармакологии и медицинской рецептуры Запорожского государственного медицинского университета, 69035, г. Запорожье, ул. Сталеваров, 31

Абрамов Андрей Владимирович – Кафедра патологической физиологии Запорожского государственного медицинского университета, 69035, г. Запорожье, ул. Сталеваров, 31

Соловьева Наталия Николаевна – Кафедра акушерства и гинекологии Запорожского государственного медицинского университета, 69035, г. Запорожье, просп. Маяковского, 26

REFERENCES

1. Annual report on the state of health of the population, the sanitary-epidemic situation and the results of activity of the health care system of Ukraine. 2017 Ministry of Health of Ukraine, State Institution «WISD Ministry of Health of the country». – Kyiv: Medinform IEC, 2018. – 458 p.
2. Antioxidants: a clinical and pharmacological aspects / Chekman I.S., Belenichev I.F., Gorchakova N.A. et al. // Ukrainian Medical Journal. – 2014. – N 1 (99). – P. 22–28.
3. Batrak N.V., Malysheva A.I. Risk factors for habitual miscarriage // Bulletin of the Ivanovo Medical Academy. – 2016. – Vol. 21, N 4. – P. 37–41.
4. Biochemical indicators of endotoxemia / Peshev S.L., Chudaykin A.N., Peshev L.P., Fomina O.A., Pesheva O.N. // Bulletin of the Peoples' Friendship University of Russia. Series «Medicine». – 2010. – N 3. – P. 88–93.
5. Chevari S., Chaba I., Szekey J. The role of superoxide dismutase in the oxidative processes of a cell and a method for determining it in biological materials // Laboratornoe delo. – 1985. – N 11. – P. 678–681.
6. Danilova L.A. Handbook of laboratory research methods. SPb.: Peter, 2003. – 736 p.
7. Miscarriage of pregnancy: current views on the problem (literature review) / I.I. Vorobyova, A.A. Zhivetskaya-Denisova, V.B. Tkachenko, N.V. Rudakova, S.M. Tolkach // Health of woman. – 2017. – N 3 (119). – P. 113–117.
8. Nosenko E.N., Zhuk S.I., Rutinskaya A.V. Problematic issues of large obstetric syndromes // Zhinochiy Likar. – 2017. – N 2. – P. 28–25.
9. Pathophysiological role of free radical processes in pregnancies end in miscarriage / Sosnova E.A., Bolevich S.B., Pokaleneva M.Sh., V.F. Snegirev // Archives of Obstetrics and Gynecology. – 2016. – N 3 (3). – P. 136–140.
10. Preclinical study of the specific activity of potential drugs of primary and secondary neuroprotection: a method. recommendations / I.S. Chekman, I.F. Belenichev, O.O. Nagornaya et al. Kiev: TOV «Vidavnicтво «Juston», 2016. – 80 p.
11. Pristrom A.M., Benhamed M. Oxidative stress and cardiovascular disease // Lechebnoe business. – 2012. – N 1 (23). – P. 21–28.
12. Sidorova I.S., Unanyan A.L. Miscarriage: impaired antioxidant defense and its correction // Russian Bulletin of the Obstetrician-Gynecologist. – 2009. – N 1. – P. 14–16.
13. The method of estimation of catalase activity / Korolyuk M.A., Ivanova L.I., Mayorova N.T., Tokarev V.E. // Laboratornoe delo. – 1988. – N 1. – P. 16–18.
14. von Linsingen R., Bicalho MDG., de Carvalho NS. Baby born too soon: an overview and the impact beyond the infection // J Matern Fetal Neonatal Med. – 2017. – N 30 (10). – P. 1238–1242.

Статья поступила в редакцию 20.11.2019

Систематический анализ состава и механизмов молекулярного воздействия стандартизированных экстрактов *Vitex Agnus-castus*

И.Ю. Торшин, О.А. Громова, О.А. Лиманова

Российский центр института микроэлементов ЮНЕСКО, Москва
Ивановская государственная медицинская академия

Трудный пациент, № 1-2, Т. 13, 2015.

Экстракты *Vitex Agnus-castus* применяются для регуляции менструального цикла, в терапии синдрома предменструального напряжения, лечения гиперпролактинемии и бесплодия. Метаболомные анализы показали наличие в экстрактах таких соединений, как витексин, ротундифуран, каститин, артеметин и ряда фитоэстрогенов. Компоненты экстрактов характеризуются противовоспалительным, антипролиферативным, антиоксидантным, противомикробным (в частности, противогрибковым), вазопротекторным и обезболивающим действием. Описаны роли компонентов экстрактов в модуляции опиоидных и дофаминовых рецепторов. В статье также рассмотрены эстроген-модулирующие и антигиперпролактинемические свойства экстрактов витекса.

Ключевые слова: стандартизированные экстракты *Vitex Agnus-castus*, фитоэстрогены, модуляция дофаминовых рецепторов, снижение гиперпролактинемии.

Systematic Analysis of Composition and Molecular Mechanisms of Action of the *Vitex Agnus-castus* Standardized Extracts

I.Yu. Torshin, O.A. Gromova, O.A. Limanova

Extracts of *Vitex Agnus-castus* are used to regulate the menstrual cycle, in the treatment of premenstrual tension syndrome, hyperprolactinemia, and infertility. Vitex extracts component analysis showed the presence of such compounds as vitexin, rotundifuran, kastitsin, artemetin and some phytoestrogens. Extracts components are characterized with antiinflammatory, antiproliferative, antioxidant, antimicrobial (particularly antifungal), vasoprotective and analgesic effects. The role of the extracts components in modulation of opioid and dopamine receptors has been described. The paper also reviews estrogen modulating and anti-hyperprolactinemic properties of Vitex extracts.

Key words: Vitex Agnus-castus, standardized extracts, phytoestrogens, dopamine receptors modulation, hyperprolactinemia reduction.

Введение

Прекоцептуальная подготовка женщины к зачатию предполагает не только санацию очагов инфекции и поддержку микронутриентами, но и обеспечение тонкой настройки гормонального баланса. Избыток пролактина, дефицит эстрогенов и другие нарушения гормонального баланса часто сопровождают патологию женской репродуктивной сферы и, в частности, бесплодие.

Современным трендом в прекоцептуальной подготовке женщин с нарушениями гормонального баланса является использование «мягких», но эффективных средств модуляции гормонального баланса, исключающих возможность тератогенеза. Одним из таких «мягких» средств является использование стандартизированных экстрактов *Vitex Agnus-castus*.

Vitex Agnus-castus (витекс обыкновенный, известен как «прутняк» и «Авраамово дерево», далее просто «витекс») – древовидный кустарник, произрастающий в субтропиках (южный берег Крыма, черноморское побережье Кавказа), на юге Европы, в Азии и северной Африке (рис. 1). Название растения, витекс, происходит от латинского *viteo* (вить, вязать), так как долгое время стебли растения использовались в плетении корзин [1].

Растение *Vitex Agnus-castus* известно, прежде всего, как лекарственное растение, хотя может применяться и в агропромышленности. В частности, эфирные масла *Vitex Agnus-castus* привлекательны для *N.obsoletus* (насекомого, переносящего возбудителя «желтой болезни» виноградариков). В то же время эфирные масла *Vitex Agnus-castus* обладают отчетливыми инсектицидными свойствами [2]. Таким образом, само растение может быть использовано в качестве растения-ловушки, защищающего виноградники от вредителей [3].



Рис. 1. Растение *Vitex Agnus-castus*

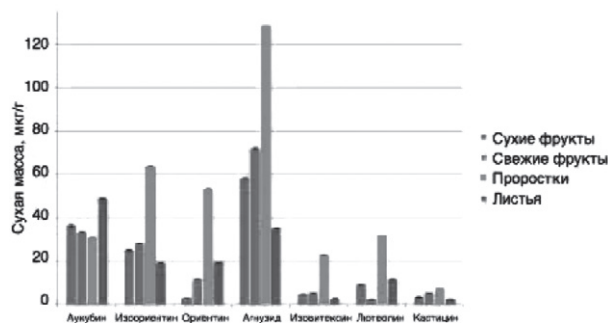


Рис. 2. Количественное определение уровней маркеров стандартизации экстрактов из различных частей растения *Vitex Agnus-castus* [9]

Таблица 1

Компонент	Содержание в препаратах, мкг/г	Суточное потребление, мкг/сут
Агнузид	90–1260	60–200
Витексин	2,5–29	1,1–3,5
Кастицин	16–263	31–45
Гидроксикемпферол тетраметилвый эфир	2–46	2,1–4,3
Витетрифолин D	12–63	7,8–15,9

В современной и в народной медицине экстракты листьев и плодов растений рода *Vitex* используются для регуляции менструального цикла, снижения симптомов предменструального напряжения и тревоги, а также для лечения гормонально зависимой формы угревой болезни [4]. Дофаминергические эффекты стандартизированных экстрактов витекса приводят к модулированию секреции пролактина, что исключительно важно для поддержания пиков фолликулостимулирующего гормона (ФСГ) и эстрогенов во время овуляции.

Вещества в составе экстрактов *Vitex Agnus-castus* включают:

- 1) полифенолы, флавоноиды, О-дифенолы и антоцианы [5];
- 2) фитостероиды (β -розастерол, β -ситостерол, β -даукостерол [6], в т.ч. такие экидистероиды, как витикостерон Е [7]);
- 3) природные гликозиды (например, аукубин и агнозид);
- 4) дитерпеноиды и лигнаны.

Комплексное действие экстрактов витекса обусловлено фармакологическими свойствами этих компонентов.

В настоящей работе представлены результаты систематизации данных современных метаболических исследований состава экстрактов *Vitex Agnus-castus* и фармакологических свойств отдельных компонентов экстрактов. Затем последовательно рассматриваются эстроген-модулирующие, антигиперпролактиновые, дофаминергические, опиоидергические, противомикробные, противовоспалительные и противоопухолевые эффекты стандартизированных экстрактов витекса.

Метаболомные анализы состава экстрактов *Vitex Agnus-castus*

Экстракты *Vitex Agnus-castus* могут быть стандартизированы с использованием ряда характерных для данного растения «маркерных» соединений – гидроксibenзойных кислот, агнузида, производных кемпферола, метокси-витексилактона и витектрифолина D [8, 9]. Также для стандартизации экстрактов используются аукубин, ориентины, изовитексин и кастигин (рис. 2). Содержание этих соединений в различных стандартизированных экстрактах *Vitex Agnus-castus* приведено в табл. 1.

Современные технологии метаболомного анализа (т.е. параллельного определения многих веществ в одном образце) позволили систематизировать данные о составе стандартизированных экстрактов *Vitex Agnus-castus*. В ряде исследований было проведено метаболическое профилирование водно-спиртовых экстрактов на основе *листьев, плодов и побегов* с использованием высокоэффективной жидкостной хроматографии и масс-спектрометрии.

В составе экстрактов были обнаружены флавоны и другие группы соединений, характерные именно для рода *Vitex* (*витексин*, *витекслактам*, *витексилактон*, *ротундифуран*, *витетрифолин Б*, *кастицин*, *артеметин*, *витеагнузины*, *агнукастозиды* [10–13]), фитостерогены β -ситостерол, витикостерон [9], а также полифенолы, повсеместно встречающиеся и в других растительных экстрактах (хлорогеновая кислота, лютеолин, апигенин, кемпферол, рутин, дикаффеилохилиновые кислоты [8, 9]). Химические структуры характерных для *Vitex Agnus-castus* соединений в составе экстрактов приведены на рис. 3.

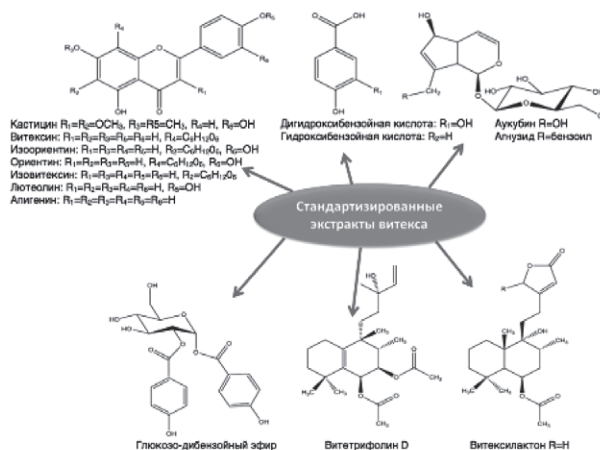


Рис. 3. Химическая структура основных соединений, обнаруженных в составе экстрактов *Vitex Agnus-castus*

Вещества в составе экстрактов можно условно подразделить на полифенолы, флавоны и другие соединения «нелетучей» фракции и терпеноиды в «летучей» фракции («эфирные масла»). Фармакологические свойства соединений, обнаруженных в составе экстрактов витекса, суммированы в табл. 2, 3.

Анализ 36 основных компонентов «летучей фракции» *Vitex Agnus-castus* показал, что она состоит преимущественно из соединений терпенового ряда (пинен, сабинен, филандрен и др.). В «летучую» фракцию (т.н. «эфирные масла») экстрактов *Vitex Agnus-castus* также входят 1,8-цинеол, α -терпинил ацетат, (Е)-кариофиллен, (Е)-фарнезин, бициклогермакрен, спатуленол и мануол [14, 15]. Для зрелых плодов основными компонентами являются сабинен (16–44%), 1,8-цинеол (8–15%), β -кариофиллен (2–5%) и транс- β -фарнезин (5–12%) [16]. В табл. 3 суммирована информация о компонентах эфирных масел *Vitex Agnus-castus* и их известных фармакологических свойствах. Заметим, что и другие представители рода *Vitex* (*Vitex Negundo*, *Vitex Trifolia* и др.) характеризуются весьма схожим составом эфирных масел [17–20].

Согласно анализу фармакологических свойств отдельных компонентов «нелетучей» и «летучей» фракций экстрактов *Vitex Agnus-castus* (см. табл. 2, 3), эти вещества характеризуются, в первую очередь, противовоспалительным, антипролиферативным, антиоксидантным, противомикробным (в частности, противогрибковым), кардио- и вазопротекторным действием (рис. 4). Ряд веществ также характеризуются антикоагулянтными и антиагрегантными, анксиолитическими, ранозаживляющими и антигиперпролактинемическими свойствами.

Противомикробные эффекты экстрактов витекса

В период прекопулационной подготовки важное значение уделяется санации имеющихся очагов инфекции, в том числе хронической. Поэтому подготовка к зачатию и беременности включает, по необходимости, антибактериальную терапию.

Соединения из «нелетучей» фракции стандартизированных экстрактов плодов, листьев и побегов *Vitex Agnus-castus* и их фармакологические свойства

Соединения	Фармакологические эффекты
Витексин	Антипролиферативный, вазодилаторный, кардиопротекторный, нейропротекторный, ноотропный, противовоспалительный, обезболивающий
Витекслактан	Антипролиферативный
Витексилактон	Антипролиферативный, трипаноцидный
Ротундифуран	Антипролиферативный (индуцирует апоптоз), эстрогенный
Витетрифоллин D	Антипролиферативный (индуцирует апоптоз)
Лютеолин	Антиоксидантный, иммуномодуляторный, противодиабетический
Кастидин	Антипролиферативный, обезболивающий, иммуномодуляторный, противовоспалительный, опиоидергический, противомаларийный, антигиперпролактинемический
Артеметин	Антиоксидантный, антипролиферативный, гепатопротекторный, гипотензивный, противоотечный, противовоспалительный, противомаларийный
Изорамнетин	Антипролиферативный (индуцирует апоптоз), гепатопротекторный, противовоспалительный, кардиопротекторный, антикоагулянтный, анти-адипогенез, сосудозащитный
Аукубин	Нейропротекторный, нейротрофический, противовоспалительный, антибактериальный, ранозаживляющий
Агнузид	Противовоспалительный, эстрогенный
β -ситостерол	Фитоэстроген
Ориентин	Противовоспалительный, сосудозащитный, кардиопротекторный, анти-адипогенез, вазодилаторный
Изоориентин	Противовоспалительный, ранозаживляющий, антипролиферативный (индуцирует апоптоз), сосудозащитный, гепатопротекторный, обезболивающий
Изовитексин	Антиоксидантный
Хлорогеновая кислота	Антиоксидантный, гипотензивный, ноотропный, противовоспалительный
Апигенин	Антипролиферативный (индуцирует апоптоз), нефропротекторный, анксиолитический, седативный, активатор транспортера моноаминов, лиганд бензодиазепиновых, глутаматных и ГАМК-рецепторов, нейротрофический
Иристорин	Антиоксидантный
Кемпферол	Антиоксидантный, противовоспалительный, противомикробный, антипролиферативный, противоаллергический, кардиопротекторный, нейропротекторный, противодиабетический, антиостеопоротический, успокаивающий, обезболивающий, эстрогенный
Сирингетин	Антиагрегантный, алгидный, регулирует дифференцировку остеобластов и метаболизм ксенобиотиков
Рутин	Антиоксидантный, антибактериальный, антиагрегантный, противовоспалительный, улучшает кровообращение, увеличивает поглощение йодида щитовидной железой
Цинарин	Антиоксидантный, гепатопротекторный, антиатеросклеротический, нефропротекторный
Розмариновая кислота	Анксиолитический (ингибитор ГАМК-трансаминазы), ноотропный (ингибитор ацетилхолинэстеразы), противовоспалительный (ингибитор циклооксигеназы), противовирусный, антибактериальный
Лимоцитрин	Антиоксидантный
Кверцетин	Противовоспалительный (метаболизм простагландинов), кардиопротекторный, антипролиферативный (ингибитор p11-киназы), антибактериальный
Пендулетин	Антипролиферативный, противовоспалительный (ингибитор липоксигеназы)
Витеагнузины	Антибактериальный, противогрибковый, противовоспалительный
Агнукастозиды	Антибактериальный, противовоспалительный
Мусаенозидовая кислота	Противовоспалительный (липоксигеназа), антипротозойный, антипролиферативный
Мизодендрон	Антиоксидантный, антибактериальный, противовоспалительный, антипролиферативный
Витикостерон	Фитоэстроген

Таблица 3

Количественный состав эфирных масел *V.Agnus-castus* и фармакологические свойства основных компонентов

Приведены значения «хроматографической площади пика» (%) для каждого из соединений в экстрактах, полученных посредством гидродистилляции. Идентификация соединений осуществлялась путем сравнения масс-спектров, индексов хроматографического удержания и сравнением с хроматографическим стандартом

Соединение	Экстракты			Фармакологические эффекты
	листьев	цветов	плодов	
α -Пинен	2,5	1,0	4,1	Бронхолитик
Сабинен	5,6	1,2	4,9	Антиоксидант
β -фелландрен	2,2	0,9	2,7	Антипролиферативный
Эвкалиптол	8,1	1,5	7,4	Бронхолитик
Терпин-4-ол	1,4	-	0,4	Сосудорасширяющее
α -Терпинил ацетат	4,1	2,0	4,9	Антиоксидант
α -Гурджунен	1,7	0,8	1,0	Антиоксидант
β -Кариофиллен	5,0	3,0	2,5	Ноотроп
(E)-фарнезин	10	5,2	14,4	Антиоксидант
Бициклогермакрин	16	9,7	14,0	Нейропротектор
Спатуленол	0,3	1,4	1,1	Антиоксидант
Глобулол	0,7	1,1	0,6	Иммуномодулятор
Химахалол	-	1,6	-	Антиоксидант
Виридофлорол	1,9	-	1,2	Спазмолитик
α -Кадинол	0,7	-	1,8	Антиоксидант
β -Бисаболол	0,1	0,6	-	Антипролиферативный
Бицикловетивенол	2,0	6,4	4,3	Противовоспалительный
Эпилорин	1,7	5,2	-	Антиоксидант
Сандаракопимарадиен	0,2	4,1	-	Антипролиферативный
Скарлен	5,9	-	-	Противовоспалительный
Манол	2,0	7,9	4,0	Антиоксидант

Стандартизированные экстракты витекса характеризуются антибактериальными свойствами и в то же время безопасны для позитивной микрофлоры кишечника.

Экстракты *Vitex Agnus-castus* и других представителей рода *Vitex* содержат значительное количество веществ с бактерицидными свойствами. Поэтому экстракты витекса проявляют широкий спектр антимикробного действия (бактерицидное, антимикобактериальное, фунгицидное, антипротозойное).

В частности, для лабдановых дитерпеноидов в составе экстрактов был установлен противотуберкулезный эффект [21]. Флавонолы листьев *Vitex Peduncularis* тормозят рост лейшманий путем активации инфицированных ими макрофагов [22]. Экстракт листьев *Vitex Negundo* показал мощную антибактериальную активность (зона ингибирования роста – 9,9–22,6 мм, MIC: 200–3200 мкг/мл) против патогенных кишечных бактерий (болезнетворных штаммов кишечной палочки, холерного вибриона, *Vibrio parahaemolyticus*, *Vibrio mimicus*, шигелл, протеобактерий) и в эксперименте значительно снижал смертность зараженных животных ($p < 0,0001$) [23]. Заметим, что все эти кишечные патологии отрицательно сказываются и на соматическом, и на репродуктивном здоровье матери, стимулируют развитие внутриутробной инфекции у плода.

Эфирные масла *V.Agnus-castus* активны по отношению к типичным патогенным и условно-патогенным бактериям (за исключением листерий), причем эффект сопоставим с хлорамфениколом и амоксициллином. Наиболее уязвимыми оказались штаммы золотистого стафилококка (табл. 4) [15], которые, зачастую, устойчивы к большинству антибиотиков.

Противогрибковая активность эфирного масла листьев *V.Agnus-castus* (в количествах ~ 0,6 мкл/мл) наблюдалась

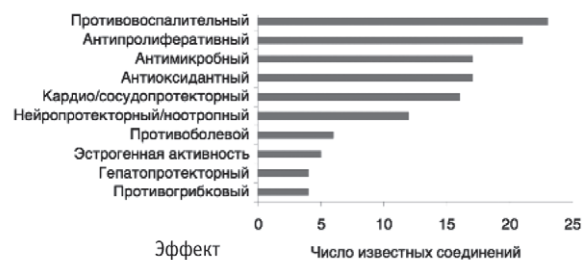


Рис. 4. Наиболее частые фармакологические свойства веществ, найденных в составе экстрактов *Vitex Agnus-castus*

для большинства штаммов таких микроорганизмов, как *T. mentagrophytes*, *Microsporium Canis*, *Trichophyton Rubrum*, *M.gypseum*, *Epidermophyton floccosum* [14]. Применение противогрибковых антибиотиков в период прекопции и в первом триместре запрещено, так как данные фармакологические препараты приводят к тератогенезу.

Эстроген-модулирующие свойства экстрактов витекса

Экстракты *Vitex Agnus-castus* и других представителей *Vitex* характеризуются выраженной эстроген-модулирующей активностью. Это обусловлено как входением в состав экстрактов фитоэстрогенов витикостерона [7], β -розатерола, β -ситостерола, β -даукостерола [6], так и эстрогеноподобными эффектами таких флавононов, как апигенин, витексин, пендулетин [24], а также кемпферола, рутандифурана и агнузида (см. табл. 2).

Таблица 4

Торможение роста различной патогенной и условно-патогенной флоры под воздействием эфирных масел V.Agnus-castus

Приведены размеры зоны ингибирования роста, мм. Показаны результаты для различных разведений эфирных масел

Микроорганизмы	1	1/2	1/4	Амоксициллин (25 мкг)	Хлорамфеникол (30 мкг)
P. aeruginosa	41,0±0,7	31,0±3,4	27,0±5,6	27,1±0,2	19,2±0,2
S.aureus	50,0±0,0	42,8±3,2	22,3±3,2	39,5±0,1	28,7±0,3
B.subtilis	11,0±0,7	8,5±0,7	-	23,0±0,1	16,8±0,1
S.enteritidis	9,0±0,0	-	-	16,1±0,3	14,6±0,6
L.monocytogenes	-	-	-	35,0±0,1	16,0±0,2

Эстрогенное модулирующее действие экстракта Vitex Agnus-castus осуществляется посредством взаимодействий с рецепторами эстрогенов (ERβ*). Разделение экстрактов на фракции показало, что с рецепторами взаимодействуют, в частности, флавоноиды апигенин [24], ориентин и иридоид *аукубин*. Эстрогенная активность стандартизированных экстрактов достаточно высока и индуцирует значительное увеличение массы матки у крыс с удаленными яичниками, стимулируя также увеличение уровней прогестерона в плазме крови, уменьшение уровней *лютеинизирующего гормона и пролактина* [25].

Обладающие антипролиферативными свойствами лабдано-вый дитерпен ротундифуран и иридоид агнузид непосредственно воздействуют на уровни экспрессии эстрогеновых и прогестеронового рецепторов. При обработке клеток в культуре ротундифураном и агнузидом в течение 24 ч уровни мРНК эстрогеновых рецепторов альфа и рецепторов прогестерона повышались. Воздействие на эстрогеновые рецепторы подтверждалось тем, что эффект существенно снижался при использовании специфического антиэстрогенового ингибитора ICI-182780 (рис. 5) [26].

Воздействие экстрактов витекса на эстрогеновую активность (в частности, повышение экспрессии рецепторов эстрогена-β и прогестерона) позволяет использовать эти растительные экстракты для терапии предменструального синдрома и для ослабления симптомов менопаузы [27].

Предменструальный синдром (ПМС) представляет собой сложное сочетание различных симптомов, включая перепады настроения, тревоги, депрессии, болезненность груди, заметно влияющие на повседневную жизнь и работоспособность. Рандомизированные исследования показали, что эффективность экстрактов Vitex Agnus-castus достоверно выше плацебо. При этом применение экстрактов витекса также нормализует избыточную секрецию пролактина, длительность укороченной лютеальной фазы менструального цикла, поднимает уровни прогестерона и 17β-эстрадиола в середине лютеальной фазы [28, 29], т.е. повышает репродуктивный потенциал. Соответствующие доказательные исследования и мировой опыт использования экстрактов витекса в клинической практике будут рассмотрены в отдельной статье.

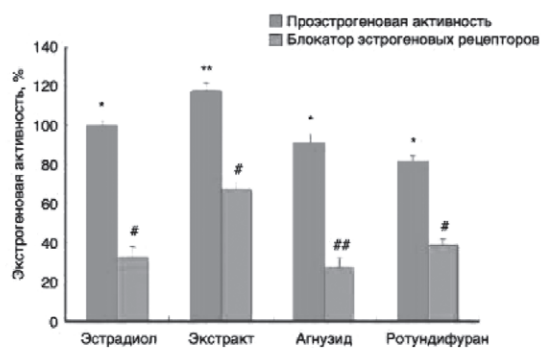
Антигиперпролактиновый эффект экстрактов витекса

Отмеченная в клинических исследованиях эффективность экстрактов Vitex Agnus-castus в лечении масталгии связана, в частности, с *торможением избыточного высвобождения пролактина* вследствие блокировки дофаминовых рецепторов 2-го типа в клетках гипофиза [30].

Анализ обезболивающих и антигиперпролактинемических эффектов экстрактов витекса показал, что эти эффекты стимулируются компонентами флавоновой фракции экстракта: флавоновая фракция показала более высокую степень обезболивания и более выраженное снижение уровня пролакти-

на. Дальнейшее разделение (фракционирование) экстрактов показало, что флавоноид кастицин сам по себе может снижать аномальные высокие уровни пролактина сыворотки (на 50%, $p<0,01$) [31].

В эксперименте кастицин дозозависимо ингибирует высвобождение пролактина из клеток гипофиза при стимулировании эстрадиолом как *in vitro*, так и *in vivo* (рис. 6). Эти эффекты кастицина ассоциированы с ингибированием экспрессии гена рецептора ER и повышением экспрессии гена рецептора ERβ [32]. При этом кастицин как бы «программирует» клетки гипофиза



Эстрогеновая активность выражена в процентах относительно эстрадиола (1 нМ, 100%). Прозэстрогеновые эффекты тормозились при добавлении в среду антиэстрогена ICI-182780. ** $p<0,01$, * $p<0,05$ при сравнении с контролем (растворитель, метанол); ## $p<0,01$, # $p<0,05$ при сравнении эффектов той же дозы соединения, но без ICI-182780.

Рис. 5. Эстрогеновая активность экстракта витекса и его компонентов ротундифурана и агнузида на клетках MCF-7 в культуре

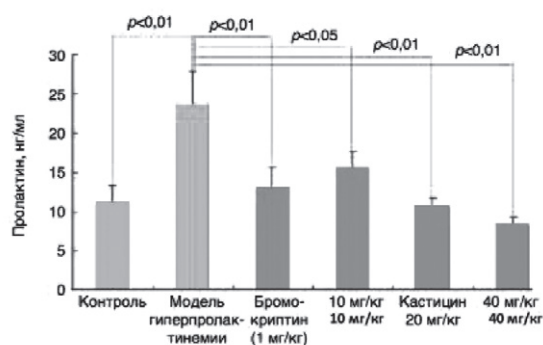
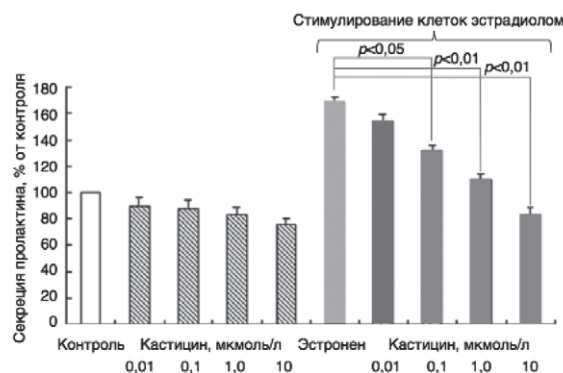


Рис. 6. Эффекты кастицина на клетки гипофиза животных с моделью гиперпролактинемии

* ERβ в отличие от ERα обуславливает антипролиферативное и проапоптотическое действие



Клетки обрабатывали кастицином в течение 48 ч при дозах 0,01; 0,1; 1 и 10 мкмоль/л, затем стимулировали эстрадиолом (0,01 мкмоль/л) в течение 4 ч.

Рис. 7. Эффекты кастицина на секрецию пролактина при стимуляции клеток гипофиза эстрадиолом

на секрецию нормальных, а не повышенных уровней пролактина (рис. 7).

Модуляция дофаминовых рецепторов

В последние годы уделяется большое внимание балансу дофаминового нейромедиаторного обмена не только при лечении депрессии и алкоголизма, но и для поддержки репродуктивного здоровья. Компоненты экстрактов витекса защищают дофаминергические нейроны и модулируют активность рецепторов дофамина.

Так, *рутин* защищает дофаминергические нейроны от повреждений за счет ингибирования проапоптотических сигнальных путей JNK и p38 MAPK [34]. *Хлорогеновая кислота* и *лютеолин* ингибируют избыточную активацию микроглии и, тем самым, повышают выживаемость дофаминергических нейронов [35, 36]. Нейропротекторный эффект *розмариновой кислоты* отмечен в модели болезни Паркинсона (повреждение дофаминовых нейронов 6-гидроксидофамином) – нормализуются уровни дофамина и тирозингидроксилазы; восстанавливается физиологическое соотношение белков Bcl-2/Bax, регулирующих апоптоз [37].

Стандартизированные экстракты плодов *Vitex Agnus-castus* при высоких концентрациях (20–100 мг/мл) содержат кастицин, витексилактон, рогундифуран и дозозависимо вытесняют ингибиторы дофаминовых рецепторов типа D₂, D₃ и D₄ [38] (рис. 8).

Модуляцией дофаминовых рецепторов обусловлены, в частности, упомянутые ранее антигиперпролактинные эффекты экстрактов витекса. В эксперименте внутрибрюшинные инъекции экстрактов также значительно снижали повышенные уровни тестостерона, что сходно с действием агонистов дофаминовых рецепторов [39].

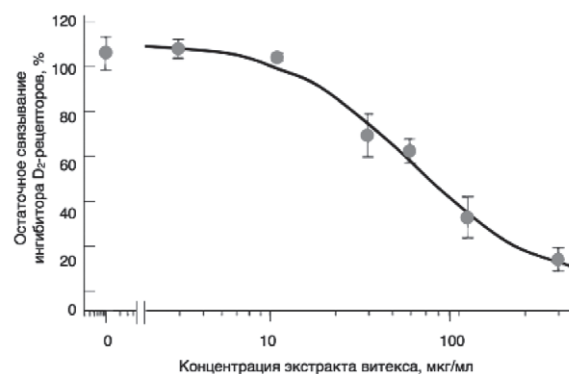


Рис. 8. Вытеснение антагониста рецепторов дофамина (спиперона) при различных концентрациях стандартизированного экстракта витекса BNO 1095

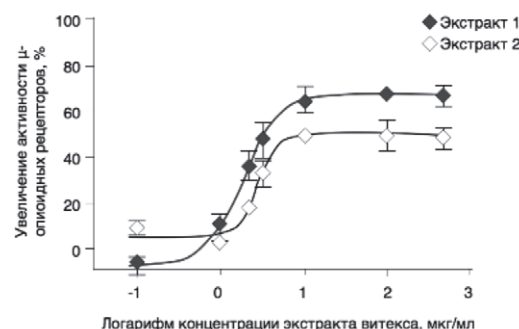


Рис. 9. Стимулирование активности μ-опиоидных рецепторов различными экспериментальными экстрактами витекса:

Активность оценивалась посредством измерения уровней ГТФ с радиоактивной меткой (опиоидные рецепторы активируют взаимодействующие с ними G-белки, что связано с повышением уровней ГТФ).

Модуляция опиоидных рецепторов

Ряд компонентов экстрактов витекса (витексин, кастицин, изоориентин, кемпферол) проявляют обезболивающие и успокаивающие свойства. Экспериментальные исследования показали, что противоболевое действие экстрактов витекса связано с модуляцией активности опиоидных рецепторов. Модуляция опиоидных рецепторов, в частности, способствует эффективности экстрактов витекса в терапии ПМС [40].

В настоящее время различают 4 основные группы опиоидных рецепторов: μ- (мю), δ- (дельта), κ- (каппа) и ноцицептивные рецепторы [41]. Эффект анальгезии наблюдается при стимуляции μ-, δ- и κ-рецепторов. Агонисты μ-рецепторов, кроме того, вызывают угнетение дыхания и седативный эффект, а

Таблица 5

Физиологические роли опиоидных рецепторов

Выделены типы рецепторов, которые активируются под воздействием стандартизированного экстракта *Vitex Agnus-castus*

Рецептор	Ткани	Функция
μ	Головной мозг (кора, таламус, спинной мозг, студенистое вещество), ЖКТ	Анальгезия, эйфория, химическая зависимость, угнетение дыхания, сужение зрачка, ослабление перистальтики ЖКТ
δ	Головной мозг (ядро моста, миндалевидное тело, зрительный бугор, глубокие слои коры)	Анальгезия, антидепрессантный эффект, снижение химической зависимости
κ	Головной мозг (гипоталамус, серое вещество, спинной мозг, студенистое вещество)	Анальгезия, седация, сужение зрачка, угнетение выработки вазопрессина (антидиуретического гормона, увеличивает реабсорбцию воды почками)

агонисты κ -рецепторов – психотомиметические эффекты [42]. Физиологические роли этих разновидностей опиоидных рецепторов суммированы в табл. 5.

Стандартизированные экстракты *Vitex Agnus-castus* активируют μ -опиоидные рецепторы. При концентрации экстракта 70 мкг/мл достигалась 50–60% от полной активности рецептора (рис. 9) [40].

Стандартизированные экстракты витекса активируют преимущественно μ - и δ -опиоидные рецепторы, что обеспечивает обезболивающий и антидепрессивный эффекты. В частности, *кастицин*, который используется как маркер стандартизации экстрактов витекса, является селективным агонистом δ -опиоидных рецепторов [43] (рис. 10). Среди эндогенных опиоидных нейротрансмиттеров δ -рецепторы и κ -рецепторы проявляют максимальное сродство к рецепторам типа μ , δ -рецепторы – к δ -рецепторам, κ -рецепторы – к κ -рецепторам [44]. Поэтому можно предположить, что *кастицин* в составе экстрактов витекса более близок по своим эффектам именно к δ -рецепторам, κ -рецепторам и δ -рецепторам [40].

Антиноцицептивный эффект экстрактов витекса связан также и с активацией опиоидных рецепторов флавонового гликозида *витексина*, также обладающего вазодилаторными, нейропротекторными и противовоспалительными свойствами [45]. Витексин вводили перорально в дозах 10, 20 и 30 мг/кг, что значительно увеличило время реакции животных в болевых тестах. Обезболивающий эффект резко снижался после предварительной обработки опиоидным антагонистом (наллоксон). В отличие от *кастицина*, *витексин* связывается с μ -, δ -, и κ -опиоидными рецепторами [45].

Помимо *витексина* и *кастицина*, *витеагузины*, *апигенин*, *кемпферол* и *лютеолин* в составе *Vitex Agnus-castus* также обладают сродством к μ - и δ -рецепторам [46]. β -Кариофиллен индуцирует обезболивающий эффект при участии каннабиноидных и опиоидных рецепторов. Антиноцицептивный эффект β -кариофиллена тормозился после предварительной обработки селективным антагонистом каннабиноидных рецепторов типа CB2 и селективным антагонистом μ -опиоидных рецепторов. Обезболивающее действие β -кариофиллена опосредовано активацией CB2-рецепторов, который затем стимулирует высвобождение из кератиноцитов эндогенного опиоида β -эндорфина [47].

Противовоспалительный эффект и иммуномодуляция

Избыточный воспалительный ответ со стороны клеток эндотелия нарушает процессы имплантации и часто делает зачатие невозможным. Снижение абнормального повышенного провоспалительного фона является важным компонентом пре-концептуальной подготовки.

Большинство из перечисленных в табл. 1–3 компонентов экстрактов *Vitex Agnus-castus* обладают противовоспалительными свойствами. Это связано не только с антиоксидантными свойствами полифенолов, флавоноидов и терпенов [48], но и с непосредственным воздействием компонентов экстрактов витекса на такие фундаментальные механизмы регуляции воспаления, как секреция цитокинов и метаболизм простагландинов.

В частности, экстракты витекса предотвращают эозинофильное воспаление за счет снижения секреции эотаксина и, следовательно, интенсивности миграции эозинофилов [49]. Эозинофилия и лимфоцитоз значительно снижаются на фоне снижения уровней провоспалительных цитокинов ИЛ-4, ИЛ-5 и ФНО- α [50]. Компоненты экстрактов также ингибируют циклооксигеназы при цитокин-опосредованном воспалении, значительно снижая отек [51].

Выраженное противовоспалительное действие характерно для всех экстрактов растений рода *Vitex* – *V. Agnus-castus*, *V. Negundo*, *V. Trifolia*, *V. Rotundifolia*. Например, был показан терапевтический эффект стандартизированного экстракта се-

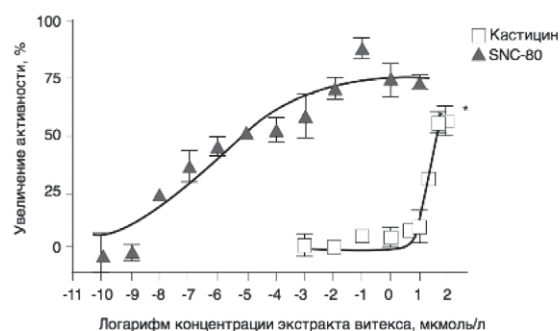


Рис. 10. Активность 5-опиоидных рецепторов стимулируется *кастицином*.

Активация рецептора определялась с использованием радиоактивной метки на ГТФ. SNC-80, селективный лиганд δ -опиоидных рецепторов

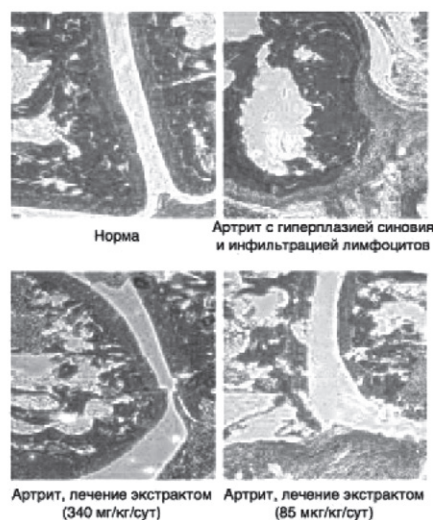


Рис. 11. Эффекты экстракта витекса на гистопатологические изменения в модели артрита. Окраска H&E, увеличение X50

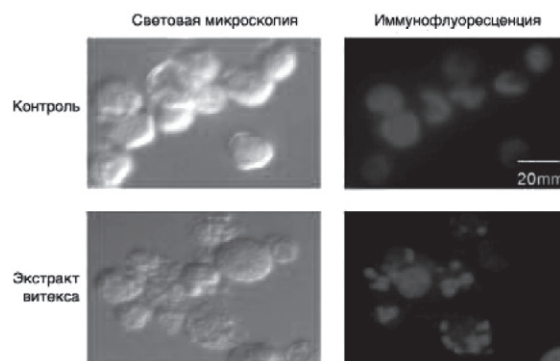


Рис. 12. Морфологические изменения в ядрах онкотрансформированных клеток линии КАТО-III под воздействием экстрактов витекса.

Клетки инкубировали со 100 мкг/мл экстракта в течение 48 ч, затем окрашивали Hoechst-33258

мян *Vitex Negundo* на модели *экспериментального артрита*. Значительно снизились отек, оценка интенсивности проявлений артрита по балльной шкале и абнормальная потеря массы. Гистологические исследования показали заметное снижение синовиальной провоспалительной инфильтрации и синовиальной гиперплазии поверхности суставов (рис. 11) на фоне снижения провоспалительных цитокинов ФНО- α , ИЛ-1 β и ИЛ-6 и повышения уровней противовоспалительного ИЛ-10. Отмечено достоверное снижение активности ЦОГ-2 и 5-липоксигеназы – основных ферментов метаболизма простагландинов [52].

Среди компонентов экстрактов *Vitex Agnus-castus* аптеметин, пендулетин и кастицин непосредственно модулируют метаболизм простагландинов (ингибирование 5-липоксигеназы) [53]. Кастицин также ингибирует хемотаксис нейтрофилов [54]. На метаболизм простагландинов также воздействуют розмариновая кислота (ингибитор циклооксигеназы), мусаенозидовая кислота и кверцетегетин (см. табл. 2).

Антипролиферативный и другие противоопухолевые эффекты экстрактов витекса

Дополнительным преимуществом стандартизированных экстрактов витекса являются противоопухолевые эффекты. Более 20 из перечисленных в табл. 1, 2 и 3 компонентов экстрактов витекса обладают выраженными антипролиферативными и противоопухолевыми свойствами. Способствуя регуляции апоптоза, компоненты экстрактов витекса цитотоксичны для онкотрансформированных клеток.

Действительно, стандартизированные экстракты витекса являются весьма перспективным средством повышения противоопухолевого иммунитета. Например, была установлена цитотоксичность экстрактов *Vitex Agnus-castus* для клеток рака молочной железы, карциномы желудка (КАТО-III), рака ободочной кишки (COLO 201), рака легкого (Lu-134-АН), промиелолейкоза HL-60 [55], клеток гиперплазии предстательной железы и рака простаты (BPH-1, LNCaP, PC-3) [56] и др. Цитотоксическую активность экстрактов витекса связывают с индукцией апоптоза раковых клеток за счет увеличения внутриклеточного окисления [57].

В частности, экстракт плодов *Vitex Agnus-castus* дозозависимо индуцирует апоптоз карциномы желудка человека (клеточная линия КАТО-III) через регуляцию внутриклеточного окислительного стресса. При этом фрагментация ДНК при активации процессов апоптоза сопровождается подавлением избыточной активности Mn-супероксиддисмутазы и каталазы, активации каспаз 3, 8 и 9 [58] (рис. 12).

Сведения об авторах

Торшин Иван Юрьевич – к.м.н., консультант Российского центра института микроэлементов ЮНЕСКО, Москва

Громова Ольга Алексеевна – д.м.н., профессор кафедры фармакологии с клинической фармакологией, заведующая курсом клинической фармакологии ГБОУ ВПО «Ивановская государственная медицинская академия Минсоцразвития РФ», заместитель директора по научной работе РСЦ Института Микроэлементов ЮНЕСКО, Москва

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Vitex agnus-castus*. Monograph. Altern Med Rev. 2009; 14 (1): 67-71.
2. Tandon S., Mittal A.K., Pant A.K. Insect growth regulatory activity of *Vitex trifolia* and *Vitex agnus-castus* essential oils against *Spilosoma obli-qua*. Fitoterapia. 2008; 79 (4): 283-6.
3. Sharon R., Soroker V., Wesley S.D. et al. *Vitex agnus-castus* is a preferred host plant for *Hyalesthes obsoletus*. J Chem Ecol. 2005; 31(5): 1051-1063.
4. Rani A., Sharma A. The genus *Vitex*: A review. Pharmacogn Rev. 2013; 7 (14): 188-98.
5. Lataoui M., Seffen M., Aliakbarian B. et al. Optimisation of phenolics recovery from *Vitex agnus-castus* Linn. leaves by high-pressure and temperature extraction. Nat Prod Res. 2014; 28 (1): 67-9.
6. Liu Q.Y., Chen Y.S., Wang F. et al. Chemical of *Vitex trifolia*. Zhongguo Zhong Yao Za Zhi. 2014; 39 (11): 2024-2028.
7. Sena Filho J.G., Durringer J., Maia G.L. et al. Ecdysteroids from *Vitex* species: distribution and compilation of their ¹³C-NMR spectral data. Chem Biodivers. 2008; 5 (5): 707-13.
8. Hogner C., Sturm S., Seger C., Stuppner H. Development and validation of a rapid ultra-high performance liquid chromatography diode array detector method for *Vitex agnus-castus*. J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci. 2013; 927: 181-90.
9. Mari A., Montoro P., D'Urso G. et al. Metabolic profiling of *Vitex agnus-castus* leaves, fruits and sprouts: Analysis by LC/ESI/(Qq)MS and (HR) LC/ESI/(Orbitrap)/MS J Pharm Biomed Anal. 2014; 102C: 215221. Dec; 31(12):1564-8.
10. Kuruuzum-Uz A., Storch K., Demirezer L.O., Zecek A. Glucosides from *Vitex agnus-castus*. Phytochemistry. 2003; 63 (8): 959-964.
11. Ono M., Yamasaki T., Konoshita M. et al. Five new diterpenoids, vite- agnusins A-E, from the fruit of *Vitex agnus-castus*. Chem Pharm Bull (To-kyo). 2008; 56 (11): 1621-1624.
12. Hirobe C., Qiao Z.S., Takeya K., Itokawa H. Cytotoxic flavonoids from *Vitex agnus-castus*. Phytochemistry. 1997; 46 (3): 521-524.
13. Li S., Qiu S., Yao P. et al. Compounds from the Fruits of the Popular European Medicinal Plant *Vitex agnus-castus* in Chemoprevention via NADP(H):Quinone

- Oxidoreductase Type 1 Induction. Evid Based Complement Alternat Med. 2013; 2013: 432829.
14. Marongiu B., Piras A., Porcedda S. et al. Extraction, separation and isolation of volatiles from *Vitex agnus-castus* L. (Verbenaceae) wild species of Sardinia, Italy, by supercritical CO₂. Nat Prod Res. 2010; 24 (6). – 569-79.
15. Ghannadi A., Bagherinejad M., Abedi D. et al. Antibacterial activity and composition of essential oils from *Pelargonium graveolens* L'Her and *Vitex agnus-castus* L. Iran J Microbiol. 2012; 4 (4): 171-176.
16. Sorensen J.M., Katsiotis S.T. Parameters influencing the yield and composition of the essential oil from Cretan *Vitex agnus-castus* fruits. Planta Med. 2000; 66 (3): 245-250.
17. Pan J.G., Xu Z.L., Fan J.F. GC-MS analysis of essential oils from four *Vitex* species. Zhongguo Zhong Yao Za Zhi. 1989; 14 (6): 357-9, 383.
18. Wollenweber E., Mann K. Flavonols from Fruits of *Vitex agnus-castus*. Planta Med. 1983; 48 (2): 126-127.
19. Sirait M., Rimpler H., Haensel R. Flavonoids from *Vitex agnus-castus* L. Experientia. 1962; 18: 72.
20. Li M.M., Su X.Q., Sun J. et al. Anti-inflammatory Ursane - and Ole - anane-Type Triterpenoids from *Vitex negundo* var. *cannabifolia*. J Nat Prod. 2014; 77 (10): 2248-54.
21. Tiwari N., Thakur J., Saikia D., Gupta M.M. Antitubercular diterpenoids from *Vitex trifolia*. Phytomedicine. 2013; 20 (7): 605-10.
22. Rudrapaul P., Sarma I.S., Das N. et al. New flavonol methyl ether from the leaves of *Vitex peduncularis* exhibits potential inhibitory activity against *Leishmania donovani* through activation of iNOS expression. Eur J Med Chem. 2014; 87C: 328-335.
23. Kamruzzaman M., Bari S.M., Faruque S.M. In vitro and in vivo bactericidal activity of *Vitex negundo* leaf extract against diverse multidrug resistant enteric bacterial pathogens. Asian Pac J Trop Med. 2013; 6 (5): 352-9.
24. Jarry H., Spengler B., Porzel A. et al. Evidence for estrogen receptor beta-selective activity of *Vitex agnus-castus* and isolated flavones. Planta Med. 2003; 69 (10): 945-947.
25. Ibrahim N.A., Shalaby A.S., Farag R.S. et al. Gynecological efficacy and chemical investigation of *Vitex agnus-castus* L. fruits growing in Egypt. Nat Prod Res. 2008; 22 (6): 537-46.
26. Hu Y., Hou TT, Zhang Q.Y et al. Evaluation of the estrogenic activity of the constituents in the fruits of *Vitex rotundifolia* L. for the potential treatment of premenstrual syndrome. J Pharm Pharmacol. 2007; 59 (9): 1307-1312.
27. Liu J., Burdette J.E., Xu H., Gu C. et al. Evaluation of estrogenic activity of plant extracts for the potential treatment of menopausal symptoms. J Agric Food Chem. 2001; 49 (5): 2472-2479.
28. Van Die M.D., Burger H.G., Teede H.J., Bone K.M. *Vitex agnus-castus* extracts for female reproductive disorders: a systematic review of clinical trials. Planta Med. 2013; 79 (7): 562-75.
29. Blumenthal M. The ABC Clinical Guide to Herbs. New York, NY: Thie- me; 2003:61-72.
30. Carmichael A.R. Can *Vitex Agnus Castus* be Used for the Treatment of Mastalgia? What is the Current Evidence? Evid Based Complement Alternat Med. 2008; 5 (3): 247-50.
31. Hu Y, Xin H.L., Zhang Q.Y et al. Antinociceptive and anti-hyperprolactinemia activities of *Fructus Viticis* and its effective fractions and chemical constituents. Phytomedicine. 2007; 14 (10): 668-74 Epub 2007 Ma.
32. Ye Q., Zhang Q.Y, Zheng C.J. et al. Casticin, a flavonoid isolated from *Vitex rotundifolia*, inhibits prolactin release in vivo and in vitro. Acta Pharmacol Sin. 2010.
33. Azamia M., Etemaei-Mehr S., Shakoar A., Ansari A. Effects of *Vitex agnus-castus* on mice fetus Development. Acta Med Iran. 2007; 45: 264-70.
34. Park S.E., Sapkota K., Choi J.H. et al. Rutin from *Dendropanax mor- bifer* Leveille protects human dopaminergic cells against rotenone induced cell injury through inhibiting JNK and p38 MAPK signaling. Neurochem Res. 2014; 39 (4): 707-18.
35. Shen W., Qi R., Zhang J. et al. Chlorogenic acid inhibits LPS-induced microglial activation and improves survival of dopaminergic neurons. Brain Res Bull. 2012; 88 (5): 487-94.
36. Chen H.Q., Jin Z.Y, Wang X.J. et al. Luteolin protects dopaminergic neurons from inflammation-induced injury through inhibition of microglial activation. Neurosci Lett. 2008; 448 (2): 175-9.
37. Wang J., Xu H., Jiang H. et al. Neurorescue effect of rosmarinic acid on 6-hydroxydopamine-lesioned nigral dopamine neurons in rat model of Parkinson's disease. J Mol Neurosci. 2012; 47 (1): 113-9.
38. Meier B., Berger D., Hoberg E. et al. Pharmacological activities of *Vitex agnus-castus* extracts in vitro. Phytomedicine. 2000; 7 (5): 373-381.
39. Nasri S., Oryan S., Rohani A.H., Amin G.R. The effects of *Vitex agnus-castus* extract and its interaction with dopaminergic system on LH and testosterone in male mice. Pak J Biol Sci. 2007; 10 (14): 2300-2307.
40. Webster D.E., Lu J., Chen S.N. et al. Activation of the mu-opiate receptor by *Vitex agnus-castus* methanol extracts: implication for its use in PMS. J Ethnopharmacol. 2006; 106 (2): 216-21 Epub 2006 Ja.
41. Dhawan B.N., Cesselin F, Raghurir R. et al. International Union of Pharmacology. XII. Classification of opioid receptors. Pharmacol Rev. 1996; 48 (4): 567-592.
42. Janecka A., Fichna J., Janecki T. Opioid receptors and their ligands. Curr Top Med Chem. 2004; 4 (1): 1-17.
43. Webster D.E., He Y, Chen S.N. et al. Opioidergic mechanisms underlying the actions of *Vitex agnus-castus* L. Biochem Pharmacol. 2011; 81 (1): 170-7.
44. Katzung B. Basic & clinical pharmacology. 10th edition. McGraw-Hill Medical. 2007; 489-490:1200: ISBN 0071604057.
45. Demir Ozkay U., Can O.D. Antinociceptive effect of vitexin mediated by the opioid system in mice. Pharmacol Biochem Behav. 2013; 109: 23-30.
46. Chen S.N., Friesen J.B., Webster D. et al. Phytoconstituents from *Vitex agnus-castus* fruits. Fitoterapia. 2011; 82 (4): 528-33.
47. Katsuyama S., Mizoguchi H., Kuwahata H. et al. Involvement of peripheral cannabinoid and opioid receptors in beta-caryophyllene-induced antinociception. Eur J Pain. 2013; 17 (5): 664-75.
48. Макарова М.Н., Макаров В.Г. Молекулярная биология флаво- ноидов. СПб.: Лема, 2010; 438.
49. Sohn S.H., Ko E., Oh B.G. et al. Inhibition effects of *Vitex rotundifolia* on inflammatory gene expression in A549 human epithelial cells. Ann Allergy Asthma Immunol. 2009; 103 (2): 152-9.
50. Bae H., Kim Y, Lee E. et al. *Vitex rotundifolia* L. prevented airway eosinophilic inflammation and airway remodeling in an ovalbumin-induced asthma mouse model. Int Immunol. 2013; 25 (3): 197-205.
51. Chattopadhyay P, Hazarika S., Dhiman S. et al. *Vitex negundo* inhibits cyclooxygenase-2 inflammatory cytokine-mediated inflammation on carrageenan-induced rat hind paw edema. Pharmacognosy Res. 2012; 4 (3): 134-7.
52. Zheng C.J., Zhao X.X., Ai H.W. et al. Therapeutic effects of standardized *Vitex negundo* seeds extract on complete Freund's adjuvant induced arthritis in rats. Phytomedicine. 2014; 21 (6): 838-46.
53. Choudhary M.I., Jalil S., Nawaz S.A. et al. Antiinflammatory and lipoxygenase inhibitory compounds from *Vitex agnus-castus*. Phytother Res. 2009; 23 (9): 1336-9.
54. Mesaik M.A., Murad S., Khan K.M. et al. Isolation and immunomodulatory properties of a flavonoid, casticin from *Vitex agnus-castus*. Phy- tother Res. 2009; 23 (11): 1516-20.
55. Kikuchi H., Yuan B., Yuhara E. et al. Involvement of histone H3 phosphorylation via the activation of p38 MAPK pathway and intracellular redox status in cytotoxicity of HL-60 cells induced by *Vitex agnus-castus* fruit extract. Int J Oncol. 2014; 45 (2): 843-52.
56. Weisskopf M., Schaffner W., Jundt G. et al. A *Vitex agnus-castus* extract inhibits cell growth and induces apoptosis in prostate epithelial cell lines. Planta Med. 2005; 71 (10): 910-916.
57. Ohyama K., Akaike T, Hirobe C., Yamakawa T. Cytotoxicity and apoptotic inducibility of *Vitex agnus-castus* fruit extract in cultured human normal and cancer cells and effect on growth. Biol Pharm Bull. 2003; 26 (1): 10-18.
58. Ohyama K., Akaike T, Imai M. et al. Human gastric signet ring carcinoma (KATO-III) cell apoptosis induced by *Vitex agnus-castus* fruit extract through intracellular oxidative stress. Int J Biochem Cell Biol. 2005; 37 (7): 1496-1510.
59. Kikuchi H., Yuan B., Nishimura Y. et al. Cytotoxicity of *Vitex agnus-ca- stus* fruit extract and its major component, casticin, correlates with differentiation status in leukemia cell lines. Int J Oncol. 2013; 43 (6): 1976-84.
60. Qu L., Liu FX., Cao X.C. et al. Activation of the apoptosis signal-regulating kinase 1/c-Jun N-terminal kinase pathway is involved in the casticin-induced apoptosis of colon cancer cells. Exp Ther Med. 2014; 8 (5): 1494-1500 Epub 2014.
61. Haidara K., Zamir L., Shi Q.W., Batist G. The flavonoid Casticin has multiple mechanisms of tumor cytotoxicity action. Cancer Lett. 2006; 242 (2): 180-90 Epub 2006 Ja.
62. Wang J., Zheng X., Zeng G. et al. Purified vitexin compound 1 inhibits growth and angiogenesis through activation of FOXO3a by inactivation of Akt in hepatocellular carcinoma. Int J Mol Med. 2014; 33 (2): 441-8.
63. Zhou J., Hu H., Long J. et al. Vitexin 6, a novel lignan, induces auto- phagy and apoptosis by activating the Jun N-terminal kinase pathway. Anticancer Drugs. 2013; 24 (9): 928-36.
64. Long X., Fan M., Bigsby R.M., Nephew K.P. Apigenin inhibits anti-estrogen-resistant breast cancer cell growth through estrogen receptor- alpha-dependent and estrogen receptor- alpha-independent mecha- nisms. Mol Cancer Ther. 2008; 7 (7): 2096-108.

Асоціація діастолічної функції лівого шлуночка серця з індексом маси тіла у жінок 40–60 років зі збереженою фракцією викиду

Н.М. Кириченко¹, Н.О. Ополонська¹, О.В. Степанець²

¹Сумський державний університет

²Харківська медична академія післядипломної освіти

Діастолічна серцева недостатність (СН) – варіант універсального ускладнення захворювань і уражень серця, що характеризується порушенням функції і ремоделюванням міокарда. Оскільки ці процеси починаються до появи симптомів, особлива увага приділяється виявленню субклінічної діастолічної дисфункції лівого шлуночка (ДДЛШ) як предиктора формування СН.

Мета дослідження: визначення і характеристика поширеності ДДЛШ у популяції жінок 40–60 років залежно від індексу маси тіла (ІМТ). **Матеріали та методи.** Обстежували жінок у віці 40–60 років без клінічних ознак СН, зі збереженою фракцією викиду (ФВ) ЛШ, яким проводили ультразвукове обстеження для виявлення доклінічної ДДЛШ. Діастолічна функція була розділена на нормальну і ДД. Потім ДД була ранжована як легка, помірна і тяжка. Статистичне оброблення проводили з використанням Statistica for Windows. **Результати.** Порушення діастолічної функції було виявлено у 383 (58,4%) пацієнтів, причому найбільш поширеною була І стадія: 359 (93,7%). З II стадією ДД було виявлено 23 (6,0%) пацієнта і в 1 (0,3%) визначали ДД III стадії. ІМТ збільшувався пропорційно до стадій порушення діастолічної функції ($p < 0,001$). Більшість пацієнтів з нормальною діастолічною функцією мали нормальну або надмірну масу тіла, у той час як пацієнти з ДД переважно страждали на ожиріння ($p < 0,001$). Зі збільшенням ІМТ поширеність нормальної діастолічної функції знижувалася, при цьому поширеність ДД підвищувалася ($p < 0,0001$).

Заключення. Збільшення ІМТ пов'язане з розвитком ДД як у групах пацієнтів з ожирінням, артеріальною гіпертензією і цукровим діабетом, так і в ізольованій групі нормотензивних пацієнтів без цукрового діабету. Ці результати можуть свідчити про те, що ІМТ є незалежним предиктором розвитку ДД.

Ключові слова: діастолічна дисфункція, ожиріння, індекс маси тіла.

Association between left ventricle diastolic function with body mass index in women 40-60 years old with a preserved ejection fraction

N.M. Kyrychenko, N.O. Opolonska, O.V. Stepanets

Introduction. Diastolic heart failure is a variant of the universal complication of diseases and heart lesions, characterized by impaired function and myocardial remodeling. Since these processes begin before the onset of symptoms, special attention is paid to identifying subclinical diastolic LV dysfunctions, as a predictor of the formation of heart failure.

The objective: was to determine and characterize the prevalence of LVDD in the population of women 40–60 years old depending on BMI. **Materials and methods.** We examined women aged 40–60 years without clinical signs of heart failure, with preserved LVEF, who underwent an ultrasound examination to identify preclinical LVDD. Diastolic function was divided into normal and DD. Then DD was ranked as mild, moderate, and severe. Statistical processing was performed using Statistica for Windows.

Results. Abnormal diastolic function detected in 383 (58.4%) patients, with the most common stage being 1: 359 (93.7%). With stage 2 DD, 23 (6.0%) patients were detected and stage 3 DD was detected in 1 (0.3%). BMI increased in proportion to the stages of DD ($p < 0.001$). More patients with normal diastolic function had normal weight or overweight, while patients with DD were predominantly obese ($p < 0.001$). As BMI increased, the prevalence of normal diastolic function decreased, while the prevalence of DD increased ($p < 0.0001$).

Conclusions. An increase in BMI is associated with DD in both groups of patients with obesity, hypertension and diabetes, and in an isolated group of normotensive patients without diabetes. These results may indicate that BMI is an independent predictor of DD.

Key words: diastolic dysfunction, obesity, body mass index.

Ассоциация диастолической функции левого желудочка сердца с индексом массы тела у женщин 40–60 лет с сохраненной фракцией выброса

Н.Н. Кириченко, Н.А. Ополонская, О.В. Степанец

Диастолическая сердечная недостаточность (СН) – вариант универсального осложнения заболеваний и поражений сердца, характеризующийся нарушением функции и ремоделированием миокарда. Поскольку эти процессы начинаются до появления симптомов, особое внимание уделяется выявлению субклинической диастолической дисфункции левого желудочка (ДДЛЖ) как предиктора формирования СН.

Цель исследования: определение и характеристика распространенности ДДЛЖ в популяции женщин 40–60 лет в зависимости от индекса массы тела (ИМТ).

Материалы и методы. Обследовали женщин в возрасте 40–60 лет без клинических признаков СН, с сохраненной фракцией выброса (ФВ) ЛЖ, которым проводили ультразвуковое обследование для выявления доклинической ДДЛЖ. Диастолическая функция была разделена на нормальную и ДД. Затем ДД была ранжирована как легкая, умеренная и тяжелая. Статистическую обработку проводили с использованием Statistica for Windows.

Результаты. Нарушение диастолической функции было выявлено у 383 (58,4%) пациенток, причем наиболее распространенной была I стадия: 359 (93,7%). Со II стадией ДД было обнаружено 23 (6,0%) пациентки и у 1 (0,3%) определяли ДД III стадии. ИМТ увеличивался пропорционально стадиям нарушения диастолической функции ($p < 0,001$). Больше пациенток с нормальной диастолической функцией имели нормальную или избыточную массу тела, в то время как пациентки с ДД преимущественно страдали ожирением ($p < 0,001$). По мере увеличения ИМТ распространенность нормальной диастолической функции снижалась, при этом распространенность ДД повышалась ($p < 0,0001$).

Заключение. Увеличение ИМТ связано с развитием ДД как в группах пациенток с ожирением, артериальной гипертензией и сахарным диабетом, так и в изолированной группе нормотензивных пациенток без сахарного диабета. Эти результаты могут свидетельствовать о том, что ИМТ является независимым предиктором развития ДД.

Ключевые слова: диастолическая дисфункция, ожирение, индекс массы тела.

Вихідні характеристики пацієнтів, стратифіковані за індексом маси тіла

Показник	ІМТ <25 кг/м ² , n=106	ІМТ 25–29,9 кг/м ² , n=187	ІМТ 30–39,9 кг/м ² , n=229	ІМТ ≥40 кг/м ² , n=93
Вік, роки	53,4	52,1	51,5	53,8
ІХС, n (%)	1 (0,9)	0 (0)	1 (0,4)	1 (1,1)
Фібриляція передсердь, n (%)	6 (5,7)	9 (4,8)	11 (4,8)	4 (4,3)
ЦД, n (%)	9 (8,5)	10 (5,3)	21 (9,2)	13 (14,0)
АГ, n (%)	68 (64,1)	52 (27,8)	195 (85,6)	87 (93,5)
Гіперліпідемія, n (%)	35 (33,0)	54 (28,9)	102 (44,5)	52 (55,9)
ХСН, n (%)	3 (2,9)	4 (2,1)	10 (4,4)	5 (5,4)
ХОЗЛ, n (%)	3 (2,8)	6 (3,2)	7 (3,1)	2 (2,6)
ХНН, n (%)	1 (0,9)	1 (0,5)	2 (0,9)	0 (0)
Креатинін, ммоль/л	69,3	68,6	69,5	72,1
HbA1c, %	5,33	4,62	4,70	5,89
CAT, мм рт.ст.	144	132	138	141
DAT, мм рт.ст.	85	80	83	86
ФВЛШ, %	63,5	64,8	64,2	61,2
Е/А	0,87	1,01	0,97	0,94
DT, мс	235	231	229	240
IVRT, мс	91,1	90,3	91,8	91,6
Е/е'	7,4	7,1	6,7	7,9

Примітки: Е/А – співвідношення швидкостей у фазі раннього діастолічного і пізнього діастолічного наповнення ЛШ, DT – час уповільнення швидкості потоку у фазу раннього діастолічного наповнення, IVRT – час ізовольметричного розслаблення ЛШ, Е/е' – відношення швидкостей раннього діастолічного наповнення ЛШ за даними спектрального і тканинного доплерівських досліджень, CAT – систолічний артеріальний тиск, DAT – діастолічний артеріальний тиск.

Діастолічна серцева недостатність (СН) – варіант універсального ускладнення захворювань і уражень серця, що характеризується прогресуючим порушенням релаксації лівого шлуночка (ЛШ), підвищенням його жорсткості, відкладенням колагену в інтерстиції та модифікацією білків позаклітинного матриксу. Діастолічна СН, також відома як серцева недостатність з нормальною фракцією викиду (ФВ), на сьогодні становить від 40% до 50% всіх випадків СН і має прогноз, який є настільки ж зловісним, як і при систолічній СН [13]. Оскільки процес ремоделювання міокарда починається до появи симптомів, в останніх рекомендаціях щодо СН особлива увага приділяється виявленню субклінічної систолічної та діастолічної дисфункції ЛШ (ДДЛШ) та їхній своєчасній ідентифікації.

На сьогодні поширеність доклінічної ДДЛШ описана лише в кількох популяційних дослідженнях [3, 17]. Особливістю цих досліджень є те, що в них застосовувався комплексний доплерівський аналіз для оцінювання ДДЛШ у літніх людей (віком від 60 до 86 років) [3] або в осіб віком 45 років і старших [17]. Вік є важливим фактором, що визначає трансмітральні і міокардіальні показники при доплерівському дослідженні, за якими оцінюється стан діастолічного наповнення ЛШ. Було встановлено, що поширеність ДДЛШ збільшувалася з віком [15]. Відомо, що незалежним предиктором розвитку і прогресування ДДЛШ є надмірна маса тіла і ожиріння, проте дослідження, яке підтвердило це твердження, проводили у літній когорті пацієнтів (середній вік – 72 роки) [5].

Беручи до уваги зростаючу поширеність діастолічного варіанта СН та кількість осіб з надмірною масою тіла, **мета даного дослідження:** визначення і характеристика поширеності ДДЛШ у популяції жінок 40–60 років залежно від індексу маси тіла (ІМТ).

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Обстеження проводили у пацієнток віком 40–60 років без клінічних ознак СН, яким виконували ехокардіографічне (Ехо-КГ) дослідження для виявлення доклінічної ДДЛШ. У дослідження включали пацієнток з нормальною систолічною функцією і збереженою фракцією викиду лівого шлуночка (ФВЛШ ≥50%).

Критерії виключення були наступні:

- вроджені або набуті вади серця,
- операції на серці та судинах в анамнезі,
- системні захворювання сполучної тканини,
- гострі або загострення хронічних захворювань нирок,
- аутоімунні хвороби,
- онкопатологія,
- психічні розлади і зловживання алкоголем.

Дослідження було виконано відповідно до принципів Гельської декларації. Протокол дослідження був схва-

лений локальним етичним комітетом для всіх учасників. На проведення досліджень було отримано інформовану згоду пацієнтів.

Клінічні дані отримані у процесі аналізу медичних карт, опитування і фізикального обстеження. Клінічні діагнози ішемічної хвороби серця (ІХС), хронічної серцевої недостатності (ХСН), цукрового діабету (ЦД), артеріальної гіпертензії (АГ), хронічного обструктивного захворювання легень (ХОЗЛ), хронічної ниркової недостатності (ХНН) були визначені за даними медичних карт відповідно до МКХ-10. Артеріальний тиск, масу тіла і зріст пацієнтів вимірювали перед виконанням Ехо-КГ. АГ визначали як систолічний артеріальний тиск (САТ) ≥140 мм рт.ст. і діастолічний артеріальний тиск (ДАТ) ≥90 мм рт.ст. Гіперліпідемію встановлювали, якщо показники ліпідної панелі (ліпопротеїни низької щільності, ліпопротеїни високої щільності та інші) перевищували рівні, рекомендовані робочою групою Європейського товариства кардіологів (ЄТК) і Європейського товариства атеросклерозу (ЕТА) стосовно діагностики та лікування дисліпідемій [9]. ІМТ розраховували за стандартною формулою (масу тіла (кг) ділили на квадрат зросту (м²) і ранжували як:

- нормальна маса тіла – <25 кг/м²,
- надмірна маса тіла – 25–29,9 кг/м²,
- ожиріння I–II ступеня – 30–39,9 кг/м²,
- ожиріння III ступеня – ≥40 кг/м².

Усім учасникам дослідження проводили комплексне ультразвукове обстеження за допомогою Siemens USA Acuson X300 Premium Edition в одно-, двовимірному і доплерівському режимах з кольоровим картуванням згідно зі стандартним протоколом. Діастолічну функцію ЛШ оцінювали за результатами дослідження кровотоку у легеневій артерії і трансмітрального діастолічного кровотоку в імпульсному доплерівському режимі відповідно до рекомендацій робочої групи з функціональної діагностики Асоціації кардіологів України та Всеукраїнської асоціації фахівців з ехокардіогра-

Діастолічна функція та індекс маси тіла, n (%)

Показник	Норма, n=232	Діастолічна дисфункція		
		I стадія, n=359	II стадія, n=23	III стадія, n=1
ІМТ, медіана, кг/м ²	26.6	28.5	29.1	42,38
ІМТ <25 кг/м ²	41 (17,7)	62 (17,3)	3 (13,1)	0 (0)
ІМТ 25–29,9 кг/м ²	87 (37,5)	94 (26,1)	6 (26,1)	0 (0)
ІМТ 30–39,9 кг/м ²	74 (31,9)	146 (40,7)	9 (39,1)	0 (0)
ІМТ ≥40 кг/м ²	30 (12,9)	57 (15,9)	5 (21,7)	1 (100)

фії. Діастолічна функція була розділена на нормальну і ДД. Потім ДД була ранжована як:

- легка (I стадія, порушення релаксації),
- помірна (II стадія, псевдонормалізація),
- тяжка (III стадія, рестрикція) [2].

Статистичне оброблення отриманих цифрових даних проводили з використанням пакета програм загального призначення Statistica for Windows версії 6.0. Безперервні дані представлені медіанами.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

До досліджуваної когорти увійшли 615 пацієнтів. Середній вік становив 51,2±4,4 року, у 8% визначали ЦД, середній ІМТ у групі пацієнтів становив 29,1±7,5 кг/м². З усіх обстежених у 106 (17,2%) пацієнтів визначали нормальну масу тіла, у 187 (30,4%) – надмірну, 229 (37,3%) пацієнтів мали ожиріння I–II ступеня і 93 (15,1%) страждали на ожиріння III ступеня.

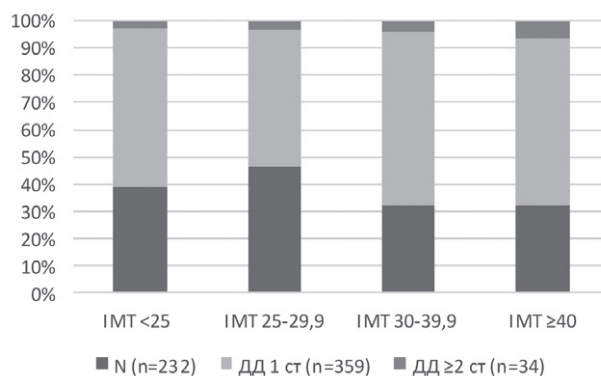
Клінічні та ехокардіографічні дані досліджуваної когорти, стратифіковані за ІМТ, представлені у табл. 1.

Пацієнти з ожирінням I–III ступеня мали більш значну поширеність серцево-судинних факторів ризику, таких, як АГ, ЦД, гіперліпідемія і ХСН, порівняно з пацієнтами з нормальною або надмірною масою тіла (див. табл. 1).

Порушення діастолічної функції було виявлено у 383 (58,4%) пацієнтів, причому найбільш поширеною була I стадія (порушення релаксації) – 359 (93,7%). З II стадією ДД було виявлено 23 (6,0%) пацієнта і в 1 (0,3%) визначали ДД III стадії. ІМТ збільшувався пропорційно до стадій порушення діастолічної функції: медіана становила 26,6 кг/м² при нормальній діастолічній функції, 28,5 кг/м² і 29,1 кг/м² – при I і II стадіях ДД відповідно (p<0,001) (табл. 2). Крім того, більше пацієнтів з нормальною діастолічною функцією мали нормальну або надмірну масу тіла (55,2%), в той час як пацієнти з ДД мали переважно ожиріння I–II ступеня (40,7% і 39,1% при стадіях ДД I і II відповідно; p<0,001) (див. табл. 2).

Зі збільшенням ІМТ поширеність нормальної діастолічної функції знижувалася: у групі пацієнтів з надмірною масою тіла нормальну діастолічну функцію виявляли у 37%, у групі пацієнтів з ожирінням I–II ступеня – у 31,9% і в групі пацієнтів з ожирінням III ступеня – у 12,9%, при цьому поширеність ДД збільшувалася при збільшенні ІМТ; p<0,0001 (малюнок). Фактично поширеність ДД I стадії збільшилася з 58,5% і 50,3% у випадках нормальної і надмірної маси тіла до 63,8% і 61,3% у випадках з ожирінням I–II і III ступенів відповідно (p<0,0001). Поширеність ДД ≥II стадії становила 2,8%, 3,2%, 3,9% і 6,5% для пацієнтів з нормальною, надмірною масою тіла і ожирінням I–II і III ступенів відповідно (p<0,0001) (див. малюнок).

У дослідженні було виділено групу пацієнтів без АГ і ЦД, адже ці стани можуть бути незалежними факторами ризику розвитку ДД. До групи з нормотензією і без ЦД увійшли 160 пацієнтів. З них 53 (33,1%) мали надмірну масу тіла, 39 (24,4%) страждали на ожиріння I–II ступеня і 11 (6,9%) мали ожиріння III ступеня. ДД діагностували у 91 (56,9%) пацієнта, і вона була більш поширена у пацієнтів з надмірною масою тіла та ожирін-



Поширеність ДД у пацієнтів досліджуваних груп

ням порівняно з пацієнтами з нормальною масою тіла (58,8% і 62,6% відповідно проти 49,5%; p<0,001) (Дані не показані).

Існує незначна кількість досліджень, присвячених оцінюванню асоціації ІМТ і ДД. Дане дослідження було зосереджено тільки на пацієнтах жіночої статі віком 40–60 років з нормальною ФВЛШ. У результаті встановлено, що ІМТ був пов'язаний з прогресуванням ДД як у групах пацієнтів з ожирінням, АГ і ЦД, так і в ізолюваній групі нормотензивних пацієнтів без ЦД. Ці результати можуть свідчити про те, що ІМТ є незалежним потужним предиктором розвитку ДД.

У недавньому дослідженні W. Aljaroudi та співавторів було зазначено, що надмірна маса тіла, ожиріння і патологічне ожиріння були пов'язані з підвищенням ймовірності виникнення ДД, а у віці <35 років ожиріння було пов'язано з приблизно триразовим збільшенням ймовірності розвитку ДД [5].

Ожиріння визнано ВООЗ глобальною епідемією, тягар якої щороку збільшується [10, 16]. У даному дослідженні третина всіх пацієнтів мали надмірну масу тіла і більше половини – ожиріння різного ступеня. В осіб з більш високою ІМТ існує підвищення поширеність серцево-судинних факторів ризику: АГ, ЦД, гіпертрофія ЛШ. Результати досліджень свідчать, що ожиріння пов'язане не тільки з СН [3], серцево-судинними ускладненнями і смертністю [17], але і з ДД [11, 12].

Накопичення в організмі надмірної кількості жирової тканини призводить до неминучих змін серцевої діяльності: порушення метаболізму спричинює інфільтрацію міокарда жировою тканиною, уповільнення перебігу тривалого запалення, що у підсумку призводить до виникнення ДД [20]. Можливо, саме зв'язок ІМТ з ДД є одним з патофізіологічних механізмів формування діастолічного варіанта СН [18].

У недавньому дослідженні Кузнецової і співавторів [13] був визначений зв'язок ІМТ і розвитку ДД, проте у цьому дослідженні середній вік і середня маса тіла пацієнтів були менше, ніж у когорті даного дослідження, тому що практично були відсутні пацієнти з II–III ступенем ожиріння. У результаті поширеність ДД у них була набагато нижчою (25%), ніж у даному дослідженні (58,4%).

Є.А. Баженова і співавтори [1] обстежили хворих з абдомінальним ожирінням (АО) без АГ і встановили позитивні

зв'язки між ІМТ і ДД. Ними було встановлено, що при пороговому значенні $ІМТ \geq 30,0$ кг/м² ризик ДДЛШ у хворих з АО без супутньої АГ збільшується у 3,7 разу. У дослідженні Руссо і співавторів [18] був встановлений зв'язок ДД з ІМТ незалежно від інших факторів. Однак обстежені пацієнти були латиноамериканцями, і середній вік був значно вищий (72 роки), ніж у даному дослідженні (51 рік). Як і в роботі Кузнецової і співавторів, в останніх двох дослідженнях спостерігалася незначна кількість хворих з ІІІ ступенем ожиріння.

Отже, робіт, присвячених вивченню асоціації ДД з ІМТ у жінок у віці 40–60 років у доступній літературі знайти не вдалося, що підвищує актуальність і цінність проведеного дослідження.

ДД – явище динамічне. Діастолічна функція під впливом низки факторів може погіршуватися або поліпшуватися [6]. Вплив зниження маси тіла на ДД у пацієнтів з ожирінням оцінювали у невеликих дослідженнях, які фіксували поліпшення діастолічних параметрів [7, 21], хоча у низці досліджень не було відзначено істотних змін діастолічної функції при зменшенні маси тіла [19].

Результати дослідження AlJaroudi і співавторів засвідчили, що у пацієнтів з нормальною ФВЛШ діастолічна функція змінилася у 27% (середній час між Ехо-КГ 1 рік) обстежених, у 16% було погіршення і в 11% – покращення діастолічної функції [5]. Крім того, Achong та співавтори [4] зазначали,

що регресування ДД було пов'язане з тенденцією до кращого виживання. У дослідженні Fenk і співавторів [9], де оцінювали вплив зниження маси тіла на діастолічну функцію, продемонстровано, що зменшення маси тіла на 8% або більше від вихідної протягом 1 року покращувала діастолічну функцію ЛШ. Однак кількість обстежуваних була нечисельною.

ВИСНОВКИ

Результати даного дослідження продемонстрували, що збільшення ІМТ було пов'язане з прогресуванням ДД як у групах пацієнтів з ожирінням, АГ і ЦД, так і в ізольованій групі нормотензивних пацієнтів без ЦД. Ці результати можуть свідчити про те, що ІМТ є незалежним предиктором розвитку ДД.

Хоча точний механізм, що пов'язує ожиріння і ДД, досі не зовсім зрозумілий, подальші дослідження виправдані, особливо з урахуванням епідемії ожиріння і очікуваного збільшення випадків діастолічного варіанта СН.

У подальших дослідженнях автори планують оцінити, чи може зменшення маси тіла поліпшити діастолічну функцію, особливо на ранній стадії ДД, і наскільки значуще можуть змінитися вихідні показники після цього.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Сведения об авторах

Кириченко Наталия Николаевна – Кафедра внутренней медицины последипломного образования Сумского государственного университета, 40018, г. Сумы, ул. Санаторная, 1; тел.: (0542) 66-09-48

Ополонская Наталия Алексеевна – Кафедра внутренней медицины последипломного образования Сумского государственного университета, 40018, г. Сумы, ул. Санаторная, 1; тел.: (0542) 66-09-48

Степанец Елена Владимировна – Харьковская медицинская академия последипломного образования, 61176, г. Харьков, ул. Амосова, 58

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Баженова Е.А., Каронова Т.Л., Николайчук Е.И. и др. Нарушение диастолической функции левого желудочка и антропометрические показатели у пациентов с абдоминальным ожирением. Артериальная гипертензия. 2018;24(1):65–73. doi:10.18705/1607-419X-2018-24-1-65-73 (20)
2. Рекомендації з ехокардіографічної оцінки діастолічної функції лівого шлуночка [Електронний ресурс] / [В.М. Коваленко, О.С. Сичов, М.М. Долженко та ін.]. – 2018. – Режим доступу до ресурсу: <http://amosovinstitute.org.ua/wp-content/uploads/2018/11/Rekomendatsiyi-diastola.pdf>. (7)
3. Abhayaratna W, Marwick TH, Smith WT, Becker NG. Characteristics of left ventricular diastolic dysfunction in the community: an echocardiographic survey. Heart. 2006;92:1259–1264 (3)
4. Achong N, Wahi S, Marwick TH. Evolution and outcome of diastolic dysfunction. Heart. 2009; 95: 813–818. (16)
5. AlJaroudi W., Halley C., Houghtaling P., Agarwal S., Menon V., Rodriguez L., Jaber W.A. (2012). Impact of body mass index on diastolic function in patients with normal left ventricular ejection fraction. Nutrition & Diabetes, 2(8), e39–e39. doi:10.1038/nutd.2012.14 (5)
6. AlJaroudi W, Alraies M, Halley C, Rodriguez L, Grimm RA, Thomas JD et al. Impact of progression of diastolic dysfunction on mortality in patients with normal ejection fraction. Circulation. 2012; 125: 782–788. (15)
7. Alpert MA, Lambert CR, Terry BE, Cohen MV, Mulekar M, Massey CV et al. Effect of weight loss on left ventricular diastolic filling in morbid obesity. Am J Cardiol. 1995; 76: 1198–1201. (18)
8. Catapano A.L., Graham I., De Backer G., Wiklund O., Chapman J.M., Drexel H., Hoes A.W., Jennings C.S., Landmesser U., Pedersen T.R., Reiner Z., Riccardi G., Taskiran M., Tokgozoglu L., Verschuren W., Vlachopoulos C., Wood D.A., Zamora J.L., Cooney M. Рекомендации еок/еoa по диагностике и лечению дислипидемий 2016. Российский кардиологический журнал. 2017;(5):7-77. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2017-5-7-77>. (6)
9. Fenk S., Fischer M., Strack C., Schmitz G., Loew T., Lahmann C., Baessler A. (2015). Successful Weight Reduction Improves Left Ventricular Diastolic Function and Physical Performance in Severe Obesity. International Heart Journal, 56(2), 196–202. doi:10.1536/ihj.14-261
10. Friedrich M. Global Obesity Epidemic Worsening. JAMA. 2017;318(7):603. doi:10.1001/jama.2017.10693 (9)
11. Halley CM, Houghtaling PL, Khalil MK, Thomas JD, Jaber WA. Mortality rate in patients with diastolic dysfunction and normal systolic function. Arch Intern Med. 2011; 171: 1082–1087. (13)
12. Kane G, Karon B, Mahoney D, Redfield M, Roger V, Burnett J et al. Progression of left ventricular diastolic dysfunction and risk of heart failure. JAMA. 2011; 306:856–863. (11)
13. Kuznetsova T., Herbots L., Lopez B., Jin Y., Richart T., Thijs L., ... Staessen J.A. (2009). Prevalence of Left Ventricular Diastolic Dysfunction in a General Population. Circulation: Heart Failure, 2(2), 105–112. doi:10.1161/circheartfailure.108.822627 (1)
14. Nagueh S.F., Smiseth O.A., Appleton C.P. et al. Recommendations for the evaluation of left ventricular diastolic function by echocardiography: An update from the American society of echocardiography and the European association of cardiovascular imaging. // J Am Soc Echocardiogr. – 2016. – N 4. – P. 277–314. (8)
15. Owan TE, Redfield MM. Epidemiology of diastolic heart failure. Prog Cardiovasc Dis. 2005;47:320–332. (4)
16. Pozza C., Isidori A.M. (2018) What's Behind the Obesity Epidemic. In: Laghi A., Rengo M. (eds) Imaging in Bariatric Surgery. Springer, Cham (10)
17. Redfield MM, Jacobsen SJ, Burnett JC, Mahoney DW, Bailey KR, Rodeheffer RJ. Burden of systolic and diastolic ventricular dysfunction in the community. Appreciating the scope of the heart failure epidemic. JAMA. 2003;289:194–202. (2)
18. Russo C, Jin Z, Homma S, Rundek T, Elkind MS, Sacco RL et al. Effect of obesity and overweight on left ventricular diastolic function: a community-based study in an elderly cohort. J Am Coll Cardiol. 2011; 57: 1368–1374 (12)
19. Syed M, Rosati C, Torosoff MT, El-Hajjar M, Feustel P, Alger S et al. The impact of weight loss on cardiac structure and function in obese patients. Obes Surg. 2009; 19: 36–40. (19)
20. Weisberg SP, McCann D, Desai M, Rosenbaum M, Leibel RL, Ferrante Jr AW. Obesity is associated with macrophage accumulation in adipose tissue. J Clin Invest. 2003; 112: 1796–1808. (14)
21. Willens HJ, Chakko SC, Byers P, Chirinos JA, Labrador E, Castrillon JC et al. Effects of weight loss after gastric bypass on right and left ventricular function assessed by tissue Doppler imaging. Am J Cardiol. 2005; 95: 1521–1524 (17).

Статья поступила в редакцию 06.11.2019

Оптимізація реабілітації репродуктивної та сексуальної функцій у жінок з яєчниковою дисфункцією

Л.М. Семенюк

Український науково-практичний центр ендокринної хірургії, трансплантації ендокринних органів і тканин
МОЗ України, м. Київ

У статті розглянуто актуальні питання реабілітації репродуктивної та сексуальної функцій жінок з яєчниковою дисфункцією. Зазначено важливість цервікального слизу як маркера фертильності менструального циклу. Продemonстровано ефективність застосування рослинного препарату Камавіт® – форте у жінок зі зниженим сексуальним потягом на етапі прегравідарної підготовки.

Ключові слова: репродуктивна функція, жіноча сексуальна дисфункція, цервікальний слиз.

Optimization of the rehabilitation of reproductive and sexual functions in women with ovarian dysfunctions L.M. Semeniuk

The article discusses topical issues of rehabilitation of the reproductive and sexual functions of women with ovarian dysfunction. The importance of cervical mucus from the position of a marker of fertility of the menstrual cycle has been shown. The effectiveness of the use of the herbal preparation Kamavit® – forte in women with reduced sexual desire at the stage of pregravid preparation is shown.

Key words: reproductive function, female sexual dysfunction, cervical mucus.

Оптимизация реабилитации репродуктивной и сексуальной функций у женщин с яичниковой дисфункцией

Л.Н. Семенюк

В статье рассмотрены актуальные вопросы реабилитации репродуктивной и сексуальной функций женщин с яичниковой дисфункцией. Показана важность цервикальной слизи с позиции маркера фертильности менструального цикла. Продemonстрирована эффективность применения растительного препарата Камавит® – форте у женщин со сниженным сексуальным влечением на этапе прегравидарной подготовки.

Ключевые слова: репродуктивная функция, женская сексуальная дисфункция, цервикальная слизь.

Репродуктивне здоров'я – стан повного фізичного, розумового і соціального благополуччя, а не просто відсутність хвороб або недуг у всіх питаннях, що стосуються репродуктивної системи, її функцій і процесів (Організація Об'єднаних Націй, 1995). Поняття «репродуктивне здоров'я» включає і сексуальне здоров'я – стан, що дозволяє людині повною мірою відчувати статевий потяг і реалізовувати його, отримуючи при цьому задоволення. Якість життя жінки, її психологічне, фізичне та емоційне благополуччя, стосунки між статями посідають далеко не останнє місце у житті жінки [1]. Зниження або відсутність сексуального потягу, утруднення або нездатність (порушення) до досягнення оргазму, диспареунія та інші прояви сексуальної дисфункції справляють величезний вплив не тільки на реалізацію фертильності, а й на сприйняття жінки як особистості [2, 3].

Традиційно розвиток жіночих сексуальних дисфункцій (ЖСД) у жінок репродуктивного віку пояснюють наявністю безлічі взаємопов'язаних факторів психосоматичного, ендокринного, імунологічного характеру. Основними з них є:

- вік,
- післяпологовий період,
- лактація,
- період перименопаузи та постменопаузи,
- наявність гострих і хронічних запальних захворювань жіночих статевих органів,
- супутні соматичні захворювання,
- ендокринна патологія,

- застосування лікарських засобів (у тому числі гормональних контрацептивів),
- оперативні втручання,
- стрес,
- психосоціальні і міжособистісні проблеми [4].

Частою причиною розвитку ЖСД у жінок репродуктивного віку стає стрес. Стрес-залежні порушення менструального циклу (СЗПМЦ) представляють собою групу захворювань/станів, що виникають у результаті стресогенного впливу і пов'язані з порушенням ритму менструацій або симптомами, асоційованими з менструальним циклом. Стрес зумовлює формування яєчникової дисфункції у жінок репродуктивного віку, яка формується у відповідь на порушення балансу між рівнями гормонів як ендо-, так і екзокринної системи [5]. Основною скаргою жінок репродуктивного віку із ЖСД є зниження лубрикації. Ймовірно зміна вагінального слизу у цієї категорії пацієнток зумовлена змінами естрогеново-прогестеронових складових стероїдогенезу, що у свою чергу залежить від показників рівня пептидних гормонів гіпофіза та їхніх циклічних змін протягом менструального циклу [5]. Це слугує індикатором прогнозу настання вагітності. Важливість цервікального слизу для зачаття важко переоцінити, оскільки злиття сперматозоїда з яйцеклітиною реалізується після його проникнення через цервікальний слиз. Специфічні властивості слизу пов'язані з гелеутворювальними макромолекулами, зокрема глікопротеїнами, протеогліканами, тобто сполуками глікозаміногліканів з білками.

Реабілітація репродуктивної та сексуальної функцій у жінок з яєчником дисфункцією, з огляду на її мультифакторіальну природу, повинна охоплювати основні етіологічні фактори, що лежать в основі захворювання. Багато дослідників інформують про складність застосування гормональної терапії у цієї категорії пацієнток у зв'язку з порушенням систем детоксикації їхнього організму [6, 7]. Тому цілком обґрунтованим є альтернативне застосування препаратів рослинного походження, що містять фітогормони. Вони мають широкий спектр дії, справляють збалансований комплексний вплив на обмінні процеси в організмі, позбавлені виражених побічних ефектів. Дослідники важливою стороною фармакодинаміки фітогормонів вважають стимуляцію функції ендокринних залоз (імовірно, у результаті поліпшення енергозабезпечення ендокринних клітин і нормалізації синтезу рибонуклеїнової кислоти і білків), не порушуючи фізіологічних гормональних механізмів регуляції [5, 11]. Завдяки цьому залози продовжують активно функціонувати і після закінчення курсу терапії.

Тому у реабілітації репродуктивної та сексуальної функцій жінок із яєчником дисфункцією ми використовували препарат Камавіт® – форте (Нутрімед). Камавіт® – форте є фітогормональним стимулятором жіночої репродуктивної функції та сексуальної активності. Це лікарський препарат рослинного походження, який справляє виражений стимулювальний вплив на статеву функцію як у жінок, так і у чоловіків. Це дозволяє застосовувати його при різних станах, що супроводжуються сексуальними порушеннями і зниженням фертильності (як у монотерапії, так і в комплексі з гормональними індукторами овуляції). Основні активні речовини: в 1 капсулі міститься якрівців сланких (*Tribulus terrestris*), сухий екстракт, – 350 мг, що включає не менше 90% фураностанолових сапонінів; гінкго білоба, сухий екстракт листя, – 50 мг; лимонник китайський, сухий екстракт ягід, – 30 мг. Допоміжні компоненти: мікрокристалічна целюлоза, лактоза, кальцію стеарат, аеросил (двоокис кремнію).

Tribulus terrestris містить:

- стероїдні глікозиди (сапоніни) фураностанолового типу (трилін, діосцин, протограцілін, протодіосцин, трибуспонін, кікубасапонін),
- сапогенін (діосгенін, тигогенін, рускогенін, хлорогенін),
- флавоноїди (кемпферол, кверцетин, рутин),
- алкалоїди (гарман, гармол, фураностанол),
- фітостероли (β -ситостерол, кампестерол, стигмастерол),
- аскорбінову кислоту та інші речовини, які беруть участь у численних фізіологічних процесах.

Протодіосцин – основна діюча речовина препарату, метаболізується в організмі до дегідроепіандростерону, який відіграє важливу роль у метаболізмі холестерину і синтезі стероїдних гормонів (відомо, що холестерин є вихідним з'єднанням для синтезу всіх стероїдів, включаючи естрадіол), впливаючи, отже, на сексуальну поведінку. Дегідроепіандростерон також сприятливо діє на імунітет, цілісність клітинної мембрани і її функції, зумовлюючи підвищення фізичної і психічної активності. Інші активні фураностанолові сапоніни, що входять до складу екстракту *T. terrestris*, ймовірно, модулюють ефект протодіосцину [7, 8].

Якрівці сланкі регулюють вироблення центральних пептидних гормонів – лютенізуєного (ЛГ) і фолікулостимулювального (ФСГ) гормонів – без порушення фізіологічних механізмів гормональної регуляції, що сприяє незначному збільшенню у жіночому організмі рівня тестостерону і посилення статевого потягу, регуляції рівня естрадіолу, активізації овуляції.

Поєднання ефектів якрівців сланких з гінкго білоба та китайським лимонником надає комплексу Камавіт® – форте ба-

гатофункціональних властивостей впливу на детоксикаційні системи організму. Традиційно гінкго білоба застосовують під час лікування судинних захворювань, атеросклерозу, профілактики інфарктів та інсультів, позаяк активні речовини гінкго білоба перешкоджають утворенню тромбів, підвищують еластичність стінок кровоносних судин. При лікуванні сексуальної дисфункції сухий екстракт листя гінкго білоба завдяки вмісту флавоноїдних глікозидів (гінкгозидів) і терпенів використовують з метою покращання кровообігу в інтимній ділянці, підтримання судинного тону, нормалізації венозного відтоку та забезпечення спазмолітичної дії. Ці процеси важливі для нормалізації сексуальної функції.

Важливою складовою Камавіт® – форте є китайський лимонник, корисні властивості якого визначають його складові: схізандрин і схізандрол, вітаміни (А, Е, С) і життєво необхідні мікро- та макроеlementи (барій, калій, марганець, мідь, кальцій, цинк, залізо, кобальт, хром, молібден, магній, селен, нікель, бор, йод); лігнани, які володіють адаптогенними і тонізувальними властивостями. Лимонник китайський є афродизіаком, стимулятором для чоловічих і жіночих статевих органів, усуває проблему передчасної еякуляції, мимовільного сім'явипорскування, збільшує кількість сперми і підвищує функцію яєчників. Екстракт лимонника китайського справляє релаксаційний ефект на гладком'язові тканини судин у печеристих тілах статевого члена, що зумовлено стимуляцією виділення ендотелієм оксиду азоту. Лігнан схізандрин чинить тонізувальну дію на центральну нервову систему, підвищує працездатність, зменшує втому. Застосовується при порушеннях статевої функції на тлі неврастенії. Лимонник китайський налагоджує функціонування нервової системи: активізує роботу рефлексів, посилює рефлекторну збудливість, сприяє поліпшенню нервово-м'язової провідності.

Отже, Камавіт® – форте справляє виражений стимулювальний ефект на функції гіпоталамо-гіпофізарної системи, кори надниркових залоз, статевих залоз, що реалізується як на центральному (гіпофізарному), так і на периферійному (статеві залози, кора надниркових залоз) рівнях.

Мета дослідження: визначення зміни складу цервікального слизу у жінок із яєчником дисфункцією та сексуальною дисфункцією на тлі терапії Камавіт® – форте.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

У дослідженні взяли участь 38 пацієнток з яєчником дисфункцією та ЖСД, яким проводили негормональну терапію Камавітом-форте (основна група). До групи контролю було включено 17 фертильних жінок.

Середній вік жінок основної групи становив 29 [24–32] років, контрольної групи – 30 [25–33] років ($p=0,038$). У шлюбі перебували 37 (97,3%) жінок основної групи та 17 (100%) жінок групи контролю ($p=0,876$). Вік менархе становив 13 [13–14] років в основній та 12 [12–14] років у контрольній групі ($p=0,547$). У пацієнток основної групи вагітностей не було, жінки контрольної групи мали одні фізіологічні пологи в анамнезі та планували повторно вагітність. Усі жінки основної групи скаржилися на зменшення лубрикації, яку вважали причиною сексуальної дисфункції; у жінок контрольної групи таких скарг не зафіксовано.

Біохімічне дослідження гормонального забезпечення жінок виконували в УНПЦХТЕОІТ МОЗ України. Визначення кількості цервікального слизу проводили методом зважування пробірок на лабораторних електронних вагах (тип СР 4238, клас точності – високий, похибка ± 5 мг): шляхом визначення різниці маси пробірок без слизу та зі слизом отримана різниця становила масу кожної проби. Вміст глікозаміногліканів у цервікальному слизі визначали біохімічним методом Н. Greiling [9, 10]. Оптичну щільність вимірювали

Гормональне забезпечення та вміст глікозаміногліканів у цервікальному слизі у пацієнток із ЖСД до та після лікування

Показник	Пацієнтки з ЖСД до лікування			Пацієнтки з ЖСД після лікування			Контрольна група		
	I фаза	Овуляція	II фаза	I фаза	Овуляція	II фаза	I фаза	Овуляція	II фаза
ФСГ, ОД/л	3,81 (3,5–6,3)	5,24 (4,2–7,3)	4,21 (2,7–5,1)	4,22 (3,7–6,1)	6,48 (7,9–5,6)	4,15 (3,7–6,7)	4,51 (3,9–6,7)	12,63 (7,3–15,2)	4,92 (3,7–6,3)
ЛГ, ОД/л	3,13 (2,6–6,1)	4,41 (3,2–8,6)	2,83 (2,2–3,4)	4,2 (2,8–5,3)	4,42 (3,29–5,6)	3,83 (3,2–4,4)	3,41 (2,4–3,9)	5,85 (4,4–7,3)	4,93 (3,6–6,1)
E ₂ , пг/мл	56,83 (49,61–71,41)	82,15 (75,67–111,41)	108,12 (134,32–156,12)	67,73 (54,61–79,47)	222,15 (203,92–240,38)	198,32 (167,33–208,12)	89,27 (78,45–96,34)	302,21 (287,13–334,17)	234,32 (187,54–249,25)
Прогестерон, нг/мл	0,83 (0,61–1,23)	3,34 (1,52–4,46)	14,61 (12,38–16,99)	0,98 (0,93–1,1)	8,34 (7,02–9,66)	19,23 (14,21–21,27)	1,1 (0,98–1,22)	11,45 (8,78–14,12)	23,12 (15,89–31,12)
ГАГ _{заг.} , мг/л	3,9 (1,3–9,7)*	2,4 (1,3–5,2)*	2,6 (1,0–4,7)*	4,8 (2,8–11,5)	1,7 (0,8–2,5)	4,3 (2,5–15,2)'	7,4 (4,5–14,0)»	1,4 (0,6–1,8)»	7,5 (3,7–16)

Примітка. * – Відмінності достовірні ($p < 0,05$) щодо групи контролю.

за допомогою спектрофотометра PV-2151 С «Солар» (клас точності ± 2 нм; похибка $\pm 0,01 \div 0,06$ Б) при довжині хвилі 400 нм (синій світлофільтр) у кюветі з товщиною оптичного шару 1 см. Взяття цервікального слизу здійснювали на 7–11-й день (I фаза менструального циклу), з 12-го по 15-й день (періовуляторний період) і з 21-го по 24-й день (II фаза менструального циклу).

Статистичне забезпечення дослідження виконано з використанням U-критерію Манна-Уїтні (Mann-Whitney) для незалежних груп і критерію Вілкоксона (Wilcoxon) для залежних (ненормальне розподілення даних і нечисленність груп). Для порівняння результатів якісного оцінювання застосовували двосторонній критерій Фішера (Fisher, two-tailed). Статистично значущими відмінності вважали при $p < 0,05$.

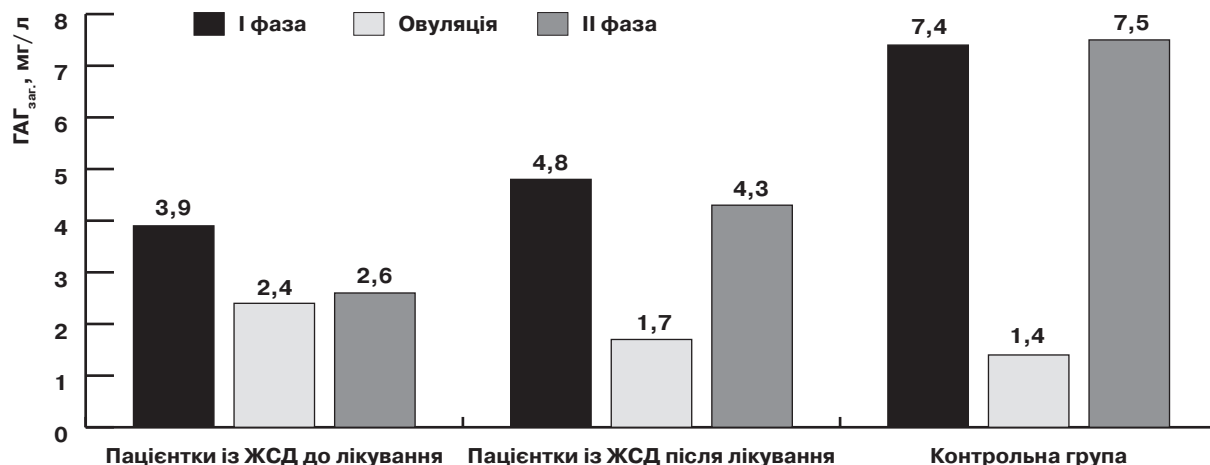
РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Згідно з отриманими даними, у жінок контрольної групи найбільша концентрація глікозаміногліканів у цервікальному слизі спостерігалася до і після овуляції. При цьому їхні чисельні значення у I фазу $M_e = 7,4$ (4,5–14,0) мг/л і у II фазу циклу $M_e = 7,5$ (3,7–16,9) мг/л статистично не розрізнялися. Аналізуючи дані гормонального обстеження жінок, ми відзначили овуляторне зростання рівня ФСГ до $11,61 \pm 2,14$ ОД/л та

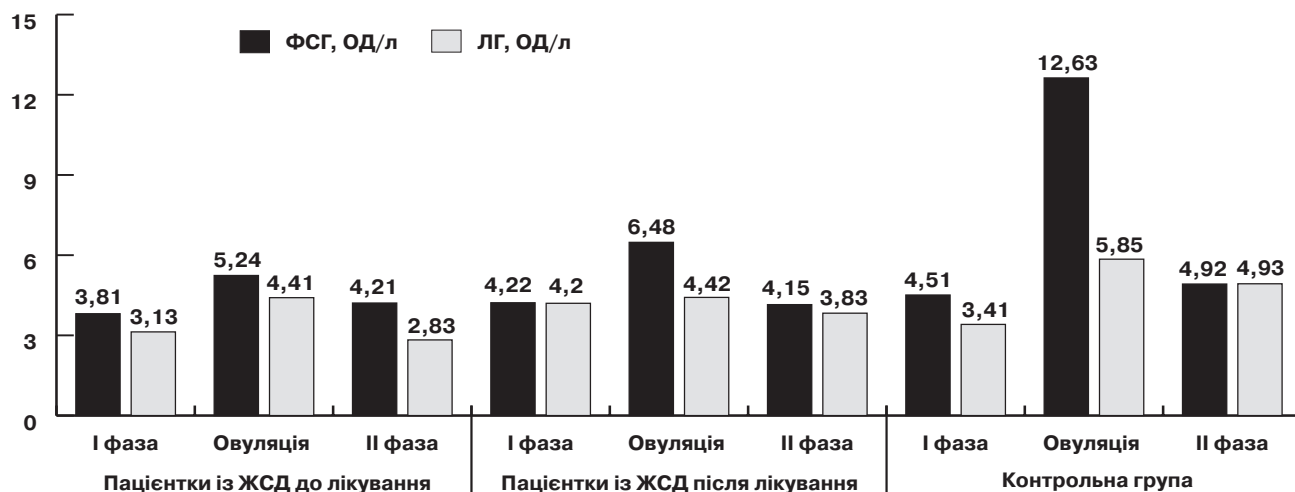
ЛГ – до $5,89 \pm 1,95$ ОД/л (ФСГ/ЛГ – 1,9), що супроводжувалося різким зниженням показника загальних глікозаміногліканів та їхніх фракцій у цервікальному слизі. Показники естрадіолу та прогестерону у цей період становили відповідно $302 \pm 32,56$ пг/мл та $11,45 \pm 2,6$ нг/мл.

Показник глікозаміногліканів у цервікальному слизі у пацієнток основної групи у I і II фази менструального циклу був достовірно нижче (в 1,5–3 рази), ніж у жінок контрольної групи. При цьому концентрація загальних глікозаміногліканів у цервікальному слизі у I фазу перевищувала таку у II фазу в 1,5 разу. У періовуляторний період вміст глікозаміногліканів у них був достовірно вище, ніж у пацієнток контрольної групи ($p < 0,05$). Гормональне забезпечення жінок із ЖСД у періовуляторний період продемонструвало зниження показника ФСГ/ЛГ – 1,2 (рівні пептидних гормонів гіпофіза ФСГ – $5,22 \pm 1,64$ ОД/л та ЛГ – $4,12 \pm 1,23$ ОД/л). Показники естрадіолу та прогестерону у цей період становили відповідно $102 \pm 12,23$ пг/мл та $3,34 \pm 1,82$ нг/мл. Отже, зниження коефіцієнта ФСГ/ЛГ відбивалося на недостатній стимуляції росту і розвитку фолікулів, було ознакою яєчникової дисфункції у жінок зі зменшенням лубрикації.

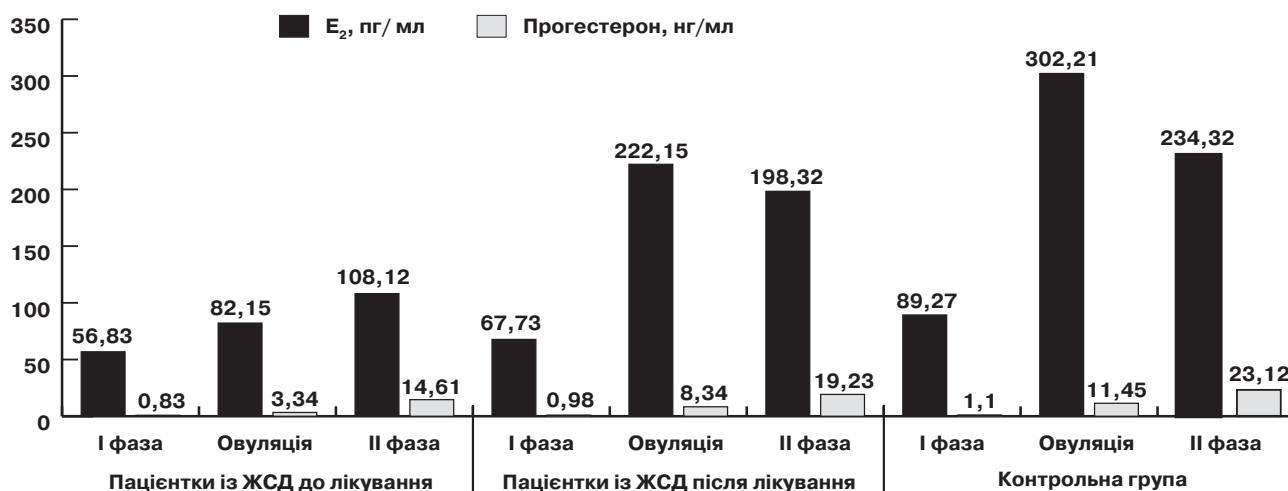
Отримані дані свідчать про те, що у пацієнток із ЖСД, порівняно зі здоровими жінками, у цервікальному слизі відзначається дисбаланс глікозаміногліканів у всіх фазах менструального циклу (таблиця).



Мал. 1. Вміст глікозаміногліканів у цервікальному слизі у пацієнток до та після лікування



Мал. 2. Динаміка показників ФСГ та ЛГ до та після лікування



Мал. 3. Динаміка показників естрадіолу та прогестерону до та після лікування

Після терапії препаратом Камавіт® – форте у переривчастому режимі (по 2 капсули 3 рази на день (6 капсул на добу) з 5-го по 14-й день менструального циклу протягом 3 міс) відзначено підвищення рівня глікозаміногліканів у I і II фази циклу і зниження його у періовуляторний період. При цьому більш виражені зміни їхньої концентрації фіксували у II фазу менструального циклу, що привело до вирівнювання їхніх значень порівняно із I фазою (мал. 1). І хоча абсолютні цифрові значення даних показників в основній групі не досягли таких, як у групі контролю, відмінності між порівнюваними групами стали несуттєвими ($p > 0,05$).

У гормональному забезпеченні жінок із ЖСД у періовуляторний період відзначено зростання коефіцієнта ФСГ/ЛГ – 1,4 за рахунок підвищення рівня ФСГ до $6,48 \pm 1,12$ OD/L та ЛГ – до $4,42 \pm 1,13$ OD/L (мал. 2). Показники естрадіолу та прогестерону у цей період становили відповідно $222,15 \pm 18,23$ пг/мл та $8,34 \pm 1,32$ нг/мл (мал. 3). Отже, зростання коефіцієнта ФСГ/ЛГ сприяло покращенню яєчникового стероїдогенезу.

ВИСНОВКИ

Отже, після негормональної терапії препаратом Камавіт® – форте відзначена чітка тенденція до нормалізації рівня глікозаміногліканів у цервікальному слизі за рахунок корекції центральних механізмів регуляції фолікулярного росту.

Камавіт® – форте нормалізував співвідношення ФСГ/ЛГ за рахунок підвищення рівня ФСГ, поліпшив показники естрадіолу та прогестерону, що свідчить про покращання яєчникового стероїдогенезу.

Застосування препарату Камавіт® – форте у жінок репродуктивного віку зі зменшенням лубрикації може широко використовуватися на етапі прегравідарної підготовки.

Сексуальне здоров'я – найважливіша складова якості життя жінки, що має значний та безпосередній вплив на стан її репродуктивної функції. Висока ефективність, добра переносимість та безпечність – основні якості оригінального рослинного препарату Камавіт® – форте, що дозволяють застосовувати його при широкому спектрі дисгормональних захворювань жіночої статеві сфери протягом тривалого часу. Результати досліджень підтверджують, що препарат справляє виражений стимулюючий ефект на жіночу статеву функцію і libido, сприяє нормалізації менструального циклу, підвищенню фертильності, позитивно діє на психоемоційний статус.

Усе зазначене вище зумовлює можливість подальшого успішного застосування даного препарату як під час монотерапії, так і у складі комплексного лікування порушень репродуктивного здоров'я жінки.



KAMABIT® - ФОРТЕ

НАТУРАЛЬНИЙ КОМПЛЕКС ДЛЯ СТИМУЛЯЦІЇ ОВУЛЯЦІЇ
ТА ПІДВИЩЕННЯ ЛІБІДО У ЖІНОК

- АКТИВІЗУЄ СИНТЕЗ ТЕСТОСТЕРОНУ ¹
- РЕГУЛЮЄ РІВЕНЬ ЦЕНТРАЛЬНИХ ГОРМОНІВ ГІПОФІЗУ (ФСГ І ЛГ) ¹
- СТИМУЛЮЄ ОВУЛЯЦІЮ ²
- ПОКРАЩУЄ ЯЄЧНИКОВИЙ СТЕРОЇДОГЕНЕЗ ^{1,2}
- НОРМАЛІЗУЄ РІВЕНЬ ГЛІКОЗАМІНОГЛІКАНІВ ЦЕРВІКАЛЬНОГО СЛИЗУ
- ПОСИЛЮЄ СЕКСУАЛЬНИЙ ПОТЯГ ^{3,4}

**KAMABIT®-ФОРТЕ - ОПТИМІЗАЦІЯ РЕАБІЛІТАЦІЇ РЕПРОДУКТИВНОЇ ТА СЕКСУАЛЬНОЇ
ФУНКЦІЇ У ЖІНОК З ЯЄЧНИКОВОЮ ДИСФУНКЦІЄЮ**



Склад: 1 капсула містить активні інгредієнти: ЯКІРЦІ СЛАНКІ (TRIBULUS TERRESTRIS) СУХИЙ ЕКСТРАКТ ПЛОДІВ - 350 мг, що еквівалентно 315 мг 90% ФУРОСТАНОЛОВИХ САПОНІНІВ, ГІНГКО БІЛОБА (GINKGO BILOBA) СУХИЙ ЕКСТРАКТ ЛИСТЯ - 50 мг, ЛИМОННИК КИТАЙСЬКИЙ (SCHIZANDRA CHINENSIS) СУХИЙ ЕКСТРАКТ ЯГІД - 30 мг

Коротка інструкція застосування натурального комплексу KAMABIT®-ФОРТЕ

KAMABIT®-ФОРТЕ рекомендується як додаткове джерело сапонінів, флавоноїдів та їх глікозидів, терпенів та лігнанів з метою нормалізації функціонального стану статеві системи та покращення репродуктивного здоров'я жінки. Сприяє підвищенню лібідо у жінок, зменшує вазомоторні прояви при штучному клімаксі.

1. The Canon of Medicine, Alaalami Beirut library Press, 2005
2. Dehghan A Alternativetreatment of ovarian cysts with Tribulus terrestris extract, RDA, 2012
3. Cindy MMeston et al Atch Sex Behav., 2008
4. Carlos R.B. Clinical Medicine Insight, Women Health, 2014

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**



Сведения об авторе

Семенюк Людмила Николаевна – Украинский научно-практический центр эндокринной хирургии, трансплантации эндокринных органов и тканей МЗ Украины, 01021, г. Киев, Кловский спуск, 13-а; тел.: (050) 283-40-57. E-mail: *SemeniukLiudmyla1@gmail.com*

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Semeniuk L. Progesterone insufficiency as predictor of future reproductive losses. (2018) Proceedings of the 2nd Annual Conference 30 October 2018 Tallinn, Estonia»Technology transfer: innovative solutions in medicine. – 2018. – P. 24–27.
2. Семенюк Л.М. Жіноча сексуальна дисфункція у жінок різного репродуктивного віку / Семенюк Л.М., Дем'яненко Л.В., Чернуха Л.С., Яроцька К.М.//Збірник наукових праць асоціації акушерів-гінекологів України. – 2019. – 1 (43). – С. 95–100.
3. Ромащенко О.В., Мельников С.Н. (2007) История развития женской сексологии // Мед. аспекты здоровья женщины, 3(6) (<http://woman.health-ua.com/article/82.html>).
4. Palacios S. (2011) Hypoactive sexual desire disorder and current pharmacotherapeutic options in women. Womens Health (Lond. Engl.), 7(1): 95–107.
5. Кузнецова И.В. Психогенные стресс-зависимые нарушения менструального цикла: роль негормональной коррекции / И.В. Кузнецова, М.Н. Бурчакова, Д.И. Бурчаков, Н.Х. Хаджиева, Филиппова Г.Г. // HEALTH OF WOMAN. – 2018. – 10 (136):68–7.
6. Горпинченко И.И., Гурженко Ю.Н., Спиридоненко В.В. (2010) Применение экстракта якорцев стелющихся (Трибестан) в терапии хронического простатита и мужского бесплодия (рекомендации для практических врачей). – Киев. – 16 с.
7. Akram M., Asif H.M., Akhtar N. et al. (2011) Tribulus terrestris Linn.: A review article. J. Med. Plants Res., 5(16): 3601–3605.
8. Майоров М.В. (2011) Применение препаратов растительного происхождения в амбулаторной гинекологии // Мед. аспекты здоровья женщины, 2(41): 39–43.
9. Greiling, H. Die turbdimetrische Bestimmung von Sulfomucopolysacchariden mit Resochin / H. Greiling // Rheumaforsch Z. – 1961. – Bd. 20. – S. 17.
10. Определение сульфатированных гликозаминогликанов в экстрактах тканей / Т.В. Руссова [и др.] // Клиническая лабораторная диагностика. – 2000. – № 7. – С. 17–18.
11. Clayton A.H. (2010) The pathophysiology of hypoactive sexual desire disorder in women. Int. J. Gynaecol Obstet., 110(1): 7–11.
12. Maclaran K., Panay N. (2011) Managing low sexual desire in women. Womens Health (Lond. Engl.), 7(5): 571–783.

Статья поступила в редакцию 23.12.2019

Сучасний стан репродуктивного здоров'я подружньої пари з уrogenітальними інфекціями в анамнезі

О.І. Кротік

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

У даній статті висвітлюється актуальна проблема репродуктивного здоров'я у подружній парі, що має в анамнезі перенесені уrogenітальні інфекції. Основним пусковим механізмом розвитку запалення придатків матки є мікробна інвазія. В останні роки відбулися суттєві зміни в етіологічній структурі запальних захворювань статевих системи: значно зросла частота запальних захворювань, зумовлених збудниками «другого покоління» – хламідіями, уреаплазмами, мікоплазмами, вірусами. Несвоєчасне і неадекватне лікування гострих запальних процесів внутрішніх статевих органів, а також відсутність їхньої профілактики пояснює високу частоту хронічного сальпінгоофориту. Останнім часом значна увага приділяється вивченню поширеності та ролі вірусів у структурі захворювань, що передаються статевим шляхом.

Сьогодні запальні захворювання уrogenітальної сфери у чоловіків і жінок впевнено лідирують серед проблем, якими доводиться займатися лікарям – урологам, андрологам, гінекологам, репродуктологам. Дана патологія найбільш поширена серед пацієнтів репродуктивного і працездатного віку. Це негативно впливає на сексуальну функцію, спроможність до зачаття, сімейні відносини, соціальну адаптацію та працездатність.

Безплідність у шлюбі – патологія, що поширена у світі, – є значущою особистісною, медико-біологічною, соціальною і демографічною проблемою сьогодення. За останніми даними Європейського товариства репродуктології та ембріології людини (ESHRE), в Україні на безплідність страждає близько 1 млн подружніх пар, тобто 15–17%.

У представленому огляді узагальнені теоретичні та статистичні дані згідно з даними літератури за останні роки. Розглянуті сучасні уявлення про етіопатогенез чоловічої та жіночої безплідності, а саме – вплив перенесених уrogenітальних інфекцій на виникнення порушень у жіночій та чоловічій сечостатевих системах. Акцентована увага на аналізі проблеми ускладнень щодо подальшої запланованої вагітності у парі, яка має уrogenітальні інфекції в анамнезі.

Ключові слова: репродуктивне здоров'я, уrogenітальні інфекції, безплідність, вагітність, мікст-інфекції, подружня пара, захворювання, що передаються статевим шляхом (ЗПСШ).

Current state of reproductive health of married couple with urogenital infections in anamnesis

E.I. Krotik

This article highlights the actual problem of reproductive health in a married couple with a history of urogenital infections. The main trigger for the development of inflammation of the uterine adnexa is microbial invasion. In recent years, there have been significant changes in the etiological structure of inflammatory diseases of the reproductive system: the incidence of inflammatory diseases caused by the agents of the «second generation» – chlamydia, ureaplasmas, mycoplasmas, viruses significantly increased. The untimely and inadequate treatment of acute inflammatory processes of the internal genital organs, as well as the lack of their prevention explains the high incidence of chronic salpingoophoritis. Recently, give considerable attention to the study of the prevalence and role of viruses in the structure of sexually transmitted diseases. Today, inflammatory diseases of the urogenital sphere in men and women are the leading among the problems that have to deal with urologists, andrologists, gynecologists, reproductologists. This pathology is most common among patients of reproductive and working age. It has a negative effect on sexual function, ability to conceive, family relationships, social adaptation and efficiency.

Marriage infertility is a worldwide prevalent pathology that is a significant personal, medical, biological, social and demographic problem of today. According to the latest data from the European Society for Human Reproductology and Embryology (ESHRE), about 1 million married couples suffer from infertility in Ukraine, ie 15–17%.

The overview of current research summarizes the theoretical and statistical data of recent years. The modern ideas about the etiopathogenesis of male and female infertility, namely the effect of transmitted urogenital infections on the occurrence of disorders in the female and male genitourinary systems are considered. Accent is placed on the analysis of the problem of complications regarding further planned pregnancy in a couple who has a history of urogenital infections.

Key words: reproductive health, urogenital infections, infertility, pregnancy, mixed infections, married couple, sexually transmitted diseases (STDs).

Современное состояние репродуктивного здоровья супружеской пары с уrogenитальными инфекциями в анамнезе

Е.И. Кротик

В данной статье рассматривается актуальная проблема репродуктивного здоровья у семейной пары, у которой в анамнезе была перенесенная уrogenитальная инфекция. Основным пусковым механизмом развития воспаления придатков матки является микробная инвазия. В последние годы произошли существенные изменения в этиологической структуре воспалительных заболеваний половой системы: значительно возросла частота воспалительных заболеваний, обусловленных возбудителями «второго поколения» – хламидиями, уреаплазмами, микоплазмами, вирусами. Несвоевременное и неадекватное лечение острых воспалительных процессов внутренних половых органов, а также отсутствие профилактики объясняет высокую частоту хронического сальпингоофорита. Последнее время уделяется много внимания изучению распространения и роли вирусов в структуре заболеваний, которые передаются половым путем.

Сегодня воспалительные заболевания уrogenитальной сферы у мужчин и женщин уверенно лидируют среди проблем, которыми приходится заниматься врачам-урологам, гинекологам, андрологам, репродуктологам. Эта патология наиболее распространена среди па-

циентов репродуктивного возраста и отрицательно влияет на сексуальную функцию, способность к зачатию, семейные отношения, социальную адаптацию, работоспособность.

Бесплодие в браке – патология, которая распространена во всем мире, – является значимой личностной, медико-биологической, социальной и демографической проблемой современности. Соответственно последним данным Европейского общества репродуктологии и эмбриологии человека (ESHRE), в Украине бесплодием страдает около 1 млн семейных пар, то есть 15–17%.

В представленном обзоре проведен анализ теоретических и статистических данных согласно данным литературы за последние годы. Рассмотрены современные представления об этиопатогенезе мужского и женского бесплодия, а именно – влияние перенесенной урогенитальной инфекции на возникновение нарушений в женской и мужской мочеполовых системах. Акцентируется внимание на анализе возникающих осложнений при планировании беременности у пары, которая имела урогенитальную инфекцию в анамнезе.

Ключевые слова: репродуктивное здоровье, урогенитальные инфекции, бесплодие, планирование беременности, микст-инфекции, супружеская пара, заболевания, которые передаются половым путем.

Актуальність проблеми репродуктивного здоров'я у подружній парі, що має в анамнезі перенесені урогенітальні інфекції, зумовлена, перш за все, неухильним зростанням захворюваності у всьому світі. Репродуктивне здоров'я – це найважливіша складова загального здоров'я людини, кожної сім'ї і суспільства в цілому. Це стан повного фізичного, психічного і соціального благополуччя, що характеризує здатність людей до зачаття і народження дітей, можливість сексуальних відносин без загрози виникнення захворювань, що передаються статевим шляхом (ЗПСШ), гарантію безпеки вагітності, пологів, виживання і здоров'я дитини, благополуччя матері, можливість планування наступної вагітності, у тому числі попередження небажаної [11].

На сьогодні актуальною проблемою залишається недостатня кількість заходів для збереження репродуктивного здоров'я чоловіків і жінок фертильного віку у чинній системі охорони здоров'я. За даними Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ), близько 50% всіх захворювань, зумовлених ЗПСШ, збільшують зростання патології репродуктивної та сечостатевої системи [5].

Демографічна ситуація в Україні в останні роки вкрай негативна: смертність населення переважає над народжуваністю, населення України скорочується за даними офіційної статистики на 25 000 чоловік в місяць, а в даний час населення України становить менше 43 млн. За останні п'ять років населення України зменшилось на 3 млн чоловік у 2014 р. – 45,4 млн осіб, у 2018 р. – 42,4 млн осіб [8]. Усе це пов'язано з негативною економічною ситуацією та шкідливим впливом екологічних факторів на репродуктивну систему, що призводить до безплідності. Кожна п'ята подружня пара не може самостійно зачати дитину, а це становить 20%. Серед населення України, де частка жінок фертильного віку становить 12,5 млн, приблизний показник безплідних пар – близько 2 млн [24].

В Україні 20% шлюбів безплідні. Це дуже високий показник, тому що, на думку експертів ВООЗ, рівень безплідності в країні, що сягає 15%, є критичним, бо призводить до погіршення демографічних показників. За умов демографічної кризи, що спостерігається нині в країні, високий рівень безплідності набуває особливо несприятливого значення. Згідно з даними державних статистичних звітів, поширеність чоловічої складової у безплідному шлюбі в Україні у 4–5 разів менша за жіночу. Дуже неоднорідними і суперечливими є і показники чоловічої безплідності в окремих регіонах країни. Дані про причини безплідності у чоловіків, у тому числі про вплив інфекційно-запальних захворювань сечостатевої системи на чоловічу фертильність, повністю відсутні. Між тим відомо, що поширеність інфекційно-запальної патології репродуктивної системи у молоді і в осіб дітородного віку дуже велика [17]. Виходячи з цього, профілактика і лікування порушень репродуктивного здоров'я набуває особливої соціальної цінності та надзвичайної актуальності.

Мета роботи: теоретичний аналіз сучасної наукової літератури з питань репродуктивного здоров'я у подружній парі, що має в анамнезі перенесені урогенітальні інфекції, а також

проблеми безплідності, причиною якої є ЗПСШ, для подальшого планування і ведення вагітності.

Більшість медиків репродуктивну систему визначають як сукупність органів і систем організму людини, що забезпечують функцію відтворення. Охорона репродуктивного здоров'я – це сукупність факторів, методів, процедур і послуг, які підтримують репродуктивне здоров'я і сприяють добробуту сім'ї або окремої людини. Стан репродуктивного здоров'я багато в чому визначається способом життя людини, а також відповідальним ставленням до статевого життя. Усе це у свою чергу, як визначає О. Штогрин, впливає на стабільність сімейних відносин і загальне самопочуття людини. Основними проблемами репродуктивного періоду життя людини (20–35 років) переважно є небажана вагітність, аборт, шкідливі звички, хронічні захворювання та, головне, захворювання, що передаються статевим шляхом [25].

Сьогодні запальні захворювання урогенітальної сфери у чоловіків і жінок впевнено лідирують серед проблем, якими доводиться займатися лікарям-урологам, андрологам, гінекологам, репродуктологам. Дана патологія найбільш поширена серед пацієнтів репродуктивного і працездатного віку. Це негативно впливає на сексуальну функцію, спроможність до зачаття, сімейні відносини, соціальну адаптацію та працездатність. А.М. Корнієнко, М.Г. Романюк підкреслюють згубний вплив запальних процесів на репродуктивну функцію у жінок і розвиток екскреторно-токсичної безплідності у чоловіків [12].

Однією з причин розладів репродуктивної функції у структурі гінекологічної захворюваності жінок фертильного віку є запальні захворювання жіночих статевих органів, які в сучасних умовах мають тривалий торпідний перебіг. У зв'язку з напруженням системи адаптації при запальних процесах поступово формується патологічний стероїдогенез, що призводить до різноманітних форм порушень менструального циклу. Запальні процеси та їхні наслідки негативно впливають не тільки на репродуктивну, але і на нервову, ендокринну систему, на психоемоційний статус пацієнток. Н.П. Дзісь звертає увагу на те, що значно помолодшав контингент пацієнток із запальними захворюваннями придатків матки. Розлади менструального циклу після перенесених запальних захворювань діагностують у 33,0% випадків, і найбільшу частину з них становлять циклічні дисфункційні маткові кровотечі, зумовлені недостатністю лютеїнової фази менструального циклу. Ця форма порушень характерна як для юнацького, так і для репродуктивного віку [9].

Основним пусковим механізмом розвитку запалення придатків матки, без сумніву, є мікробна інвазія. В останні роки відбулися суттєві зміни в етіологічній структурі запальних захворювань статевої системи. Зокрема, значно зросла частота запальних захворювань, зумовлених збудниками «другого покоління» – хламідіями, уреаплазмами, мікоплазмами, вірусами. Несвоєчасне і неадекватне лікування гострих запальних процесів внутрішніх статевих органів, а також відсутність їхньої профілактики пояснює високу частоту хронічного сальпінгоофориту [9]. Також слід зауважити,

що останнім часом значна увага приділяється вивченню поширеності та ролі вірусів у структурі ЗПСШ.

Урогенітальні інфекції у жінок призводять до інфекційних ускладнень у формі запальних захворювань органів малого таза і до серйозних порушень репродуктивної функції – трубної безплідності і позаматкової вагітності, а також впливають на внутрішньоутробний розвиток плода, результат пологів і перебіг післяпологового періоду. Як зазначає А.М. Корнієнко, моноінфекцію виявляють рідко, і в генезі всіх патологічних змін, що відбуваються в організмі людини, особливо в урогенітальному тракті, лежать мікст-інфекції. До розвитку урогенітальних мікст-інфекцій призводить застосування оральних і внутрішньоматкових контрацептивів, виключаючи використання бар'єрних методів, необґрунтоване застосування антибактеріальних препаратів, кортикостероїдів [12].

М.Г. Романюк окреслює характерні особливості перебігу урогенітальних інфекцій:

- тривале носійство;
- наявність атипичних форм або форм, які перебігають безсимптомно;
- полісимптоматика;
- схильність до тривалого хронічного перебігу, часто латентного;
- рецидивний характер захворювання;
- висока контагіозність;
- відсутність стійкого імунітету;
- тенденція до поширення інфекції;
- статевий шлях зараження;
- тяжкість ускладнень; можливість трансплацентарної передачі цих інфекцій плоду і новонародженому.

Мікст-інфекція в ранні терміни вагітності іноді призводить до мимовільного абортів, а інфікування у пізні терміни – до гіпотрофії плода, передчасного вилиття навколоплідних вод, хоріоамніоніту, внутрішньоутробного інфікування плода.

Механізм розвитку захворювання, як демонструють дослідження А.М. Корнієнко і М.Г. Романюк, залежить від імунного статусу людини, масивності інфікування, патогенності і вірулентності інфекційного агента і багатьох інших причин. Ускладненнями урогенітальної мікст-інфекції є виражені порушення імунорегуляції, що пов'язані з пригніченням рівня Т-лімфоцитів, Т-хелперів, зниженням рівня інтерферонів у хворій людини. Відзначено також високий ступінь участі асоційованих інфекцій у виникненні і розвитку запальних захворювань органів малого таза, здатність мікроорганізмів взаємно обтяжувати перебіг основного захворювання і його наслідки, а також труднощі, що виникають під час лікування асоційованих форм.

Клінічні прояви урогенітальних асоційованих інфекцій у жінок досить широкі: від безсимптомного носійства до виражених запальних явищ.

Бартолініт – запалення великих залоз присінка піхви – зазвичай має катаральний характер, уражуються лише устя вивідних проток залози, але при змішаній інфекції з гонококами, трихомонадами і гнійними бактеріями іноді розвивається гострий абсцес великої залози присінка піхви з лихоманкою і сильним болем.

Ендоцервіцит – типовий прояв урогенітального хламідіозу. Частіше перебігає безсимптомно, але іноді спостерігаються білі, тягучий біль внизу живота. Навколо отвору каналу шийки матки утворюються ерозії, а з каналу витікають слизисто-гнійні виділення.

Ендометрит – запальний процес, що іноді виникає у післяпологовий або післяабортний період. У гострих випадках температура тіла підвищується до 38–39 °С, з'являються біль внизу живота, рясні слизисто-гнійні виділення з каналу шийки матки, порушується менструальний цикл.

Сальпінгіт – найчастіший прояв висхідної інфекції, часто у запальний процес залучаються яєчники (сальпінгоофорит).

Зазвичай ці ускладнення перебігають субклінічно, і їх виявляє тільки гінеколог під час обстеження у зв'язку з безплідністю. Іноді відзначаються біль внизу живота, виділення з піхви, порушення менструального циклу, дизуричні явища [12].

Пельвіоперитоніт – запалення частини тазової очеревини, обмежене ділянкою малого таза, що виявляють при висхідній інфекції досить часто як результат несвоєчасного лікування. Може перебігати субклінічно і гостро, з різким болем, що спочатку локалізується внизу живота, симптомами подразнення очеревини, підвищенням температури тіла тощо. Гострий пельвіоперитоніт може бути спровокований медичним абортів, пологів, оперативними втручаннями, що спричинили загострення латентної урогенітальної інфекції [12].

Як свідчать дослідження А.М. Корнієнко і М.Г. Романюк, у чоловіків спектр захворювань, спричинених специфічними і неспецифічними збудниками, також широкий:

1. Уретрит – від безсимптомного перебігу до рясних виділень із зудом, порушенням сечовипускання;
2. Простатит – виражений больовий синдром, дизуричні явища, порушення статевої функції і патоспермії;
3. Везикуліт – від безсимптомного перебігу до вираженого больового синдрому та порушення репродуктивної функції;
4. Калікуліт – дизоргазмичні порушення.

Ізольовані ураження органів сечостатевого тракту у чоловіків діагностують набагато рідше, ніж поєднані. У більшості випадків лікар має справу відразу із запальними явищами у декількох органах [12].

Узагалі, у ЗПСШ є свої особливості етіології, епідеміології, патогенезу, лікування і профілактики. У світі щорічно реєструють понад 700 млн осіб із ЗПСШ. За даними ВООЗ, у європейських країнах збільшується поширеність ЗПСШ, переважає хламідійна інфекція, її щороку виявляють більш ніж у 90 млн людей, особливо часто в країнах, що розвиваються. По всьому світу інфіковано хламідіями понад 1 млрд людей. Хламідійну інфекцію частіше виявляють у жінок, 3/4 випадків – у віці 15–24 років. Підвищується частота хламідійної інфекції у поєднанні з мікоплазмозом, трихомонадою, герпетичною, гонококовою, папіломавірусною. Без своєчасної діагностики та лікування ЗПСШ у подружньої пари можуть виникнути ускладнення, у першу чергу – у формі безплідності [11].

Безплідність у шлюбі – патологія, що поширена у світі, – є значущою особистісною, медико-біологічною, соціальною і демографічною проблемою сьогодення. У своїх дослідженнях Ф.Н. Comhaire відзначає, що відомості про поширеність безплідності у світі досить суперечливі, їхні показники у різних регіонах сильно відрізняються. Ф.Н. Comhaire зазначає, що частка пар, які звертаються по медичну допомогу з приводу безплідності, становить близько 4–20% [27].

За даними ВООЗ, рідше безплідність діагностують в країнах Середнього Сходу, а найчастіше – у Центральній Африці. В економічно розвинених країнах, на відміну від країн, що розвиваються, безплідність поширена менше [7].

За останніми даними Європейського товариства репродуктології та ембріології людини (ESHRE), в Україні на безплідність страждає близько 1 млн подружніх пар, тобто 15–17%. Цей показник в дійсності може бути ще вищий, оскільки за результатами соціологічних опитувань Н.О. Рингач, кількість існуючих випадків безплідності значно перевищує число звернень по медичну допомогу з цього приводу [19].

Дослідження І.І. Горпінченка, В.П. Стусь, Д.І. Малишкіна демонструють, що до 15% всіх пар репродуктивного віку не в змозі досягти вагітності природним шляхом після одного року регулярного статевого життя без її запобігання – це 80 млн чоловік у світі. За статистикою у 80–85% подружніх пар зачаття відбувається протягом 12 міс статевого життя без

контрацепції, а ситуації, коли вагітність за цей період часу не настала, розцінюються як можлива безплідність, і пацієнтам рекомендується обстеження. Дані, що отримані за останні 20 років, свідчать, що приблизно у 30% випадків при виникненні проблем із зачаттям причиною є тільки чоловічий фактор, і приблизно у 20% порушення виявляють як у чоловіка, так і у дружини. Отже, чоловічий фактор відіграє роль у 50% випадків безплідності [7]. За даними К. Tremellen, труднощі із заплідненням виникають у кожного двадцятого чоловіка або в кожній четвертій парі у розвинених країнах [34].

Згідно з класифікацією Всесвітньої організації охорони здоров'я, існує 22 причини жіночої безплідності та 16 – чоловічої. Якщо причиною безплідного шлюбу є те чи інше захворювання в організмі жінки, то говорять про жіночу безплідність, її діагностують у 40% випадків [24].

За даними Д.О. Филиппок, запальні захворювання органів малого таза, що реєструють у 60–65% жінок репродуктивного віку, виникають внаслідок хронічних інфекційних захворювань, надзвичайно несприятливо впливають на репродуктивну функцію жінок, зумовлюючи у них розвиток синдрому хронічного тазового болю – у 24%, безплідність – у 40%, невиношування вагітності – у 45%, ектопічну вагітність – у 3% пацієнток [23].

У рамках спеціальної програми ВООЗ з репродукції людини виділено 22 фактори, здатних зумовити безплідність у жінки:

- сексуальна дисфункція,
- гіперпролактинемія,
- органічні порушення у гіпоталамо-гіпофізарній ділянці,
- аменорея з підвищеним рівнем фолікулостимулювального гормону,
- аменорея з нормальним рівнем естрадіолу,
- аменорея зі зниженим рівнем естрадіолу,
- олігоменорея,
- нерегулярний менструальний цикл/ановуляція,
- ановуляція з регулярним циклом,
- вроджені аномалії розвитку статевих органів,
- двостороння непрохідність маткових труб,
- спайковий процес у малому тазі,
- ендометріоз,
- набута патологія матки і шийки,
- набуті порушення прохідності маткових труб,
- набуті ураження яєчників,
- туберкульоз статевих органів,
- ятрогенні фактори,
- системні хвороби,
- негативний посткоїтальний тест,
- невстановлені причини.

На підставі існуючих факторів Д.О. Филиппок визначає наступні ключові варіанти безплідності у жінок:

- 1) трубна безплідність, зумовлена патологією маткових труб;
- 2) ендокринна безплідність, пов'язана з розладами у діяльності системи залоз внутрішньої секреції;
- 3) безплідність, зумовлена переважно анатомічними порушеннями у ділянці піхви і матки;
- 4) імунологічна безплідність, яка спричинюється явищами сенсибілізації жіночого організму [23].

У мультицентрових дослідженнях ВООЗ із вивчення причин безплідності було встановлено, що найбільш частими її причинами у жінок є непрохідність маткових труб та ендокринна патологія. Порушення менструального циклу, несвочасне менархе, ожиріння та переривання першої вагітності шляхом медичного абортів – найбільш вірогідні фактори розвитку ендокринної безплідності. Вітчизняні учені під час вивчення гормонального гомеостазу у жінок із поєднаними формами безплідності дійшли висновку, що в останній час

значно зросла частка поліфакторних форм жіночої безплідності. Н.П. Дзісь визначає, що трубно-перитонеальна форма безплідності є однією з найважчих патологій щодо відновлення репродуктивної функції. Частота її коливається від 35 до 60%. Основною причиною пошкодження маткових труб із розвитком спайкового процесу і формуванням трубно-перитонеальної безплідності на сьогодні вважають перенесені запальні захворювання органів малого таза [9].

Дослідження С.В. Хміль демонструють, що трубний і перитонеальний фактори на сьогодні є причиною безплідності у 25–35% жінок. До цього призводить спайковий процес у малому тазі, що спричинює перегин труб при збереженні їхньої прохідності. Трубна безплідність зумовлена анатомо-функціональними порушеннями у маткових трубах. Непрохідність маткових труб нерідко виникає після гонорейного сальпінгіту, проте може бути наслідком й неспецифічного запального процесу. При цьому запальні процеси можуть бути причиною не лише непрохідності маткових труб, а й дистрофічних змін у їхній стінці, порушення перистальтики.

Велике значення в етіології безплідності мають аборти, тому що вони призводять до запальних процесів у слизовій оболонці матки з наступними дистрофічними змінами, що перешкоджає імплантації. Сальпінгофорити можуть призводити до порушення овуляції, а якщо вона відбувається, то спайковий процес не дає можливості яйцеклітині потрапити в трубу. Також безплідність може бути зумовлена станом слизової оболонки матки, коли внаслідок перенесених запальних процесів, повторних вишкрібів стінок порожнини матки, дії припікаючих хімічних речовин ендометрій зазнає дистрофічних змін, що перешкоджає процесу імплантації і призводить до маткової форми аменореї [24].

Д.О. Филиппок підкреслює, що трубну безплідність нерідко виявляють у сполученні з ендокринними порушеннями, ендометріозом, доброякісними пухлинами матки та яєчників. Причинами анатомічних порушень можуть бути: запальні захворювання (інфекції, що передаються статевим шляхом, перитоніт, апендицит), перенесені оперативні втручання на внутрішніх статевих органах, у тому числі аборти, післяпологові ускладнення, ендометріоз тощо [23]. Внутрішньоматкові синехії (зрощення) утворюються після травматичних вишкрібів під час абортів, маткових кровотеч, порушень відділення посліду. Безсудинні тяжі деформують порожнину матки, що клінічно проявляється як синдром Ашермана – аменорея або гіпоменорея у поєднанні з овуляторною безплідністю [33].

Аборти як одна з причин безплідності завдають непоправної шкоди здоров'ю жінки і репродуктивному здоров'ю обох членів подружжя. Вимушене втручання у гормональний стан жінки у разі переривання вагітності є надзвичайним стресом для гормональної та нервової систем організму й може стати причиною невиношування вагітності (мимовільні викидні та передчасні пологи), а також безплідності, особливо, якщо переривається перша вагітність. Запальні ускладнення, які можуть виникнути відразу після абортів або мати прихований хронічний перебіг, часто спричиняють доброякісні і злоякісні пухлини репродуктивних органів у майбутньому. Хірургічне втручання під час абортів супроводжується травмою тканин шийки та тіла матки, якої можна запобігти, якщо попередити аборт і народити дитину або використовувати методи профілактики виникнення небажаної вагітності. На жаль, після абортів можуть виникати віддалені у часі ускладнення, перебіг яких тривалий і несподіваний, з серйозними наслідками та лікування яких може бути довготривалим, недостатньо ефективним і дорогим. Навіть короточасні ускладнення після абортів негативно впливають на сексуальні відносини, а такі ускладнення, як невиношування та безплідність, стають причиною соціального напруження у сім'ї та розлучень.

За даними центру Планування сім'ї ДУ ШПАГ НАМН України, у жінок з вторинною безплідністю та штучним перериванням вагітності в анамнезі як етіологічний чинник переважали хронічні сальпінгоофорити – 93,5%, спайковий процес органів малого таза – 62,5% і генітальний ендометріоз – 37,5%, які зумовлюють основну причину безплідності. І.Б. Вовк було встановлено, що відносна кількість вагітностей у жінок зі штучним абортom в анамнезі становила 2,8 на одну жінку, а відносна кількість пологів – лише 0,78 [4].

За даними Г.О. Толстанової, запальні захворювання органів малого таза (ЗЗОМТ) займають лідируючу позицію серед гінекологічних захворювань у цілому. Особливу занепокоєність викликає той факт, що в останнє десятиліття частота ЗЗОМТ зросла в 1,5 разу, що вкрай несприятливо позначається на реалізації репродуктивної функції. ЗЗОМТ є однією з провідних причин порушень репродуктивної функції у жінок, оскільки рецидиви і хронізація запального процесу слугують причиною органічних змін в органах репродуктивної системи. Слід зазначити, що дослідження, проведені як вітчизняними, так і зарубіжними дослідниками, встановили, що у пацієнток з безплідністю, асоційованою із ЗЗОМТ, генітальним ендометріозом і міомою матки, відзначається висока частота хронічного запального процесу в ендометрії. Багато авторів свідчать про спектр порушень морфологічної будови ендометрія у безплідних жінок, який включає: гіперплазію ендометрія – до 15%, у 17% – поліпи, у 18% – хронічний ендометрит та його наслідки у формі стромы [22].

М.С. Яроцький вважає, що морфофункціональний стан ендометрія визначає можливість настання вагітності, благополучний її перебіг і успішне завершення. Однією з основних причин зниження фертильності (безплідності і невиплоду вагітності) є недостатня ендометріальна функція, зумовлена як порушеннями функції яєчників, так і змінами структури самого ендометрія, що настають найчастіше у результаті запалення. Відомо, що частота патологічних змін ендометрія при безплідності досягає 88%, при неефективних спробах ЕКО – 77,5% [26].

Г.О. Толстонова зазначає, що порушення функціонального стану ендометрія та його рецептивності у період вікна імплантації вважається одним з основних факторів, в основі якого покладено розлади молекулярних механізмів, що призводять до порушення імплантації, плацентації і загибелі ембріона. Неадекватна рецептивність ендометрія відповідально приблизно за дві третини невдач імплантації, тоді як ембріон – тільки за одну третину. Тому більшість авторів беззаперечно підкреслюють важливість функціонального стану ендометрія для успішної програми допоміжних репродуктивних технологій [22].

Також, за даними Є.А. Кремльової, однією з найбільш складних проблем у подружньої пари з безплідністю залишається проблема забезпечення адекватного процесу імплантації. Зрив процесу імплантації, регуляція якого здійснюється при взаємодії ендокринної та імунних систем і опосередковується цитокінами, пов'язують з наявністю статевих інфекцій, які найчастіше перебігають латентно і супроводжуються мікроекологічними змінами у біотопах репродуктивного тракту. На жаль, елімінація статевої інфекції не завжди приводить до відновлення фертильності, що, можливо, пов'язано із залишковими мікроекологічними змінами у репродуктивній системі. Очевидно, що мікроекологічний стан визначається не тільки станом мікрофлори, а й імунологічними і біохімічними параметрами біотопа, у тому числі і цитокинового статусу, є результатом взаємодії мікробіоти з макроорганізмом [14].

Дослідження А.Є. Дубчак демонструють, що у 67% жінок з безплідністю, асоційованою зі статевою інфекцією, зміни ендометрія були характерними для хронічного ендометриту (ХЕ), а у 33% пацієнток виявлено гіперпластично-дис-

пластичні зміни. У 97% жінок з безплідністю на тлі ЗЗОМТ виявлені патологічні процеси у матці у формі хронічного ендометриту, поліпів, простої і/або вогнищевої гіперплазії базального шару ендометрія. Поліпи ендометрія виявлені у 45% випадків, серед них переважали залозисто-фіброзні поліпи, які становили 86% всіх поліпів. Рідше виявляли фіброзні і залозисті поліпи ендометрія: 11,0% і 3% від усіх поліпів ендометрія відповідно.

Т.Д. Задорожна зазначає, що найбільш часто діагностують поєднання ХЕ з поліпами ендометрія і хронічним ендометритом, що відображає єдиний патофізіологічний механізм розвитку запального процесу у шийці і в порожнині матки. На другому місці за частотою – поєднання ХЕ з поліпами ендометрія і гіперплазією базального шару ендометрія. При цьому в основному спостерігається одночасно кілька патологічних процесів, що відображає складний зв'язок між різними патологічними процесами на тлі хронічного запалення і глибини пошкодження тканини [10].

Згідно з результатами досліджень Д.О. Филиппук, запальні захворювання органів малого таза мають полімікробну етіологію. Основний спектр таких захворювань представлений переважно змішаною мікробно-протозойно-вірусною інфекцією; концепція одного зі збудників втратила своє значення. Переважають збудники, що передаються статевим шляхом, – *Neisseria gonorrhoeae* (25–50%) і *Chlamydia trachomatis* (25–30%). У жінок із запальними захворюваннями органів малого таза також виділяють *Peptococcus*, *Peptostreptococcus*, *Bacteroides*, *Gardnerella vaginalis*, *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus agalactiae*, *Mycoplasma hominis*, *Mycoplasma genitalium*, *Ureaplasma urealyticum*.

Етіологічним фактором найчастіше є мікробна асоціація, яка може бути представлена як абсолютними патогенами з переважно статевим шляхом передачі, так і ендемічними анаеробами і аеробами. Мікробні асоціації сприяють кращій адаптації збудника і паразитуванню, посилюють патогенність кожного збудника, їхню стійкість до дії антибіотиків, що ускладнює лікування захворювання у цілому [23].

Особлива роль серед етіологічних факторів запальних процесів в органах малого таза, особливо у підлітків і жінок молодого віку, належить *Chlamydia trachomatis*. Так, збудник урогенітального хламідіозу *Chlamydia trachomatis*, з одного боку, спричинює запальний процес у самих маткових трубах, що призводить до їхньої оклюзії внаслідок деструкції фіброблі і формування гідросальпінксу, а з іншого – сприяє розвитку запальної реакції навколо труб, що супроводжується зменшенням їхньої рухливості – це перешкоджає нормальному захопленню і просуванню яйцеклітини. Небезпека хламідіозу як причини безплідності полягає у його безсимптомному перебігу у 2/3 безплідних подружніх пар, що свідчить лише про тимчасову рівновагу між *Chlamydia trachomatis* і господарем в умовах, що обмежують, але не перешкоджають розмноженню патогенного внутрішньоклітинного мікроорганізму. За морфологічними характеристиками хламідія нагадує вірус тим, що є повністю внутрішньоклітинною бактерією, а саме – залежить від живильних речовин і енергії клітин господаря та не синтезує АТФ, залишаючись енергетичним паразитом. Збудник гонореї (*Neisseria gonorrhoeae*) спричинює розвиток спайкового процесу і зумовлює формування спайок у малому тазі.

Вплив мікоплазмової і уреоплазмової інфекції на прохідність маткових труб пов'язаний із їхньою здатністю адсорбуватися на сперматозоїдах і досягати з їхньою допомогою верхніх відділів репродуктивного тракту жінок. Прикріплені до клітин миготливого епітелію маткових труб, ці мікроорганізми проявляють токсичний вплив і зумовлюють звуження або повну облітерацію труб, внаслідок чого значно порушується просування яйцеклітини у порожнину матки і виникають передумови до розвитку позаматкової вагітності.

Крім того, адсорбуючись на сперматозоїдах, мікоплазми та уреоплазми зменшують їхню рухливість і пригнічують їхню здатність до penetрації у яйцеклітину.

За результатами досліджень Д.О. Филиппок встановлено, що гонококи, трихомонади і деякі інші збудники сексуально-трансмісивних захворювань здатні уражувати неущожденний епітелій маткових труб і ендометрія, тим самим готуючи умови для інвазії менш вірулентних анаеробів. Суперінфекція анаеробами відбувається у більш пізні терміни захворювання, тобто посилюється роль вторинного інфікування аутоінфекцією, особливо за наявності бактеріальної інфекції піхви. Транслокації аутоінфекції сприяють сперматозоїди і трихомонади завдяки їхнім адгезивним властивостям і високій рухливості, наявності різних протезних активностей. Так, трихомонади мають «клітинний роз'єднувальний фактор», за допомогою якого паразит проникає у міжклітинний простір і, розм'якшуючи тканину, сприяє проникненню туди бактерій і формуванню вогнища запалення. Активність «клітинного роз'єднувального фактора» втрачається при рН нижче 4,5 і знижується за наявності 17 β -естрадіолу, тому підвищення вагінального рН і гіпоестрогенія при трихомоніазі можуть стати критичними у патогенезі запального захворювання [23].

Зросла роль мікст-інфекції, тобто бактеріально-вірусної – поєднання мікоплазмозової, уреоплазмозової інфекції з вірусом простого герпесу 1-го і 2-го типів, цитомегаловірусом, вірусом Епштейна–Барр та вірусом папіломи людини. Також виділяють запальні захворювання органів малого таза, асоційовані з ВІЛ. Більшість авторів відзначають, що під час формування хронічного запального процесу у більшості хворих мікробний фактор у виникненні загострення вже не відіграє суттєвої ролі. Під впливом специфічних чинників розвивається картина, що відтворює більшою чи меншою мірою початковий патологічний процес. Часто індуктором процесів загострення виступає герпетична інфекція.

Д.О. Филиппок підкреслює, що близько 33% випадків хронічних запальних процесів у пацієнток із трубно-перитонеальною безплідністю мають хламідійну природу, тоді як при хронічному запаленні в ендометрії переважають представники умовно-патогенної мікрофлори – міко- й уреоплазми, стрепто- та ентерококи, ентеро- і коринебактерії та їхні поєднання. При цьому, як зазначає автор, перитонеальна безплідність характеризується наявністю морфологічних змін стінок маткових труб. У тому числі найбільш діагностичне значення мають:

- чергування ділянок склерозу з вогнищами дифузійної лімфогістіоцитарної інфільтрації,
- роз'єднання ходу м'язових волокон,
- редукція капілярів і варикозне розширення венул у поєднанні з васкулітом і артеріосклерозом інших судин, дистрофією нервових волокон, діороскарцією просвіту труби за рахунок утворення мікрокіст і дивертикулів з їхнім звапнінням в ендосальпінксі.

Крім того, у жінок з трубно-перитонеальною безплідністю, крім порушення прохідності маткових труб і наявності спайкового процесу у малому тазі, певну роль у розвитку інфертильності відіграють зниження гормональної функції яєчників і оваріального резерву, а також порушення рецепторності ендометрія внаслідок формування у таких пацієнток ХЕ [23].

Хронічний ендометрит – клініко-морфологічний синдром, за якого у результаті персистуючого пошкодження ендометрія інфекційним агентом виникають множинні вторинні морфофункціональні зміни, що порушують циклічну трансформацію і рецептивність слизової оболонки тіла матки. Деякі автори зазначають, що частка хворих з клінічними проявами хронічного ендометриту не перевищує 3,3%, проте частота захворювання залежить від характеру нозологічної патології: так, хронічний ендометрит виявляють у 68% пацієнток з трубно-перитонеальною безплідністю.

Г.О. Толстанова інформує, що 97,6% всіх випадків хронічного ендометриту припадає на віковий інтервал від 26 до 35 років, який є найбільш важливим в реалізації репродуктивної функції [22].

За даними Н.В. Авраменко, частота ХЕ у жінок із безплідністю коливається від 12,3 до 60,4%, будучи єдиною причиною безплідності у 18,8% випадків. Крім того, у 47,3% випадків безплідності, асоційованої з ХЕ, виявляють і трубно-перитонеальний її фактор [1].

За даними В.І. Краснополського, спектр генітальної інфекції, виявленої під час ПЛР-діагностики виділень з каналу шийки матки і порожнини матки у пацієнток з ХЕ, включає:

- хламідіоз – у 14,9%,
- генітальний герпес – у 33,6%,
- уреоплазмоз – у 37,8%,
- мікоплазмоз – у 11,6%,
- цитомегаловірусну інфекцію (ЦМВ) – у 18,9% хворих.

З огляду на сучасні особливості перебігу ХЕ з переважанням стертих форм захворювання, останнім часом все частіше основною клінічною ознакою ХЕ вважають порушення репродуктивної функції у формі безплідності, включаючи не ефективність екстракорпорального запліднення (ЕКЗ) [13].

Також одним із факторів ризику виникнення порушень репродуктивної функції та у подальшому безплідності, як зазначає Н.П. Дзісь, є ектопічна вагітність, частота якої за статистичними даними за останні роки невпинно зростає у всьому світі і яка є також наслідком запальних змін маткових труб [9].

Але разом з тим частіше з'являються публікації про виникнення позаматкової вагітності у незмінених запальним процесом маткових трубах. У таких випадках однією з причин може бути гормонозалежний процес регуляції скорочень маткових труб. Більшість факторів ризику виникнення ектопічної вагітності, що визнані ВООЗ, такі, як запальні процеси, аборти, операції на придатках матки, застосування внутрішньоматкових контрацептивів, супроводжуються також і змінами гормонального статусу, а отже, і перистальтики маткових труб.

Хронічні ЗПСШ у юних жінок в умовах сьогодення, на думку О.В. Ромащенко, Л.Ф. Яковенко, Н.О. Мироненко, заслуговують на особливу увагу не лише з причини їхньої зростаючої частоти, а в першу чергу, через спектр порушень репродуктивної функції. Унаслідок перенесеного одного або декількох епізодів загострення сальпінгіту частота виникнення позаматкової вагітності у декілька разів вища у юних жінок порівняно з пацієнтками репродуктивного віку з аналогічною патологією. Частота виникнення безплідності як результат перенесеного епізоду гострого сальпінгіту становить 6,0–60,0% і залежить від виду інфекції, що спричинює запальний процес, віку пацієнтки (ступінь ризику репродуктивних порушень серед юних жінок вищий у декілька разів). Смертність при гострому сальпінгіті становить 0,29 на 100 000 жінок у віці від 15 до 40 років [20].

Багаторічний клінічний досвід американських колег свідчить, що безплідність як результат одноразового епізоду захворювання статевих органів виникає в 11,4% випадків, після двох – у 23,1%, а після численних випадків – у 54,3% [35].

І.І. Горпинченко підкреслює, що у 40% випадків безплідний шлюб зумовлений чоловічою безплідністю. Чоловічий фактор вважається причиною безплідного шлюбу у тому випадку, якщо жінка здорова, а чоловік має порушення в утворенні чи дозріванні сперматозоїдів, запліднювальній здатності сперми, сексуальної чи еякуляторної функції [7].

На думку С.В. Хміль, причиною чоловічої безплідності може бути порушення сперматогенезу як наслідку перенесеного запального процесу, травм, інфекційних захворювань у дитинстві (особливо епідемічного паротиту), уrogenітальних інфекцій у формі орхіту та епідидиміту (гонорея), наявності

крипторхізму, варикоцеле, а також інтоксикації алкоголем, хімічними агентами. Велике значення у розвитку безплідності у чоловіків мають вірус простого герпесу та хламідійна інфекція, за якої сперма може переносити інфекцію у жіночі статеві органи [24].

М.В. Поворознюк також визначає, що вагомим фактором чоловічої безплідності є інфекційно-запальні захворювання статевих органів. Частота цієї патології серед причин безплідності у чоловіків у різних регіонах значно відрізняється і становить, за даними окремих досліджень, від 1,6% до 60% випадків. Вплив уrogenітальних інфекцій на розвиток безплідності у чоловіків залежить від поширеності цієї патології та доступності медичної допомоги [17].

На думку деяких фахівців, у західних країнах інфекційно-запальні захворювання відіграють незначну роль у виникненні чоловічої безплідності. А у країнах Африки це найбільш поширена причина безплідності у чоловіків [31].

Водночас, за даними італійських вчених, інфекції уrogenітального тракту є причиною безплідності у чоловіків у 15% випадків [29]. Бельгійські дослідники відзначають, що «фахівці, які займаються лікуванням субфертильних чоловіків, зазвичай виявляють інфекційне ураження додаткових статевих залоз». Тобто, інфекційний фактор може бути поширеною або основною причиною чоловічої безплідності і в західноєвропейських країнах. У Росії інфекційна уrogenітальна патологія є найбільш значущою причиною порушень чоловічої репродуктивної функції; її виявляють значно частіше, ніж на Заході [17].

Інфекції уrogenітального тракту у чоловіків належать до числа потенційно курабельних захворювань при чоловічій безплідності. Незважаючи на те що запальні захворювання чоловічих статевих органів відіграють провідну роль у генезі безплідності у чоловіків, механізм виникнення патологічних змін репродуктивної функції до кінця не з'ясований. Не зовсім зрозуміле питання щодо ролі представників епідермальних стафілококів у розвитку безплідності. Щодо питання ступеня уразливості чоловічих статевих клітин мікроорганізмами, то тут дані суперечливі. Механізм тропної дії на яєчка вірусу епідемічного паротиту не з'ясований. Аналогічна картина спостерігається при хворобі Рейтера і амікробному уретриті.

Відповідно до рекомендацій ВООЗ, розрізняють уретрит, простатит, орхіт та епідидиміт. Усі вони об'єднані загальним поняттям – інфекції додаткових чоловічих статевих залоз. Однак не існує прямих даних, що підтверджують негативний вплив інфекцій на якість еякуляту і фертильність чоловіків.

У дослідженнях В.П. Стусь встановлено, що найбільш частими збудниками інфекцій, які передаються статевим шляхом і спричиняють уретрит, є *Chlamydia Trachomatis*, *Ureaplasma urealyticum* і *Neisseria gonorrhoea*. Вплив уретриту на якість еякуляту і фертильність не доведений, позаяк останній контактується матеріалом з ураженого сечівника [7].

На сьогодні встановлено, що найбільш частою причиною репродуктивних порушень у чоловіків в Україні є інфекційно-запальні захворювання статевих органів і, передусім, хронічний простатит. За даними дослідження М.В. Поворознюк, інфекційно-запальна патологія уrogenітальної системи як окремий, самостійно діючий фактор, призводить до зниження фертильності у третини (35,5%) осіб із безплідністю у парі. У 26,4% пацієнтів причиною порушень генеративної функції є хронічний простатит, у 5,0% – поєднання хронічного простатиту з хронічним везикулітом або хронічним епідидимітом, у 4,1% – тільки хронічний епідидиміт.

У 12,3% пацієнтів із безплідністю у шлюбі причиною зниження репродуктивної здатності є одночасно як інфекційно-запальні, так і незапальні ураження статевих органів, і здебільшого варикоцеле. Той факт, що проведення протизапальної терапії у цих осіб у більшості випадків суттєво покращує або повністю нормалізує показники спермограми, свідчить про не-

гативний вплив на стан чоловічої фертильності передусім саме запальних захворювань сечостатевої системи. У 16,2% пацієнтів з патоспермією, не зумовленою запальними ураженнями статевих органів, і у 12,7% осіб з нормозоспермією спостерігається безсимптомне інфікування органів уrogenітальної системи внутрішньоклітинними і бактеріальними патогенами [16].

Останнім часом з'являється все більше даних, що підтверджують участь хламідій, мікоплазм, уреоплазм у розвитку хронічного простатиту і порушень чоловічої репродуктивної функції. В.О. Божедомовим було вивчено етіологічні чинники хронічного запалення передміхурової залози у 283 безплідних чоловіків. Переважаючими патогенами були визнані типові грамнегативні мікроорганізми, перш за все кишкова паличка. Однак у секреті простати виявляли внутрішньоклітинні патогени, такі, як хламідії і мікоплазми, що може свідчити про їхній можливий вплив на розвиток хронічного запалення [3].

Також найбільш частими причинами вторинної безплідності у чоловіків, як демонструють дослідження І.І. Горпинченка, є: хронічний неспецифічний простатит, що перебігає як самостійно (40,6%), так і у поєднанні з іншими захворюваннями статевих органів (35,3%); епідидиміт (10,5%); варикоцеле (8,3–10,1%). Зв'язок чоловічої безплідності з епідидимітом і простатитом на сьогодні вже встановлений. При хронічному неспецифічному простатиті відбувається порушення функції статевих органів – розлад фаз копулятивного циклу і генеративної функції.

Ускладнення хронічного простатиту епідидимітом і орхітом при двосторонньому процесі часто призводить до безплідності. Причиною останнього є або обтурація сім'явивідних проток, або порушення сперматогенезу і дозрівання сперматозоїдів у придатку яєчка. У кожному конкретному випадку причина безплідності може бути встановлена під час мікроскопічного дослідження еякуляту. Крім того, запальний процес у придатку яєчка і яєчках зазвичай несприятливо відбивається на продукції останніми андрогенів. Зниження рівня андрогенної насиченості організму погіршує трофіку передміхурової залози і сприяє посиленню запалення в ній. Відсутність запліднення спостерігається у 18,2% хворих на хронічний інфекційний простатит, у 72,2% хворих на простатоз і у 29,1% хворих із рідкісними формами простатиту [7].

С.В. Садіковим було встановлено кореляцію хронічного простатиту з розвитком чоловічої безплідності [21].

На думку І.І. Горпинченка, хронічний простатит посідає провідне місце у патогенезі безплідності, тому що у патогенезі олігоспермії важливу роль відіграють імунологічні механізми, зумовлені фіксацією на сперматозоїдах IgG, IgA, IgM, пригніченням Т-супресорних лімфоцитів у секреті передміхурової залози і активізацією В-лімфоцитів і Т-хелперів. Як за безплідності, так і за нормальною репродуктивною функцією у хворих з хронічним простатитом низька екскреція глюкокортикоїдних гормонів супроводжує пригнічений стан Т-системи імунітету і наростання вираженості аутоімунних реакцій. Динаміка зниження загальної глюкокортикоїдної активності спостерігається паралельно ступеню пригнічення функціонального стану Т-системи імунітету. За наявності безплідності, що зумовлена хронічним простатитом, утворюються антиспермальні антитіла, які діляться на спермаглютинуючі, спермимобілізуєчі і спермцитотоксичні. Вони належать до імуноглобулінів класу G, M і A. При титрі антитіл 1:64 у сироватці крові у спермі може спостерігатися спермаглютинація. Зміна рівнів IgA і IgG знижує ймовірність запліднення.

Узагалі, при простатиті розвиваються три форми безплідності:

- 1) екскреторно-токсична;
- 2) екскреторно-обтураційна;

3) поєднана, за якої настає стійка олігозооспермія з наявністю дискінезису, зі зміною структури і пенетраційної здатності сперматозоїдів [7].

Також патогенез чоловічої безплідності при простатиті В.О. Божедомов пояснює залученням у запальний процес сім'яних пухирців, бульбоуретральних і уретральних залоз. До можливих механізмів зниження чоловічої фертильності належать розвиток стриктур сечівника і еякуляторних порушень, підвищення продукції активних радикалів кисню поліморфно-ядерними лейкоцитами сперми, порушення секреторної функції простати, стимуляція продукції антиспермальних антитіл, а також вплив патогенних мікроорганізмів [3].

Хронічний запальний процес створює умови для виникнення олігозооспермії. А тривалий перебіг запального процесу у передміхуровій залозі, у першу чергу, відбивається на статевій і репродуктивній функціях. Механізм розладів статевої функції у результаті перенесеного нелікованого простатиту вивчений недостатньо. Копулятивна функція страждає також при склерозі передміхурової залози [7].

На думку експертів Європейської асоціації урологів, хронічний простатит є одним з найважливіших факторів ризику порушення чоловічої фертильності. Мета-аналіз 12 досліджень W. Fu та співавторів підтвердив, що запальні зміни передміхурової залози негативно позначаються на показниках спермограми у пацієнтів з хронічним простатитом [28].

За даними дослідження І.І. Горпинченка, В.П. Стусь, Д.І. Малишкіна, у 10–20% випадків безплідність була зумовлена інфекційними захворюваннями уrogenітального тракту, а внутрішньоклітинні мікроорганізми (мікоплазми, хламідії, уреаплазми) можуть впливати на сперматозоїди, порушуючи їхню функцію і призводячи до апоптозу [7].

В.О. Божедомов вважає, що зниження фертильності чоловіків зумовлено недостатньою кількістю сперматозоїдів і/або їхньою поганою якістю. Скорочення вимог до кількісних показників спермограми в останній, 5-й, редакції керівництва ВООЗ з дослідження сперми відображає, у тому числі, визнання провідної ролі функціональних порушень сперматозоїдів при безплідності. В останні роки у якості лабораторного критерію нормальної репродуктивної функції чоловіка стали застосовувати оцінку структурних порушень хроматину сперматозоїдів: його адекватної упаковки і наявності розривів (фрагментації) ДНК. Будь-які аномалії у структурі хроматину і цілості ДНК можуть призвести до порушення запліднення і розвитку зародка. Існують кілька різних рівнів аномалій хроматину сперматозоїдів:

- 1) порушення фізичної цілості молекули ДНК у формі розриву одного або обох полінуклеотидних ланцюгів (фрагментація);
- 2) дефекти ядерних білків, що перешкоджають заміні гістонів на протаміни і подальшому ущільненню ДНК;
- 3) порушення просторової третинної структури хроматину [2].

Після завершення упаковки хроматину на завершальних стадіях сперматогенезу велика частина ДНК сперматозоїдів людини асоційована з протамінами, тільки 5–15% залишаються пов'язаними з гістонами. В.О. Божедомов припускає, що ці ділянки після запліднення першими стають місцями транскрипції і потрібні для активації усього чоловічого геному. Але через те, що ці ділянки ДНК залишаються незахищеними протамінами, вони особливо чутливі до дії пошкоджувальних факторів. В.О. Божедомовим виявлено взаємозв'язок пошкоджень у ДНК і апоптотичних маркерів з активними формами кисню (АФК) і окиснювальним стресом (ОС): від 30 до 80% чоловіків субфертильні у результаті шкідливої дії ОС на сперматозоїди.

Факторами, що призводять до пошкодження ДНК у результаті ОС, вважають:

- дефіцит антиоксидантів у продуктах харчування;
- надмірне споживання алкоголю;
- паління;
- пестициди (типу ліндану, метоксихлор), гербіциди;

- діоксид сірки, дизельні мікрочастинки;
- випромінювання мобільного телефону;
- деякі лікарські препарати (циклофосфамід, ацетилсаліцилова кислота, парацетамол);
- простатит (бактеріальний, абактеріальний);
- хламідії, мікоплазми, уреаплазми;
- патогенні віруси:
- вірус простого герпесу,
- ВІЛ,
- гепатити В і С;
- хронічні інфекції (туберкульоз, малярія, хвороба Чагаса) тощо [2].

За даними І.І. Горпинченка, під час мікроскопії сперми на люмінесцентному мікроскопі при непошкодженій ДНК клітини флюоресціюють зеленим кольором, а з пошкодженою ДНК (поломка нитки ДНК) – червоним кольором.

Відсоток денатурованих ДНС становить:

- при екскреторно-токсичній безплідності і зі збільшенням концентрації естрогенів – 50,7%,
- при секреторній безплідності – 58,7%,
- при одночасній – 49,5%,
- при відносній – 60,6%,
- при споживанні алкоголю – 55,7%,
- у ліквідаторів ЧАЕС – 68,5%.

Тому І.І. Горпинченком було введено поняття «ефективний спермальний рахунок» (ЕСР). Це зіставлення відсотка зелених клітин (з нормальною ниткою ДНК) і концентрації спермій в 1 мл сперми. У здорових чоловіків ЕСР становить вище 50 млн/мл [6].

Отже, сьогодні оцінювання структурних порушень сперматозоїдів має самостійне діагностичне і прогностичне значення для пацієнток з чоловічим фактором безплідності, у тому числі визначення, елімінація та лікування генотоксичних факторів.

Фертильність і безплідність при хронічному простатиті розрізняються наступним комплексом чинників, серед яких відзначають:

- тривалість анамнезу хронічного простатиту,
- частоту рецидивів,
- наявність конкрементів у простаті,
- порушення дренажної функції сім'яних пухирців,
- фагоцитарну активність лейкоцитів й інші ознаки.

Концентрація спермальних лейкоцитів і вираженість клінічних симптомів у пацієнтів не є незалежними факторами ризику розвитку безплідності. У дослідженні японських вчених (А. Hamada, А. Agarwal) було встановлено, що лейкоцитоспермія низького рівня (0,2–1,0 млн/мл) може негативно впливати на чоловічу фертильність. Антибактеріальна терапія доксицикліном протягом трьох тижнів підвищує шанси на природне зачаття [30].

Порушення фертильності як наслідок інфекційно-запального процесу уrogenітального тракту, як зазначає В.О. Божедомов, також прямо пов'язане з окиснювальним стресом, який пошкоджує мембрану сперматозоїдів, знижує їхню рухливість і здатність до запліднення [3].

Донедавна вважали, що наявність *Ureaplasma urealyticum* і чоловіча фертильність не пов'язані. Однак результати досліджень М. Reichart, І. Kahane, В. Bartoov, у яких оцінювали вплив *Ureaplasma urealyticum* на генетичний матеріал сперматозоїдів, продемонстрували, що, незважаючи на збереження показників фертильності сперми, інфікування *Ureaplasma urealyticum* призводить до пошкодження ДНК сперматозоїдів з подальшим негативним впливом на ембріогенез. Лікування пацієнтів, інфікованих *Ureaplasma urealyticum*, доксицикліном дозволило відновити параметри, що відображають нормальну структуру генетичного матеріалу сперматозоїдів [32].

Слід зазначити, що сьогодні існує великий арсенал лікувальних засобів для боротьби з патогенами, які спричиняють інфекційно-запальні захворювання чоловічої статеві сфери, а в подальшому – і безплідність у подружній парі. У цілому лікування хронічного простатиту – це комплекс терапевтичних заходів, що проводять з метою усунення запалення у передміхуровій залозі. Етіологічне лікування хронічного простатиту спрямоване на боротьбу з інфекційними збудниками запального процесу у передміхуровій залозі. Міжнародні рекомендації найбільш ефективними засобами називають фторхінолони, макроліди, тетрацикліни, триметоприм. Ці препарати мають широкий спектр антимікробної дії і здатність накопичуватися у передміхуровій залозі у високих концентраціях. Препаратами вибору у разі їхньої неефективності і/або виявленні так званої атипової флори можуть бути ліпофільні тетрацикліни, зокрема доксицикліну моногідрат, і макроліди, серед яких найбільш високою активністю щодо атипової флори володіє джозаміцин. Пацієнтам з хронічним простатитом, асоційованим з атиповими мікроорганізмами, доцільно проводити емпіричне антибактеріальне лікування джозаміцином і доксицикліном моногідратом [7].

Отже, чоловічий фактор у безплідному шлюбі відіграє дуже важливу роль. Визначення частоти і найбільш поширених і значущих чинників безплідності чоловіків у шлюбі необхідно для розроблення медико-соціальних заходів з метою його запобігання та подолання.

Адже, як відомо, найбільш доведеним механізмом розвитку безплідності у парі, яка пов'язана з урогенітальними інфекціями у чоловіка, вважають передачу їх партнерці з подальшим виникненням у неї запального процесу органів малого таза і розвитком непрохідності маткових труб. Тому чоловіки з інфекційно-запальними захворюваннями статевих органів не тільки самі страждають на безплідність, а й призводять до розвитку його у дружин. Інфекційні ураження сечостатевої системи у чоловіка зумовлюють також ризик для здоров'я і життя майбутньої дитини. У разі запліднення інфікованою спермою можливе інфікування ембріона, виникнення внутрішньо-утробної інфекції і вад розвитку у плода, мимовільних викиднів. При цьому значна кількість чоловіків не знають про наявність у них статевих інфекцій і своєчасно не лікуються.

З урахуванням наведеного вище, очевидно, що інфекційні ураження урогенітальної системи у чоловіків не тільки найпоширеніша, а й дуже небезпечна причина порушень чоловічої фертильності.

У разі оцінювання стану репродуктивного здоров'я чоловіків із безплідністю у шлюбі передусім слід проводити ретельне виявлення інфекційно-запальної патології статевих органів. Вважаємо за доцільне рекомендувати всім пацієнтам із безплідним шлюбом проведення мікроскопії уретрального зскрібка та, бажано, секрету передміхурової залози, бактеріологічного дослідження еякуляту, а також діагностики внутрішньоклітинних інфекцій, механізм передачі яких пов'язаний зі статевим шляхом.

При встановленні у чоловіка діагнозу інфекційно-запального захворювання або у разі виявлення патогенів, що можуть його спричинювати, необхідно високопрофесійне лікування, яке враховує також результати обстеження дружини (статевої партнерки) [16].

Урогенітальні інфекції також становлять особливу небезпеку, позаяк вони можуть перебігати безсимптомно, але дуже часто зумовлюють великий відсоток ускладнень подальшої запланованої вагітності:

- гестоз,
- загрозу переривання вагітності,
- заворування вагітності,
- мимовільні викидні,
- багатоводдя,

- пієлонефрит вагітних,
- плацентарну недостатність,
- передчасне відшарування плаценти,
- передчасні пологи,
- внутрішньоутробне ураження плода і новонародженого.

М.В. Макаренко зауважує, що при ураженні ендометрія збудники інфекції порушують процес плацентації і розвитку посліду, що спричинює виникнення вторинної плацентарної недостатності. Вони можуть уражувати плаценту (плацентит) і оболонки (хоріоамніоніт), призводити до утворення патогенних імунних комплексів, що істотно порушує функцію посліду як органу, який забезпечує плоду адекватне харчування і дихання. Це у свою чергу призводить до затримки розвитку і гіпотрофії плода і до передчасного розвитку пологової діяльності [15].

В.В. Подольський зазначає, що наявність запального процесу на тлі інфекційних факторів урогенітального тракту у жінок, особливо у разі частих загострень захворювання, зниження імунного гомеостазу та відсутності адекватного лікування, може спричинити різноманітні ускладнення під час наступної вагітності та протягом періоду її виношування. Легка, мало- чи безсимптомна інфекція у вагітної може призвести до тяжких ушкоджень плода. Феномен інфікування значною мірою зумовлений тропізмом збудників до ембріональних тканин, а також тим, що клітини плода і плаценти з їхнім високим рівнем метаболізму є ідеальним середовищем для їхнього поширення. Характер та ступінь інфекційних ушкоджень залежать від вірулентності мікроорганізму, особливостей перебігу інфекційного процесу у матері та стану імунної системи вагітної. За останні роки підвищилась частота перинатальної патології та захворюваності жінок, спричинена дією інфекційних факторів до настання вагітності [18].

Під час дослідження акушерського анамнезу В.В. Подольським було з'ясовано, що у жінок із хронічними запальними захворюваннями статевих органів протягом 3 років після лікування вагітність закінчилась нормальними пологами у 34,5% пацієнток. Під час проведення аналізу перебігу вагітності та пологів у жінок, які народили після лікування урогенітальних інфекцій, В.В. Подольським було встановлено, що найчастіше спостерігалися такі ускладнення вагітності, як:

- загроза переривання вагітності – 13,5%,
- загроза передчасних пологів – 9,3%,
- передчасні пологи – 5,1%,
- передчасне вилиття навколоплідних вод – 27,1%,
- слабкість пологової діяльності – 3,3%,
- дистрес плода та асфіксія новонароджених – 33,0%,
- інфікування плода – 26,2%,
- плацентарна дисфункція – 28,8%,
- передчасне відшарування нормально розташованої плаценти – 4,2%.

Як зазначає В.В. Подольський, висока частота передчасного вилиття навколоплідних вод вірогідно пов'язана з інфікуванням на тлі перенесених урогенітальних інфекцій в анамнезі у жінок і спричинена загостренням інфекційного процесу у статевих органах під час вагітності.

У жінок із запальними захворюваннями органів малого таза в анамнезі, які народили після лікування, діагностували порушення репродуктивного здоров'я під час вагітності та пологів, що проявлялися невиношуванням вагітності – 28,0% та порушенням стану плода і новонародженого – 33,0%. Частота виникнення дистресу плода та асфіксії новонароджених свідчить про погіршення стану здоров'я жінок даного контингенту протягом вагітності і про неадекватність або відсутність прегравідарної підготовки жінок з урогенітальними інфекціями [18].

Ураховуючи те, що у багатьох випадках причиною безплідності є захворювання обох – як чоловіка, так і жінки, виникає так звана комбінована безплідність, за якої необхідно проводити комплексне обстеження подружньої пари гінекологом

та андрологом. У деяких випадках потрібні консультації терапевта, ендокринолога, уролога та сексопатолога. Відзначено випадки, коли причиною безплідності у хворих є не одне захворювання, а сукупність декількох. Також безплідність може спостерігатись і серед здорових та добре сумісних пар [7].

ВИСНОВКИ

Отже, узагальнюючи наведене вище, можна стверджувати, що більш поглиблене розуміння проблематики репродуктивного здоров'я у подружній парі, яка має в анамнезі перенесені

урогенітальні інфекції, а саме – проблеми безплідності, причиною якої є захворювання, що передаються статевим шляхом, дозволить знизити захворюваність жінок і чоловіків репродуктивного віку, а також підвищити якість їхнього життя, розумно підходити до планування і ведення подальшої вагітності.

Беручи до уваги велику медико-соціальну значущість проблеми інфекційно-запальних захворювань статевих органів, необхідним є розроблення всебічних дієвих заходів, спрямованих на попередження цієї патології, якомога раннє її виявлення та адекватне лікування.

Сведения об авторе

Кротик Елена Игоревна – Национальная медицинская академия последипломного образования имени П.Л. Шупика МЗ Украины, 04112, г. Киев, ул. Дорогожицкая, 9; тел.: (067) 721-96-19. E-mail: krotik.elena@gmail.com

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Авраменко Н.В. Воспалительные заболевания органов малого таза у женщин как ведущий фактор формирования тубо-перитонеального бесплодия // Запорожский медицинский журнал. – 2014. – № 4. – С. 63–68.
2. Божедомов В.А., Липатова Н.А., Спориш Е.А. и др. Роль структурных нарушений хроматина и ДНК сперматозоидов в развитии бесплодия // Андрология и генитальная хирургия. – 2012. – № 3. – С. 83–91.
3. Божедомов В.А., Семенов А.В., Кобышев А.В. и др. Репродуктивная функция мужчин при хроническом простатите: клинико-анамнестические и микробиологические аспекты // Урология. – 2015. – № 1. – С. 70–78.
4. Вовк І.Б. Аборт – предиктор нарушений репродуктивного здоровья женщины // Здоров'я України. – 2014. – № 1. – С. 44–47.
5. Глобальная стратегия сектора здравоохранения по инфекциям, передаваемым половым путем, на 2016–2020 гг.: на пути к ликвидации ИППП. Женева: ВОЗ, 2016. 60 с. [Global health sector strategy on sexually transmitted infections 2016–2021: Towards ending STIs. Geneva: WHO, 2016. 60 p. (In Russ.)].
6. Горпинченко І.І., Гурженко Ю.М., Імшинецька Л.П. Надання медичної допомоги хворим з чоловічим фактором безпліддя подружньої пари // Здоров'я чоловіки. – 2014. – № 4 (51). – С. 137–149.
7. Горпинченко І.І., Стусь В.П., Малышкин Д.И. и др. Мужское бесплодие: этиология, патогенез, классификация, диагностика и методы лечения: монография. – Днепр, 2016. – 344 с.
8. Державна служба статистики України. За редакцією І.Е. Вернера. – К., 2018. – 241 с.
9. Дзісь Н.П. До питання порушення репродуктивної функції у жінок із гінекологічною патологією запального та незапального генезу // Biomedical and biosocial anthropology. – 2014. – № 23. – С. 239–243.
10. Дубчак А.Є., Задорожна Т.Д., Мілевський О.В., Довгань О.І. Морфологічні та імуногістохімічні особливості ендометрія в період «вікна імплантації» у жінок з безпліддям на тлі хронічних запальних захворювань внутрішніх статевих органів // Здоров'я жінки. – 2015. – № 6 (102). – С. 178–181.
11. Калинина С.Н., Фесенко В.Н., Кореньков Д.Г., Волкова М.В. Диагностика и лечение репродуктивных нарушений у мужчин после перенесенных заболеваний, передаваемых половым путем // Андрология и генитальная хирургия. – 2017. – № 1. – С. 87–98.
12. Корниенко А.М., Романюк М.Г., Гурженко Ю.Н., Мельников С.Н., Щербак М.А. Эффективность препарата Ципролет А при лечении неспецифических воспалительных заболеваний уrogenитальной сферы у супружеских пар // Сексология и андрология. – 2014. – № 3 (50). – С. 94–98.
13. Краснополский В.И. Влияние инфекций на репродуктивную систему женщин // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2004. – № 5. – С. 26–29.
14. Кремлева Е.А., Константинова О.Д., Черкасов С.В. Микроэкологическое состояние вагинального биотопа пациенток, оплодотворенных по фертильности в программе ЭКО // Медицинский альманах. – 2010. – № 4 (13). – С. 95–97.
15. Макаренко М.В., Говсеев Д.А., Поповский А.С. Роль уrogenитальной инфекции в прегравидарной подготовке женщин фертильного возраста // Здоров'я жінки. – 2015. – № 1 (97). – С. 118–121.
16. Поворознюк М.В. Причины нарушений репродуктивного здоровья у мужчин с безпліддям у шлюбі // Здоров'я чоловіки. – 2015. – № 2 (53). – С. 162–165.
17. Поворознюк М.В. Частота нарушений фертильности у мужчин с безпліддям у шлюбі і роль інфекційно-запальних захворювань сечостатевої системи в їхньому виникненні // Здоров'я чоловіки. – 2014. – № 1 (48). – С. 122–127.
18. Подольський В.В., Дронова В.Л., Теслик Р.С., Подольський В.В. Клініко-епідеміологічні та соціологічні дослідження для з'ясування порушень репродуктивного здоров'я та перинатальної патології у жінок при хронічних запальних захворюваннях статевих органів // Здоров'я жінки. – 2012. – № 3 (69). – С. 177–181.
19. Рингач Н.О. Покращення репродуктивного здоров'я населення як напрям поліпшення умов реалізації дітородної активності // Medix anti-aging. – 2010. – № 3. – С. 46–50.
20. Ромашенко О.В., Яковенко Л.Ф., Мироненко Н.О. Запальні захворювання органів малого таза у сексуально активних дівчат-підлітків як причина порушення репродуктивної функції у жінок фертильного віку // Здоров'я жінки. – 2015. – № 6 (102). – С. 167–171.
21. Садіков С.В. Роль порушень функціонального взаємозв'язку сім'яників та передміхурової залози у патогенезі неплідності: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – К., 1997. – 20 с.
22. Толстопанова Г.О. Патологія ендометрія у жінок з нереалізованою репродуктивною функцією: діагностика та тактика лікування безпліддя: Дис. ... канд. мед. наук. – К., 2018. – 159 с.
23. Филиппук Д.О. Хронічні вірусні захворювання як причина запальних процесів жіночих статевих органів та тактика лікування безпліддя: Дис. ... канд. мед. наук. – К., 2018. – 159 с.
24. Хміль С.В., Хміль М.С. Досягнення та перспективи розвитку сучасних методів допоміжних репродуктивних технологій в лікуванні безпліддя. Здобутки клінічної і експериментальної медицини. – 2015. – № 4. – С. 3–7.
25. Штогрин О. Нерівність у галузі репродуктивного здоров'я як проблема державного управління. Ефективність державного управління. – 2014. – Вип. 38. – С. 99–106.
26. Яроцький М.Є., Семенюк Л.М. До питання оптимізації відновлення рецепторного потенціалу ендометрія пацієнток із синдромом полікістозних яєчників та звичним невиношуванням вагітності в анамнезі // Здоров'я жінки. – 2016. – № 1 (107). – С. 62–66.
27. Comhaire F. Antivозрастное питание и пищевые добавки. Клиническая андрология: под ред. В.Б. Шилла, Ф. Комхайра, Т. Харгрива: пер. с англ. Д.А. Бедретдиновой, Т.Н. Гармановой; под ред. О.И. Аполихина, И.И. Абдуллина. – М., 2011. – С. 701–709.
28. Fu W., Zhou Z., Liu S. et al. The effect of chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome (CP/CPPS) on semen parameters in human males: a systematic review and meta C analysis. PLoS One. – 2014. – Vol. 9, N 4.
29. Genital tract infections and infertility // Pellati D., Mylonakis I., Bertoloni G. et al. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. – 2008. – Vol. 140 (1). – P. 3–11.
30. Hamada A., Agarwal A., Sharma R. et al. Empirical treatment of low C level leukocytospermia with doxycycline in male infertility patients // Urology. – 2011. – Vol. 78, N 6. – P. 1320–1325.
31. Nalam R.L. Local signalling environments and human male infertility: what we can learn from mouse models // Expert Rev Mol Med. – 2010. – Vol. 12. – P. e15.
32. Reichart M., Kahane I., Bartoov B. In vivo and in vitro impairment of human and ram sperm nuclear chromatin integrity by sexually transmitted Ureaplasma urealyticum infection // Biol. Reprod. – 2000. – Vol. 63, N 4. – P. 1041–1048.
33. Siyen S.S. Neuroendocrinology reproduction // Reproductive Endocrinology, WB Saunders, 2001.
34. Tremellen K. Oxidative stress and male infertility – a clinical perspective. Hum. Reprod. Update. – 2008. – Vol. 14, N 3. – P. 243–258.
35. Videla C., Carballal G., Kekikiam G., Juarez C., Gomez M.M., Filipo E., Garcia A. Chlamydia trachomatis and tubal obstruction sterility // Medicina. – 1994/ – Vol. 54, № 4. – P. 6–12.

Статья поступила в редакцию 06.11.2019

Оцінювання впливу комплексної терапії вагітних із затримкою росту плода на акушерські та перинатальні наслідки розродження

В.Г. Сюсюка, Г.Г. Колокот, І.Ф. Бєленічев

Запорізький державний медичний університет

Мета дослідження: оцінювання ефективності та впливу комплексної нейропротекторної терапії вагітних із затримкою росту плода на акушерські і перинатальні наслідки розродження.

Матеріали та методи. Проведено комплексне обстеження 95 вагітних у терміні 28–34 тижні гестації. До I групи (основної) включені 32 вагітні із затримкою росту плода (ЗРП). Діагноз ЗРП встановлено за даними ультразвукового дослідження. Вагітним даної групи призначена терапія пірацетамом та тіотриазоліном (1000 мг та 250 мг відповідно у 100 мл 0,9% розчину натрію хлориду на добу внутрішньовенно краплинно) у комплексі з L-аргініну гідрохлоридом (4,2% по 100 мл розчину на добу внутрішньовенно краплинно) протягом 10 днів, а надалі – з L-аргініну аспаратом (5 мл 6 разів на добу) протягом 14 днів. У комплексній терапії вагітні також отримували препарат Флебодіа (діосмін 600 мг на добу) протягом 30 днів. Група II (порівняння) представлена 33 вагітними із ЗРП, ведення вагітності та пологів яких передбачене чинними наказами МОЗ України. До III групи (контрольної) увійшли 30 вагітних без ЗРП.

Середній вік вагітних у I групі становив $25,9 \pm 1,6$ року, у II групі – $27,7 \pm 1,8$ року і $25,8 \pm 1,0$ року у групі контролю. За результатами антропометричних вимірювань вагітних не було встановлено статистично достовірної різниці між групами дослідження ($p > 0,05$). Критерієм виключення були тяжкі соматичні захворювання. Варіаційно-статистичне оброблення результатів здійснювали з використанням ліцензованих стандартних пакетів прикладних програм багатовимірного статистичного аналізу «STATISTICA 13».

Результати. Аналізуючи особливості перебігу гестації у групах дослідження встановлено, що частота невиношування вагітності у II групі становила 39,4% і значно перевищувала відповідні показники I (21,8%) та III (16,7%) груп. Загальна частота анемії вагітних була теж вищою у II групі і становила 42,4%, а у I та III групах її діагностували майже з однаковою частотою (31,3% та 33,3% відповідно). Гіпертензивні розлади під час вагітності та пологів діагностовані тільки у вагітних I (6,3%) та II (9,1%) груп. У I групі показник частоти передчасних пологів становив 3,1% і був у 6 разів нижчий за відповідний показник II групи (21,2%). Частота дистресу плода у II групі (18,2%) майже у 2 рази перевищувала відповідний показник I групи (9,4%), а у III групі він становив 3,3%. Загальна частота абдомінального розродження була найвищою у II групі і становила 45,5%, у I групі – 15,6% та 6,7% – у III групі. У II групі частота кесарева розтину за ургентними показаннями більш ніж у 4 рази перевищувала даний показник у I групі (29,5% та 6,8% відповідно).

Стан новонароджених у групах дослідження оцінювали за шкалою Апгар. Як на 1-й, так і на 5-й хвилині загальний показник за відповідною шкалою був статистично достовірно нижчий у II групі порівняно з показниками I та III груп. Аналізуючи перинатальні ускладнення, встановлений значний відсоток неонатальної енцефалопатії та неонатальної жовтяниці у II групі, а саме – 33,3% та 36,4% відповідно. У I групі їхня частота становила 9,4% та 3,1% відповідно. У структурі перинатальної патології недоношеність фіксували у 21,2% новонароджених II групи, що у 6 разів перевищувало відповідний показник I групи (3,1%). Зазначених ускладнень у III групі зареєстровано не було. На підставі антропометричних вимірювань новонароджених встановлено, що середній показник їхньої маси тіла у II групі становив $2162,2 \pm 105,4$ г та був статистично достовірно ($p < 0,05$) нижчий за відповідний показник у I ($2785,2 \pm 100,2$ г) та III ($2914,3 \pm 180,2$ г) групах.

Висновки. 1. Результати проведеного дослідження свідчать, що акушерські та перинатальні наслідки розродження вагітних із затримкою росту плода характеризуються високою частотою ускладнень, однак їхня частота значною мірою переважала у групі жінок, які не отримували запропонованої комплексної нейропротекторної терапії. Так, у групі вагітних із затримкою росту плода, які отримали запропоновану терапію, встановлено зменшення відсотка ускладнень під час пологів (передчасні пологи та дистрес плода), що безпосередньо впливало на частоту оперативного розродження за ургентними показаннями.

2. Про позитивний вплив запропонованої комплексної нейропротекторної терапії у жінок із затримкою росту плода свідчить статистично достовірне ($p < 0,05$) покращання як показників оцінювання за шкалою Апгар та відповідно процесів адаптації, так і результатів антропометричних вимірювань новонароджених, їхніх масо-ростових параметрів. При цьому перинатальні наслідки розродження характеризуються нижчим рівнем частоти неонатальної енцефалопатії.

Ключові слова: вагітність, затримка росту плода, акушерські та перинатальні ускладнення, нейропротекторна терапія.

Estimation of effect of complex therapy of pregnant women with fetus growth inhibition on obstetric and perinatal complications of delivery

V.G. Syusyuka, N.G. Kolokot, I.F. Belenichev

The objective: estimate efficiency of complex, neuroprotective therapy of pregnant women with fetus growth inhibition and its influence on obstetric and perinatal consequences of delivery.

Materials and methods. Complex examination of 95 pregnant women in term 28–34 weeks of gestation were examined. The first group (the main group) includes 32 pregnant women with fetus growth inhibition (FGI). FGI was diagnosed according to data of ultrasonic examination. Pregnant women of this group had prescribed therapy with piracetam and thiotriazolinum (1000 mg and 250 mg consequently in 100 ml of 0.9% saline solution per day, intravenously by drop infusion) in complex with L-arginine hydrochloride (4.2%, 100 ml of solution per day intravenously by drop infusion) during 10 days and further L-arginine aspartate (5 ml, 6 times per day) during 14 days. In complex therapy pregnant women also get Flebodia (diosmin 600 mg per day) during 30 days. The second group (the comparison group) is presented by 33 pregnant women with FGI whose pregnancy follow-up and assistance in labour is provided by valid orders of Ministry of Healthcare of Ukraine. The third group (the control group) comprises 30 pregnant women without FGI.

Average age of pregnant women in the first group made 25.9 ± 1.6 years in the second group – 27.7 ± 1.8 years and 25.8 ± 1.0 years in the control group. According to results of anthropometric measurements of pregnant women there was not determined statistically significant difference between examined groups ($p > 0.05$). The severe somatic diseases were exclusion criterion. Variational and statistic processing of results was made using STATISTICA 13 – license standard application program packages for multidimensional statistical analysis.

Results. By means of analysis of peculiarities of gestation course in the examined groups there was found that rate of miscarriage in the second group made 39.4% and it was significantly higher than values of the first group (21.8%) and the third group (16.7%). General rate of anemia of pregnant women was also the highest in the second group and made 42.4% and in the first and third groups anemia occurred almost with the same rate (31.3% and 33.3%, correspondingly). Hypertensive disorders during pregnancy and labour were diagnosed only in pregnant women of the first group (6.3%) and the second group (9.1%). In the first group premature labour rate index made 3.1% and it was 6 times lower than the same index in the second group (21.2%). Fetus distress rate in the second group (18.2%) is almost 2 times higher than the same index in the first group (9.4%) and in the third group it made 3.3%. General rate of abdominal delivery was the highest in the second group and made 45.5% and in the first group – 15.6% and 6.7% in the third group. In the second group the rate of cesarean operations under urgent indications is 4 times higher than the same index in the first group (29.5% and 6.8% correspondingly).

State of newborns in the examined groups was analyzed under Apgar score. Both at the first and fifth minutes the general index under the certain score was statistically and significantly lower in the second group comparing to indices of the first and thirds groups. By means of characterizing perinatal complications there was found that considerable percentage of neonatal encephalopathy and neonatal jaundice in the second group made 33.3% and 36.4% correspondingly. In the first group their rate made 9.4% and 3.1% correspondingly. In structure of perinatal pathology prematurity had occurred in 21.2% of newborns of the second group that is 6 times higher than the same index of the first group (3.1%). Mentioned complications in the third group were not found. Based on anthropometric measurements of newborns there was revealed that average index of their weight in the second group made 2162.2 ± 105.4 g and was statistically and significantly ($p < 0.05$) lower than the same index in the first group (2785.2 ± 100.2 g) and the third group (2914.3 ± 180.2 g).

Conclusions. 1. Results of performed research indicate that obstetric and perinatal consequences of delivery of pregnant women with fetus growth inhibition are characterized by high rate of complications but their rate considerably prevails in the group of women who hadn't proposed complex neuroprotective therapy. Thus in group of pregnant women with fetus growth inhibition who had proposed therapy there was found the decrease of rate of complications in labour (premature labour and fetus distress) having direct influence on rate of operative delivery under urgent indications.

2. Positive effect of proposed complex neuroprotective therapy for women with fetus growth inhibition was demonstrated by statistically significant ($p < 0.05$) prevalence of both indices under Apgar score with correspondingly adaptation processes and results of anthropometric measurements of newborns and their body mass indices. Perinatal consequences of delivery are characterized by lower level of neonatal encephalopathy rate.

Key words: pregnancy, fetus growth inhibition, obstetric and perinatal complications, neuroprotective therapy.

Оценка влияния комплексной терапии беременных с задержкой роста плода на акушерские и перинатальные исходы родоразрешения

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

Цель исследования: оценка эффективности и влияния комплексной нейропротекторной терапии беременных с задержкой роста плода на акушерские и перинатальные исходы родоразрешения.

Материалы и методы. Проведено комплексное обследование 95 беременных в сроке 28–34 нед гестации. В I группу (основную) включены 32 беременные с задержкой роста плода (ЗРП). Диагноз ЗРП установлен по данным ультразвукового исследования. Беременным данной группы назначена терапия пираретамом и титриазолином (1000 мг и 250 мг соответственно в 100 мл 0,9% раствора натрия хлорида в сутки, внутривенно капельно) в комплексе с L-аргинина гидрохлоридом (4,2% по 100 мл в сутки внутривенно капельно) в течение 10 дней, а в дальнейшем – с L-аргинина аспаратом (5 мл 6 раз в сутки) в течение 14 дней. В комплексной терапии беременные также получали препарат Флебодиа (диосмин 600 мг в сутки) в течение 30 дней. Во II группу (сравнения) включены 33 беременные с ЗРП, ведение беременности и родов которых предусмотрено действующими приказами МЗ Украины. В III группу (контрольную) вошли 30 беременных без ЗРП.

Средний возраст беременных в I группе составил $25,9 \pm 1,6$ года, во II группе – $27,7 \pm 1,8$ года и $25,8 \pm 1,0$ года – в III группе. По результатам антропометрических измерений беременных не было установлено статистически достоверной разницы в группах исследования ($p > 0,05$). Критерием исключения были тяжелые соматические заболевания. Вариационно-статистическую обработку результатов осуществляли с использованием лицензированных стандартных пакетов прикладных программ многомерного статистического анализа «STATISTICA 13».

Результаты. Анализируя особенности течения гестации в группах исследования, установлено, что частота невынашивания беременности во II группе составила 39,4% и значительно превышала соответствующие показатели I (21,8%) и III (16,7%) групп. Общая частота анемии беременных была тоже выше во II группе и составила 42,4%, а в I и III группах ее диагностировали почти с одинаковой частотой (31,3% и 33,3% соответственно). Гипертензивные расстройства во время беременности и родов диагностированы только у беременных I (6,3%) и II (9,1%) групп. В I группе показатель частоты преждевременных родов составил 3,1% и был в 6 раз ниже соответствующего показателя II группы (21,2%). Частота дистресса плода во II группе (18,2%) почти в 2 раза превышала соответствующий показатель I группы (9,4%), а в III группе она составила 3,3%. Общая частота абдоминального родоразрешения составила во II группе 45,5%, в I группе – 15,6% и 6,7% – в III группе. Во II группе частота кесарева сечения по ургентным показаниям более чем в 4 раза превышала данный показатель в I группе (29,5% и 6,8% соответственно).

Состояние новорожденных в группах исследования оценивали по шкале Апгар. Как на 1-й, так и на 5-й минуте общий показатель по соответствующей шкале был статистически достоверно ($p < 0,05$) ниже во II группе по сравнению с показателями I и III групп. Анализируя перинатальные осложнения, установлен значительный процент неонатальной энцефалопатии и неонатальной желтухи во II группе, а именно – 33,3% и 36,4% соответственно. В I группе их частота составила 9,4% и 3,1% соответственно. В структуре перинатальной патологии недоношенность фиксировали у 21,2% новорожденных II группы, что в 6 раз превышало соответствующий показатель I группы (3,1%). Указанных осложнений в III группе зарегистрировано не было. На основании антропометрических измерений новорожденных установлено, что средний показатель их массы во II группе составил $2162,2 \pm 105,4$ г и был статистически достоверно ($p < 0,05$) ниже соответствующего показателя в I ($2785,2 \pm 100,2$ г) и III ($2914,3 \pm 180,2$ г) группах.

Заклучение. 1. Результаты проведенного исследования свидетельствуют, что акушерские и перинатальные исходы родоразрешения беременных с задержкой роста плода характеризуются высокой частотой осложнений, однако их частота в значительной степени преобладала в группе женщин, не получавших предложенной комплексной нейропротекторной терапии. Так, в группе беременных с задержкой роста плода, которые получили предложенную терапию, установлено уменьшение процента осложнений в родах (преждевременные роды и дистресс плода), что имело непосредственное влияние на частоту оперативного родоразрешения по ургентным показаниям.

2. О положительном влиянии предложенной комплексной нейропротекторной терапии у женщин с задержкой роста плода свидетельствует статистически достоверное ($p < 0,05$) улучшение как показателей оценки по шкале Апгар и соответственно процессов адаптации, так и результатов антропометрических исследований новорожденных, их массо-ростовых параметров. При этом перинатальные исходы родоразрешения характеризуются более низким уровнем частоты неонатальной энцефалопатии.

Ключевые слова: беременность, задержка роста плода, акушерские и перинатальные осложнения, нейропротекторная терапия.

Основними проблемами у сфері репродуктивного здоров'я населення України залишаються високий рівень материнської та малюкової смертності, ускладнення під час вагітності та пологів тощо [5]. Однією з головних причин перинатальної захворюваності і смертності розглядають плацентарні порушення, які супроводжуються метаболічними змінами та розвитком затримки росту плода (ЗРП), станом, за якого плід не досягає свого біологічно зумовленого росту [12, 41]. ЗРП – ускладнення вагітності, що розвивається внаслідок плацентарної недостатності та призводить до народження немовляти з масо-ростовими параметрами нижче 10-го процентилу для даного терміну гестації [6].

Актуальність вивчення проблеми ЗРП зумовлена і тим, що дана патологія впливає на подальший розвиток дитини та становлення всіх функцій її організму. [1]. Майже третина дітей із ЗРП, що народились живими, мають високу імовірність виникнення порушень неврологічного та фізичного розвитку, що потребує тривалого диспансерного спостереження і проведення коригувальної терапії [1, 6, 12]. У даного контингенту дітей у подальшому спостерігаються порушення когнітивних функцій, труднощі у навчанні та погана успішність, неврологічна дисфункція, поведінкові проблеми (синдром дефіциту уваги та гіперактивність), більш низький рівень інтелекту тощо [6, 42, 43, 44, 45, 46]. Саме тривалий вплив несприятливих внутрішньоутробних факторів створює у кінцевому підсумку сумарне порушення загального розвитку та зміни якості усього подальшого життя [39].

З сучасних позицій, завдяки загальному етіопатогенезу, виділяють так звану групу великих акушерських синдромів (ВАС). Вони включають:

- преєклампсію,
- затримку росту плода,
- передчасний розрив плодових оболонок,
- передчасні пологи,
- внутрішньоутробну загибель плода,
- звичне невиношування вагітності.

Серед доведених етіологічних факторів ВАС прийнято виділяти дефекти плацентації, оксидативний та нітрозативний стрес, запалення специфічної і неспецифічної етіології, імунологічну дезреактивність тощо [19]. Важливим є і той факт, що на різних етапах розвитку акушерської науки дослідники визначали єдині закономірності генезу ВАС, зокрема, було виділено синдром загальної циркуляторної адаптації організму вагітної до гестаційного процесу [18]. Тому перспективним напрямком є саме профілактика ВАС. Однак залишається у призмі дискусії лікування наявних ускладнень та їхніх наслідків, зокрема терапія вагітних із ЗРП.

Незаперечним є той факт, що основною метою вітчизняної перинатології вважається зниження репродуктивних втрат – неонатальної, перинатальної і материнської смертності, які є основними критеріями якості та рівня організації роботи перинатальних закладів, ефективності впровадження наукових досягнень у практику охорони здоров'я [27]. Сьогодні існують деякі складності у застосуванні нових методів терапії. Вони посилюються тим, що у багатьох галузях клінічної медицини, у тому числі в акушерстві та гінекології, прийняті протоколи, які затверджено наказами МОЗ України. Ведення вагітних із ЗРП в Україні передбачене Наказом Міністерства охорони здоров'я України від 29.12.2005 р. № 782 Про затвердження клінічних протоколів з акушерської та гінекологічної допомоги «Затримка росту плода». Однак необхідність вдосконалення комплексу діагностичних заходів, пошук патогенетично обґрунтованої терапії ускладнень вагітності та оцінювання їхньої ефективності є одним з пріоритетів сучасного акушерства. Така фармакотерапія включає:

- препарати, що впливають на м'язи матки та мають токолітичний ефект;

- препарати, що покращують мікроциркуляцію та реологічні властивості крові;
- препарати, які підвищують стійкість головного мозку і тканин плода до гіпоксії, а саме – мають нейропротекторну дію [36].

Сучасними дослідженнями встановлено, що стан плода та новонародженого знаходяться у лінійній залежності від вмісту аргініну у сироватці крові, а дефіцит оксиду азоту (NO) призводить до вазоконстрикції, порушень плацентарно-плодового кровотоку та зниження функціональних можливостей плаценти. Тому є доцільним включення до складу комплексної терапії донатора NO – препарату L-аргініну [3]. Донатори NO сприяють зниженню ендотеліальної дисфункції, нормалізують гемодинаміку у системі мати–плацента–плід та поліпшують трофічні характеристики плаценти [37, 38]. Проте L-аргінін має низьку антиоксидантну активність, яка не забезпечує достатньої тривалості існування NO. Для стабілізації NO, що утворюється з екзогенного L-аргініну, та в цілому для підвищення ефективності засобу було скомбіновано L-аргінін з тіотриазоліном, який збільшує тривалість існування і біодоступність NO. Подібну поєднану дію L-аргініну і тіотриазоліну, спрямовану на синтез, стабілізацію і підвищення біодоступності NO, можна використовувати у лікуванні захворювань, важливою ланкою патогенезу яких є дефіцит NO [21].

Результати численних досліджень засвідчили, що тіотриазолін – високоефективний лікарський засіб з широким спектром дії (антиоксидантна, мембраностабілізуюча, протиішемічна, протизапальна, протівірусна тощо) [30]. Тіотриазолін знайшов широке застосування у комплексній терапії акушерсько-гінекологічної та педіатричної патології [2, 7, 23, 24, 26, 31, 35, 40]. На особливу увагу заслуговує використання тіотриазоліну у поєднанні з пірацетамом – на основі такої комбінації було створено ноотроп тіоцетам. Він вдало поєднує у собі ноотропну та антигіпоксичну дію пірацетаму з антиоксидантною, протиішемічною і адаптогенною дією тіотриазоліну, а фармакологічний ефект препарату зумовлений їхньою взаємопотенціюючою дією [22, 25, 29, 34]. Однак результати дослідження монотерапії пірацетамом за підозри на дистрес плода свідчать про недостатність даних щодо оцінювання його ефективності саме під час пологів [44].

Ураховуючи, що одним з провідних патогенетичних механізмів формування ЗРП є порушення кровотоку у системі мати–плацента–плід, застосування ангіопротекторів є доцільним та обґрунтованим [8, 10]. Так, при застосуванні препарату Флебодія 600 доведено нормалізацію порушеної матково-плацентарної гемодинаміки, покращання кровопостачання стовбурових структур мозку плода, оптимізацію кровотоку у вені пуповини завдяки стимуляції власної міогенної активності і підтриманні синхронізації з материнським кардіоритмом, що відіграє роль у компенсаторно-приспосовувальних реакціях та позитивно впливає на стан плода і новонародженого [13, 15]. Позитивний вплив на стан плода та новонародженого препаратом Флебодія 600 реалізується завдяки нормалізації показників у системі метастаза, що має пряме відношення до якості кровотоку системі мати–плацента–плід і його порушень [9]. Застосування Флебодія 600 покращує показники гемодинаміки в обох маткових артеріях та в артерії пуповини плода [11].

Ефективність та безпечність препарату Флебодія 600 у комплексній терапії доведена численними дослідженнями як серед вагітних з венозною та іншою екстрагенітальною патологією, так і гестаційними ускладненнями (плацентарна дисфункція, ЗРП, преєклампсія, невиношування) [4, 13, 14, 15, 16, 17, 20, 28, 32, 33]. Такий вплив пов'язаний з токолітичним ефектом, а також нормалізацією гемодинаміки плода за рахунок поліпшення показників кровотоку системи мати–плацен-

та-плід. Флебодія 600 справляє виражений венотонічний, дезагрегантний та токолітичний ефект, що і визначає провідну роль даного препарату у комплексному лікуванні пацієнток з патологією вагітності.

Мета дослідження: оцінювання ефективності та впливу комплексної нейропротекторної терапії вагітних із ЗРП на акушерські і перинатальні наслідки розродження.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Проведено комплексне обстеження 95 вагітних у терміні 28–34 тиж гестації.

До I групи (основна) включені 32 вагітні із ЗРП. Діагноз ЗРП встановлено за даними ультразвукового дослідження (УЗД). Для діагностики функціонального стану плода використовували біофізичні методи згідно з Наказами МОЗ України № 900 від 27.12.2006 р. та № 782 від 29.12.2005 р. Вагітним даної групи призначена терапія пірацетамом та тіотриазоліном (1000 мг та 250 мг відповідно у 100 мл 0,9% розчину натрію хлориду на добу внутрішньовенно краплинно) у комплексі з L-аргініну гідрохлоридом (4,2% по 100 мл розчину на добу внутрішньовенно краплинно) протягом 10 днів, а надалі – з L-аргініну аспартатом (5 мл 6 разів на добу) протягом 14 днів. У комплексній терапії вагітні також отримували препарат Флебодія (діосмін 600 мг на добу) протягом 30 днів.

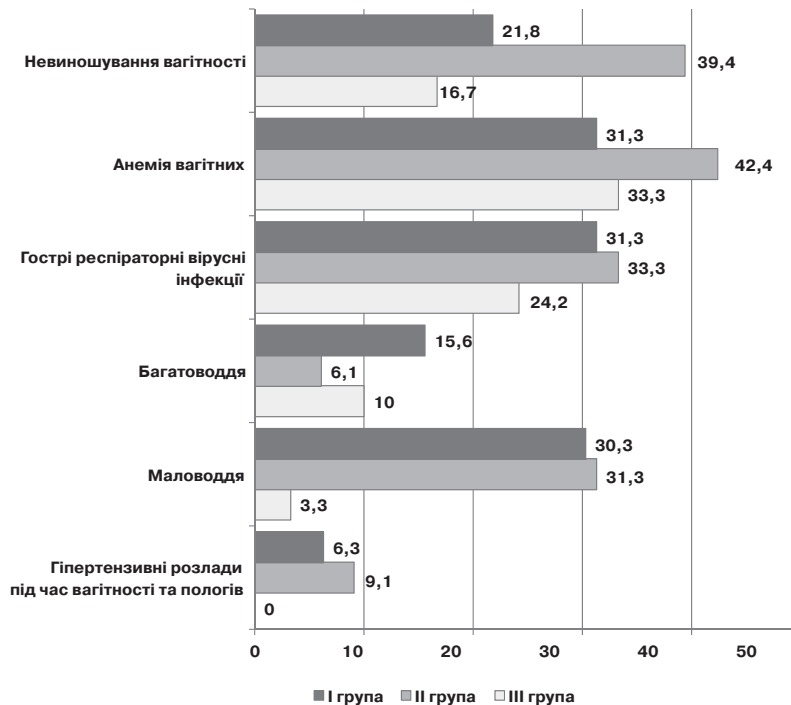
Група II (порівняння) представлена 33 вагітними із ЗРП, ведення вагітності та пологів яких передбачене чинними наказами МОЗ України.

До III групи (контрольної) увійшли 30 вагітних без ЗРП.

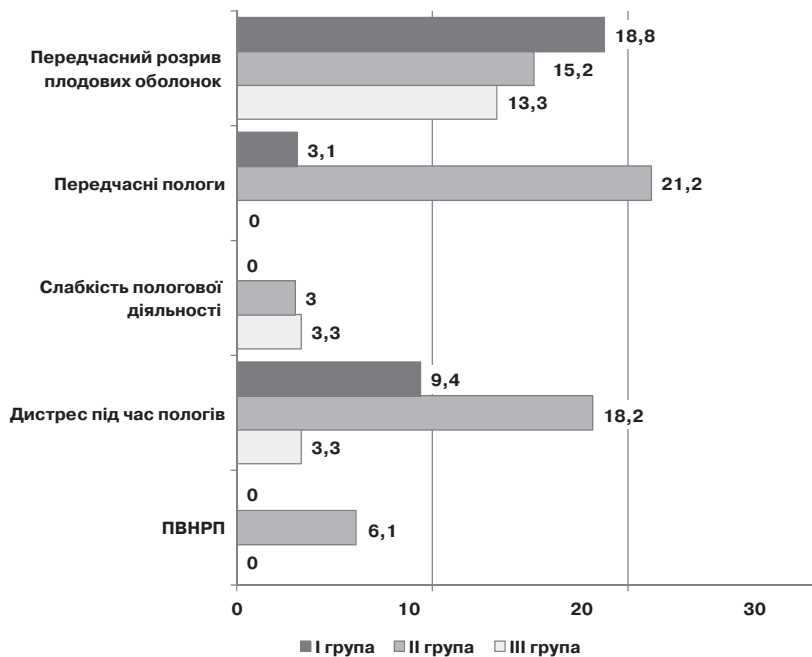
Середній вік жінок у I групі становив $25,9 \pm 1,6$ року, у II групі – $27,7 \pm 1,8$ року і $25,8 \pm 1,0$ року – у групі контролю. За результатами антропометричних вимірювань вагітних не було встановлено статистично достовірної різниці між групами дослідження ($p > 0,05$).

Критерієм виключення були тяжкі соматичні захворювання. Ведення та розродження жінок, що входили до груп дослідження, первинне оцінювання стану новонародженого, його ранню фізіологічну адаптацію та медичний догляд за ним здійснювали згідно з чинними наказами МОЗ України. Усіх новонароджених оцінювали за шкалою Апгар, ступінь дихальної недостатності визначали за шкалою Downes. З кожною вагітною було проведено бесіду про доцільність додаткових методів дослідження та отримана згода на їхнє проведення. Дослідження відповідає сучасним вимогам морально-етичних норм щодо правил ICH/GCP, Гельсінській декларації (1964), Конференції Ради Європи про права людини і біомедицини, а також положенням законодавчих актів України.

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



Мал. 1 Структура та частота ускладнень гестації у групах дослідження, %

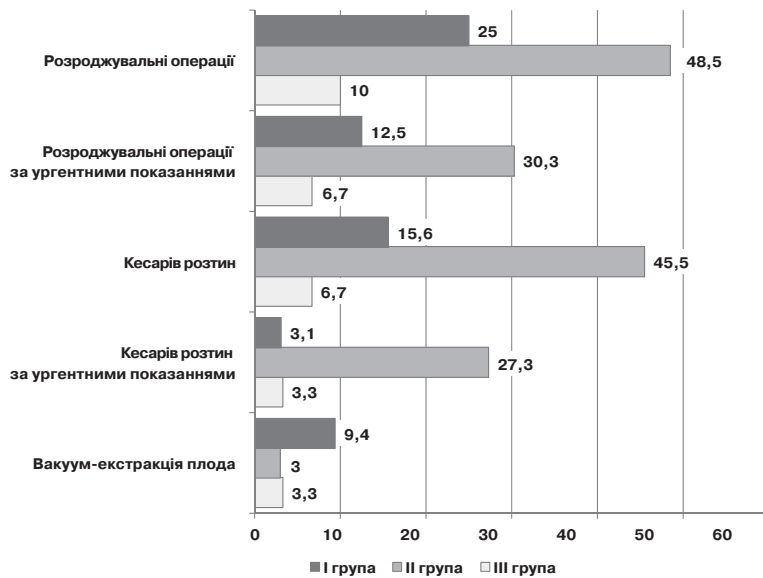


Мал. 2. Структура та частота ускладнень під час пологів у групах дослідження, %

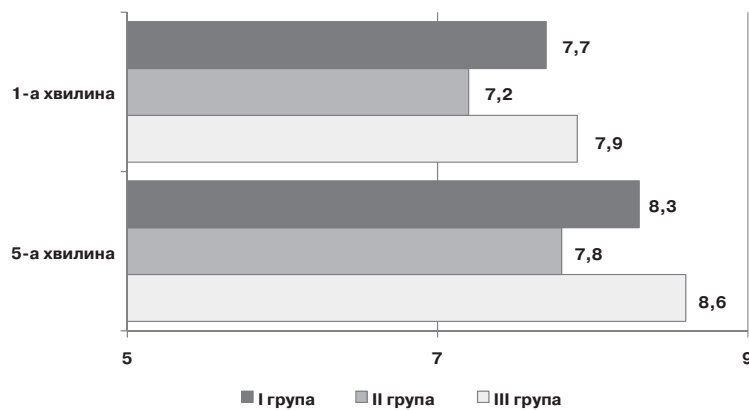
Обраний напрямок дослідження тісно пов'язаний з планом науково-дослідної роботи кафедри акушерства і гінекології Запорізького державного медичного університету та є фрагментом дисертаційної роботи.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Аналізуючи особливості перебігу гестації у групах дослідження (мал. 1), встановлено, що частота невинишування вагітності у II групі становила 39,4% і значно перевищувала



Мал. 3. Частота оперативного розродження у групах дослідження, %



Мал. 4. Оцінювання новонароджених за шкалою Апгар, бали



Мал. 5. Патологічні стани новонароджених у групах дослідження, %

відповідні показники I (21,8%) та III (16,7%) груп. Загальна частота анемії вагітних була теж вищою у II групі і становила 42,4%, а у I та III групах її діагностували майже з однаковою частотою – 31,3% та 33,3% відповідно. Слід зауважити, що в усіх групах відсоток анемії вагітних зростав відповідно до терміну гестації. Перебіг вагітності серед жінок I та II груп у кожному третьому випадку ускладнився гострими респіраторними вірусними інфекціями. Серед жінок III групи відповідний показник становив 24,2%. Багатоводдя виявляли частіше у вагітних I групи (15,6%) порівняно з II (6,1%) та III (10%) групами. Утім, маловоддя фіксували у кожній третій жінки як у I, так і у II групі (31,3% та 33,3% відповідно), а у III групі воно діагностовано лише у 3,3% вагітних. Гіпертензивні розлади під час вагітності та пологів діагностовані тільки у вагітних I (6,3%) та II (9,1%) груп.

Характеризуючи дані щодо терміну розродження, а саме – його середній показник, статистично достовірної ($p > 0,05$) різниці між групами дослідження встановлено не було. У I та III групах він становив $38,9 \pm 0,6$ тижня та $39,4 \pm 0,5$ тижня відповідно, а у II групі він був менший – $37,2 \pm 0,6$ тижня. Така різниця насамперед зумовлена частотою передчасних пологів (ПП) у II групі дослідження, які відбулися у терміні 32–36 тиж. Так, у I групі показник частоти ПП становив 3,1% і був у 6 разів нижчий за відповідний показник II групи (21,2%). У III групі ПП не було. Частота дистресу плода у II групі (18,2%) майже у 2 рази перевищувала відповідний показник I групи (9,4%), а у III групі він становив 3,3%. Серед інших ускладнень під час пологів (мал. 2) слід зазначити слабкість пологової діяльності та передчасне відшарування нормально розташованої плаценти (ПВНРП), які вплинули на зростання відсотка ускладнень пологів та оперативного розродження.

Загальна частота абдомінального розродження була найвищою у II групі і становила 45,5%, у I групі – 15,6% та 6,7% – у III групі (мал. 3). У II групі частота кесарева розтину за ургентними показаннями більш ніж у 4 рази перевищувала відповідний показник у I групі (29,5% та 6,8% відповідно).

Стан новонароджених у групах дослідження оцінювали за шкалою Апгар (мал. 4). Як на 1-й, так і на 5-й хвилині загальний показник за відповідною шкалою був статистично достовірно нижчий у II групі порівняно з показниками I та III груп. Такі особливості зумовлені тим фактом, що задовільний стан новонароджених (8–10 балів) на 1-й та на 5-й хвилинах у II групі спостерігався значно рідше (36,4% та 75,8%), ніж у I (71,8% та 96,8%) і III (86,7% та 96,7%) групах.

Аналізуючи перинатальні ускладнення, частота яких представлена на мал. 5, встановлений значний відсоток неонатальної енцефалопатії та неонатальної жовтяниці у II групі, а саме – 33,3% та 36,4% відповідно. У I групі їхня частота становила 9,4% та 3,1% відповідно. У структурі перинатальної патології недоношеність реєстрували у 21,2% новонароджених II

групи, що у 6 разів перевищувало відповідний показник I групи (3,1%). Зазначених ускладнень у III групі виявлено не було.

Одним з показників, який може свідчити про ефективність запропонованої терапії, – це масо-ростові параметри новонароджених. На підставі антропометричних вимірювань новонароджених встановлено, що середній показник їхньої маси тіла у II групі становив $2162,2 \pm 105,4$ г та був статистично достовірно ($p < 0,05$) нижчий за відповідний показник у I ($2785,2 \pm 100,2$ г) та III ($2914,3 \pm 180,2$ г) групах. Частота ЗРП, при розрахунку за масо-ростовими параметрами новонароджених, у II групі була найвищою і становила 88,6%. Зазначений показник у I та III групах становив 63,2% та 10,0% відповідно.

ВИСНОВКИ

1. Результати проведеного дослідження свідчать, що акушерські та перинатальні наслідки розродження вагітних із

затримкою росту плода характеризуються високою частотою ускладнень. Однак їхня частота значною мірою переважала у групі жінок, які не отримували запропонованої комплексної нейропротекторної терапії. Так, у групі вагітних із затримкою росту плода, які отримали запропоновану терапію, встановлено зменшення відсотка ускладнень під час пологів (передчасні пологи та дистрес плода), що безпосередньо впливало на частоту оперативного розродження за ургентними показаннями.

2. Про позитивний вплив запропонованої комплексної нейропротекторної терапії у жінок із затримкою росту плода свідчить статистично достовірне ($p < 0,05$) покращання як показників оцінювання за шкалою Апгар та відповідно процесів адаптації, так і результатів антропометричних вимірювань новонароджених, їхніх масо-ростових параметрів. При цьому перинатальні наслідки розродження характеризуються нижчим рівнем частоти неонатальної енцефалопатії.

Сведения об авторах

Сюсюка Владимир Григорьевич – Кафедра акушерства и гинекологии Запорожского государственного медицинского университета, 69035, г. Запорожье, проспект Маяковского, 26; тел.: (099) 098-82-55

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

Беленичев Игорь Федорович – Кафедра акушерства и гинекологии Запорожского государственного медицинского университета, 69035, г. Запорожье, проспект Маяковского, 26

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

- Артымук Н.В. Перинатальные исходы и отдаленные последствия при задержке роста плода / Н.В. Артымук, А.Г. Тришкин, Е.С. Бикметова // Журнал акушерства и женских болезней. – 2012. – Т. LXI, № 6. – С. 68–75.
- Бибик В.В. Особенности патогенетической фармакотерапии угрозы прерывания беременности у возрастных первородящих / В.В. Бибик // Збірник наукових праць «Актуальні проблеми акушерства і гінекології, клінічної імунології та медичної генетики». – Київ-Луганськ, 2001. – Вип. 5. – С. 9–15.
- Бисага Н.Ю. Сучасні підходи до розродження жінок із затримкою внутрішньоутробного росту плода на тлі преєклампсії / Н.Ю. Бисага // Здоровье женщины. – 2019. – № 1 (137). – С. 92–95.
- Выбор метода лечения хронической венозной недостаточности во время беременности / И.В. Лахно, С.В. Коровай, В.Л. Дудко, О.В. Неелова // Здоровье женщины. – 2009. – № 2. – С. 73–76.
- Гойда Н.Г. Основні досягнення виконання Державної програми «Репродуктивне здоров'я нації» за 2005–2015 рр. / Н.Г. Гойда, Р.О. Моїсенко, Г.П. Майстрок // Здоровье женщины. – 2016. – № 4. – С. 14–16.
- Затримка росту плода: клініко-патогенетичні складові та засоби попередження. Адаптація до міжнародних клінічних установ / Ю.П. Вдовиченко, О.П. Танько, М.В. Самойлова, К.З. Шарашидзе. – К., 2017. – 43 с.
- Использование препаратов антиоксидантного действия в педиатрии / С.Н. Недельская, В.И. Мазур, И.В. Солодова и соавт. // Запорожский медицинский журнал. – 2008. – № 4. – С. 26–28.
- Каткова Н.Ю. Эффективность ангиопротекторов при лечении беременных с плацентарной недостаточностью / Н.Ю. Каткова, Т.В. Панова // Consilium Medicum. – 2006. – Т. 8, № 2. – С. 28–30.
- Клычева О.И. Коррекция нарушений системы гемостаза ангиопротекторами у беременных с плацентарной недостаточностью / О.И. Клычева // Современный научный вестник. – 2014. – Т. 5, № 1. – С. 71–75.
- Клычева О.И. Морфофункциональные особенности состояния фетоплацентарного комплекса у женщин с синдромом задержки развития плода / О.И. Клычева // Современный научный вестник. – 2016. – Т. 10, № 1. – С. 54–58.
- Клычева О.И. Сравнительный анализ фармакологической эффективности ангиопротекторных препаратов в терапии синдрома задержки роста плода / О.И. Клычева, А.Б. Хурасева // Курский научно-практический вестник «Человек и его здоровье». – 2017. – № 3. – С. 43–48.
- Коростіль М.О. Затримка росту плода при доношеній і недоношеній вагітності / М.О. Коростіль, О.О. Чорна // Акушерство. Гінекологія. Генетика. – 2016. – № 1. – С. 20–23.
- Лахно И.В. Новая методология изучения эффектов диосмина в перинатальной медицине / И.В. Лахно, Е.А. Баранник, А.Э. Ткачев // Здоровье женщины. – 2011. – № 10. – С. 108–111.
- Лікування і реабілітація вагітних з варикозною хворобою та профілактика ускладнень нею обумовлених / В.О. Потапов, В.Г. Сюсюка, Г.О. Жернова, Н.Ф. Шапран, І.О. Нечухаєва // Здоровье женщины. – 2014. – № 10. – С. 71–75.
- Манжула Л.В. Влияние лечения варикозной болезни во время беременности и после родов на акушерские и перинатальные исходы родоразрешения / Л.В. Манжула // Здоровье женщины. – 2013. – № 8. – С. 108–110.
- Манухин И.Б. Оптимизация комплексного лечения беременных с гестозом и фетоплацентарной недостаточностью / И.Б. Манухин, Е.В. Маркова, Р.И. Стрюк // Здоровье женщины. – 2012. – № 6 (72). – С. 26–29.
- Маркін Л.Б., Шатилович К.Л., Шахова О.В. Лікування плацентарної недостатності з використанням венотонічного та ангиопротекторного засобу Флебодія / Л.Б. Маркін, К.Л. Шатилович, О.В. Шахова // Практична медицина. – 2004. – Т. X, № 3. – С. 8–11.
- Методология профилактики больших акушерских синдромов / Ю.В. Тезики, И.С. Липатов, Н.А. Фролова, О.А. Кулзузова, А.В. Приходько // Здоровье женщины. – 2017. – № 10 (126). – С. 19–27.
- Носенко Е.Н. Этиопатогенетические принципы профилактики больших акушерских синдромов / Е.Н. Носенко, Г.Дж.А. Карп, Д.Г. Коньков // Медицинские аспекты здоровья женщины. Спецвыпуск. – 2017. – С. 28–36.
- Обоснование необходимости применения венотонических препаратов у беременных с фетоплацентарной недостаточностью / О.В. Грищенко, И.В. Лахно, А.Т. Овчаренко, В.Л. Дудко // Вісник Харківського національного університету. ім. В.Н. Каразіна, Сер.: Медицина. – 2005. – № 705. – Вип. 11. – С. 71–75.
- Пат. № 110597 України, МПК А61К31/198 (2006.01). Комбінований лікарський засіб гепатопротекторної, кардіопротекторної, плацентопротекторної, токолітичної і NO-мімітичної дії / І.А. Мазур, Л.І. Кучеренко, І.Ф. Белевич, О.В. Хромильова, В.Г. Сюсюка; (Товариство з обмеженою відповідальністю «Науково виробниче об'єднання «ФАРМАТРОН»). – № а2015. 06388; Заяв. 10.09.2015, Бюл.№17; Опубл. 12.01.2016. Промислова власність. – 2015. – № 1.
- Постернак Г.И. Изучение эффективности препарата Тиоцетам при лечении новорожденных с гипоксически-ишемическим повреждением головного мозга / Г.И. Постернак, М.Ю. Ткачева, Ю.В. Збаражский // Медицина неотложных состояний. – 2006. – № 4 (5). – С. 85–88.
- Пошук нових патогенетичних підходів до лікування хронічної плацентарної недостатності / Г.І. Резніченко, Ю.М. Бесарабов, Ю.Г. Резніченко, Н.П. Павлюченко // Збірник наукових праць Асоціації акушерів-гінекологів України. – К.: Фенікс, 2001. – С. 546–549.
- Прооксидантно-антиоксидантний статус еритроцитів при астме у дітей: особливості порушень і вплив титотриазоліну / Г.Н. Войтенко, Н.Ю. Яковлева, Н.А. Горчакова, В.А. Туманов, Н.А. Юсько // Фітотерапія. Частина. – 2011. – № 1. – С. 25–32.
- Резніченко Г.І. Ефективність застосування титотриазоліну та пірацетаму в терапії хронічної плацентарної недостатності / Г.І. Резніченко, Ю.М. Бес-

саратов // Педіатрія, акушерство та гінекологія. – 2004. – № 1. – С. 110–116.

26. Резніченко Г.І. Пошук шляхів до патогенетично обґрунтованої терапії анемії вагітних / Г.І. Резніченко, Н.П. Павлюченко, Ю.Г. Резніченко // Педіатрія, акушерство та гінекологія. – 2001. – № 6. – С. 77–81.

27. Результати діяльності перинатальних центрів в Україні / А.В. Терещенко, Н.Г. Гойда, Р.О. Моисеєнко, О.О. Дудіна // Здоров'я жінчини. – 2014. – № 2. – С. 21–25.

28. Рогожина І.Е. Оценка эффективности применения Флебодиа 600 в комплексной терапии фетоплацентарной недостаточности / И.Е. Рогожина, Е.В. Проданова, И.В. Нейфельд // Материалы III регионального научного форума «Мать и дитя». – Саратов, 30 июня – 2 июля 2009. – С. 232.

29. Сімрок В.В. Тиоцетам в комплексній терапії плацентарної недостаточності / В.В. Сімрок, В.С. Черкасова // Вісн. Харк. нац. ун-ту. – 2006. – № 720. – С. 129–131.

30. Тиаприазолин в лечении и профилактике заболеваний сердечно-сосудистой системы / Н.А. Волошин, И.А. Мазур, И.Н. Волошина, М.И. Загородный, Л.И. Кучеренко. – Запорожье, 2015. – 359 с.

31. Тиотриазолин в комплексном лечении функциональных заболеваний сердечно-сосудистой системы у детей и подростков / Л.Н. Боярская, В.И. Мазур, И.В. Солодова и соавт. // Провизор. – 2003. – № 6. – С. 22–23.

32. Флебодиа 600 как компонент комплексной терапии больных хронической венозной недостаточностью нижних конечностей / В.В. Сабельников, М.И. Калинин, Н.В. Рувович и соавт. // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. – 2009. – Т. 8, № 1 (29). – С. 68–69.

33. Фролова Н.А. Обоснование выбора ангиопротектора диосмина в качестве профилактического агента при преэклампсии / Н.А. Фролова, Ю.В. Тезиков, И.С. Липатов // Известия Самарского научного центра РАН. – 2015. – Т. 17, № 2 (2). – С. 371–375.

34. Черный В.И. Перспективы применения нейропротекторов в терапии преэклампсии / В.И. Черный, А.Н. Колесников, В.В. Колесникова, А.В. Попков, Н.Е. Колесников // Новости медицины и фармации. – 2007. – № 10 (214). – С. 26–28.

35. Шевченко А.О. Зміни вмісту прогестерону, інсуліну та кортизолу під впливом лікування у вагітних із загрозою передчасних пологів в умовах хро-

нічного стресу / А.О. Шевченко // Запорожский медицинский журнал. – 2018. – Т. 20, № 3 (108). – С. 334–338.

36. Шостак В.А. Фетоплацентарная недостаточность: возможности фармакотерапии / Шостак В.А. // Медицинские новости. – 2016. – № 10. – С. 40–43.

37. Щербина Н.А. Дифференцированный подход к терапии синдрома задержки роста плода / Н.А. Щербина, М.В. Макаренко, И.Ю. Кузьмина // Сб. научных трудов «Информационные технологии в медицине и фармакологии». – Ростов-на-Дону, 2014. – С. 16–19.

38. Щербина Н.А. Современные принципы терапии синдрома задержки роста плода / Н.А. Щербина, М.В. Макаренко, И.Ю. Кузьмина // Наукові записки Міжнародного гуманітарного університету: [збірник]. – Одеса: Міжнародний гуманітарний університет, 2014. – Вип. 21. – Ч. II. – С. 214–217.

39. Янюта Г.С. Затримка росту плода: діагностика та перинатальні наслідки / Г.С. Янюта, Т.Р. Савка, О.В. Басистий // Здоров'я жінчини. – 2016. – № 99. – С. 99–102.

40. Яцишин Н.Г. Корекція окремих імунологічних показників та функціонального стану фетоплацентарного комплексу у вагітних з непліддям ендокрин-

ного генезу в анамнезі / Н.Г. Яцишин // Галицький лікарський вісник. – 2006. – № 1. – С. 93–95.

41. Ahmad A. Fetal Growth Restriction: An Update on Recent Trends in Management / A. Ahmad, S. Noor // Pan Asian J Obs Gyn. – 2018. – N.1 (1). – P. 31–36.

42. Cognitive function after intrauterine growth restriction and very preterm birth / Morsing E., Asard M., Ley D., Stjernqvist K., Marsál K. // Pediatrics. – 2011. – N 127 (4): e874–82.

43. Guellec I. Neurologic outcomes at school age in very preterm infants born with severe or mild growth restriction / I. Guellec, A. Lapillonne, S. Renolleau // Pediatrics. – 2011. – 127 (4): e883–91.

44. Hofmeyr G.J. Piracetam for fetal distress in labour / G.J. Hofmeyr, R. Kulier // Cochrane Database Syst Rev. 2012 Jun 13 (6); CD001064. doi: 10.1002/14651858.CD001064.pub2.

45. Sharma D. Intrauterine Growth Restriction: Antenatal and Postnatal Aspects / Sharma D., Shastri S., Sharma P. // Clin Med Insights Pediatr. – 2016. – N 14;10. – P. 67–83.

46. Small for gestational age – Somatic, neurological and cognitive development until adulthood / Kutschera J., Urlesberger B., Maurer U., Müller W. // Z Geburtshilfe Neonatal. – 2002. – N 206 (2). – P. 65–71.

Стаття постулила в редакцію 26.11.2019

ПОЛІЖИНАКС (POLYGYNAX)

Склад: діючі речовини: neomycin sulfate, polymyxin B sulfate, nystatin;
1 капсула вагінальна містить неоміцину сульфат 35 000 МО, поліміксину В сульфат 35 000 МО, ністатин 100 000 МО;
допоміжні речовини: диметикон 1000, Тефоз® 63, олія соєва гідрогенізована, желатин, гліцерин, вода очищена.

Лікарська форма. ПОЛІЖИНАКС. Капсули вагінальні. ПОЛІЖИНАКС ВІРГО. Емульсія вагінальна, у капсулах.

Фармакотерапевтична група. Протимікробні та антисептичні засоби для застосування у гінекології. Антибіотики. Ністатин, комбінації. Код АТХ G01A A51.

Показання.
Лікування вагініту, спричиненого чутливими до препарату мікроорганізмами, у тому числі:
• бактеріальний вагініт, спричинений банальною піогенною мікрофлорою;
• рецидивуючий неспецифічний вагініт;
• вагініт, спричинений грибами роду *Candida* (*Candida albicans* і *Candida non-albicans*);
• вагініт, спричинений змішаною інфекцією.

З метою профілактики інфекційних ускладнень Поліжинакс ре-

комендується застосовувати перед початком будь-якого хірургічного втручання на статевих органах, перед аборт, встановлення внутрішньоматкового засобу, перед і після діатермокоагуляції шийки матки, перед проведенням внутрішньоматкових та внутрішньоуретральных обстежень, перед пологами.

Протипоказання. Підвищена чутливість до будь-якого компонента (комбінації компонентів) препарату. Через наявність олії соєвої Поліжинакс протипоказаний пацієнтам з алергією до сої та арахісу.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій. Препарат може блокувати дію місцевих сперміцидних контрацептивів. Слід мати на увазі, що Поліжинакс при одночасному застосуванні з латексним презервативом підвищує ризик розриву останнього.

Застосування у період вагітності або годування груддю. У клінічних дослідженнях Поліжинаксу на даний час не було відзначено та не повідомлялося про випадки виникнення вад розвитку або фетотоксичності. Спостережень за вагітністю, що зазнала впливу цього лікарського засобу, недостатньо, щоб виключити будь-який ризик. Тому застосування препарату у період вагітності можливе лише за призначенням лікаря у тих випадках, коли очікувана користь для матері перевищує потенційний ризик для плода. Через відсутність даних щодо проникнення препарату у грудне молоко застосування цього препарату слід уникати у період годування груддю.

Спосіб застосування та дози. ПОЛІЖИНАКС. Дорослим застосовувати інтравагінально ввечері перед сном 1 капсулу на добу. Курс лікування – 12 дб, профілактичний курс – 6 дб. Не слід переривати курс лікування під час менструації.

ПОЛІЖИНАКС ВІРГО. Необхідно надіргати загострений кі-

нець капсули ножицями. Після цього вміст 1 капсули ввести інтравагінально ввечері перед сном, протягом 6 днів поспіль. Не припиняти лікування під час менструації.

Побічні реакції. У поодиноких випадках виникають реакції місцевого подразнення, включаючи почервоніння, набряк, свербіж слизової оболонки піхви, контактний дерматит. Можлива наявність підвищеної чутливості у пацієнтів до допоміжного компонента препарату олії соєвої. При застосуванні препарату можливі алергічні реакції, включаючи анафілактичний шок, кропив'янку. При вагінальному застосуванні аміноглікозидів не слід проявлятися побічними реакціями. Але у зв'язку з коротким рекомендованим терміном лікування препаратом ризик виникнення системних токсичних ефектів (наприклад, на нирки, органи слуху) є мінімальним.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник. Виробник відповідальний за пакування, контроль і випуск серії: Іннотера Шузі, Франція/Innothera Chouzy, France.

Повна інформація про препарат міститься в інструкції для медичного застосування препарату.

Реєстраційне посвідчення ПОЛІЖИНАКС №UA/10193/01/01
Наказ Міністерства охорони здоров'я України 29.12.14 № 1019
ЗМІНИ ВНЕСЕНО Наказ Міністерства охорони здоров'я України 21.06.2018 № 1192

Реєстраційне посвідчення ПОЛІЖИНАКС ВІРГО №UA/7254/01/01
Наказ Міністерства охорони здоров'я України 07.08.14 №545
ЗМІНИ ВНЕСЕНО Наказ Міністерства охорони здоров'я України 21.06.2018 № 1192

Современные принципы терапии перинатальных инфекций

О.В. Грищенко¹, В.В. Бобрицкая²

¹Харьковская медицинская академия последипломного образования

²Харьковский национальный университет имени В.Н. Каразина

Цель исследования: оптимизация терапии перинатальных инфекций и улучшение перинатальных исходов путем применения макролида широкого спектра действия Дорамицин (спирамицин).

Материалы и методы. Проведены ретроспективный анализ данных и динамическое наблюдение 130 беременных с положительными результатами инфектологических исследований. В I (основную) группу вошли 50 пациенток, получавших Дорамицин по 3 млн 3 раза в сутки 10 дней, во II группу (сравнения) – 40 пациенток, получавших пульс-терапию азитромицином по 1 г в день в 1, 7-й и 14-й дни, в III группу (контрольную) – 40 пациенток, не получавших антибиотикотерапии. Критерием отбора беременных для данного наблюдения служили положительные результаты ИФА, ПЦР, бактериологического исследования в сочетании с патологическим течением перинатального периода, клиническими и ультрасонографическими данными.

Результаты. Элиминация хламидийной инфекции, токсоплазмы, патогенной флоры, чувствительной к макролидам, наблюдалась преимущественно у пациенток I группы, получавшей Дорамицин. Перинатальные исходы также были значительно лучше у пациенток основной группы. В III группе, не получавшей антибиотикотерапии, наблюдался высокий процент новорожденных с низкой массой тела, досрочных родов и неонатальной заболеваемости.

Заключение. Дорамицин является эффективным и безопасным препаратом, использование которого можно рекомендовать при беременности, осложненной перинатальными инфекциями. Применение Дорамицина существенно улучшает исходы родов для матери и плода.

Ключевые слова: Дорамицин, спирамицин, перинатальные инфекции, лечение.

Modern principles of treatment of perinatal infections

O.V. Grishchenko, V.V. Bobrytska

The objective: was to optimize the treatment of perinatal infections and improve perinatal outcomes by using macrolide with a wide spectrum of action of Doramycin (spiramycin).

Materials and methods. A retrospective analysis of data and dynamic observation of 130 pregnant women with positive results of infectological studies was carried out. I (main) group of 50 patients receiving Doramycin 3 mln 3 times a day for 10 days; II (comparison group) 40 patients receiving pulse therapy with azithromycin 1 g per day on the 1st, 7th, 14th day, III (control group) 40 patients who did not receive antibiotic therapy. The selection criteria for pregnant women for this observation were the positive results of ELISA, PCR, bacteriological studies in combination with the pathological course of the perinatal period, clinical and ultrasonographic data.

Results. Elimination of chlamydial infection, toxoplasma, pathogenic flora sensitive to macrolides was observed mainly in patients of group I treated with Doramycin. Perinatal outcomes were also significantly better among patients in the main group. In group III, which did not receive antibiotic therapy, there was a high percentage of small children, premature birth and neonatal morbidity.

Conclusion. Doramycin is an effective and safe drug, the use of which can be recommended during pregnancy, complicated by perinatal infections. The use of Doramycin significantly improves the outcome of labor for the mother and fetus.

Key words: doramycin, spiramycin, perinatal infections, treatment.

Сучасні принципи терапії перинатальних інфекцій

О.В. Грищенко, В.В. Бобрицька

Мета дослідження: оптимізація терапії перинатальних інфекцій та поліпшення перинатальних наслідків шляхом застосування макроліду широкого спектра дії Дораміцин (спіраміцин).

Матеріали та методи. Проведені ретроспективний аналіз даних та динамічне спостереження 130 вагітних з позитивними результатами інфектологічних досліджень. До I (основної) групи увійшли 50 пацієнток, які отримували Дораміцин по 3 млн 3 рази на добу 10 днів, до II групи (порівняння) – 40 пацієнток, яким проводили пульс-терапію азитроміцином по 1 г на день у 1, 7-й та 14-й дні, до III (контрольної) групи – 40 пацієнток, що не отримували антибіотикотерапії. Критерієм відбору вагітних для даного спостереження слугували позитивні результати ІФА, ПЛР, бактеріологічного дослідження у поєднанні з патологічним перебігом перинатального періоду, клінічними і ультрасонографічними даними.

Результати. Елімінація хламідійної інфекції, токсоплазми, патогенної флори, чутливої до макролідів, спостерігалася переважно у пацієнток I групи, що одержували Дораміцин. Перинатальні наслідки також були значно краще у пацієнток основної групи. У III групі, що взагалі не одержувала антибіотикотерапії, спостерігався високий відсоток новонароджених з низькою масою тіла, дострокових пологів і неонатальної захворюваності.

Висновки. Дораміцин є ефективним і безпечним препаратом, використання якого можна рекомендувати під час вагітності, ускладненої перинатальними інфекціями. Застосування Дораміцину істотно покращує результати пологів для матері і плода.

Ключові слова: Дораміцин, спіраміцин, перинатальні інфекції, лікування.

Вопросы инфекций гестационного периода остаются под пристальным вниманием научных исследований в области акушерства и перинатологии [1, 6, 10, 13, 22]. Доказано, что инфицирование матери возбудителями группы TORCH-инфекций является причиной преждевременного прерывания беременности, несвоевременного излития околоплодных вод, рождения детей с низкой массой тела, а также, часто, за-

болеваний новорожденного, требующих длительного и дорогостоящего лечения [1, 3, 7, 14].

Следует отметить, что перинатология, по сути, является отраслью акушерства, и разделение данных понятий довольно относительно. Акушерство – это учение о беременности и искусстве принимать роды, а перинатология – наука о внутриутробном плоде, условиях его благоприятного

развития и ликвидации возможных патологических факторов влияния на этот процесс [7, 10]. Перинатология выделена в отдельную отрасль знаний, поскольку это наука о плоде, его до- и послеродовом развитии, начиная с эмбрионального периода [5, 19, 23]. Сегодня эта отрасль знаний включает в себя не только понятие и учение о состоянии плода с 22 нед беременности (как это было изначально), но учитывает и прегравидарную подготовку, и период раннего развития плодного яйца [1, 3, 8].

Значительная распространенность основных представителей TORCH-инфекций среди населения, в том числе и среди беременных, негативное влияние на течение беременности, родов и послеродового периода, постнатальную адаптацию и заболеваемость новорожденных определяют серьезность этой патологии [5, 9, 11, 17]. Следует подчеркнуть, что многие инфекции протекают латентно, а в период беременности как физиологической иммуносупрессии патологические процессы становятся клинически значимыми [8, 21]. Инфицирование во время беременности – одна из важных проблем современного акушерства и перинатологии [3, 4, 10, 15, 20].

Возможно восходящее инфицирование хламидийной инфекцией [16, 17], патогенными и условно-патогенными микроорганизмами [11], трансплацентарное заражение токсоплазмой, уреа-, микоплазмой, вирусной инфекцией, в том числе ВИЧ [8, 12, 18, 21].

Расширенного скрининга на перинатально значимые инфекции пока нет ни в одной стране мира, как нет и достоверных данных о распространенности инфекций среди беременных, поскольку отсутствует их обязательная регистрация. В нашей стране данное обследование для беременных и пар, планирующих беременность, является рекомендованным. В Приказе МОЗ Украины от 15.07.2011 №417 «Методичні рекомендації щодо організації надання амбулаторної акушерсько-гінекологічної допомоги» обязательными определены бактериологические исследования мочи при постановке на учет и в гестационном сроке 35 нед беременности. Предусмотрен сбор анамнестических данных о перенесенных заболеваниях: хламидиозе, гонорее, сифилисе, генитальном герпесе, генитальных бородавках, бета-гемолитическом стрептококке, токсоплазмозе, цитомегаловирусе, трихомониазе и пр. (додаток 2, «Анкета вагітної», п. 9) [4].

Врачу, наблюдающему беременную, необходимо разъяснить важность производимых дополнительных исследований на наличие инфекций TORCH-группы, особенно, если пациентка указывает на данные заболевания в анамнезе. Это не только позволит избежать осложнений гестационного периода, но и предотвратит заболевания новорожденного, а это могут быть как состояния средней тяжести (конъюнктивит, отит, ринит), так и тяжелые генерализованные поражения.

Определенную сложность представляет собой своевременная диагностика внутриутробного инфицирования. На сегодня нет четкого определения диагностических критериев. Документы и отечественные публикации рекомендуют контроль прироста уровня иммуноглобулинов G (IgG), а также основным критерием считать наличие иммуноглобулинов M (IgM) при проведении иммуноферментного анализа (ИФА) крови. Однако следует подчеркнуть, что IgM могут исчезнуть уже через 10–14 дней после начала процесса, хотя патологическое влияние возбудителя еще не утратило первоначальной остроты.

Учитывают также так называемую avidность процесса, отражаемую в процентах, – высокий процент avidности свидетельствует о давности процесса. Индекс avidности менее 50% – низкоавидные антитела IgG. Обнаружение низкоавидных IgG без присутствия IgM может иметь место при сроках инфицирования более 1 мес. В таких случаях необходимо

определять в динамике увеличение титра IgG и изменение индекса avidности. Индекс avidности 50–60% – пограничная avidность (серая зона). Пограничный результат указывает на позднюю первичную либо раннюю инфекцию. Индекс avidности более 60% – высокоавидные антитела IgG. Наличие высокоавидных IgG при наличии IgM предполагает реактивацию инфекции либо свидетельствует о вторичном иммунном ответе в случае реинфекции. Определение высокоавидных IgG при отсутствии IgM свидетельствует о перенесенной ранее инфекции. При паст-инфекции (рецидивирующие вирусные, внутриклеточные инфекции, повторный эпизод рецидивирующей инфекции) индекс avidности IgG составляет 60–100%. Только с получением в результате исследования высокоавидных ВПГ-IgG и стабилизацией их концентрации можно говорить об окончании острой фазы первичной герпетической инфекции.

Более убедительными считаются результаты полимеразно-цепной реакции (ПЦР), то есть непосредственное обнаружение ДНК возбудителя в органах и тканях. Нормативным документом о диагностике и ведении данного контингента пациенток является на сегодня Протокол «Перинатальные инфекции» (Приказ №906) [5]. В приказе перечислены клинические признаки и лечение перинатальных инфекций во время беременности, в частности, хламидиоза, – рекомендовано проводить после 14 нед с помощью макролидов. В протоколе описаны сонографические признаки внутриутробных инфекций: аномальное количество околоплодных вод, изменение структуры плаценты, гиперэхогенность кишечника плода, пиелэктазия у плода, гидроцефалия, церебральные кальцификаты, водянка плода, задержка развития плода. Для верификации возбудителя рекомендуется, по показаниям, трансабдоминальный амниоцентез либо кордоцентез для определения возбудителя или уровня специфических антител в пуповинной крови.

Следует подчеркнуть, что не только хламидии, но и токсоплазма, уреа-, микоплазма чувствительны к антибиотикам группы макролидов. В то же время данная группа препаратов разрешена к применению в течение беременности.

Одним из антибиотиков-макролидов, применяющихся для лечения перинатальных инфекций еще с 90-х годов XX века, является спирамицин. Учитывая длительный период применения препарата и отсутствие данных о побочных эффектах, влиянии на плод и новорожденного, можно считать доказанными безопасность этого препарата, отсутствие тератогенного и фетопатического эффектов.

Современной формой спирамицина является препарат Дорамидин (компании World Medicine), который выпускается в таблетированной форме в дозе по 3 млн. Суточная доза, по инструкции применения, составляет 6–9 млн в сутки в 2–3 приема. Препарат имеет свойственный основному антибактериальному веществу широкий спектр действия. В литературе описана эффективность препарата при лечении бактериального вагиноза, с учетом того, что большинство микроорганизмов, выделенных при бактериальном вагинозе, чувствительны к Дорамидину. Кроме того, указано, что препарат может применяться у беременных, что делает его препаратом выбора при многих клинических ситуациях [9].

При лечении хламидийной инфекции Дорамидин (спирамицин) сопоставим по активности с доксициклином. Во множестве отечественных исследований, направленных на изучение клинической эффективности спирамицина, отмечена высокая эффективность препарата [2, 8]. К Дорамидину чувствительны следующие микроорганизмы:

- Streptococcus spp., в том числе Streptococcus pneumoniae,
- Bordetella pertussis,
- Corynebacterium diphtheriae,

- Chlamydia trachomatis,
- Legionella pneumophila,
- Listeria monocytogenes,
- Clostridium spp.,
- Mycoplasma pneumoniae,
- Neisseria gonorrhoeae,
- Treponema spp.,
- Leptospira,
- Campylobacter spp.,
- Toxoplasma gondii.

Умеренно чувствительные:

- Haemophilus influenzae,
- Bacteroides fragilis,
- Staphylococcus aureus.

Устойчивы к спирамицину Enterobacteriaceae, Pseudomonas. Препарат быстро всасывается, метаболизируется и достигает высоких лечебных концентраций в тканях легких, миндалин, почек, проходит через плацентарный барьер, санирует плод и плодородный маточный канал.

Для лечения хламидийной инфекции применяется также так называемая пульс-терапия азитромицином: 1 г препарата принимают в один или два приема в 1, 7-й и 14-й дни [2]. Данная схема предусматривает перекрытие основных циклов развития хламидий. Повторный прием антибиотика 1 раз в неделю в дозе 1 г может быть также теоретически эффективным в случаях токсоплазменной инфекции, уреа- и микоплазменной инфекции.

Учитывая изложенное выше, клинический интерес представляет сравнение различных схем терапии, а также перинатальных исходов у пациенток с признаками внутриутробных инфекций.

Цель исследования: оптимизация терапии перинатальных инфекций и улучшение перинатальных исходов путем применения макролида широкого спектра действия (Дорамин).

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведены ретроспективный анализ данных и динамическое наблюдение 130 беременных с положительными результатами инфектологических исследований.

Из них:

- в I (основную) группу вошли 50 пациенток, получавших Дорамин по 3 мг 3 раза в сутки 10 дней;
- во II группу (сравнения) – 40 пациенток, получавших пульс-терапию азитромицином по 1 г в день в 1-й, 7-й и 14-й дни;
- в III (контрольную) группу включены 40 пациенток, не получавших антибиотикотерапии (из них 25 пациенток – ретроспективное наблюдение и 15 – динамическое – параллельно с группами, получавшими лечение).

Критерием отбора беременных для данного наблюдения послужили положительные результаты дополнительных исследований, свидетельствующие о патологическом течении перинатального периода.

Всем пациенткам было выполнено бактериологическое исследование отделяемого канала шейки матки, влагалища, бактериологическое исследование мочи. Диагностику инфекций TORCH-комплекса проводили методом иммуноферментного анализа (ИФА) и полимеразной цепной реакции (ПЦР).

Всем пациенткам выполнены клинические исследования крови, мочи, биохимические исследования крови (билирубин, печеночные ферменты, креатинин), коагулограмма.

Беременным всех групп наблюдения проведены ультразвуковые исследования (УЗИ), как скрининговые, так и дополнительные при наличии показаний, в том числе цервикометрия (измерение длины шейки матки), доплерометрия сосудов плацентарно-плодного комплекса.

Результаты исследования, различия показателей сравниваемых групп обработаны методом непараметрической статистики, различия между группами считали статистически значимыми при $p < 0,05$. Статистическую обработку материала осуществляли с помощью пакета прикладных программ «Statistica for Windows» и «Microsoft Excel».

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Среди пациенток групп наблюдения преимущественное количество составили первородящие: 84 из 130 – 64,6%. Распределение в группах не имело статистически значимых различий. Так, в I группе первородящих было 35 (70,0%) и повторнородящих – 15 (30,0%); во II группе – 27 (67,5%) имели первые роды и 13 (32,5%) – вторые роды; в III группе соответственно – 26 (65,0%) и 14 (35,0%). Следует подчеркнуть, что ни в одном из наблюдений не было более чем двух родов. Кроме того, особого внимания заслуживает анамнез пациенток групп наблюдения: высокая частота встречаемости акушерско-гинекологической патологии. Хронический аднексит в анамнезе имели 19 (38,0%) пациенток I группы, 15 (37,5%) – II группы и 16 (40,0%) – III группы. Инфекционные вагиниты во время беременности выявлены у 22 (44,0%) пациенток I группы (основной), 19 (47,5%) – II группы (сравнения) и 18 (45,0%) – III группы (контрольной). Цервициты в начале гестационного процесса диагностированы у 16 (32,0%) пациенток I группы, 10 (25%) женщин II группы и 12 (30,0%) – III группы ($p > 0,05$).

В анамнезе у 5 (10,0%) пациенток I группы, 3 (7,5%) пациенток II группы и 3 (7,5%) – III группы отмечена неразвивающаяся беременность, пациентки не обследовались в период реабилитации, из методов контрацепции преимущественно использовали барьерные. Искусственные аборт на малом сроке (медикаментозные) в анамнезе отмечены у 6 (12,0%) пациенток I группы, 7 (17,5%) пациенток II группы и 4 (10,0%) – III группы. Также искусственные аборт в сроке 6 нед, 7–8 нед имели 2 (4,0%) пациентки I группы, 1 (2,5%) пациентка II группы и 3 (7,5%) пациентки III группы. Самопроизвольные аборт были в анамнезе у 4 (8,0%) женщин I группы наблюдения, 4 (10,0%) – II группы наблюдения и 3 (7,5%) – III группы.

Обращает на себя внимание высокий процент встречаемости хронической соматической патологии инфекционной природы ЛОР-системы, полости рта, дыхательной системы, почек, пищеварительного тракта (табл. 1).

Среди экстрагенитальных заболеваний преобладают источники инфекции полости рта – наличие несанированных

Таблица 1

Экстрагенитальная патология среди пациенток групп наблюдения, абс. число (%)

Экстрагенитальная патология	I группа, n=50	II группа, n=40	III группа, n=40
Хронический синусит	7 (14,0)	5 (12,5)	6 (15,0)
Хронический тонзиллит	9 (18,0)	4 (10,0)	5 (12,5)
Острый бронхит	2 (4,0)	1 (2,5)	2 (5,0)
Хронический бронхит	3 (6,0)	2 (5,0)	-
Кариес	16 (32,0)	10 (25,0)	11 (27,5)
Стоматит	4 (8,0)	2 (5,0)	3 (7,5)
ОРВИ	29 (58,0)	22 (55,0)	26 (65,0)
Гастродуоденит	7 (14,0)	5 (12,5)	6 (15,0)
Пиелонефрит	12 (24,0)	11 (27,5)	10 (25,0)

Частота встречаемости возбудителей перинатальных инфекций у пациенток групп наблюдения по результатам ИФА, абс. число (%)

Возбудитель	I группа, n=50	Авидность, %	II группа, n=40	Авидность, %	III группа, n=40	Авидность, %
<i>Chlamydia trachomatis</i>	26 (52,0)	60±10,5	24 (60,0)	65±5,0	22 (55,0)	65±15,0
<i>Mycoplasma hominis</i>	18 (36,0)	70±7,5	19 (47,5)	62±8,5	17 (42,5)	70±5,5
<i>Ureaplasma urealyticum</i>	19 (38,5)	67± 3,5	20 (50,0)	55±10,5	21 (47,0)	65±5,5
<i>Toxoplasma</i>	20 (40,0)	70± 5,5	22 (55,0)	70±10,0	20 (50,0)	75±5,5
<i>Virus herpes simplex I</i>	22 (44,0)	90±5,5	24 (60,0)	80±10,5	19 (47,5)	85±5,5
<i>Virus herpes simplex II</i>	19 (38,5)	80±10,0	17 (42,5)	75± 15,5	21 (47,0)	90±5,0
<i>Cytomegalovirus</i>	21 (42,0)	70±20,0	25 (62,5)	80±15,0	22 (55,0)	80±10,5
<i>Rubella</i>	23 (46,0)	90±10,0	26 (25,0)	90±5,5	27 (67,5)	95±50

Примечание. Статистически достоверной разницы между данными групп наблюдения не выявлено ($p>0,05$).

полостей, пульпитов во время беременности, а также заболевания мочевыделительной системы, в частности, хронический пиелонефрит и гестационный пиелонефрит. Далее, в несколько меньшем количестве, инфекции пазух носа, хроническое воспаление небных миндалин. Данные очаги экстрагенитальной локализации также могли послужить источником условно-патогенной и патогенной микрофлоры. По данным литературы, хронической хламидийной инфекции также может быть свойственно наличие хронических заболеваний ЛОР-системы, а также хронических бронхитов, спаечной болезни пищеварительного тракта. Токсоплазмоз, в свою очередь, может быть причиной гепато-, сплено- и вторичного дуоденита.

Наличие инфекций TORCH-группы определяли по результатам ИФА- и ПЦР-исследований. Учитывая тот факт, что инфицирование данными возбудителями во время беременности сегодня вызывает множество дискуссий, мы считали повышение уровня IgG в 4 и более раз, увеличение титра антител до 10 раз, а также наличие низкой и средней авидности условием проведения необходимой терапии. В пользу необходимости лечения свидетельствовало наличие акушерской патологии, в частности, угрозы прерывания беременности на различных сроках гестационного процесса, косвенных признаков материнско-плодного инфицирования при проведении ультразвукового исследования, признаков острого либо подострого воспалительного процесса смежных органов и систем.

Наличие того или иного возбудителя у пациенток групп наблюдения представлено в табл. 2.

При анализе данных исследования на наличие возбудителей TORCH-инфекций обращает на себя внимание высокая частота диагностируемых патогенов – более чем в половине наблюдений, а также сочетание нескольких инфекций у одной пациентки. Авидность, как правило, имела значения средней – это касается уреаплазмы, токсоплазмы и хламидий, и тенденцию к высокой – вирусная инфекция. Часто выявляли сочетание токсоплазмы и цитомегаловируса. Результаты ИФА со средней и повышенной до 70–80% авидностью часто сочетались с положительными результатами ПЦР.

Пациентки, имевшие высокие титры вирусной инфекции, получали также иммуномодулирующий растительный препарат по 15 капель 2 раза в день в течение трех недель. Беременные с положительными результатами наличия кандидозной инфекции получали также суппозитории с антимикотическим средством в течение 7 дней.

Таблица 3

Частота встречаемости патогенной микрофлоры у пациенток групп наблюдения по результатам бактериологического исследования до начала терапии, абс. число (%)

Возбудитель	I группа, n=50	II группа, n=40	III группа, n=40
<i>St. haemolyticus</i>	26 (52,0)	22 (55,0)	27 (67,5)
<i>St. aureus</i>	18 (36,0)	23 (57,5)	20 (50,0)
<i>Enterococcus</i>	10 (20,0)	10 (25,0)	12 (30,0)
<i>Str. fecalis</i>	12 (24,0)	14 (35,0)	11 (27,5)
<i>E. coli</i>	22 (44,0)	25 (62,5)	23 (57,5)
<i>Str. viridans</i>	10 (20,0)	12 (30,0)	8 (20,0)
<i>Proteus vulgaris</i>	2 (4,0)	1 (2,5)	1 (2,5)
<i>Gardnerella vaginalis</i>	11 (22,0)	16 (40,0)	15 (37,5)
<i>Candida albicans</i>	23 (46,0)	26 (65,0)	22 (55,0)
<i>Candida nonalbicans</i>	7 (14,0)	6 (15,0)	5 (12,5)

В большинстве наблюдений по данным инфектологического обследования выделение патогенной микрофлоры фиксировали даже у пациенток без клинических признаков вагинита (табл. 3).

Следует подчеркнуть, что у одной и той же пациентки часто диагностировали сочетания патогенных микроорганизмов. Результаты бактериологического исследования мочи свидетельствуют о бессимптомном характере носительства инфекции (табл. 4). Известно, что бессимптомной бактери-

Таблица 4

Результаты бактериологического посева мочи пациенток групп наблюдения (исходные данные), абс. число (%)

Возбудитель	I группа, n=50	II группа, n=40	III группа, n=40
<i>E. coli</i>	10 (20,0)	12 (30,0)	9 (67,5)
<i>Klebsiella pn.</i>	8 (16,0)	6 (15,0)	7 (17,5)
<i>St. haemolyticus</i>	5 (10,0)	6 (15,0)	5 (12,5)
<i>Str. fecalis</i>	8 (16,0)	5 (12,5)	6 (15,0)
<i>Str. viridans</i>	4 (10,0)	3 (7,5)	3 (7,5)

Таблица 5

Результаты бактериологического посева мочи пациенток групп наблюдения после проведенной терапии, абс. число (%)

Возбудитель	I группа, n=50	II группа, n=40	III группа, n=40
E.coli	-	4 (8,0)	8(67,5)
Klebsiella pn.	1 (2,0)	1 (2,5)	6 (17,5)
St.haemolyticus	-	3(7,5)	5 (12,5)
Str.fecalis	1 (2,0)	2 (5,0)	4 (15,0)
Str.viridans	2 (4,0)	3 (7,5)	3 (7,5)

урий считаются бактериологические результаты с микробным ростом КОЕ >5. Нами часто были получены результаты КОЕ 10³, реже – 10⁵, 10⁶ степени.

В преимущественном большинстве случаев патогенная микрофлора была чувствительна к макролидам, что позволило проводить монотерапию без добавления других антибактериальных средств. Пациентки с бессимптомной бактериурией получали также фитопрепарат для улучшения пассажа мочи и дополнительного антисептического действия в случаях отсутствия чувствительности к группе макролидов. Пациентки III группы получали только фитопрепарат по 40 капель 2 раза в сутки, либо – в 25 (62,5%) случаях – не получали терапии (табл. 5).

Очевидно, что во II группе продолжительность терапии либо кратность приема антибактериального средства была недостаточной. В III группе показатели бактериологического исследования оставались практически на том же уровне, что указывает на недостаточность проведения изолированной фитотерапии, а также необходимость назначения антибактериального средства.

В результате проведенного лечения у пациенток основной группы, получавшей Дорамидин, наблюдалось значительное клиническое улучшение – ликвидация признаков внутриутробного инфицирования по данным сонографического исследования, ликвидация признаков угрозы прерывания беременности, нормализация доплерографических показателей.

Чрезвычайно показательными были результаты ПЦР-исследований возбудителей, чувствительных к Дорамидину, в группах наблюдения. Пульс-терапия азитромицином оказалась значительно менее эффективной в случаях микоплазменной и токсоплазменной инфекции (табл. 6).

В III группе, пациентки которой не получали антибактериальной терапии, а принимали только иммуномодулирую-

щий препарат по поводу вирусной инфекции, наблюдалось только небольшое снижение количества положительных ПЦР-результатов герпетической и цитомегаловирусной инфекции.

Кроме того, наиболее показательными были исходы родов у пациенток групп наблюдения. Так, в I группе фиксировали только своевременные роды в сроке 39–40 нед, масса тела новорожденных составляла 3500±250,0 г, оценка по шкале Апгар – 8–9 баллов. Во II группе – роды в 37–40 нед и масса тела новорожденных 3400±200,0 г, в то время как в III группе наблюдалось 4 (10,0%) случая преждевременных родов, остальные 36 (90%) родов произошли в сроках беременности 37–39 нед. В срочных родах также регистрировали рождение детей с низкой массой тела – 2900±50,0 г (при доношенной беременности, а также оценка по Апгар была в среднем 7 баллов).

В целом пациентки I группы, получавшие Дорамидин, не отмечали никаких побочных эффектов проводимого лечения; пациентки II группы в 2 (5,0%) случаях жаловались на умеренную тошноту после применения азитромицина; заслуживающих особого внимания побочных эффектов не выявлено.

Таким образом, на основании проведенного исследования препарат Дорамидин можно считать высокоэффективным лекарственным средством для лечения инфекций, возникших в перинатальный период, спектр действия которого перекрывает практически все патогенные влияния инфекционной природы. Препарат является безопасным, и может быть рекомендован к использованию у беременных, начиная с гестационного срока 14 нед.

ВЫВОДЫ

1. Инфекции перинатального периода являются одной из основных причин клиники угрозы прерывания беременности, внутриутробного поражения плода, нарушения плодно-плацентарного кровотока в результате воспалительных изменений сосудов плодно-плацентарного комплекса.

2. Применение базисной схемы Дорамидина по 3 млн 3 раза в сутки 10 дней эффективно практически во всех случаях инфекций перинатального периода, чувствительных к макролидам. Учитывая клинические и инфектологические данные, применение Дорамидина в течение 10 дней по 9 млн в сутки значительно эффективнее пульс-терапии азитромицином в течение 3 нед.

3. Дорамидин может быть рекомендован в качестве препарата выбора для лечения перинатальных инфекций, а также для прегравидарной подготовки, с учетом широкого спектра действия препарата, безопасности и эффективности.

Таблица 6

Данные ПЦР-исследования возбудителей TORCH-группы у пациенток групп наблюдения, абс. число (%)

Возбудитель	I группа, n=50		II группа, n=40		III группа, n=40	
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения	В начале наблюдения	Контроль
Chlamydia trachomatis	22 (44,0)	-	20 (50,0)	11(27,5)	22 (55,0)	22 (55,0)
Mycoplasma hominis	18 (36,0)	1 (2,5)	17 (42,5)	5 (12,5)	17 (42,5)	17 (42,5)
Ureaplasma urealyticum	19 (38,5)	-	20 (50,0)	3 (7,5)	21 (47,0)	21 (47,0)
Toxoplasma	20 (40,0)	1 (2,5)	22 (55,0)	16(40,0)	20 (50,0)	20 (50,0)
Virus herpes simplex I	19 (38,0)	16 (40,0)	24 (60,0)	15(37,5)	19(47,5)	15(37,5)
Virus herpes simplex II	17 (38,5)	14 (35,0)	17 (42,5)	13(32,5)	21 (47,0)	21 (52,5)
Cytomegalovirus	20 (42,0)	18(45,0)	25 (62,5)	19	22 (55,0)	20

ДОРАМІЦИН

16-членний макролід природного походження¹

СПІРАМІЦИН –
препарат
вибору
в період
вагітності¹



spiramycin 3 000 000 MO

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

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

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

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



WORLD MEDICINE
Pharmaceutical Company

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

www.worldmedicine.ua

Сведения об авторах

Грищенко Ольга Валентиновна – Кафедра перинатологии, акушерства и гинекологии Харьковской медицинской академии последипломного образования, 61174, г. Харьков, ул. Амосова, 58; тел (057) 711-45-92. E-mail: perynat.agu@med.edu.ua
Бобрицкая Виктория Владимировна – Кафедра акушерства и гинекологии Харьковского национального университета имени В.Н. Каразина, 61001, г. Харьков, пл. Свободы, 4. E-mail: bobritska@gmail.com

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Вовк Л.М. Роль основных представлений TORCH-комплекса в развитии перинатальной патологии. Клиническая иммунология. Алергология. Инфектология. 2011; 2(41): 25-29.
2. Мавров Г.И., Чингов Г.П. Лечение хламидиоза (подходы к антибактериальной терапии). Украинский журнал дерматологии, венерологии, косметологии, 2005; (3):82-91.
3. Міцода Р.М., Садигов Ю.М., Потокій Н.Й. Аналіз частоти перинатальних інфекцій у жінок із завершеною вагітністю в анамнезі. Здоров'я жінчини. 2015; 9 (105): 57-58.
4. Наказ МОЗ України від 15.07.2011 №417 «Методичні рекомендації щодо організації надання амбулаторної акушерсько-гінекологічної допомоги».
5. Наказ МОЗ України №906 від 27.12.2006 «Про затвердження клінічного протоколу з акушерської та гінекологічної допомоги «Перинатальні інфекції».
6. Пасієшвілі Н.М. Аналіз перинатальної захворюваності та смертності в умовах перинатального центру та шляхи її зниження. ScienceRise. Medical Science. 2016;1/3(18): 37-43.
7. Пирогова З.И., Рябчук Ф.Н. Клинико-лабораторная характеристика персистирующих инфекций хламидийной и микоплазменной этиологии у детей. Лечащий врач, 2011; 1(24):13.
8. Туряница С.М., Федько Ю.Р., Корчинська О.О., Федько Р.М., Худаніч О.В. Сучасні напрямки ведення вагітних із токсоплазмозом інфекцією. Проблеми клінічної педіатрії. 2013; 2 (20): 36-43.
9. Федорич П.В., Мавров Г.И., Подольский В.В. Обоснование применения Дорамидина для эрадикации микрофлоры, ассоциированной с бактериальным вагинозом. Здоров'я жінчини. 2019.1(137):55–59.
10. Adams Waldorf K.M., McAdams R.M. Influence of infection during pregnancy on fetal development. Reproduction. 2013; 146 (5): R151-62.
11. Adamyan L.V., Kuzmin V.V., Arslanyan K.N., Kharchenko E.I. Spread of nosocomial infection in obstetric hospitals. Ter. Arkh. 2015;87(11):109-112.
12. Awareness of cytomegalovirus and risk factors for susceptibility among pregnant women, in Montreal, Canada /Wizman S., Lamarre V., Coic L [et al.] // BMC Pregnancy Childbirth. 2016; 16 (1): 54.
13. Baud D. Intracellular bacteria and adverse pregnancy outcomes / D. Baud, G. Greub // Clin Microbiol Infect. 2011; 17 (9): 1312-22.
14. Baud D. Emerging role of Chlamydia and Chlamydia-like organisms in adverse pregnancy outcomes / D. Baud, L. Regan, G. Greub // Curr Opin Infect Dis. 2008; 21 (1): 70-6.
15. Borborema-Alfaria A.P., Freitas N.S., Astolfi Filho S., Borborema-Santos C.M. Chlamydia trachomatis infection in a sample of northern Brazilian pregnant women: prevalence and prenatal importance. Braz. J. Infect. Dis. 2013;17(5):545-50.
16. Honkila M., Renko M., Pokka T., Wikström E., Uhari M., Tapiainen T. Symptoms, Signs and Long-term Prognosis of Vertically Transmitted Chlamydia trachomatis Infections. Pediatr.Infect. 2018 Sep;37(9):930-933.
17. Honkila M, Wikström E, Renko M, Surcel HM, Pokka T, Ikäheimo I, Uhari M, Tapiainen T. Probability of vertical transmission of Chlamydia trachomatis estimated from national registry data. Sex Transm Infect. 2017; 93(6):416-420.
18. Inkaya A.Ç, Örgül G., Halis N., et al. Perinatal outcomes of 25 hiv-infected pregnant women: hacettepe university experience. J. Turk. Ger. Gynecol. Assoc. 2019.Sep 30. doi: 10.4274
19. Kristina Adachi, Rarine Nielsen-Saines, Jeffry d.Klausner. Chlamydia trachomatis Infection in Pregnancy: The Global Challenge of Preventing Adverse Pregnancy and Infant Outcomes in Sub-Saharan Africa and Asia.Biomed.Res.Int. 2016: 9315757, 21p.
20. Mariya Angelova, Emil Kovachev, Veselina Tsankova, Iliana Koleva, Silvia Mangarova. Role and Importance of Chlamydia Trachomatis in Pregnant Patients. Open Access Maced J Med. Sci. 2016; 4(3): 410–412.
21. Mestas E. Congenital cytomegalovirus. Adv Neonatal Care. 2016; 16 (1): 60-5.
22. Sweeney E.L., Kallapur S.G., Gisslen T., et al. Placental infection with ureaplasma species is associated with histologic chorioamnionitis and adverse outcomes in moderately preterm and late-preterm infants. J. Infect Dis. 2016; 213 (8): 1340-7.
23. Wong Y.P., Tan G.C., Wong K.K., Anushia S., Cheah F.C. Gardnerella vaginalis in perinatology: An overview of the clinicopathological correlation. Malays. J. Pathol. 2018;40(3):267-286.

Стаття поступила в редакцію 24.12.2019

Клінічний перебіг вагітності та пологів у жінок, прооперованих з приводу новоутворень яєчників

А.В. Бойко

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

Мета дослідження: вивчення особливостей перебігу вагітності та пологів у жінок, прооперованих з приводу новоутворень яєчників.

Матеріали та методи. Було обстежено 90 вагітних з новоутвореннями яєчників. Усіх вагітних було розподілено на три досліджувані групи: 1-а група – 30 жінок з новоутвореннями яєчників, яким хірургічне лікування проведене у різні терміни вагітності; 2-а група – 30 жінок з новоутвореннями яєчників, яким хірургічне лікування проведене у ході кесарева розтину; 3-я група – 30 жінок з новоутвореннями яєчників, яким хірургічне лікування виконано у різні терміни після мимовільних пологів. Також було обстежено 30 жінок з нормальним перебігом вагітності без новоутворень яєчників, які увійшли до контрольної групи.

Результати. Ризик розвитку передчасних пологів був вищий при виконанні хірургічного втручання у III триместрі порівняно з II триместром гестації (відношення шансів 10,7; 96% довірчий інтервал: 1,36–83,49); при виконанні операції будь-яким доступом після 24 тиж гестації (відношення шансів 4,18; 94% довірчий інтервал: 0,95–18,49); при виконанні операції лапаротомічним порівняно з лапароскопічним доступом (відношення шансів 7,7; 96% довірчий інтервал: 1,99–30,81), а також за наявності ознак супутньої плацентарної дисфункції (відношення шансів 17,6; 96% довірчий інтервал: 3,31–92,11).

Заключення. Отримані результати необхідно урахувати під час розроблення тактики ведення вагітності та пологів у жінок із новоутвореннями яєчників.

Ключові слова: новоутворення яєчників, вагітність, пологи.

The clinical course of pregnancy and labors at the women operated concerning neoplasms of ovaries

A.V. Boyko

The objective: to study features of course of pregnancy and labors at the women operated concerning neoplasms of ovaries.

Materials and methods. 90 pregnant women with neoplasms of ovaries were surveyed. All pregnant women were divided into 3 studied groups: 1 group – 30 women with neoplasms of ovaries by which surgical treatment is executed in various durations of gestation; The 2nd group – the 30 women with neoplasms of ovaries by which surgical treatment is executed during Cesarean section; The 3rd group – 30 women with neoplasms of ovaries by which surgical treatment is executed in various terms after spontaneous labors. Also 30 women with normally proceeding pregnancy without neoplasms of the ovaries, made control group were surveyed.

Results. The risk of development of premature births was higher when performing a surgical intervention in III in comparison with II gestation trimester (the relation of chances 10,7; 96% confidential interval 1,36–83,49); when performing operation by any access after 24 weeks of a gestation (the relation of chances 4,18; 94% confidential interval 0,95–18,49); when performing operation by laparotomy in comparison with laparoscopic access (the relation of chances 7,7; 96% confidential interval 1,99–30,81), and also in the presence of symptoms of accompanying placental dysfunction (the relation of chances 17,6; 96% confidential interval 3,31–92,11).

Conclusion. The received results needs to be considered when developing tactics of conducting pregnancy and labors at women with neoplasms of ovaries.

Key words: neoplasms of ovaries, pregnancy, labors.

Клиническое течение беременности и родов у женщин, прооперированных по поводу новообразований яичников

А.В. Бойко

Цель исследования: изучение особенностей течения беременности и родов у женщин, прооперированных по поводу новообразований яичников.

Материалы и методы. Были обследованы 90 беременных с новообразованиями яичников. Все беременные были разделены на три исследуемые группы: 1-я группа – 30 женщин с новообразованиями яичников, которым хирургическое лечение проведено в различные сроки беременности; 2-я группа – 30 женщин с новообразованиями яичников, которым хирургическое лечение проведено в ходе кесарева сечения; 3-я группа – 30 женщин с новообразованиями яичников, которым хирургическое лечение выполнено в различные сроки после самопроизвольных родов. Также были обследованы 30 женщин с нормально протекающей беременностью без новообразований яичников, которые вошли в контрольную группу.

Результаты. Риск развития преждевременных родов был выше при выполнении хирургического вмешательства в III триместре по сравнению со II триместром гестации (отношение шансов 10,7; 96% доверительный интервал: 1,36–83,49); при выполнении операции любым доступом после 24 нед гестации (отношение шансов 4,18; 94% доверительный интервал: 0,95–18,49); при выполнении операции лапаротомическим по сравнению с лапароскопическим доступом (отношение шансов 7,7; 96% доверительный интервал: 1,99–30,81), а также при наличии признаков сопутствующей плацентарной дисфункции (отношение шансов 17,6; 96% доверительный интервал: 3,31–92,11).

Заклучение. Полученные результаты необходимо учитывать при разработке тактики ведения беременности и родов у женщин с новообразованиями яичников.

Ключевые слова: новообразования яичников, беременность, роды.

На сьогодні до найбільш поширених станів, що потребують оперативного лікування у вагітних, належать гострі захворювання органів черевної порожнини (гострий апендицит, холецистит, кишкова непрохідність тощо), а також гінекологічна патологія – пухлини і новоутворення яєчників (НУЯ) [2–4].

Серед основних ускладнень вагітності у жінок із НУЯ виділяють загрозу переривання вагітності, плацентарну дисфункцію (ПД), аномалії пологової діяльності тощо [5–8].

Діагностика НУЯ у вагітних складніша, ніж у невагітних жінок. Складність діагностики зумовлена не лише мізерною

клінічною симптоматикою, але і зниженням інформативності спеціальних методів дослідження при збільшенні терміну вагітності [1].

Тактика ведення вагітності та пологів у жінок, прооперованих з приводу НУЯ, є предметом численних дискусій у сучасній літературі [2–8], що свідчить про актуальність даного питання, особливо при підвищенні ефективності сучасних діагностичних технологій.

Мета дослідження: вивчення особливостей перебігу вагітності та пологів у жінок, прооперованих з приводу НУЯ.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Відповідно до мети дослідження було обстежено 90 вагітних з НУЯ. Усіх вагітних було розподілено на три досліджувані групи:

- 1-а група – 30 жінок з НУЯ, яким хірургічне лікування проведене у різні терміни вагітності;
- 2-а група – 30 жінок з НУЯ, яким хірургічне лікування проведене у ході кесарева розтину;
- 3-я група – 30 жінок з НУЯ, яким хірургічне лікування виконано у різні терміни після мимовільних пологів.

Також було обстежено 30 жінок з нормальним перебігом вагітності без НУЯ, які увійшли до контрольної групи.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Перебіг даної вагітності аналізували у кожній з груп. При цьому порівняльне оцінювання проводили:

- між групами;
- між вагітними, оперованими лапароскопічним і лапаротомічним доступами;
- між 1-ю групою (вагітні з НУЯ, яких оперували у різні терміни гестації) і об'єднаними 2-ю і 3-ю групами (вагітні з НУЯ, яким проводили динамічне спостереження).

Найчастішим ускладненням перебігу даної вагітності була хронічна анемія різного ступеня тяжкості, виявлена у різні терміни гестації у 15,3% випадків у 1-й групі, у 32,5% – у 2-й і у 21,4% – у 3-й групах. При цьому частота виявлення даного ускладнення була достовірно вищою у 2-й групі (порівняно з 1-ю групою) і в цілому у вагітних з НУЯ, що знаходилися під динамічним спостереженням, порівняно з оперованими у різні терміни гестації. Слід зазначити, що до аналізу було включено всі випадки виявлення анемії у різні терміни гестації незалежно від ефективності протианемічної терапії.

Клінічні прояви захворювання у всіх групах були мізерними. Періодичний біль унизу живота, що має тупий, ниючий характер, виявляли на момент обстеження у 33,3% жінок 1-ї групи, у 36,7% – 2-ї групи і 20,0% – 3-ї групи. Гострий больовий синдром був діагностований в однієї жінки 1-ї групи (3,3%), що слугувало показанням до виконання екстреного оперативного втручання.

Ознаки загрози переривання вагітності у I триместрі спостерігалися у 16,7% жінок 1-ї групи; 23,3% – 2-ї групи і 20,0% жінок 3-ї групи. У II триместрі загроза переривання вагітності була виявлена у 6,7%, 10,0% і 6,7% жінок відповідно. У III триместрі частота фіксування загрози передчасних пологів (ПП) становила 6,7%, 10,0% та 13,3% відповідно. При цьому статистично достовірних відмінностей між досліджуваними групами виявлено не було.

ПД у вагітних з НУЯ була відзначена у 6,7% випадків у 1-й групі; у 13,3% – у 2-й групі і у 10,0% – у 3-й групі. Набряки вагітних виявлені у 13,3%, 26,7% і 6,7% випадків відповідно.

Слід зазначити, що прееклампсією ускладнився перебіг вагітності у однієї пацієнтки (3,3%) з 1-ї групи і двох жінок (6,7%) з 2-ї групи.

У 1-й групі мимовільними пологами завершилися 63,3% вагітностей, оперативними – 33,3% вагітностей у зв'язку з на-

явністю акушерських показань (3,3% становив пізній викидень). При цьому достовірно частіше оперативні пологи реєстрували у підгрупі, де хірургічне втручання було виконане лапаротомічним доступом.

Частота ПП становила у 1-й групі 10,0%, у 2-й групі – 13,3% і у 3-й групі – 10,0%. При цьому статистично значущих відмінностей між групами виявлено не було. У той самий час ПП були єдиним ускладненням вагітності щодо якого отримані достовірні відмінності у частоті усередині 1-ї групи між вагітними, оперованими лапароскопічним (6,7%) і лапаротомічним (16,7%) доступами.

В одному випадку (3,3%) у 1-й групі у пацієнтки з ендометріальною кістою діаметром 8 см, що була прооперована у терміні 15 тиж на тлі вираженого больового синдрому і загрози переривання вагітності, стався мимовільний викидень на 2-у добу після операції. В іншому випадку в однієї (3,3%) пацієнтки 2-ї групи, прооперованої у терміні 25 тиж з приводу муцинозної цистаденоми, вагітність завершилася антенатальною загибеллю плода у терміні 36 тиж.

Середня маса тіла новонароджених становила у 1-й групі $3187,3 \pm 305,7$ г, у 2-й групі – $3228,7 \pm 291,3$ г, у 3-й групі – $3181,7 \pm 309,2$ г; довжина тіла – $51,3 \pm 3,1$ см, $50,5 \pm 2,7$ см і $51,7 \pm 1,8$ см відповідно. Дані показники були зіставними у всіх групах.

Низьку масу тіла при народженні (менше 2500 г) було зафіксовано у 2 новонароджених (6,7%) 1-ї групи і 2 новонароджених (6,7%) 2-ї групи. У 3-й групі новонароджених з низькою масою тіла виявлено не було. При цьому частота виявлення даного стану достовірно не відрізнялася між групами.

Середня оцінка за шкалою Апгар на 1-й хвилині становила у 1-й групі $7,6 \pm 0,7$ бала, у 2-й групі – $7,8 \pm 0,6$ бала, у 3-й групі – $7,5 \pm 0,7$ бала; на 5-й хвилині – $8,4 \pm 0,7$ бала, $8,8 \pm 0,6$ бала і $8,7 \pm 0,6$ бала відповідно. Статистично значущих відмінностей у масі тіла, довжині тіла і стані новонароджених виявлено не було.

Найбільш серйозними станами, безпосередньо пов'язаними з прогнозом перебігу вагітності, є перекрут ніжки пухлини або придатків і злоякісний характер пухлини. Одним з основних параметрів, що впливають на визначення хірургічної тактики, пов'язаної з ризиком розвитку зазначених станів (перекруту або малігнізації НУЯ), є розмір пухлини або пухлиноподібного утворення. У зв'язку з цим увесь масив отриманих даних був проаналізований з метою визначення залежності між розмірами НУЯ і злоякісним характером пухлини і перекрутом НУЯ.

Отримані дані свідчили про відсутність значущого кореляційного зв'язку між розвитком перекруту пухлини/придатків або її злоякісним характером і розмірами НУЯ.

Також був проведений аналіз залежності ускладненого перебігу вагітності від розмірів НУЯ. З метою виключення можливого впливу на розвиток ускладнень безпосередньо хірургічної операції аналізу піддали лише дані пацієнток 2-ї і 3-ї груп, яким оперативне втручання протягом вагітності не виконували. Аналіз залежності розвитку ускладнень вагітності проводили у діапазоні <6 см або >6 см <10 см.

Проведений аналіз не виявив значущих кореляційних зв'язків між частотою розвитку ускладненого перебігу вагітності і розмірами НУЯ.

Наступним етапом аналізу було дослідження впливу проведеної хірургічної операції на подальший перебіг вагітності. Як свідчать отримані дані, ПП були єдиним ускладненням вагітності, у частоті яких виявлено достовірну різницю між підгрупами, де оперативне втручання виконували лапароскопічним або лапаротомічним доступом. У зв'язку з високою вірогідністю сукупного впливу на даний показник цілої низки параметрів був проведений кореляційний аналіз з обчисленням відношення шансів настання ПП.

Згідно з отриманими даними, найбільш виражений кореляційний зв'язок був виявлений між ПП і супутньою ПД

($p < 0,0001$), лапаротомічним доступом ($p < 0,001$), виконанням операції у III триместрі ($p < 0,01$), гестаційним терміном під час виконання операції більше 24 тиж ($p < 0,05$). При цьому не було виявлено значущого зв'язку розвитку даного ускладнення з розмірами пухлини, супутньою анемією і екстреним або плановим характером операції.

ВИСНОВКИ

Отже, ризик розвитку передчасних пологів був вищий:

– при виконанні хірургічного втручання у III триместрі порівняно з II триместром гестації (відношення шансів 10,7; 96% довірчий інтервал: 1,36–83,49);

– при виконанні операції будь-яким доступом після 24 тиж гестації (відношення шансів 4,18; 94% довірчий інтервал: 0,95–18,49);

– при виконанні операції лапаротомічним порівняно з лапароскопічним доступом (відношення шансів 7,7; 96% довірчий інтервал: 1,99–30,81);

– за наявності ознак супутньої плацентарної дисфункції (відношення шансів 17,6; 96% довірчий інтервал: 3,31–92,11).

Отримані результати необхідно урахувати під час розроблення тактики ведення вагітності та пологів у жінок із новоутвореннями яєчників.

Сведения об авторе

Бойко Алеся Валерьевна – Кафедра акушерства и гинекологии медицинского института Сумского государственного университета МОН Украины, 40007, г. Сумы, ул. Санаторная, 31. E-mail: 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., 2015. Частота функціональних кіст яєчників у жінок репродуктивного віку в структурі гінекологічної патології // Сучасні медичні технології : 2 : 3 : 79–83.
3. Кузнецова Е.П., 2010. Современные представления об этиологии и патогенезе опухолевидных образований и доброкачественных опухолей яичников // Саратовский научно-медицинский журнал : 6 : 3 : 552–558.
4. Резниченко Г.И., Шаповал О.С., 2015. Особенности реализации репродуктивной функции у женщин с доброкачественными опухолевидными образованиями яичников // Здоровье женщины : 2 (98) : 104–107.
5. Серебренникова К.Г., Кузнецова Е.П., Халилов Р.З., 2010. Факторы риска развития опухолевидных образований и доброкачественных опухолей яичников // Уральский медицинский журнал : 6 (71) : 111–115.
6. Шаповал О.С., 2016. Кісти яєчників. Аналіз структури патології у жінок репродуктивного віку / О.С. Шаповал // Scientific journal "ScienceRise: Medical Science" : 9 (5) : 75–79.
7. Shapoval O., 2016. Clinical and Diagnostic Parallels, Therapeutical Strategies in Benign Ovarian Tumor-Like Formations // The Science Advanced : Issue 02 : DOI: 10.15550/ASJ.2016.02.027 : 27–33.
8. Vorontsova L.L., Shapoval O.S., 2015. Pathogenetic rationale for the use of immunomodulating and systemic enzyme therapy in treatment of nulliparous women with endometrioid ovary tumors // Journal of Education, Health and Sport : 1 : 5 : 75–86.

Статья поступила в редакцию 05.11.2019

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

e-mail: pediatr@med-expert.com.ua

Контактное лицо: Шейко Ирина Александровна

Особенности патогенезу та лікування дисгормональних дисплазій грудних залоз у жінок раннього репродуктивного віку

О.В. Кравченко

ВДНЗУ «Буковинський державний медичний університет», м. Чернівці

Мета дослідження: визначення ефективності застосування комплексної терапії у лікуванні дифузних форм дисгормональних дисплазій грудної залози (ДДГЗ) у жінок раннього репродуктивного віку.

Матеріали та методи. Під спостереженням знаходились 42 жінки з дифузною формою ДДГЗ у віці 25–31 рік. До контрольної групи включено 20 здорових невагітних жінок, паритетних за віком, соціальним статусом та умовами проживання. Діагноз ДДГЗ встановлювали на підставі аналізу анамнестичних даних, скарг пацієнток, клінічних даних, рентгенологічного та ультразвукового дослідження, проведеного на 5–7-й день менструального циклу.

Результати. У 35 (83,3%) пацієнток ДДГЗ розвинулась на тлі нормального двофазного менструального циклу, у 7 (16,7%) – при неповноцінній лютеїновій фазі. Під час інструментального обстеження діагностовано у 23 (54,8%) жінок фіброзно-кістозну форму ДДГЗ, у 15 (35,7%) – аденофіброматоз і у 4 (9,5%) – залозисто-кістозну мастопатію.

Застосування препарату Енат 400, фітохімічних онкопротекторів, венотоніків та седативних засобів забезпечує у переважній більшості (95,2%) пацієнток раннього репродуктивного віку високу клінічну ефективність при лікуванні ДДГЗ. За даними інструментальної візуалізації грудної залози регрес ДДГЗ відбувся у 38 (90,5%) пацієнток молодого віку.

Заключення. У лікуванні ДДГЗ у пацієнток раннього репродуктивного віку Енат 400 у комплексі з іншими препаратами завдяки антиоксидантній, антипроліферативній, проапоптотичній, протипухлинній терапії зарекомендував себе як ефективний та безпечний засіб.

Ключові слова: дисгормональні дисплазії грудних залоз, ранній репродуктивний вік, патогенез, лікування, Енат 400.

Features of the pathogenesis and treatment of dishormonal breast dysplasia in women of early reproductive age

E.V. Kravchenko

The objective: was to determine the effectiveness of the use of complex therapy in the treatment of diffuse forms of dishormonal breast dysplasia (DBD) in women of early reproductive age.

Materials and methods. Under observation were 42 women with a diffuse form of BPH at the age of 25–31 years. The control group consisted of 20 healthy non-pregnant women, parity in age, social status and living conditions. The diagnosis of DBD was established on the basis of the analysis of anamnestic data, patient complaints, clinical data, X-ray and ultrasound studies carried out on the 5–7 day of the menstrual cycle.

Results. In 35 (83.3%) patients, DBD developed against the background of a normal biphasic menstrual cycle, in 7 (16.7%) – with an inferior luteal phase. During an instrumental examination, 23 (54.8%) of the women were diagnosed with fibrocystic form of DBD, 15 (35.7%) had adenofibromatosis, and 4 (9.5%) had glandular cystic mastopathy.

The use of Enat 400, phytochemical oncoprotectors, venotonics and sedatives provides, in the vast majority (95.2%) of patients of early reproductive age, high clinical efficacy in the treatment of DBD. According to instrumental methods of breast imaging, the regression of DBD occurred in 38 (90.5%) of young patients.

Conclusions. In the treatment of DBD in patients of early reproductive age, Enat 400 in combination with other drugs, due to the antioxidant, antiproliferative, pro-apoptotic, antitumor activity of the therapy, have established themselves as effective and safe agents.

Key words: dishormonal breast dysplasia, early reproductive age, pathogenesis, treatment, Enat 400.

Особенности патогенеза и лечения дисгормональных дисплазий грудных желез у женщин раннего репродуктивного возраста

Е.В. Кравченко

Цель исследования: определение эффективности применения комплексной терапии в лечении диффузных форм дисгормональных дисплазий грудной железы (ДДГЖ) у женщин раннего репродуктивного возраста.

Материалы и методы. Под наблюдением находились 42 женщины с диффузной формой ДДГЖ в возрасте 25–31 год. В контрольную группу включены 20 здоровых небеременных женщин, паритетных по возрасту, социальному статусу и условиям проживания. Диагноз ДДГЖ устанавливали на основании анализа анамнестических данных, жалоб пациенток, клинических данных, рентгенологического и ультразвукового исследования, проведенного на 5–7-й день менструального цикла.

Результаты. У 35 (83,3%) пациенток ДДГЖ развилась на фоне нормального двухфазного менструального цикла, у 7 (16,7%) – при неполноценной лютеиновой фазе. При инструментальном обследовании диагностирована у 23 (54,8%) женщин фиброзно-кистозная форма ДДГЖ, у 15 (35,7%) – аденофиброматоз и у 4 (9,5%) – железисто-кистозная мастопатия.

Применение препарата Енат 400, фитохимических онкопротекторов, венотоников и седативных средств обеспечивает у подавляющего большинства (95,2%) пациенток раннего репродуктивного возраста высокую клиническую эффективность при лечении ДДГЖ. По данным инструментальной визуализации грудной железы регрес ДДГЖ состоялся у 38 (90,5%) пациенток молодого возраста.

Заклучение. В лечении ДДГЖ у пациенток раннего репродуктивного возраста Енат 400 в комплексе с другими препаратами благодаря антиоксидантной, антипролиферативной, проапоптотической, противоопухолевой терапии зарекомендовал себя как эффективное и безопасное средство.

Ключевые слова: дисгормональные дисплазии грудных желез, ранний репродуктивный возраст, патогенез, лечение, Енат 400.

В останні роки відзначено підвищену увагу до вивчення різних аспектів фізіології та патології грудної залози. Це зумовлено, у першу чергу, підвищенням частоти доброякісних та злоякісних захворювань у жінок різних вікових груп. Доброякісні захворювання грудних залоз становлять сьогодні 13,5–60%. Їх діагностують у кожній четвертій жінки віком до 30 років. У жінок віком понад 40 років патологічні стани грудних залоз виявляють у 60% випадків. За наявності у пацієнток гінекологічної патології цей показник ще вище – 70–95% [1, 9].

За визначенням ВООЗ, дисгормональна дисплазія – це широкий спектр проліферативних і регресивних змін у тканині грудної залози із патологічним співвідношенням епітеліального і сполучнотканинного компонентів. Найбільш поширеною та рекомендованою ВООЗ (1984) є клініко-морфологічна класифікація захворювань грудної залози, яка включає:

1. Дифузні форми: з переважанням залозистого компонента (аденоз), фіброзного компонента, кістозного компонента.
2. Змішана форма.
3. Склерозивний аденоз.
4. Вузлова форма: фіброаденома, кіста; внутрішньопротокова папілома (хвороба Мінца).

Патологія грудної залози виникає у результаті поєднаної дії багатьох факторів: генетичних, конституційних, соціально-економічних, психоемоційних, екологічних, професійних, захворювань ендокринних органів тощо. Дія більшості цих чинників здійснюється через порушення гормонального гомеостазу організму жінки.

Відомо, що розвиток грудних залоз, регулярні циклічні зміни в них у репродуктивному віці, а також зміни їхньої функції у період вагітності та лактації відбуваються під впливом цілого комплексу гормонів: гонадотропін-рилізінг-гормону, лютеїнізуючого (ЛГ), фолікулостимулювального гормону (ФСГ), пролактину, хоріонічного гонадотропіну, тиреотропного гормону, андрогенів, кортикостероїдів, інсуліну, естрогенів і прогестерону.

Під впливом гормональних зсувів порушуються процеси фізіологічної еволюції та інволюції у грудних залозах, розвиваються вогнища патологічної проліферації епітелію. Порушення будь-якої ланки системи регуляції гормонального гомеостазу жінки призводять до абсолютної або відносної гіперестрогенії, яка у поєднанні з дією гонадотропних гормонів є одним із основних чинників розвитку утворень дисгормональних проліфератів [8].

Гіперплазія, що виникає під впливом естрогенів і ФСГ, поширюється перш за все на молочні ходи і характеризується секреторними процесами, що поєднуються, тоді як при гіперплазії внаслідок дії прогестерону спостерігається проліферація та диференціація переважно альвеолярного апарату, що може супроводжуватися збільшенням розмірів і, можливо, кількості часточок паренхіми. У зв'язку з цим важливу роль у забезпеченні функціонування грудних залоз відіграє співвідношення концентрації естрадіолу і прогестерону у тканинах грудної залози, позаяк прогестерон протидіє збільшенню проникності капілярів, яке зумовлюють естрогени, та зменшує циклічний набряк сполучнотканинної строми грудних залоз. У межах епітелію протоків прогестерон попереджає проліферацію і забезпечує диференціювання на дольки і альвеоли. Він підвищує активність 17-ОН-дегідрогенази, яка інактивує естрадіол. Естрадіол посилює мітотичну активність епітеліальних клітин грудних залоз, а прогестерон її гальмує.

Естрогени також активно зв'язуються з рецепторами на мембрані аркуатного ядра, наслідком чого є зменшення вмісту дофаміну, що призводить до гіперпролактинемії.

Пролактин зумовлює активний ріст епітеліальних клітин грудних залоз, особливо у синергізмі з прогестероном. Підвищення рівня пролактину приводить до збільшення кількості естрогенових і прогестеронових рецепторів, що, у свою чергу, підвищує пролактинзв'язувальну властивість альвеолярних клітин грудної залози і зумовлює їхню проліферацію [3, 7, 10].

Відомо, що естрон і естрадіол становлять лише 10–15% від загальної кількості естрогенових похідних, 85–90% становлять метаболіти естрогенів, які мають навіть більшу проліферативну активність, ніж самі естрогени.

Не всі зазначені вище ланки патогенезу притаманні пацієнткам різних вікових груп. Тому урахування факторів ризику розвитку дисплазій грудної залози, клінічних даних, а також впровадження ультразвукового та мамографічного дослідження дає сьогодні можливість ефективно та безпечно проводити консервативне негормональне лікування дифузних форм дисплазії грудної залози, особливо у пацієнток раннього репродуктивного віку.

Мета дослідження: визначення ефективності застосування комплексної терапії у лікуванні дифузних форм дисгормональних дисплазій грудної залози (ДДГЗ) у жінок раннього репродуктивного віку.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Під нашим спостереженням знаходились 42 жінки з дифузною формою ДДГЗ у віці 25–31 рік. До контрольної групи включено 20 здорових невагітних жінок, паритетних за віком, соціальним статусом та умовами проживання. Діагноз ДДГЗ встановлювали на підставі аналізу анамнестичних даних, скарг пацієнток, клінічних даних, рентгенологічного та ультразвукового дослідження, проведеного на 5–7-й день менструального циклу.

Ефективність терапії оцінювали за клінічними результатами, даними інструментальних методів візуалізації грудної залози через 6 міс від початку лікування. Для статистичного оброблення використовували комп'ютерні програми Microsoft Excel 2012 і Statistica.

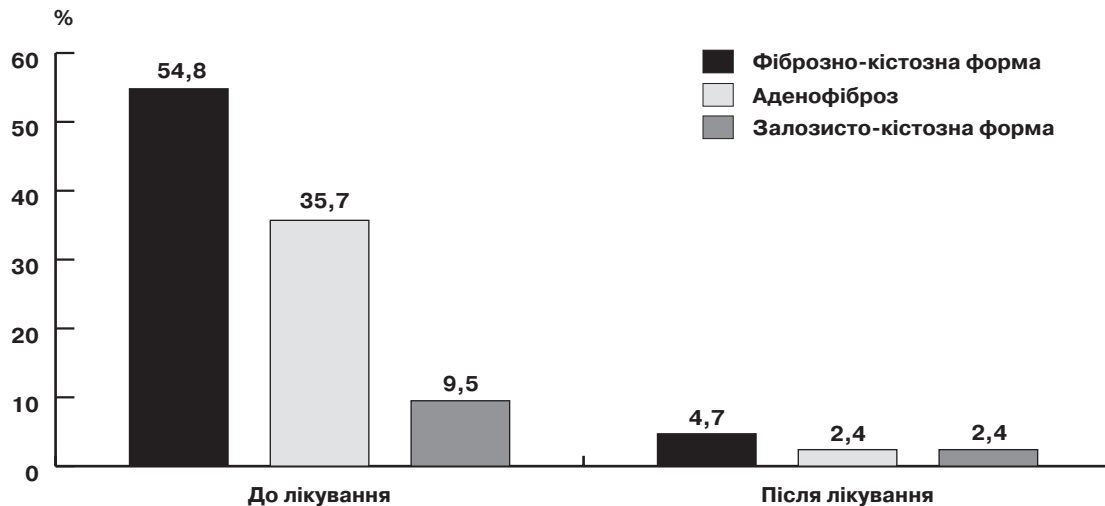
РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Середній вік обстежених пацієнток становив $27,2 \pm 2,1$ року. У переважної більшості менархе настало у 13–14 років; 40 (95,2%) жінок народжували, у 2 (4,8%) – в анамнезі були мимовільні аборти. У 32 (76,2%) пацієнток післяпологова лактація була короткочасною (у середньому 5–6 міс), відзначали гіпогалактію; 7 (16,7%) жінок годували груддю до 1 року і тільки у 3 (7,1%) пацієнток лактація була пролонгованою (більше 1 року).

Слід також відзначити, що майже у всіх жінок відбулися у період вагітності та лактаційний період значні зміни метаболізму; 38 (90,5%) жінок не повернулися до своєї вихідної маси тіла. Збільшення маси тіла після народження дитини у пацієнток становило 3–12 кг, і тільки у 4 (9,5%) жінок маса тіла після завершення репродуктивного процесу залишилась незмінною. З анамнезу також з'ясовано, що 18 (42,9%) пацієнток мали соматичну патологію, таку, як захворювання печінки, травного тракту, вегетосудинну дистонію. Обтяжений гінекологічний анамнез спостерігався у 18 (42,9%) пацієнток: 16 (38,1%) жінок хворіли на запальні процеси жіночих статевих органів, 2 (4,8%) пацієнтки були прооперовані з приводу кіст яєчника.

У 35 (83,3%) пацієнток ДДГЗ розвинулась на тлі нормального двофазного менструального циклу, у 7 (16,7%) – при неповноцінній лютеїновій фазі.

Усі обстежені жінки скаржились на масталгію, відчуття напруження в грудній залозі. Під час клінічного обстежен-



Структура та частота ДДГЗ до та після лікування

ня у грудних залозах відзначали симетричну болючість у периферійних відділах, набухання, незначну дифузну щільність, зернистість тканини грудної залози при пальпації. Дана симптоматика у 32 (76,2%) жінок була пов'язана з II фазою менструального циклу та мала циклічний характер. У 10 (23,8%) жінок біль у грудній залозі був постійним, досягаючи максимуму своєї інтенсивності у кінці II фази циклу. У жодному випадку у пацієнток з ДДГЗ ми не спостерігали виділень з сосків.

Під час інструментального обстеження діагностовано у 23 (54,8%) жінок фіброзно-кістозну форму ДДГЗ, у 15 (35,7%) – аденофіброматоз і у 4 (9,5%) – залозисто-кістозну мастопатію.

У пацієнток, що страждали на дифузну фіброзно-кістозну мастопатію з переважанням кістозного компонента вдалося чітко візуалізувати множинні кісти овальної або округлої форми з чіткими контурами та відсутністю внутрішніх ехосигналів, які були дифузно розташовані по всій тканині грудної залози. При фіброзі визначалися потовщенні фіброзні тяжі без чітких меж переходу в залозисту і жирову тканину. Збільшення залозистих часточок на тлі фіброзу строми відзначали при змішаному варіанті або при залозистій формі дисгормональної дисплазії.

Різноманітність клінічних і об'єктивних ознак, що спостерігаються при ДДГЗ, а також відсутність єдиного етіопатогенетичного механізму розвитку даного захворювання привели до значної варіабельності у виборі лікувальної тактики.

Негормональна терапія, яка включає корекцію дієти, нормалізацію психоемоційного статусу, мікроциркуляції, призначення антиоксидантів та фітохімічних онкопротекторів, на нашу думку, є базовою терапією ДДГЗ у жінок раннього репродуктивного віку [2, 4].

Одним із запропонованих препаратів у комплексній терапії був Єнат 400 – природний вітамін Е, джерелами якого є переважно соєва, соняшникова і кукурудзяна олія. У препараті Єнат 400 вітамін Е представлений у натуральній формі d-альфа-токоферил-ацетату. Біодоступність, а значить, і ефективність натуральної форми вітаміну Е більш як у два рази вища, ніж у синтетичних форм. Натуральний вітамін Е є потужним стабілізатором біологічних мембран, пероксильним радикальним акцептором, який ефективно знижує циклооксигеназну активність у багатьох тканинах, що сприяє зменшенню продукції простагландинів. Вітаміну Е властиво також пригнічення ан-

гіогенезу і пухлинного росту за рахунок впливу на транскрипцію гена фактора росту ендотелію судин (VEGF) [5]. Вітамін Е забезпечує імуномодулювальну, антиоксидантну дію, посилює вироблення ендогенного прогестерону. Препарат Єнат 400 призначали по 1 капсулі на день у безперервному режимі.

У комплексній терапії ми також використовували комбінований фітохімічний онкопротектор по 1–2 капсули 1 раз на добу [6], седативний засіб Магнікум по 1 таблетці 3 рази на день, венотонік з діючою речовиною діосмін по 1 таблетці 2 рази на добу. Седативні та венотонічні засоби використовували циклічно у II фазу менструального циклу.

Ураховуючи форму ДДГЗ та ступінь її вираженості, терапію проводили протягом 3–6 міс.

Ефективність лікування оцінювали за клінічними та інструментальними даними. Після курсу запропонованого лікування у 40 (95,2%) жінок відбувся регрес клінічних проявів, у 41 (97,6%) пацієнтки були відсутні масталгії, у 40 (95,2%) – не спостерігалось больового відчуття при пальпації, у 37 (88,1%) – не діагностували синдром передменструального напруження (малюнок).

При ультразвуковому та мамографічному обстеженні у переважній більшості пацієнток спостерігалось зменшення щільності залозистого і фіброзного компонентів у грудній залозі, що, безумовно, свідчить про регрес патологічних процесів. Не відбулось змін у динаміці процесу за даними інструментальної візуалізації грудних залоз у 2 (4,7%) пацієнток з фіброзно-кістозною ДДГЗ, в 1 (2,4%) – з фіброаденозною та 1 (2,4%) – із залозисто-кістозною мастопатією.

ВИСНОВКИ

1. Запропонований комплекс лікарських засобів (Єнат 400, фітохімічний онкопротектор, венотоніки та седативні засоби) забезпечує у переважній більшості (95,2%) пацієнток раннього репродуктивного віку високу клінічну ефективність під час лікування ДДГЗ.

2. За даними інструментальної візуалізації грудної залози регрес ДДГЗ відбувся у 38 (90,5%) пацієнток молодого віку.

3. У лікуванні ДДГЗ у пацієнток раннього репродуктивного віку Єнат 400 у комплексі з іншими препаратами завдяки антиоксидантній, антипроліферативній, проапоптогенній, протипухлинній терапії зарекомендував себе як ефективний та безпечний засіб.

ЄНАТ 400

натуральний* вітамін Є 400 МО

Натуральне-
завжди більш
бажане!



РП №9439/01/01 від 18.03.2014

* Під словом "натуральний" мається на увазі- D-альфа-токоферил ацетат

Сведения об авторе

Кравченко Елена Викторовна – Кафедра акушерства, гинекологии и перинатологии Высшего государственного учебного заведения Украины «Буковинский государственный медицинский университет», 58002, г. Черновцы, Театральная площадь, 2; тел.: (03722) 4-44-01. E-mail: akusherstvo2@bsmu.edu.ua
ORCID – orcid 0000-0001-8085-8637

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Азбукина Л.Н. Доброкачественные заболевания молочных желез у женщин репродуктивного возраста / Азбукина Л.Н. // Медицинский альманах. – 2016. – № 5 (45). – С. 101–104.
2. Корнацька А.Г. Фітоселективна терапія у жінок з безплідністю та доброякісними захворюваннями молочних залоз на етапах реабілітації репродуктивної функції / Корнацька А.Г., Дубенко О.Д. // Здоровье женщины. – 2012. – № 6 (72). – С. 218–221.
3. Молочные железы и гинекологические болезни / Под. ред. В.Е. Радзинского. – М., 2010. – 304 с.
4. Пашенко С.М. Діагностика та лікування хворих на дисгормональні гіперплазії молочної залози / Пашенко С.М., Резніченко Г.І. Волошин М.А. – Запоріжжя: Просвіта, 2011. – 152 с.
5. Пирогова В.І. Терапія репродуктивних порушень з позицій подолання оксидативного стресу / В.І. Пирогова, С.О. Шурпяк, О.О. Ошуркевич // Здоровье женщины. – 2018. – № 10 (136). – С. 26–29.
6. Резніченко Г.І. Лікування дисгормональних дисплазій грудних залоз / Г.І. Резніченко, Н.Ю. Резніченко, В.Ю. Потебня // Здоровье женщины. – 2016. – № 3 (109). – С. 93–98.
7. Смоланка И.И. Лечение фиброзно-кистозной болезни – путь профилактики рака молочной железы / Смоланка И.И. // Репродуктивная эндокринология. – 2015. – № 2 (22). – С. 65–69.
8. Татарчук Т.Ф. Опыт лечения масталгии у пациенток с дисгормональными заболеваниями молочной железы / Татарчук Т.Ф., Калугина Л.В., Ефименко О.А. // Репродуктивная эндокринология. – 2012. – № 3 (5). – С. 63–69.
9. Poola Indira Risk Assessment for Breast Cancer Development in Patients with Ductal Hyperplasias / Poola Indira, Jessy A., Marshalleck Josephine J. // Clinical Cancer Research. – 2008. – Vol. 14, February 15. – P. 1274.
10. Rohan Thomas E. Conjugated Equine Estrogen and Risk of Benign Proliferative Breast Disease: A Randomized Controlled Trial / Rohan Thomas E., Negassa A., Rowan T. // JNCI Journal of the National Cancer Institute. – 2008. – Vol. 100 (8). – P. 563–571.

Статья поступила в редакцию 20.12.2019

Сучасні маркери прогнозування преєклампсії

Т.Г. Романенко, О.М. Суліменко

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

Гіпертензивні розлади під час вагітності є однією з основних причин материнської і перинатальної захворюваності і смертності в усьому світі. Разом з передчасним відшаруванням плаценти, затримкою росту плода і невиношуванням вагітності преєклампсія належить до «великих акушерських синдромів» (Great Obstetrical Syndromes), пов'язаних з патологією плацентації. Понад 75% материнської смертності припадає на чотири причини: преєклампсія, сепсис, кровотечі і екстрагенітальні захворювання. Згідно з ВООЗ, тяжка преєклампсія ускладнює від 2 до 8% всіх вагітностей і в структурі прямих причин материнської смертності, як і раніше, посідає 2-е місце і становить близько 14%. Преєклампсія залишається однією з основних причин захворюваності новонароджених (640–780‰) та перинатальної смертності (18–30‰).

Пошуки клініко-діагностичних маркерів, які б дали можливість з високою ймовірністю та специфічністю визначити термін виникнення преєклампсії, тривають. Жоден з відомих сьогодні маркерів поодиночки не здатен достовірно прогнозувати розвиток преєклампсії. Прогностична модель – це альтернативна основа для клінічної практики, що дає можливість для прогнозування результатів і вчасного прийняття рішень щодо їхнього поліпшення.

Проведено огляд практичних рекомендацій основних світових профільних організацій щодо використання прогностичних моделей. Досліджено позицію ключових профільних організацій з питання прогнозування преєклампсії на сучасному етапі та залучення у цьому прогностичних моделей. Зібрано дані проведених досліджень щодо використання біохімічних маркерів та їхніх комбінацій у прогнозуванні розвитку преєклампсії. Вивчено найбільш перспективні прогностичні моделі, у яких використовують анамnestичні, інструментальні дані та результати біохімічних маркерів. Наведено прогностичну цінність та специфічність цих моделей для визначення ранньої та пізньої маніфестації преєклампсії, а також можливого їхнього впровадження у клінічну практику.

Ключові слова: преєклампсія, прогнозування, вагітність, материнська смертність, гіпертензія, біохімічні маркери.

Modern prognosis markers of preeclampsia

T.G. Romanenko, O.M. Sulimenko

Hypertensive disorders during pregnancy are one of the leading causes of maternal and perinatal morbidity and mortality worldwide. According to WHO, severe preeclampsia complicates from 2 to 8% of all pregnancies and in the structure of direct causes of maternal mortality still occupies 2 place and is about 14%. Preeclampsia remains one of the main causes of infant morbidity (640–780‰) and perinatal mortality (18–30‰).

The search for clinical diagnostic markers that would allow high precision and specificity to determine the onset time of preeclampsia. None of the markers known today are alone capable of reliably confirming the development of preeclampsia. The prognostic model is an alternative basis for clinical practice that allows for the prediction of results and for timely decision-making on how to improve them.

The practical recommendations of the world's major profile organizations on the use of prognostic models are reviewed. The position of the key profile organizations on the prediction of pre-eclampsia at the present stage and the involvement of prognostic models in this study are investigated. The data of the conducted researches on the use of biochemical markers and their combination in predicting the development of preeclampsia were collected. The most promising prognostic models using anamnestic, instrumental data and biochemical marker results have been studied. The predictive value and specificity of these models for determining the early and late manifestation of preeclampsia, as well as their possible introduction into clinical practice, are presented.

Key words: preeclampsia, prognosis, pregnancy, maternal mortality, hypertension, biochemical markers.

Современные маркеры прогнозирования преэклампсии

Т.Г. Романенко, О.Н. Сулименко

Гипертензивные расстройства во время беременности являются одной из основных причин материнской и перинатальной заболеваемости и смертности во всем мире. Вместе с преждевременной отслойкой плаценты, задержкой роста плода, невынашиванием беременности преэклампсия относится к «большим акушерским синдромам» (Great Obstetrical Syndromes), которые связаны с патологией плацентации. Более 75% материнской смертности обусловлены четырьмя причинами: преэклампсия, сепсис, кровотечения и экстрагенитальные заболевания. Согласно ВОЗ, тяжелая преэклампсия осложняет от 2 до 8% всех беременностей и в структуре прямых причин материнской смертности, как и раньше, занимает 2-е место и составляет около 14%. Преэклампсия остается одной из основных причин заболеваемости новорожденных (640–780‰) и перинатальной смертности (18–30‰).

Продолжается поиск клинико-лабораторных маркеров, дающих возможность с высокой вероятностью и специфичностью определить сроки возникновения преэклампсии. Ни один из известных сегодня маркеров не способен достоверно прогнозировать развитие преэклампсии. Прогностическая модель – это альтернативная основа для клинической практики, которая дает возможность прогнозирования результатов и своевременного принятия решений для их улучшения.

Проведен обзор практических рекомендаций использования прогностических моделей для прогнозирования преэклампсии, представленных ведущими мировыми профильными организациями. Выполнен анализ эффективности использования биохимических маркеров и их комбинаций в прогнозировании развития преэклампсии. Изучены наиболее перспективные прогностические модели, в которых используют анамnestические, инструментальные данные и результаты биохимических маркеров. Представлен анализ прогностической ценности и специфичности этих моделей для изучения ранней и поздней манифестации преэклампсии, а также возможности их внедрения в клиническую практику.

Ключевые слова: преэклампсия, прогнозирование, беременность, материнская смертность, гипертензия, биохимические маркеры.

Гіпертензивні розлади стають дедалі більш поширеною проблемою, з якою стикаються жінки усього світу під час вагітності. Згідно з даними Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ), у розвинених країнах на частку гіпертен-

зивних ускладнень, які стали причиною материнської смертності, припадає близько 30% випадків. Разом з передчасним відшаруванням плаценти, затримкою росту плода і невиношуванням вагітності преєклампсія належить до «вели-

Фактори ризику розвитку преєклампсії та профілактика розвитку захворювання відповідно до групи ризику [11]

Рівень ризику	Фактори ризику	Рекомендації
Високий	<ul style="list-style-type: none"> • Преєклампсія в анамнезі • Багатоплідна вагітність • Хронічна артеріальна гіпертензія • Цукровий діабет 1-го або 2-го типу • Захворювання нирок • Аутоімунні захворювання (системний червоний вовчак, антифосфоліпідний синдром) 	Рекомендовані низькі дози ацетилсаліцилової кислоти (АСК) за наявності одного чи більше факторів з даної групи
Помірний	<ul style="list-style-type: none"> • Відсутність пологів в анамнезі • Ожиріння (індекс маси тіла (ІМТ) >30 кг/м²) • Преєклампсія у близьких родичок (мати або сестра) • Соціодемографічні фактори (належність до афроамериканців, низький соціально-економічний статус) • Вік ≥ 35 років • Окремі дані акушерського анамнезу (низька маса тіла дитини при народженні, малий для гестаційного віку плід при попередній вагітності, несприятливі наслідки попередньої вагітності, тривалий (>10 років) інтервал між вагітностями) 	Вирішити питання про призначення низьких доз АСК у випадку наявності ≥2 факторів з даної групи
Низький	Попередня вагітність без ускладнень з терміновими пологами	Не рекомендоване вживання низьких доз АСК

ких акушерських синдромів» (Great Obstetrical Syndromes), пов'язаних з патологією плацентації. Понад 75% материнської смертності припадає на чотири причини: преєклампсія, сепсис, кровотечі і екстрагенітальні захворювання [1–3].

Отже, преєклампсія спільно з інфекційними ускладненнями і акушерськими кровотечами становить «смертельну триаду», що є основною причиною материнської смерті. Слід відзначити, що преєклампсія залишається однією з основних причин захворюваності новонароджених (640–780‰) та перинатальної смертності (18–30‰). Крім того, преєклампсія пов'язана зі стресом і подальшою післяпологовою депресією [4–6].

Згідно з ВООЗ, тяжка преєклампсія ускладнює від 2 до 8% всіх вагітностей і в структурі прямих причин материнської смертності (МС), як і раніше, посідає 2-е місце і становить близько 14%. Та все таки слід зазначити, що означені вище причини материнських втрат, пов'язаних з гіпертензивними розладами, на конгресі FIGO (2018р.) у Ріо-де-Жанейро представлені як попереджувані, що спонукає медичну спільноту до пошуку ефективних та точних методів прогнозування виникнення гіпертензивних розладів, до спектра яких належить преєклампсія [7–9].

На сьогодні в Україні прийнято прогнозувати розвиток преєклампсії на підставі наявності у вагітної тих чи інших клініко-анамнестичних факторів ризику [10]. Західні джерела вважають за доцільне також групувати останні у дві категорії – чинники високого та помірної ризику [11]. Важливість їхнього диференціювання полягає у доцільності призначення ацетилсаліцилової кислоти як профілактичного агента за конкретних умов.

У табл. 1 наведені відповідні категорії факторів ризику і тактика лікаря у випадку їхнього виявлення.

Однак ретроспективне оцінювання анамнестичних даних часто ускладнюється відсутністю достовірних записів в амбулаторних картах вагітних, власною необізнаністю жінки щодо наявності чи відсутності в неї тих чи інших медичних проблем та, у більш глобальному сенсі, недостатнім діагностуванням їх у населення країни в цілому. Також встановлено, що аналіз даних з анамнезу матері дозволив виявити лише 37% жінок з встановленим пізніше раннім маніфестом преєклампсії і 29% – з пізнім маніфестом преєклампсії при позитивних хібнопозитивних результатів на рівні 5% [12].

У Великій Британії Національний інститут здоров'я і якості медичної допомоги (National Institute for Health and

Clinical Excellence – NICE) встановив критерії оцінювання високого ризику розвитку преєклампсії.

До факторів високого ризику належать:

- гіпертензія при попередніх вагітностях,
- хронічна патологія нирок,
- аутоімунні захворювання,
- цукровий діабет,
- гіпертонічна хвороба.

До факторів помірної ризику відносять:

- першу вагітність,
- вік 40 років і більше,
- інтервал між вагітностями більше 10 років,
- індекс маси тіла при першому візиті 35 кг/м²,
- епізоди преєклампсії у сімейному анамнезі [13].

У США, згідно з рекомендаціями Американського коледжу акушерства і гінекології (ACOG), розгляд медичної історії для оцінювання факторів ризику на сьогодні – найкращий і єдиний рекомендований скринінговий підхід для преєклампсії. Факторами ризику є:

- перша вагітність,
- вік понад 40 років,
- індекс маси тіла 30 кг/м²,
- вагітність, що настала внаслідок допоміжних репродуктивних технологій (ДРТ),

- преєклампсія при попередніх вагітностях,
- наявність преєклампсії у сімейному анамнезі,
- хронічна гіпертензія,
- хронічні захворювання нирок,
- цукровий діабет,
- системний червоний вовчак,
- тромбоемболія [14].

Згідно з рекомендаціями NICE, усім вагітним з високим ризиком повинні бути призначені низькі дози ацетилсаліцилової кислоти (АСК). Однак ефективність скринінгу щодо материнських факторів, згідно з даними NICE, становить 41% для преєклампсії у терміні 32 тиж, 39% – для преєклампсії у терміні 37 тиж і 34% – у випадках преєклампсії у терміні 37 тиж.

При використанні скринінгу, рекомендованого ACOG, преєклампсія до 32 тиж визначається у 94%, до 37 тиж – у 90% і при терміні понад 37 тиж – у 89%. Але хибнопозитивні результати становлять 64,2%. Отже, у випадках з рекомендаціями ACOG близько двох-трьох частин популяції класифікуються як позитивні під час скринінгу [15].

Таблиця 2

Оцінка прогностичної цінності тесту на базі аналізу LR+ (Positive likelihoodratio) та LR- (Negative likelihoodratio)

Рівень прогностичної цінності тесту	LR+	LR-
Низький	<5	>0,2
Помірний	5–9,9	0,11–0,1
Високий	≥10	≤0,1

Таблиця 3

Оцінка прогностичної цінності тесту на базі аналізу площі під ROC-кривою (AUC)

Показник AUC	Рівень діагностичної цінності тесту
0,9–1,0	Excellent / Відмінний
0,8–0,9	Very good / Дуже добрий
0,7–0,8	Good / Добрий
0,6–0,7	Sufficient / Достатній / Задовільний
0,5–0,6	Bad / Низький / Поганий
<0,5	Test not usefull / Тест непридатний

Статистичний аналіз прогностичної цінності скринінгових тестів

		Істинний діагноз	
		Наявність захворювання	Відсутність захворювання
Результат тесту	Позитивний	a Істиннопозитивні результати	b Хибнопозитивні результати
	Негативний	c Хибнонегативні результати	d Істиннонегативні результати
		a+c	b+d

$$\text{Чутливість} = \frac{a}{a + c}$$

$$\text{Специфічність} = \frac{d}{d + b}$$

$$\text{Прогностична цінність позитивного результату (PPV)} = \frac{a}{a + b}$$

$$\text{Прогностична цінність негативного результату (NPV)} = \frac{d}{c + d}$$

$$\text{LR+} = \frac{a/(a + c)}{b/(b + d)}$$

$$\text{LR-} = \frac{c/(a + c)}{d/(b + d)}$$

Мал. 1. Параметри оцінювання прогностичної цінності діагностичних тестів [20]

Орієнтуючись на наявність факторів ризику, у першу чергу береться до уваги наявність преєклампсії при попередніх вагітностях. Однак достеменно відомо, що дане ускладнення може виникнути і без наявності факторів ризику, з одного боку, а з іншого боку – найчастіше це ускладнення розвивається при першій вагітності. Як у даних ситуаціях оцінити індивідуальний ризик для вагітної та не допустити першого епізоду преєклампсії? Крім того, якщо оцінити кількість вагітних, які повинні бути віднесені до групи високого ризику на підставі тільки факторів ризику (за умови досить високої поширеності, у першу чергу, цукрового діабету та ар-

теріальної гіпертензії), то стає зрозумілим, що багато жінок будуть віднесені до цієї групи високого ризику, але у частини з них преєклампсія не виникне і призначення АСК виявиться необґрунтованим.

Особливу проблему становлять жінки з наявною артеріальною гіпертензією до вагітності: як прогнозувати можливе приєднання преєклампсії? Як ефективно провести диференціальну діагностику при появі протеїнурії (або її збільшенні) після 20 тиж вагітності, за наявності інших клінічних ознак преєклампсії (головний біль, набряки, порушення зору), при зниженні ефективності застосовуваних гіпотензивних препа-

ратів (підвищення артеріального тиску на тлі схеми лікування, яка раніше дозволяла його успішно контролювати)?

Тому виникає проблема у пошуку інших клініко-лабораторних тестів, які б характеризувалися високою чутливістю та специфічністю, а також мали низку інших переваг скринінгових тестів. При цьому слід зазначити, що зростає значення диференційованого підходу до проблеми прогнозування раннього та пізнього маніфесту прееклампсії. Це пов'язано, у першу чергу, з вдосконаленням розуміння патогенезу цих захворювань, відмінності якого диктують потребу шукати різні клінічні та біохімічні маркери і фактори ризику. Зокрема, варіантом ранньої прееклампсії вважають такий випадок захворювання, який розвинувся до 34-го тижня вагітності. Ключовим у його розвитку вважають порушення процесів інвазії трофобласта, перебудови спіральних артерій та подальшої ендотеліальної дисфункції на основі дисбалансу біологічно активних речовин [16, 17].

Пізня прееклампсія, тобто та, яка розвинулася з 34-го тижня гестації, зазвичай зумовлена наявністю у вагітної метаболічних та гемодинамічних порушень у прихованому стані. Тому тести, які могли б передбачити розвиток більш ранньої форми захворювання, не завжди з такою самою ефективністю можуть прогнозувати настання пізньої прееклампсії [18, 19]. Окрім того, пошук ідеального тесту неефективний за умови оцінювання одного конкретного фактора – часто він ґрунтується на мультифакторному аналізі, що дозволяє підвищувати специфічність та чутливість тесту, що буде проілюстровано у подальшому описі. На сьогодні існує низка тестів, які з різним ступенем прогностичної точності свідчать про можливість розвитку прееклампсії у перспективі. Серед них є клініко-лабораторні параметри, які отримує лікар первинної ланки у ході спостереження за вагітною та які фіксують у відповідній документації [10], і специфічні показники, які потребують виконання додаткових лабораторних та інструментальних тестів.

Прогностична цінність скринінгових тестів вираховується на базі аналізу не лише показників чутливості та специфічності, спосіб обчислення яких загальновідомий і наведений на мал. 1, а й таких параметрів, як LR+ (Positive likelihood ratio) та LR- (Negative likelihood ratio).

Перший обчислюється як співвідношення ймовірності отримати істиннопозитивний результат у категорії пацієнтів з наявним захворюванням до ймовірності отримати хибнопозитивний результат у тих, у яких захворювання відсутнє. Другий визначається аналогічно як співвідношення ймовірності хибнонегативного результату у пацієнтів із наявним захворюванням до ймовірності істиннонегативного результату у пацієнтів із відсутністю захворювання. Логічно, що прогностична цінність тесту вище за умови нижчого показника LR+ та меншого значення LR-. У матеріалах FIGO [21], присвячених питанням гіпертензивних розладів під час вагітності, наводиться схема оцінювання прогностичної цінності тестів (табл. 2).

Також досить важливим є оцінювання площі під ROC-кривою (receiver operating characteristic curve – ROC-curve), зі збільшенням якої росте і прогностична цінність тесту [22] (табл. 3).

Клініко-інструментальні параметри

Вимірювання **артеріального тиску (АТ)** є не лише рутинною процедурою у ході спостереження вагітності, а й опцією, необхідною для власне діагностування наявності гіпертензивних розладів у вагітної. Межовий показник 140/90 є визнаним критерієм наявності артеріальної гіпертензії у вагітних та невагітних осіб загальної популяції [23]. Однак зважаючи на його походження саме з неакушерської практики, фахівці визнають, що для популяції молодих здорових

вагітних означені цифри можуть виявитися неактуальними [24]. Розвиток ускладнень вагітності, які асоційовані з гіпертензивними розладами, трапляються і у жінок зі значеннями параметра, меншими за 140/90. Разом з тим, підвищення АТ з 32-го тижня вагітності може сигналізувати про розвиток прееклампсії навіть за цифр АТ, що не перевищують 140/90 [24]. Це ще раз свідчить про важливість регулярного спостереження за даним показником та ретельності фіксації отриманих результатів у медичній документації [10].

Також відзначають важливість вимірювання не лише систолічного артеріального тиску (САТ) і діастолічного артеріального тиску (ДАТ), а й обрахунку середнього АТ (СерАТ, MAP – mean arterial pressure) [25]. Однак конкретних порогових значень цього показника, які б свідчили про ризик розвитку прееклампсії, у літературі не наведено. Тим не менше, поєднаний аналіз даних анамнезу (гестаційний вік на момент скринінгу, маса тіла та зріст жінки, расова приналежність, тютюнопаління, наявність хронічної гіпертензії, випадків прееклампсії у родині та у власне жінки при попередніх вагітностях) та СерАТ дозволив передбачити розвиток прееклампсії з помірною прогностичною цінністю [26], причому повторний аналіз у період з 20-го по 24-й тиждень гестації як доповнення до такого в 11–13 тиж дозволив підвищити показники прогностичної цінності. Інше дослідження свідчило, що вимірювання СерАТ автоматизованим пристроєм дозволило виявити 60% жінок, у яких згодом розвинувся ранній маніфест прееклампсії [27].

I. Cetin та співавтори у своєму дослідженні встановили, що навіть невеликі зміни АТ є маркером розвитку прееклампсії [28]. Жінки, у яких згодом розвивається прееклампсія, мають більш високі цифри САТ і СерАТ до настання клінічних симптомів прееклампсії [29].

В одному з мета-аналізів 2008 р., який включав понад 60 000 жінок, у тому числі 3300 випадків прееклампсії, продемонстровано, що СерАТ краще прогнозує прееклампсію у I або II триместрах, ніж САТ або ДАТ [30]. Ще одним тестом, який рутинно використовується у клінічній практиці лікаря, є визначення **білка у сечі**. Причому залежно від стану вагітної, рівня надання допомоги використовуються або загальний аналіз сечі, експрес-тести, або ж визначення добової протеїнурії. Особливу увагу слід звернути на впровадження нових показників, а саме – оцінювання мікроальбумінурії, яке хоча і показало високий рівень істиннонегативних результатів, проте є проблемним у впровадженні у практику [31]. Аналогічно співвідношення альбумін/креатинін у сечі визначали підвищенням у вагітних, у яких згодом розвинулася прееклампсія, однак у комбінації з іншими методами цей параметр не давав суттєвої переваги щодо прогностичної цінності тесту [12].

Серед інструментальних методів дослідження на увагу доплерометрія судин матково-плацентарного комплексу. Вважається, що такі параметри, як індекс опору та індекс пульсації маткових артерій мають важливе прогностичне значення щодо розвитку раннього маніфесту прееклампсії, позаяк незавершена перебудова спіральних артерій зі збереженням їхньої чутливості до вазопресорних речовин є ключовою ланкою патогенезу цього варіанта захворювання [32]. Зокрема, ріст індексу опору ще у 90-х роках минулого століття розглядали як ймовірний предиктор розвитку поєднаної прееклампсії; чутливість методу була визнана на рівні 78%, специфічність – 45% [33].

Щодо конкретних досліджень у прогнозуванні розвитку прееклампсії, то складність їхнього адекватного оцінювання полягає у використанні різних показників і технік. Разом з тим більшість погоджується, що діагностична цінність методу є вищою у II триместрі, ніж у I [24]. Висловлюється необхідність використання даного методу як скринінгового у жінок, які народжують вперше, у першій та ранній період II

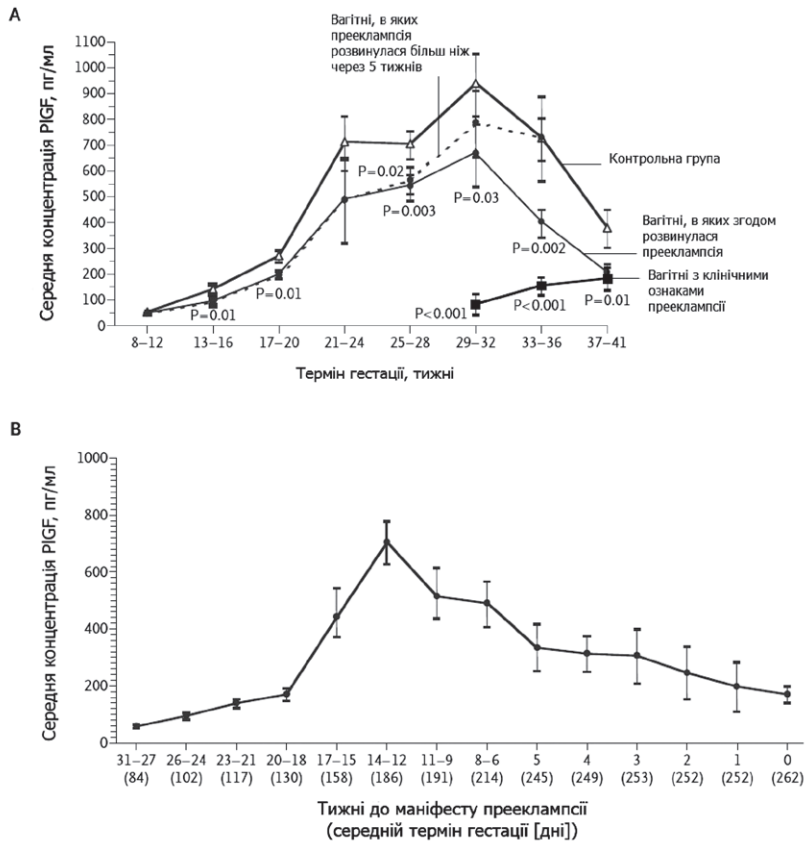
триместра [34]. Ще одним логічним заключенням є те, що метод недостатньо ефективний для прогнозування настання пізнього маніфесту пreeклямпсії, позаяк патогенез цієї форми відрізняється від такого для раннього маніфесту пreeклямпсії [35, 36].

Щодо використання методу у II триместрі, то у низці досліджень встановлено, що метод визначення індексу опору маткових судин має чутливість на рівні 26–89% та специфічність на рівні 86–96% [37]. На підставі показників LR+ LR-, які становили 5,9 та 0,55 відповідно, встановлено, що метод має помірну прогностичну цінність щодо розвитку пreeклямпсії. Інший огляд ставить на перше місце за параметрами прогностичної цінності визначення індексу пульсації разом з оцінюванням наявності так званого діастолічного нотчингу («виїмки» на кривій діастолічного кровотоку), які дозволяють отримати тест з рівнем специфічності 98–99% [38].

В одному з останніх мета-аналізів встановлено, що визначення величини індексу пульсації (PI) вище 90 перцентилів дозволяє виявити 59% випадків пreeклямпсії [39]. Однак у цьому самому мета-аналізі відзначається, що проведення даного дослідження у якості скринінгового у II триместрі не вплинуло на рівень розвитку ускладнень для матері та плода, у тому числі перинатальних втрат. Тим не менше, використання доплерометричного дослідження фетоплацентарного кровотоку у поєднанні з оцінюванням показників АТ та індексу маси тіла жінки дозволяє покращити показники прогностичної цінності такого тестування [40].

Інша комбінація прогностичних маркерів – даних анамнезу (віку, маси тіла, паритету, виявлення пreeклямпсії при попередніх вагітностях, передчасних пологів, наявність цукрового діабету та хронічної артеріальної гіпертензії) і показників САТ, ДАТ, СерАТ та індексу пульсації – у початковому дослідженні демонструвала високу прогностичну цінність [41], однак перевірочне дослідження виявило таку на рівні помірної [42]. Також використання цього методу у поєднанні з аналізом анамнезу пацієнтки дозволило з вищою ефективністю прогнозувати настання пізнього маніфесту пreeклямпсії, хоча такий показник прогностичної цінності методу, як АUC, становив усього 0,66 за умов комбінування методів та 0,6 – при ізольованому використанні доплерометрії (прогностичне значення даного показника див. у табл. 3).

Одна з прогностичних моделей попри дані щодо переважання ефективності доплерометрії у II триместрі все таки залучила цей показник до оцінювання для раннього прогнозування розвитку пreeклямпсії. Вона включала дані анамнезу (наявність хронічної гіпертензії, пreeклямпсії в анамнезі, передіснуючого цукрового діабету, індексу маси тіла ≥ 30 кг/м²), наявність білатерального діастолічного нотчингу при доплерометрії кровотоку системи «мати–плацента–плід», рівнів медіани (MoM) PAPP-A <10-го центиля та характеризувалася помірною прогностичною цінністю як при первинному аналізі, так і при перевірочному дослідженні [43]. Проте використана у дослідженні модель перевірочного оцінювання викликає певні перестороги щодо правильності інтерпретування результатів [21]. Це ще раз доводить, що подальше вивчення теми та використання моделей оцінювання різних показників дозволить з максимальною ефективністю передбачати виникнення несприятливих станів під час вагітності.



Мал. 2. Концентрація PIGF у сироватці крові у різні терміни гестації у здорових вагітних та тих, у яких з часом розвинулася пreeклямпсія (А) і залежно від терміну до маніфесту пreeклямпсії (В) [50]

Використання серологічних біомаркерів для прогнозування розвитку пreeклямпсії

Існує низка ймовірних серологічних маркерів прогнозування настання пreeклямпсії. Більшість з них продукуються клітинами трофобласта і забезпечують його інвазію та адекватну перебудову судинного русла матки [44]. Ангіогенез є ключовим процесом формування плацентарної васкулярної системи. Ангіогенні фактори і їхні рецептори є важливими регуляторами розвитку кровоносної системи плаценти [45]. Основними факторами процесу ангіогенезу є **VEGF** і **PIGF**. Добре вивченими сироватковими маркерами пreeклямпсії є судинно-ендотеліальний фактор росту (VEGF) і плацентарний фактор росту (PIGF), а також їхні антагоністи – розчинна fms-тирозинкіназа-1 (sFlt-1) і розчинний ендоглін (sEng) [46–48].

Фактор росту плаценти (PIGF, PGF) – білок, що належить до родини факторів росту ендотелію і відіграє важливу роль в ангіогенезі [49]. Нормальна динаміка показника PIGF протягом вагітності полягає у його поступовому зростанні протягом I і II триместрів з піковими показниками у 29–32 тиж та наступним його зниженням, тоді як у жінок з пreeклямпсією він знижується. У ході досліджень було достовірно встановлено, що у разі вагітності, ускладненої пreeклямпсією, рівень PIGF значно знижений щодо рівня для відповідного гестаційного віку, і найголовніше – таке зниження відзначається вже з I триместра, що дозволяє використовувати рівень PIGF у якості прогностичного маркера I триместра розвитку ранньої пreeклямпсії. Крім того, дослідження, присвячені оцінюванню рівня даного маркера, продемонстрували, що він має тенденцію до зниження за наявності у плода трисомії за 21-ю хромосомою (мал. 2) [50–54].

Зрозуміло, що зниження його концентрації є логічним відображенням ендотеліальних порушень у системі циркуляції «мати–плацента–плід» [55]. Однак низка проведених досліджень стосовно даного біомаркера визначили, що сам він має низьку прогностичну цінність [56].

Зокрема, проспективне когортне дослідження із залученням 722 жінок виявило низьку прогностичну цінність даного методу з рівнями чутливості 82%, специфічності 65%, значенням LR+, що становить 2,36, та LR- на рівні 0,28 [55]. Дана група вчених також встановила характерну особливість щодо більш вагомого прогностичного значення показника у II триместрі порівняно з I триместром за аналогією до доплерометричного дослідження [57].

Разом з тим зменшення концентрації PlGF з високою чутливістю дозволяло визначити жінок з категорії ризику щодо розвитку пreeклампсії у терміні гестації до 35 тиж, яким у випадку розвитку захворювання буде показане термінове розродження протягом 14 днів. Пороговим значенням показника було обрано його рівень ≤ 100 пг/мл (< 5 центиля), однак зазначалося, що обрахунки у подальшому дозволять провести стратифікацію ризику залежно від різних рівнів концентрації біомаркера та відповідно проводити різну тактику ведення таких жінок [58].

Проте існують і дослідження, у яких використання даного маркера у I триместрі у комбінації з іншими методами дозволяє досягнути досить високої прогностичної цінності [50, 54, 59–62]. Також цікавим є припущення про більшу прогностичну ефективність маркера при використанні у популяції жінок із надмірною масою тіла та ожирінням, що відкриває нові можливі аспекти для дослідження даного питання [63].

Зокрема, актуальним є поєднаний аналіз зміни концентрації PGF та sFlt-1 – розчинної fms-подібної тирозинкінази-1. sFlt-1 є коротким фрагментом мембранозв'язаного Flt-1-білка, який циркулює у сироватці, є антиангіогенним фактором, що зв'язується з VEGF і PlGF і нейтралізує їхню активність, у т.ч. інактивує їх [64]. У низці досліджень встановлено зв'язок між збільшенням сироваткової концентрації sFlt-1 і розвитком пreeклампсії [46–48, 50, 65]. На відміну від жінок з нормальним перебігом вагітності, сироватковий рівень sFlt-1 починає зростати за 5 тиж до появи перших симптомів пreeклампсії і в подальшому прогресивно зростає [66, 67]. Рівень sFlt-1 прямо корелює з тяжкістю захворювання, розвитком протеїнурії і гіпертензії. Це наштовхнуло науковців на думку, що ранній аналіз цього показника дозволить передбачити розвиток даного ускладнення вагітності.

Проте відмінність у концентрації цього фактора у крові жінок, у яких розвинулася пreeклампсія, і жінок з неускладненою вагітністю виявлена лише з 20-го тижня гестації [68], хоча існує також дослідження, яке свідчить про наявність відмінностей у більш ранні терміни [69]. Тим не менше, вважається, що зростання концентрації даної речовини наявне за 11–9 тиж до маніфесту пreeклампсії, з особливо значущим зростанням за 5 тиж до маніфесту [50]. ACOG же наполягає на цифрі у 5 тижнів, зазначаючи, що це є обмеженням використання тесту самостійно для профілактики пreeклампсії [41].

Один з мета-аналізів демонстрував дані щодо чутливості та специфічності визначення sFlt-1 на рівні 72% (обидва параметри) [70]. Також зазначалося, що сама лише зміна концентрації даного білка не має необхідних задовільних властивостей стосовно скринінгового тесту у терміні вагітності 19–25 тиж, що суттєво обмежує можливість його використання у якості раннього предиктора розвитку пreeклампсії [71]. Тому на особливу увагу заслуговує саме зміна **співвідношення між sFlt-1/PGF**. У крові вагітних спостерігається значне підвищення концентрації sFlt-1 одночасно зі зниженням PlGF [72].

Один з нещодавніх мета-аналізів публікує результати огляду 20 досліджень: оцінювання співвідношення перед-

бачити пreeклампсію з чутливістю методу на рівні 0,78, специфічністю – 0,84, при показнику хибнонегативних результатів на рівні 22% та хибнопозитивних – 16%. Показник AUC становив 0,88 (див. табл. 3) [73], причому діагностична цінність була максимальною для раннього маніфесту пreeклампсії (менше 34 тиж) (AUC=0,98). Попри те що автори відзначають помірну прогностичну цінність тесту, його параметри є кращими порівняно з ізольованим використанням кожного з біомаркерів [70]. В іншому дослідженні зазначено, що прогностична цінність даного тесту з пороговим значенням співвідношення у 70 становила: чутливість – 78,1%, специфічність – 94% [74].

Також дане співвідношення дозволяє стратифікувати ризик розвитку ускладнень у жінок з передбачуваною пreeклампсією: ті, у кого цей показник вище 85, протягом двох тижнів від маніфесту частіше стикатимуться з такими ускладненнями, як поліорганні ураження, передчасні пологи, малий для гестаційного віку плід, потреба у перебуванні новонародженого у відділенні інтенсивної терапії. Разом з тим, при рівні співвідношення менше 85, розвиток даних ускладнень є менш ймовірним, навіть попри встановлення діагнозу пreeклампсії (у цьому випадку її часто характеризують як «неангіогенна пreeклампсія») [75, 76]. Окрім того, означене співвідношення може бути корисним для прогнозування маніфесту пreeклампсії протягом чотирьох тижнів від дня аналізу, даючи можливість відсіяти пацієнток з наявними клінічними ознаками, які, однак, не є достатніми для верифікації пreeклампсії [71].

Компанія Рош у період з грудня 2010 року по січень 2014 року провела прогнозування у вагітних з підозрою на пreeклампсію за допомогою ангіогенних біомаркерів sFlt-1/PlGF (PROGNOSIS), у якому були отримані докази того, що співвідношення sFlt-1/PlGF може бути використано для прогнозу пreeклампсії. У цьому дослідженні брали участь 30 медичних установ 14 країн світу, були обстежені більше 1270 вагітних. Завдяки даному мультицентровому дослідженню було доведено, що співвідношення sFlt-1/PlGF призначене для використання у якості допомоги у прогнозуванні пreeклампсії у вагітних з підозрою на пreeклампсію у поєднанні з іншими діагностичними та клінічними даними. У даному випадку вдалося підтвердити діагноз за допомогою визначення sFlt-1/PlGF-індексу. Збільшення sFlt-1/PlGF-індексу у два рази за короткий час свідчить про тяжкість захворювання і підкреслює правильність рішення про завершення вагітності шляхом кесарева розтину [72, 77].

Дослідження PROGNOSIS у пацієнток з передбачуваною пreeклампсією встановило, що показник співвідношення sFlt-1/PlGF ≤ 38 мав значну прогностичну цінність щодо виключення розвитку пreeклампсії протягом наступного тижня після аналізу (NPV=99,3%). При цьому рівень співвідношення sFlt-1/PlGF > 38 з достатньою прогностичною цінністю свідчив на користь настання пreeклампсії протягом наступних 4 тиж після дня аналізу (PPV=36,7%) [78]. Більш нове дослідження також проілюструвало, що рівень співвідношення менше 38 є хорошим предиктором невиникнення пreeклампсії протягом щонайменше наступного тижня з показником чутливості у 80,0% (95% CI: 51,9 до 95,7) та специфічності у 78,3% (NPV=99,3%) [79]. Аналогічно при показнику співвідношення більше 38 протягом наступних чотирьох тижнів передбачити виникнення пreeклампсії вдалося з показником чутливості 66,2% (95% CI: 54,0 до 77,0) та специфічності на рівні 83,1% (PPV=36,7% (95% CI: 28,4 до 45,7)) [79].

В огляді 12-ї Бергмайерської конференції, проведеної під егідою Міжнародної федерації клінічної хімії (IFCC), представлені дані щодо зміни ангіогенних факторів при пreeклампсії. Виявлено, що на момент виникнення клінічних проявів пreeклампсії рівні sFlt-1 підвищені порівняно з вагітними, які мають нормальний АТ. У жінок, схильних до пreeклампсії, рівні sFlt-1 підвищуються протягом всієї вагітності, але значна відмінність виявляється за 5–6 тиж до реєстрації гіпертензії

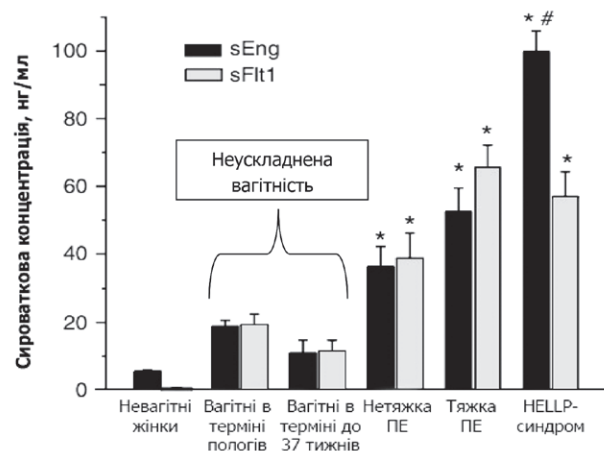
та протеїнурії [72]. Зміни рівнів ангіогенних білків не тільки цінні як тести діагностики преєклампсії, але вони також дають можливість оцінювати ризик несприятливих наслідків вагітності, пов'язаних з преєклампсією. Ангіогенні фактори на додаток до ранньої доклінічної діагностики преєклампсії можуть виявитися корисними під час проведення диференціальної діагностики преєклампсії з іншими судинними розладами вагітності (гестаційна і хронічна гіпертензія) [72].

Існує думка, що при поєднанні дослідження рівнів sFlt-1 і sEng (розчинного ендогліну) з доплером маткових артерій у II триместрі вагітності можна спрогнозувати ранній початок преєклампсії зі 100% чутливістю і 93% специфічністю [80]. Є дані, що сироватковий PlGF на 11–14-у тижнях у поєднанні з пульсаційним індексом маткових артерій прогнозує преєклампсію на 90% (з помилковим позитивним результатом 10%) [81]. Також важливою особливістю маркерів ангіогенезу є їхня здатність віддиференціювати власне преєклампсію від хронічної гіпертензії, яка з якихось причин не була виявлена раніше, та хронічної хвороби нирок, адже окремі ланки патогенезу цих захворювань, а також клінічні прояви зазначених патологій перетинаються [82]. У даному випадку показники маркерів ангіогенезу виступають свого роду «патогенетичними проявами», характерними саме для преєклампсії.

Зокрема, у когорті вагітних з гіпертензією було виявлено, що рівні sFlt-1, sEng та співвідношення sFlt-1/PlGF суттєво вищі у жінок з поєднаною преєклампсією порівняно з такими із самостійною хронічною гіпертензією. Аналогічно показники PlGF були суттєво нижчими у жінок з поєднаною преєклампсією, ніж у тих, у кого артеріальна гіпертензія не була пов'язана з аномалією плацентації [83]. Також пацієнтки з преєклампсією демонстрували вищі рівні sFlt-1, співвідношення sFlt-1/PlGF, нижчі рівні PlGF порівняно з жінками з хронічним захворюванням нирок [84]. Також корекція балансу проангіогенних та антиангіогенних факторів є можливою точкою впливу на прогрес даного захворювання. Сьогодні вивчається безпечність та ефективність використання статинів, які здатні збільшувати продукцію PlGF [85, 86].

Ще однією речовиною, значення якої у патогенезі преєклампсії також розглядають з позицій впливу на баланс у системі ангіогенних та антиангіогенних факторів, є **ендогліни** – мембранний глікопротеїн. Він є однією зі складових елементів рецептора трансформувального фактора росту бета [87]. Ендоглін – розчинна форма рецептора до TGF- β 1 і TGF- β 2. Він також є потенційним антиангіогенним фактором, який впливає на зв'язування TGF- β 1 з рецептором і тим самим знижує продукцію NO, перешкоджає вазодилатації і здатності ендотеліальних клітин формувати капіляри [88]. Даний рецептор експресується найчастіше на поверхні клітин ендотелію та синцитіотрофобласта [89]. При нормальної вагітності сироватковий рівень sEng зростає між II і III триместрами. Однак рівень цього показника у жінок з преєклампсією у II триместрі зростає [80]. Доведено, що рівень sEng підвищується у разі розвитку преєклампсії [90, 91], причому він корелює з тяжкістю захворювання і знижується після пологів. Достатньо давно було з'ясовано підвищення концентрації даної речовини у сироватці крові вагітних з преєклампсією порівняно з такими без ускладненого перебігу вагітності [92]. Окрім того, наводилися дані щодо зростання концентрації його у жінок з більш тяжким рівнем ураження (мал. 3) [92].

Існують суперечливі дані щодо рівня sEng при ранній і пізній преєклампсії. Так, деякі автори не виявляли відмінностей у рівні ендогліну при обох формах преєклампсії, тоді як в інших роботах було продемонстровано його значне підвищення у жінок з ранньою преєклампсією порівняно з пізньою. На думку дослідників, саме поєднання зміни рівнів sEng і sFlt може бути достовірним прогностичним маркером преєклампсії, а саме – щодо формування ранньої преєклампсії з чутливістю 100% і специфічністю близько 95%.



* – $P < 0,05$ порівняно з вагітними у терміні до 37 тиж;

– $P < 0,05$ порівняно з випадками тяжкої преєклампсії.

Мал. 3. Пізні сироваткових концентрацій sEng та sFlt-1 у жінок з нормальним та ускладненим перебігом вагітності [92]

Однак дослідження ендогліну як самостійного біомаркера представлені у досить невеликій кількості [70]. Тим не менше, отримані дані щодо чутливості та специфічності на рівні 67%. Також слід відзначити, що тривають дослідження стосовно з'ясування власне функції даної сполуки у розвитку каскаду патологічних процесів при преєклампсії. На сьогодні цей показник в основному знайшов своє застосування у визначенні ефективності використання інгібіторів протонної помпи для лікування преєклампсії на етапі як доклінічних, так і подвійно сліпих, рандомізованих, плацебо-контрольованих досліджень. Це є одним з нових напрямів досліджень у даній галузі [93–98].

Ще одним біомаркером, роль якого у патогенезі преєклампсії досить тривало обговорюється, є **фактор росту ендотелію судин** (судинно-ендотеліальний фактор росту – VEGF). Це родина білків, які також відповідають за баланс ангіогенних/антиангіогенних сигналів у ході плацентації. VEGF має значення при фізіологічному рості судин стромі ворсин і плаценти за рахунок регуляції інвазивних властивостей цитотрофобласта.

Однією з основних функцій VEGF у плаценті на пізніх термінах гестації є забезпечення підвищеної життєздатності клітин ендотелію і стабілізація судинного русла. Н. Celik та співавтори продемонстрували збільшення циркулюючого VEGF при преєклампсії, у той час як S. Masouh зі співавторами свідчать про зниження або відсутність змін концентрації VEGF. Слід зазначити, що VEGF стимулює утворення sFlt-1 у плаценті людини за допомогою дії на VEGF-2. Рівень VEGF залежить від рівня sFlt-1 і регулюється за рахунок зворотного зв'язку. Дисрегуляція цього механізму зворотного зв'язку може відігравати роль у патогенезі преєклампсії [99–103]. Однак за аналогією до ендогліну, кількість публікацій щодо конкретних перспектив застосування даного показника є також мінімальною [70].

Підтвердженням відсутності адекватних досліджень його прогностичних можливостей є «ігнорування біомаркера» більшістю ключових керуючих документів провідних профільних організацій [104]. Попри це, в одній з нових публікацій наводяться дані про можливий новий ранній предиктор розвитку преєклампсії – співвідношення між *epithelium-derived factor* (PEDF) та фактором росту ендотелію судин (*vascular endothelial growth factor* – VEGF) [105]. Однак це питання потребує подальшого дослідження.

Відносно новий клас речовин, які активно вивчають з позиції їхнього впливу на розвиток преєклампсії, є **матриксні металопротеїнази (ММП – MMP)** – клас протеолітичних ферментів, що широко представлені у різних типах тканин

різних живих організмів. Належить до сімейства позаклітинних цинкзалежних протеїназ, що гідролізують різні компоненти позаклітинного матриксу. Сьогодні з'являється все більше підтверджень того, що зміна активності ММР призводить до порушення інвазії трофобласта. Вважається, що адекватна інвазія трофобласта та перебудова спіральних артерій реалізуються саме шляхом продукування ММР, і тому зміни їхньої концентрації у сироватці крові вагітних відображають порушення даного процесу. Це у майбутньому може призвести до розвитку такого ускладнення, як преєклампсія. Окрім того, саме ММР відіграють важливу роль у подальшому розвитку патологічних процесів при преєклампсії – порушенні чутливості судин до констрикторних агентів та вазоконстрикції загалом, а також у цілому в пошкодженні ендотелію. Це робить їх привабливими біомаркерами для визначення жінок з високим ризиком розвитку преєклампсії.

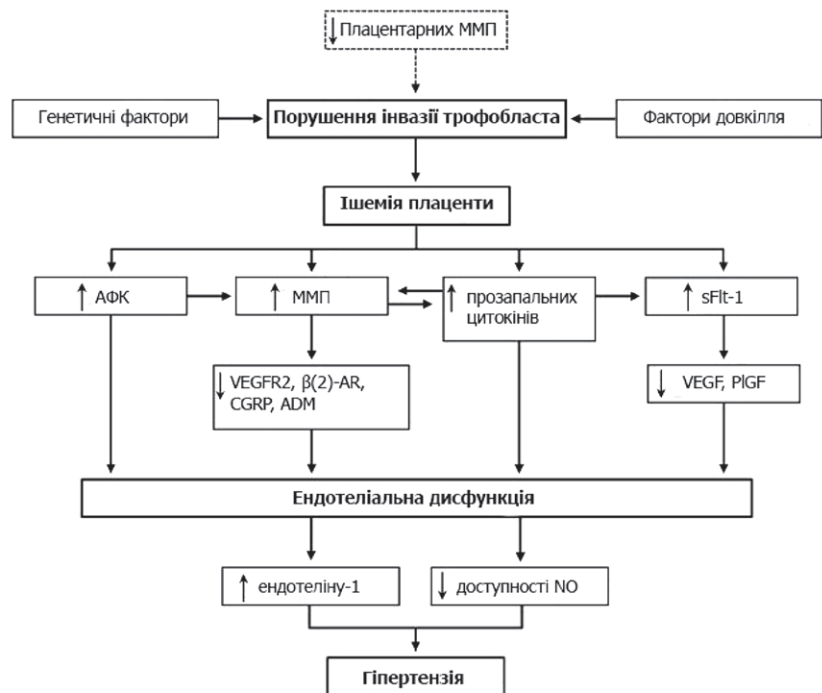
Установлено, що значну роль у забезпеченні процесів розширення судин при імплантації відіграють зміни рівня експресії ММР у жінок з преєклампсією порівняно з нормальним перебігом вагітності. Ці дані підтверджені клінічними дослідженнями, у яких детально зафіксовані циркулюючі рівні ММР і їхні ендогенні інгібітори у жінок з гестаційною гіпертензією. Слід зазначити, що даний клас речовин є досить різноманітним і нараховує 23 сполуки. Особливо важливими у розвитку преєклампсії вважають саме ММР-2 та ММР-9. Даний факт підтвердили шляхом пригнічення їхнього продукування у піддослідних тварин, що призводило до порушення інвазії трофобласта. Також встановлено, що поліморфізм генів, які відповідають за кодування цих ензимів, асоційований з розвитком преєклампсії у жінок з відповідними особливостями [106–115].

Разом з тим практичне оцінювання рівнів даних ферментів у сироватці крові жінок показало неоднозначні результати [116]. Низка досліджень свідчить на користь їхнього зниження, що співвідносилось з порушеннями процесу інвазії трофобласта. Однак окремі результати свідчили про зростання їхньої концентрації, що також логічно можна пояснити участю цих сполук у подальшому розвитку ендотеліальної дисфункції на етапі розвитку власне преєклампсії (мал. 4) [115].

У літературі є дані, що рівні ММР-2 та ММР-9 у плазмі крові підвищуються при преєклампсії [117–119]. Однак в інших дослідженнях встановлено зниження концентрації ММР-9 у сироватці крові при преєклампсії [120]. Та все ж таки є очевидним, що роль ММР у патогенезі преєклампсії є безсумнівною.

Це питання потребує подальшого вивчення, оскільки встановлена асоціація між наявністю певного варіанта гена, що кодує ММР-9, та реактивністю гемодинаміки у відповідь на введення антигіпертензивних препаратів [115], що також може вплинути на тактику ведення таких жінок. Також сьогодні широко вивчається можливість використання неспецифічних інгібіторів ММР для переривання ланки патогенетичних механізмів, що призводять до ендотеліальної дисфункції через пошкоджувальний вплив ММР [121, 122]. Однак залишаються нез'ясованими наслідки такого лікування для матері та плода [115].

Ще одним глікопротеїном, який синтезується плацентою та може мати прогностичну цінність, є **pregnancy-associated plasma protein A (PAPP-A)**. На сьогодні добре відомо про його



Мал. 4. Ключові ланки патогенезу преєклампсії із залученням матриксних металопротеїназ [115]

використання як одного з маркерів анеуплоїдії у складі скринінгових програм I триместра вагітності. Також сьогодні його вивчають і з позицій прогнозування преєклампсії [123, 124]. Установлено, що зниження рівня PAPP-A у сироватці крові вагітних у I триместрі пов'язане з розвитком преєклампсії. Однак визначення PAPP-A більшою мірою використовується для прогнозування затримки росту плода, ніж для діагностики преєклампсії [125]. A. Bilagi та співавтори у дослідженні, що включало 12 592 жінок, зафіксували, що зміна концентрації PAPP-A є прогностичним фактором для преєклампсії [126]. Установлено, що використання цього біомаркера самостійно дозволяє передбачити лише 22 % випадків ранньої преєклампсії при рівні хибно-позитивних результатів у 5%. Тому зрозумілим є можливе його включення у різні мультифакторні аналізи.

Зокрема комбінація визначення параметрів кровотоку системи «мати–плацента–плід» під час доплерографічного дослідження та рівня PAPP-A дозволяє підвищити прогностичну цінність методу – виявити 62,5% пацієнток з преєклампсією при тому самому рівні хибно-позитивних результатів. Але при цьому це все таки становить лише 32% виявлених випадків преєклампсії з різними термінами маніфестації [127]. Помірна прогностична цінність була встановлена для методики одночасного оцінювання рівнів біомаркерів PAPP-A, хоріонічного гонадотропіну людини (hCG) у поєднанні з даними анамнезу жінки (наявності хронічної гіпертензії, маси тіла тощо) у I триместрі вагітності [128].

За даними багатьох авторів, материнські сироваткові рівні PlGF і PAPP-A – два найбільш вивчені біохімічні маркери, що дають можливість раннього прогнозування преєклампсії [12, 54, 127].

На сьогодні Фонд медицини плода (Fetal medicine Foundation – FmF) пропонує для підвищення ефективності скринінгової програми визначення ризику розвитку преєклампсії використовувати у I триместрі комплексне оцінювання, що включає у себе не тільки дані про вагітну (маса тіла, етнічна належність), наявність клінічних факторів ризику, УЗД-ознак,

даних про СерАТ, а й дані про рівень двох біохімічних маркерів: рівнів PlGF і давно використовуваного у якості маркера хромосомної патології – плазмового протеїну А, асоційованого з вагітністю (pregnancy-associated plasma protein-a – PAPP-A), які за наявності високого ризику значно знижені [129].

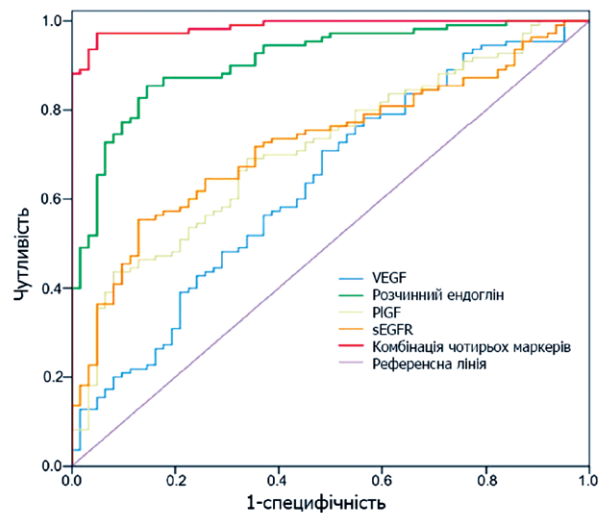
Зокрема відомо, що бета-субодиниця хоріонічного гонадотропіну людини у динаміці нормальної вагітності наростає з певним темпом у І триместрі з подальшим її зниженням. У жінок, у яких у подальшому розвивається пreeклampsія, динамічні зміни показника виглядають інакше – наявне зниження його концентрації у І триместрі з вищими його показниками у II та III триместрах порівняно з такими у жінок з нормальним перебігом вагітності [21]. Тому даний показник також був включений до аналізу ще в одному дослідженні, у якому дані анамнезу жінки сукупно з оцінюванням таких біомаркерів, як PlGF та hCG, дозволило прогнозувати розвиток пreeклampsії з помірно прогностичною цінністю [129–132].

Окрім того, науковці відзначили динаміку змін сироваткової концентрації ще одного біомаркера – **плацентарного протеїну-13 (PP-13)**, який активно бере участь у ремоделюванні плаценти. Дані щодо прогностичної здатності PP-13 дуже суперечливі, динаміка є аналогічною таким змінам рівнів показника хоріонічного гонадотропіну при пreeклampsії – не демонструє достатньо значущого зв'язку з ризиком розвитку пreeклampsії. Зокрема, його неефективність як скринінгового тесту відзначають й інші науковці у своєму новому дослідженні, які кількома роками раніше виявили здатність тесту у комбінації з доплерометричним дослідженням матково-плацентарного кровотоку виявити ризик розвитку пreeклampsії на рівні 90% при рівні хибнопозитивних результатів у 9%. Деякі автори, навпаки, зазначають, що при нормальному перебігу вагітності рівень PP-13 збільшується, а от низькі сироваткові рівні даного білка у І триместрі вагітності безпосередньо можуть свідчити про розвиток пreeклampsії у подальшому. Рівень PP-13 у І триместрі вагітності може бути маркером виникнення тільки ранньої форми пreeклampsії (до 34 тиж).

Комбінація методів визначення рівня PP-13 на ранніх етапах вагітності і доплерометричне оцінювання судин матки може бути способом прогнозування тяжкої пreeклampsії [133–137]. Поєднання PAPP-A з доплерометрією маткових артерій і PP-13 відзначено у дослідженні R. Akolekar та співавторів, у яких вивчалися ці параметри на 11–13-у тижнях вагітності у 208 випадках пreeклampsії (у тому числі 48 випадків ранньої пreeклampsії) і 416 випадках контрольної групи [133]. Рівні PP-13 були значно знижені у випадках ранньої, але не пізньої пreeклampsії. При об'єднанні PP-13 з доплером маткових артерій або PAPP-A відзначено незначне поліпшення прогнозу.

Ще одне дослідження аналізувало інший біомаркер, а саме – **гіперглікозилізований хоріонічний гонадотропін людини (hCG-h)**. Відзначено підвищення цієї фракції даного білка у випадках виявлення трофобластичних захворювань, що свідчить про його асоціацію з підвищеною активністю трофобласта. Тому логічним було те, що зменшення співвідношення між hCG-h та hCG ілюструвало можливий ризик розвитку пreeклampsії. Було встановлено, що аналіз даного критерію дозволяв передбачити виникнення даного захворювання з чутливістю 56% та специфічністю 90%. Було визначено, що поєднане оцінювання таких показників, як PlGF, PAPP-A та співвідношення між hCG-h і hCG у поєднанні з даними щодо СерАТ, у першовагітних дозволило отримати тест, для якого показник прогностичної цінності AUC становив 0,870 для раннього маніфесту пreeклampsії. Тим не менше, самостійне оцінювання у II триместрі не мало прогностичної цінності [138–140].

Низка досліджень також включила до своїх схем оцінювання **десінтегріну та металопротеїнази 12** (A Disintegrin And Metalloprotease 12) – мембранний глікопротеїн, який



VEGF – фактор росту ендотелію судин;
PlGF – фактор росту плаценти;
sEGFR – сироватковий рецептор епідермального фактора росту.

Мал. 5. ROC-аналіз прогностичної цінності використання серологічних біомаркерів розвитку пreeклampsії (p<0,05) [144]

залучений до патогенезу низки захворювань. Зокрема, прогностична модель із оцінюванням даних анамнезу, СерАТ, рівнів PAPP-A, ADAM12 та PlGF характеризувалася діагностичним рівнем 72% для раннього маніфесту пreeклampsії та 49% – для пізнього маніфесту. Більш раннє дослідження з аналізом лише біомаркерів (PAPP-A, вільної β-субодиниці hCG, PlGF, PP-13 та ADAM12) дозволило при рівні 10% хибнопозитивних результатів виявити лише 54% випадків раннього розвитку пreeклampsії [141–143].

Отже, у подальшому зростатиме роль досліджень поєданого аналізу низки факторів, що ілюструватиме наступний графік із дослідженням прогностичної цінності ряду біомаркерів окремо та у поєднанні (мал. 5) [144]. Відзначено, що площа під кривою для сумісної оцінки усіх чотирьох показників є максимальною, що свідчить про переважуючу діагностичну цінність саме такої моделі тесту для прогнозування розвитку пreeклampsії. У даному дослідженні також було вперше продемонстровано новий можливий маркер для прогнозування розвитку пreeклampsії – зниження рівнів сироваткового рецептора епідермального фактора росту (sEGFR), що потенційно є новим напрямком досліджень.

У 2016 році вченими з Гонконгу і Великої Британії була запропонована скринінгова програма щодо пreeклampsії, що включає в себе міні-комбінований тест (материнські фактори, MAP, PAPP-A) і комбінований тест (материнські фактори, СерАТ, пульсаційний індекс маткових артерій, сироватковий плацентарний фактор росту і PAPP-A). Було зазначено, що для пreeклampsії до 37 тиж і всіх випадків пreeклampsії комбінований тест і міні-комбінований тест мають передбачувальну цінність 75% і 55%, 60% і 50% відповідно. Суттєвим обмеженням методу є неможливість постійно використовувати доплерометричне дослідження. Тому результати запропонованого протоколу, на думку авторів, не можуть бути широко застосовані у практиці. Отже, міні-комбінований тест розглядається як альтернативний інструмент скринінгу, що дозволяє використовувати існуючі параметри з мінімальними вимогами для подальшого обстеження за наявності факторів ризику. Автори стверджують, що потенційно корисні нові біомаркери, ідентифіковані у майбутньому, можуть бути легко інтегровані у цей алгоритм [145].

ROC-аналіз прогностичної цінності використання серологічних біомаркерів розвитку пізнього маніфесту пreeклampsії [35]

Метод скринінгу	Показник AUC (95% CI)
Середній показник індексу пульсації (ІП) маткової артерії	0,617 (0,496–0,738)
Сироватковий рівень PlGF	0,599 (0,504–0,689)
Сироватковий рівень sFlt-1	0,532 (0,417–0,646)
Співвідношення sFlt-1/ PlGF	0,597 (0,486–0,690)
Середній показник ІП маткової артерії та PlGF	0,620 (0,508–0,733)
Середній показник ІП маткової артерії та sFlt-1	0,608 (0,484–0,733)
Сироваткові рівні PlGF та sFlt-1	0,636 (0,512–0,760)
Середній показник ІП маткової артерії та співвідношення sFlt-1/ PlGF	0,667 (0,549–0,785)
Середній показник ІП маткової артерії та сироваткових рівнів sFlt-1 та PlGF	0,654 (0,532–0,776)

Сучасні можливості прогнозування пізнього маніфесту пreeклampsії

Більшість класифікацій виділяє пізній маніфест пreeклampsії як такий, що розвинувся з 34-го тижня гестації. Попри порівняно менший часовий проміжок, протягом якого випадок захворювання реєструється як пізній маніфест, саме даний варіант розвитку пreeклampsії превалює чисельно серед вагітних: кількість таких жінок у 7 разів більша порівняно з вагітними із раннім маніфестом пreeклampsії (Австралія). І хоча вважається, що пізній варіант захворювання пов'язаний з меншими ризиками щодо життя і здоров'я матері та плода, він все ж таки асоційований із 2–3-разовим підвищенням частоти перинатальних втрат [146–148].

Проблема прогнозування ризику настання пізнього маніфесту пreeклampsії пов'язана у першу чергу з тим, що, на відміну від раннього, його можна вважати мультифакторним захворюванням, пов'язаним з різного роду порушеннями материнського організму. Тим не менше, зважаючи на спільні моменти клінічної маніфестації, тобто органічні порушення, використання низки діагностичних методів, які досліджувалися для раннього маніфесту, давало обнадійливі результати і щодо пізнього. У першу чергу слід зазначити, що аналіз даних анамнезу матері дозволив виявити 29% жінок з пізнім маніфестом пreeклampsії при показнику хибнопозитивних результатів на рівні 5%, причому аналогічний результат для раннього маніфесту становив лише 37% [149]. Покращити результативність тестування допомогло використання комбінації діагностичних маркерів, про що йтиме мова далі.

Щодо використання доплерометрії, то попри зазначену тенденцію зростання прогностичної цінності аналізу стосовно саме раннього маніфесту пreeклampsії порівняно з пізнім, аналогічно до попереднього прикладу використання комбінації методів дозволяє отримати результати з помірною прогностичною цінністю алгоритму. Одним з таких є поєднане оцінювання логарифмованого показника індексу пульсації, отриманого на початку III триместра вагітності, разом з даними анамнезу (масою тіла та зростом жінки, расовою приналежністю, паритетом, наявністю хронічної гіпертензії) [150]. В іншому дослідженні виявлено, що використання доплерометрії як самостійно, так і у поєднанні з аналізом анамнезу пацієнтки, дозволило прогнозувати настання пізнього маніфесту пreeклampsії з досить низькою прогностичною цінністю. Дослідники відзначають, що за таких умов скринінг дозволить виявити лише одну з трьох жінок, у яких розвинеться пізній маніфест пreeклampsії [39].

Щодо серологічних біомаркерів, то попри їхній очевидний зв'язок з ключовими патогенетичними моментами у розвитку раннього маніфесту пreeклampsії, наявні дослідження щодо аналогічних змін їхніх рівнів за пізнього маніфесту пreeклampsії. Зокрема відзначається суттєве зниження рівнів PlGF у жінок з даним варіантом захворювання, що свідчить на користь потреби подальшого дослідження ефективності цих маркерів. Серед таких досліджень слід відзначити проспективне мультицентрове

дослідження серед першороділей, яке встановило, що помірною прогностичною цінністю можна досягнути шляхом поєднаного аналізу показників СерАТ та рівнів PlGF. Помірна прогностична цінність встановлена і для аналізу індексу пульсації маткових судин разом з багатим на гістидин глікопротеїном (Histidine-rich glycoprotein – HRG), що володіє як ангіогенними, так і антиангіогенними властивостями. Висока прогностична цінність щодо розвитку пізнього маніфесту була досягнута шляхом оцінювання співвідношення sFlt-1/PlGF у III триместрі вагітності.

Щодо аналізу комбінацій маркерів, то максимальною ефективністю характеризувалися поєднаний аналіз рівнів PAPP-A та співвідношення sFlt-1/PlGF у II триместрі (DR=87,5% при FPR=5%) та комбінації рівнів співвідношення sFlt-1/PlGF у II та III триместрах (DR=87,5% при FPR=10%). Аналіз показників індексу пульсації, СерАТ, рівнів медіани (MoM) PAPP-A та PlGF у I триместрі дозволив виявити 45,6% випадків пізнього маніфесту пreeклampsії. Інше дослідження виявило, що максимально ефективна модель серед використаних включала дані анамнезу, показники СерАТ, доплерометрії (індекс пульсації), рівнів PlGF та sFlt-1 і характеризувалася DR 68,3% та 76,4% при 5% та 10% хибнопозитивних результатів відповідно (AUC 0,87 [95% CI: 0,84–0,90]) [151–156].

Тим не менше, у більш ранньому дослідженні [35] як доплерометричні параметри, так і показники біомаркерів не були прогностично цінними щодо розвитку пізнього маніфесту пreeклampsії, про що свідчать наближені до 0,5 показники AUC (табл. 4).

Дослідження маркерів sEng, sFlt-1 та інгібіну А продемонструвало наступні результати: показники чутливості та специфічності для першого із зазначених біомаркерів становили 63% та 57% відповідно, для другого – 64% та 56%. Комбінований аналіз рівнів sEng та інгібіну А дозволив отримати тест із чутливістю на рівні 61%, специфічністю – 61%. Інша прогностична модель із оцінюванням даних анамнезу, СерАТ, рівнів PAPP-A, ADAM12 та PlGF характеризувалася рівнем виявлення у 49% для пізнього маніфесту (порівняно з 72% для раннього) [157–158].

Отже, на даному етапі не можна говорити про наявність визначеного алгоритму щодо прогнозування пізнього маніфесту пreeклampsії. Це питання потребує подальших досліджень, у тому числі щодо патогенезу даного варіанта захворювання.

Позиція ключових профільних організацій з питання прогнозування пreeклampsії

Опираючись на досвід провідних організацій та товариств, розглянуті зміни, які відбулися у директивних документах з приводу прогнозування пreeклampsії [148, 159–163]. Починаючи зі «спільного» у розглянутих настановах, зазначимо, що більшість з означених документів містять єдиний постулат – на сьогодні немає єдиного предиктивного тесту із задовільними прогностичними властивостями. Тим не менше, конкретні пропозиції щодо використання певного тесту надаються NICE, яка опублікувала на своєму інтернет-ресурсі відповідне пові-

домлення [163]. Щоправда, мова йде про встановлення діагнозу у жінок, у яких підозрюють наявність прееклампсії. При цьому зазначено, що визначати прогноз щодо розвитку прееклампсії можна на підставі поєднання аналізу біомаркерів та стандартного клінічного обстеження і подальшого спостереження за станом пацієнтки. Щодо самих біомаркерів, то рекомендовано до застосування оцінювання рівня PlGF з використанням системи The Triage PlGF test від Alere International та співвідношення sFlt-1/PlGF із застосуванням системи Elecsys immunoassay sFlt-1/PlGF ratio від Roche Diagnostics.

Перший показник регламентовано використовувати у терміні вагітності від 20 тиж до 34 тиж + 6 днів лише з метою виключення діагнозу (тобто діагностичне значення матиме лише виявлення показника на рівні 100 пг/мл та більше, що означатиме низький ризик розвитку прееклампсії, яка вимагатиме розродження у найближчі 14 днів; NPV=98%). Використання результатів аналізу для підтвердження ймовірності подальшого розвитку прееклампсії, як зазначають дослідники, може призвести до необґрунтовано раннього розродження. Також вони зазначають, що позитивний тест (рівень PlGF 12 пг/мл та менше) свідчить про наявність патології плаценти, ведення якої, однак, на адекватному рівні забезпечується ретельним спостереженням за станом матері та плода згідно з наявними клінічними настановами. Тому доцільність тестування з метою підтвердження діагнозу є сумнівною а також менш статистично обґрунтованою (PPV=70%).

Згідно з рекомендаціями, аналогічно слід використовувати і другий показник. Термін його оптимального тестування також охоплює проміжок від 20 до 34 тиж + 6 днів гестації. При цьому прогностичне значення щодо достовірно низького ризику виникнення прееклампсії у найближчий тиждень від дати тестування матиме виявлення показника на рівні 38 пг/мл та більше (NPV=99%). Так само не рекомендовано використовувати тест у якості підтверджувального, що пов'язано з низькою статистичною достовірністю такого результату (PPV=39%).

Стосовно основного тексту протоколу, присвяченого гіпертензивним розладам під час вагітності, то інформується, що єдиного тесту, який би дозволив передбачити розвиток прееклампсії у жінок із вперше виявленою гіпертензією під час вагітності, немає. Також відзначається і неефективність наявних біохімічних та гематологічних показників щодо оцінювання можливості прогресування хронічної гіпертензії до розвитку прееклампсії.

ACOG відзначає можливу користь від поєданого використання різних тестів, однак у той самий час зазначає, що жоден з біомаркерів не є затвердженим FDA до використання. Організація рекомендує лише детальне оцінювання анамнезу жінки, позаяк відсутність даних щодо зменшення кількості випадків прееклампсії у результаті профілактичних заходів, проведених за результатами інших скринінгових тестів, не дозволяє впровадити на даному етапі їх у клінічну практику [164].

Товариство акушерів-гінекологів Канади (Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada – SOGC) також відзначає, що жоден з біомаркерів чи інструментальних тестів (доплерометрія судин матково-плацентарного комплексу) не можуть бути рекомендовані рутинно жінкам категорій як низького, так і підвищеного ризику, доки не буде встановлено їхній вплив на наслідки вагітності [165]. Тим не менше, акцентується увага на ранньому виявленні клінічних факторів ризику з більш ретельним спостереженням та додатковим консультуванням таких жінок. Ще одна канадська організація – Асоціація Акушерок Онтаріо – відзначає відсутність єдиного клінічного критерію та лабораторного тесту, які б відповідали основним параметрам скринінгового дослідження, і акцентує увагу на потребі подальших досліджень, у тому числі показника PAPP-A, низькі рівні якого повинні викликати підозру щодо можливого розвитку прееклампсії.

Міжнародна спільнота з вивчення гіпертензії вагітних (International Society for the Study of Hypertension in Pregnancy – ISSHP) також наводить перелік факторів високого та менш високого ризику розвитку прееклампсії, серед яких також інтервал між вагітностями більше п'яти років та короткий інтервал від початку статевого життя з партнером, що стане батьком дитини, до зачаття [166]. Зазначені також окремі серологічні маркери, але алгоритму щодо їхнього використання, як і рекомендацій щодо них у цілому, не надано. ISSHP резюмує про відсутність клінічно значущої прогностичної моделі щодо розвитку прееклампсії.

Queensland Maternity and Neonatal Clinical Guidelines Program у своїй новій публікації 2015 року відзначає, що абсолютний ризик розвитку прееклампсії у жінки визначається наявністю чи відсутністю у неї тих чи інших факторів ризику розвитку захворювання, однак конкретного прогностичного алгоритму з включенням як клінічних, так і лабораторних маркерів, немає. Використання доплерометрії регламентується лише для оцінювання стану плода.

Директиви BOOЗ (включно з оновленнями 2018 р.) не містять інформації щодо прогнозування розвитку прееклампсії [167].

Товариство акушерської медицини Австралії та Нової Зеландії (Society of Obstetric Medicine of Australia and New Zealand – SOMANZ) у своїх настановах відзначає дослідження, у яких використовували клінічні, біохімічні та інструментальні маркери підвищеного ризику розвитку захворювання, однак стверджує, що часто результати були суперечливими [148]. Також інформується про високий рівень хибнопозитивних результатів, що зумовлює зайву настороженість лікарів та пацієнтки. Особливу проблему вбачають і у неефективності маркерів, які зазвичай використовують для прогнозування раннього маніфесту прееклампсії, щодо пацієнток, у яких розвинеться пізній маніфест захворювання. Тим не менше, рекомендованим залишається раннє виявлення клінічних маркерів підвищеного ризику розвитку захворювання, які слід визначити якомога раніше для проведення своєчасної медикаментозної та немедикаментозної профілактики.

Настанови PRECOG також фокусуються на клінічних маркерах, рекомендуючи на базі їхньої оцінки коригувати індивідуальну програму антенатального моніторингу [168].

Директиви Німецької спільноти акушерства та гінекології (Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe) відзначають наявність досліджень, що продемонстрували високу ефективність поєданого використання клінічних, інструментальних та серологічних маркерів у I триместрі щодо раннього маніфесту прееклампсії, однак не рекомендують їхнє широке впровадження через значний вплив різних факторів, у тому числі і соціоекономічних та етнічних, на їхню ефективність [160]. Також вони відзначають низький рівень їхньої ефективності у прогнозуванні пізнього маніфесту прееклампсії. Щодо обстеження у II триместрі вагітності, то найкращим маркером з рівнем чутливості до 93% вони визнають визначення індексу пульсації окремо або в комбінації з виявленням діастолічного нотчінгу при доплерометрії. При цьому наводять межове значення даного показника >1,6 (більше 95-го перцентилля), за якого у разі рівня хибнопозитивних результатів 5% показник виявлення жінок, у яких у подальшому розвинувся ранній маніфест прееклампсії, становив 78%, а сумарно раннього і пізнього маніфесту захворювання – 42,8%. Окрім того, згадується і наведене раніше співвідношення sFlt-1 / PlGF як таке, що має прогностичну цінність.

Європейське товариство кардіологів (European Society of Cardiology – ESC) зазначає, що доплерометрія маткових артерій після 20-го тижня гестації дозволяє виявити жінок з високим ризиком розвитку гестаційної гіпертензії, прееклампсії та ЗВУР [162]. Воно також відзначає, що рівень співвідношення індексу низький ризик розвитку прееклампсії у пацієнток з сумнівним діагнозом.

Романенко Тамара Григорьевна – Национальная медицинская академия последипломного образования имени П.Л. Шупика МЗ Украины, 04112, г. Киев, ул. Дорогожицкая, 9; тел.: (067) 721-96-19. E-mail: romanenko.tmr@gmail.com

Сулименко Ольга Николаевна – Национальная медицинская академия последипломного образования имени П.Л. Шупика МЗ Украины, 04112, г. Киев, ул. Дорогожицкая, 9

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Ozimek JA, Eddins RM, Greene N, Karagoyozyan D, Pak S, Wong M. Opportunities for improvement in care among women with severe maternal morbidity. *Am J Obstet Gynecol.* 2016;215:509.e 501–506.
2. Angiogenesis-related biomarkers (sFlt-1/PLGF) in the prediction and diagnosis of placental dysfunction: an approach for clinical integration / I. Herraiz [et al.]. // *Int. J. Mol. Sci.* – 2015. – Vol. 16, N 8. – P. 19009-19026.,
3. Friedman, A.M. Prediction and prevention of ischemic placental disease / A.M. Friedman, K.L. Cleary // *Semin. Perinatol.* – 2014. – Vol. 38, N 3. – P. 177-182.
4. Williams Obstetrics, 24th ed. / F. Cunningham [et al.]. – New-York: McGraw-Hill, 2014.
5. Александрова, А.А. Геномные и постгеномные маркеры развития плаценты и плода / А.А. Александрова, Л.В. Гутникова, Е.Г. Деревянчук. – Ростовн/Д: ЮФУ, 2011. – С. 46-48.
6. Elective delivery at 340(/7 to 366(/7 weeks' gestation and its impact on neonatal outcomes in women with stable mild gestational hypertension / J.R. Barton [et al.]. // *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 2011. – Vol. 204, N 1. – P. 44-45.
7. Abalos E., Cuesta C., Carroli G., Qureshi Z., Widmer M., Vogel J., Souza J. Pre-eclampsia, eclampsia and adverse maternal and perinatal outcomes: a secondary analysis of the World Health Organization multicountry survey on maternal and newborn health // *BJOG: an international journal of obstetrics and gynecology.* 2014. №121. P.14–24
8. Scott H., Danel I. Accountability for improving maternal and newborn health // *Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology.* 2016. №36. P.45–56.
9. Abstracts of the XXII FIGO World Congress of Gynecology & Obstetrics. *Int J Gynaecol Obstet.* 2018 Oct;143 Suppl 3:43-991.
10. Наказ №676 МОЗ України від 31.12.2004 р. «Про затвердження клінічних протоколів з акушерської та гінекологічної допомоги в Україні «Гіпертензивні розлади під час вагітності» 2004.
11. ACOG Committee Opinion No. 743: Low-Dose Aspirin Use During Pregnancy. *Obstet Gynecol.* 2018 Jul;132(1):e44-e52.
12. Poon LC, Kametas NA, Chelemen T, Leal A, Nicolaides KH. Maternal risk factors for hypertensive disorders in pregnancy: a multivariate approach.. *J Hum Hypertens.* 2010 Feb;24(2):104-10.
13. National Collaborating Centre for Women's and Children's Health (UK). Hypertension in Pregnancy: The Management of Hypertensive Disorders During Pregnancy. – London: RCOG Press, 2010
14. ACOG. First-trimester risk assessment for early-onset preeclampsia // *Obstetrics and Gynecology.* – 2015. – Vol. 126. – P.25-27
15. Multicenters creening for preeclampsia by maternal factors and biomarkers at 11-13 weeks' gestation: comparison to NICE guidelines and ACOG recommendations / O'Gorman [et al.]. // *Ultrasound Obstet Gynecol.* – 2017. – Vol. 49. – P. 756-760.
16. Brown MA, Lindheimer MD, de Swiet M, Van Assche A, Moutquin JM. The classification and diagnosis of the hypertensive disorders of pregnancy: statement from the International Society for the Study of Hypertension in Pregnancy (ISSHP). *Hypertens Pregnancy.* 2001; 20(1):IX-XIV.
17. Gerretsen G, Huisjes HJ, Elema JD. Morphological changes of the spiral arteries in the placental bed in relation to preeclampsia and fetal growth retardation. *BJOG* 1981; 88: 876– 881.
18. Steegers EA, von Dadelszen P, Duvekot JJ, et al. Pre-eclampsia. *Lancet* 2010;376(9741):631–44.
19. Wikström A-K, Larsson A, Eriksson UJ, Nash P, NordénLindeberg S, Olovsson M./ Placental growth factor and soluble FMS-like tyrosine kinase-1 in early-onset and late-onset preeclampsia. *Obstet Gynecol.* 2007.,109(6):1368–1374.
20. Bauman A. The epidemiology of clinical tests. *Aust Prescr.* 1990;13:62-4.
21. The FIGO Textbook of Pregnancy Hypertension: an evidence-based guide to monitoring, prevention and management. Carlisle: The Global Library of Women's Medicine/ Magee LA, (ed.), von Dadelszen P, (ed.), Stones W, (ed.), Mathai M, (ed.). 2016.
22. Šimundić AM. Measures of Diagnostic Accuracy: Basic Definitions. *EJIFCC.* 2009 Jan 20;19(4):203-11.
23. ESC Guidelines for the management of cardiovascular diseases during pregnancy. 2018 Sep 7;39(34):3165-3241.
24. Cunningham, F. Gary., et al. Williams Obstetrics. 24th edition. New York: McGraw-Hill Education, 2014.
25. Gasse C, Côté M, Chaillet N, Giguère Y, Blanchet G, Tétu A, Bujold E, First-trimester mean arterial blood pressure to predict the risk of preeclampsia. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2017; 216 (1): S544–S545.
26. Gallo D, Poon L, Fernandez M, Wright D, Nicolaides K. Prediction of Preeclampsia by Mean Arterial Pressure at 11–13 and 20–24 Weeks' Gestation. *Fetal Diagn Ther.* 2014;36(1):28–37.
27. Gasse C, Boutin A, Côté M, Chaillet N, Bujold E, Demers S. First-trimester mean arterial blood pressure and the risk of preeclampsia: The Great Obstetrical Syndromes (GOS) study. *Pregnancy Hypertens.* 2018 Apr;12:178-182.
28. Angiogenic factors for the prediction of preeclampsia in high-risk women / T.A. Moore Simas [et al.]. // *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 2007. – Vol. 197, N 3. – P. 241-248.
29. Association of inflammatory cytokines, lipid peroxidation end products and nitric oxide with the clinical severity and fetal outcome in preeclampsia in Indian women / L.K. Harris [et al.]. // *Indian J. Clin. Biochem.* – 2014. – Vol. 29, N 2. – P. 139144.
30. Accuracy of mean arterial pressure and blood pressure measurements in predicting preeclampsia: Systematic review and meta-analysis / J.S. Cnossen [et al.]. // *BMJ.* – 2008. – Vol. 336. – P. 1117-1120.
31. Cote A, von Dadelszen P, Moutquin J, Ardilouze J, Magee LA. Microalbuminuria and the Hypertensive Disorders of Pregnancy. *Curr Hypertens Rev* 2010; 6(1):8–19.
32. Hafner E, Metzenbauer M, Stümpflen I, Waldhör T, Philipp K. First trimester placental and myometrial blood perfusion measured by 3D power Doppler in normal and unfavourable outcome pregnancies. *Placenta.* 2010 Sep;31(9):756-63.
33. Caruso A, Caforio L, Testa AC et al. Chronic hypertension in pregnancy: color Doppler investigation of uterine arteries as a predictive test for superimposed preeclampsia and adverse perinatal outcome. *Journal of Perinatal Medicine.* 1996; 24 : (2)141-53.
34. Matevosyan NR. Predictive accuracy of the first trimester Doppler scan: a meta-study. *Wien Med Wochenschr.* 2015 May; 165(9-10):199-209.
35. Crispi F, Lurba E, Domínguez C, Martín-Gallán P, Cabero L, Gratacós E. Predictive value of angiogenic factors and uterine artery Doppler for early-versus late-onset pre-eclampsia and intrauterine growth restriction. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2008 Mar;31(3):303-9.
36. Bolin M, Wikström A, Wiberg-Itzel E, Olsson A, Ringvall M, Sundström-Poromaa I, et al. Prediction of Preeclampsia by Combining Serium Histidine-Rich Glycoprotein and Uterine Artery Doppler. *Am J Hypertens.* 2012;25(12):1305–1310.
37. Papageorgiou AT, Yu CKH, Cicero S, Bower S, Nicolaides KH. Second-trimester uterine artery Doppler screening in unselected populations: a review. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2002;12(2):78–88.
38. Albaiges G, Missfelder-Lobos H, Lees C, Parra M, Nicolaides KH. One-stage screening for pregnancy complications by color Doppler assessment of the uterine arteries at 23 weeks' gestation. *Obstet Gynecol.* 2000 Oct;96(4):559-64.
39. García B, Lurba E, Valle L, Gómez-Roig MD, Juan M, Pérez-Matos C, Fernández M, García-Hernández JA, Alijotas-Reig J, Higuera MT, Calero I, Goya M, Pérez-Hoyos S, Carreras E, Cabero L. Do knowledge of uterine artery resistance in the second trimester and targeted surveillance improve maternal and perinatal outcome? UTOPIA study: a randomized controlled trial. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2016 Jun;47(6):680-9.
40. Kleinrouweler CE, Bossuyt PMM, Thilaganathan B, Vollebregt KC, Arenas Ramirez J, Ohkuchi A, et al. Value of adding second-trimester uterine artery Doppler to patient characteristics in identification of nulliparous women at increased risk for pre-eclampsia: an individual patient data meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2013;42(3):257–267
41. Caradeux J, Serra R, Nien J, Pérez-Sepulveda A, Schepeler M, Guerra F, et al. First trimester prediction of early onset preeclampsia using demographic, clinical, and sonographic data: a cohort study. 2013 Aug;33(8):732-6.
42. Oliveira N, Magder LS, Blitzer MG, Baschat AA. First-trimester prediction of pre-eclampsia: external validity of algorithms in a prospectively enrolled cohort. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2014;44(3):279–285.
43. Goetzing KR, Tuuli MG, Cahill AG, Macones GA, Odibo AO. Development and validation of a risk factor scoring system for first-trimester prediction of preeclampsia. *Am J Perinatol.* 2014 Dec;31(12):1049-56.
44. Khalil A, Muttukrishna S, Harrington K, Jauniaux E. Effect of antihypertensive therapy with alpha methyl dopa on levels of angiogenic factors in pregnancies with hypertensive disorders. *PLoS One.* 2008 Jul 23;3(7):e2766.
45. Мурашко А.В. Роль факторов роста в развитии плацентарной недостаточности и преэклампсии / А.В. Мурашко, Ш.М. Магомедова // Архив акушерства

- и гинекологии им. В.Ф. Снегирева. – 2015. – Т. 2, № 3. – С. 25-28.
46. Evaluation of placenta growth factor and soluble Fms-like tyrosine kinase 1 receptor levels in mild and severe preeclampsia/ C.J.Robinson, [et al.] // *Am J Obstet Gynecol.* 2006; 195 (1): 255-259.,
 47. Redman C.W. Placental Stress and Pre-eclampsia: A Revised View / C.W. Redman, I.L. Sargent // *Placenta.* 2009; Suppl A:S38-42.,
 48. Robinson C.J. The splice variants of vascular endothelial growth factor (VEGF) and their receptors / C.J. Robinson, S.E. Stringer // *J Cell Sci.* 2001; Vol. 114; (Pt 5): 853-865.
 49. Benton SJ, McCowan LM, Heazell AE, Gynspan D, Hutcheon JA, Senger C, Burke O, Chan Y, Harding JE, Yockell-Lelièvre J, Hu Y, Chappell LC, Griffin MJ, Shennan AH, Magee LA, Gruslin A, von Dadelszen P. Placental growth factor as a marker of fetal growth restriction caused by placental dysfunction. *Placenta.* 2016 Jun;42:1-8.
 50. Levine RJ, Maynard SE, Qian C, Lim KH, England LJ, Yu KF, et al. Circulating angiogenic factors and the risk of preeclampsia. *N Engl J Med.* 2004;350: 672–683.
 51. Диагностическая значимость определения плацентарного фактора роста и растворимой FMS-подобной тирозинкиназы-1 в качестве маркеров преэклампсии / Т.Ю.Иванец [и др.] // *Проблемы репродукции.* – 2015. – Т. 21, № 4. – С. 129-133.
 52. Роль ангиогенных факторов роста в патогенезе преэклампсии и плацентарной недостаточности / О.В.Макаров [и др.] // *Акушерство и гинекология.* – 2014. – № 12. – С. 64-70.
 53. Poon L.C., Nicolaides K.H. «Early prediction of preeclampsia.» *Obstetrics and Gynecology International* (2014).
 54. Akolekar R., Syngelaki A., Poon L., Wright D., Nicolaides K.H. «Competing risks model in early screening for preeclampsia by biophysical and biochemical markers.» *Fetal Diagn Ther.* 33(2013):8-15.
 55. Ghosh SK, Raheja S, Tuli A, Raghunandan C, Agarwal S. Can maternal serum placental growth factor estimation in early second trimester predict the occurrence of early onset preeclampsia and/or early onset intrauterine growth restriction? A prospective cohort study. *J Obstet Gynaecol Res.* 2013;39(5): 881–890.
 56. Honigberg MC, Cantonwine DE, Thomas AM, Lim KH, Parry SI, McElrath TF. Analysis of changes in maternal circulating angiogenic factors throughout pregnancy for the prediction of preeclampsia. *J Perinatol.* 2016 Mar;36(3):172-7.
 57. Ghosh SK, Raheja S, Tuli A, Raghunandan C, Agarwal S. Is serum placental growth factor more effective as a biomarker in predicting early onset preeclampsia in early second trimester than in first trimester of pregnancy? *Arch Gynecol Obstet.* 2013; 287(5):865–873.
 58. Chappell LC, Duckworth S, Seed PT, Griffin M, Myers J, Mackillop L, Simpson N, Waugh J, Anumba D, Kenny LC, Redman CW, Shennan AH. Diagnostic accuracy of placental growth factor in women with suspected preeclampsia: a prospective multicenter study. *Circulation.* 2013 Nov 5;128(19):2121-31.
 59. Bian Z, Shixia C, Duan T. First-Trimester Maternal Serum Levels of sFlt1, PGF and ADMA Predict Preeclampsia. *PLoS One.* 2015;10(4):e0124684. Published 2015 Apr 23.
 60. Kenny LC, Black MA, Poston L, Taylor R, Myers JE, Baker PN, et al. Early pregnancy prediction of preeclampsia in nulliparous women, combining clinical risk and biomarkers: the screening for pregnancy endpoints (SCOPE) international cohort study. *Hypertension.* 2014;64(3):644–52.
 61. Crovatto F, Figueras F, Triunfo S, Crispi F, Rodriguez-Sureda V, Dominguez C, et al. First trimester screening for early and late preeclampsia based on maternal characteristics, biophysical parameters, and angiogenic factors. *Prenat Diagn.* 2015;35(2):183–91.
 62. Parra-Cordero M, Rodrigo R, Barja P, Bosco C, Rencoret G, Sepúlveda-Martínez A, Quezada S. Prediction of early and late pre-eclampsia from maternal characteristics, uterine artery Doppler and markers of vasculogenesis during first trimester of pregnancy. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2013 May;41(5):538-44.
 63. Ghosh SK, Raheja S, Tuli A, Raghunandan C, Agarwal S. Serum placental growth factor as a predictor of early onset preeclampsia in overweight/obese pregnant women. *J Am Soc Hypertens.* 2013 Mar-Apr;7(2):137-48.
 64. Hornig C, Barleón B, Ahmad S, Vuorela P, Ahmed A, Weich HA. Release and complex formation of soluble VEGFR-1 from endothelial cells and biological fluids. *Lab Invest.* 2000 Apr;80(4):443-54.
 65. Maynard SE, Min JY, Merchan J, et al. Excess placental soluble fms-like tyrosine kinase 1 (sFlt1) may contribute to endothelial dysfunction, hypertension, and proteinuria in preeclampsia. *J Clin Invest.* 2003;111(5):649-58.
 66. Maynard S.E. Angiogenic factors and preeclampsia / S.E.Maynard, S.A.Karumanchi // *Semin Nephrol.* 2011; 31(1):33-4.
 67. Mutter W.P. Molecular mechanisms of preeclampsia / W.P. Mutter, S.A.Karumanchi // *Microvas Res.* 2008; 75 (1): 1-8.
 68. Roberts JM. Preeclampsia: what we know and what we do not know. *Semin Perinatol.* 2000 Feb;24(1):24-8.
 69. McKeeman GC, Ardill JE, Caldwell CM, Hunter AJ, McClure N. Soluble vascular endothelial growth factor receptor-1 (sFlt-1) is increased throughout gestation in patients who have preeclampsia develop. *Am J Obstet Gynecol.* 2004;191: 1240–1246.
 70. Kleinrouweler CE, Wiegierinck MM, Ris-Stalpers C, Bossuyt PM, van der Post JA, von Dadelszen P, Mol BW, Pajkrt E; EBM CONNECT Collaboration. Accuracy of circulating placental growth factor, vascular endothelial growth factor, soluble fms-like tyrosine kinase 1 and soluble endoglin in the prediction of preeclampsia: a systematic review and meta-analysis. *BJOG.* 2012 Jun;119(7):778-87.
 71. Ohkuchi A, Hirashima C, Takahashi K, Suzuki H, Matsubara S, Suzuki M. Onset threshold of the plasma levels of soluble fms-like tyrosine kinase 1/placental growth factor ratio for predicting the imminent onset of preeclampsia within 4 weeks after blood sampling at 19-31 weeks of gestation. *Hypertens Res.* 2013 Dec;36(12):1073-80.
 72. Аверкиева, В.С. Инновационные биомаркеры для диагностики и прогноза преэклампсии / В.С. Аверкиева, М.В. Лисянская // *Лаборатория ЛПГУ. Спецвыпуск.* – 2016. – № 8. – С. 20-23.
 73. Liu Y, Zhao Y, Yu A, Zhao B, Gao Y, Niu H. Diagnostic accuracy of the soluble Fms-like tyrosine kinase-1/placental growth factor ratio for preeclampsia: a meta-analysis based on 20 studies. *Arch Gynecol Obstet.* 2015;292:507-18.
 74. Engels T, Pape J, Schoofs K, Henrich W, Verlohren S. Automated measurement of sFlt1, PlGF and sFlt1/PlGF ratio in differential diagnosis of hypertensive pregnancy disorders. *Hypertens Pregnancy.* 2013 Nov;32(4):459-73.
 75. Rana S, Powe CE, Salahuddin S, et al. Angiogenic factors and the risk of adverse outcomes in women with suspected preeclampsia. *Circulation.* 2012;125:911-9.
 76. Rana S, Schnettler WT, Powe C, et al. Clinical characterization and outcomes of preeclampsia with normal angiogenic profile. *Hypertens Pregnancy.* 2013;32:189-201.
 77. The sFlt-1/PlGF ratio in different types of hypertensive pregnancy disorders and its prognostic potential in preeclamptic patients / S. Verlohren [et al.] // *Am. J. Obstet Gynecol.* – 2012. – Vol. 206, N 1. – P. 58. e1-8.
 78. Hund M, Allegranza D, Schoedl M, Dilba P, Verhagen-Kamerbeek W, Stephan H. Multicenter prospective clinical study to evaluate the prediction of short-term outcome in pregnant women with suspected preeclampsia (PROGNOSIS): study protocol. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2014;14:324.
 79. Zeisler H, Llurba E, Chantraine F, Vatish M, Staff AC, Sennstrom M, et al. Predictive value of the sFlt-1:PlGF ratio in women with suspected preeclampsia. *N Engl J Med.* 2016;374:13–22.
 80. Circulatory soluble endoglin and its predictive value for preeclampsia in second-trimester pregnancies with abnormal uterine perfusion / H. Stepan [et al.] // *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 2008. – Vol. 198, N 2. – P. 175-176.
 81. Maternal serum placental growth factor at 11 + 0 to 13 + 6 weeks of gestation in the prediction of preeclampsia / R. Akolekar [et al.] // *Ultrasound Obstet. Gynecol.* – 2008. – Vol. 32, N 6. – P. 732-739.
 82. Jim B, Karumanchi SA. Preeclampsia: Pathogenesis, Prevention, and Long-Term Complications. *Semin Nephrol.* 2017 Jul;37(4):386-397.
 83. Perni U, Sison C, Sharma V, et al. Angiogenic factors in superimposed preeclampsia: a longitudinal study of women with chronic hypertension during pregnancy. *Hypertension.* 2012; 59: 740-6.
 84. Rolfo A, Attini R, Nuzzo AM, et al. Chronic kidney disease may be differentially diagnosed from preeclampsia by serum biomarkers. *Kidney Int.* 2013;83:177-81.
 85. Kumasawa K, Ikawa M, Kidoya H, et al. Pravastatin induces placental growth factor (PGF) and ameliorates preeclampsia in a mouse model. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2011;108:1451-5.
 86. Costantine MM, Cleary K, and Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development Obstetric-Fetal Pharmacology Research Units Network. Pravastatin for the prevention of preeclampsia in high-risk pregnant women. *Obstet Gynecol.* 2013;121:349-53.
 87. Cheifetz S, Bellón T, Calés C, Vera S, Bernabeu C, Massagué J, Letarte M. Endoglin is a component of the transforming growth factor-beta receptor system in human endothelial cells. *J Biol Chem.* 1992 Sep 25;267(27):19027-30.
 88. Мурашко, Л.Е. Оксид азота в генезе преэклампсии / Л.Е. Мурашко // *Акушерство и гинекология.* – 2009. – № 6. – С. 24-27.
 89. Powe CE, Levine RJ, Karumanchi SA. Preeclampsia, a disease of the maternal endothelium: the role of antiangiogenic factors and implications for later cardiovascular disease. *Circulation.* 2011 Jun 21;123(24):2856-69.
 90. Comparative gene expression profiling of placentas from patients with severe pre-eclampsia and unexplained fetal growth restriction / H. Nishizawa [et al.] // *Reprod. Biol. Endocrinol.* – 2011. – Vol. 9. – P. 107.,
 91. Severe preeclampsia-related changes in gene expression at the maternalfetal interface include sialic acid-binding immunoglobulin-like lectin-6 and pappalysin2 / V.D. Winn [et al.] // *Endocrinology.* – 2009. – Vol. 150. – P. 452-462.
 92. Venkatesha S, Toporsian M, Lam C,

- Hanai J, Mammoto T, Kim YM, Bdoah Y, Lim KH, Yuan HT, Libermann TA, Stillman RE, Roberts D, D'Amore PA, Epstein FH, Sellke FW, Romero R, Sukhatme VP, Letarte M, Karumanchi SA. Soluble endoglin contributes to the pathogenesis of preeclampsia. *Nat Med.* 2006 Jun;12(6):642-9.
93. Поздняков, И.М. Уровень лептина, про- и противовоспалительных цитокинов при беременности, осложненной различными формами артериальной гипертензии / И.М. Поздняков, А.В. Ширинская // Цитокины и воспаление. – 2015. – Т. 14, № 1. – С. 75-79.
94. Robinson C.J. Soluble endoglin as a second-trimester marker for preeclampsia / C.J. Robinson, D.D. Johnson // *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2007; Vol. 197 (2), 174:e1-5.
95. Ngene NC, Moodley J. Role of angiogenic factors in the pathogenesis and management of pre-eclampsia. *Int J Gynaecol Obstet.* 2018 Apr;141(1):5-13.
96. Cluver CA, Walker SP, Mol BW, Theron GB, Hall DR, Hiscock R, Hannan N, Tong S. Double blind, randomised, placebo-controlled trial to evaluate the efficacy of esomeprazole to treat early onset pre-eclampsia (PIE Trial): a study protocol. *BMJ Open.* 2015 Oct 28;5(10):e008211.
97. Armaly Z, Jadaon JE, Jabbour A, Abassi ZA. Preeclampsia: Novel Mechanisms and Potential Therapeutic Approaches. *Front Physiol.* 2018;9:973.
98. Saleh L, Samantar R, Garrelts IM, van den Meiracker AH, Visser W, Danser AHJ. Low Soluble Fms-Like Tyrosine Kinase-1, Endoglin, and Endothelin-1 Levels in Women With Confirmed or Suspected Preeclampsia Using Proton Pump Inhibitors. *Hypertension.* 2017 Sep;70(3):594-600.
99. Karumanchi SA. Angiogenic Factors in Preeclampsia: From Diagnosis to Therapy. *Hypertension.* 2016 Jun;67(6):1072-9.
100. Характер изменений маркеров ангиогенеза при гестозе / И.С. Сидорова [и др.] // Журнал Акушерство и гинекология. – 2009. – №3. – С. 38.
101. Celik, H. Vascular endothelial growth factor and endothelin-1 levels in normal pregnant women and pregnant women with pre-eclampsia / H. Celik, B. Avci, Y. Isik // *J. Obstet. Gynaecol.* – 2013. – Vol. 33. – P. 355-358.
102. Biomarkers of endothelial dysfunction in preeclampsia and neonatal morbidity: a case-control study / S. Masoura [et al.] // *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* – 2014. – Vol. 175. – P. 119-123.
103. Endometrial VEGF induces placental sFLT1 and leads to pregnancy complications / X. Fan [et al.] // *J. Clin. Invest.* – 2014. – Vol. 124. – P. 4941-4952.
104. Gillon TE, Pels A, van Dadelzen P, MacDonell K, Magee LA. Hypertensive disorders of pregnancy: a systematic review of international clinical practice guidelines. *PLoS One* 2014;9(12):e113715.
105. Zhang YG, Yang HL, Zhang YP, Ma QL, Long Y, Zheng ZX. Pigment epithelium-derived factor/vascular endothelial growth factor ratio for early prediction of preeclampsia: A prospective multicenter study in China. *Pregnancy Hypertens.* 2018 Oct;14:43-48.
106. Wong MK, Shawky SA, Aryasomayajula A, Green MA, Ewart T, Selvaganapathy PR, Raha S. Extracellular matrix surface regulates self-assembly of three-dimensional placental trophoblast spheroids. *PLoS One.* 2018 Jun 25;13(6):e0199632.
107. Матриксные металлопротеиназы, их роль в физиологических и патологических процессах (обзор) / Л.Н. Попова, Н.В. Шестернина, Т.В. Замечник, И.А. Фастова // Вестник новых медицинских технологий. – 2011. – Т. 18, № 2. – С. 86-89.
108. Low 2-methoxyestradiol levels at the first trimester of pregnancy are associated with the development of preeclampsia / A. Prez-Sepveda [et al.] // *Prenat. Diagn.* – 2012. – Vol. 32, N 11. – P. 1053-1058.
109. Li W, Mata KM, Mazzuca MQ, Khalil RA. Altered matrix metalloproteinase-2 and -9 expression/activity links placental ischemia and anti-angiogenic sFlt-1 to uteroplacental and vascular remodeling and collagen deposition in hypertensive pregnancy. *Biochemical pharmacology.* 2014; 89(3):370-385.
110. Espino Y Sosa S, Flores-Pliego A, Espejel-Núñez A, Medina-Bastidas D, Vadillo-Ortega F, Zaga-Clavellina V, Estrada-Gutierrez G. New Insights into the Role of Matrix Metalloproteinases in Preeclampsia. *Int J Mol Sci.* 2017 Jul 20;18(7).
111. Овчарова, В.С. Молекулярные механизмы этиопатогенеза преэклампсии / В.С. Овчарова // ЭНИ Забайкальский медицинский вестник. – 2016. – №4. – С. 129-134.
112. Bonnans C, Chou J, Werb Z. Remodelling the extracellular matrix in development and disease. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2014 Dec;15(12):786-801.
113. Isaka K, Usuda S, Ito H, Sagawa Y, Nakamura H, Nishi H, Suzuki Y, Li YF, Takayama M. Expression and activity of matrix metalloproteinase 2 and 9 in human trophoblasts. *Placenta.* 2003 Jan;24(1):53-64.
114. Plaks V, Rinkenberger J, Dai J, Flannery M, Sund M, Kanasaki K, Ni W, Kalluri R, Werb Z. Matrix metalloproteinase-9 deficiency phenocopies features of preeclampsia and intrauterine growth restriction. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2013 Jul 2;110(27).
115. Palei AC, Granger JP, Tanus-Santos JE. Matrix metalloproteinases as drug targets in preeclampsia. *Curr Drug Targets.* 2013 Mar;14(3):325-34.
116. Chen J, Khalil RA. Matrix Metalloproteinases in Normal Pregnancy and Preeclampsia. *Prog Mol Biol Transl Sci.* 2017;148:87-165.
117. Association between matrix metalloproteinase (MMP)-2 polymorphisms and MMP-2 levels in hypertensive disorders of pregnancy / A.C. Palei [et al.] // *Exp. Mol. Pathol.* – 2012. – Vol. 92. – P. 217-221.
118. Positive correlations between circulating adiponectin and MMP2 in preeclampsia pregnant / N.M. Eleuterio [et al.] // *Pregnancy Hypertens.* – 2015. – Vol. 5. – P. 205-208.
119. Maternal serum levels of neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL), matrix metalloproteinase-9 (MMP-9) and their complex MMP-9/NGAL in pregnancies with preeclampsia and those with a small for gestational age neonate: A longitudinal study / G. Karampas [et al.] // *Prenat. Diagn.* – 2014. – Vol. 34. – P. 726-733.
120. Evaluation of metalloproteinases 2 and 9 and their inhibitors in physiologic and pre-eclamptic pregnancy / M. Montagnana [et al.] // *J. Clin. Lab. Anal.* – 2009. – Vol. 23. – P. 88-92.
121. Castro MM, Kandasamy AD, Youssef N, Schulz R. Matrix metalloproteinase inhibitor properties of tetracyclines: therapeutic potential in cardiovascular diseases. *Pharmacol Res.* 2011;64:551-60.
122. Castro MM, Tanus-Santos JE, Gerlach RF. Matrix metalloproteinases: targets for doxycycline to prevent the vascular alterations of hypertension. *Pharmacol Res.* 2011;64:567-72.
123. Conde-Agudelo A, Bird S, Kennedy SH, Villar J, Papageorgiou AT. First- and second-trimester tests to predict stillbirth in unselected pregnant women: a systematic review and meta-analysis. *BJOG.* 2015;122(1):41-55. 32.
124. Odibo AO. Pregnancy associated-plasma protein-a (PAPP-A) and alpha-fetoprotein (AFP) associated with placental abruption. *Am J Obstet Gynecol.* 2014;211(2):89-90.
125. Скрининг ранней преэклампсии в I триместре беременности на основе комбинированной оценки материнского сывороточного плацентарного фактора роста и доплерометрии маточных артерий / А.М. Холин [и др.] // Акушерство и гинекология. – 2015. – № 5. – С. 42-48.
126. Bilagi, A. Association of maternal serum PAPP-A levels, nuchal translucency and crown-rump length in first trimester with adverse pregnancy outcomes: retrospective cohort study / A. Bilagi, D.L. Burke // *Prenat. Diagn.* – 2017. – Vol. 37, N 7. – P. 705-711.
127. Poon LC, Maiz N, Valencia C, Plasencia W, Nicolaides KH. First-trimester maternal serum pregnancy-associated plasma protein-A and preeclampsia. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2009;33(1):23-33.
128. Schneuer F, Nassar N, Khambalia A, Tasevski V, Ashton A, Morris J, et al. First trimester screening of maternal placental protein 13 for predicting preeclampsia and small for gestational age: In-house study and systematic review. *Placenta.* 2012;33(9): 735-740.
129. Lai J., Pinas A., Poon L.C., Agathokleous M., Nicolaides K.H. «Maternal serum placental growth factor, pregnancy-associated plasma protein A and free β -human chorionic gonadotrophin at 30-33 weeks in the prediction of pre-eclampsia.» *Fetal Diagn Ther.* 33(2013):164-72.
130. Keikkala E, Vuorela P, Laivuori H, Romppanen J, Heinonen S, Stenman UH. First trimester hyperglycosylated human chorionic gonadotrophin in serum – a marker of early-onset preeclampsia. *Placenta.* 2013 Nov; 34(11):1059-65.
131. Kalkunte S, Navers T, Norris W, Banerjee P, Fazleabas A, Kuhn C, Jeschke U, Sharma S. Presence of non-functional hCG in preeclampsia and rescue of normal pregnancy by recombinant hCG. *Placenta.* 2010;31:A126
132. Di Lorenzo G, Ceccarello M, Cecotti V, Ronfani L, Monasta L, Brumatti LV, et al. First trimester maternal serum PIGF, free [beta]-hCG, PAPP-A, PP-13, uterine artery Doppler and maternal history for the prediction of preeclampsia. *Placenta.* 2012;33(6):495.
133. Akolekar R, Syngelaki A, Beta J, Kocylowski R, Nicolaides KH. Maternal serum placental protein 13 at 11-13 weeks of gestation in preeclampsia. *Prenat Diagn.* 2009 Dec;29(12):1103-8.
134. Nicolaides K.H. A novel approach to first-trimester screening for early preeclampsia combining serum PP-13 and Doppler ultrasound / K.H. Nicolaides, R. Bindra, O.M. Turan, // *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2006; 27 (1): 13-17
135. First-trimester placental protein 13 screening for preeclampsia and intrauterine growth restriction / I. Chafetz, [et al.] // *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2007; 197 (1): 35.e1-7.2.
136. L-arginine-nitric oxide pathway and oxidative stress in plasma and platelets of patients with preeclampsia / A.M. Pimentel [et al.] // *Hypertens. Res.* – 2013. – Vol. 36, N 9. – P. 783-788.
137. First trimester maternal serum placental protein 13 for the prediction of preeclampsia in women with a priori high risk / A. Khalil [et al.] // *Prenat. Diagn.* – 2009. – Vol. 29, N 8. – P. 781-789.
138. Guibourdenche J, Handschuh K, Tsatsaris V, Gerbaut P, Leguy MC, Muller F, et al. Hyperglycosylated hCG is a marker of early human trophoblast invasion. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010;95:E240-4.
139. Keikkala E, Koskinen S, Vuorela P, Laivuori H, Romppanen J, Heinonen S, Stenman UH. First trimester serum placental growth factor and hyperglycosylated human chorionic gonadotropin are associated with

- pre-eclampsia: a case control study. BMC Pregnancy Childbirth. 2016 Nov 25;16(1):378.
140. Keikkala E, Ranta JK, Vuorela P, Leinonen R, Laivuori H, Vaisanen S, et al. Serum hyperglycosylated human chorionic gonadotrophin at 14–17 weeks of gestation does not predict preeclampsia. Prenat Diagn. 2014;34:699–705.
 141. Nyren-Erickson EK, Jones JM, Srivastava DK, Mallik S. A disintegrin and metalloproteinase-12 (ADAM12): function, roles in disease progression, and clinical implications. Biochim Biophys Acta. 2013 Oct;1830(10):4445–55.
 142. Kuc S, Koster MP, Franx A, Schielen PC, Visser GH. Maternal characteristics, mean arterial pressure and serum markers in early prediction of preeclampsia. PLoS One. 2013 May 22;8(5):e63546.
 143. Wortelboer EJ, Koster MP, Cuckle HS, Stoutenbeek PH, Schielen PC, Visser GH. First-trimester placental protein 13 and placental growth factor: markers for identification of women destined to develop early-onset pre-eclampsia. BJOG. 2010 Oct;117(11):1384–9.
 144. Cui L, Shu C, Liu Z, Tong W, Cui M, Wei C, Tang JJ, Liu X, Hai H, Jiang J, He J, Zhang DY, Ye F, Li Y. Serum protein marker panel for predicting preeclampsia. Pregnancy Hypertens. 2018 Oct;14:279–285.
 145. Protocol for the prospective validation study: “Screening programme for pre-eclampsia” (SPREE) / M.Y. Tan [et al.] // Ultrasound Obstet Gynecol. – 2017. – Vol.50, N 2. – P. 175–179.
 146. Raymond D, Peterson E. A critical review of early-onset and late-onset preeclampsia. Obstet Gynecol Surv. 2011;66(8):497–506.
 147. Costa Fda S, Murthi P, Keogh R, Woodrow N. Early screening for preeclampsia. Rev Bras Ginecol Obstet. 2011 Nov;33(11):367–75.
 148. Lowe SA, Bowyer L, Lust K, McMahon LP, Morton M, North RA, Paech M, Said JM. SOMANZ guidelines for the management of hypertensive disorders of pregnancy 2014. Aust N Z J Obstet Gynaecol. 2015 Oct;55(5):e1–29.
 149. Poon LC, Kametas NA, Chelemen T, Leal A, Nicolaides KH. Maternal risk factors for hypertensive disorders in pregnancy: a multivariate approach. J Hum Hypertens. 2010 Feb;24(2):104–10.
 150. Lai J, Pinas A, Poon L, Agathokleous M, Nicolaides K. Maternal Serum Placental Growth Factor, Pregnancy-Associated Plasma Protein-A and Free beta-Human Chorionic Gonadotrophin at 30–33 Weeks in the Prediction of Pre-eclampsia. Fetal Diagn Ther. 2013;33(3):164–172.
 151. Soto E, Romero R, Kusanovic JP, Ogge G, Hussein Y, Yeo L, Hassan SS, Kim CJ, Chaiworapongsa T. Late-onset preeclampsia is associated with an imbalance of angiogenic and anti-angiogenic factors in patients with and without placental lesions consistent with maternal underperfusion. J Matern Fetal Neonatal Med. 2012;25(5):498–507.
 152. Myers J, Kenny L, McCowan L, Chan E, Dekker G, Poston L, et al. Angiogenic factors combined with clinical risk factors to predict preterm pre-eclampsia in nulliparous women: a predictive test accuracy study. BJOG. 2013;120(10):1215–1223.
 153. Bolin M, Wikström A, Wiberg-Itzel E, Olsson A, Ringvall M, Sundström-Poromaa I, et al. Prediction of Preeclampsia by Combining Serum Histidine-Rich Glycoprotein and Uterine Artery Doppler. Am J Hypertens. 2012;25(12):1305–1310.
 154. Park HJ, Kim SH, Jung YW, Shim SS, Kim JY, Cho YK, Farina A, Zanello M, Lee KJ, Cha DH. Screening models using multiple markers for early detection of late-onset preeclampsia in low-risk pregnancy. BMC Pregnancy Childbirth. 2014 Jan 20;14:35.
 155. Poon LC, Syngelaki A, Akolekar R, Lai J, Nicolaides KH. Combined screening for preeclampsia and small for gestational age at 11–13 weeks. Fetal Diagn Ther. 2013;33(1):16–27.
 156. Crovetto F, Figueras F, Triunfo S, Crispi F, Rodriguez-Sureda V, Dominguez C, et al. First trimester screening for early and late preeclampsia based on maternal characteristics, biophysical parameters, and angiogenic factors. Prenat Diagn. 2015;35(2):183–91.
 157. Baumann MU, Bersinger NA, Mohaupt MG, Raio L, Gerber S, Surbek DV. First-trimester serum levels of soluble endoglin and soluble fms-like tyrosine kinase-1 as first-trimester markers for late-onset preeclampsia. Am J Obstet Gynecol. 2008 Sep;199(3):266.e1–6.
 158. Kuc S, Koster MP, Franx A, Schielen PC, Visser GH. Maternal characteristics, mean arterial pressure and serum markers in early prediction of preeclampsia. PLoS One. 2013 May 22;8(5):e63546.
 159. Gillon TE, Pels A, von Dadelszen P, MacDonell K, Magee LA. Hypertensive disorders of pregnancy: a systematic review of international clinical practice guidelines. PLoS One. 2014;9(12):e113715.
 160. Stepan H, Kuse-Föhl S, Klockenbusch W, et al. Diagnosis and Treatment of Hypertensive Pregnancy Disorders. Guideline of DGGG (S1-Level, AWMF Registry No.015/018, December 2013). Geburtshilfe Frauenheilkd. 2015;75(9):900–914.
 161. Queensland Maternity and Neonatal Clinical Guidelines Program (2010) Hypertensive disorders of pregnancy. Guideline No. MN10.13.V4-R15. Queensland health.
 162. Guidelines for the management of cardiovascular diseases during pregnancy. Eur Heart J. 2018 Sep 7;39(34):3165–3241.
 163. National Institute for Health and Clinical Excellence. PlGF-based testing to help diagnose suspected pre-eclampsia (Triage PlGF test, Elecsys immunoassay sFlt-1/PlGF ratio, DELFIA Xpress PlGF 1-2-3 test, and BRAHMS sFlt-1 Kryptor/BRAHMS PlGF plus Kryptor PE ratio. NICE diagnostics guidance [DG23]. 2016.
 164. Committee Opinion No. 638: First-Trimester Risk Assessment for Early-Onset Preeclampsia. Obstet Gynecol. 2015 Sep;126(3):e25–7.
 165. Magee LA, Pels A, Helewa M, Rey E, von Dadelszen P; Canadian Hypertensive Disorders of Pregnancy (HDP) Working Group. Diagnosis, evaluation, and management of the hypertensive disorders of pregnancy. Pregnancy Hypertens. 2014 Apr;4(2):105–45.
 166. Tranquilli AL, Dekker G., Magee L., Roberts J., Sibai B.M., Steyn W., Zeeman G.G., Brown M.A. The classification, diagnosis and management of the hypertensive disorders of pregnancy: A revised statement from the ISSHP. Pregnancy Hypertens. 2014;4:97–104.
 167. Рекомендации ВОЗ по профилактике и лечению преэклампсии и эклампсии / ВОЗ. – 2014. – 48с.
 168. Milne F, Redman C, Walker J, et al. The pre-eclampsia community guideline (PRECOG): how to screen for and detect onset of pre-eclampsia in the community. BMJ. 2005;330(7491):576–80.

Статья поступила в редакцию 06.11.2019

Метод визначення ієрархій у медицині: вибір раціонального варіанта лікування жінок зі стресовим нетриманням сечі

Д.М. Федорова¹, М.Ю. Слонов²

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

²Військово-дипломатична академія імені Є. Березняка, м. Київ

Мета дослідження: встановлення за допомогою методу визначення ієрархій Сааті раціонального варіанта лікування жінок зі стресовим нетриманням сечі (СНС) на підставі вибору найкращої альтернативи серед таких трьох методів: середньоуретральний слінг, постійне використання засобів для утримання сечі, тренування м'язів тазового дна протягом не менше 3 міс.

Матеріали та методи. Метод визначення ієрархій адаптований до вибору способу лікування жінок з СНС. На підставі проведеного аналізу обрані варіанти подолання СНС у жінок: постійне використання засобів для утримання сечі, тренування м'язів тазового дна протягом не менше 3 міс, середньоуретральний слінг. До основних, впливових на пацієнта та процес лікування, параметрів (факторів) під час аналізу віднесені тривалість лікування, тривалість ефекту після закінчення лікування, витрати на лікування, ускладнення лікування, вплив на якість життя жінки.

Результати. Проаналізовані алгоритми методу визначення ієрархій стану складної системи, визначені їхні особливості на всіх етапах складання та розрахунків. Проведені аналогії між найбільш поширеними методами лікування жінок з СНС та станами складної системи, впливовими параметрами лікування та частковими критеріями ефективності. Наведені приклади розрахунків щодо вибору методу лікування жінок з СНС за алгоритмами визначення пріоритетів та алгоритмами визначення ієрархій.

Заключення. Досвід проведення розрахунків та практичного лікування жінок з СНС дозволив стверджувати у висновках про достатню точність й кількісну доказовість запропонованих алгоритмів. Подальше удосконалення алгоритмічної процедури вибору методу лікування пов'язане з диференціацією груп пацієнтів за віком, професійною орієнтацією, попереднім анамнезом тощо або навіть з індивідуалізацією такого вибору.

Ключові слова: стресове нетримання сечі, методи лікування, середньоуретральний слінг, раціоналізація вибору, критерій раціональності, матриця суміжності, попарне порівняння, пріоритети.

Method of determining hierarchies in medicine: choice of the rational method of treatment of women with stress urinary incontinence

D. Fedorova, M. Slonov

The objective: was to establish a rational method of treating women with stress urinary incontinence (SUI) using the Saati hierarchy method based on the choice of the best alternative among the following 3 methods: mid-urethral sling, constant use of continents, pelvic floor muscles training for at least 3 months.

Materials and methods. In the article, the method of determining hierarchies is adapted to the choice of treatment method for SUI. Based on the analysis we have selected the following options for overcoming SUI in women: constant use of continents, pelvic floor muscles training for at least 3 months, mid-urethral sling. The main effects on the patient and the process of treatment of parameters (factors) in the analysis include the duration of treatment, the duration of the effect after the end of treatment, the cost of treatment, complications of treatment, impact on the quality of life of women.

Results. The algorithms of the method of determining the hierarchies of the state of a complex system are analyzed, their features are emphasized at all stages of compilation and calculations. Analogies between the most common methods of treatment of women with SUI and complex system conditions, influential treatment parameters, and partial efficacy criteria have been made. Examples of calculations regarding the choice of treatment method of women with SUI by the algorithms for determining priorities and algorithms for determining hierarchies are given.

Conclusions. The experience of the performed calculations and the practical treatment of women with SUI allowed the authors to state in the conclusions about the sufficient accuracy and quantitative evidence of the proposed algorithms. Further refinement of the algorithmic procedure for the choice of treatment is related to the differentiation of patient groups by age, vocational guidance, previous history, etc., or even to the individualization of such choice.

Key words: stress urinary incontinence, methods of treatment, mid-urethral sling, rationalization of choice, the criterion of rationality, adjacency matrix, pairwise comparison, priorities.

Метод определения иерархий в медицине: выбор рационального варианта лечения женщин со стрессовым недержанием мочи

Д.М. Федорова, М.Ю. Слонов

Цель исследования: установление с помощью метода определения иерархий Сааті рационального варианта лечения женщин со стрессовым недержанием мочи (СНМ) на основе выбора лучшей альтернативы среди таких трех методов: среднеуретральный слинг, постоянное использование средств для удержания мочи, тренировки мышц тазового дна в течение не менее 3 мес.

Материалы и методы. Метод определения иерархий адаптирован к выбору способа лечения женщин с СНМ. На основании проведенного анализа выбраны варианты преодоления СНМ у женщин: постоянное использование средств для удержания мочи, тренировки мышц тазового дна в течение не менее 3 мес, среднеуретральный слинг. К основным, влияющим на пациента и процесс лечения, параметрам (факторам) при анализе отнесены продолжительность лечения, продолжительность эффекта после окончания лечения, расходы на лечение, осложнения лечения, влияние на качество жизни женщины.

Результаты. Проанализированы алгоритмы метода определения иерархий состояния сложной системы, определены их особенности на

всех этапах составления и расчетов. Проведены аналогии между наиболее распространенными методами лечения СНМ и состояниями сложной системы, влиятельными параметрами лечения и частными критериями эффективности. Приведены примеры расчетов выбора метода лечения женщин с СНМ по алгоритмам определения приоритетов и алгоритмам определения иерархий.

Заключение. Опыт проведенных расчетов и практического лечения женщин с СНМ позволил утверждать в выводах о достаточной точности и количественной доказательности предложенных алгоритмов. Дальнейшее совершенствование алгоритмической процедуры выбора метода лечения связано с дифференциацией групп пациентов по возрасту, профориентации, предыдущему анамнезу и т.д. или даже с индивидуализацией такого выбора.

Ключевые слова: стрессовое недержание мочи, методы лечения, среднеуретральный слинг, рационализация выбора, критерий рациональности, матрица смежности, попарное сравнение, приоритеты.

Обґрунтування вибору раціонального методу лікування будь-якої хвороби людини є запорукою успішності результатів терапії як з погляду лікаря, так і пацієнта. У повсякденній практиці лікар під час вибору методу лікування орієнтується на статистичний підхід або просто обирає терапію на підставі особистого фахового досвіду та достовірних нормативних джерел. Таке рішення не завжди відповідає вимогам доказової медицини. Одним з можливих шляхів обґрунтування процесу вибору методу лікування може розглядатися його формалізація із залученням математичного апарату для роботи з процесами, які складно – та неформалізуються. Розглянемо особливості такого підходу на прикладі лікування стресового нетримання сечі (СНС) у жінок.

СНС у жінок як скарга на мимовільну втрату сечі під час напруження, зусилля, сміху та кашлю вважається суттєвою проблемою з точки зору людських страждань та якості життя жінки. Її реальна поширеність важко піддається підрахунку через суб'єктивність відношення представників різних суспільств та медичних товариств до неї. Тому статистичні оцінки її поширеності у суспільстві коливаються у достатньо великому діапазоні [1]. Так, серед жінок віком понад 18 років поширеність СНС у більшості досліджень становить 10–39%. Але і ці цифри достатньо вражаючі. Як наслідок, розроблено низку методів лікування жінок з СНС.

Методи лікування жінок з СНС поділяються на консервативні, фармакологічні та оперативні.

До консервативних методів належать лікування супутніх захворювань, коригування вживання ліків та зміна стилю життя (зайняття спортом, заходи щодо схуднення, зниження вживання кофеїну, відмова від паління), використання утримувальних засобів (частіше за все прокладок), методи поведінкової та фізичної терапії [2].

Лікування супутніх захворювань та коригування вживання ліків, стилю життя не завжди належать до компетенції лікаря-гінеколога, до якого найчастіше звертаються жінки з СНС. Крім того, йому важко однозначно розрізняти вплив медикаментів, супутніх захворювань чи інволютивних змін на нетримання сечі жінкою. Також існує ризик, що відміна або зміна ліків може завдати більше шкоди, ніж принести користі. Те саме стосується оцінювання більшості впливів стилю життя на стан нижніх сечових шляхів як результату їхньої комплексної дії на пацієнта.

Засоби для утримання сечі важливі для людей з СНС, коли активне лікування з певних причин недоступне або неможливе. Деякі люди свідомо віддають перевагу засобам для утримання сечі, а не активному лікуванню у зв'язку з можливими ризиками для інших органів та захворювань особи. Такі засоби вимагають постійного щоденного використання. Якість життя з використанням цих засобів покращується, але не набагато.

До методів поведінкової та фізичної терапії належать способи лікування, які потребують форми особисто вмотивованої перепідготовки, а також заходи для посилення цього ефекту. Для лікування жінок з СНС до них належать тренування м'язів тазового дна, що поліпшує покладені на нього організмом функції, стабілізація парауретральних механізмів утримання сечі.

Тренування м'язів тазового дна може використовуватися для запобігання нетримання сечі, наприклад, у вагітних або як частина запланованої програми відновлення після пологів або

операції. Такі тренування бувають ізольованими або у складі спеціальної лікувальної гімнастики. Зазвичай рекомендовані контрольовані інтенсивні тренування м'язів тазового дна, що тривають принаймні 3 міс. Їх розглядають як першу терапію для всіх жінок із СНС (включаючи людей літнього віку та жінок після пологів). Найчастіше тренування м'язів тазового дна застосовується для лікування уперше виявленого нетримання сечі. Їх також доповнюють біологічним зворотним зв'язком (з використанням зорових, тактильних або слухових подразників), поверхневою електричною стимуляцією.

Для фармакологічного лікування жінок з СНС використовують дулоксетин. Дулоксетин підвищує тонус у стані спокою і силу скорочення уретрального поперечно-смугастого сфінктера.

Але дулоксетин зумовлює значні побічні ефекти у травному тракті і центральній нервовій системі, що призводить до припинення лікування. Його застосовують в окремих пацієнтів з симптомами СНС, коли операція не показана. Дулоксетин слід ініціювати і відміняти за допомогою титрування дози через високий ризик несприятливих явищ. Використовується для лікування середнього та важкого ступеня нетримання сечі. У 12-тижневому дослідженні продемонстрував більшу ефективність, ніж виправи для тренування тазового дна. Комбінована терапія – дулоксетин + тренування м'язів тазового дна – зумовила більше покращання окремих критеріїв якості життя, ніж їхнє роздільне використання [3]. Однак достатньо часто перевага віддається тренуванням м'язів тазового дна через відсутність такої кількості побічних дій [2].

Хірургічні варіанти лікування жінок з СНС продовжують розвиватися. Згідно з Американською урологічною асоціацією, Європейською асоціацією урологів, жінкам з СНС, які розглядають операцію з приводу СНС, лікарі можуть запропонувати наступні варіанти: середньоуретральний слинг (синтетичний), пубовагінальний слинг аутологічною фасцією, кольпосуспензія за Burch, парауретральні ін'єкції об'єднують речовинами.

Одним з найпоширеніших методів хірургічного лікування є середньоуретральний слинг. Середньоуретральний слинг (СУС) є визнаним світовим стандартом хірургічного лікування СНС [2, 4, 5]. СУС на сьогодні є найбільш часто використовуваним хірургічним втручанням у Європі для жінок з СНС. Це короткотривала операція з незначним (1–3 доби) терміном післяопераційної реабілітації.

СУС не позбавлений післяопераційних ускладнень. Серед ускладнень виділяють такі: утруднення сечовипускання, біль у паху/стегні, ургентне нетримання сечі, ерозія слизової оболонки у проекції сітки, що можуть потребувати мобілізації або видалення сітки частково чи повністю. Більшість побічних симптомів, спричинених операцією на нижніх сечових шляхах, нівелюються спонтанно протягом перших 6 міс після операції.

Існують два шляхи встановлення СУС: залобковий та трансобтураційний. Середньоуретральні синтетичні слинги, введені як трансобтураційним, так і залобковим шляхом, забезпечують еквівалентний результат для пацієнта через п'ять років після операції. Залобковий шлях уведення пов'язаний з більш високим інтраопераційним ризиком перфорації сечового міхура і вищою частотою утруднення сечовипускання, ніж трансобтура-

ційний. Трансобртаційний шлях уведення пов'язаний з більш високим ризиком болю у паху, ніж залобковий шлях. Довгострокова ефективність трансобртаторних СУС була підтверджена десятирічним спостереженням великої групи пацієнтів із 92 % коефіцієнтом виліковування [6]. Та ефективність операцій з часом не зменшується.

Виконання пубоагінального слінгу асоціюється з більшою тривалістю операції, що пов'язана із забором клаптя, та післяопераційної реабілітації, можливим болем у ділянці рани, де взятий матеріал, а також певними технічними особливостями [7].

Кольпосуспензію вважають ефективною операцією, у деяких дослідженнях за ефективністю її навіть дорівнюють слінгу. Останні дослідження свідчать про ефективність у 85–90% протягом перших 5 років із подальшим зменшенням до 70% протягом років [8]. Для неї характерними ускладненнями є такі, як пролапс тазових органів, а також «синдром фіксованої піхви». Операція, перебування у стаціонарі та відновлення більш тривалі, ніж при виконанні СУС.

Парауретральні ін'єкції об'єднують речовинами пропонують жінкам з СНС, які вимагають проведення процедури низького ризику, розуміючи, що повторні ін'єкції є ймовірними, та довгострокової тривалості не встановлено (ефект може тривати протягом року).

Усі ці методи є частиною медичних технологій, необхідних для досягнення утримання сечі. Оцінювання медичних технологій передбачає систематичне структуроване дослідження безпеки, клінічної ефективності та дієвості, а також аналіз ефективності витрат, організаційних, економічних, соціальних, правових та етичних наслідків поширення і використання медичних технологій, як нових, так і тих, що традиційно використовуються. Їхньою метою є якісне медичне обслуговування – обслуговування, при якому ресурси організуються таким чином, щоб з максимальною ефективністю і безпечністю задовольняти медико-санітарні потреби тих, хто найбільш за все потребує допомоги, проводити профілактику і лікування без непотрібних витрат і відповідно до вимог найвищого рівня [9]. Фактори, що відповідають за клінічну ефективність, дієвість та безпеку, – це тривалість ефекту після закінчення лікування, вплив на якість життя жінки та ускладнення лікування і параметри, які відповідають за використані витрати.

Незважаючи на значну кількість наукових публікацій щодо проблеми СНС у жінок, не можна її вважати повністю вирішеною, особливо стосовно прогнозування, обґрунтування вибору раціонального методу терапії з урахуванням найважливіших факторів, а також ефективності використовуваних консервативних методів лікування, оперативних втручань та післяопераційної реабілітації.

Отже, можна вважати, що раціоналізація вибору методу лікування жінок з СНС, наприклад, за рахунок формального аналітичного підходу, є завданням актуальним і дозволить вирішити важливе наукове завдання сучасної гінекології.

Мета дослідження: встановлення за допомогою методу визначення ієрархій Сааті раціонального варіанта лікування жінок з СНС на підставі вибору найкращої альтернативи серед таких трьох методів: середньоуретральний слінг, постійне використання засобів для утримання сечі, тренування м'язів тазового дна протягом не менше 3 міс.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Адаптація прогностичного алгоритму СААТІ до випадку вибору способу лікування жінок з СНС

Існування людини зумовлене взаємопов'язаною роботою окремих систем його організму: центральної нервової, дихальної, серцево-судинної систем, травного тракту, опорно-рухового апарату тощо. Кожна з таких систем є складною, тобто такою, що працює за низькою динамічними взаємопов'язаних механізмів. Адекватний математичний опис хоча б одного такого механізму

є дуже значною науковою проблемою. Тому можна стверджувати, що визначення поточного стану організму людини, тобто його діагностування, є результатом перебігу низки процесів, які складної, а на сьогодні – і неформалізуються.

У математиці для оперування такими процесами розроблені специфічні методи. До них належать функціонально-вартісні моделі, експертні методи, нейролінгвістичні методи та ін. Одним з найбільш поширених експертних варіантів є метод визначення ієрархій, або метод Сааті [10].

Зміст методу аналізу ієрархій Сааті полягає у наступному.

Визначають можливі стани k -складної системи, область існування якої Q : $k_j \in Q$. У межах області існування система може прийняти K дискретних станів: $j = 1, \dots, K$. Усі положення системи характеризуються однаковою низкою параметрів M : $m = 1 \dots M$.

Кожному положенню системи відповідає певний рівень ефективності її існування. Вирішується завдання щодо виявлення та чисельного обґрунтування стану, що відповідатиме максимальній ефективності існування системи, тобто виконується рівняння:

$$k_j = \beta_{mj} k_m \rightarrow \max, \quad (1)$$

$$k_l \in Q, j=1, \dots, K$$

де β_{mj} – пріоритет j -варіанта системи за m -критерієм;

k_m – пріоритет m -критерію.

Реалізація алгоритму (1) починається з надання чисельних значень результатам порівняння параметрів та визначення пріоритетів між ними. Спочатку обирається перелік впливових на стан системи параметрів. Основних правил два. По-перше, бажано, щоб до порівняння залучалися всі найбільш впливові на ефективність існування системи параметри. По-друге, всі параметри повинні бути незалежними один від одного.

Далі експертно попарно порівнюються обрані параметри між собою для визначення пріоритетів між ними. Результатом порівняння є присвоєння параметра певного чисельного значення. Порівняння здійснює експерт (група експертів) за простою альтернативою: краще – гірше чи за складною альтернативою: краще – однаково – гірше або гірше – однаково – краще – суттєво краще. Прийнятому рішення надається певне чисельне значення, наприклад: гірше – 0,5, однаково – 1,0, краще – 1,5. Може бути і більша кількість експертних суджень, наприклад, при рахуванні від найменш доцільного варіанта: «однаково» – 1 бал, «краще» – 3 бали, «суттєво краще» – 5 балів, «найкраще» – 7 балів. Усі експерти працюють незалежно. Але за однаковими правилами: однакові кількість і перелік можливих станів системи, а також впливових параметрів, однакові правила визначення результатів порівнювання.

Друга половина цього питання – складання матриці суміжності, яка є узагальненням результатів порівнювань, та її згортання. Матриця суміжності є квадратною. За вертикаллю та горизонталлю в однаковій послідовності розміщують порівнювальні параметри. Відповідно діагональ матриці є результатом порівнювання параметра із самим собою: діагональ заздалегідь буде одиничною. Результати порівнювання k_{ij} експертами i -параметра з k -параметром, $i, k \in M$, розміщують у матриці у точці перетину k -стовпця з i -рядком. Порівнювання виконане коректно у випадку, коли дотримується умова: якщо $A > B$, а $B > C$, то обов'язково $A > C$. Згортання такої квадратної матриці розміром $M \times M$ здійснюють у кожному рядку за правилом:

$$k_k = \sum_{j=1}^{j=M} k_{kj}, \quad (2)$$

тобто у кожному рядку всі результати порівнювань додають один до одного.

Отримуємо матрицю-рядок пріоритетів усіх M -параметрів. Якщо в оцінюванні брала участь група експертів, то виводять се-

редне значення пріоритету кожного параметра осереднюються зі значень всіх експертів за саме цим параметром.

Залишається визначитися з пріоритетами станів системи. Механізм їхнього визначення аналогічний визначенню пріоритетів параметрів. Послідовність дій залишається тою самою: визначається кількість станів системи, складається та згортається матриця суміжності станів. Особливість у тому, що матриця суміжності станів системи складається для кожного параметра окремо. Правило порівнювання: при порівнюванні ураховується вплив на стан системи тільки того параметра, за яким складається поточна матриця суміжності. Тобто кількість матриць суміжності положень системи дорівнює кількості параметрів, за якими здійснюється порівнювання. На виході отримуємо матриці-стовпчики пріоритетів положень системи з елементами k_{ji} .

Ієрархія кожного стану системи відносно інших її станів визначається наступним рівнянням:

$$k_j = \sum_{i=1}^I k_{ki} \cdot k_{ji}, \quad (3)$$

де j – номер стану системи, $j = 1, \dots, K$;

M – загальна кількість параметрів (часткових критеріїв ефективності), обраних для порівняння, $i = 1, \dots, M$.

Розрахунки при цьому проводять не з конкретними фізичними значеннями критеріїв, а з призначеними експертами абстрактними для них чисельними значеннями, результатами порівнянь. Відзначимо, що у цьому випадку мова йде вже не про оптимальний вибір, а тільки про раціональний (близький до оптимального). Таке положення є результатом призначення пріоритетів окремими експертами, точка зору яких завжди суб'єктивна. Певною мірою це обмеження компенсується кваліфікованим відбором експертів-фахівців, а також статистичним підходом до оброблення результатів порівняння.

Проведемо аналогію. Для випадку вибору методу лікування жінок з СНС обрані три різних методи: середньоуретральний слінг (1), постійне використання засобів для утримання сечі (2), тренування м'язів тазового дна протягом не менше 3 міс (3). Система – процес лікування, можливих станів три. Кожен з них характеризується такими параметрами: тривалість лікування до досягнення ефекту, ускладнення лікування, витрати на лікування, вплив на якість життя жінки, тривалість ефекту після закінчення лікування. Кількість параметрів, що характеризують ефективність лікування, п'ять. Для відпрацювання рекомендацій з визначення методу терапії застосовано анований підхід.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Прогностичні розрахунки за алгоритмом визначення ієрархій стану системи при виборі способу лікування жінок з СНС

Спочатку було спрощено завдання. Вирішували його не за правилом визначення ієрархій (двоетапні розрахунки), а за правилом визначення пріоритетів (одноетапні розрахунки) станів системи (у даному випадку – методів лікування СНС). Чисельні значення порівняльних оцінок обирали для триальтернативного випадку: більше/краще (1,5 бала) – дорівнює/однаково (1 бал) – менше/гірше (0,5 бала). У матриці суміжності за вертикаллю та горизонталлю в однаковому порядку розміщують номери варіантів подолання хвороби. Матриця суміжності квадратна. Варіант її заповнення виглядатиме так, як представлено на мал. 1.

i/j	1	2	3	k_{pi}
1	1	1,5	1,5	4
2	0,5	1	0,5	2
3	0,5	1,5	1	3

Мал. 1. Приклад заповнення таблиці суміжності

Правила складання таблиці суміжності:

1) послідовно порівнюють усі точки перетину рядка та стовпчика (1x1; 1x2; 1x3; 2x1; ...; 3x2; 3x3);

2) результати порівнювання крії обрані такими, що вони є триальтернативними: краще (1,5 бала) – однаково (1 бал) – гірше (0,5 бала). Експерт обирає певне з трьох значень за результатами порівнювання i - значення рядка з j - значенням стовпця на свій розсуд (за особистим досвідом, за літературними даними, за досвідом колег тощо);

3) порівняння i - значення рядка з j - значенням стовпця за умови $i = j$ дає 1;

4) якщо варіант 1 (1,5) кращий за варіант 2 (0,5), то обов'язково варіант 2 (0,5) завжди гірший за варіант 1 (1,5), тобто одинична діагональ матриці поділяє її на дві симетричні частини;

5) якщо варіант 1 кращий за варіант 2, а варіант 2 гірший за варіант 3, то обов'язково варіант 1 кращий за варіант 3;

6) якщо варіант 1 кращий за варіант 3, а варіант 3 кращий за варіант 2, то обов'язково варіант 1 кращий за варіант 2;

7) значення критерію раціональності k_j кожного j - варіанта визначають підсумовуванням результатів порівнювань у межах кожного рядка – за правилом згортання (2):

де i та j – номери рядка та стовпця матриці суміжності;

m – кількість стовпців.

$$k_j = \sum_{i=1}^K k_{ij}, \quad (4)$$

Відповідно до отриманих результатів розрахунків можна стверджувати, що найбільш доцільним варіантом лікування є середньоуретральний слінг ($k_{p1}=4$). Йому поступаються тренування м'язів тазового дна протягом не менше 3 міс ($k_{p3}=3$) та постійне використання засобів для утримання сечі ($k_{p2}=2$).

Повернімося до розрахунку критерію раціональності k_j за алгоритмом визначення ієрархії способів лікування, який дозволяє експертам приймати рішення більш обґрунтовано. Такий алгоритм базується на введенні вагових коефіцієнтів k_p , що характеризують основні фактори, параметри, які впливатимуть на кожний з варіантів лікування. У розрахунках орієнтуємося на рівняння (3).

Приклад вирішення ускладненого варіанта: є три варіанти подолання хвороби – середньоуретральний слінг (1), постійне використання засобів для утримання сечі (2), тренування м'язів тазового дна протягом не менше 3 міс (3). Їхніми основними загальними факторами, параметрами є такі:

- тривалість лікування,
- ускладнення лікування,
- витрати на лікування,
- вплив на якість життя жінки,
- тривалість ефекту після закінчення лікування.

Кількість параметрів, що характеризують ефективність лікування, п'ять.

У даному випадку послідовність дій є такою:

На першому етапі визначають пріоритети між основними загальними факторами, параметрами за допомогою складання матриці суміжності. Варіант її заповнення виглядатиме так, як представлено на мал. 2.

Пріоритети · параметрів

l_i	1	2	3	4	5	β_{ki}
1	1	0,5	1,5	0,5	0,5	4
2	1,5	1	1,5	0,5	1,5	6
3	0,5	0,5	1	0,5	0,5	3
4	1,5	1,5	1,5	1	1,5	7
5	1,5	0,5	1,5	0,5	1	5

Мал. 2. Приклад заповнення таблиці суміжності параметрів

1(тривалість лікування) 2 (ускладнення)

N	1	2	3	k_{pi}
1	1	0,5	1,5	3
2	1,5	1	1,5	4
3	0,5	0,5	1	2

3(витрати на лікування) 4(вплив на якість життя)

N	1	2	3	k_{pi}
1	1	0,5	0,5	2
2	1,5	1	0,5	3
3	1,5	1,5	1	4

5(тривалість ефекту після лікування)

N	1	2	3	k_{pi}
1	1	1,5	1,5	4
2	0,5	1	0,5	2
3	0,5	1,5	1	3

Мал. 3. Приклад заповнення таблиць сумісності між варіантами лікування за кожним з параметрів

Усі правила складання матриці сумісності ті самі, що й у попередньому випадку. Отримуємо матрицю-стовпчик пріоритетів параметрів. Найбільш важливим параметром є вплив на якість життя (7,0), оскільки заради покращання якості життя проводиться лікування. Найменш впливовим параметром є витрати на лікування (3,0) – як відносного для лікарів та пацієнтів.

На другому етапі складають матриці сумісності (правила їх складання залишаються тими самими) між варіантами лікування за кожним з параметрів. Приклад їхнього заповнення наведений на мал. 3.

Особливістю складання таких матриць є те, що у кожному випадку порівняння варіантів лікування здійснюють тільки за одним параметром – тим, за яким складається матриця.

Сведения об авторах

Федорова Дарья Михайловна – Кафедра акушерства, гинекологии и перинатологии Национальной медицинской академии последипломного образования имени П.Л. Шупика, 04112, г. Киев, ул. Дорогожицкая, 9; тел.: (067) 498-76-03. E-mail: d4987603@gmail.com

Слонов Михаил Юрьевич – Военно-дипломатическая Академия имени Е. Березняка, 04050, г. Киев, ул. Ю. Ильенко, 81. E-mail: slonovmu@gmail.com

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Abrams P., et al. 5th International Consultation on Incontinence, Paris, February 2012. – P.27-32.
2. Guidelines on urinary incontinence / F.C. Burkhard (Chair), J.L.H.R. Bosch, F. Cruz [et al.] // EAU Guidelines. 2018. <https://uroweb.org/guideline/urinary-incontinence>
3. Ghoniem, G.M., et al. A randomized controlled trial of duloxetine alone, pelvic floor muscle training alone, combined treatment and no active treatment in women with stress urinary incontinence. J Urol. 2005. P. 173: 1647. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15821528>
4. Mid-urethral sling operations for stress urinary incontinence in women / A.A. Ford, L. Rogerson, J.D. Cody [et al.] // Cochrane Database Syst Rev. 2017 Jul 31;7:CD006375.
5. Surgical Treatment of Female Stress Urinary Incontinence (SUI): AUA/SUFU Guideline (2017). [https://www.auanet.org/guidelines/stress-urinary-incontinence-\(sui\)-guideline](https://www.auanet.org/guidelines/stress-urinary-incontinence-(sui)-guideline)
6. Serati M., et al. Tension-free Vaginal

Третій етап – визначення ієрархії к_j варіантів лікування за формулою:

$$k_j = \sum_{i=1}^M k_{ki} k_{ij} = k_1 k_{j1} + k_2 k_{j2} + k_3 k_{j3} + k_4 k_{j4} + k_5 k_{j5}. \quad (5)$$

Проводимо розрахунки за цим рівнянням. Результати будуть такими:

$$k_{p1} = 4 \times 3 + 6 \times 2 + 3 \times 2 + 7 \times 3,5 + 5 \times 4 = 74,5,$$

$$k_{p2} = 4 \times 4 + 6 \times 3 + 3 \times 3 + 7 \times 2 + 5 \times 2 = 67,$$

$$k_{p3} = 4 \times 2 + 6 \times 4 + 3 \times 4 + 7 \times 3,5 + 5 \times 3 = 83,5.$$

Ситуація змінилася. Найбільш раціональним є саме тренування м'язів тазового дна протягом не менше 3 міс ($k_{p2}=83,5$), йому поступають середньоуретральний слінг ($k_{p1}=74,5$) та постійне використання засобів для утримання сечі ($k_{p3}=67$).

Питання, що виникає під час реалізації алгоритму: де взяти впливові на стан системи параметри? Їх визначають за особистим досвідом, рекомендаціями у науково-методичній літературі, є логіко-функціональний підхід із забудовою діаграми функцій системи. Як правило, вистачає звичайних логічних міркувань. Вимогою до вибору параметрів є їхня взаємна незалежність, наприклад, недопустимим є випадок одночасного вибору параметра «час лікування» та параметрів «час одужання», «час знаходження на лікарняному ліжку» тощо.

ВИСНОВКИ

Досвід проведених розрахунків та практичного лікування жінок з СНС дозволяє зробити наступні висновки:

- аналітичний підхід до визначення ієрархій методів лікування жінок з СНС є достатньо точним й доказовим та кількісно доводить пріоритети лікувальної тактики;
- адекватна реалізація методу визначення пріоритетів варіантів лікувальної тактики жінок з СНС передбачає правильний і повний набір впливових параметрів;
- точність даного методу може бути підвищена за рахунок використання його не для всіх пацієнтів разом, а для окремих груп пацієнтів, розподілених за певними ознаками (наприклад, віком, профорієнтацією, попереднім анамнезом тощо);
- даний метод може бути індивідуалізований для кожної особи за її віковими, анамнестичними, соціальними показниками.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19821297>

9. Наказ МОЗ України від 20.07.2011 № 427 «Про затвердження Єдиного термінологічного словника (Глосарій) з питань управління якості медичної допомоги» http://old.moz.gov.ua/ua/portal/dn_20110720_427.html

10. Saaty T. L. Concepts, Theory and Techniques: Rank Generation, Preservation and Reversal in the Analytic Hierarchy Process. Decision Sciences. 1987. Vol. 18. P. 157–177.

Стаття поступила в редакцію 12.11.2019

Оцінка хронічних запальних захворювань органів малого таза у жінок як фактора ризику виникнення гострого неускладненого пієлонефриту

М.В. Мітченко

ДУ «Інститут урології НАМН України», м. Київ

Мета дослідження: вивчення поширеності хронічних запальних захворювань органів малого таза (ХЗЗОМТ) у жінок репродуктивного віку, хворих на гострий неускладнений пієлонефрит (ГНП), та клінічних особливостей перебігу пієлонефриту для подальшого обґрунтування персоналізованої терапії із впливом на всі джерела інфекції.

Матеріали та методи. Обстежено урологом та гінекологом 246 жінок репродуктивного віку, хворих на ГНП та супутні ХЗЗОМТ. Додатково до початку антибактеріальної терапії проводили зскрібки зі слизових оболонок сечівника, каналу шийки матки а та змиви із піхви. Застосовано комплекс методів мікробіологічної діагностики: культуральний, культурально-ферментативний та молекулярно-генетичний.

Результати. У хворих на ГНП та супутні ХЗЗОМТ встановлено високий показник інфікування сечових і статевих шляхів молекулами – 69,5% та 67,5% відповідно. Молекули частіше виявляли у сечових шляхах в асоціації з класичними бактеріями (45,1%), а в статевих – у монокультури (44,7%). Важливо, що у 65,8% випадків спостерігався збіг ідентифікованих збудників за таксономічною належністю, що свідчить про причетність цих збудників до розвитку запального процесу як у статевих, так і сечових шляхах. Запропонована схема обстеження з обов'язковим невідкладним визначенням збудників статевих інфекцій дозволила встановити, що після стандартного урологічного лікування більш ніж дві третини хворих вимагають додаткової антибактеріальної терапії, спрямованої на ерадикацію із сечових та статевих шляхів молекулів як патогенетичної ланки розвитку та рецидивування інфекцій сечових шляхів.

Заключення. Одержані результати дозволили обґрунтувати необхідність додаткової терапії, спрямованої на ерадикацію молекулів, і запропонувати алгоритм мікробіологічної діагностики щодо виявлення етіологічних чинників ГНП, розробити і впровадити новий підхід до лікування: персоналізовану антимікробну терапію із впливом на всі джерела збудників у сечових і статевих шляхах.

Ключові слова: гострий неускладнений пієлонефрит, жінки репродуктивного віку, хронічні запальні захворювання органів малого таза, молекули, лікування.

Estimation of chronic inflammatory diseases of the pelvic organs in women as a risk factor of acute uncomplicated pyelonephritis

M. V. Mitchenko

The objective: to study the prevalence of chronic inflammatory diseases of the pelvic organs (CIDPO) in women of reproductive age with acute uncomplicated pyelonephritis (AUP), and clinical peculiarities of pyelonephritis further justification for personalized therapy exposure to all sources of infection.

Materials and methods. The survey was conducted by a urologist and gynecologist of 246 women of reproductive age with AUP and concomitant CIDPO. In addition, before the start of antibacterial therapy, material was collected: scrapings of the mucous membranes of the urethra, cervical canal, and vaginal washings. The complex of methods of microbiological diagnostics has been applied: cultural, culture-enzymatic, molecular-genetic.

Results. In patients with AUP and concomitant CIDPO, a high rate of infections by the mollicutes was detected in urinary and genital tracts – 69.5% and 67.5%, respectively. Mollicutes were more frequently found in the urinary tract in association with classical bacteria (45.1%), and in the genital tract – in monoculture (44.7%). Importantly, in 65.8% of cases, there was a coincidence of identified pathogens by taxonomic affiliation, indicating that these pathogens are involved in the development of the inflammatory process in both the genital and urinary tracts. The proposed scheme, with the obligatory identification of pathogens of genital infections, allowed to establish that after standard urological treatment, more than two-thirds of patients require additional antibacterial therapy aimed at eradication of urinary and genital tracts of the mollicutes as pathogenic pathogens.

Conclusion. The obtained results have allowed to substantiate the need for additional therapy aimed at eradication of mollicutes and to propose an algorithm of microbiological diagnostics to identify the etiological factors of AUP, to develop and implement a new approach to treatment: personalized antimicrobial therapy on all source of pathogens in the urinary and genital tracts.

Key words: acute uncomplicated pyelonephritis, women of reproductive age, chronic inflammatory diseases of the pelvic organs, mollicutes, treatment.

Оценка хронических воспалительных заболеваний органов малого таза у женщин как фактора риска возникновения острого неосложненного пиелонефрита

Н.В. Митченко

Цель исследования: изучение распространенности хронических воспалительных заболеваний органов малого таза (ХВЗОМТ) у женщин репродуктивного возраста с острым неосложненным пиелонефритом (ОНП) и клинических особенностей течения пиелонефрита для дальнейшего обоснования персонализированной терапии с воздействием на все источники инфекции.

Материалы и методы. Обследовано урологом и гинекологом 246 женщин репродуктивного возраста, больных ОНП и сопутствующими ХВЗОМТ. Дополнительно до начала антибактериальной терапии проводили соскобы со слизистых оболочек мочеиспускательного канала, канала шейки матки, смывы из влагалища. Применен комплекс методов микробиологической диагностики: культуральный, культурально-ферментативный, молекулярно-генетический.

Результаты. У больных с ОНП и сопутствующими ХВЗОМТ установлен высокий показатель инфицированности мочевых и половых путей молликутами – 69,5% и 67,5% соответственно. Молликуты чаще обнаруживали в мочевых путях в ассоциациях с классическими бактериями (45,1%), а в половых – в монокультуре (44,7%). Важно, что в 65,8% случаев наблюдалось совпадение идентифицированных возбудителей по таксономической принадлежности, что свидетельствует о причастности этих возбудителей к развитию воспалительного процесса как в половых, так и мочевых путях. Предложенная схема обследования с обязательным определением возбудителей половых инфекций позволила установить, что после стандартного урологического лечения более чем две трети больных требуют дополнительной антибактериальной терапии, направленной на эрадикацию из мочевых и половых путей молликутов как патогенетического звена развития и рецидивирования инфекций мочевых путей.

Заключение. Полученные результаты позволили обосновать необходимость дополнительной терапии, направленной на эрадикацию молликутов, и предложить алгоритм микробиологической диагностики по выявлению этиологических факторов ОНП, разработать и внедрить новый подход к лечению: персонифицированную антимикробную терапию с воздействием на все источники возбудителей в мочевых и половых путях.

Ключевые слова: острый неосложненный пиелонефрит, женщины репродуктивного возраста, хронические воспалительные заболевания органов малого таза, молликуты, лечение.

Проблема лікування хворих на гострий неускладнений пієлонефрит (ГНП) набуває особливої значущості у жінок репродуктивного віку, які у більшості випадків страждають на хронічні запальні захворювання органів малого таза (ХЗЗОМТ) [1, 2]. Чільне місце в етіології інфекцій сечових шляхів (ІСШ) посідають умовно-патогенні ентеробактерії, переважно кишкова паличка, та стафілококи. У 15–30% хворих бактеріальний збудник не ідентифікується, що не виключає можливості трансформації класичних бактерій у L-форми, а також участі «атипових» бактерій [3]. Окремими авторами наголошується, що мінімум чверть хворих на ІСШ жінок мали три та більше епізоди рецидиву хвороби [4].

Значного поширення серед дорослого населення набули інфекції, що передаються статевим шляхом (ІПСШ), які здатні ініціювати та обтяжувати перебіг запального процесу не тільки статевих, а й сечових шляхів [5]. Виявлення чинників інфекційного генезу як у сечових, так і у статевих шляхах і застосування відповідної терапії сприяло впливу на всі джерела інфекції [1, 6].

Відомо, що із сечі хворих виділяють молікути – мікоплазми та уреаплазми, які тропні до слизових оболонок як статевих, так і сечових шляхів. Останні здатні до тривалої персистенції у статевих шляхах і відрізняються від «класичних бактерій» відсутністю клітинної оболонки та внутрішньоклітинним паразитуванням, що є характерним для вірусів. Відсутність в останніх клітинної оболонки пояснює неефективність антибіотиків з бактерицидним механізмом дії, які широко застосовують при гострому пієлонефриті. Одночасно фторхінолони як представники бактериостатичних антибіотиків демонструють недостатню ефективність щодо молікутів. Але традиційно мікробіологічну діагностику гострого пієлонефриту проводять із визначенням лише класичних бактерій [3].

Ураховуючи актуальність і значущість зазначеної проблеми є нагальним вдосконалення клінічної та мікробіологічної діагностики інфекційно-запальних процесів нирок, сечових й, одночасно, статевих шляхів у жінок, щоб окреслити нові підходи до лікування хворих на ГНП. Не викликає сумніву, що вирішення проблеми інфекційно-запальних захворювань як сечової, так і статеві систем у жінок репродуктивного віку лежить у площині об'єднання зусиль урологів, гінекологів, мікробіологів.

Мета дослідження: вивчення поширеності ХЗЗОМТ у жінок репродуктивного віку, хворих на ГНП, та клінічних особливостей перебігу пієлонефриту для подальшого обґрунтування персоніфікованої терапії із впливом на всі джерела інфекції.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Дослідження проведено у відділі запальних захворювань та лабораторії мікробіології, вірусології та мікології ДУ «Інститут урології НАМН України». У 246 жінок, хворих на ГНП, застосовано новий підхід до визначення джерел інфікування біологічного матеріалу, що досліджувався. Додатково хворих

обстежив гінеколог. Крім забору середньої порції сечі проводили зскрібки зі слизових оболонок сечівника, каналу шийки матки та змиви із піхви. Важливо, що хворих обстежували уролог та гінеколог до початку антибактеріальної терапії.

Для підвищення ефективності мікробіологічної діагностики застосовано комплекс сучасних методів визначення етіологічного чинника захворювання: культуральний (для ідентифікації класичних бактерій); культурально-ферментативний (для виявлення мікоплазм і уреаплазм); молекулярно-генетичний (для ампліфікації ДНК молікутів у полімеразній ланцюговій реакції).

З урахуванням анамнезу захворювання хворих розподілено на три групи.

До I групи увійшли пацієнтки, що уперше захворіли на ГНП, до II групи – жінки з уперше діагностованим ГНП та хронічним рецидивним циститом, до III групи включені хворі з діагнозом рецидивного ГНП.

Одержані клінічні та лабораторні показники формалізовано і виділено три варіанти клінічного перебігу: легкий, середньої тяжкості та тяжкий.

За результатами мікробіологічної діагностики хворих розподілено на чотири групи:

- до 1-ї групи увійшли жінки, у яких визначали тільки класичні бактерії;
- до 2-ї групи – хворі, у сечі та зскрібках із сечівника яких ідентифікували бактерії разом із молікутами;
- до 3-ї групи – жінки з наявністю тільки молікутів;
- у хворих 4-ї групи не було ідентифіковано зазначених вище збудників.

Для статистичного аналізу використали програми Statistica 12 (розробник – StatSoft, Inc). Застосовано метод описової статистики із розрахунком абсолютної кількості пацієнтів, стандартної помилки середнього значення (m) і розподілу останніх у відсотках (%). Статистичну значущість відмінностей між показниками визначали за t -критерієм Стьюдента. Порівняння величин виконували з таблицями спряженості через обчислення критерію χ^2 Пірсона і визначенням числа ступенів свободи (df) [7]. Статистично значущим вважали рівень $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Вік хворих на ГНП становив від 18 до 49 років (середній вік – 25,6 року). Переважну більшість (85,0%) становили жінки віком 18–30 років, що відповідає молодому, найбільш сексуально активному віку (табл. 1).

Комплексна мікробіологічна діагностика засвідчила високий показник інфікування хворих на ГНП: 91,9% – у сечових (226 хворих) та 84,5% – у статевих (208 обстежених) шляхах. Класичні бактерії були ідентифіковані в сечових шляхах у двох третин хворих – 67,5% (166 жінок) і лише в однієї третини – у статевих шляхах – 36,9% (91 хвора).

Таблиця 1

Розподіл хворих на ГНП жінок за віком

Вік, роки	n (%)	Середній вік, M±m
18–30	209 (85,0±2,3)	22,9±0,24
31–40	19 (7,7±1,7) *	35,3±0,62
41–50 та більше	18 (7,3±1,6) *	46,9±0,90

Примітка. * – $p < 0,05$ порівняно з жінками віком 18–30 років.

Таблиця 2

Частота ХЗЗОМТ у хворих на ГНП залежно від варіанта клінічного перебігу, анамнезу захворювання та результатів мікробіологічної діагностики, n (%)

Показник	Загалом	Захворювання			
		Вагініт	ЕШМ	Ендоцервіцит	Сальпінгіт
Загальна група, n=246	211 (85,8)	170 (69,1)	122 (49,6)	49 (19,9)	81 (32,9)
Анамнез ГНП					
I група, n=109	94 (86,2)	72 (66,0)	55 (50,5)	18 (16,5)	27 (24,8) * $\chi^2=6,42$; df=1 $p=0,011$
II група, n=51	44 (86,3)	39 (76,5)	31 (60,8)	8 (15,7)	18 (35,3)
III група, n=86	74 (86,4)	60 (69,8)	36 (41,9)	23 (26,7)	36 (41,9)
Варіант клінічного перебігу					
Легкий, n=105	92 (87,6)	75 (71,4)	62 (59,0)	25 (23,8)	29 (27,6)
Середньої тяжкості, n=90	76 (84,4)	58 (64,4)	37 (41,1) ▽ $\chi^2=6,23$; df=1 $p=0,012$	17 (18,9)	33 (36,7)
Тяжкий, n=51	44 (86,3)	38 (74,5)	23 (45,1)	7 (13,7)	19 (37,3)
Мікробіологічна діагностика сечових шляхів					
Бактерії, n=55	48 (87,3)	37 (67,3)	28 (50,9)	12 (21,8)	21 (38,2)
Бактерії + молекути, n=111	95 (85,6)	75 (67,6)	48 (43,2)	15 (13,5)	41 (36,9)
Молекути, n=60	53 (88,3)	46 (76,7)	35 (58,3)	18 (30,0)	16 (26,7)
Збудники не виявлені, n=20	16 (80,0)	13 (65,0)	11 (55,0)	4 (20,0)	3 (15,0)

Примітка. $p < 0,05$ щодо хворих III групи (*), із легким ВКП (▽).

Серед бактерій превалювала кишкова паличка: 46,7% випадків виявлення у сечових та 22,0% – у статевих шляхах. Установлено факт існування вогнищ інфікування молекутами (*M. hominis* та/або *Ureaplasma spp.*) сечових та статевих шляхів хворих на ГНП жінок – 69,5% та 67,5% випадків відповідно. У сечових шляхах молекути частіше знаходилися в асоціаціях з бактеріями (45,1% випадків), а у статевих – у монокультури (44,7%). Серед молекул превалювали уреоплазми: 63,8% у сечових та 62,6% – у статевих шляхах. За результатами ПЛР визначено, що переважала *U. parvum* – 50,4% випадків (*U. urealyticum* – 17,0%) у сечових та 46,9% проти 15,6% – у статевих шляхах відповідно. Важливо, що збіг показників інфікованості молекутами сечових і статевих шляхів констатували у 162 (65,8%) хворих, що підтверджувало наявність джерела цієї інфекції у статевих шляхах.

Значна інфікованість молекутами сечових і статевих шляхів, задокументована під час маніфестації запального процесу, пов'язана із різким підвищенням показника мікробного

числа збудників на тлі температурної реакції, яка характерна для гострого пієлонефриту. Загальновідомо, що гіпертермія є класичною провокацією при обстеженні хворих на ПСШ. Висхідний механізм поширення інфекції забезпечує їхню появу у сечі. Традиційно ж такі хворі отримують рекомендацію пройти гінекологічне обстеження планово після виписки зі стаціонару та закінчення призначеної урологом антибактеріальної терапії.

Отже, доведено значну інфікованість та подібність за таксономічною належністю збудників у сечових і статевих шляхах хворих на ГНП, що підкреслює наявність джерела інфекції у статевих шляхах обстежених жінок. Цей факт підтверджує висунуту гіпотезу, що у хворих на ХЗЗОМТ, зумовлені молекутами, останні виступають постійним джерелом інфікування сечових шляхів та нирок.

Проведено аналіз частоти ХЗЗОМТ у хворих на ГНП. Більшість пацієнток (54,9 %) відзначали наявність таких симптомів: свербіж, неприємний запах від статевих органів,

появу вагінальних виділень, диспареунію. Анамнестично підтверджені фактори ризику появи ІПСШ: сексуально активний вік (до 25 років), незаміжня, відсутність бар'єрної контрацепції, зміна сексуального партнера за останні три місяці. Наявність від одного до чотирьох супутніх ХЗЗОМТ визначено у 85,8% обстежених, у більшості випадків (75,4%) – у стадії загострення. Домінували вагініт – 69,1%, ерозія шийки матки (ЕШМ) – 49,6% та хронічний сальпінгіт – 32,9%.

Отже, стає зрозумілим, що відсутність одночасного гінекологічного лікування унеможлиблює ефективне запобігання рецидивам сечових інфекцій і несе загрозу повторного висхідного інфікування сечового міхура і верхніх сечових шляхів. ХЗЗОМТ, зумовлені молекулами та їхніми асоціаціями з класичними бактеріями, є постійним джерелом інфікування нирок та сечових шляхів із використанням механізмів транслокації збудника як висхідним шляхом, так і гематогенно чи лімфогенно.

Розраховано також частоту ХЗЗОМТ залежно від анамнезу захворювання, варіанта клінічного перебігу пієлонефриту та результатів мікробіологічної діагностики (табл. 2). Зі статистично значущою різницею у пацієнток III групи за умови рецидивного перебігу ГНП найчастіше його загострення супроводжувалося загостренням хронічного сальпінгіту порівняно з хворими I групи, у яких ГНП діагностували уперше. Ерозію шийки матки найчастіше фіксували під час перебігу захворювання середньої тяжкості порівняно із легким.

Відсутність зв'язку таксономічної належності збудників та ретроспективних даних анамнезу захворювання нашої думку, що гострий неускладнений бактеріальний пієлонефрит на тлі інфікованості мікоплазмами – це початок рецидивного перебігу ГНП у майбутньому. Оскільки лікування хворих на ГНП згідно з протоколом МОЗ України не враховує високий ступінь інфікованості мікоплазмами та уреоплазмами сечових та статевих шляхів, подальша персистенція цих збудників призводить до рецидивного перебігу пієлонефриту. Це підтверджено при подальшому спостереженні за хворими, які не отримували спрямованої протиуреоплазмової та протимікоплазмової терапії після атаки пієлонефриту [8].

Отже, для удосконалення ефективності лікування хворих на гострий пієлонефрит та з метою попередження рецидивів

слід урахувати як збудників запального процесу нирок не тільки класичні бактерії, а й молекути. Важливими є результати виявлення високої інфікованості та подібності за таксономічним походженням спектра збудників у сечових шляхах та статевих органах, що підкреслює наявність джерела інфекції у статевих органах й відповідно потребує одночасного лікування жінок, хворих на гострий пієлонефрит, урологом та гінекологом.

Одержані результати дозволили обґрунтувати необхідність додаткової терапії, спрямованої на ерадикацію молекул, і запропонувати алгоритм мікробіологічної діагностики щодо виявлення етіологічних чинників ГНП, розробити і впровадити новий підхід до лікування: персоніфіковану антимікробну терапію із впливом на всі джерела збудників у сечових та статевих шляхах.

ВИСНОВКИ

1. Для підвищення ефективності мікробіологічної діагностики у хворих на гострий неускладнений пієлонефрит та супутні хронічні запальні захворювання органів малого таза важливим є комплексне застосування наступних методів: культурального, культурально-ферментативного та молекулярно-генетичного з дослідженням біологічного матеріалу як із сечових, так і статевих шляхів до початку антимікробної терапії.

2. У жінок, хворих на гострий неускладнений пієлонефрит, встановлено високий показник інфікованості сечових та статевих шляхів молекулами – 69,5% та 67,5% відповідно, що свідчить про причетність цих збудників до розвитку запального процесу як у статевих, так і сечових шляхах. Молекути частіше виявляли у сечових шляхах в асоціації з класичними бактеріями (45,1%), а в статевих – у монокультури (44,7%). Важливо, що у 65,8% випадків спостерігався збіг ідентифікованих збудників за таксономічною належністю.

3. Запропонована схема обстеження з обов'язковим невідкладним визначенням збудників статевих інфекцій дозволила встановити, що після стандартного урологічного лікування більш ніж дві третини хворих потребують додаткової антибактеріальної терапії, спрямованої на ерадикацію із сечових та статевих шляхів молекул як патогенетичної ланки розвитку та рецидивування інфекцій сечових шляхів.

Сведения об авторе

Митченко Николай Викторович – Отдел воспалительных заболеваний ГУ «Институт урологии НАМНУ», 04053, г. Киев, ул. В. Винниченко, 9а; тел.: (067) 408-43-04. E-mail: kulibasukr@ukr.net

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Ромащенко О.В., Білоголовська В.В., Лебідь Л.О. та ін. Комплексна терапія хронічного пієлонефриту у жінок репродуктивного віку // Педіатрія, акушерство та гінекологія. – 2008. – № 1. – С. 85–87.
2. Степанова Н.М. Етіологія, топічна діагностика та лікування інфекцій сечової системи: Автореф. дис. ... докт. мед. наук: 14.01.37 – Нефрологія. – К., 2008. – 40 с.
3. Косова І.В. Роль урогенітальних інфекцій в етіології циститів і необструктивних пієлонефритів у жінок: Автореф. дис. ... канд. мед. наук по спец. 14.00.40 – Урологія. – М., 2005. – 28 с.
4. Nseir W., Farah R., Mahamid M. et al. Obesity and recurrent UTI in premenopausal women // J. Infect. Dis. – 2015. – № 41. – Р. 32–35.
5. Данилов Е.Ю. Урогенітальні мікоплазми (mycoplasma hominis, ureaplasma urealyticum) у жінок с інфекціями, передаваними статевим шляхом // Ж. акушерства і жіночих хвороб. – 2007. – 56 (2). – С. 67–71.
6. Кульчавеня Е.В., Бреусов А.А. Ефективність комплексної терапії жінок, хворих на хронічний цистит, асоційований з внутріклеточними інфекціями // Урологія. – 2010. – № 4. – С. 25–29.
7. Гржибовський А.М. Аналіз номінальних даних (незалежні спостереження) // Екологія людини. – 2008. – № 6. – С. 58–68.
8. Руденко А.В., Пасечніков С.П., Митченко М.В. та ін. Оцінка комбінованої терапії у жінок, хворих на гострий неускладнений пієлонефрит, за наявності інфікованості молекулами сечових та статевих шляхів. Повідомлення 1. Клініко-мікробіологічні дослідження // Урологія. – 2017. – Т. 21, № 4. – С. 13–20.

Стаття поступила в редакцію 06.12.2019

Критерії діагностики інфекційного ураження нижніх сечовивідних шляхів та органів малого таза

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

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

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

³МЛ «ДІЛА», м. Київ

Інфекції сечовивідних шляхів посідають третє місце за поширеністю після респіраторних і шлунково-кишкових інфекцій. Фактично бактеріальні інфекції сечовивідних шляхів є найбільш частою причиною як внутрішньолікарняних, так і позалікарняних інфекцій у пацієнтів. Запальні захворювання органів малого таза (ЗЗОМТ) – це інфекційні запальні захворювання верхніх відділів жіночих статевих шляхів. Окрім того, інфекція може поширюватися і на черевну порожнину. Класичними пацієнтками з високим ризиком виникнення ЗЗОМТ у першу чергу є жінки з кількома статевими партнерами та наявністю незахищених статевих контактів.

Ключові слова: уретрит, ЗЗОМТ, лабораторна діагностика, ПЛР, культуральне дослідження.

Criteria for the diagnosis of infectious lesions of the lower urinary tract and pelvic organs

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

Urinary tract infections are the third most prevalent in humans after respiratory and gastrointestinal infections. In fact, bacterial infections of the urinary tract are the most common cause of both hospital and community hospital infections in patients.

Pelvic inflammatory diseases (PID) are infectious inflammatory diseases of the upper female genital tract. In addition, the infection can also spread to the abdomen. The classic patient with a high risk of developing a PMTCT is, first and foremost, a woman with multiple sexual partners and unprotected sex.

Key words: urethritis, PID, laboratory diagnostics, PCR, cultural research.

Критерии диагностики инфекционного поражения нижних мочевыводящих путей и органов малого таза

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

Инфекции мочевыводящих путей занимают третье место по распространенности после респираторных и желудочно-кишечных инфекций. Фактически бактериальные инфекции мочевыводящих путей являются наиболее частой причиной как внутрибольничных, так и внебольничных инфекций у пациентов.

Воспалительные заболевания органов малого таза (ВЗОМТ) – это инфекционные воспалительные заболевания верхних отделов женских половых путей. Кроме того, инфекция может распространяться и на брюшную полость. Классическими пациентками с высоким риском возникновения ВЗОМТ в первую очередь являются женщины с несколькими половыми партнерами и наличием незащищенных половых контактов.

Ключевые слова: уретрит, ВЗОМТ, лабораторная диагностика, ПЦР, культуральное исследование.

У даному огляді наведені рекомендації Американського товариства з інфекційних хвороб та Американського товариства з мікробіології 2018 року [1], а також Європейської асоціації урологів 2019 року [2] щодо застосування клінічно значущих лабораторних досліджень, які важливі для встановлення етіологічного діагнозу інфекцій сечовивідних шляхів та запальних захворювань органів малого таза (ЗЗОМТ).

Уретрит

Симптоми запалення сечовивідного каналу зазвичай подібні до симптомів циститу, проте вони зумовлені різними інфекційними збудниками. Нижче наведені рекомендації, що ґрунтуються на огляді декількох європейських національних рекомендацій та узгоджуються з настановами CDC (Centers for Disease Control and Prevention) щодо інфекцій, що передаються статевим шляхом (ІПСШ) [3–7].

Епідеміологія, етіологія та патогенез

З клінічної точки зору, гонорейний уретрит повинен бути диференційований від негонококового уретриту. Інфекція поширюється статевим шляхом. Збудниками хвороби можуть бути *Neisseria gonorrhoeae*, *Chlamydia trachomatis*, *Mycoplasma genitalium* та *Trichomonas vaginalis* [8–14].

Збудники або залишаються позаклітинно на епітеліальному шарі, або проникають в епітелій (*N. gonorrhoeae* та *C. trachomatis*) і спричиняють піогенну інфекцію. Збудники уретриту – хламідії та гонококи – можуть поширюватися далі через сечостатевий тракт, призводячи до захворювання на цервіцит, ендометрит та сальпінгіт у жінок або епідидиміт у чоловіків [15–17].

Симптомами уретриту є слизово-гнійні або гнійні виділення, альгурія, дизурія та свербіж сечівника. Однак багато інфекцій сечівника перебігають безсимптомно.

Рекомендації Європейської асоціації урологів щодо діагностичного оцінювання уретриту 2019 року [2]

1. Виявлення більше 5 лейкоцитів у полі зору при мікроскопії уретральних виділень або уретрального мазка, а також гонококів, що розташовані внутрішньоклітинно, як грамнегативні диплококи, свідчить про гонококовий уретрит [18].

2. Лабораторне виявлення збудників хламідіозу та гонореї у першій порції сечі має проводитись за допомогою методу ампліфікації нуклеїнових кислот (МАНК), що лежить в основі полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР) [19]. Культуральний метод виявлення *N. gonorrhoeae* в основному призначений для оцінювання терапії та моніторингу розвитку стійкості до сучасного лікування.

Таблиця 1

Лабораторна діагностика інфекційних агентів, які спричиняють уретрит

Поширені збудники	Метод діагностики	Біологічний матеріал
<i>Chlamydia trachomatis</i>	ПЛР	- Сеча - Вагінальний та/або уретральний зшкрібок - Ендоцервікальний зшкрібок
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	ПЛР	- Сеча - Вагінальний та/або уретральний зшкрібок - Ендоцервікальний зшкрібок
<i>Trichomonas vaginalis</i>	ПЛР	- Сеча - Вагінальний та/або уретральний зшкрібок - Ендоцервікальний зшкрібок
	Культуральний*	- Мазок із заднього склепіння піхви - Сеча

Примітка. * – Система культивування InPouch TV (BioMed Diagnostics, США) дозволяє негайно оглянути мазок та отримати подальший ріст культури на високоселективному середовищі.

3. У всіх хворих на уретрит і при підозрі на можливість інфікування статевим шляхом основним у діагностиці є виявлення патогенних організмів [17].

У табл. 1 наведені діагностичні дослідження, що використовуються для ідентифікації збудників, які спричиняють уретрити [1].

Рекомендації Американського товариства з інфекційних хвороб та Американського товариства з мікробіології щодо виявлення *Chlamydia trachomatis* та *Neisseria gonorrhoeae* у діагностиці уретритів [1]

Щорічний скринінг *Chlamydia trachomatis* та *Neisseria gonorrhoeae* (ураховуючи локальну епідеміологію та ризик) проводять у:

1. Сексуально активних жінок у віці ≤ 25 років та вагітних.
2. Жінок віком понад 25 років з такими виявленими факторами ризику:
 - новий сексуальний партнер
 - кілька сексуальних партнерів
 - партнер з ППШ
 - непостійне використання презервативів у моногамних стосунках
 - попередні або співіснуючі ППШ
 - комерційний секс, вживання наркотичних засобів.

Для лабораторної діагностики *C. trachomatis* та *N. gonorrhoeae* ПЛР-метод є кращим для виявлення через підвищену чутливість зі збереженням специфічності серед населення з низьким рівнем поширеності (вагітні пацієнтки) та можливості скринінгу на неінвазивний зразок сечі [20]. Вагінальні мазки у жінок та сечі у чоловіків є кращими джерелами зразків.

Чоловікам, які мають секс з чоловіками, рекомендується ректальне та орофарингеальне дослідження.

Інфекція, спричинена *Trichomonas vaginalis*, призводить до наслідків, подібних до *C. trachomatis* та *N. gonorrhoeae*, включаючи перинатальні ускладнення, а також сприйнятливості до інфікування ВІЛ та ВПЛ [1].

Mycoplasma genitalium є визнаним збудником негонококового уретриту і нехламідійного негонококового уретриту у чоловіків, а також цервіциту та запалення органів малого таза у жінок. Від 15 до 25% інфекцій можуть бути спричинені цим мікроорганізмом [21, 22]. Метод ПЛР може бути найкращим варіантом для виявлення *M. genitalium* через проблеми з культуральним дослідженням [23, 24].

Запальні захворювання органів малого таза (ЗЗОМТ)

Захворювання органів малого таза – це спектр розладів з різною локалізацією інфекції у статевих шляхах, репродуктивних органах (матка, маткові труби та яєчники), що включає будь-який поодинокий або комбінований процес, такий, як

ендометрит, тубооваріальний абсцес та сальпінгіт [1]. Інфекції, що спричиняють ЗЗОМТ, можуть передаватися статевим шляхом, мають найбільшу частоту захворюваності у віці 15–25 років і є головною причиною безплідності у жінок [25].

ППШ важко ідентифікувати, коли у пацієнтів спостерігаються легкі або неспецифічні симптоми. Виявлення симптомів під час фізикального дослідження (болісність при рухомості шийки матки), а також наявність інших критеріїв (підвищена температура тіла або слизово-гнійні виділення) підвищує специфічність та позитивну прогностичну цінність лабораторних досліджень. Обсяг обстеження залежить від клінічної тяжкості захворювання, оцінки епідеміологічного ризику та від використання інвазивних процедур, таких, як лапароскопія та/або біопсія ендометрія. Культуральні дослідження, проведені на зразках, які не є асептично зібраними (кюретаж каналу шийки матки та стінок порожнини матки), мають обмежену корисність у виявленні етіологічного чинника ЗЗОМТ.

У цитологічних мазках часто можна помітити *Actinomyces spp.*, який входить до складу нормальної мікрофлори. *Actinomyces spp.* у минулому асоціювався з внутрішньоматковими засобами (ВМС), він є дуже рідкісним, і зазвичай його виявляють найчастіше у двох випадках: якщо у пацієнтки є інфекція під час введення ВМС та якщо ВМС залишається встановленою більше рекомендованого терміну (як правило, 5 років) [26].

Пацієнти з підозрою на ЗЗОМТ потребують лабораторного обстеження на *Chlamydia trachomatis*, *Neisseria gonorrhoeae* та ВІЛ [27].

Клінічними проявами післяпологового ендометриту можуть бути висока температура тіла ($\geq 38,0^{\circ}\text{C}$), біль у животі, біль у матці та брудні лохії [1]. Зазвичай поліетіологічна інфекція найчастіше спостерігається у жінок із незапланованим кесаревим розтином через неможливість швидкого введення антибіотиків [1]. Післяпологовий ендометрит можна зменшити шляхом тестування та лікування симптоматичного бактеріального вагінозу у пізніх термінах вагітності, що пов'язано з передчасними та тривалими пологами.

Обстеження, які б дозволили виявити етіологічний чинник під час діагностики ЗЗОМТ та післяпологового ендометриту, наведені у табл. 2 [1].

Є необхідність виділити окремо лабораторні методи діагностики у спеціальних групах населення [1].

У вагітних пацієнток регулярно проводять обстеження на ВІЛ, сифіліс, поверхневий антиген гепатиту В, а також відповідно до рекомендацій Американського товариства з інфекційних хвороб та Американського товариства з мікробіології 2018 року – на *C. trachomatis* та *N. gonorrhoeae* (якщо вони знаходяться у групі високого ризику).

Лабораторна діагностика збудників запальних захворювань органів малого таза [1]

Поширені збудники	Метод діагностики	Оптимальний біологічний матеріал
Анаероби, Ентеробактерії, ентерококи, стрептококи групи А і В, Mycoplasma, Actinomyces spp.*	- Фарбування за Грамом - Культуральні дослідження	- Ендоетрій - Вміст тубооваріального абсцесу та/або вміст маткових труб
	гістологічне дослідження з імуногістохімічним маркером CD 138 для підтвердження хронічного ендоетриту	Біоптат ендоеетрії
Neisseria gonorrhoeae, Chlamydia trachomatis**, Trichomonas vaginalis, Mycoplasma genitalium	ПЛР	- Сеча - Вагінальний та/або уретральний зшкрібок - Ендоцервікальний зшкрібок
ВІЛ	Серологічне дослідження	Сироватка, плазма

Примітки: * – Actinomyces spp. є рідкісною причиною виникнення ЗЗМТ; ** – у пацієнток з пізнім післяпологовим ендоеетритом розглядають хронічні та/або безсимптомні інфекції, що передаються статевим шляхом, такі, як Chlamydia trachomatis.

Пацієнток із симптомами, які страждають на вагіноз / вагініт, слід обстежити на бактеріальний вагіноз та *Trichomonas vaginalis* [1].

Обстеження на стрептокок групи В (СГВ) повинно відбуватися на 35–37-у тижнях гестації, досліджуючи ректовагінальний мазок.

Медична лабораторія ДІЛА для скринінгу пропонує дослідження «Стрептокок групи В, *Streptococcus agalactiae*,

посів з антибіотикограмою», яке виконується з використанням бульйону з антибіотиками для селективного збагачення стрептококів групи В (BioMerieux, Франція) та хромогенного поживного середовища Strepto B Agar (BioMerieux, Франція).

Наявність бактеріурії з СГВ у жінок свідчить про підвищений ризик передачі СГВ новонародженим.

Пропозиції Медичної лабораторії ДІЛА для оцінювання інфекційного ураження нижніх сечовивідних шляхів та органів малого таза

Дослідження	Біологічний матеріал
Хламідіоз, Chlamydia trachomatis, ДНК методом REAL TIME ПЛР, якісне	- Зшкрібок з уретри
Мікоплазмоз, Mycoplasma genitalium, ДНК методом REAL TIME ПЛР, якісне	- Зшкрібок з каналу шийки матки
Гонорея, Neisseria gonorrhoeae, ДНК методом REAL TIME ПЛР, якісне	- Мазок із заднього склепіння піхви
Трихомоніаз, Trichomonas vaginalis (InPouch TV)	- Сеча
Стрептокок групи В, Streptococcus agalactiae, посів з антибіотикограмою	- Мазок із заднього склепіння піхви - Сеча
Бактеріальний вагіноз, Скринінг бактеріального вагінозу - кількісн., Діагностика бактеріального вагінозу - кількісн.	- Зшкрібок з піхви та прямої кишки
	- Мазок із заднього склепіння піхви

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», Медицинская лаборатория «ДІЛА», 01042, г. Киев, б-р Дружбы Народов, 19

ORCID: 0000-0002-3003-3650

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Michael Miller J., Matthew J. Binnicker, Sheldon Campbell, et al. A Guide to Utilization of the Microbiology Laboratory for Diagnosis of Infectious Diseases: 2018 Update by the Infectious Diseases Society of America and the American Society for Microbiology. CID 2018:67 (15 September).
2. Bonkat (Chair) G., Bartoletti R.R., Bruyere F., et al. EAU Guidelines on Urological Infections. European Association of Urology 2019.
3. Workowski, K.A., et al. Sexually Transmitted Disease Treatment Guidelines. Center for Disease Control, 2015.
4. Del Rio C, et al. Update to CDC's Sexually Transmitted Diseases Treatment Guidelines, 2010: Oral cephalosporins no longer a recommended treatment for gonococcal infections. MMWR, 2012. 61: 590.

5. Bremer V, et al. Gonorrhoea in adults and adolescents AWMF S2k guidelines. 2013. Nr. 059/004.
6. Plettenberg, A. STI – Sexually transmitted infections (Article in German). Ifi-Card, 2nd Edition June 2014.
7. Horner, P.J., et al. 2016 European guideline on the management of nongonococcal urethritis. Int J STD AIDS, 2016. 27: 928.
8. Wetmore, C.M., et al. Demographic, behavioral, and clinical characteristics of men with nongonococcal urethritis differ by etiology: a case-comparison study. Sex Transm Dis, 2011. 38: 180.
9. Borchardt, K.A., et al. Prevalence of Trichomonas vaginalis in a male sexually transmitted disease clinic population by interview, wet mount microscopy, and the InPouch TV test. Genitourin Med, 1995. 71: 405.
10. Busolo, F., et al. Detection of Mycoplasma genitalium and Chlamydia trachomatis DNAs in male patients with urethritis using the polymerase chain reaction. New Microbiol, 1997. 20: 325.
11. Evans, B.A., et al. Racial origin, sexual behaviour, and genital infection among heterosexual men attending a genitourinary medicine clinic in London (1993-4). Sex Transm Infect, 1998. 74: 40.
12. Krieger, J.N. Trichomoniasis in men: old issues and new data. Sex Transm Dis, 1995. 22: 83.
13. Ito, S., et al. Male non-gonococcal urethritis: From microbiological etiologies to demographic and clinical features. Int J Urol, 2016. 23: 325.
14. You, C., et al. The first report: An analysis of bacterial flora of the first voided urine specimens of patients with male urethritis using the 16S ribosomal RNA gene-based clone library method. Microb Pathog, 2016. 95: 95.
15. Haggerty, C.L., et al. Risk of sequelae after Chlamydia trachomatis genital infection in women. J Infect Dis, 2010. 201 Suppl 2: S134.
16. Witkin, S.S., et al. Detection of Chlamydia trachomatis by the polymerase chain reaction in the cervixes of women with acute salpingitis. Am J Obstet Gynecol, 1993. 168: 1438.
17. Workowski, K.A., et al. Sexually transmitted diseases treatment guidelines, 2015. MMWR Recomm Rep, 2015. 64: 1.
18. Swartz, S.L., et al. Diagnosis and etiology of nongonococcal urethritis. J Infect Dis, 1978. 138: 445.
19. Papp, J.R., et al. Recommendations for the Laboratory-Based Detection of Chlamydia trachomatis and Neisseria gonorrhoeae – 2014. MMWR Recomm Rep. 2014. 63: 1.
20. Centers for Disease Control and Prevention. Sexually transmitted disease treatment guidelines. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2015; 64:1–135.
21. Munson E, Bykowski H, Munson KL, et al. Clinical laboratory assessment of Mycoplasma genitalium transcription-mediated amplification using primary female urogenital specimens. J Clin Microbiol 2016; 54:432–8.
22. Tan L. Clinical and diagnostic challenge of antimicrobial resistance in Mycoplasma genitalium. MLO Med Lab Obs 2017; 2017:8–12.
23. Centers for Disease Control and Prevention. Sexually transmitted disease treatment guidelines. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2015; 64:1–135.
24. Augenbraun MH, McCormack W. Urethritis. In: Bennett JE, Dolin R, Blaser MJ, eds. Mandell, Douglas, and Bennett's principles and practice of infectious diseases. 8th ed. Vol 1. Philadelphia, PA: Elsevier, 2014.
25. Soper D. Infections of the female pelvis. In: Bennett JE, Dolin R, Blaser MJ, eds. Mandell, Douglas, and Bennett's principles and practice of infectious diseases. 8th ed. Vol 1. Philadelphia, PA: Elsevier, 2014.
26. Westhoff C. IUDs and colonization or infection with Actinomyces. Contraception 2007; 75(6 Suppl):S48–50.
27. Chan PA, Robinette A, Montgomery M, et al. Extragenital infections caused by Chlamydia trachomatis and Neisseria gonorrhoeae: a review of the literature. Infect Dis Obstet Gynecol 2016. doi:10.1155/2016/5758387.
28. Girardet RG, Lahoti S, Howard LA, et al. Epidemiology of sexually transmitted infections in suspected child victims of sexual assault. Pediatrics 2009; 124:79–86.

Статья поступила в редакцию 24.12.2019

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

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



ЛЬВІВСЬКИЙ МЕДИЧНИЙ ФОРУМ

07-09 квітня

26

ПАЛАЦ МИСТЕЦТВ
(вул.Коперника, 17)

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
- Всеукраїнської асоціації клінічної хімії та лабораторної медицини
- Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького
- Львівське обласне товариство неврологів
- Львівський міський дитячий алегологічний центр
- Львівський осередок ВГО «Асоціації перинатологів України»
- Львівський осередок Української асоціації фахівців ультразвукової діагностики
- Осередок рентгенологів Львівщини
- КНП «Міська дитяча клінічна лікарня м. Львова»

ПАРТНЕРИ ФОРУМУ:



ПАРТНЕР ВИСТАВКИ:



Інформаційні партнери:



ОРГАНІЗАТОР ФОРУМУ:



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;
- Фармацевтичні препарати;
- Сучасна клініка та послуги;
- Медичний одяг, засоби санітарії та дезінфекції

В рамках виставки:

- V спеціалізована експозиція «Реабілітація»
- V спеціалізована експозиція «Медичний туризм»

ОСНОВНІ ЗАХОДИ ФОРУМУ:

- 07 КВІТНЯ** Міжнародна науково-практична конференція «НЕВРОЛОГІЧНА ПАТОЛОГІЯ – НОВІ ТЕНДЕНЦІЇ В ДІАГНОСТИЦІ ТА ЛІКУВАННІ З ПОЗИЦІЇ МІЖДИСЦИПЛІНАРНОГО ПІДХОДУ»
- 07 КВІТНЯ** Науково-практична конференція «АКТУАЛЬНІ АСПЕКТИ ДІЯЛЬНОСТІ МЕДИЧНИХ ЛАБОРАТОРІЙ В УМОВАХ РЕФОРМУВАННЯ МЕДИЧНОЇ ГАЛУЗІ. СКЛАДОВІ ЗАБЕЗПЕЧЕННЯ ЯКОСТІ ЛАБОРАТОРНИХ ПОСЛУГ»
- 08 КВІТНЯ** Всеукраїнська науково-практична конференція «РЕПРОДУКТИВНІ АСПЕКТИ ГІНЕКОЛОГІЧНОЇ ПАТОЛОГІЇ»
- 08 КВІТНЯ** Міжнародна науково-практична конференція «СУЧАСНІ АСПЕКТИ ФІЗИЧНОЇ ТА РЕАБІЛІТАЦІЙНОЇ МЕДИЦИНИ»
- 08 КВІТНЯ** Семінар «НОВІ ТЕХНОЛОГІЇ В ПРОМЕНЕВІЙ ДІАГНОСТИЦІ»
- 09 КВІТНЯ** Всеукраїнська науково-практична конференція «ДИТЯЧА АЛЕРГОЛОГІЯ ВЧОРА, СЬОГОДНІ І ЗАВТРА»
- 09 КВІТНЯ** ПРАКТИЧНИЙ МАЙСТЕР-КЛАС ПО НОВІТНІМ ТЕХНОЛОГІЯМ В ГАЛУЗІ РЕАБІЛІТАЦІЇ

www.galexpo.com.ua/galmed
www.facebook.com/Lviv.Medical.Forum/

Диклоберл®

diclofenac sodium



93,9%*

«Золотий» стандарт
проти запальної
терапії!¹

- Збалансований інгібітор ЦОГ^{2**}
- Більша ефективність, ніж у селективного інгібітора ЦОГ-2 мелоксикама³
- Показує однакову переносимість в порівнянні з селективним інгібітором ЦОГ-2 мелоксикамом⁴
- Не впливає на метаболізм хряща^{5**}
- Можливість індивідуального підбору дози⁶
- Наявність ін'єкційної форми, ретардних капсул та ректальних свічок⁶

*** інгібування простагландину E₂⁷**

Інформація про рецептурний лікарський засіб для професійної діяльності спеціалістів в галузі охорони здоров'я.

Фармакотерапевтична група. Нестероїдні протизапальні та протиревматичні засоби. Код АТХ M01A B05.

Склад:

Супозиторії: 1 супозиторій містить диклофенаку натрію 100 мг або 50 мг;
Ампули: 1 мл розчину для ін'єкцій містить 25 мг (1 ампула містить 3 мл розчину для ін'єкцій, що дорівнює 75 мг диклофенаку натрію);

Капсули: 1 капсула тверда пролонгованої дії містить диклофенаку натрію 100 мг.

Показання. Запальні і дегенеративні форми ревматизму: ревматоїдний артрит, анкілозуючий спонділіт, остеоартрит, включаючи спонділоартрит. Больові синдроми з боку хребта. Ревматичні захворювання позасуглобових м'язів і 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® N75).

Протипоказання. Кровотеча або перфорація шлунково-кишкового тракту в анамнезі, пов'язана з попереднім лікуванням не стероїдними протизапальними засобами (НПЗЗ). Активна форма виразкової хвороби/кровотечі або рецидивна виразкова хвороба/кровотеча в анамнезі (два або більше окремих епізоди встановленої виразки або кровотечі). Гостра пептична виразка, а також загострення виразкової хвороби або шлунково-кишкової кровотечі в анамнезі. Гіперчутливість до діючої речовини або до будь-якого іншого компонента препарату. Високий ризик розвитку післяопераційних кровотеч, незгортання крові, порушення гемостазу, гемопетичних порушень чи цереброваскулярних кровотеч. Печінкова недостатність. Ниркова недостатність. Застійна серцева недостатність (NYHA II-IV). Ішемічна хвороба серця у пацієнтів, які мають стенокардію, перенесений інфаркт міокарда та інше. Проктит (для форми Диклоберл® супозиторії 50 та 100 мг).

Спосіб застосування та дози. Початкова доза зазвичай становить 100-150 мг на добу. При невиражених симптомах, а також при тривалій терапії достатньо дози 75-100 мг/добу (Диклоберл® супозиторії та ретард). Добову дозу розподілити на 2-3 прийоми (супозиторії). Препарат Диклоберл® N75, розчин для ін'єкцій, не застосовують більше ніж 2 дні. У разі необхідності лікування можна продовжити капсулами ретард або супозиторіями Диклоберл®. У тяжких випадках (наприклад, колики) добову дозу можна збільшити до двох ін'єкцій по 75 мг, між якими дотримуються інтервалу у кілька годин (по одній ін'єкції в кожну сідницю). Як альтернативу 75 мг розчину для ін'єкцій можна комбінувати з іншими лікарськими формами препарату Диклоберл® (наприклад супозиторіями) до максимальної сумарної добової дози 150 мг диклофенаку натрію.

Побічні реакції. Біль у грудях, набряки, інфаркт міокарда, інсульт, порушення кровотворення (анемія, лейкопенія, тромбоцитопенія, панцитопенія, агранулоцитоз), головний біль, сонливість, нечіткість зору та диплопія, шум у вухах, нудота, блювання, діарея, незначні кровотечі, диспепсія, метеоризм, спазми шлунку, утворення виразок, гастрит, стоматит, запор, панкреатит, екзантема, екзема, еритема, реакції гіперчутливості, такі як шкірний висип та свербіж, алергічний васкуліт, астма, підвищення рівня трансаминаз у крові, психотичні реакції, депресія, тривожність, нічні жахливі сновидіння, безсоння та інше.

За повною детальною інформацією звертайтеся до інструкції для медичного застосування лікарського засобу, затвердженої наказом МОЗ (Диклоберл® N75 №1554 від 05.07.2019, Диклоберл® супозиторії 100 мг від 18.02.2015 №76 та 50 мг від 18.02.2015 №76, Диклоберл® ретард 100 мг від 03.03.2015 №105). Перед призначенням обов'язково уважно прочитайте інструкцію для медичного застосування лікарського засобу.

Виробник Диклоберл® супозиторії 50 мг та 100 мг, Диклоберл® ретард 100 мг: Берлін-Хемі АГ, Глінкер Вег 125, 12489 Берлін, Німеччина.

Виробник Диклоберл® N75: А.Менаріні Мануфактурінг Логістікс енд Сервісес С.р.Л. Виа 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, Velicitat 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. Інструкції для медичного застосування препарату (Диклоберл® N75 №1554 від 05.07.2019, Диклоберл® супозиторії 100 мг від 18.02.2015 №76 та 50 мг від 18.02.2015 №76, Диклоберл® ретард 100 мг від 03.03.2015 №105). Широкий вибір лікарських форм та дозувань.

7. A Van Hecken, J Schwartz, M Depre, I De Lepeleire, A Dallob, W Tanaka, K Wynants, A Buntinx, J Amout, PH Wong, DL 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**